



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Estudi d'incidència, prevalença i característiques clíniques de la malaltia de Kawasaki a Catalunya

Judith Sánchez Manubens

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



ESTUDI D'INCIDÈNCIA, PREVALENCIA I CARACTERÍSTIQUES CLÍNIQUES DE LA MALALTIA DE KAWASAKI A CATALUNYA

Tesi presentada per

Judith Sánchez Manubens

Per obtenir el títol de doctor/a per la Universitat de Barcelona

Dirigida per:

Dr. Jordi Anton López

Programa de doctorat Medicina

Universitat de Barcelona

(2016)



ÍNDEX i ABREVIACIONS

ÍNDEX

	Pàg.
1. Introducció	8
a. Definició i clínica	9
b. Diagnòstic	12
c. Epidemiologia	13
d. Etiologia i patogènia	16
e. Tractament	18
f. Escales d'avaluació de resistència a tractament amb immunoglobulina	19
g. Estudis epidemiològics en reumatologia pediàtrica	20
2. Hipòtesi	23
3. Objectius	25
a. Objectius principals	26
b. Objectius secundaris	26
4. Metodologia	27
a. Obtenció de dades	28
b. Marc ètic de l'estudi	29
c. Definició de casos	30
1. Criteris d'inclusió	30
2. Criteris d'exclusió	31
d. Tractament estadístic dels resultats	32
5. Resultats	33
a. Registre de casos i taxes d'incidència	34
1. Registre de casos	34
2. Distribució d'incidència	34
3. Retard entre debut i diagnòstic de la malaltia	34
4. Antecedents familiars i taxes de recurrència	36
5. Distribució estacional	35
b. Característiques dels pacients i paràmetres de laboratori	36
1. Distribució per gèneres i subtipus de malaltia	37
2. Edat al diagnòstic	37
3. Distribució geogràfica dels pacients	39
4. Distribució ètnica dels pacients	42

5. Característiques clíniques al debut	42
6. Dades de laboratori al debut	43
7. Nivells de NT-proBNP al debut	44
8. Troballes cardiològiques al debut	44
c. Associació entre troballes analítiques i alteracions cardiològiques	44
d. Associació entre troballes clíniques i alteracions analítiques	48
e. Associació entre troballes clíniques i alteracions cardíques	52
f. Associació entre edat al diagnòstic i alteracions cardíques	58
g. Necessitats d'hospitalització i seguiment	59
h. Plans de tractament	60
i. Aplicació de l'escala d'Egami a la població estudiada	64
1. Comparació entre característiques clíniques entre pacients responedors i no responedors a IGIV	64
2. Comparació entre característiques analítiques entre pacients responedors i no responedors a IGIV	66
3. Aplicació de l'escala d'Egami	67
6. Discussió	71
a. Registre de casos i taxes d'incidència	72
1. Registre de casos	72
2. Distribució d'incidència	73
3. Retard entre debut i diagnòstic de la malaltia	74
4. Antecedents familiars i taxes de recurrència	74
5. Distribució estacional	75
b. Característiques dels pacients i paràmetres de laboratori	75
1. Distribució per gèneres i subtipus de malaltia	75
2. Edat al diagnòstic	76
3. Distribució geogràfica dels pacients	76
4. Distribució ètnica dels pacients	78
5. Característiques clíniques al debut	79
6. Dades de laboratori al debut	79
7. Nivells de NT-proBNP al debut	80
8. Troballes cardiològiques al debut	80
c. Associació entre troballes analítiques i alteracions cardiològiques	81
	81

d. Associació entre troballes clíniques i alteracions analítiques	
e. Associació entre troballes clíniques i alteracions cardíaques	82
f. Associació entre edat al diagnòstic i alteracions cardíaques	82
g. Necessitats d'hospitalització i seguiment	82
h. Plans de tractament	83
i. Aplicació de l'escala d'Egami a la població estudiada	85
1. Comparació entre característiques clíniques entre pacients responedors i no responedors a IGIV	85
2. Comparació entre característiques analítiques entre pacients responedors i no responedors a IGIV	85
3. Aplicació de l'escala d'Egami	86
j. Estudi d'incidència, prevalença i característiques clíniques de la malaltia de Kawasaki a Catalunya	87
7. Conclusions	89
8. Bibliografia	91
9. Resum estructurat	103
10. Agraïments	108
11. Llistat de taules, figures i annexos	112
a. Taules	113
b. Figures	115
c. Annexos	116
12. Carta del director	117
13. Annexos	119
- Annex 1. Quadern de recollida de dades	120
- Annex 2. Carta d'acceptació i article generat per la tesi	128
- Annex 3. Certificat CEIC	135
- Annex 4. Anàlisi estadístic	136

LLISTAT ABREVIACIONS (per ordre alfabètic)

AINE. *Antiinflamatoris no esteroïdals*

ALT. *Alanina aminotransferasa*

AST. *Aspartat aminotransferasa*

ARCO. *Drets d'Accés, Rectificació, Cancel·lació i Oposició*

CEIC. *Comitè d'ètica d'investigacions clíniques*

CI. *Interval de confiança*

GGT. *Gammaglutamil transpeptidasa*

GWAS. *Estudis d'associació genòmica*

IDESCAT. *Institut d'Estadística de Catalunya*

IGIV. *Immunoglobulina intravenosa*

MK. *Malaltia de Kawasaki*

NT-proBNP. *Pèptid pro B-natriurètic amino-terminal*

OR. *Odds ràtio*

PCR. *Proteïna C Reactiva*

QRD. *Quadern de recollida de dades*

VIH. *Virus de la immunodeficiència humana*

Vs. *Versus*

VSG. *Velocitat de sedimentació globular*

SD. *Desviació estàndard*

INTRODUCCIÓ

1. INTRODUCCIÓ

a. Definició i clínica

La MK és una vasculitis sistèmica aguda i autolimitada d'etiologia desconeguda que es presenta predominantment en lactants i nens petits (menors de 5 anys). Descrita per primera vegada al Japó l'any 1967 per Tomisaku Kawasaki, ara se sap que es produeix en pacients de totes les ètnies i edats[1,2].

La MK es caracteritza per febre alta, afectació cutània i mucosa amb inflamació de petits i mitjans vasos que, característicament, produeix aneurismes a les artèries coronàries, essent aquesta la complicació més freqüent de la malaltia. Els símptomes de la MK inclouen febre alta durant més de 5 dies de duració i afectació sistèmica amb exantema cutani polimorf, típicament a la zona perianal (Figures 1 i 2), i limfadenopaties. Es presenta també injecció conjuntival bilateral no purulenta (Figura 3), llengua de gerd i fissuració o ulceració labial (Figura 4), i, a nivell de les extremitats, edema i eritema en la fase aguda que, a partir de la segona setmana de malaltia, es converteix en descamació important de mans i peus (Figura 5).

Figures 1 i 2. Exantema típic de la malaltia de Kawasaki



Figura 3. Injecció conjuntival no purulenta



Figura 4. Afectació de la mucosa oral



Figura 5. Descamació a mans típica a partir de la segona setmana de malaltia



A part dels signes clàssics de la malaltia, poden aparèixer altres símptomes, sobretot a la fase aguda de la malaltia. Els pacients típicament presenten irritabilitat i poden desenvolupar artràlgies i/o artritis i afectació de via aèria superior. Un terç dels pacients poden desenvolupar manifestacions gastrointestinals com hidrops de la bufeta biliar[3], dolor abdominal, vòmits o diarrea. Altres símptomes menys freqüents són la disúria o piúria estèril, la pneumonitis, l'afectació ocular en forma d'uveïtis[4], les convulsions o la meningitis asèptica[1,2]. També es pot produir un quadre d'hipertensió intracranial amb papil·ledema bilateral secundari[4,5] i s'han descrit alguns casos d'hipoacúcia neurosensorial, generalment reversible[6,7].

En alguns pacients, a més, la resposta inflamatòria sistèmica que es genera per la MK pot ser tant important, que pot desembocar en un procés de síndrome d'activació macrofàgica amb afectació multisistèmica i risc vital[8,9].

Les complicacions més importants de la MK són les cardíques, que poden incloure la disfunció valvular, les arítmies, la miocarditis, la pericarditis i, fins i tot, el tamponament pericàrdic en fase aguda[2]. En la fase de convalescència, els aneurismes coronaris són la complicació cardíaca més freqüent de la MK i poden aparèixer fins en un 25% dels pacients no tractats, constituint la causa més freqüent de cardiopatia adquirida en els països desenvolupats. Els aneurismes coronaris poden desencadenar infracció miocàrdica o mort sobtada en l'adolescència i l'edat adulta si no són detectats i tractats precoçment[10,11]. En els darrers anys, a més, s'ha postulat que els pacients que han patit una MK durant la infància tenen major risc cardiovascular degut a un procés d'aterosclerosi accelerada durant l'edat adulta, tant en aquells pacients amb seqüeles coronaries com els que no[12].

Darrerament s'han identificat diversos factors pronòstics per a la MK com ara el sexe masculí, l'edat menor de 12 mesos o major dels 8 anys, l'inici del tractament després dels 10 dies de febre i certes alteracions analítiques (elevació de reactants de fase aguda, anèmia, hipoalbuminèmia, leucocitosi o plaquetopènia), els quals s'associen a major risc d'afectació coronària i per tant a pitjor pronòstic a curt i llarg termini[13–15]. També s'ha descrit que nivells

elevats de pèptid pro B-natriurètic amino-terminal (NT-proBNP) es correlacionen amb major risc de patir la malaltia i de que aquesta sigui més agressiva[16,17].

b. Diagnòstic

Per al diagnòstic de MK clàssica o complerta és necessària la presència de febre durant més de 5 dies i com a mínim, 4 dels següents signes o símptomes:

- 1) Injecció conjuntival bilateral no exsudat iva.
- 2) Canvis en la mucosa orofaríngia, incloent hiperèmia o fissuració labial, llengua de gerd i hiperèmia faríngia.
- 3) Canvis en les extremitats, incloent eritema i/o edema de mans i peus i/o descamació periungueal.
- 4) Exantema polimorf no vesicular.
- 5) Adenopatia cervical única de més d'1.5cm.

La MK incompleta és aquella en la qual no es compleixen tots els criteris diagnòstics i és més freqüent en lactants i nens petits fent que en aquest subgrup de pacients la malaltia sigui més difícil de diagnosticar. Per aquest motiu, s'hauria de plantejar la realització d'ecocardiografia en tots els lactants menors de 6 mesos que presentin febre de més d'una setmana d'evolució sense una etiologia establerta. La MK atípica és aquella que, tot i complir els criteris diagnòstics, presenta clínica que normalment no es presenta en la malaltia, com per exemple l'afectació renal o abdominal[2].

No existeixen proves de laboratori específiques per a la MK. Tot i així, existeixen diverses alteracions analítiques que poden ajudar al diagnòstic[18] (Taula 1). Les anàlisi de sang poden mostrar elevació de reactants de fase aguda com la proteïna C reactiva (PCR) i la velocitat de sedimentació globular (VSG) (sovint >100mm/h) i anèmia normocítica i normocròmica. La trombocitosi (nombre de plaquetes que pot assolir 1mil·lió/mm³) apareix típicament a partir de la segona o tercera setmana des del debut de la malaltia. Altres troballes de laboratori inclouen l'elevació dels enzims hepàtics (aspartat aminotransferasa – AST, alanina aminotransferasa – ALT i gammaglutamil transpeptidasa – GGT)[19], alteracions en el

perfil lipídic (disminució dels valors de colesterol i lipoproteïnes d'alta densitat i elevació de triglicèrids)[20], hipoalbuminèmia, hiponatrèmia i/o hiperbilirrubinèmia. Les anàlisi d'orina poden mostrar piúria estèril i al líquid cefaloraquídi es pot evidenciar meningitis asèptica amb pleocitosi però nivells de glucosa i proteïnes normals.

Taula 1. Exploracions complementàries que poden ajudar al diagnòstic

Prova complementària	
Analítica	<ul style="list-style-type: none"> - Leucocitosi > 15000/mm³ amb neutrofilia - Anèmia normocítica normocròmica - Trombocitosis > 450000/mm³ - PCR > 40 mg/dL - VSG > 40 mm/h - Elevació ALT, AST, GGT i ferritina - Albúmina < 3 g/dL
Sediment orina	<ul style="list-style-type: none"> - Piúria estèril (>10 leucòcits/camp amb urocultiu negatiu)
Test ràpid estreptococ	<ul style="list-style-type: none"> - Negatiu
Ecografia abdominal	<ul style="list-style-type: none"> - Hidrops de la bufeta biliar
Exploració oftalmològica	<ul style="list-style-type: none"> - Signes d'uveïtis anterior
Ecocardiografia	<ul style="list-style-type: none"> - Miocarditis - Insuficiència mitral - Alteracions del ritme cardíac - Aneurismes coronaris - Hiperrefringència coronària

c. Epidemiologia

La MK és lleugerament més freqüent en el sexe masculí (relació nen:nena, 1.5-1.7:1) i en la majoria de les sèries el 80% dels casos es donen en infants entre 6 mesos i 4 anys[21,22]. Alguns articles, però, també descriuen casos en nens més grans, els quals tenen més risc de complicacions cardiovasculars relacionades principalment amb un diagnòstic més tardà[23]. També s'ha descrit la malaltia en nounats[24,25], adults[10,26] i pacients amb

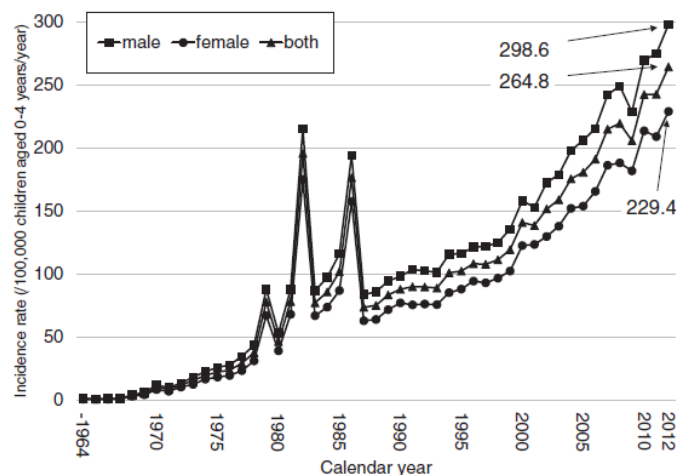
infecció pel virus de la immunodeficiència humana (VIH)[27]. En estudis realitzats al Japó i als Estats Units, s'ha evidenciat una taxa de recurrència de la MK al voltant del 3% i una proporció de casos amb antecedents familiars de MK de l'1%[28]. El risc de recurrència entre bessons s'estima del 13%[29,30].

També s'ha evidenciat certa estacionalitat en l'aparició i l'agrupament dels casos de MK, presentant pics més importants de malaltia durant l'hivern i l'inici de la primavera[31,32]. Aquesta variabilitat estacional i el fet que sigui més freqüent en les poblacions asiàtiques, avala la teoria de que l'etiologia de la MK és multifactorial amb una participació important de factors ambientals encara no identificats sobre individus genèticament predisposats.

La MK s'ha descrit en més de 60 països amb incidències i prevalences molt diferents segons el país, essent els països de l'Extrem Orient els que presenten les incidències més elevades de malaltia.

El país amb major incidència de MK és Japó, amb una incidència anual que ha augmentat fins a 264.8 per 100,000 nens <5 anys al 2012[33]. En aquest país és on es va descriure el primer cas al 1967 i des de llavors la seva prevalença ha seguit una corba ascendent any rere any (Figura 6). També al Japó s'hi han registrat 3 pics epidèmics majors, a l'abril 1979 (6700 casos), al maig de 1982 (16100 casos) i al març de 1986 (14700 casos) i que, fins el moment, no s'han reproduït en cap altre país[32].

Figura 6. Evolució de la incidència al Japó (imatge extreta de Makino et al, 2015 [33])



Altres països asiàtics com Corea del Sud[34], Mongòlia[35] o la Xina[36,37] han registrat incidències de MK que oscil·len entre els 55.1/100,000 menors de 5 anys a la província de Beijing i els 113.1/100,000 infants menors de 5 anys a Corea. Aquestes incidències són força menors que la descrita al Japó però molt superiors a les registrades en els països europeus, Estats Units[38] o Austràlia[39].

A un estudi realitzat a Estats Units[38] entre els anys 1997 i 2000, es va trobar una incidència global de MK de 20.6 per 100000 nens menors de 5 anys a partir de les taxes globals d'hospitalització per a aquesta malaltia. A més, es va registrar una incidència major entre els pacients amb ascendència asiàtica o de les illes del Pacífic (32.5/100,000 <5 anys), avalant la importància de la predisposició genètica en el desenvolupament de la malaltia.

A Europa, els estudis publicats mostren incidències encara més baixes que les obtingudes als Estats Units. Els països amb menor nombre de malalts per MK són els escandinaus, amb incidències que oscil·len entre 4.9 per 100,000 menors de 5 anys a Dinamarca[40] fins 7.2/100,000 menors de 5 anys a Finlàndia[41]. Els estudis realitzats a Regne Unit[42] o els Països Baixos[43] mostren incidències similars.

Entre els països de la conca mediterrània, destaca un estudi francès[44] amb una incidència de 9 per cada 100,000 menors de 5 anys entre els anys 2005 i 2006, i un estudi israelià més recent[45], que mostra una incidència global de 6.4 per cada 100,000 menors de 5 anys per al període d'estudi entre 1996 i 2009. En aquest darrer estudi, a més, es detecta un augment de la incidència entre els infants de sexe masculí des de 5.8 casos per cada 100,000 nens els anys 1996-1998 fins a 11.9 per cada 100,000 infants en el moment de la finalització de l'estudi. D'altra banda també existeixen estudis retrospectius realitzats a Itàlia[46], Grècia[47] i Turquia[48] que presenten característiques epidemiològiques similars a les descrites en altres països mediterranis.

A Espanya els estudis epidemiològics existents sobre MK[49–52] es basen en sèries de casos clínics i revisions retrospectives, no existint estudis poblacionals prospectius. Un dels més recents es va realitzar entre 1999 i 2002 en alguns hospitals de Madrid[52] i mostrava una incidència de MK de 15.1 casos per cada 100,000 infants menors de 5 anys.

d. Etiologia i patogènia

L'etiologia de la MK és desconeguda tot i que les característiques clíniques de laboratori i epidemiològiques suggereixen un origen o desencadenant infecciós. Encara que s'han postulat diverses teories, fins el moment, no s'ha pogut identificar cap agent etiològic. No s'ha trobat associació amb l'exposició a cap fàrmac o tòxic ni relació amb la resposta a un super-antígen. Per altra banda, l'activació del sistema immune és una característica evident de la MK i diversos estudis estan analitzant les concentracions de citocines proinflamàtores en els pacients amb MK; el seu coneixement pot conduir a una millor teràpia antiinflamatòria en el futur[53–55].

A través de l'estudi de mostres extretes de casos de mort per MK s'han pogut fer progressos en el coneixement de l'etiologia i la patogènia de la MK. Una de les teories més acceptades a l'actualitat postula que la malaltia estaria causada per un agent infecciós, probablement un virus, que seria inhalat per l'hoste i infectaria les cèl·lules cil·liades de mida mitjana a l'epiteli bronquial[56]. Aquest agent no especificat seria fagocitat pels macròfags pulmonars iniciant una resposta immune innata que donaria lloc a una cascada inflamatòria i a l'inici de la malaltia. Des d'allà, els antígens serien transportats als ganglis limfàtics locals iniciant la resposta immune adaptativa. Les cèl·lules de l'epiteli bronquial serien llavors infiltrades per limfòcits T antígen-específics i cèl·lules plasmàtiques IgA. Paral·lelament, els macròfags i monòcits que contindrien l'agent causal de la MK entrarien en el corrent sanguini permetent a l'agent infectar altres teixits (predominantment el teixit vascular). En les artèries coronàries, la infecció produiria la secreció de factor de creixement de l'endoteli vascular, metal·loproteases de la matriu, factor de necrosi tumoral i altres citocines proinflamàtores. Aquesta reacció immune destruiria la íntima de la làmina elàstica de les artèries coronàries i

produiria la fragmentació i bal·lonització dels teixits, desencadenant així la formació dels aneurismes de les artèries coronàries[1].

Estudis per anàlisi molecular de la resposta oligoclonal IgA en la MK aguda, mostren la producció d'anticossos sintètics capaços d'identificar cossos d'inclusió intracitoplasmàtica en teixits de pacients amb MK aguda[57]. Els estudis amb microscòpia electrònica indicarien que aquests cossos d'inclusió podrien correspondre a agregats de proteïnes i RNA virals que encara no han pogut ser identificats.

Altres estudis liderats per Rodó et al[58,59] analitzen les tres majors epidèmies de MK del Japó, les fluctuacions interanuals no epidèmiques al Japó i a San Diego i la variació estacional de la MK al Japó, Hawaii i San Diego. Aquests estudis mostren un patró on els casos de MK estarien relacionats amb corrents de vents troposfèrics a escala global que s'originarien a l'Àsia central i viatjarien a través de l'Oceà Pacífic. Aquests resultats suggereixen la presència d'un desencadenant ambiental per a la MK capaç de ser transportat pel vent milers de quilòmetres. Existeixen evidències que indicarien que aquest agent podria provenir de les zones de cultiu intensiu del nord-est de la Xina i que, més que un agent infecciós com a tal, podria tractar-se d'una toxina fúngica que, amb un període d'incubació de menys de 24 hores, seria capaç de viatjar a través dels aerosols troposfèrics fins a un hoste genèticament predisposat.

Paral·lelament, l'alta incidència de MK en comunitats asiàtiques i el risc augmentat en germans suggereixen que la predisposició genètica de l'hoste juga un paper molt important en la patogènia d'aquesta malaltia. En aquesta línia, s'han publicat diversos estudis d'associació genòmica (GWAS)[60–64] i s'han identificat diversos *loci* biològicament plausibles que estarien implicats en la resposta immune, la inflamació i l'estat cardiovascular dels pacients amb MK. En el major d'aquests estudis publicat fins ara[60], que inclou 2173 pacients amb MK i 9383 controls sans, s'han evidenciat dues variants genètiques que predisposarien a patir la MK. Aquestes serien el polimorfisme per al receptor d'alta afinitat de la IgG FCGR2A i variants a la

regió ITPKC de la cèl·lula reguladora T, ambdues variants només descrites en població japonesa fins el moment.

Segons totes aquestes dades, una de les hipòtesis més acceptades per a explicar l'etiologia de la MK seria que aquesta estaria produïda per un desencadenant o *trigger* (probablement una partícula d'origen infeccios no identificada) que produiria la malaltia en pacients genèticament predisposats, especialment asiàtics[1].

e. Tractament

L'ús d'IGIV en la MK està avalat per nombrosos estudis que demostren una disminució dels dies totals de febre i la milloria de l'estat general del pacient[14,65,66]. També s'ha comprovat que redueixen la severitat i la incidència d'aneurismes coronaris gegants (>p95 segons la superfície corporal del pacient) en un 95% i la incidència global d'aneurismes en un 85%[1].

La dosi que s'ha demostrat més efectiva és la de 2g/kg d'IGIV que idealment s'hauria d'administrar abans del desé dia de malaltia. Tot i així, si el pacient es diagnostica passats els 10 primers dies, mostra una elevació important de paràmetres inflamatoris o una alteració ecocardiogràfica suggestiva de MK també cal administrar-la. Si el pacient mostra miocarditis o fallida cardíaca pot considerar-se l'administració de 400mg/kg/dia d'IGIV durant 4 dies consecutius[67].

Tot i que el tractament amb IGIV és efectiu en la majoria dels pacients, especialment si s'administra precoçment (dins dels primers 10 dies de malaltia), alguns infants no responen a aquest tractament i tenen per tant, més risc de desenvolupar aneurismes coronaris i les seves complicacions posteriors.

El tractament òptim d'aquests pacients no responedors a una primera dosi d'IGIV encara és controvertit. Se sap que administrar una segona o tercera dosi d'IGIV[68] pot ser

efectiu en un petit percentatge de pacients però tot i així, alguns també necessitaran tractament amb corticoides o altres agents immunosupressors[69–72].

Des de fa uns anys diversos estudis[73–75] han establert l'efectivitat de l'addició de corticoides a la IGIV per al tractament de la MK. Tot i que la corticoteràpia no pot substituir l'ús d'IGIV en la prevenció de complicacions cardíques, sí que s'ha mostrat efectiva en l'avortament del procés inflamatori que acompanya la malaltia. En un article publicat recentment, Chen et al[76] analitzaven les diferents estratègies terapèutiques publicades en aquest sentit i establien que, la combinació inicial de corticosteroides amb el tractament convencional amb IGIV en la MK és efectiva, tant en la reducció del nombre de dies de febre, com dels valors dels paràmetres analítics d'inflamació i el risc d'afectació coronària.

Per aquells pacients que, tot i aquest tractament, segueixen sense presentar bona resposta, existeixen altres teràpies, tot i que aquestes no s'han provat en grups grans de pacients i la majoria només estan publicades en series de casos clínics. En aquesta línia existeixen casos publicats d'efectivitat en pacients tractats amb plasmafèresi[77], inhibidors de la calcineurina com la ciclosporina[78], agents bloquejants del TNF α com l'infliximab[79] o l'etanercept[80] o inhibidors de la interleucina 1 com l'anakinra[71,81].

f. Escales d'avaluació de resistència a tractament amb immunoglobulina

Amb la intenció d'identificar els pacients amb major risc de no resposta al tractament convencional per tal de poder optimitzar-ne la vigilància i el tractament, diferents grups d'estudi japonesos han desenvolupat diverses escales analítiques i clíniques per tal de predir el risc de resistència al tractament amb IGIV[82–84]. Les escales de Kobayashi[83] i Sano[82] estan basades en una sèrie de criteris clínics i analítics i s'ha establert que són capaces d'identificar aquells pacients amb un major risc de desenvolupar resistència a la IGIV, amb una sensibilitat del voltant del 90% i una especificitat del 80%, en dues cohorts d'infants japonesos amb MK.

Una altra d'aquestes escales, l'escala d'Egami[84], també ha demostrat valor per a predir la resposta a IGIV en pacients amb MK. Per a la seva creació és va establir, mitjançant

un anàlisi de regressió logística multivariant, que els factors predictors per a la resistència a IGIV eren l'edat, els dies d'evolució de la malaltia, el recompte de plaquetes, el valor d'alanina aminotransferasa i el valor de PCR. Assignant 1 o 2 punts a cadascun d'aquests de criteris clínics o analítics s'obtenia una puntuació per la qual, amb un *score* d'Egami major o igual a 3, s'aconseguia una especificitat del 76% i una sensibilitat del 78% per a predir la resistència a IGIV en població japonesa.

Existeixen alguns estudis que intenten aplicar aquestes escales en població no japonesa, però tots obtenen menor especificitat i sensibilitat que les trobades en població japonesa i no són, per tant, aplicables a la pràctica clínica diària fora de Japó[85–87]. En un d'aquests estudis realitzat al Regne Unit[85], aplicaven l'escala de Kobayashi a un grup de 78 infants anglesos amb MK i obtenien una especificitat del 58% i una sensibilitat del 35% per a la predicció de resistència a IGIV, conclouent la poca aplicabilitat d'aquesta escala en aquesta població. Un estudi similar realitzat a Estats Units[87], i que aplicava l'escala d'Egami a 182 pacients de diferents ètnies, tampoc va trobar valors acceptables de sensibilitat i especificitat ni en el total de la població estudiada, ni separant els pacients per grups ètnics ben diferenciats.

g. Estudis epidemiològics en reumatologia pediàtrica

Els estudis epidemiològics en reumatologia pediàtrica són importants per a identificar possibles factors etiològics, descriure la història natural i les conseqüències de les diferents malalties, trobar determinants de discapacitat en cohorts representatives, valorar la repercussió social d'aquestes malalties i crear plans de salut adients[88].

Les conclusions de la medicina basada en l'evidència són importants no només per als professionals de la salut, sinó també per als representats de la salut pública i els pacients. El nostre coneixement de la incidència/prevalència, de les conseqüències a llarg termini i dels efectes derivats dels diferents tractaments en les malalties reumàtiques infantils és encara incomplet.

A més, la interpretació de les dades d'estudis anteriors és difícil pels biaixos en la selecció de les poblacions-estudi, les diferències en el mètode de la recollida de dades i l'absència de criteris uniformes per a la identificació d'entitats patògenes biològicament homogènies. Les característiques dels estudis en reumatologia pediàtrica desenvolupats fins el moment, ja sigui per peculiaritats epidemiològiques o geogràfiques de la població estudiada, o bé pel disseny epidemiològic de l'estudi, són poc extrapolables a la població de Catalunya.

Entre els estudis epidemiològics en reumatologia pediàtrica poden existir diferències i biaixos que es basen principalment en les diferències en els criteris d'inclusió dels casos, la detecció de casos segons la població estudiada i en els mecanismes per assegurar el diagnòstic.

En el cas de la MK, els criteris diagnòstics estan ben definits des de fa anys i per tant, els criteris d'inclusió dels diferents estudis són força homogenis, sobretot pel que fa al diagnòstic de MK clàssica, complerta o típica. Alguns dels estudis exclouen els pacients amb MK incomplerta i/o atípica i això podria conduir a una infravaloració de la incidència o prevalença de la malaltia.

La majoria d'estudis epidemiològics en MK recullen casos de pacients fins als 5 anys d'edat, incloent així la majoria dels pacients, ja que la MK és típica entre lactants i nens en edat escolar. Tot i així, s'han descrit casos de MK en nens majors de 5 anys i fins i tot en adolescents i adults joves[23]; per aquest motiu seria necessari incloure aquests pacients en els estudis per tal d'obtenir dades fiables d'incidència i prevalença.

Respecte a la detecció de casos en la població estudiada, donat que la MK és una malaltia que requereix l'hospitalització de pràcticament la totalitat dels pacients que la pateixen, la majoria d'estudis epidemiològics es basen en dades hospitalàries. Tot i així, si els estudis s'apliquen a una àrea geogràfica gran en què el malalt pugui rebre tractament en diferents llocs, els resultats poden ser poc exactes i podria existir duplictat de dades. Per aquest motiu cal emfatitzar que aquest tipus de registres han de cobrir una població àmplia i ben definida,

han de tenir criteris d'inclusió explícits per a definir els casos i han d'aplicar mecanismes per evitar duplicitats i assegurar el diagnòstic.

La seguretat del diagnòstic variarà en cada cas segons el tipus d'estudi i el grau d'experiència dels metges, ja que el diagnòstic és clínic i no es basa en les proves complementàries. El ventall de professionals responsables del diagnòstic de la MK inclou infermeres, metges de família, pediatres d'atenció primària i hospitalària, cardíologs i reumatòlegs pediàtrics entre d'altres especialistes, per tant, el grau d'experiència en aquests subgrups afectarà l'exactitud del diagnòstic i quedarà reflectit en els resultats obtinguts en els diferents estudis.

Per tots aquests motius, és necessari un major coneixement de la incidència i prevalença de la MK a Catalunya, de les seves característiques clíniques i de les conseqüències a curt i llarg termini, ja que obtenir aquestes dades podria ser de gran utilitat per a les autoritats de salut pública, optimitzant les estratègies diagnòstiques i les pautes terapèutiques i disminuint el risc de seqüeles a llarg termini (principalment l'afectació coronària), conduint tot plegat a una disminució de l'impacte econòmic de la malaltia i millorant l'estat de salut i la qualitat de vida dels pacients.

A continuació es presenten els resultats sobre incidència, prevalença i característiques clíniques de la malaltia de Kawasaki a Catalunya, amb la particularitat de ser primer estudi d'abast poblacional que s'ha realitzat sobre aquest tema en el territori, incloent tots els centres pediàtrics que atenen pacients amb MK a Catalunya.

HIPÒTESI

2. HIPÒTESI

La incidència i prevalença de la MK a Catalunya són similars a la d'altres països europeus i de la conca mediterrània per motius genètics i geogràfics, per tant, la distribució geogràfica és homogènia i existeix una distribució estacional clara similar a la descrita en altres estudis.

Volem confirmar que els factors de mal pronòstic per a la MK en la nostra població són similars al descrits en altres estudis a nivell europeu i especialment de la conca mediterrània.

L'aplicació d'escales de predicció de resistència a IGIV presentarà característiques similars a les que mostren altres estudis realitzats en poblacions no japoneses.

OBJECTIUS

3. OBJECTIUS DE L'ESTUDI

a. Objectius principals

- 1) Conèixer la incidència i la prevalença de la MK Catalunya
- 2) Identificar variables clíniques i/o biològiques pronòstiques que permetin classificar els pacients segons la gravetat i el risc de desenvolupament d'aneurismes.

b. Objectius secundaris

- 3) Conèixer les característiques clíniques i epidemiològiques dels pacients diagnosticats de MK a Catalunya.
- 4) Identificar variables geogràfiques en la presentació de la MK a Catalunya.
- 5) Identificar variables d'estacionalitat en la presentació de la MK a Catalunya.
- 6) Identificar variables de resistència al tractament convencional de la MK.
- 7) Aplicar de l'escala d'Egami a la nostra població per tal de determinar si és efectiva en la pràctica clínica diària.

METODOLOGIA

4. METODOLOGIA

a. Obtenció de dades

Estudi observacional epidemiològic poblacional i transversal en col·laboració amb tots els centres de Catalunya que disposen de servei d'hospitalització pediàtrica, tant de gestió pública o concertada com privada, abastint una àrea de 7.508.106 habitants al 2015. El llistat d'hospitals participats es mostra a la Taula 2.

Taula 2. Hospitals participants

Consorci Sanitari de Mataró	Hospital Mutua de Terrassa
Espeitau Val d'Aran	Hospital Puigcerdà
Fundació Sant Hospital de La Seu d'Urgell	Consorci Hospitalari Parc Taulí
Hospital Arnau de Vilanova	Hospital Sant Camil
Hospital Campdevàrol	Hospital Sant Jaume Calella
Hospital Comarcal Igualada	Hospital Sant Jaume Olot
Hospital Comarcal Alt Penedès	Hospital Sant Joan Reus
Hospital Comarcal Mora d'Ebre	Hospital Sant Joan de Déu Martorell
Hospital Comarcal Sant Bernabé	Hospital Sant Joan de Déu
Hospital de Barcelona	Hospital Sant Pau
Hospital de Figueres	Hospital Verge de la Cinta
Hospital de Nens	Institut Dexeus
Hospital de Palamós	Parc Sanitari Sant Joan de Déu - Sant Boi
Consorci Sanitari de Terrassa	Pius Hospital
Hospital del Mar	Hospital Quirón
Hospital Doctor Josep Trueta	Centre Mèdic Teknon
Hospital General de Granollers	Hospital Germans Trias i Pujol
Hospital General de Manresa	Hospital Joan XXIII
Hospital General de Vic	Hospital MaternoInfantil Vall d'Hebrón

A l'inici de l'estudi es va contactar amb cadascun dels hospitals amb atenció pediàtrica de Catalunya per a convidar-los a la participació. A cada un dels centres participants es va escollir un investigador col·laborador per tal de facilitar la recollida de dades. Tots els centres contactats van respondre favorablement aportant els seus casos o, si no en tenien, comunicant-ho a l'investigadora principal. Gràcies a aquesta col·laboració es va establir el Grup de Treball sobre Malaltia de Kawasaki a Catalunya que segueix actiu en l'actualitat.

Es va establir una recollida prospectiva de nous casos de MK durant 12 mesos (entre març de 2013 i març de 2014) per tal d'establir la incidència de MK. D'altra banda, també es va realitzar una recollida retrospectiva de dades durant 10 anys (gener 2004 – febrer 2013) que es va utilitzar per a l'anàlisi de les característiques clíniques i epidemiològiques de la població i per a l'aplicació de l'escala d'Egami.

La recollida de dades es va realitzar a partir de registres de les històries clíniques dels pacients i mitjançant una enquesta estandarditzada i la complementació d'un quadern de recollida de dades (QRD) (Annex 1). Aquesta podia portar-la a terme l'investigador col·laborador de cada centre o, si això no era possible, la investigadora principal (doctoranda) es desplaçava a l'hospital en concret a realitzar-la.

El registre de dades clíniques i epidemiològiques es realitzava omplint els qüestionaris del QRD que es poden consultar en l'Annex 1. Per a la recollida de dades de laboratori es sol·licitava que s'especificués els valors de normalitat de cada laboratori i les unitats utilitzades per tal d'homogeneïtzar els resultats.

Durant la fase prospectiva de l'estudi, i només a l'Hospital Sant Joan de Déu, es va afegir a l'anàlisi de rutina en pacients amb MK la determinació de NT-proBNP per tal de valorar-ne la seva utilitat. Aquesta dada només està disponible en 12 pacients de la mostra i per tant no se n'han pogut extrapolar resultats.

Els resultats d'aquest estudi han generat la publicació d'un article que és recull a l'Annex 2.

b. Marc ètic de l'estudi

Abans d'iniciar el procés de recollida de dades, es va obtenir l'aprovació del comitè d'ètica (CEIC) del centre coordinador (Hospital Sant Joan de Déu – Esplugues de Llobregat) i es va sol·licitar el consentiment informat dels pacients o els seus tutors legals per a la participació en la fase prospectiva de l'estudi (Annex 3).

Tots els procediments seguits s'han ajustat al marc nominatiu de la Declaració d'Hèlsinki 1975/83. Cada pacient era identificat només per un número assignat aleatòriament i els pares o tutors legals han tingut, en qualsevol moment de l'estudi, la possibilitat de l'exercici dels drets ARCO (Accés, Rectificació, Cancel·lació i Oposició) en relació a les dades que es recollien per al projecte.

c. Definició de casos

1. Criteris d'inclusió

S'han inclòs a l'estudi tots els pacients menors de 16 anys que hagin estat diagnosticats de MK en els seus hospitals d'origen, tant en la seva forma clàssica com en les formes incompletes o atípiques, segons els criteris diagnòstics establerts pel Comitè de febre reumàtica, endocarditis i malaltia de Kawasaki de l'Associació Americana del Cor[2].

Per al diagnòstic de MK clàssica o complerta ha estat necessària la presència de febre durant més de 5 dies i com a mínim, 4 dels següents signes o símptomes:

- 1) Injecció conjuntival bilateral no exsudat.
- 2) Canvis en la mucosa orofaríngia, incloent hiperèmia o fissuració labial, llengua de gerd i injecció faríngia.
- 3) Canvis en les extremitats, incloent eritema i/o edema de mans i peus o descamació periungueal.
- 4) Exantema polimorf no vesicular.
- 5) Adenopatia cervical única de més d'1.5cm.

Seguint els criteris publicats en les guies clíniques de l'Associació Americana del Cor[2] s'ha considerat diagnòstic de MK incompleta la presència de febre de més de 5 dies i 2 o 3 dels criteris anteriors, juntament amb la presència d'anormalitats coronàries evidenciades per ecocardiografia o angiografia coronària. S'ha definit com a MK atípica aquella que presenti clínica no inclosa en els criteris clàssics de la malaltia. La diferència

entre aneurisma gegant i no gegant també s'ha definit segons en les guies clíniques de l'Associació Americana del Cor[2].

Per a la detecció de factors pronòstics de resistència al tractament es va triar l'escala d'Egami, i no altres escales publicades com les escales de Sano[82] o Kobayashi[83], per la seva facilitat d'aplicació amb les dades disponibles en la població estudiada.

L'escala d'Egami s'ha calculat, en tots els pacients que disposessin de la totalitat de les dades necessàries, seguint el desenvolupament original de l'escala segons Egami et al[84]. S'han aplicat les següents puntuacions a certes característiques clíniques i de laboratori (Taula 3):

Taula 3. Escala d'Egami

1 punt	2 punts
Edat al diagnòstic < 6 mesos Tractament amb IGIV <4 dies des de l'inici dels símptomes PCR ≥ 8mg/dL Recompte plaquetes < 30,000 cels/mm ³	ALT ≥ 80IU/L

S'ha establert un risc elevat de resistència a tractament amb IGIV per a un punt de tall en l'escala d'Egami ≥3.

2. Criteris d'exclusió

S'han exclòs de l'estudi tots els pacients que no complien els criteris anteriorment descrits, aquells en els quals no s'especificués els dies totals de febre o els que finalment no hagin estat diagnosticats de MK clàssica, incompleta o atípica.

S'han exclòs també aquells pacients que, tot i tenir el diagnòstic de MK, acudien al centre col·laborador per a una segona opinió des d'un altre país o una altra comunitat autònoma i no van continuar el seguiment en el centre col·laborador.

Entre els pacients inclosos en la fase prospectiva de l'estudi, s'han exclòs aquells els pares o representats legals dels quals, no donessin consentiment per a la recollida de les dades o dels que no es disposés del full de consentiment informat degudament complimentat.

d. Tractament estadístic dels resultats

La recollecció de dades es va fer mitjançant un qüestionari estandarditzat (QRD – Annex 1) i una base de dades amb Access 2007 Microsoft Office®. Per a l'anàlisi estadística es va utilitzar el programa estadístic SPSS 19.0 (Armonk, Nova York: IBM Corp.).

L'anàlisi de la incidència de la MK a Catalunya s'ha realitzat a partir de les dades obtingudes durant la fase prospectiva de l'estudi. La resta d'anàlisi s'han realitzat amb el nombre total de pacients (suma dels pacients de la fase prospectiva i retrospectiva) per tal d'augmentar la potència estadística dels resultats.

Les dades s'expressen com a mitjana \pm desviació estàndard (SD) i mediana amb el rang o el nombre amb el percentatge segons el cas. S'han utilitzat proves comparatives paramètriques i no paramètriques per a les dades contínues i la prova de χ^2 per a les dades categòriques per tal d'establir comparacions entre grups. S'han establert la odds ràtio (OR) i els intervals de confiança (CI) del 95% i s'ha considerat una $p < 0,05$ com a estadísticament significativa.

S'han calculat les taxes anuals d'incidència de MK a Catalunya i la comparació amb la població rural i les diferències ètniques en base a les dades del cens de l'Institut d'Estadística de Catalunya (IDESCAT). Els grups ètnics s'han establert segons criteris epidemiològics i geogràfics tant dels propis pacients com dels seus progenitors. Les zones rurals s'han definit com a pobles i ciutats amb < 2000 habitants.

Als resultats mostrats en la memòria de l'estudi només es mostren els resultats amb significació estadística. La resta d'anàlisi estadística es pot trobar a l'Annex 4.

RESULTATS

5. RESULTATS

a. Registre de casos i taxes d'incidència

1. Registre de casos

Durant el període 2004-2014, van ser diagnosticats a Catalunya 404 casos de MK. Els 33 centres contactats a l'inici de l'estudi van aportar les seves dades. Es van excloure 5 pacients perquè no eren de Catalunya i, o bé havien consultat a al centre col·laborador per a una segona opinió o es trobaven de pas en el moment del diagnòstic. Donat que el seguiment d'aquests cinc pacients no es va continuar en cap dels centres col·laboradors, es va decidir excloure'ls de l'anàlisi final, deixant, per tant, un total de 399 casos de MK a analitzar.

Durant la fase retrospectiva de l'estudi, entre gener de 2004 i febrer de 2013, es van recollir dades de 350 pacients. Durant la fase prospectiva, entre març de 2013 i març de 2014 es van registrar 49 casos de MK a Catalunya. L'anàlisi que es presenta s'ha realitzat amb nombre total de pacients (suma dels pacients de la fase prospectiva i retrospectiva) per tal d'augmentar la potència estadística dels resultats.

2. Distribució d'incidència

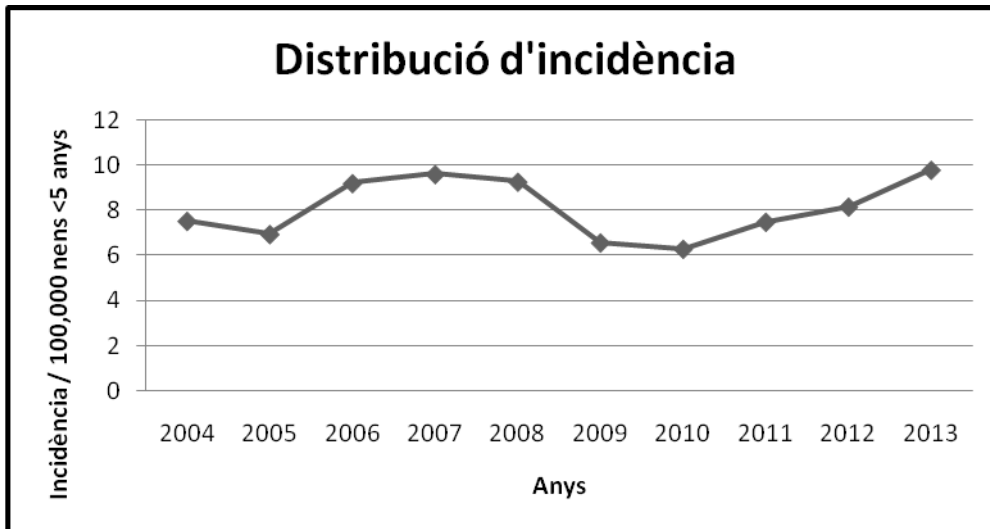
La incidència mitjana va ser de 3.5/100,000 en infants <16 anys i de 8/100,000 en infants <5 anys.

La distribució d'incidència durant el període d'estudi va variar entre 6.2/100,000 i 9.7/100,000 infants <5 anys i es mostra en la taula 4 i la Figura 7.

Taula 4. Distribució d'incidència durant els 10 anys d'estudi

	Població total Catalunya	Casos <5a	Població <5a	Incidència <5a	Casos <16a	Població <16a	Incidència <16a
2004	6.813.319	27	359.269	7,515260153	31	975.268	3,178613468
2005	6.995.206	26	375.217	6,929323565	40	1.010.049	3,960203911
2006	7.134.697	36	391.197	9,202524559	41	1.046.676	3,917162522
2007	7.210.508	39	406.086	9,603877011	44	1.083.116	4,062353432
2008	7.364.078	39	420.886	9,266167086	41	1.120.723	3,658352688
2009	7.475.420	28	427.298	6,552803898	31	1.146.787	2,703204693
2010	7.512.381	27	430.478	6,272097529	38	1.169.734	3,248601819
2011	7.539.618	32	427.928	7,477893477	38	1.183.624	3,210479003
2012	7.570.908	34	417.021	8,153066632	42	1.187.896	3,535663055
2013	7.553.650	39	398.166	9,794909661	45	1.186.069	3,794045709
Fase Prospectiva	7.518.903	49	398.166	12,30642496	49	1.186.069	4,131294216
Incidència mitjana				8,076792357			3,52686803

Figura 7. Distribució d'incidència durant els 10 anys d'estudi



3. Retard entre debut i diagnòstic de la malaltia

El retard mig entre el debut de la malaltia i el diagnòstic va ser de 7.2 ± 5.3 dies (rang 0-72 dies). No es van trobar diferències entre sexes, grups d'edat o població rural respecte al retard entre el debut i el diagnòstic de la malaltia.

4. Antecedents familiars i taxes de recurrència

En la nostra mostra només es van trobar 2 pacients (0.5% de la mostra) amb antecedents familiars de MK (un cas en el pare del pacient i un altre cas en la germana del pacient).

Respecte a la recurrència de la malaltia en la nostra població, es van registrar 4 pacients (1% de la mostra) que van presentar un segon episodi de MK entre 1 i 8 mesos després de l'aparició del primer episodi.

5. Distribució estacional

Analitzant la distribució estacional, es va trobar que la MK a Catalunya era més freqüent al gener i al novembre i menys freqüent a l'octubre ($p < 0.001$) (Taules 5 a 7 i Figura 8).

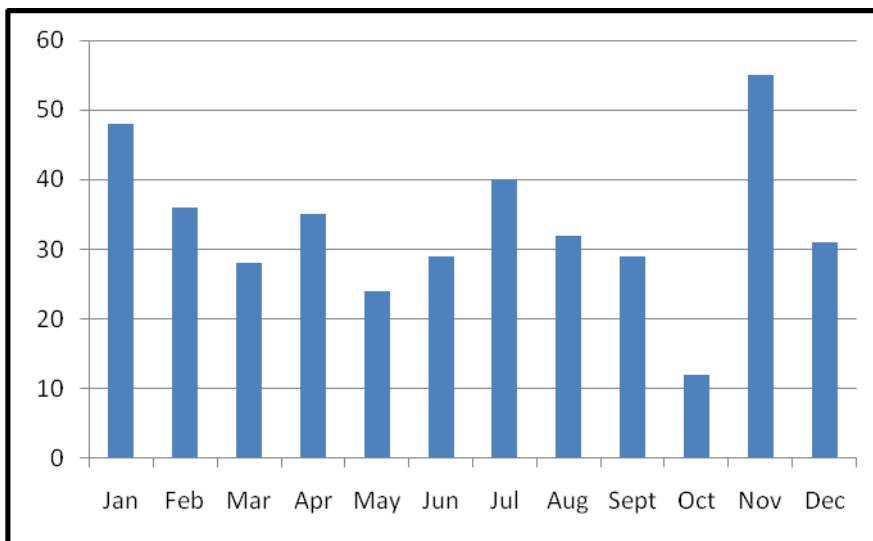
Taules 5 a 7. Anàlisi de distribució estacional de casos

		Mes.inici			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	gener	48	12.0	12.0	12.0
	febrer	36	9.0	9.0	21.1
	març	28	7.0	7.0	28.1
	abril	35	8.8	8.8	36.8
	maig	24	6.0	6.0	42.9
	juny	29	7.3	7.3	50.1
	juliol	40	10.0	10.0	60.2
	agost	32	8.0	8.0	68.2
	setembre	29	7.3	7.3	75.4
	octubre	12	3.0	3.0	78.4
	novembre	55	13.8	13.8	92.2
	desembre	31	7.8	7.8	100.0
	Total	399	100.0	100.0	

Mes.inici			
	N observado	N esperado	Residual
gener	48	33.9	14.1
febrer	36	30.7	5.3
març	28	33.9	-5.9
abril	35	32.7	2.3
maig	24	33.9	-9.9
juny	29	32.7	-3.7
juliol	40	33.9	6.1
agost	32	33.9	-1.9
setembre	29	32.7	-3.7
octubre	12	33.9	-21.9
novembre	55	32.7	22.3
desembre	31	33.9	-2.9

Estadísticos de contraste	
	Mes.inici
Chi-cuadrado	40.729a
gl	11
Sig. asintót.	.000

Figura 8. Distribució estacional



b. Característiques dels pacients i paràmetres de laboratori

1. Distribució per gèneres i subtipus de malaltia

Es van recollir dades de 161 nenes (40.4%) i 238 nens (59.6%). La MK va ser més freqüent entre els nens ($p < 0.001$). L'anàlisi de distribució per sexes es mostra en les taules 8 i 9.

Taules 8 i 9. Anàlisi de distribució per sexes

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Dona	161	40,4	40,4	40,4
	Home	238	59,6	59,6	100,0
	Total	399	100,0	100,0	

	SexoN
Chi-cuadrado	14,860 ^a
gl	1
Sig. asintót.	,000

Dels 399 casos de MK analitzats, 233 (58.4%) eren complerts, 159 (39.8%) incomplerts i 7 (1.7%) van ser considerats atípics. La distribució per gèneres i tipus de MK dels pacients es mostra a la Taula 10.

Taula 10. Distribució dels pacients segons gènere i subtipus de MK

	MK		
	completa (n=233)	MK Incompleta (n=159)	MK atípica (n=7)
Sexe, n (%)			
Masculí	137 (58.8%)	97 (61%)	4 (57.1%)
Femení	96 (41.2%)	62 (39%)	3 (42.9%)

2. Edat al diagnòstic

L'edat mitjana al diagnòstic va ser de 37±33 mesos (rang 1.3-191.3).

Avaluant la presència de MK entre infants <1a o >8a es va trobar que el 25.8% dels nostres pacients es trobaven en els extrems de l'espectre d'edat per a la MK.

3. Distribució geogràfica dels pacients

D'entre el total de pacients amb MK, 353 (88.5%) vivien en zones no rurals i 46 (11.5%) en zones rurals.

Es va evidenciar una diferència significativa en el percentatge de pacients que vivien en zones rurals (11.5%) respecte a l'esperat 5% de la població Catalana ($p < 0.0001$) (Taules 11 a 13).

Taules 11 a 13. Anàlisi de distribució dels pacients entre zones rurals i no rural

Medi Rural?					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	no	353	88.5	88.5	88.5
	si	46	11.5	11.5	100.0

Medi Rural?			
	N observado	N esperado	Residual
no	353	379.0	-26.0
si	46	20.0	26.1
Total	399		

Estadísticos de contraste	
	Medi Rural?
Chi-cuadrado	35.805 ^a
gl	1
Sig. asintót.	.000

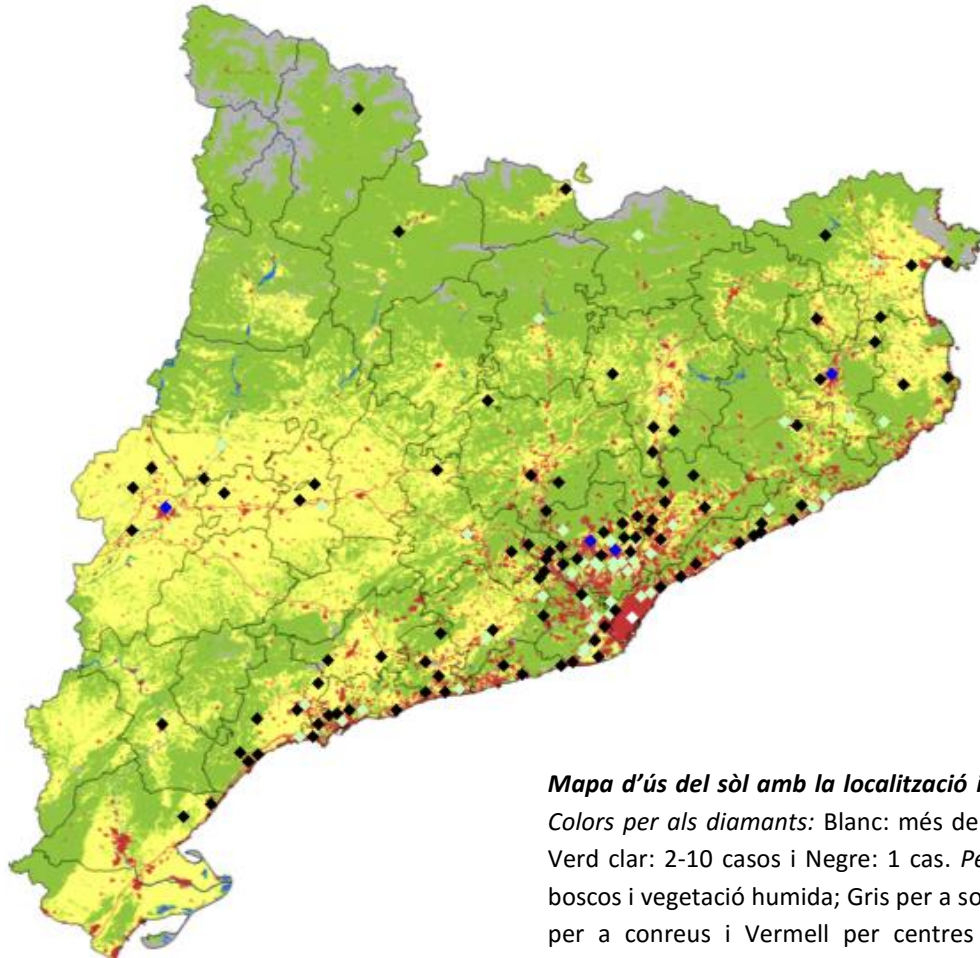
No es va evidenciar diferències respecte a edat, sexe, subtipus de MK, presència de criteris clàssics de la malaltia, risc d'aneurismes coronaris i/o dia d'administració del tractament amb IGIV entre els pacients que vivien en zones rurals i no rurals ($p > 0.05$). Les característiques basals d'aquests pacients es mostren a la Taula 14.

Taula 14. Característiques basals dels pacients en zones rurals i no rurals

	Zones rurals (n=46)	Zones no rurals (n=353)	p
Edat al diagnòstic (mesos)	29.7	37.9	0.264
Núm. pacients sexe masculí, n (%)	23 (50)	215 (60.9)	0.201
SUBTIPUS DE MALALTIA, n (%)			
Completa	28 (60.9)	205 (58.1)	0.898
Incompleta	17 (37)	142 (40.2)	0.898
Atípica	1 (2.1)	6 (1.7)	0.898
CRITERIS CLÍNICS CLÀSSICS, n (%)			
Conjuntivitis	40 (87)	278 (78.8)	0.194
Llavis fissurats	34 (73.9)	228 (64.6)	0.211
Llengua de gerd	23 (50)	199 (56.4)	0.414
Faringitis	21 (45.7)	177 (50.1)	0.567
Edema extremitats	21 (45.7)	140 (39.7)	0.436
Eritema extremitats	13 (28.3)	103 (29.2)	0.898
Descamació extremitats	17 (37)	107 (30.3)	0.360
Exantema	43 (93.5)	293 (83)	0.067
Adenopatia	13 (28.3)	102 (28.2)	0.929
Aneurismes coronaris, n (%)	5 (10.9%)	47 (13.3%)	0.643
Administració IGIV >10 dies, n (%)	6 (13.3%)	48 (12%)	0.337

La distribució de casos en el territori, corregida per al total de la població, es mostra a la Figura 9. Tot i que la majoria de casos es concentren en les zones més densament poblades, com l'àrea metropolitana de Barcelona, hi ha un relatiu major nombre de casos en regions menys densament poblades de Girona i Lleida, zones amb ecosistemes de caire més rural.

Figura 9. Distribució territorial dels pacients



Mapa d'ús del sòl amb la localització i el nombre de casos de MK:
Colors per als diamants: Blanc: més de 50 casos; Blau: 11-25 casos;
Verd clar: 2-10 casos i Negre: 1 cas. Per a l'ús del sòl: Verd per als boscos i vegetació humida; Gris per a sorra, neu i terres pobres; Groc per a conreus i Vermell per centres industrials i urbans (Dades extretes del Departament d'Agricultura de la Generalitat de Catalunya)

4. Distribució ètnica dels pacients

L'ètnia es va registrar en 344 pacients (86.2%). D'aquests, 279 (81.1%) van ser considerats com a caucàsics, 26 (7.5%) tenien un origen nord africà (magribins), 21 (6.1%) eren amerindis, 14 (4.1%) asiàtics i 4 (1.2%) subsaharians.

Es va trobar una diferència significativa ($p < 0.001$) entre els percentatges de grups ètnics observats en els pacients amb MK i els que es descriuen en la població catalana (Taules 15 i 16).

Taules 15 i 16. Anàlisi de distribució ètnica dels pacients

EtniaN			
	Observed N	Expected N	Residual
Ameríndia	21	13,0	8,0
Asiàtica	14	6,0	8,0
Caucàsica	279	309,0	-30,0
Magrebina	26	13,0	13,0
Subsahariana	4	3,0	1,0
Total	344		

Test Statistics	
	EtniaN
Chi-Square	31,836 ^a
df	4
Asymp. Sig.	,000
Exact Sig.	,000
Point Probability	,000

5. Característiques clíniques al debut

Respecte a les característiques clíniques al debut de la malaltia destaca que la clínica clàssica més freqüent van ser la conjuntivitis, els canvis orofaríngis (especialment els llavis fissurats i la llengua de gerd) i l'exantema.

Altres troballes destacades al debut de la malaltia en la nostra població van ser la irritabilitat, els vòmits o nàusees, l'elevació de transaminases i el dolor abdominal. El recull de troballes clíniques al debut de la malaltia es mostra a les Taules 17 i 18.

Taules 17 i 18. Troballes clíniques al debut de la malaltia

CRITERIS CLASSICS	n (%)	ALTRES TROBALLES	n (%)
EXANTEMA	336 (84.2%)	Elevació de transaminases	120 (30.1%)
CONJUNTIVITIS	318 (79.7%)	Irritabilitat	119 (29.6%)
CANVIS OROFARINGIS		Piúria estèril	80 (20.1%)
Llavis fissurats	262 (65.7%)	Vòmits o nàusees	96 (24.1%)
Llengua de gerd	222 (55.6%)	Dolor abdominal	85 (21.3%)
Faringitis	198 (49.6%)	Artràlgies	55 (13.8%)
CANVIS EXTREMITATS		Colèstasi	21 (5.3%)
Edema extremitats	131 (40.4%)	Meningitis asèptica	16 (4%)
Eritema extremitats	116 (29%)	Hidrops bufeta biliar	14 (3.5%)
Descamació extremitats	124 (31%)	Artritis	11 (2.8%)
ADENOPATIES		Hematúria	11 (2.8%)
Limfadenopatia >1.5cm	115 (28.8%)	Uveïtis	11 (2.8%)
Limfadenopatia <1.5cm	14 (3.5%)	Pneumònia	10 (2.5%)
Limfadenopatia múltiple	110 (27.6%)	Broncospasme	5 (1.3%)
		Pancreatitis	3 (0.8%)
		Encefalitis	1 (0.3%)

6. Dades de laboratori al debut

Respecte a les troballes de laboratori en la primera anàlítica després del debut, destaca que les alteracions més freqüents van ser l'elevació dels reactants de fase aguda (VSG i PCR) i l'elevació de les transaminases (ALT i AST) (Taula 19).

Taula 19. Troballes de laboratori a la primera anàlítica després del debut de la malaltia

Variable (unitats)	Mitjana±SD (rang)
VSG (mm/h)	66.33±48.57 (1-567)
PCR (mg/L)	121.70±90.38 (0.8-668)
PCT (ng/mL)	4.57±1.91 (0.05-94)
Hemoglobina (g/dL)	11.19±1.31 (7.8-18)
Plaquetes (x/mm ³)	426,703±221,306 (30,900-2,850,000)
AST (UI/L)	58.36±4.67 (10-769)
ALT (UI/L)	70.31±5.45 (6-863)
Sodi (mEq/L)	135.39±3.93 (123-165)

7. Nivells de NT-proBNP al debut

La determinació de NT-proBNP al debut només es va realitzar a 12 pacients de l'Hospital Sant Joan de Déu durant la fase prospectiva. Es van valorar mitjans de 816.9±488.44ng/L (rang 6-5759, normalitat <500ng/L).

8. Troballes cardiològiques al debut

Les troballes cardiològiques a la nostra població van ser: hiperrefringència de la paret de les artèries coronàries en 42 (10.5%) pacients, pericarditis en 9 (2.3%), regurgitació mitral en 28 (7%), miocarditis en 4 (1%) i aneurismes de les artèries coronàries en 53 pacients (13.3%), 4 (1%) dels quals presentaven aneurismes gegants (Taula 20).

Taula 20. Troballes cardiològiques al debut de la malaltia

TROBALLEES CARDIOLÒGIQUES	n (%)
Aneurismes coronaris no gegants	53 (13.3%)
Hiperrefringència	42 (10.5%)
Regurgitació mitral	28 (7%)
Pericarditis	9 (2.3%)
Miocarditis	4 (1%)
Aneurismes coronaris gegants	4(1%)

Entre els 53 pacients amb aneurismes, 22 (21.4%) tenien edats <1a o >8a.

A 26 (49%) pacients se'ls va evidenciar una resolució dels aneurismes amb una ecocardiografia normal al 2on mes després del debut.

c. Associació entre troballes analítiques i alteracions cardiològiques

Es va estudiar l'associació entre les característiques analítiques i les complicacions cardíaques. Nivells baixos d'hemoglobina (<10g/dL) i sodi (<132mEq/L) es van relacionar amb un major risc d' hiperrefringència coronària, miocarditis i regurgitació mitral però no es va trobar cap relació significativa amb el risc d'aneurisma coronari (Taules 21 a 28).

Taules 21 a 28. Anàlisi d'associació entre alteracions analítiques i alteracions cardíaques

Hemoglobina vs hiperrefringència

Tabla de contingencia					
			Hiperrefringència		Total
			No	Si	
HbdxBin	Major 10	Recuento	302	28	330
		% dentro de HbdxBin	91,5%	8,5%	100,0%
	Menor 10	Recuento	54	12	66
		% dentro de HbdxBin	81,8%	18,2%	100,0%
Total		Recuento	356	40	396
		% dentro de HbdxBin	89,9%	10,1%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	5,695 ^a	1	,017		
Corrección por continuidad ^b	4,677	1	,031		
Razón de verosimilitudes	4,933	1	,026		
Estadístico exacto de Fisher				,024	,020
Asociación lineal por lineal	5,681	1	,017		
N de casos válidos	396				

a. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 6,67.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Hemoglobina vs lesió valvular

Tabla de contingencia					
			Lesió valvular		Total
			No	Si	
HbdxBin	Major 10	Recuento	312	18	330
		% dentro de HbdxBin	94,5%	5,5%	100,0%
	Menor 10	Recuento	56	10	66
		% dentro de HbdxBin	84,8%	15,2%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	7,871 ^a	1	,005		
Corrección por continuidad ^b	6,464	1	,011		
Razón de verosimilitudes	6,470	1	,011		
Estadístico exacto de Fisher				,014	,009
Asociación lineal por lineal	7,851	1	,005		
N de casos válidos	396				

Hemoglobina vs miocarditis

Tabla de contingencia					
			Miocarditis		Total
			No	Si	
HbdxBin	Major 10	Recuento	329	1	330
		% dentro de HbdxBin	99,7%	,3%	100,0%
	Menor 10	Recuento	63	3	66
		% dentro de HbdxBin	95,5%	4,5%	100,0%
Total		Recuento	392	4	396
		% dentro de HbdxBin	99,0%	1,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	9,900 ^a	1	,002		
Corrección por continuidad ^b	6,112	1	,013		
Razón de verosimilitudes	6,717	1	,010		
Estadístico exacto de Fisher				,016	,016
Asociación lineal por lineal	9,875	1	,002		
N de casos válidos	396				

Sodi vs Lesió valvular

Tabla de contingencia					
			Lesió valvular		Total
			No	Si	
NadxBin	Major 132	Recuento	223	12	235
		% dentro de NadxBin	94,9%	5,1%	100,0%
	Menor 132	Recuento	33	7	40
		% dentro de NadxBin	82,5%	17,5%	100,0%
Total		Recuento	256	19	275
		% dentro de NadxBin	93,1%	6,9%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	8,163 ^a	1	,004		
Corrección por continuidad ^b	6,350	1	,012		
Razón de verosimilitudes	6,338	1	,012		
Estadístico exacto de Fisher				,011	,011
Asociación lineal por lineal	8,134	1	,004		
N de casos válidos	275				

Nivells elevats AST (>40U/L) es van relacionar amb la presència d'aneurismes no gegants (p=0.02)

AST vs Aneurisma no gegant

Tabla de contingencia					
			Aneurisma no gegant		Total
			No	Si	
ASTdxBin	Menor 40	Recuento	178	17	195
		% dentro de ASTdxBin	91,3%	8,7%	100,0%
	Major 40	Recuento	116	24	140
		% dentro de ASTdxBin	82,9%	17,1%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	5,385 ^a	1	,020		
Corrección por continuidad ^b	4,629	1	,031		
Razón de verosimilitudes	5,304	1	,021		
Estadístico exacto de Fisher				,027	,016
Asociación lineal por lineal	5,369	1	,020		
N de casos válidos	335				

d. Associació entre troballes clíniques i alteracions analítiques

Respecte a la relació entre els els símptomes al debut i certs valors analítics, nivells alts de proteïna C reactiva (PCR) (>20mg/L), procalcitonina (PCT) (>4ng/mL) i baixos d'hemoglobina es van relacionar amb major risc de presentar irritabilitat al debut. Els vòmits van ser més freqüents entre els pacients amb PCR alta i sodi baix (Taules 29 a 38).

Taules 29 a 38. Anàlisi d'associació entre alteracions analítiques i clínica al diagnòstic

Irritabilitat vs PCR

Tabla de contingencia					
			PCRdxBin		Total
			Menor 20	Major 20	
Irritabilitat	No	Recuento	26	251	277
		% dentro de Irritabilitat	9,4%	90,6%	100,0%
	Si	Recuento	4	111	115
		% dentro de Irritabilitat	3,5%	96,5%	100,0%
Total		Recuento	30	362	392
		% dentro de Irritabilitat	7,7%	92,3%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4,013 ^a	1	,045		
Corrección por continuidad ^b	3,221	1	,073		
Razón de verosimilitudes	4,611	1	,032		
Estadístico exacto de Fisher				,059	,031
Asociación lineal por lineal	4,003	1	,045		
N de casos válidos	392				

Irritabilitat vs PCT

Tabla de contingencia					
			PCTdxBin		Total
			Menor 0,4	Major 0,4	
Irritabilitat	No	Recuento	17	16	33
		% dentro de Irritabilitat	51,5%	48,5%	100,0%
	Si	Recuento	4	14	18
		% dentro de Irritabilitat	22,2%	77,8%	100,0%
Total		Recuento	21	30	51
		% dentro de Irritabilitat	41,2%	58,8%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4,126 ^a	1	,042		
Corrección por continuidad ^b	3,005	1	,083		
Razón de verosimilitudes	4,318	1	,038		
Estadístico exacto de Fisher				,073	,040
Asociación lineal por lineal	4,045	1	,044		
N de casos válidos	51				

Irritabilitat vs Hemoglobina

Tabla de contingencia					
			HbdxBin		Total
			Major 10	Menor 10	
Irritabilitat	No	Recuento	245	34	279
		% dentro de Irritabilitat	87,8%	12,2%	100,0%
	Si	Recuento	85	32	117
		% dentro de Irritabilitat	72,6%	27,4%	100,0%
Total		Recuento	330	66	396
		% dentro de Irritabilitat	83,3%	16,7%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	13,648 ^a	1	,000		
Corrección por continuidad ^b	12,578	1	,000		
Razón de verosimilitudes	12,746	1	,000		
Estadístico exacto de Fisher				,000	,000
Asociación lineal por lineal	13,613	1	,000		
N de casos válidos	396				

Vòmits vs PCR

Tabla de contingencia					
			PCRdxBin		Total
			Menor 20	Major 20	
Vòmits o nàusees	No	Recuento	29	269	298
		% dentro de Vòmits nàusees	9,7%	90,3%	100,0%
	Si	Recuento	1	93	94
		% dentro de Vòmits nàusees	1,1%	98,9%	100,0%
Total		Recuento	30	362	392
		% dentro de Vòmits nàusees	7,7%	92,3%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	7,596 ^a	1	,006		
Corrección por continuidad ^b	6,419	1	,011		
Razón de verosimilitudes	10,561	1	,001		
Estadístico exacto de Fisher				,003	,002
Asociación lineal por lineal	7,577	1	,006		
N de casos válidos	392				

Vòmits vs Sodi

Tabla de contingencia					
			NadxBin		Total
			Major 132	Menor 132	
Vòmits o nàusees	No	Recuento	183	25	208
		% dentro de Vòmits o nàusees	88,0%	12,0%	100,0%
	Si	Recuento	52	15	67
		% dentro de Vòmits o nàusees	77,6%	22,4%	100,0%
Total		Recuento	235	40	275
		% dentro de Vòmits o nàusees	85,5%	14,5%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4,383 ^a	1	,036		
Corrección por continuidad ^b	3,589	1	,058		
Razón de verosimilitudes	4,050	1	,044		
Estadístico exacto de Fisher				,046	,032
Asociación lineal por lineal	4,367	1	,037		
N de casos válidos	275				

e. Associació entre troballes clíniques i alteracions cardíaques

Els pacients amb *hidrops* de bufeta biliar tenien més risc de presentar hiperrefringència i regurgitació mitral i els que presentaven vòmits més risc de miocarditis i regurgitació mitral. Els que presentaven piúria estèril, broncospasme, meningitis asèptica, dolor abdominal i/o uveïtis tenien major risc d'aneurisma coronari ($p < 0.05$). (Taules 39 a 56)

Taules 39 a 56. Anàlisi d'associació entre clínica al diagnòstic i alteracions cardíaques

Hidrops bufeta biliar vs Hiperrefringència

Tabla de contingencia					
			Hiperrefringència		Total
			No	Si	
Hidrops biliar	No	Recuento	347	38	385
		% dentro de Hidrops biliar	90,1%	9,9%	100,0%
	Si	Recuento	10	4	14
		% dentro de Hidrops biliar	71,4%	28,6%	100,0%
Total		Recuento	357	42	399
		% dentro de Hidrops biliar	89,5%	10,5%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	5,016 ^a	1	,025		
Corrección por continuidad ^b	3,227	1	,072		
Razón de verosimilitudes	3,663	1	,056		
Estadístico exacto de Fisher				,049	,049
Asociación lineal por lineal	5,004	1	,025		
N de casos válidos	399				

Hidrops biliar vs Regurgitació mitral

Tabla de contingencia					
			Lesió valvular		Total
			No	Si	
Hidrops biliar	No	Recuento	360	25	385
		% dentro de Hidrops biliar	93,5%	6,5%	100,0%
	Si	Recuento	11	3	14
		% dentro de Hidrops biliar	78,6%	21,4%	100,0%
Total		Recuento	371	28	399
		% dentro de Hidrops biliar	93,0%	7,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4,618 ^a	1	,032		
Corrección por continuidad ^b	2,613	1	,106		
Razón de verosimilitudes	3,159	1	,076		
Estadístico exacto de Fisher				,067	,067
Asociación lineal por lineal	4,606	1	,032		
N de casos válidos	399				

Vòmits vs Miocarditis

Tabla de contingencia					
			Miocarditis		Total
			No	Si	
Vòmits o nàusees	No	Recuento	303	0	303
		% dentro de Vòmits o nàusees	100,0%	,0%	100,0%
	Si	Recuento	92	4	96
		% dentro de Vòmits o nàusees	95,8%	4,2%	100,0%
Total		Recuento	395	4	399
		% dentro de Vòmits o nàusees	99,0%	1,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	12,753 ^a	1	,000		
Corrección por continuidad ^b	8,900	1	,003		
Razón de verosimilitudes	11,526	1	,001		
Estadístico exacto de Fisher				,003	,003
Asociación lineal por lineal	12,721	1	,000		
N de casos válidos	399				

Vòmits vs Regurgitació mitral

Tabla de contingencia					
			Lesió valvular		Total
			No	Si	
Vòmits o nàusees	No	Recuento	287	16	303
		% dentro de Vòmits o nàusees	94,7%	5,3%	100,0%
	Si	Recuento	84	12	96
		% dentro de Vòmits o nàusees	87,5%	12,5%	100,0%
Total		Recuento	371	28	399
		% dentro de Vòmits o nàusees	93,0%	7,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	5,823 ^a	1	,016		
Corrección por continuidad ^b	4,769	1	,029		
Razón de verosimilitudes	5,170	1	,023		
Estadístico exacto de Fisher				,022	,018
Asociación lineal por lineal	5,809	1	,016		
N de casos válidos	399				

Piúria estèril vs Aneurisma no gegant

Tabla de contingencia					
			Aneurisma no gegant		Total
			No	Si	
Pirúria estèril	No	Recuento	286	33	319
		% dentro de Pirúria estèril	89,7%	10,3%	100,0%
	Si	Recuento	64	16	80
		% dentro de Pirúria estèril	80,0%	20,0%	100,0%
Total		Recuento	350	49	399
		% dentro de Pirúria estèril	87,7%	12,3%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	5,535 ^a	1	,019		
Corrección por continuidad ^b	4,675	1	,031		
Razón de verosimilitudes	4,980	1	,026		
Estadístico exacto de Fisher				,023	,019
Asociación lineal por lineal	5,521	1	,019		
N de casos válidos	399				

Broncospasme vs Aneurisma gegant

Tabla de contingencia					
			Aneurisma gegant		Total
			No	Si	
Broncospasme	No	Recuento	392	2	394
		% dentro de Broncospasme	99,5%	,5%	100,0%
	Si	Recuento	3	2	5
		% dentro de Broncospasme	60,0%	40,0%	100,0%
Total		Recuento	395	4	399
		% dentro de Broncospasme	99,0%	1,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	77,591 ^a	1	,000		
Corrección por continuidad ^b	42,900	1	,000		
Razón de verosimilitudes	12,928	1	,000		
Estadístico exacto de Fisher				,001	,001
Asociación lineal por lineal	77,396	1	,000		
N de casos válidos	399				

Meningitis aséptica vs Aneurisma no gegant

Tabla de contingencia					
			Aneurisma no gegant		Total
			No	Si	
Meningitis aséptica	No	Recuento	339	44	383
		% dentro de Meningitis aséptica	88,5%	11,5%	100,0%
	Si	Recuento	11	5	16
		% dentro de Meningitis aséptica	68,8%	31,3%	100,0%
Total		Recuento	350	49	399
		% dentro de Meningitis aséptica	87,7%	12,3%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	5,568 ^a	1	,018		
Corrección por continuidad ^b	3,884	1	,049		
Razón de verosimilitudes	4,207	1	,040		
Estadístico exacto de Fisher				,035	,035
Asociación lineal por lineal	5,554	1	,018		
N de casos válidos	399				

Dolor abdominal vs Aneurisma no gegant

Tabla de contingencia					
			Aneurisma no gegant		Total
			No	Si	
Dolor abdominal	No	Recuento	276	38	314
		% dentro de Dolor abdominal	87,9%	12,1%	100,0%
	Si	Recuento	74	11	85
		% dentro de Dolor abdominal	87,1%	12,9%	100,0%
Total		Recuento	350	49	399
		% dentro de Dolor abdominal	87,7%	12,3%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,044 ^a	1	,834		
Corrección por continuidad ^b	,001	1	,982		
Razón de verosimilitudes	,043	1	,835		
Estadístico exacto de Fisher				,853	,480
Asociación lineal por lineal	,044	1	,835		
N de casos válidos	399				

Uveïtis vs Aneurisma no gegant

Tabla de contingencia					
			Aneurisma no gegant		Total
			No	Si	
Uveïtis	No	Recuento	343	45	388
		% dentro de Uveïtis	88,4%	11,6%	100,0%
	Si	Recuento	7	4	11
		% dentro de Uveïtis	63,6%	36,4%	100,0%
Total		Recuento	350	49	399
		% dentro de Uveïtis	87,7%	12,3%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	6,090 ^a	1	,014		
Corrección por continuidad ^b	4,008	1	,045		
Razón de verosimilitudes	4,362	1	,037		
Estadístico exacto de Fisher				,035	,035
Asociación lineal por lineal	6,075	1	,014		
N de casos válidos	399				

f. Associació entre edat al diagnòstic i alteracions cardíques

Entre els pacients amb edats extremes (<1a o >8a) es va trobar un major risc de desenvolupar aneurismes coronaris (p=0.004) amb una OR de 2.408 (CI 95%, 1.317-4.405) (Taules 57 a 59)

Taules 57 a 59. Anàlisi d'associació entre l'edat extrema i la presència d'aneurismes

Tabla de contingencia Edat.extrema * Aneurisme					
			Aneurisme		Total
			no	si	
Edat.extrema	no	Recuento	266	30	296
		% dentro de Edat.extrema	89.9%	10.1%	100.0%
	si	Recuento	81	22	103
		% dentro de Edat.extrema	78.6%	21.4%	100.0%
Total		Recuento	347	52	399
		% dentro de Edat.extrema	87.0%	13.0%	100.0%

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	8.493 ^a	1	.004		
Corrección por continuidad ^b	7.532	1	.006		
Razón de verosimilitudes	7.782	1	.005		
Estadístico exacto de Fisher				.006	.004
Asociación lineal por lineal	8.472	1	.004		
N de casos válidos	399				

Estimación de riesgo			
	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para Edat.extrema (no / si)	2.408	1.317	4.405
Para la cohorte Aneurisme = no	1.143	1.026	1.273
Para la cohorte Aneurisme = si	.475	.287	.784
N de casos válidos	399		

g. Necessitats d'hospitalització i seguiment

La mitjana de dies d'ingrés requerits va ser de 4.38 ± 6.99 (rang 0-45).

Dels 399 pacients analitzats, 217 (54.4%) van precisar més de 5 dies d'ingrés. Aquests pacients es va trobar que tenien major risc de presentar aneurismes coronaris ($p < 0.05$).

Deu pacients (2.5%) van requerir ingrés a Unitats de Cures Intensives Pediàtriques. Les causes i dies d'ingrés a UCI estan especificats a la Taula 60.

Taula 60. Motius i dies d'ingrés a UCI

Identificador pacient	Fase estudi	Hospital d'origen	Causa Ingrés UCI	Dies Ingrés UCI
17002	Retrospectiu	Granollers	Sospita Sèpsia	2
22046	Retrospectiu	Vall d'Hebron	Shock hipovolèmic	-
25027	Retrospectiu	Sabadell	Sospita Sèpsia	3
31033	Retrospectiu	HSJD	Miocarditis	3
31036	Prospectiu	HSJD	Administració Abciximab	1
31037	Prospectiu	HSJD	Shock hipovolèmic	4
31050	Retrospectiu	HSJD	Hipotensió	6
31067	Retrospectiu	HSJD	Vessament pericàrdic	2
31070	Retrospectiu	HSJD	Pneumònia / Shock hipovolèmic	4
38016	Retrospectiu	Teknon	Encefalitis	6

Dels 399 casos registrats, 382 (95.7%) van fer seguiment posterior a l'alta hospitalària durant, com a mínim, 2 mesos després de l'alta hospitalària; a 311 pacients (77.9%) se'ls va practicar una ecocardiografia 2 mesos després del diagnòstic i a 291 (73%) se'ls van practicar controls analítics en fase de convalsència.

h. Plans de tractament

A 385 (96.5%) pacients se'ls va administrar IGIV amb una mitjana de dies per a l'administració de 7.5 ± 3.1 després del debut. D'aquests, 249 (64.7%) van rebre IGIV entre el 4rt i 7é dia de malaltia, 86 (22.3%) entre el 8é i 10é dia i 48 (12.5%) pacients van rebre el tractament després del 10é dia des de l'inici de la malaltia.

Es va trobar diferències estadísticament significatives entre rebre la IGIV després del 10é dia de malaltia i la presència d'aneurismes coronaris ($p < 0.001$). No es van trobar diferència, respecte al risc de complicacions cardíques, entre tractar entre el 4rt-7é dia o tractar entre el 8é-10é dia després del debut de la malaltia (Taulas 61 i 62).

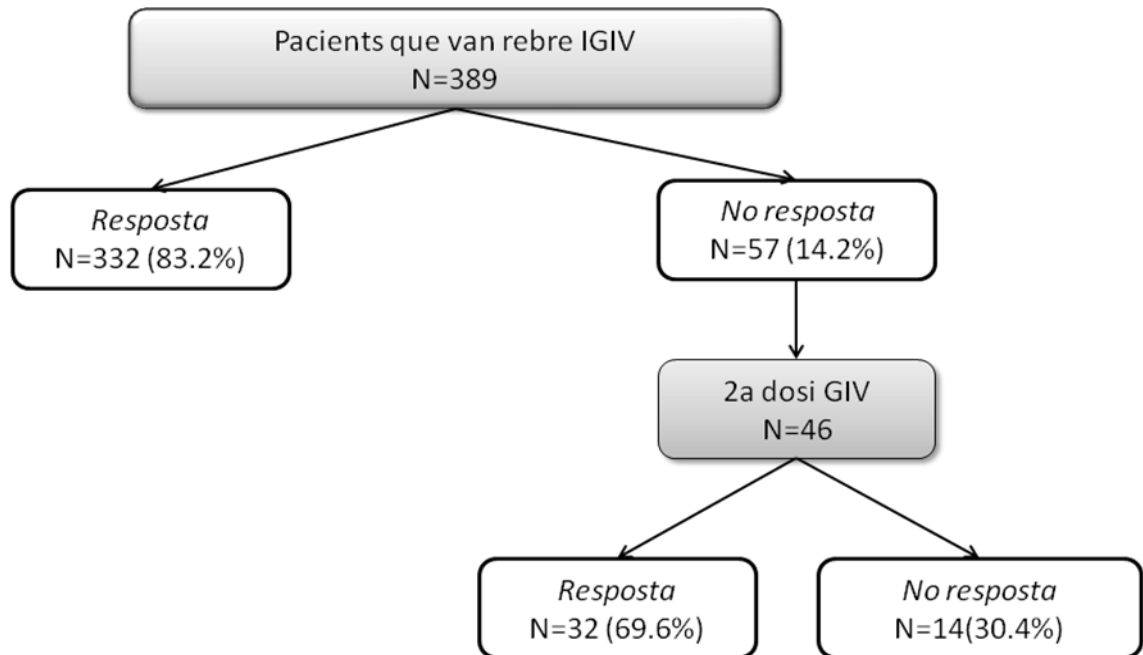
Taules 61 i 62. Anàlisi d'associació entre el dia d'administració d'IGIV i la presència d'aneurismes

Tabla de contingencia DiesDxCAT * Aneurisme						
			Aneurisme		Total	
			no	si		
DiesDxCA T	<4 dies	Recuento	2	0	2	
		% dentro de DiesDxCAT	100.0%	.0%	100.0%	
	4-7 dies	Recuento	228	21	249	
		% dentro de DiesDxCAT	91.6%	8.4%	100.0%	
	8-10 dies	Recuento	70	16	86	
		% dentro de DiesDxCAT	81.4%	18.6%	100.0%	
	>10 dies	Recuento	34	14	48	
		% dentro de DiesDxCAT	70.8%	29.2%	100.0%	
	Total		Recuento	334	51	385
			% dentro de DiesDxCAT	86.8%	13.2%	100.0%

Pruebas de chi-cuadrado			
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	18.059 ^a	3	.000
Razón de verosimilitudes	16.484	3	.001
Asociación lineal por lineal	18.004	1	.000
N de casos válidos	385		

Un total de 389 pacients van rebre una 1a dosi d'IGIV, d'aquests van respondre 332 (83.2%), sense necessitat de més tractament per a la seva MK. Entre els 57 (14.2%) pacients que no van respondre a la 1a dosi d'IGIV, 46 (86.8%) van rebre una 2a dosi amb resposta completa en 32 (69.6%) (Figura 10).

Figura 10. Distribució de pacients respecte a l'administració d'IGIV



Els pacients que van precisar una 2a dosi d'IGIV tenien major risc de desenvolupar aneurismes coronaris ($p=0.020$) amb una OR 2.392, 95% IC (1.128, 5.071) i menor taxa de resposta a la IGIV (Taulas 63 a 65).

Taulas 63 a 65. Anàlisi d'associació entre la necessitat d'una segona dosi d'IGIV i la presència d'aneurismes

Tabla de contingencia					
			2a dosi IGIV		Total
			no	si	
Aneurisme	no	Recuento	312	35	347
		% dentro de Aneurisme	89.9%	10.1%	100.0%
	si	Recuento	41	11	52
		% dentro de Aneurisme	78.8%	21.2%	100.0%
Total		Recuento	353	46	399
		% dentro de Aneurisme	88.5%	11.5%	100.0%

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	5.431 ^a	1	.020		
Corrección por continuidad ^b	4.400	1	.036		
Razón de verosimilitudes	4.644	1	.031		
Estadístico exacto de Fisher				.033	.023
Asociación lineal por lineal	5.417	1	.020		
N de casos válidos	399				

Estimación de riesgo			
	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para Aneurisme (no / si)	2.39 2	1.128	5.071
Para la cohorte 2a dosi IGIV = no	1.14 0	.986	1.318
Para la cohorte 2a dosi IGIV = si	.477	.259	.879
N de casos válidos	399		

Només 7 pacients van rebre una 3a dosi d'IGIV i no es va trobar cap relació significativa entre la necessitat de rebre una 3a dosi d'IGIV i la presència d'aneurismes.

Paral·lelament, 69 (17.3%) dels pacients tractats també van rebre tractament amb corticoides orals o intravenosos, sempre com a tractament de rescat després d'una fallada a la primera dosi d'IGIV.

Tres dels 4 pacients amb aneurismes gegants van rebre tractament amb abciximab. No es van registrar pacients que precisessin altres plans de tractament com l'ús d'infliximab, anakinra, ciclosporina o plasmafèresi.

Durant la fase aguda de la malaltia 369 (92.5%) dels pacients van rebre tractament amb antiinflamatoris no esteroïdals (AINE), tant aspirina com ibuprofè. En la fase de convalescència, 390 (97.7%) pacients van rebre aspirina a dosis antiagregants com a mínim durant 8 setmanes després del debut.

i. Aplicació de l'escala d'Egami a la població estudiada

1. Comparació entre característiques clíniques de pacients responedors i no responedors a IGIV

Dels 399 pacients diagnosticats de MK durant el període d'estudi, 338 (83.2%) van ser considerats com a responedors a IGIV i 67 (16.8%) com a no responedors.

Analitzant els símptomes al diagnòstic que presentaven els pacients responedors i no responedors, es va trobar que els pacients amb descamació a mans i/o peus tenien més risc de no respondre a IGIV (43.3% vs. 28.6%, $p=0.021$) i els que presentaven llengua de gerd tenien més tendència a la resposta completa a IGIV (44.8% vs. 57.8% $p=0.05$) (Taulas 66 a 69).

Taulas 66 a 69. Anàlisi d'associació entre la clínica al diagnòstic i la resposta a IGIV

Resposta a IGIV vs Descamació extremitats

Tabla de contingencia					
			Descamació EE		Total
			no	si	
Resposta 1a dosi IGIV	no	Recuento	38	29	67
		% dentro de Descamació EE	13.8%	23.4%	16.8%
	si	Recuento	237	95	332
		% dentro de Descamació EE	86.2%	76.6%	83.2%

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	5.601 ^a	1	.018		
Corrección por continuidad ^b	4.937	1	.026		
Razón de verosimilitudes	5.356	1	.021		
Estadístico exacto de Fisher				.021	.014
Asociación lineal por lineal	5.587	1	.018		
N de casos válidos	399				

Resposta a IGIV vs Llengua de gerd

Tabla de contingencia					
			Llengua de gerd		Total
			no	si	
Resposta 1a dosi IGIV	no	Recuento	37	30	67
		% dentro de Llengua de gerd	20.9%	13.5%	16.8%
	si	Recuento	140	192	332
		% dentro de Llengua de gerd	79.1%	86.5%	83.2%
Total		Recuento	177	222	399
		% dentro de Llengua de gerd	100.0%	100.0%	100.0%

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3.850 ^a	1	.050		
Corrección por continuidad ^b	3.339	1	.068		
Razón de verosimilitudes	3.825	1	.050		
Estadístico exacto de Fisher				.059	.034
Asociación lineal por lineal	3.840	1	.050		
N de casos válidos	399				

La comparació de les característiques basals entre els pacients responedors i no responedors no va trobar diferències significatives entre els dos grups (Taula 70).

Taula 70. Comparació entre característiques basals entre els pacients responedors i no responedors a IGIV

	Responedors (n=332)	No responedors (n=67)	p
Edat al diagnòstic (m)	35.4	44.7	0.158
No. nens, n (%)	194 (58.4)	44 (65.6)	0.167
TIPUS MALALTIA KAWASAKI, n (%)			
Complert	199 (59.9)	34 (50.7)	0.079
Incomplert	129 (38.9)	30 (44.8)	0.081
Atípic	4 (1.2)	3 (4.5)	0.081
SÍMPTOMES AL DIAGNÒSTIC, n (%)			
Conjuntivitis	270 (81.3)	48 (71.6)	0.194
Llavis fissurats	223 (67.1)	39 (58.2)	0.103
Llengua de gerd	192 (57.8)	30 (44.8)	0.05
Faringitis	170 (51.2)	28 (41.8)	0.102
Edema extremitats	130 (39.2)	31 (46.2)	0.172
Eritema extremitats	100 (30.1)	16 (13.8)	0.191
Descamació extremitats	95 (28.6)	29 (43.3)	0.021
Exantema	278 (83.7)	58 (86.6)	0.355
Limfadenopatia	93 (28)	22 (32.8)	0.256
Aneurismes coronaris, n (%)	40 (12)	9 (13.4)	0.276

2. Comparació entre característiques analítiques de pacients responedors i no responedors a IGIV

Comparant els valors de laboratori al diagnòstic, es va veure que els pacients no responedors a IGIV presentaven plaquetes més baixes (439.2 ± 230.2 vs 362.3 ± 163.1 , $p=0.009$) (Taulas 71 i 72).

Tables 71 i 72. Anàlisi d'associació entre el nombre de plaquetes i la resposta a IGIV

Rangos				
	Resposta 1a dosi IGIV	N	Rango promedio	Suma de rangos
Plaq dx	no	66	163.70	10804.00
	si	327	203.72	66617.00

Estadísticos de contraste^a

	Pla q dx
U de Mann-Whitney	8593.000
W de Wilcoxon	10804.000
Z	-2.611
Sig. asintót. (bilateral)	.009

No es van trobar diferències significatives en la comparació d'altres paràmetres de laboratori (Taula 73).

Taula 73. Comparació entre paràmetres de laboratori entre els pacients responedors i no responedors a IGIV

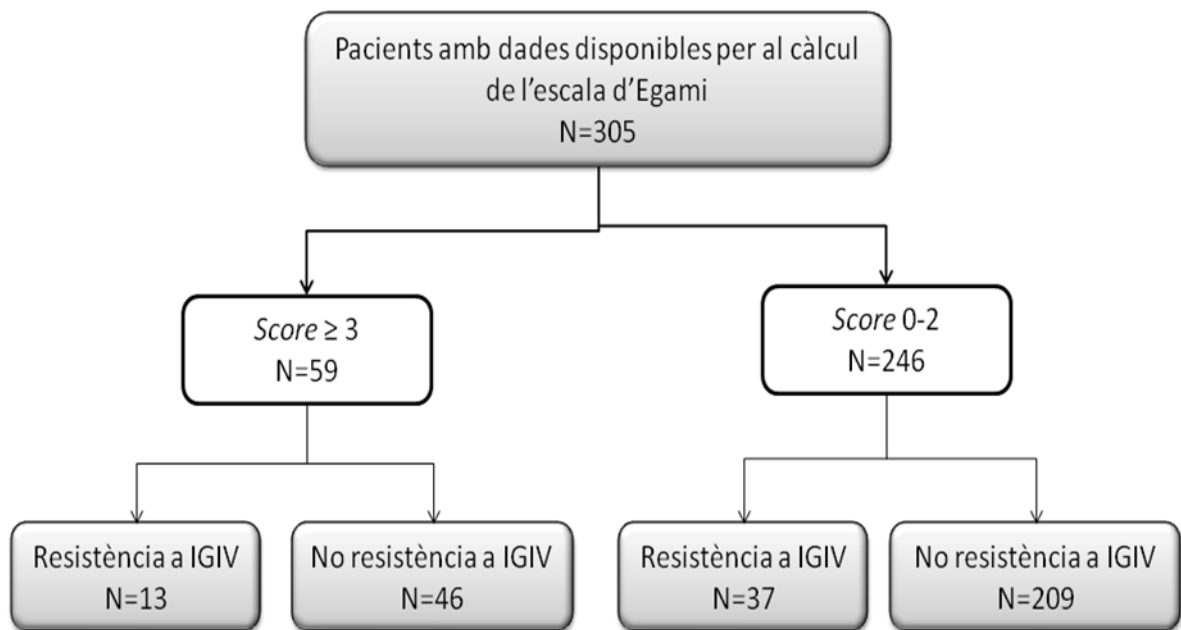
	Responedors (n=332)	No responedors (n=67)	p
VSG (mm/h)	65.9±49.3	68.2±46	0.788
PCR (mg/L)	121.9±90.6	120.9±90.5	0.961
PCT (ng/mL)	4.1±15.03	6±6.8	0.081
Hemoglobina (g/dL)	12.5±18.2	12.7±12.2	0.642
Plaquetes (x10⁹)	439.2±230.2	362.3±163.1	0.009
AST (UI/L)	68.1±80.4	68.6±107.1	0.417
ALT (UI/L)	68±99.4	80.4±87.8	0.096
Sodi (mEq/L)	133.3±16.6	134.9±4.2	0.690
Albúmina (g/L)	3.7±2.3	3.5±0.9	0.361
Proteïnes (g/L)	6.4±1.1	6.6±1.2	0.330
CPK (UI/L)	47.4±38.7	35.2±25.2	0.564

3. Aplicació de l'escala d'Egami

L'escala d'Egami es va poder calcular en 305 pacients, els altres pacients no tenien disponibles totes les dades per a l'aplicació de l'escala. No es van trobar diferències entre aquests pacients i els que tenien dades disponibles per a l'aplicació de l'escala.

Entre els 305 casos amb dades completes, 59 (19.3%) presentaven un valor elevat en l'escala d'Egami ($score \geq 3$). D'aquests, 13 (22%) no van respondre a la primera dosi d'IGIV (Figura 11).

Figura 11. Distribució de pacients per a l'aplicació de l'escala d'Egami (exclusos pacients amb informació incompleta)



La predicció de la resistència a IGIV en la nostra població amb un punt de tall per a l'escala d'Egami ≥ 3 , va obtenir una sensibilitat del 26% i una especificitat del 82% amb una OR Odds ràtio = 1.596 , 95% IC (0.786, 3.240). El valor predictiu negatiu va ser del 85% i el valor predictiu positiu del 22%.

Els models de regressió logística van evidenciar una àrea sota la corba ROC de 0.618, IC 95% amb una $p < 0.001$ (Taules 74 a 78 i Figura 12).

Taules 74 a 78. Anàlisi de l'efectivitat de l'escala d'Egami amb tall 3 per predir la resposta a IGIV

Tabla de contingencia Egami3 * Resposta a IGIV					
			Resposta a IGIV		Total
			NO	SI	
Egami 3	3+	Recuento	13	46	59
		% dentro de Egami3	22.0%	78.0%	100.0%
		% dentro de Resposta a IGIV	26.0%	18.0%	19.3%
	0-2	Recuento	37	209	246
		% dentro de Egami3	15.0%	85.0%	100.0%
		% dentro de Resposta a IGIV	74.0%	82.0%	80.7%
Total		Recuento	50	255	305
		% dentro de Egami3	16.4%	83.6%	100.0%
		% dentro de Resposta a IGIV	100.0%	100.0%	100.0%

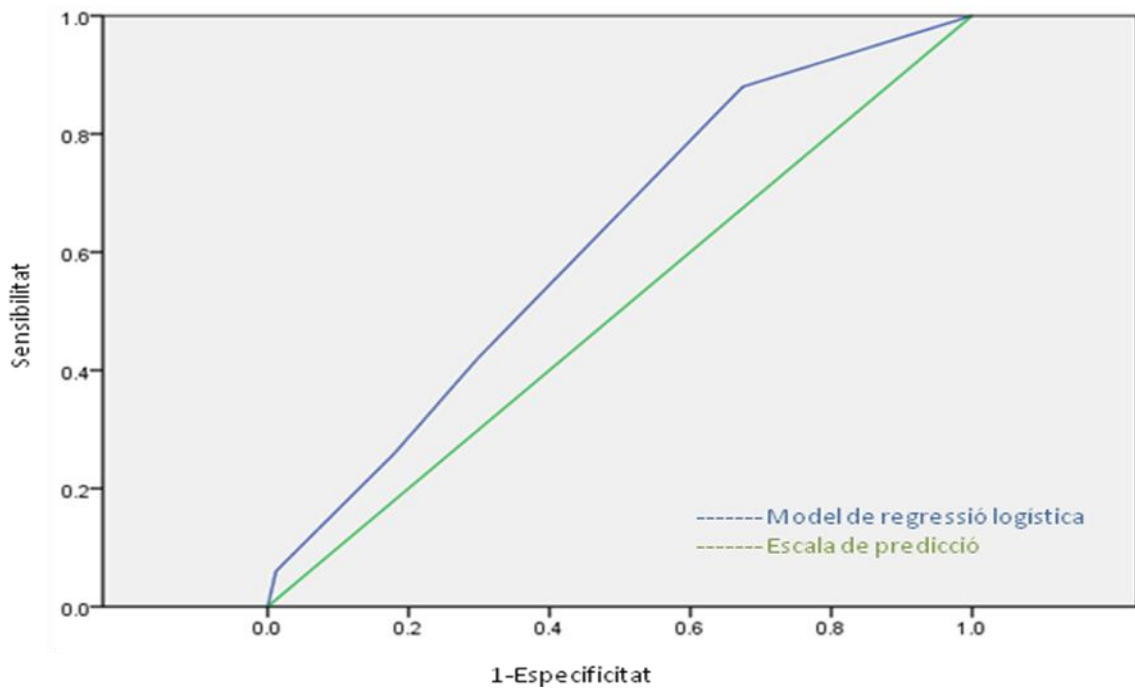
Estimación de riesgo			
	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para Egami3 (3+ / 0-2)	1.596	.786	3.240
Para la cohorte Resposta a IGIV = NO	1.465	.833	2.576
Para la cohorte Resposta a IGIV = SI	.918	.793	1.061
N de casos válidos	305		

Resumen del proceso de casos	
Resposta a IGIV	N válido (según lista)
Positivo ^a	50
Negativo	255
Perdido	3

Area bajo la curva				
Variables resultado de contraste:Egami.Score				
Área	Error típ. ^a	Sig. asintótica ^b	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
.618	.041	.008	.538	.698
La variable (o variables) de resultado de contraste: Egami.Score tiene al menos un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo. Los estadísticos pueden estar sesgados .				
a. Bajo el supuesto no paramétrico				
b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5				

Coordenadas de la curva		
Variables resultado de contraste:Egami.Score		
Positivo si es mayor o igual que ^a	Sensibilidad	1 - Especificidad
-1.00	1.000	1.000
.50	.880	.675
1.50	.420	.298
2.50	.260	.180
3.50	.060	.012
5.00	.000	.000

Figura 12. Model de regressió logística per a l'aplicació de l'escala d'Egami a Catalunya



DISCUSSIÓ

6. DISCUSSIO

Pel que sabem, aquest és el primer estudi prospectiu epidemiològic poblacional sobre MK en una població mediterrània occidental.

a. Registre de casos i taxes d'incidència

1. Registre de casos

Durant el període d'estudi (entre 2004 i 2014) es van registrar a Catalunya 399 casos de MK. D'entre els estudis realitzats a Europa i la conca mediterrània, la sèrie que es presenta en aquest estudi és una de les més grans, exceptuant un estudi realitzat a Israel[45] que incloïa 685 pacients durant un període d'estudi de 13 anys i un realitzat a Regne Unit[89] que registra 2215 pacients durant 10 anys.

Paral·lelament, també és dels pocs estudis que inclouen una fase prospectiva de l'estudi, ja que la majoria d'estudis sobre incidència i característiques clíniques en MK es realitzen sobre registres de dades hospitalàries retrospectives. En la taula 79 es mostren les característiques dels diferents estudis epidemiològics en MK realitzats a Europa.

Taula 79. Característiques dels estudis epidemiològics sobre MK a Europa

País	Núm. pacients	Període d'estudi	Tipus estudi
Regne Unit[89]	2215	1991-2004	Retrospectiu Multicèntric
Israel[45]	685	1996-2009	Retrospectiu Multicèntric
Dinamarca[40]	360	1981-2004	Retrospectiu Multicèntric
Holanda[43]	341	2008-2012	Prospectiu Multicèntric
Itàlia[90]	250	1980-2000	Retrospectiu Multicèntric
Finlàndia[41]	229	1982-1992	Prospectiu Multicèntric
França[44]	77	2005-2006	Prospectiu Multicèntric
Suècia[91]	57	1990-1992	Retrospectiu Multicèntric
Grècia[47]	49	2004-2011	Retrospectiu Monocèntric
Espanya[52]	45	1999-2002	Retrospectiu Monocèntric
Turquia[48]	24	1994-2009	Retrospectiu Monocèntric

2. Distribució d'incidència

El nostre estudi ha revelat una incidència mitjana anual de la MK a Catalunya de 8/100,000 nens <5 anys. La incidència anual ha variat entre 6.2 i 9.5 durant els 10 anys d'estudi. Tal i com esperàvem, aquesta incidència és molt menor de les altes incidències observades a Japó[33][92] i altres països asiàtics[37][34] on s'assoleixen incidències de fins a 264.8/100,000 menors de 5 anys.

Entre els països europeus, s'han descrit incidències més baixes als països nòrdics[40][41][91] on la incidència oscil·la entre 4.9 i 7.2/100,000 menors de 5 anys, al Regne Unit[42] amb una incidència de 4/100,000 i a Holanda[43] amb una incidència global de 5.8/100,000 menors de 5 anys per al període d'estudi entre 2008 i 2012. A Espanya, l'estudi realitzat per Martínez Ruiz *et al*[52] mostra una incidència de 15.1/100,000, però les dades són poc extrapolables ja que no queda ben establert l'àrea sanitària que abarca i tampoc els marges d'edat que utilitzen.

Quan la incidència de la nostra mostra, però, es compara amb altres països de la conca mediterrània, aquesta és molt similar a la descrita a països com França[44], Israel[45], Grècia[47] i Turquia[48]. A la Taula 80 es mostra un resum de les diferents incidències registrades a Europa.

Taula 80. Incidència de la MK a Europa

<i>País</i>	<i>Incidència en <5 anys</i>
Finlàndia[41]	3.1-7.2/100000
Regne Unit[89]	4/100000
Dinamarca[40]	4.5-5/100000
Holanda[43]	5.8/100000
Suècia[91]	6.2/100000
Israel[45]	6.4-11.2/100000
França[44]	9/100000
Espanya[52]	15.1/100000

3. Retard entre debut i diagnòstic de la malaltia

En la nostra població, el retard mig entre l'inici dels símptomes de MK, normalment la febre, i el diagnòstic va ser de 7.2 dies.

Aquestes dades són consistents amb les d'altres estudis on el retard mig per al diagnòstic oscil·la entre els 6 dies a estudis de Suècia[91] i Grècia[47] i els 8 dies a Itàlia[90].

Des de fa anys s'ha provat que diagnosticar i tractar la MK abans del desé dia des de l'inici dels símptomes té importants implicacions pronòstiques donat que un tractament precoç redueix significativament el risc de seqüeles coronàries[15]. Es pot afirmar, doncs, que en el nostre medi els pediatres tenen una alta taxa de sospita sobre la MK i la diagnostiquen precoçment.

4. Antecedents familiars i taxes de recurrència

En la nostra es van trobar un 0.5% de pacients amb antecedents familiars de MK. Aquesta taxa és lleument inferior a la descrita en un estudi realitzat per Dergun *et al*[28] als Estats Units que mostra una recurrència intrafamiliar de l'1%, tot i que la recurrència entre bessons s'ha descrit de fins al 13%[30]. En els estudis bianuals realitzats al Japó, també es troben percentatges de pacients amb antecedents familiars lleument majors al del nostre estudi, amb una recurrència entre germans de 1.6% i entre pares i fills de 0.7% durant els anys 2009 i 2010[92].

Respecte a la recurrència de la malaltia en la nostra població, es van registrar un 1% de la nostra mostra (4 pacients) que van presentar un segon episodi de MK. La freqüència trobada a la nostra mostra és discretament menor que la descrita a la literatura, ja que, entre els diferents estudis publicats, la taxa de recurrència en MK oscil·la entre l'1.16% a Taiwan[93] i el 3.5% al Japó[33].

5. Distribució estacional

Els canvis estacionals de la MK en el nostre estudi són similars als descrits en altres estudis. En un estudi basat en població japonesa per Burns et al[32] es va trobar una estacionalitat bimodal amb pics al gener i juny/juliol i menys casos a l'octubre.

En el nostre estudi també es va observar una estacionalitat bimodal, amb major nombre de casos al gener i al novembre i menys casos a l'octubre. No s'ha trobat una causa clara per a justificar la marcada estacionalitat de la MK en la nostra població, i probablement es requereixin més anàlisi per tal de determinar si aquests canvis són secundaris a alguna infecció, a un desencadenant ambiental o a la pròpia idiosincràsia de la malaltia.

b. Característiques dels pacients i paràmetres de laboratori

1. Distribució per gèneres i subtipus de malaltia

En general, les característiques dels pacients de la mostra de pacients amb MK a Catalunya és similar a la d'altres estudis publicats. Tal i com postulàvem a les hipòtesis inicials, la malaltia és més freqüent en el sexe masculí.

A l'estudi realitzat a Israel[45], evidenciaven un augment significatiu de la incidència entre els infants de sexe masculí des de 1996 fins a 2009. Aquesta dada no s'ha evidenciat en el nostre estudi i, tot i que han existit variacions interanuals en la incidència, aquesta s'ha mantingut relativament constant durant tot el període d'estudi.

Entre els casos de MK registrats en el nostre estudi, el 58.4% dels casos van ser diagnosticats com a MK complerta i el 39.8% van ser considerats com a MK incomplertes.

Les taxes per a les formes incomplertes de MK varien entre el 15% i el 33% en estudis desenvolupats a Canadà[94], Holanda[43], França[44] o Turquia[48]. En aquest

darrer estudi turc sembla que el percentatge de casos incomplets de MK ha augmentat en els darrers anys. La causa real d'aquest increment no queda ben establerta en la discussió d'aquests estudi, però podria estar associada a una major sospita de la malaltia per part dels professionals.

En el nostre cas, no s'han evidenciat canvis significatius respecte al percentatge dels subtipus de MK a Catalunya durant els 10 anys que han comprés l'estudi però sí que crida l'atenció que el nombre de casos incomplets és lleument major que el descrit en altres estudis.

2. Edat al diagnòstic

Tal i com esperàvem, la MK a la nostra població ha estat més freqüent en infants en edat escolar (edat mitjana 37 ± 33 mesos), tot i que un 25% dels nostres pacients es trobaven en el que anomenem edat en l'espectre extrem de la malaltia, és a dir, per sota de l'any de vida o per sobre dels 8 anys.

Diversos estudis postulen que aquests pacients amb edats extremes tenen major risc de complicacions cardiovasculars relacionades principalment amb un diagnòstic més tardà donat que presenten clínica atípica i el diagnòstic diferencial de la malaltia és més ampli[23], i, tal com s'esperava, això també s'ha demostrat en el nostre estudi.

3. Distribució geogràfica dels pacients

Una altra troballa remarcable en el nostre estudi, i que aniria en contra de la hipòtesi inicial que la MK té una distribució geogràfica homogènia a Catalunya, incidiria en el fet que la MK és més freqüent entre aquells infants que viuen en zones no urbanes, malgrat que aquestes estan menys densament poblades. Entre la nostra població, es va trobar una diferència significativa en el nombre de pacients amb MK que vivien en zones rurals (11.5%) respecte a l'esperat 5% de la població Catalana.

La relació entre altres malalties autoimmunes i una major incidència de malaltia a les zones rurals ja ha estat descrita en alguns estudis. Per exemple, en les vasculitis sistèmiques primàries, un estudi realitzat per Lane et al[95] al Regne Unit, va trobar que haver treballat en granges durant la vida laboral estava significativament associat a patir vasculitis primàries. Altres estudis, però, no han estat capaços de reproduir aquesta associació. Existeixen estudis realitzats a Espanya[96] i Japó[97] que no han trobat diferències significatives entre les incidències de les vasculitis sistèmiques primàries entre les àrees rurals i les urbanes. En contraposició, un estudi alemany[98] va trobar que l'arteritis de cèl·lules gegants era més prevalent a les zones urbanes i als nuclis urbanístics més poblats d'Alemanya.

En el cas de la sarcoïdosi, alguns articles suggereixen que l'exposició a aerosols d'origen biològic o a pesticides podria estar relacionada a una freqüència més elevada d'aquesta malaltia als Estats Units[99] o Suïssa[100], on es va trobar que existia associació entre la freqüència regional de sarcoïdosi i la presència d'àrees extenses de cultiu de cereal i patata.

En aquest sentit, les diferències en la incidència de la MK a zones rurals i no rurals del nostre entorn, podrien estar també relacionades amb la presència d'àrees extenses d'agricultura intensiva[59], diferències socioculturals[38] i altres factors genètics o ambientals que encara no han estat identificats però que podrien jugar un paper important en el desenvolupament d'aquesta malaltia.

Un estudi recent desenvolupat per Rodo et al[59], postula que podria existir un agent ambiental (possiblement una toxina d'origen biològic) causant del desenvolupament de la hiperactivació del sistema immune en la MK i que aquest seria transportat pels vents troposfèrics des de les zones de cultiu intensiu del nord-est de la Xina fins al Japó.

Un altre estudi desenvolupat a la província de Sichuan[101], una de les bases de major producció agrícola de la Xina, va trobar una incidència per a la MK de 7.1/100,000 infants menors de 5 anys. Aquesta incidència és clarament inferior a la descrita en regions urbanes de la Xina[36,102] o al Japó[33]. Com conclouen els mateixos autors, no queda clar si aquesta baixa incidència és real o podria reflectir un menor accés a l'atenció mèdica en aquesta zona.

Un estudi epidemiològic nacional que es va dur a terme a Corea del Sud entre 2006 i 2008[34], també va evidenciar diferències significatives entre la incidència de MK entre les diferents províncies del país. Així, es va trobar la major proporció de casos de MK a la província de Kangwon, situada al nord-est del país, i la menor a la Illa de Jeju, al sud de la península de Corea. Crida l'atenció, però, que ambdues regions basen la seva economia en el sector primari (agricultura i pesca predominantment).

Per altra banda, un altre estudi sobre l'epidemiologia de la MK a Holanda[43], va trobar que la incidència de MK era major a les províncies amb major densitat de població i economies menys basades en l'agricultura i més en els sectors industrial i de serveis. Seran necessaris estudis més amplis i en altres àrees geogràfiques per tal d'establir les causes de la diferència entre la incidència de la MK entre les zones rurals i urbanes en el nostre medi.

4. Distribució ètnica dels pacients

En el nostre estudi es va trobar una diferència significativa entre els percentatges de grups ètnics observats entre els pacients amb MK i els que es descriuen a la població general. Així, a Catalunya la malaltia és relativament més freqüent entre les ètnies no caucàsiques respecte al tant per cent del total de la població. Entre els no caucàsics, les ètnies que presenten una major diferència proporcional entre l'observat i l'esperat en la població general, són l'asiàtica i els pacients d'ascendència nord africana (magribina).

Aquestes dades avalen la presència d'una predisposició genètica important a l'hora de desenvolupar la malaltia. Això es posa de manifest en les altes incidències de la malaltia en el països asiàtics i en el fet que alguns estudis en poblacions no asiàtiques també trobin diferències importants entre els pacients d'ètnia caucàsica i aquells que descendeixen de japonesos o provinents de les illes del Pacífic[38].

Fins on sabem, però, no existeixen altres estudis que descriguin incidències de MK majors entre els pacients amb ascendència magribina tot i que la MK si que està descrita en països àrabs i del nord d'Àfrica en alguns articles basats en sèries de casos clínics[103–106]. Caldrà realitzar estudis epidemiològics més amplis centrats en aquesta població per tal d'establir les causes de les diferències entre els pacients caucàsics i magribins.

5. Característiques clíniques al debut

Entre els 399 pacients que es van registrar, les característiques clàssiques de la malaltia més freqüents van ser la conjuntivitis, els canvis orofaríngeus i l'exantema, i les menys freqüents l'adenopatia i els canvis en les extremitats.

Aquestes troballes són consistents amb les descrites a la literatura, on s'ha evidenciat que l'exantema és present en pràcticament la totalitat dels pacients amb MK (aprox. 95%) i l'adenopatia és la característica menys freqüent, amb una freqüència del 43%[1].

Respecte a altres troballes clíniques en la nostra població, destaca l'alta incidència d'alteracions gastrointestinals, com els vòmits, les nàusees, l'elevació de transaminases i el dolor abdominal, símptomes que també s'han descrit com a freqüents entre els pacients amb MK[2].

També cal remarcar la presència d'irritabilitat en pràcticament un terç dels nostres pacients. S'ha descrit que aquesta marcada irritabilitat típica dels lactants i

infants petits amb MK podria estar relacionada amb la presència de meningitis asèptica[107]·[108]·[109], encefalitis[110] o hipertensió intracranial[5]·[111] secundàries al propi procés inflamatori de la malaltia o a la infusió d'IGIV durant el tractament.

6. Dades de laboratori al debut

Respecte a les troballes de laboratori en l'analítica al debut dels nostres pacients, destaquen l'elevació de reactants de fase aguda i de transaminases com a canvis més destacables en la nostra població. Aquestes dades també són consistents amb les descrites a la literatura[1]·[2] i evidencien que els nostres pacients tenen característiques analítiques similars als d'altres regions.

7. Nivells de NT-proBNP al debut

En els darrers anys, diversos estudis han establert la relació entre els nivells elevats d' NT-proBNP i la presència de MK, de que aquesta sigui més agressiva i tingui més tendència a presentar complicacions cardíques[16,17,106,107].

En un estudi realitzat a Canadà i Israel el 2012[16], a més, establien que valors de NT-proBNP elevats eren capaços de diferenciar els lactants febrils per MK respecte als que presentaven altres malalties, constituint una eina útil per al diagnòstic de la MK en casos dubtosos.

Totes aquestes troballes no s'han pogut reproduir en el nostre estudi, ja que, tot i que en els nostres pacients s'han evidenciat nivells elevats de NT-proBNP, el baix nombre de pacients per als quals teníem disponible aquesta dada ha fet impossible l'extrapolació de resultats a la població general.

8. Troballes cardiològiques al debut

La proporció global d'infants amb aneurismes a la nostra mostra va ser del 12.3% durant la fase aguda. La meitat dels pacients van presentar anomalies transitòries (que van desaparèixer abans del 2on més de malaltia), però el 51% van

desenvolupar aneurismes persistents després de 8 setmanes. Així la taxa global d'aneurismes en la fase de convallescència va ser de 6.3%. La incidència d'aneurismes permanents (que no desapareixen després de la fase aguda) entre els pacients catalans és consistent amb la descrita en altres estudis que mostren incidències entre el 5% i el 10%[2][11]. Aquestes dades poden estar relacionades amb les altes taxes de tractament precoç i resposta a IGIV observades en la nostra població

c. Associació entre troballes analítiques i alteracions cardiològiques

Un dels objectius principals de l'estudi era el d'establir marcadors clínics o analítics que poguessin correlacionar-se amb un major risc de desenvolupar aneurismes coronaris. Respecte a la presència de troballes analítiques al debut, només es va trobar diferència estadísticament significativa entre la presència d'elevació d'AST i el desenvolupament d'aneurismes.

Altres factors de risc relacionats amb anormalitats en la VSG, nivells baixos d'hemoglobina, albúmina o sodi s'han descrit en altres estudis[2][18], però en la nostra població no se'n van trobar diferències estadísticament significatives.

Altres estudis[112,113] també estableixen que els valors de NT-proBNP no només són útils per al diagnòstic sinó que també es correlacionen amb el risc de resistència a IGIV i la formació d'aneurismes. Tot i que s'ha provat la seva eficàcia, la possibilitat de determinació dels valors de NT-proBNP no està disponible als serveis d'urgències de la majoria d'hospitals de Catalunya, cosa que podria explicar el baix nombre de pacients per als quals hem obtingut dades sobre aquest paràmetre, fent impossible la seva extrapolació a la totalitat de la mostra estudiada.

d. Associació entre troballes clíniques i alteracions analítiques

Respecte a l'anàlisi de la relació entre els símptomes al debut i certes alteracions analítiques, en el nostre estudi es va evidenciar que nivells elevats de PCR i PCT i baixos d'hemoglobina es relacionaven amb major irritabilitat al debut.

Com ja s'ha comentat, la important irritabletat que presenten els pacients amb MK al debut es postula que podria estar relacionada amb el propi procés inflamatori de la malaltia[1,107]. Aquesta associació és veu recolzada pel fet que a la nostra mostra l'elevació important de reactants de fase aguda, que són els marcadors analítics de la inflamació, es correlacioni significament amb aquest símptoma.

e. Associació entre troballes clíniques i alteracions cardiològiques

Analitzant els factors de risc clínics per al desenvolupament d'aneurismes coronaris en la nostra població, es va trobar que la presència de piúria estèril, broncospasme, meningitis asèptica, dolor abdominal i/o uveïtis al diagnòstic eren factors de risc independents per al desenvolupament d'aneurismes.

Aquestes dades són consistents amb altres estudis publicats[15]-[114]. En un estudi per Giannouli et al[15], s'establia que la presència de meningitis asèptica, hidrops de la bufeta biliar i uveïtis es relacionava amb major presència d'aneurismes coronaris, especialment si els pacients presentaven un subtipus incomplet de MK.

f. Associació entre edat al diagnòstic i alteracions cardiològiques

Entre els pacients amb edats <1 any i >8 anys també es va trobar un major risc de desenvolupar aneurismes coronaris.

Aquesta associació està ben establerta a la literatura[23], i s'estableix que podria estar relacionada amb una major freqüència de característiques atípiques de la MK i una menor sospita per part dels professionals, cosa que conduiria a un diagnòstic més tardà i, per tant, a un tractament més enllà del desé dia de malaltia, conduint això a l'increment en el risc de desenvolupament de complicacions cardíques.

g. Necessitats d'hospitalització i seguiment

Entre els pacients de la mostra analitzada, la mitjana de dies d'ingrés va ser de 4.38 dies. En els estudis publicats la mitjana de dies necessaris d'hospitalització per a la MK varia

entre 3 dies en un estudi realitzat a Estats Units[38] al 2003 fins als 10 dies a Suècia[91] o els 12 a Dinamarca[40] en estudis realitzats a principis dels anys 90.

En la nostra població, a més, es va evidenciar que la necessitat d'ingrés hospitalari durant més de 5 dies o la necessitat d'ingrés a UCI eren factors de risc independents per al desenvolupament d'aneurismes coronaris. Aquesta troballa s'explicaria per la possible relació entre la necessitat de més dies d'ingrés i la presència de malaltia més agressiva o complicada amb major resistència al tractament convencional.

Respecte al seguiment dels pacients posterior a l'alta, tot i que es va registrar un seguiment clínic i analític dels pacients del 95% durant, com a mínim, dos mesos després de l'alta hospitalària, només a un 78% se'ls van practicar ecocardiografies de control d'acord amb els protocols establerts a la literatura[2].

Aquesta és una dada preocupant i que cal analitzar i seguir en profunditat, ja que, el desenvolupament d'aneurismes coronaris es produeix, normalment, durant la fase de convalsència de la malaltia, fins a les 8 setmanes després del debut. És important, per tant, realitzar ecocardiografies de control posteriors a l'alta per tal de detectar-ne el desenvolupament en pacients que inicialment podien tenir ecocardiografies normals. Creiem que és important determinar quins centres no tenen guies internes de seguiment per a aquests pacients més enllà de l'alta hospitalària i establir polítiques de seguiment eficaces per a detectar-los.

h. Plans de tractament

L'efecte beneficiós del tractament amb IGIV, tant en la prevenció del desenvolupament d'aneurismes coronaris com en la menor duració de la febre, està ben establert[14][115]. El retard en el tractament després del 10é dia de malaltia s'ha descrit com un factor de risc independent per al desenvolupament d'aneurismes coronaris[116], dada que s'ha confirmat en el nostre estudi. Tot i així, no s'han evidenciat diferències entre tractar entre el 4rt i 7é dia i tractar entre el 8é i 10é, tal i com es proposa en alguns articles[115,116].

En la nostra població hi ha una alta proporció de tractament precoç, amb un 87.5% de pacients tractats dins els primers 10 dies de malaltia i altes taxes de resposta a la 1a dosi d'IGIV (83%). Aquestes dades suggereixen que els pediatres del nostre entorn tenen una alta sospita per a la MK i tracten els casos tant bon punt els sospiten.

Entre el 13.8% dels pacients catalans que van precisar una 2a dosi d'IGIV, 69.6% van tenir una bona resposta posterior. Aquests pacients es va trobar que presentaven major risc de desenvolupar aneurismes coronaris tal i com s'ha evidenciat en altres estudis descrits a la literatura[69,117]. Tant en el nostre estudi com a la literatura[118], també s'ha evidenciat que els pacients que precisen una 2a dosi IGIV tenen menors taxes de resposta que a la primera. Es probable que les taxes de resistència a IGIV en la nostra població estiguin relacionades amb factors genètics que encara no estan ben definits. Caldrà desenvolupar nous estudis per tal d'identificar-los

Paral·lelament, un 17.3% també van rebre tractament amb corticoides orals o intravenosos. Tot i que el tractament òptim per als pacients no responedors a IGIV segueix essent controvertit, afegir corticoides a la 2a dosi d'IGIV s'ha provat efectiu per a reduir la incidència d'aneurismes i millorar el pronòstic de la MK resistent al tractament convencional[70,74,76]. En un metanàlisi publicat per Chen *et al* al 2013[76] s'analitzaven 9 estudis sobre l'ús de corticoides en la MK amb un total de 1011 pacients. L'anàlisi d'aquests 9 estudis va mostrar que la teràpia amb IGIV i corticoides reduïa significativament el risc d'alteració coronària, tant en els pacients catalogats com d'alt risc per a resistència a IGIV com en els que no tenien risc aparent. Paral·lelament, no es van trobar diferències significatives en la freqüència d'efectes adversos entre els grups de tractament amb IGIV sola o IGIV i corticoides. Conclouen, així, que la combinació de corticoides al tractament convencional de la MK podria reduir el risc d'anormalitat coronària i millorar el pronòstic dels pacients. Caldrà doncs, revisar els protocols existents al nostre medi per tal d'establir si cal introduir l'ús sistemàtic de corticoides en els nostres pacients amb MK.

S'han descrit altres plans de tractament per a la MK resistent, com el tractament amb infliximab[79], plasmafèresi[77] o ciclosporina[78], però cap dels pacients de la nostra població va rebre aquests tractaments.

El tractament amb abciximab s'ha proposat com a efectiu per induir la regressió dels aneurismes coronaris a 3 i 5 anys[119,120]. Entre els nostres pacients, 3 dels 4 pacients que presentaven aneurismes gegants van rebre abciximab. Serà necessari un seguiment prospectiu d'aquests pacients per tal d'evidenciar-ne l'eficàcia en la nostra població.

i. Aplicació de l'escala d'Egami a la població estudiada

1. Comparació de les característiques clíniques de pacients responedors i no responedors a IGIV

Entre els pacients catalans, la presència de descamació periungueal es va establir com a factor clínic de risc independent per a la resistència a IGIV. Per altra banda, l'absència de llengua de gerd és va trobar que era un factor protector per al desenvolupament d'aquesta resistència. No es va trobar relació amb altres factors clínics ni epidemiològics que s'han descrit a la literatura, com l'edat, els dies d'evolució de la malaltia o el dia de tractament[82,84].

2. Comparació de les característiques analítiques de pacients responedors i no responedors a IGIV

Nivells baixos de plaquetes al debut de la malaltia és van establir com un factor de risc per a la resistència a IGIV en la nostra població. Això podria estar relacionat amb un major procés inflamatori en aquests pacients, tot i que altres factors de risc relacionats amb alteracions de laboratori com el nombre elevat de glòbuls blancs, l'albumina baixa o la VSG elevada s'han descrit en altres estudis [2,69], però no se n'ha trobat relació significativa en els nostres pacients.

3. Aplicació de l'escala d'Egami

L'escala d'Egami es va desenvolupar al Japó al 2006 i ha mostrat una sensibilitat del 78% i una especificitat del 76% per predir la resistència a IGIV en aquesta població[84]. En la nostra població es va trobar una major especificitat (82% vs. 76%) que la de la població japonesa, però la sensibilitat va ser menor (26% vs. 78%).

Hi ha descrits alguns intents de reproduir l'escala d'Egami en població no japonesa. En un estudi recent en població del mig oest d'Estats Units[87], es van estudiar 182 pacients i se'ls va calcular l'escala d'Egami per establir aquells amb major risc de resistència a IGIV. Es va trobar una sensibilitat del 22% i una especificitat del 95% i no es van evidenciar diferències entre ètnies en la classificació de la malaltia o el risc de desenvolupar aneurismes, dades molt similars a les evidenciades en el nostre estudi.

Un altre estudi del 2011[86], avaluava l'aplicació de les escales de Sano[82], Kobayashi[83] i Egami[84] per identificar els pacients d'Estats Units en risc de desenvolupar resistència a IGIV. També van evidenciar taxes baixes de sensibilitat (33-42%) i moderades a altes d'especificitat (85-87%). L'aplicació de l'escala d'Egami en la nostra població ha evidenciat troballes similars amb alta especificitat però baixa sensibilitat. Aquestes diferències entre la població japonesa i no japonesa podrien ser explicades per les diferències genètiques entre poblacions tot i que aplicant aquestes escales en població asiàtica fora del Japó tampoc s'han trobat dades acceptables de sensibilitat i especificitat[87].

Per tal d'establir si l'escala d'Egami era útil o no en la nostra població, es van aplicar models de regressió logística i es va trobar que l'escala d'Egami és una eina útil per a predir la resistència a IGIV en la població catalana, amb una àrea sota la corba ROC >0.5. Aquests resultats suggereixen, que, malgrat l'aplicació d'aquesta escala podria ser útil en la nostra població i exclouria la majoria de pacients amb baix risc de

resistència a IGIV; la baixa sensibilitat implica que 3 de cada 4 pacients no responedors no serien identificats, cosa que faria impossible detectar aquells pacients de risc que es beneficiarien d'una monitorització o tractament més intensos.

La importància de predir el risc de resistència a IGIV ha estat remarcada en diversos estudis que demostren la necessitat de tractaments més agressius en aquest grup de pacients[70,72,74,78]. Tot i així, tots els intents, incloent el d'aquest estudi, d'aplicar les escales existents en població no japonesa han trobat altes taxes d'especificitat però baixa sensibilitat. És, per tant, important i necessari trobar altres marcadors de resistència al tractament amb IGIV i establir models mixtes d'escales clíniques i analítiques predictores aplicables en població no japonesa.

j. Estudi d'incidència, prevalença i característiques clíniques de la malaltia de Kawasaki a Catalunya

Fins on sabem, aquest és el primer estudi de basse poblacional i amb dades prospectives sobre MK en una població mediterrània occidental. També és un dels pocs que aplica escales de risc de resistència a IGIV en població no japonesa i que introdueix i analitza les importants diferències entre la incidència de MK entre les zones rurals i les zones urbanes.

Un dels punts forts de l'estudi que es presenta és el mètode de vigilància poblacional, tant prospectiu com retrospectiu, amb la participació de tots els hospitals catalans amb atenció pediàtrica. Paral·lelament, l'establiment d'una xarxa de vigilància respecte a la MK a Catalunya, ha servit per desenvolupar la creació del Grup de Treball sobre Malaltia de Kawasaki a Catalunya, format per més de 30 pediatres de tot el territori, que permetrà seguir monitoritzant l'evolució de la incidència de la MK al nostre país i per tant, desenvolupar i aprofundir en nous projectes sobre el tema.

Per altra banda, tot i que s'ha incidit en la part prospectiva del projecte per tal de conèixer la incidència de la MK a Catalunya, durant la recollida de dades de la part

retrospectiva, com en altres estudis de tipus retrospectiu, l'estudi presenta algunes limitacions i alguns casos de MK podrien haver no estat reconeguts donant lloc a una infraestimació de la incidència real de la MK. Tampoc ha estat possible recollir dades complertes de tots els pacients retrospectius, de manera que alguns dels càlculs de l'estudi, s'han hagut de realitzar amb un nombre de pacients menor per tal d'evitar biaixos.

Tot i així, cal destacar que aquest és el primer estudi poblacional sobre incidència de MK a Catalunya, Espanya i tota l'àrea mediterrània occidental i que, en general i exceptuant algunes troballes diferencials, la incidència, les característiques clíniques i els plans de tractament en la nostra cohort són similars als descrits en altres estudis europeus, especialment de l'àrea mediterrània.

CONCLUSIONS

7. CONCLUSIONS

1. Aquest és el primer estudi poblacional sobre incidència de MK a Catalunya i a tota l'àrea mediterrània occidental. El nostre estudi ha revelat una incidència mitjana anual per a la MK de 8/100,000 infants <5 anys a Catalunya, similar al d'altres països de l'àrea mediterrània.
2. Els predictors de major risc d'aneurismes coronaris trobats a la nostra població han estat: els pacients no responedors a IGIV, la necessitat d'una 2a dosi d'IGIV, el retràs del tractament després del 10é dia de malaltia, la necessitat d'ingrés hospitalari durant >5 dies, les edats <1a i >8a al diagnòstic, l'elevació de transaminases i la presència de piúria estèril, broncospasme, meningitis asèptica, dolor abdominal i uveïtis al diagnòstic.
3. En general, la incidència, les característiques clíniques i els plans de tractament en la nostra cohort són similars als descrits en altres estudis europeus, especialment de l'àrea mediterrània. L'edat mitjana al debut de la malaltia va ser de 37 mesos (rang 1.9-191.3 mesos). En el nostre medi la MK és més freqüent en el sexe masculí.
4. Una troballa diferencial respecte a altres estudis és que la MK és relativament més freqüent a les zones rurals de Catalunya.
5. Com establíem en les hipòtesi inicials, existeix una estacionalitat bimodal per a la MK, amb major nombre de casos al gener i al novembre i menys casos a l'octubre.
6. La presència de descamació periungueal i nivells baixos de plaquetes al debut de la malaltia i l'absència de llengua de gerd es van establir com a factors de risc independents per a la resistència a IGIV.
7. L'escala d'Egami presenta una alta especificitat (82%) però una baixa sensibilitat (26%) per a la predicció de la resistència a IGIV en població catalana, tal i com ja s'ha evidenciat en altres estudis similars realitzats a població no japonesa. Tot i la seva baixa sensibilitat, els models de regressió logística evidencien que és una eina útil per a detectar els pacients amb menys risc de resistència a IGIV en la població catalana, amb una àrea sota la corba ROC >0.5 però no ho seria per a la detecció dels pacients de risc.

BIBLIOGRAFIA

8. BIBLIOGRAFIA

- (1) SÁNCHEZ-MANUBENS J, BOU R, ANTON J. Diagnosis and classification of Kawasaki disease. *J Autoimmun* 2014;**48-49**:113–7. doi:10.1016/j.jaut.2014.01.010
- (2) NEWBURGER JW, TAKAHASHI M, GERBER M A, ET AL. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Pediatrics* 2004;**114**:1708–33. doi:10.1542/peds.2004-2182
- (3) SUDDLESON EA, REID B, WOOLLEY MM, TAKAHASHI M. Hydrops of the gallbladder associated with Kawasaki syndrome. *J Pediatr Surg* 1987;**22**:956–9.
- (4) SMITH LB, NEWBURGER JW, BURNS JC. Kawasaki syndrome and the eye. *Pediatr Infect Dis J* 1989;**8**:116–8.
- (5) ANAND S, YANG YC. Optic disc changes in Kawasaki disease. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2004;**41**:177–9.
- (6) KNOTT PD, ORLOFF L A., HARRIS JP, NOVAK RE, BURNS JC. Sensorineural hearing loss and Kawasaki disease: A prospective study. *Am J Otolaryngol* 2001;**22**:343–8. doi:10.1053/ajot.2001.26495
- (7) MAGALHÃES CMR, MAGALHÃES ALVES NR, OLIVEIRA KM A, ET AL. Sensorineural hearing loss: an underdiagnosed complication of Kawasaki disease. *J Clin Rheumatol* 2010;**16**:322–5. doi:10.1097/RHU.0b013e3181f603bc
- (8) LATINO G A, MANLHIOT C, YEUNG RSM, CHAHAL N, MCCRINDLE BW. Macrophage activation syndrome in the acute phase of Kawasaki disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 2010;**32**:527–31. doi:10.1097/MPH.0b013e3181dccb4
- (9) KANEGAYE JT, WILDER MS, MOLKARA D, ET AL. Recognition of a Kawasaki disease shock syndrome. *Pediatrics* 2009;**123**:e783–9. doi:10.1542/peds.2008-1871
- (10) RIZK SRY, EL SAID G, DANIELS LB, ET AL. Acute myocardial ischemia in adults secondary to missed Kawasaki disease in childhood. *Am J Cardiol* 2015;**115**:423–7. doi:10.1016/j.amjcard.2014.11.024
- (11) OGATA S, TREMOULET AH, SATO Y, ET AL. Coronary artery outcomes among children with

- Kawasaki disease in the United States and Japan. *Int J Cardiol* 2013;**168**:3825–8. doi:10.1016/j.ijcard.2013.06.027
- (12) CHEUNG Y-F. Vascular health late after Kawasaki disease: implications for accelerated atherosclerosis. *Korean J Pediatr* 2014;**57**:472–8. doi:10.3345/kjp.2014.57.11.472
- (13) NEWBURGER JW. Kawasaki disease: who is at risk? *J Pediatr* 2000;**137**:149–52. doi:10.1067/mpd.2000.109025
- (14) HARADA K. Intravenous gamma-globulin treatment in Kawasaki disease. *Acta Paediatr Jpn* 1991;**33**:805–10.
- (15) GIANNOULI G, TZOUMAKA-BAKOULA C, KOPSIDAS I, ET AL. Epidemiology and risk factors for coronary artery abnormalities in children with complete and incomplete Kawasaki disease during a 10-year period. *Pediatr Cardiol* 2013;**34**:1476–81. doi:10.1007/s00246-013-0673-9
- (16) MCNEAL-DAVIDSON A, FOURNIER A, SPIGELBLATT L, ET AL. Value of amino-terminal pro B-natriuretic peptide in diagnosing Kawasaki disease. *Pediatr Int* 2012;**54**:627–33. doi:10.1111/j.1442-200X.2012.03609.x
- (17) NO SJ, KIM DO, CHOI KM, EUN LY. Do predictors of incomplete Kawasaki disease exist for infants? *Pediatr Cardiol* 2013;**34**:286–90. doi:10.1007/s00246-012-0440-3
- (18) TREMOULET AH, JAIN S, CHANDRASEKAR D, ET AL. Evolution of laboratory values in patients with Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J* 2011;**30**:1022–6. doi:10.1097/INF.0b013e31822d4f56
- (19) MAJUMDAR I, WAGNER S. Kawasaki Disease Masquerading as Hepatitis: A Diagnostic Challenge for Pediatricians. *Clin Pediatr (Phila)* 2016;**55**:73–5. doi:10.1177/0009922815569206
- (20) CHIANG AN, HWANG B, SHAW GC, ET AL. Changes in plasma levels of lipids and lipoprotein composition in patients with Kawasaki disease. *Clin Chim Acta* 1997;**260**:15–26.
- (21) YIM D, CURTIS N, CHEUNG M, BURGNER D. Update on Kawasaki disease: epidemiology, aetiology and pathogenesis. *J Paediatr Child Health* 2013;**49**:704–8. doi:10.1111/jpc.12172
- (22) YIM D, CURTIS N, CHEUNG M, BURGNER D. An update on Kawasaki disease II: clinical

- features, diagnosis, treatment and outcomes. *J Paediatr Child Health* 2013;**49**:614–23. doi:10.1111/jpc.12221
- (23) MANLHIOT C, YEUNG RSM, CLARIZIA N A, CHAHAL N, MCCRINDLE BW. Kawasaki disease at the extremes of the age spectrum. *Pediatrics* 2009;**124**:e410–5. doi:10.1542/peds.2009-0099
- (24) NAKAGAWA N, YOSHIDA M, NARAHARA K, KUNITOMI T. Kawasaki disease in an 8-day-old neonate. *Pediatr Cardiol* 2009;**30**:527–9. doi:10.1007/s00246-008-9353-6
- (25) STANLEY T V, GRIMWOOD K. Classical Kawasaki disease in a neonate. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002;**86**:F135–6.
- (26) INOKUCHI R, KURATA H, HARADA M, ET AL. Coronary artery aneurysms after adult-onset Kawasaki disease. *Circulation* 2013;**127**:1636–7. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.130153
- (27) STANKOVIC K, MIALHES P, BESSIS D, ET AL. Kawasaki-like syndromes in HIV-infected adults. *J Infect* 2007;**55**:488–94. doi:10.1016/j.jinf.2007.09.005
- (28) DERGUN M, KAO A, HAUGER SB, NEWBURGER JW, BURNS JC. Familial occurrence of Kawasaki syndrome in North America. *Arch Pediatr Adolesc Med* Published Online First: 2005. doi:10.1001/archpedi.159.9.876
- (29) HIRATA S, NAKAMURA Y, YANAGAWA H. Incidence rate of recurrent Kawasaki disease and related risk factors: from the results of nationwide surveys of Kawasaki disease in Japan. *Acta Paediatr* 2001;**90**:40–4.
- (30) FUJITA Y, NAKAMURA Y, SAKATA K, ET AL. Kawasaki disease in families. *Pediatrics* 1989;**84**:666–9.
- (31) BURNS JC, HERZOG L, FABRI O, ET AL. Seasonality of Kawasaki disease: a global perspective. *PLoS One* 2013;**8**:e74529. doi:10.1371/journal.pone.0074529
- (32) BURNS JC, CAYAN DR, TONG G, ET AL. Seasonality and temporal clustering of Kawasaki syndrome. *Epidemiology* 2005;**16**:220–5. doi:10.1097/01.ede.0000152901.06689.d4
- (33) MAKINO N, NAKAMURA Y, YASHIRO M, ET AL. Descriptive epidemiology of Kawasaki disease in Japan, 2011-2012: from the results of the 22nd nationwide survey. *J Epidemiol* 2015;**25**:239–45. doi:10.2188/jea.JE20140089
- (34) PARK YW, HAN JW, HONG YM, ET AL. Epidemiological features of Kawasaki disease in

- Korea, 2006-2008. *Pediatr Int* 2011;**53**:36–9. doi:10.1111/j.1442-200X.2010.03178.x
- (35) DAVAALKHAM D, NAKAMURA Y, BAIGALMAA D, *ET AL.* Kawasaki Disease in Mongolia: Results From 2 Nationwide Retrospective Surveys, 1996–2008. *J Epidemiol* 2011;**21**:293–8. doi:10.2188/jea.JE20100144
- (36) DU Z-D, ZHAO D, DU J, *ET AL.* Epidemiologic study on Kawasaki disease in Beijing from 2000 through 2004. *Pediatr Infect Dis J* 2007;**26**:449–51. doi:10.1097/01.inf.0000261196.79223.18
- (37) HUANG W-C, HUANG L-M, CHANG I-S, *ET AL.* Epidemiologic features of Kawasaki disease in Taiwan, 2003-2006. *Pediatrics* 2009;**123**:e401–5. doi:10.1542/peds.2008-2187
- (38) HOLMAN RC, CURNS AT, BELAY ED, STEINER CA, SCHONBERGER LB. Kawasaki syndrome hospitalizations in the United States, 1997 and 2000. *Pediatrics* 2003;**112**:495–501. doi:10.1542/peds.112.3.495
- (39) ROYLE J A, WILLIAMS K, ELLIOTT E, *ET AL.* Kawasaki disease in Australia, 1993-95. *Arch Dis Child* 1998;**78**:33–9.
- (40) FISCHER TK, HOLMAN RC, YORITA KL, *ET AL.* Kawasaki syndrome in Denmark. *Pediatr Infect Dis J* 2007;**26**:411–5. doi:10.1097/01.inf.0000259964.47941.00
- (41) SALO E. Kawasaki disease in Finland in 1982-1992. *Scand J Infect Dis* 1993;**25**:497–502.
- (42) HARNDEN A, MAYON-WHITE R, PERERA R, *ET AL.* Kawasaki Disease in England. *Pediatr Infect Dis J* 2009;**28**:21–4. doi:10.1097/INF.0b013e3181812ca4
- (43) TACKE CE, BREUNIS WB, PEREIRA RR, *ET AL.* Five Years of Kawasaki Disease in the Netherlands: A National Surveillance Study. *Pediatr Infect Dis J* 2014;**33**. doi:10.1097/INF.0000000000000271
- (44) HEUCLIN T, DUBOS F, HUE V, *ET AL.* Increased detection rate of Kawasaki disease using new diagnostic algorithm, including early use of echocardiography. *J Pediatr* 2009;**155**:695–9.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2009.04.058
- (45) BAR-MEIR M, HAKLAI Z, DOR M. Kawasaki disease in Israel. *Pediatr Infect Dis J* 2011;**30**:589–92. doi:10.1097/INF.0b013e31820e3849
- (46) RIGANTE D, VALENTINI P, RIZZO D, *ET AL.* Responsiveness to intravenous immunoglobulins and occurrence of coronary artery abnormalities in a single-center cohort of Italian

- patients with Kawasaki syndrome. *Rheumatol Int* 2010;**30**:841–6. doi:10.1007/s00296-009-1337-1
- (47) ALEXOPOULOS A, VEKIOU A, LYCOPOULOU L, ET AL. Kawasaki disease in Greek children: a retrospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;**27**:580–8. doi:10.1111/j.1468-3083.2012.04488.x
- (48) OZDEMIR H, CIFTÇI E, TAPISIZ A, ET AL. Clinical and epidemiological characteristics of children with Kawasaki disease in Turkey. *J Trop Pediatr* 2010;**56**:260–2. doi:10.1093/tropej/fmp110
- (49) GONZÁLEZ PASCUAL E, VILLANUEVA LAMAS J, ROS VILADOMS J, PONS ODENA M, RUIZ GARCÍA-DIEGO S. [Kawasaki disease. A report of 50 cases]. *An españoles Pediatr* 1999;**50**:39–43.
- (50) GONZÁLEZ PASCUAL E, JIMÉNEZ GONZÁLEZ R. [Kawasaki disease: its incidence in our medium]. *An españoles Pediatr* 1999;**51**:111–9.
- (51) CABALLERO-MORA FJ, ALONSO-MARTÍN B, TAMARIZ-MARTEL-MORENO A, CANO-FERNÁNDEZ J, SÁNCHEZ-BAYLE M. [Kawasaki disease in 76 patients. Risk factors for coronary artery aneurysms]. *An Pediatr (Barc)* 2011;**74**:232–8. doi:10.1016/j.anpedi.2010.11.024
- (52) MARTÍNEZ RUIZ M, DEL CASTILLO MARTÍN F, BORQUE ANDRÉS C, ET AL. [Incidence and clinical characteristics of Kawasaki's disease]. *An Pediatr (Barcelona, Spain 2003)* 2003;**59**:323–7.
- (53) SHIMIZU C, KIM J, STEPANOWSKY P, ET AL. Differential expression of miR-145 in children with Kawasaki disease. *PLoS One* 2013;**8**:e58159. doi:10.1371/journal.pone.0058159
- (54) SATO YZ, MOLKARA DP, DANIELS LB, ET AL. Cardiovascular biomarkers in acute Kawasaki disease. *Int J Cardiol* 2013;**164**:58–63. doi:10.1016/j.ijcard.2011.06.065
- (55) GUO MM-H, TSENG W, KO C, ET AL. Th17- and Treg-related cytokine and mRNA expression are associated with acute and resolving Kawasaki disease. *Allergy* 2015;**70**:310–8. doi:10.1111/all.12558
- (56) ROWLEY AH, BAKER SC, ORENSTEIN JM, SHULMAN ST. Searching for the cause of Kawasaki disease--cytoplasmic inclusion bodies provide new insight. *Nat Rev Microbiol* 2008;**6**:394–401. doi:10.1038/nrmicro1853
- (57) ROWLEY AH. Kawasaki disease: novel insights into etiology and genetic susceptibility.

- Annu Rev Med* 2011;**62**:69–77. doi:10.1146/annurev-med-042409-151944
- (58) RODÓ X, BALLESTER J, CAYAN D, *ET AL.* Association of Kawasaki disease with tropospheric wind patterns. *Sci Rep* 2011;**1**:152. doi:10.1038/srep00152
- (59) RODÓ X, CURCOLL R, ROBINSON M, *ET AL.* Tropospheric winds from northeastern China carry the etiologic agent of Kawasaki disease from its source to Japan. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014;**111**:7952–7. doi:10.1073/pnas.1400380111
- (60) ONOUCHI Y, OZAKI K, BUNS JC, *ET AL.* Common variants in CASP3 confer susceptibility to Kawasaki disease. *Hum Mol Genet* 2010;**19**:2898–906. doi:10.1093/hmg/ddq176
- (61) BURGNER D, DAVILA S, BREUNIS WB, *ET AL.* A genome-wide association study identifies novel and functionally related susceptibility Loci for Kawasaki disease. *PLoS Genet* 2009;**5**:e1000319. doi:10.1371/journal.pgen.1000319
- (62) HOANG LT, SHIMIZU C, LING L, *ET AL.* Global gene expression profiling identifies new therapeutic targets in acute Kawasaki disease. *Genome Med* 2014;**6**:541. doi:10.1186/s13073-014-0102-6
- (63) TSAI F-J, LEE Y-C, CHANG J-S, *ET AL.* Identification of novel susceptibility Loci for kawasaki disease in a Han chinese population by a genome-wide association study. *PLoS One* 2011;**6**:e16853. doi:10.1371/journal.pone.0016853
- (64) KHOR CC, DAVILA S, BREUNIS WB, *ET AL.* Genome-wide association study identifies FCGR2A as a susceptibility locus for Kawasaki disease. *Nat Genet* 2011;**43**:1241–6. doi:10.1038/ng.981
- (65) NEWBURGER JW, TAKAHASHI M, BEISER AS, *ET AL.* A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome. *N Engl J Med* 1991;**324**:1633–9. doi:10.1056/NEJM199106063242305
- (66) BARRON KS, MURPHY DJ, SILVERMAN ED, *ET AL.* Treatment of Kawasaki syndrome: a comparison of two dosage regimens of intravenously administered immune globulin. *J Pediatr* 1990;**117**:638–44.
- (67) SHULMAN ST. Recommendations for intravenous immunoglobulin therapy of Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J* 1992;**11**:985–6.
- (68) BURNS JC, BEST BM, MEJIAS A, *ET AL.* Infliximab treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *J Pediatr* 2008;**153**:833–8.

doi:10.1016/j.jpeds.2008.06.011

- (69) TREMOULET AH, BEST BM, SONG S, *ET AL.* Resistance to intravenous immunoglobulin in children with Kawasaki disease. *J Pediatr* 2008;**153**:117–21. doi:10.1016/j.jpeds.2007.12.021
- (70) KOBAYASHI T, SAJI T, OTANI T, *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. *Lancet* 2012;**379**:1613–20. doi:10.1016/S0140-6736(11)61930-2
- (71) COHEN S, TACKE CE, STRAVER B, *ET AL.* A child with severe relapsing Kawasaki disease rescued by IL-1 receptor blockade and extracorporeal membrane oxygenation. *Ann Rheum Dis* 2012;**71**:2059–61. doi:10.1136/annrheumdis-2012-201658
- (72) SON MB, GAUVREAU K, BURNS JC, *ET AL.* Infliximab for intravenous immunoglobulin resistance in Kawasaki disease: a retrospective study. *J Pediatr* 2011;**158**:644–9.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2010.10.012
- (73) HAN RK, SILVERMAN ED, NEWMAN A, MCCRINDLE BW. Management and outcome of persistent or recurrent fever after initial intravenous gamma globulin therapy in acute Kawasaki disease. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;**154**:694–9.
- (74) BROGAN P, LEVIN M. Intravenous immunoglobulin plus corticosteroids prevent coronary artery abnormalities in Kawasaki disease. *Evid Based Med* 2013;**18**:217–8. doi:10.1136/eb-2013-101264
- (75) KOBAYASHI T, KOBAYASHI T, MORIKAWA A, *ET AL.* Efficacy of intravenous immunoglobulin combined with prednisolone following resistance to initial intravenous immunoglobulin treatment of acute Kawasaki disease. *J Pediatr* 2013;**163**:521–6. doi:10.1016/j.jpeds.2013.01.022
- (76) CHEN S, DONG Y, YIN Y, KRUCOFF MW. Intravenous immunoglobulin plus corticosteroid to prevent coronary artery abnormalities in Kawasaki disease: a meta-analysis. *Heart* 2013;**99**:76–82. doi:10.1136/heartjnl-2012-302126
- (77) SONODA K, MORI M, HOKOSAKI T, YOKOTA S. Infliximab plus plasma exchange rescue therapy in Kawasaki disease. *J Pediatr* 2014;**164**:1128–32.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2014.01.020

- (78) TREMOULET AH, PANCOAST P, FRANCO A, *ET AL.* Calcineurin inhibitor treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *J Pediatr* 2012;**161**:506–12.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2012.02.048
- (79) TREMOULET AH, JAIN S, JAGGI P, *ET AL.* Infliximab for intensification of primary therapy for Kawasaki disease: a phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014;**383**:1731–8. doi:10.1016/S0140-6736(13)62298-9
- (80) OHASHI R, FUKAZAWA R, WATANABE M, *ET AL.* Etanercept suppresses arteritis in a murine model of kawasaki disease: a comparative study involving different biological agents. *Int J Vasc Med* 2013;**2013**:543141. doi:10.1155/2013/543141
- (81) SHAFFERMAN A, BIRMINGHAM JD, CRON RQ. High dose Anakinra for treatment of severe neonatal Kawasaki disease: a case report. *Pediatr Rheumatol Online J* 2014;**12**:26. doi:10.1186/1546-0096-12-26
- (82) SANO T, KUROTOBI S, MATSUZAKI K, *ET AL.* Prediction of non-responsiveness to standard high-dose gamma-globulin therapy in patients with acute Kawasaki disease before starting initial treatment. *Eur J Pediatr* 2007;**166**:131–7. doi:10.1007/s00431-006-0223-z
- (83) KOBAYASHI T, INOUE Y, TAKEUCHI K, *ET AL.* Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. *Circulation* 2006;**113**:2606–12. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.592865
- (84) EGAMI K, MUTA H, ISHII M, *ET AL.* Prediction of resistance to intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr* 2006;**149**:237–40. doi:10.1016/j.jpeds.2006.03.050
- (85) DAVIES S, SUTTON N, BLACKSTOCK S, *ET AL.* Predicting IVIG resistance in UK Kawasaki disease. *Arch Dis Child* 2015;**100**:366–8. doi:10.1136/archdischild-2014-307397
- (86) SLEEPER LA, MINICH LL, MCCRINDLE BM, *ET AL.* Evaluation of Kawasaki disease risk-scoring systems for intravenous immunoglobulin resistance. *J Pediatr* 2011;**158**. doi:10.1016/j.jpeds.2010.10.031
- (87) LOOMBA RS, RASKIN A, GUDAUSKY TM, KIRKPATRICK E. Role of the Egami Score in Predicting Intravenous Immunoglobulin Resistance in Kawasaki Disease Among Different Ethnicities. *Am J Ther* 2015;**7**:1–7. doi:10.1097/MJT.0000000000000045
- (88) GÄRE BA. Registers in the study of pediatric rheumatic diseases--limitations and

- potential. *J Rheumatol* 1996;**23**:1834–7.
- (89) HARNDEN A, ALVES B, SHEIKH A. Rising incidence of Kawasaki disease in England: analysis of hospital admission data. *BMJ* 2002;**324**:1424–5.
- (90) FALCINI F, CIMAZ R, CALABRI GB, *ET AL*. Kawasaki's disease in northern Italy: a multicenter retrospective study of 250 patients. *Clin Exp Rheumatol*; **20**:421–6.
- (91) SCHILLER B, FASTH A, BJÖRKHEM G, ELINDER G. Kawasaki disease in Sweden: incidence and clinical features. *Acta Paediatr* 1995;**84**:769–74.
- (92) NAKAMURA Y, YASHIRO M, UEHARA R, *ET AL*. Epidemiologic Features of Kawasaki Disease in Japan: Results of the 2009–2010 Nationwide Survey. *J Epidemiol* 2012;**22**:216–21. doi:10.2188/jea.JE20110126
- (93) LIN M-C, LAI M-S, JAN S-L, FU Y-C. Epidemiologic features of Kawasaki disease in acute stages in Taiwan, 1997e2010: Effect of different case definitions in claims data analysis. *J Chinese Med Assoc* 2015;**78**:121–6. doi:10.1016/j.jcma.2014.03.009
- (94) LIN YT, MANLHIOT C, CHING JCY, *ET AL*. Repeated systematic surveillance of Kawasaki disease in Ontario from 1995 to 2006. *Pediatr Int* 2010;**52**:699–706. doi:10.1111/j.1442-200X.2010.03092.x
- (95) LANE SE, WATTS RA, BENTHAM G, INNES NJ, SCOTT DGI. Are environmental factors important in primary systemic vasculitis? A case-control study. *Arthritis Rheum* 2003;**48**:814–23. doi:10.1002/art.10830
- (96) GONZALEZ-GAY MA, GARCIA-PORRUA C, GUERRERO J, RODRIGUEZ-LEDO P, LLORCA J. The epidemiology of the primary systemic vasculitides in northwest Spain: implications of the Chapel Hill Consensus Conference definitions. *Arthritis Rheum* 2003;**49**:388–93. doi:10.1002/art.11115
- (97) FUJIMOTO S, UEZONO S, HISANAGA S, *ET AL*. Incidence of ANCA-associated primary renal vasculitis in the Miyazaki Prefecture: the first population-based, retrospective, epidemiologic survey in Japan. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;**1**:1016–22. doi:10.2215/CJN.01461005
- (98) REINHOLD-KELLER E, ZEIDLER A, GUTFLEISCH J, *ET AL*. Giant cell arteritis is more prevalent in urban than in rural populations: results of an epidemiological study of primary systemic vasculitides in Germany. *Rheumatology (Oxford)* 2000;**39**:1396–

- 402.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11136884> (accessed 21 Dec2015).
- (99) BARNARD J, ROSE C, NEWMAN L, *ET AL.* Job and industry classifications associated with sarcoidosis in A Case-Control Etiologic Study of Sarcoidosis (ACCESS). *J Occup Environ Med* 2005;**47**:226–34.
- (100) DEUBELBEISS U, GEMPERLI A, SCHINDLER C, BATY F, BRUTSCHE MH. Prevalence of sarcoidosis in Switzerland is associated with environmental factors. *Eur Respir J* 2010;**35**:1088–97. doi:10.1183/09031936.00197808
- (101) LI X, LI X, LI H, XU M, ZHOU M. Epidemiological survey of Kawasaki disease in Sichuan province of China. *J Trop Pediatr* 2008;**54**:133–6. doi:10.1093/tropej/fmm085
- (102) MA X, YU C, HUANG MM, *ET AL.* Epidemiologic features of Kawasaki disease in Shanghai from. *Chin Med J (Engl)* 2010;**123**:2629–34. doi:10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2010.19.002
- (103) AL-AMMOURI I, AL-WAHSH S, KHURI-BULOS N. Kawasaki disease in Jordan: demographics, presentation, and outcome. *Cardiol Young* 2012;**22**:390–5. doi:10.1017/S1047951111001818
- (104) CHEMLI J, KCHAOU H, AMRI F, *ET AL.* [Clinical features and course of Kawasaki disease in central Tunisia: a study about 14 cases collected over a period of three years (2000-2002)]. *La Tunisie médicale* 2005;**83**:477–83.
- (105) BHATNAGAR SK, PAUL G, SUBRAMANIAN R, AL HOSNI MS, AL KHUSAIBY SM. Kawasaki disease in Oman--a clinical study. *J Trop Pediatr* 2003;**49**:361–6.
- (106) SAFFAR MJ, RESHIDIGHADER F. Kawasaki disease in East Mazandaran, Islamic Republic of Iran, 1997-2002. *East Mediterr Heal J = La Rev santé la Méditerranée Orient = al-Majallah al-ṣiḥḥīyah li-sharq al-mutawassiṭ*; **11**:28–35.
- (107) HUSAIN E, HOQUE E. Meningoencephalitis as a presentation of Kawasaki disease. *J Child Neurol* 2006;**21**:1080–1.
- (108) YEOM JS, PARK JS, SEO J-H, *ET AL.* Initial characteristics of Kawasaki disease with cerebrospinal fluid pleocytosis in febrile infants. *Pediatr Neurol* 2012;**47**:259–62. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2012.06.011
- (109) KEMMOTSU Y, NAKAYAMA T, MATSUURA H, SAJI T. Clinical characteristics of aseptic meningitis induced by intravenous immunoglobulin in patients with Kawasaki disease.

- Pediatr Rheumatol Online J* 2011;**9**:28. doi:10.1186/1546-0096-9-28
- (110) BURGNER D, CURTIS N. Kawasaki disease as a cause of encephalitis. *Arch Dis Child* 2011;**96**:988–9. doi:10.1136/archdischild-2011-300613
- (111) OKANISHI T, ENOKI H. Transient subcortical high-signal lesions in Kawasaki syndrome. *Pediatr Neurol* 2012;**47**:295–8. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2012.05.022
- (112) ADJAGBA PM, DESJARDINS L, FOURNIER A, ET AL. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in acute Kawasaki disease correlates with coronary artery involvement. *Cardiol Young* 2015;**25**:1311–8. doi:10.1017/S1047951114002431
- (113) YOSHIMURA K, KIMATA T, MINE K, ET AL. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and risk of coronary artery lesions and resistance to intravenous immunoglobulin in Kawasaki disease. *J Pediatr* 2013;**162**:1205–9. doi:10.1016/j.jpeds.2012.11.026
- (114) KOREN G, LAVI S, ROSE V, ROWE R. Kawasaki disease: review of risk factors for coronary aneurysms. *J Pediatr* 1986;**108**:388–92.
- (115) YELLEN ES, GAUVREAU K, TAKAHASHI M, ET AL. Performance of 2004 American Heart Association recommendations for treatment of Kawasaki disease. *Pediatrics* 2010;**125**:e234–41. doi:10.1542/peds.2009-0606
- (116) BAL AK, PRASAD D, UMALI PAMINTUAN MA, MAMMEN-PRASAD E, PETROVA A. Timing of Intravenous Immunoglobulin Treatment and Risk of Coronary Artery Abnormalities in Children with Kawasaki Disease. *Pediatr Neonatol* Published Online First: 10 March 2014. doi:10.1016/j.pedneo.2013.11.007
- (117) DO Y-S, KIM K-W, CHUN J-K, ET AL. Predicting factors for refractory kawasaki disease. *Korean Circ J* 2010;**40**:239–42. doi:10.4070/kcj.2010.40.5.239
- (118) WALLACE CA, FRENCH JW, KAHN SJ, SHERRY DD. Initial intravenous gammaglobulin treatment failure in Kawasaki disease. *Pediatrics* 2000;**105**:E78.
- (119) MCCANDLESS RT, MINICH LL, TANI LY, WILLIAMS R V. Does abciximab promote coronary artery remodeling in patients with Kawasaki disease? *Am J Cardiol* 2010;**105**:1625–8. doi:10.1016/j.amjcard.2010.01.332
- (120) WILLIAMS R V., WILKE VM, TANI LY, MINICH LL. Does Abciximab Enhance Regression of Coronary Aneurysms Resulting From Kawasaki Disease? *Pediatrics* 2002;**109**:e4–e4. doi:10.1542/peds.109.1.e4

RESUM ESTRUCTURAT

9. RESUM ESTRUCTURAT

Antecedents: La malaltia de Kawasaki (MK) és una vasculitis sistèmica autolimitada que afecta predominantment infants menors de 5 anys. L'etiologia de la MK és desconeguda i, malgrat que és més prevalent en països asiàtics, especialment al Japó, amb una incidència anual que ha augmentat fins a 264.8 per 100,000 nens menors de 5 anys al 2012, té una distribució universal i es pot manifestar en qualsevol ètnia. La immunoglobulina intravenosa (IGIV) és un tractament efectiu i redueix la incidència de complicacions cardíaques, tot i que existeixen pacients que no responen a aquest tractament. En població japonesa, s'han establert diferents escales per tal d'identificar aquests pacients amb risc de no resposta al tractament, una de les més utilitzades és l'escala d'Egami, tot i que la seva eficàcia no s'ha provat en població no japonesa.

Hipòtesi i objectius: Aquest estudi ha estat dissenyat per a conèixer la incidència i les característiques clíniques de la MK a Catalunya. Aquestes s'assumeix que són similars a la d'altres països europeus i de la conca mediterrània per motius genètics i geogràfics. També es pretén identificar variables clíniques i/o biològiques pronòstiques que permetin classificar els pacients segons la gravetat, conèixer les característiques clíniques i epidemiològiques dels pacients diagnosticats de MK a Catalunya, identificar variables geogràfiques i d'estacionalitat, identificar variables de resistència al tractament convencional de la MK i aplicar de l'escala d'Egami a la nostra població per tal de determinar si és efectiva en la pràctica clínica diària.

Resultats: Anàlisi de dades de 399 pacients entre 2004 i 2014. D'aquests, 233 (58.4%) presentaven MK complerta, 159 (39.8%) incomplerta i 7 (1.7%) van ser considerats pacients atípics. La incidència anual va ser de 8/100,000 en infants <5 anys (edat mitjana 37±33 mesos, rang 1.3-191.3). La MK va ser més freqüent en el sexe masculí (59.6%, $p<0.001$) i a zones rurals (11.5%, $p<0.001$). Els pacients no responedors a IGIV, la necessitat d'una segona dosi d'IGIV, el retràs del tractament després del 10é dia de malaltia, les edats <1 any i >8 anys al diagnòstic, la necessitat de més de 5 dies d'ingrés hospitalari, l'elevació de transaminases i la presència de piúria estèril, broncospasme, meningitis asèptica, dolor abdominal i uveïtis al diagnòstic van establir-se com a predictors de major risc d'aneurismes coronaris ($p<0.05$). La

presència de descamació periungueal i nivells baixos de plaquetes al debut de la malaltia i l'absència de llengua de geerd es van establir com a factors de risc independents per a la resistència a IGIV. A un total de 305 pacients se'ls va poder aplicar l'escala d'Egami per a predir el risc de resistència a IGIV. L'escala d'Egami presenta una alta especificitat (82%) però una baixa sensibilitat (26%) per a la predicció de la resistència a IGIV en població catalana. Tot i la seva baixa sensibilitat, els models de regressió logística evidencien que és una eina útil per a detectar els pacients amb menys risc de resistència a IGIV en la població catalana, amb una àrea sota la corba ROC >0.5 però no ho seria per a la detecció dels pacients de risc.

Conclusions: Aquest és el primer estudi poblacional sobre epidemiologia de la MK a Catalunya i l'àrea del Mediterrani Occidental. En general, la incidència, les característiques clíniques i els plans de tractament a la nostra cohort són similars a les descrites en altres països europeus. L'escala d'Egami presenta una baixa sensibilitat però una especificitat elevada en la població catalana i podria constituir-se, per tant, com una eina per a descartar aquells pacients amb baix risc de resistència al tractament.

ABSTRACT

Background: Kawasaki disease (KD) is a self-limiting systemic vasculitis that predominantly affects children under 5 years. The etiology is unknown and, although it is more prevalent in Asian countries, especially Japan, with an annual incidence up to 264.8 per 100,000 children under 5 years in 2012, it has a worldwide distribution and can be manifested in any ethnic group. Intravenous immunoglobulin (IVIG) is an effective treatment and reduces the incidence of cardiac complications although there are patients who do not respond to this treatment. In Japanese population, different scores have been described to identify patients at risk of no response to conventional treatment, one of the most used is the Egami score, although its effectiveness has not been reproduced in non-Japanese population.

Objectives: This study has been designed to determine the incidence and clinical features of KD in Catalonia. It is assumed that these are similar to that of other European countries and the Mediterranean basin due to genetic and geographical reasons. It is also intended to identify clinical variables or biological predictors to classify patients according to the severity, knowing the clinical and epidemiological features of patients with KD in Catalonia, identifying geographic and seasonal patterns, identifying resistance variables to conventional treatment and applying Egami score to determine if it is effective in daily clinical practice in our population.

Results: Data from 399 patients over the 10-year study period was analyzed (2004-2014). Of those, 233 (58.4%) had complete KD, 159 (39.8) incomplete KD and 7 (1.7%) were considered atypical KD. Mean annual incidence was 3.5/105 children <14years old (yo) and 8/105 children <5yo (mean age 37±33 months, range 1.3-191.3). KD was more frequent in boys (59.6%, $p<0.001$) and in rural areas ($p<0.001$). Patients with IVIG non-responsiveness, need of a 2nd IVIG dose, delay of treatment >10th day of illness, ages <1yo and >8yo and the presence of sterile piuria, broncospasm, aseptic meningitis, abdominal pain and uveitis at diagnosis were found to have higher risk of coronary aneurisms (CAA) ($p<0.05$). The presence of periungual desquamation and low platelets level and the absence of strawberry tongue were established

as independent risk factors for resistance to IVIG. Predicting IVIG resistance with a cut-off for Egami score ≥ 3 in our population obtained a sensitivity of 26% and specificity of 82%. This low sensitivity implies that 3 out of 4 non-responders will not be identified by the Egami score although logistic regression models found that Egami Score could be a useful tool to predict IVIG resistance in Catalan population having an area under the ROC curve >0.5 .

Conclusions: This is the first population-based study on the epidemiology of KD in the Western Mediterranean area. Incidence, clinical features and treatment plans in our cohort are similar to those described in other European studies. Egami score has low sensitivity but high specificity in Catalan population and could be a tool to rule out patients at low risk of resistance to treatment.

AGRAÏMENTS

10. AGRAÏMENTS

M'agradaria agrair al meu Director de Tesi, Jordi Antón, la seva paciència, el seu suport i les seves importants aportacions, sense les quals, la realització d'aquesta tesi no hagués estat possible.

Agrair també la seva col·laboració a tots els pediatres del *Grup de Treball sobre Malaltia de Kawasaki a Catalunya* sense els quals la recollida de dades per a la realització d'aquesta tesi no hagués estat possible.

També voldria agrair el suport a tot l'equip de la Unitat de Reumatologia Pediàtrica de l'Hospital Sant Joan de Déu, al servei de Pediatria de l'Hospital Parc Taulí de Sabadell i als membres de la Societat Espanyola de Reumatologia Pediàtrica que han estat pendents de mi durant tot el procés de realització de la tesi.

Voldria agrair també al Dr. Daniel Cuadras (Fundació Sant Joan de Déu) el seu inestimable suport per a la gestió estadística del projecte.

Agrair també a la meua família tot el seu suport i paciència ja que han *menjat* tesi per esmorzar, dinar i sopar durant els darrers 4 anys.

Finalment, encara que no menys important, agrair, una i mil vegades, al meu company, amic i suport imprescindible David, sense el qual hagués tirat la tovallola fa molt de temps, i al pesolet, que encara que des de dins meu i no físicament, també ha fet que tot això tirés endavant i la darrera etapa de la tesi tingués el millor al·licient de tots.

Els membres del **Grup de Treball sobre Malaltia de Kawasaki a Catalunya** són:

- **Lourdes García** (Consorci Sanitari de Mataró)
- **Imma Caubet** (Espítau Val d'Aran)
- **Jordi Fàbrega** (Fundació Sant Hospital de La Seu d'Urgell)
- **Anna Fernández** (Hospital Arnau de Vilanova Lleida)
- **Adolfo Alegre** (Hospital de Campdevàrol)
- **Isabel Zambudio** (Hospital Comarcal Igualada - Consorci Sanitari de l'Anoia)
- **Lluís Delgado** (Hospital Comarcal Alt Penedès)
- **Pablo Garcia i Angelita Serrano** (Hospital Comarcal Mora d'Ebre)
- **Pere Sala** (Hospital de Barcelona)
- **Pilar Villalobos** (Hospital de Figueres)
- **Álvaro Díaz Conradi** (Hospital de Nens)
- **Joan Agulló** (Hospital de Palamós)
- **Socorro Uriz i Aina Sánchez** (Consorci Sanitari de Terrassa)
- **Mariona Bonet** (Hospital del Mar)
- **Montserrat Gispert-Saüch** (Hospital Doctor Josep Trueta Girona)
- **Sonia Corral i Berta Pujol** (Hospital General de Granollers)
- **Zulema Lobato** (Althaia Consorci Sanitari de Manresa)
- **Pere Domènech** (Hospital General de Vic)
- **Maria Méndez** (Hospital Germans Trias i Pujol Badalona)
- **Olga Calavia** (Hospital Joan XXIII Tarragona)
- **Marc Tobeña** (Hospital MaternoInfantil Vall d'Hebron Barcelona)
- **Emiliano Mora Muñoz** (Hospital Mutua de Terrassa)
- **Gemma Sans i Montse Carrera** (Hospital Puigcerdà)
- **Ernesto Mónaco** (Hospital Sant Camil Sant Pere de Ribes)
- **Anna Ballester** (Hospital Sant Jaume de Calella)
- **Anton Foguet** (Hospital Sant Jaume Olot)
- **Joaquín Escribano i Neus Rius** (Hospital Sant Joan Reus)
- **Angel Moral** (Hospital Sant Joan de Déu Martorell)
- **Roser Álvarez** (Hospital Sant Pau Barcelona)

- **Toni Sorní** (Hospital Verge de la Cinta Tortosa)
- **Vicente Molina** (Institut Dexeus Barcelona)
- **Mario Sanz** (Parc Sanitari Sant Joan de Déu Sant Boi de Llobregat)
- **Pilar Terradas** (Pius Hospital Valls)
- **Salvador Salcedo** (Hospital Quirón Barcelona)
- **Olga Martínez** (Centre Mèdic Teknon Barcelona).

LLISTAT DE TAULES, FIGURES I ANNEXOS

11. LLISTAT DE TAULES, FIGURES, ANNEXOS I ABREVIACIONS

a. Taules

Taula 1. Exploracions complementàries que poden ajudar al diagnòstic

Taula 2. Hospitals participants

Taula 3. Escala d'Egami

Taula 4. Distribució d'incidència durant els 10 anys d'estudi

Taules 5 a 7. Anàlisi de distribució estacional de casos

Taules 8 i 9. Anàlisi de distribució per sexes

Taula 10. Distribució dels pacients segons gènere i subtipus de MK

Taules 11 a 13. Anàlisi de distribució dels pacients entre zones rurals i no rurals

Taula 14. Característiques basals dels pacients en zones rurals i no rurals

Taules 15 i 16. Anàlisi de distribució ètnica dels pacients

Taula 17 i 18. Troballes clíniques al debut de la malaltia

Taula 19. Troballes de laboratori al debut de la malaltia

Taula 20. Troballes cardiològiques al debut de la malaltia

Taules 21 a 28. Anàlisi d'associació entre alteracions analítiques i alteracions cardíaques

Taules 29 a 38. Anàlisi d'associació entre alteracions analítiques i clínica al diagnòstic

Taules 39 a 56. Anàlisi d'associació entre clínica al diagnòstic i alteracions cardíaques

Taules 57 a 59. Anàlisi d'associació entre l'edat extrema i la presència d'aneurismes

Taula 60. Motius i dies d'ingrés a UCI

Taules 61 i 62. Anàlisi d'associació entre el dia d'administració d'IGIV i la presència d'aneurismes

Taules 63 a 65. Anàlisi d'associació entre la necessitat d'una segona dosi d'IGIV i la presència d'aneurismes

Taules 66 a 69. Anàlisi d'associació entre la clínica al diagnòstic i la resposta a IGIV

Taula 70. Comparació entre característiques basals entre els pacients responedors i no responedors a IGIV

Taules 71 i 72. Anàlisi d'associació entre el nombre de plaquetes i la resposta a IGIV

Taula 73. Comparació entre paràmetres de laboratori entre els pacients responedors i no responedors a IGIV

Taules 74 a 78. Anàlisi de l'efectivitat de l'escala d'Egami amb tall 3 per predir la resposta a IGIV

Taula 79. Característiques dels estudis epidemiològics sobre MK a Europa

Taula 80. Incidència de la MK a Europa

b. Figures

Figures 1 i 2. Exantema típic de la malaltia de Kawasaki

Figura 3. Injecció conjuntival no purulenta

Figura 4. Afectació de la mucosa oral

Figura 5. Descamació a mans típica a partir de la segona setmana de malaltia

Figura 6. Evolució de la incidència al Japó

Figura 7. Distribució d'incidència durant els 10 anys d'estudi

Figura 8. Distribució estacional

Figura 9. Distribució territorial dels pacients

Figura 10. Distribució de pacients respecte a l'administració d'IGIV

Figura 11. Distribució de pacients per a l'aplicació de l'escala d'Egami

Figura 12. Model de regressió logística per a l'aplicació de l'escala d'Egami a Catalunya

c. Annexos

Annex 1. Quadern de recollida de dades

Annex 2. Carta acceptació i article generat per la tesi

Annex 3. Certificat CEIC

Annex 4. Anàlisi estadístic

CARTA DEL DIRECTOR

12. CARTA DEL DIRECTOR

Jo, Jordi Anton Lopez, com a director de la tesi "ESTUDI D'INCIDÈNCIA, PREVALENÇA I CARACTERÍSTIQUES CLÍNiques DE LA MALALTIA DE KAWASAKI A CATALUNYA" faig constar que aquesta tesi ha generat la següent publicació:

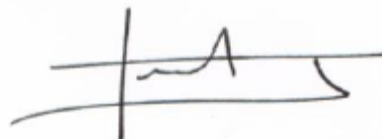
Incidence, epidemiology and clinical features of Kawasaki disease in Catalonia, Spain.

J. Sánchez-Manubens, J. Antón, R. Bou, E. Iglesias, J. Calzada-Hernandez and the Kawasaki Disease in Catalonia Working Group.

Que ha estat acceptada per a la publicació a la revista **Clinical and Experimental Rheumatology** (factor impacte 2.724 per als anys 2014/2015). S'adjunta carta d'acceptació i article provisional a l'Annex 3.

També declaro que aquesta publicacions no han sigut usades ni s'usaran en tesis futures.

I per a que consti, signo:



A Esplugues de Llobregat, 4 de març 2016

ANNEXOS

13. ANNEXOS

Annex 1. Quadern de recollida de dades

**QUESTIONARI DE RECOLLIDA DE DADES:
INCIDÈNCIA I PREVALENCIA DE LA MALALTIA DE KAWASAKI A CATALUNYA**

LOCALITZADOR DEL PACIENT

DADES DE CONTACTE

Nom del metge:

Centre hospitalari:

Mail de contacte:

VARIABLES SOCIODEMOGRÀFIQUES DEL PACIENT

Lloc de residència:

Residència en medi rural?

Sí

No

No disponible

Data de naixement (dd/mm/aaaa)

Sexe

Home

Dona

Ètnia

Caucàsica

Asiàtica

Magrebina

Subsahariana

Ameríndia

Altres (especificar) _____

No disponible

Ha viatjat en el darrer mes?

No

Sí

Lloc _____

Dates _____

No disponible

Data inici dels símptomes (dd/mm/aaaa)

No disponible

Data i lloc 1a visita (dd/mm/aaaa)

CAP

Urgències

CCEE

No disponible

Data i lloc del diagnòstic (dd/mm/aaaa)

CAP

Urgències

CCEE

No disponible

Antecedents familiars (pares i/o germans)?

Malaltia de Kawasaki Aterosclerosi Malalties cardíques

Malalties autoimmunes

Immunodeficiències

Procés infecció (darreres 4 setmanes)

No disponible

DADES CLÍNIQUES I DIAGNÒSTIQUES

Diagnòstic a la primera visita? Complert Incomplert Atípic

És un primer episodi? Sí No

Si recaiguda, quants dies fa de l'episodi anterior? _____

Antecedent infeccions previ (darreres 4 últimes setmanes) No

Sí _____

No disponible

Signes i símptomes clàssics presents al diagnòstic

	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Dia en que apareix _____
Injecció conjuntival	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	_____
Canvis orofaríngis			
- Fissuració labial	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	_____
- Llengua de gerd	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	_____
- Faringitis	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	_____
Canvis a les extremitats			
- Edema	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	_____
- Eritema	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	_____
- Descamació	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	_____
Exantema	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	_____
Adenopatia cervical			
- Única >1.5cm	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	_____
- Única <1.5cm	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	_____
- Múltiples	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	_____

Valors analítics al diagnòstic (amb unitats)

VSG	
PCR	
Hemoglobina	
Plaquetes	
AST / ALT	
Sodi	
Albúmina / Proteïna	

Pèptid natriurètic B	
CPK	
Sediment orina	

Altres proves complementàries realitzades

Radiografia de tòrax	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Frotis faringi	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Fons d'ull	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Electrocardiograma	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Ecocardiografia	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Eco abdominal	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Sediment urinari	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Cribatge auditiu	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Altres	_____	

Alteracions cardíaques

			Data aparició	Data resolució
Hiperrefringència	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>		
Aneurisma no gegant	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>		
Aneurisma gegant (>8mm)	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>		
Lesió valvular	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>		
IAM	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>		
Miocarditis	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>		
Alteracions del ritme	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>		
Altres				
	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>		
	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>		

Altres signes i símptomes

		Dia en que apareix
Piúria esteril	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
Irritabilitat	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
Meningitis asèptica	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
Encefalitis	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
Dolor abdominal	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
Vòmits i nàusees	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
Artràlgies	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
Artritis	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	

Uveïtis anterior transitòria	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	
Disfunció hepàtica			
- Elevació transaminases	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	
- Colèstasi	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	
- Altres	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	
Pancreatitis	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	
broncospasme	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	
Pneumònia	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	
Hematúria	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	
Hidrops bufeta biliar	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	
Eritema a zona de la BCG	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	
Èxitus (especificar causa)	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	

Ha precisat ingrés a UCI?

Sí

No

Causa? _____

Dies d'ingrés requerits _____

TRACTAMENT

Tractament amb IGIV No Sí Dosi _____
 Dies després de l'inici de la clínica en la qual s'administra _____
 Temps d'infusió? _____
 Efectes adversos? No Sí Quins? _____

Resposta a la dosi inicial d'IGIV Sí No
 Hores que triga la febre en desaparèixer

Administració d'antiinflamatoris a la fase aguda? Sí No
 Quins? Ibuprofè AAS Altres Dosi _____

Altres tractaments administrats en la fase aguda

	Administració	Dosi	Resposta	Dia d'administració
2a dosi IGIV	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
3a dosi IGIV	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
Corticoides vo	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
Corticoides ev	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
Infliximab	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
Immunosupressors	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
Plasmafèresi	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
Abciximab	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
Ciclofosfamida	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	

Administració d'AAS a dosis antiagregants? Sí No
 Dia d'inici? _____
 Dosi? _____
 Dia d'aturada? _____

Precisa altres fàrmacs antiagregants / anticoagulants? No Sí

Quins? _____

Dosi? _____

Dies totals d'ingrés requerits

SEGUIMENT POSTERIOR

Seguiment posterior No Sí
 Cardiologia Pediatría general Infeccioses
 Reumatologia Altres (especificar) _____

Ecocardiografies de control?

1er control post-alta Sí No Data _____
 Alteracions? No Sí Quines? _____

2on control post-alta Sí No Data _____
 Alteracions? No Sí Quines? _____

3er control post-alta Sí No Data _____
 Alteracions? No Sí Quines? _____

4rt control post-alta Sí No Data _____
 Alteracions? No Sí Quines? _____

5é control post-alta Sí No Data _____
 Alteracions? No Sí Quines? _____

Següents controls Sí No Data _____
 Alteracions? No Sí Quines? _____

Analítiques de control? Sí No

	DATA	DATA	DATA	DATA
VSG				
PCR				
Hemoglobina				
Plaquetes				
AST / ALT				
Sodi				
Albúmina / Proteïna				
Pèptid natriurètic B				
CPK				
Sediment orina				

Annex 2. Carta d'acceptació i article generat per la tesi

02 October 2015, h.12:05

Article code: **CER8780 revision (20150928142036-9730)**

Title: **Incidence, epidemiology and clinical features of Kawasaki disease in Catalonia (Spain)**

Author list: **J. Sánchez-Manubens, J. Anton, R. Bou, E. Iglesias, J. Calzada-Hernandez, K. Working Group**

Dear **Dr. Judith Sánchez-Manubens,**

We acknowledge with many thanks receipt of the revised version of your manuscript, and we are pleased to inform you that it was accepted for publication in *Clinical and Experimental Rheumatology*.

The article will appear in the first available issue and we will let you have the relevant galley-proof as soon as possible, kindly asking you to send it back to us by return of mail.

I look forward to hearing from you soon, and take this opportunity to send you my very best personal regards

Yours sincerely,
Stefano Bombardieri, MD
Editor-in-chief

Clin Exp Rheumatol

Via Santa Maria, 31 » 56126 Pisa (PI) - Italy

Phone [+39 050 40124](tel:+3905040124) - Fax [+39 050 502299](tel:+39050502299)

Internet <http://www.clinexprheumatol.org>

Email: manuscripts@clinexprheumatol.org

Paediatric rheumatology

Incidence, epidemiology and clinical features of Kawasaki disease in Catalonia, Spain

J. Sánchez-Manubens^{1,2}, J. Antón², R. Bou², E. Iglesias², J. Calzada-Hernandez²
and the Kawasaki Disease in Catalonia Working Group

¹Unitat de Reumatologia Pediàtrica, Servei de Pediatria, Hospital Universitari Parc Taulí, Sabadell, Barcelona, Spain; ²Unitat de Reumatologia Pediàtrica, Servei de Pediatria, Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona, Spain.

Judith Sánchez-Manubens, MD
Jordi Antón, PhD
Rosa Bou, MD
Estibaliz Iglesias, PhD
Joan Calzada-Hernandez, MD

See page 5 for a list of the members of the Kawasaki Disease in Catalonia Working Group.

Please address correspondence to: Judith Sánchez-Manubens, Unitat de Reumatologia Pediàtrica, Servei de Pediatria, Hospital Parc Taulí, C/Parc Taulí 2, 08208 Sabadell, Barcelona, Spain.

E-mail: jsanchez@tauli.cat

Received on July 14, 2015; accepted in revised form on October 2, 2015.

© Copyright CLINICAL AND EXPERIMENTAL RHEUMATOLOGY 2016.

Key words: Kawasaki disease, coronary aneurism, incidence, immunoglobulin

Competing interests: none declared.

ABSTRACT

Objective. To assess the incidence, epidemiology and clinical features of Kawasaki disease (KD) in Catalonia (northeast region of Spain).

Methods. This was an observational population-based study including all Paediatric Units in Catalonia, under both public and private management. Retrospective data retrieval was performed for 10 years (2004–2013). A 12-month (March 2013 to March 2014) prospective collection of new cases of KD was carried out to determine the incidence of KD.

Results. Data from 399 patients over the 10-year study period was analysed, revealing that 233 (58.4%) had complete KD, 159 (39.8) incomplete KD and 7 (1.7%) were considered atypical KD. Mean annual incidence was $3.5/10^5$ children <14 years old (yo) and $8/10^5$ children <5 yo (mean age 37 ± 33 months, range 1.3–191.3). KD was more frequent in boys (59.6%, $p<0.001$) and in rural areas ($p<0.001$). Patients with IVIG non-responsiveness, need of a 2nd IVIG dose, delay of treatment >10th day of illness, ages <1 yo and >8 yo and the presence of sterile piuria, aseptic meningitis, abdominal pain and uveitis at diagnosis were found to have higher risk of coronary aneurisms (CAA) ($p<0.05$).

Conclusion. This is the first population-based study on the epidemiology of KD in the western Mediterranean area. Incidence, clinical features and treatment plans in our cohort are similar to those described in other European studies.

Introduction

Kawasaki disease (KD) is an acute self-limited systemic vasculitis of unknown aetiology presenting predominantly in

toddlers and children under 5 years old (yo). It was described for the first time by Tomisaku Kawasaki in 1967.

Diagnosis is based on clinical criteria that include fever, exanthema, conjunctivitis, changes in the extremities, erythema of oral mucosa and lips and cervical lymphadenopathy. Prognosis depends on the extent of cardiac involvement; coronary aneurysms develop in 20–25% of untreated patients and these may lead to myocardial infarction and sudden death if properly treatment is not administered (1, 2).

The aetiology of KD is still unknown, although clinical, laboratory and epidemiological features suggest an infectious origin or trigger. However, many studies have failed to identify a unique aetiological infectious agent. It has not been proved to be related to exposure to any specific drug or in response to a super-antigen. On the other hand, activation of immune system is an evident characteristic of KD, and concentrations of many pro-inflammatory cytokines and chemokines are being studied in patients with KD, which may lead to improved anti-inflammatory therapy in the future (3). Some genome-wide association studies (GWAS) in KD have been published (4-6) and a number of biologically plausible loci involved in inflammation, immune responses and cardiovascular status have been identified. In the largest study to date (5), involving 2173 individuals with KD and 9383 controls from five independent sample collections, two variants exceeded genome-wide significance. The most significantly associated variants were a non-synonymous polymorphism in a high affinity receptor for immunoglobulin G (FCGR2A) and variants in the region of the T-cell regulator ITPKC, originally reported

PAEDIATRIC RHEUMATOLOGY

Kawasaki disease in Catalonia, Spain / J. Sánchez-Manubens et al.

in the Japanese. A reasonable open hypothesis for the aetiology of the disease is that KD is caused by a trigger (probably an infectious agent) that produces disease only in genetically predisposed individuals, particularly Asians (2). Although KD is more prevalent in Asian countries, especially in Japan, with an annual incidence that has raised to 264.8 per 100,000 children under 5 yo in 2012 (7), it has an universal distribution and can be manifested in children of any ethnicity. In the US (8), KD has a global hospitalisation rate of 17.1 per 100,000 children, with higher incidence among Americans of Asian and Pacific Island descent (32.5/100,000 children <5 yo). In Europe, some studies establish KD incidences between 4.9 per 100,000 children under 5 yo in Denmark (9) to 9 per 100,000 children in France (10). In Spain, KD epidemiological studies are based on case series and retrospective reviews. One of the most recent published work took place from 1999 to 2002 in some hospitals in Madrid and it showed an incidence of 15.1/100,000 children <5 yo (11).

Materials and methods*Data source*

Observational population-based study, including data of patients from all Paediatric Units in 33 hospitals in Catalonia (Spain), a 7.5 million population area.

A researcher was designated in each collaborating centre in order to complete data collection. A 12-month (March 2013 to March 2014) prospective collection of new cases of KD was carried out to determine the incidence of KD. Retrospective data retrieval was performed for 10 years (2004–2013).

The approval of the ethics committee of the coordinating centre (Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Spain) and the informed consent of patients or their guardians was obtained before initiating the study. All the procedures followed were in accordance with the standards of the Helsinki Declaration of 1975/83.

Case definition

All patients under 16yo who had been diagnosed with KD in their origin hos-

pitals were included in the study. Complete KD was defined by the presence of ≥ 5 days of fever and ≥ 4 the 5 classic criteria for KD. These classic criteria included (1) bilateral non-exudative conjunctival injection; (2) oral mucosal changes, such as erythema of the lips or strawberry tongue; (3) changes of the extremities (oedema, erythema and/or desquamation); (4) polymorphous rash and (5) cervical lymphadenopathy. Incomplete KD cases were defined according to the guidelines of the American Heart Association (2) as patients with ≥ 5 days of fever and 2 or 3 classic criteria, but who had CAAs upon echocardiography. Atypical KD was defined as the disease that, although fulfilling classic criteria, had no typical features of the disease, such as renal failure or pulmonary impairment.

Exclusion criteria were: those patients that do not fulfill the KD criteria, those whose fever duration data was missing and those who, despite having KD diagnosis established in another Spanish area were admitted for a second opinion. Among the patients included in the prospective phase of the study, an informed consent was mandatory to participate.

Epidemiological, clinical and analytical information was collected for all patients. The presence of coronary aneurisms (CAA) and treatment plans were based on the z-scores and the criteria established in the 2004 guidelines of the American Heart Association (2). The echocardiography examinations were performed by paediatric cardiologists in all participant centres.

Analyses

Data collection was carried using a standardised questionnaire and a Microsoft Office Access 2007 database. For the statistical analysis it was used the statistical software SPSS 19.0 (Armonk, NY: IBM Corp.)

Data are expressed as mean \pm standard deviation, median with range or number with percentage as appropriate. Parametric and nonparametric comparative tests for continuous data and χ^2 test for categorical data were used to compare variables between groups. The odds ratio (OR) and 95% confidence intervals

were reported. $p < 0.05$ was considered statistically significant. The annual incidence rates of KD in Catalonia and comparison with rural population and ethnicities were calculated based on census data from the Catalonia Statistics Institute (IDESCAT). Rural areas were defined as towns and cities with <2000 inhabitants.

Results*Report of cases and incidence rates*

During 2004–2014, there were 399 KD cases diagnosed in Catalonia. Of those, 233 (58.4%) had complete KD, 159 (39.8%) incomplete KD and 7 (1.7%) were considered atypical KD. Mean annual incidence was 3.5/100,000 children <14 yo and 8/100,000 children <5 yo. Incidence distribution during the study period is shown in Figure 1. Mean delay between onset of the disease and diagnosis was 7.2 ± 5.3 days.

Analysing the seasonality and burden of cases, it was found that KD in Catalonia was more frequent in January and November and less frequent in October ($p < 0.001$) (Fig. 2).

Patients' characteristics and laboratory parameters

There were 161 females (40.4%) and 238 males (59.6%). KD was more frequent among boys ($p < 0.001$) and mean age was 37 ± 33 months (range 1.3–191.3). Gender and KD subtypes distribution of the patients are shown in Table I. Assessing the presence of KD among children <1 yo or >8 yo, it was found that 25.8% of our patients were on the extremes of the age spectrum.

Among the 399 patients, 353 (88.5%) lived in non-rural areas (towns and cities with >2000 inhabitants) and 46 (11.5%) in rural areas. There is a significant difference ($p < 0.001$) between the percentage of rural population observed in patients with KD (11.5%), and the expected 5% of the Catalan population. Ethnicity was reported in 344 patients (86.2%). Of these, 279 (81.1%) were reported as Caucasian, 26 (7.5%) had a North African origin, 21 (6.1%) Amerindian, 14 (4.1%) Asian and 4 (1.2%) Sub-Saharan. A significant difference ($p < 0.001$) between the percentages of ethnic groups observed in patients

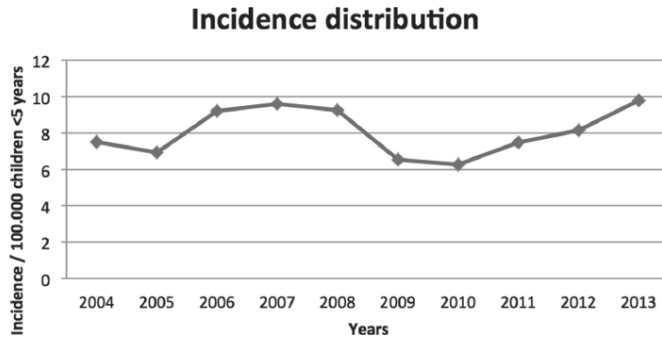


Fig. 1. Incidence distribution during de 10-year study period.

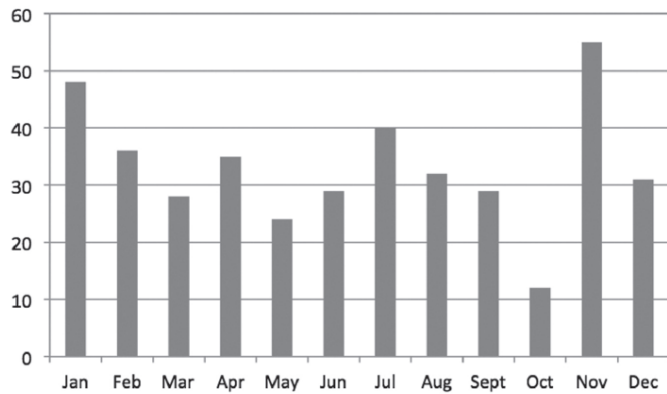


Fig. 2. Seasonal distribution.

Table I. Gender and KD subtypes distribution of the patients.

	Complete KD (n=233)	Incomplete KD (n=159)	Atypical KD (n=7)
Sex, n (%)			
Male	137 (58.8%)	97 (61%)	4 (57.1%)
Female	96 (41.2%)	62 (39%)	3 (42.9%)

with KD and those in the Catalan population has been found. In Catalonia, the disease is more common in non-Caucasian ethnicities. Among the non-Caucasians, the ones that present a higher proportional difference between the observed and the expected proportion are the Asian and the North African patients. Clinical and blood-tests features in our population are shown in Tables II and III. Cardiologic findings were: perivas-

cular brightness of the coronary wall in 42 (10.5%) patients, pericarditis in 9 (2.3%), mitral regurgitation in 28 (7%), myocarditis in 4 (1%) and CAA in 53 patients (13.3%). Among the 53 patients with CAA, 22 (21.4%) had <1 yo or >8 yo, 26 (49%) had normal echocardiography at the 2nd month from KD onset and 4 (1%) patients had giant CAA. We studied the association between analytical features and clinical and heart-related complications. Lower levels of

Table II. Clinical findings.

Variable	n (%)
<i>Classical criteria</i>	
Conjunctivitis	318 (79.7%)
<i>Lips and oral changes</i>	
Cracked lips	262 (65.7%)
Strawberry tongue	222 (55.6%)
Pharyngitis	198 (49.6%)
<i>Changes in extremities</i>	
Oedema	131 (40.4%)
Erythema	116 (29%)
Desquamation	124 (31%)
Exantema	336 (84.2%)
<i>Lymphadenopathy</i>	
>1.5cm	115 (28.8%)
<1.5cm	14 (3.5%)
Multiple	110 (27.6%)
<i>Other findings</i>	
Sterile piuria	80 (20.1%)
Haematuria	11 (2.8%)
Irritability	119 (29.6%)
Aseptic meningitis	16 (4%)
Encephalitis	1 (0.3%)
Dolor abdominal	85 (21.3%)
Vomiting or nausea	96 (24.1%)
Arthralgia	55 (13.8%)
Arthritis	11 (2.8%)
Uveitis	11 (2.8%)
Transaminase elevation	120 (30.1%)
Jaundice	21 (5.3%)
Pancreatitis	3 (0.8%)
Bronchospasm	5 (1.3%)
Pneumonia	10 (2.5%)
Gallbladder distention	14 (3.5%)

haemoglobin (<10g/dL) and sodium (<132mEq/L) and higher levels of AST (>40U/L) were related to higher risk for suffering perivascular brightness of the coronary wall, myocarditis and mitral regurgitation but not statistically related to the risk of CAA. Patients with gallbladder distention and vomiting had higher risk of brightness of the coronary wall and mitral regurgitation and those with sterile piuria, aseptic meningitis, abdominal pain and uveitis had higher risk of CAA ($p<0.05$). Among patients at the extremes of the age spectrum (<1 yo or >8 yo) there was a significant higher risk of developing CAA ($p=0.004$) with an OR of 2.408 (CI 95%, 1.317–4.405). Mean admission days required number was 4.38 ± 6.99 (range 0-45). Ten patients (2.5%) were admitted at intensive care units and 217 (54.4%) needed more than 5 days of admission, these patients having a higher risk of CAA. Of the 399 reported cases, 382 (95.7%)

PAEDIATRIC RHEUMATOLOGY

were followed for at least 2 months after discharge; echocardiography at the 2nd month after onset was performed in 311 patients (77.9%) and analytical controls (platelet count and CPR monitoring) in 291 (73%).

No differences between patients included in the retrospective and the prospective phase of the study were found regarding clinical and laboratory findings or the risk of cardiac complications.

Treatment plans

Intravenous immunoglobulin (IVIG) was administered to 385 (96.5%) patients with a mean day of IVIG administration of 7.5 ± 3.1 . Of those, 249 (64.7%) patients received IVIG between 4th and 7th day of illness, 86 (22.3%) between 8th and 10th day and 48 (12.5%) patients received IVIG after 10th day of illness. A significant relationship between treating with IVIG after 10th day of fever and the presence of CAA was found ($p < 0.001$). No differences between treating from 4th-7th day or treating from 8th-10th day were found.

Response to the 1st IVIG dose was found in 332 (86.2%) patients. Among the 53 (13.8%) patients that did not respond to the 1st IVIG dose, 46 (86.8%) received a 2nd dose with complete response in 32 (69.6%). Patients in need of a 2nd dose of IVIG were at higher risk of developing CAA ($p = 0.020$). Only 7 patients received a 3rd IVIG dose, no statistically significance was found between the need of a 3rd IVIG dose and the presence of CAA. Sixty-nine (17.3%) of the treated patients also received oral or IV steroids.

Three of the four patients with giant CAA received abcximab. There was no registry of patients receiving other treatment plans like infliximab, anakinra, cyclosporine or plasma exchange. During the acute phase, 369 (92.5%) of patients received oral non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), either aspirin (100 mg/kg/day) or ibuprofen (30–40 mg/kg/day) until the disappearance of the fever. In the convalescence phase, once the fever disappeared, 390 (97.7%) patients received anti-platelet dose aspirin.

Kawasaki disease in Catalonia, Spain / J. Sánchez-Manubens et al.

Table III. Laboratory findings.

Variable (units)	Mean \pm SD (range)
ESR (mm/h)	66.33 \pm 48.57 (1-567)
CPR (mg/L)	121.70 \pm 90.38 (0.8-668)
PCT (ng/mL)	4.57 \pm 1.91 (0.05-94)
Haemoglobin (g/dL)	11.19 \pm 1.31 (7.8-18)
Platelets (xmm ³)	426,703 \pm 221,306 (30,900-2,850,000)
AST (U/L)	58.36 \pm 4.67 (10-769)
ALT (U/L)	70.31 \pm 5.45 (6-863)
Sodium (mEq/L)	135.39 \pm 3.93 (123-165)
Albumin (g/L)	3.5 \pm 0.7 (2-7)
Proteins (g/L)	6.83 \pm 4.2 (2-9)
NT-proBNP (ng/L)*	816.9 \pm 488.44 (6-5759)
CPK (U/L)	45.15 \pm 36.46 (11-192)

*NT-proBNP only available in 12 patients. ESR: erythrocyte sedimentation rate; CRP: C-reactive protein; PCT: procalcitonin; AST: aspartate aminotransferase; ALT: alanine aminotransferase; NT-proBNP: amino-terminal pro B-natriuretic peptide.

Table IV. KD incidence in Europe.

Country	Incidence in children <5 years	Reference
Finland	3.1-7.2/100000	Salo 1993
England	4/100000	Harnden 2002
Denmark	4.5-5/100000	Fischer 2007
Netherlands	5.8/100000	Tacke 2014
Sweden	6.2/100000	Schiller 1995
Israel	6.4-11.2/100000	Bar-Meir 2011
France	9/100000	Heuclin 2009
Spain (Madrid)	15.1/100000	Martinez-Ruiz 2003

Discussion

To the best of our knowledge, this is the first prospective population-based epidemiological study of KD in the Western Mediterranean area. Our study revealed a mean annual incidence of 8/100,000 children <5 yo of age. The annual incidence varied between 6.2 and 9.5 during our 10-year study period. As expected, this incidence is much lower from the high incidence observed in Japan (7, 12) and other Asian countries (13, 14). Among European countries (15), lower incidences than we found are described in Nordic countries (9, 16) and The Netherlands (17), but, when compared with other Mediterranean countries, the incidence and clinical features in our population are similar to those described in countries such as Israel (18), Italy (19), Turkey (20), Greece (21) and France (10) (see Table IV for incidences in European countries). In Spain, one of the most recent published work on KD incidence took place from 1999 to 2002 in some hospitals in Madrid and it showed an incidence of 15.1/100,000 children <5yo (11). The differences between in-

cidence in Madrid and Catalonia could be explained by differences in the demographic features and the fact that the study in Madrid was exclusively based on case series and retrospective reviews.

Among the cases of KD registered in our study, 39.8% were considered as incomplete KD. Rates for incomplete forms of KD vary from 15% to 33% in studies performed in Canada (22), Italy (23), The Netherlands (17), France (10) or Turkey (20). In this last Turkish study it seems that the percentage of incomplete KD is increasing. The true reason for this increase remains unclear, but it may be associated with the increased awareness of the physicians although there is the possibility to miss the true diagnosis as other childhood febrile diseases with rash may resemble KD (23).

Seasonal changes found in our study were similar to those described in other studies. In a study based on Japanese population by Burns *et al.* (24) they found bimodal seasonality with peaks in January and June/July and a nadir in October. We also found a bimodal dis-

tribution with higher incidence rates in January and November and fewer cases in October. Further investigations are needed to determine whether these peaks are secondary to any infection or environmental trigger.

A remarkable finding on the incidence rates in our study is that KD seems to be more frequent among those children living in non-urban areas although these are less densely populated. This could be related to the presence of extensive areas of intensive farming (25), sociocultural differences (26) or other no identified environmental or genetic factors. Further studies are necessary to establish the aetiology of this finding.

The beneficial effect of IVIG treatment on the development of CAA and duration of fever is well-recognised in KD (27, 28). Delay of treatment after 10 days has been described as a risk factor for CAA development (29), which was confirmed in our study. No differences between treating from 4th–7th day with respect to treating from 8th–10th day were found. In our population, we found high rate of early treatment with 87.5% of the patients treated within 10 days of illness and high rates of response to the IVIG 1st dose (87.5%). These data suggest general paediatricians are aware of KD and usually treat suspicious cases as early as they suspect them and, probably, in the right way.

Among the 13.8% of Catalan patients that needed a 2nd IVIG dose, 69.6% had complete response and 17.3% also received oral or IV steroids. These patients were found to be at higher risk of developing CAA. Although the optimal treatment for IVIG non-responsive patients remains controversial, adding steroids to the 2nd IVIG dose has proven to be effective to reduce the incidence of CAA and improve the prognosis of resistant KD (30, 31). Other treatment plans for KD resistant patients have been described, such as treatment with infliximab (32), plasma exchange (33) or cyclosporine (34), but no patients in our population received these treatments.

Treatment with abcximab has proven to be effective to enhance regression of CAA (35, 36). Among our patients,

3 of the 4 patients with giant CAA received abcximab. Prospective data of these patients is not available to establish its effectiveness.

The overall proportion of children with CAA was 12.3% during the acute phase. Half of the patients had transient abnormalities but 51% had persistent CAA after 8 weeks. Despite the high rates of early treatment and IVIG response we observed, the incidence of CAA in Catalan KD patients is slightly higher than those described in other studies reporting an incidence between 5% and 10% (2, 37).

Regarding risk factors of CAA development in patients with KD, we found that IVIG non-responsiveness, need of a 2nd IVIG dose, delay of treatment >10th day of illness, ages <1yo and >8yo and the presence of sterile piuria, aseptic meningitis, abdominal pain and uveitis at diagnosis were independent risk factors for the CAA development. This is consistent with other published studies (38, 39). Other risk factors related to laboratory abnormalities such as high white blood cell count, low albumin or high erythrocyte sedimentation rate are described in other studies (2, 40), but we did not find any statistically significant differences.

The strength of our study was the use of a combined population-based surveillance system, both prospective and retrospective, with participation of all Catalan hospitals attending children. However, as other retrospective studies, our study has some limitations and some cases of KD may not have been recognised as making a retrospective diagnosis of KD from hospital records may be difficult, leading to an underestimation of the real KD incidence.

Conclusions

This is the first population-based study on the epidemiology of KD in Catalonia and the Western Mediterranean area. Incidence, clinical features and treatment plans in our cohort are similar to those described in studies in other European countries, especially those in the Mediterranean area.

Acknowledgements

We would like to thank all the paediatricians from the Kawasaki Disease in Catalonia Working Group for their contribution, and Dr Daniel Cuadras for the statistical support.

Members of the Kawasaki Disease in Catalonia Working Group

Lourdes García (Consorci Sanitari de Mataró), **Imma Caubet** (Espitau Val d'Aran), **Jordi Fàbrega** (Fundació Sant Hospital de La Seu d'Urgell), **Anna Fernández** (Hospital Arnau de Vilanova Lleida), **Adolfo Alegre** (Hospital de Campdevàrol), **Isabel Zambudio** (Hospital Comarcal Igualada - Consorci Sanitari de l'Anoia), **Lluís Delgado** (Hospital Comarcal Alt Penedès), **Pablo García** and **Angelita Serrano** (Hospital Comarcal Mora d'Ebre), **Pere Sala** (Hospital de Barcelona), **Pilar Villalobos** (Hospital de Figueres), **Álvaro Diaz Conradi** (Hospital de Nens), **Joan Agulló** (Hospital de Palamós), **Socorro Uriz** and **Aina Sánchez** (Consorci Sanitari de Terrassa), **Mariona Bonet** (Hospital del Mar), **Montserrat Gispert-Saüch** (Hospital Doctor Josep Trueta Girona), **Sonia Corral** and **Berta Pujol** (Hospital General de Granollers), **Zulema Lobato** (Althaia Consorci Sanitari de Manresa), **Pere Domenech** (Hospital General de Vic), **Maria Méndez** (Hospital Germans Trias i Pujol Badalona), **Olga Calavia** (Hospital Joan XXIII Tarragona), **Marc Tobeña** (Hospital MaternoInfantil Vall d'Hebron Barcelona), **Emiliano Mora Muñoz** (Hospital Mutua de Terrassa), **Gemma Sans** and **Montse Carrera** (Hospital Puigcerdà), **Ernesto Mónaco** (Hospital Sant Camil Sant Pere de Ribes), **Anna Ballester** (Hospital Sant Jaume de Calella), **Anton Foguet** (Hospital Sant Jaume Olot), **Joaquín Escribano** and **Neus Rius** (Hospital Sant Joan Reus), **Angel Moral** (Hospital Sant Joan de Déu Martorell), **Roser Álvarez** (Hospital Sant Pau Barcelona), **Toni Sorní** (Hospital Verge de la Cinta Tortosa), **Vicente Molina** (Institut Dexeus Barcelona), **Mario Sanz** (Parc Sanitari Sant Joan de Déu Sant Boi de Llobregat), **Pilar Terradas** (Pius Hospital Valls), **Salvador Salcedo** (Hospital Quirón Barcelona), **Olga Martínez** (Centre Mèdic Teknon Barcelona).

References

- SÁNCHEZ-MANUBENS J, BOU R, ANTON J: Diagnosis and classification of Kawasaki disease. *J Autoimmun* 2014; 48-49: 113-7.
- NEUBURGER JW, TAKAHASHI M, GERBER M A *et al.*: Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Pediatrics* 2004; 114: 1708-33.
- SHIMIZU C, KIM J, STEPANOWSKY P *et al.*: Differential expression of miR-145 in children with Kawasaki disease. *PLoS One* 2013; 8: e58159.
- BURGNER D, DAVILA S, BREUNIS WB *et al.*: A genome-wide association study identifies novel and functionally related susceptibility Loci for Kawasaki disease. *PLoS Genet* 2009; 5: e1000319.
- ONOUCHI Y, OZAKI K, BURNS JC *et al.*: Common variants in CASP3 confer susceptibility to Kawasaki disease. *Hum Mol Genet* 2010; 19: 2898-906.
- KHOR CC, DAVILA S, BREUNIS WB *et al.*: Genome-wide association study identifies FCGR2A as a susceptibility locus for Kawasaki disease. *Nat Genet* 2011; 43: 1241-6.
- MAKINO N, NAKAMURA Y, YASHIRO M *et al.*: Descriptive Epidemiology of Kawasaki Disease in Japan, 2011-2012: from the results of the 22nd Nationwide Survey.
- CALLINAN LS, HOLMAN RC, VUGIA DJ, SCHONBERGER LB, BELAY ED: Kawasaki disease hospitalization rate among children younger than 5 years in California, 2003-2010. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33: 781-3.
- FISCHER TK, HOLMAN RC, YORITA KL *et al.*: Kawasaki syndrome in Denmark. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 411-5.
- HEUCLIN T, DUBOS F, HUE V *et al.*: Increased detection rate of Kawasaki disease using new diagnostic algorithm, including early use of echocardiography. *J Pediatr* 2009; 155: 695-9, e1.
- CABALLERO-MORA FJ, ALONSO-MARTÍN B, TAMARIZ-MARTEL-MORENO A, CANO-FERNÁNDEZ J, SÁNCHEZ-BAYLE M: [Kawasaki disease in 76 patients. Risk factors for coronary artery aneurysms]. *An Pediatr (Barc)* 2011; 74: 232-8.
- NAKAMURA Y, YASHIRO M, UEHARA R *et al.*: Epidemiologic Features of Kawasaki Disease in Japan: Results of the 2009-2010 Nationwide Survey. *J Epidemiol* 2012; 22: 216-21.
- HUANG W-C, HUANG L-M, CHANG I-S *et al.*: Epidemiologic features of Kawasaki disease in Taiwan, 2003-2006. *Pediatrics* 2009; 123: e401-5.
- PARK YW, HAN JW, HONG YM *et al.*: Epidemiological features of Kawasaki disease in Korea, 2006-2008. *Pediatr Int* 2011; 53: 36-9.
- SINGH S, VIGNESH P, BURGNER D: The epidemiology of Kawasaki disease: a global update. *Arch Dis Child Published Online First*: 25 June 2015.
- SCHILLER B, FASTH A, BJÖRKHEM G, ELINDER G: Kawasaki disease in Sweden: incidence and clinical features. *Acta Paediatr* 1995; 84: 769-74.
- TACKE CE, BREUNIS WB, PEREIRA RR *et al.*: Five Years of Kawasaki Disease in the Netherlands: A National Surveillance Study. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33.
- BAR-MEIR M, HAKLAI Z, DOR M: Kawasaki disease in Israel. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: 589-92.
- FALCINI F, CIMAZ R, CALABRI GB *et al.*: Kawasaki's disease in northern Italy: a multicenter retrospective study of 250 patients. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20: 421-6.
- OZDEMIR H, CIFTÇI E, TAPISIZ A *et al.*: Clinical and epidemiological characteristics of children with Kawasaki disease in Turkey. *J Trop Pediatr* 2010; 56: 260-2.
- ALEXOPOULOS A, VEKIOU A, LYCOPOULOU L *et al.*: Kawasaki disease in Greek children: a retrospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27: 580-8.
- LIN YT, MANLHIOT C, CHING JCY *et al.*: Repeated systematic surveillance of Kawasaki disease in Ontario from 1995 to 2006. *Pediatr Int* 2010; 52: 699-706.
- FALCINI F, OZEN S, MAGNI-MANZONI S *et al.*: Discrimination between incomplete and atypical Kawasaki syndrome versus other febrile diseases in childhood: results from an international registry-based study. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30: 799-804.
- BURNS JC, CAYAN DR, TONG G *et al.*: Seasonality and temporal clustering of Kawasaki syndrome. *Epidemiology Published Online First*: 2005.
- RODÓ X, CURCOLL R, ROBINSON M *et al.*: Tropospheric winds from northeastern China carry the etiologic agent of Kawasaki disease from its source to Japan. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111: 7952-7.
- HARDEN A, MAYON-WHITE R, PERERA R *et al.*: Kawasaki Disease in England. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: 21-4.
- HARADA K: Intravenous gamma-globulin treatment in Kawasaki disease. *Acta Paediatr Jpn* 1991; 33: 805-10.
- YELLEN ES, GAUVREAU K, TAKAHASHI M *et al.*: Performance of 2004 American Heart Association recommendations for treatment of Kawasaki disease. *Pediatrics* 2010; 125: e234-41.
- BALAK, PRASAD D, UMALI PAMINTUAN MA, MAMMEN-PRASAD E, PETROVA A: Timing of Intravenous Immunoglobulin Treatment and Risk of Coronary Artery Abnormalities in Children with Kawasaki Disease. *Pediatr Neonatol Published Online First*: 10 March 2014.
- KOBAYASHI T, SAJI T, OTANI T *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. *Lancet* 2012; 379: 1613-20.
- BROGAN P, LEVIN M: Intravenous immunoglobulin plus corticosteroids prevent coronary artery abnormalities in Kawasaki disease. *Evid Based Med* 2013; 18: 217-8.
- TREMOULET AH, JAIN S, JAGGI P *et al.*: Infliximab for intensification of primary therapy for Kawasaki disease: a phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014; 383: 1731-8.
- SONODA K, MORI M, HOKOSAKI T, YOKOTA S: Infliximab plus plasma exchange rescue therapy in Kawasaki disease. *J Pediatr* 2014; 164: 1128-32, e1.
- TREMOULET AH, PANCOAST P, FRANCO A *et al.*: Calcineurin inhibitor treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *J Pediatr* 2012; 161: 506-12, e1.
- MCCANDLESS RT, MINICH LL, TANI LY, WILLIAMS RV: Does abciximab promote coronary artery remodeling in patients with Kawasaki disease? *Am J Cardiol* 2010; 105: 1625-8.
- WILLIAMS R V., WILKE VM, TANILY, MINICH LL: Does Abciximab Enhance Regression of Coronary Aneurysms Resulting From Kawasaki Disease? *Pediatrics* 2002; 109: e4-e4.
- OGATA S, TREMOULET AH, SATO Y *et al.*: Coronary artery outcomes among children with Kawasaki disease in the United States and Japan. *Int J Cardiol* 2013; 168: 3825-8.
- KOREN G, LAVI S, ROSE V, ROWER R: Kawasaki disease: review of risk factors for coronary aneurysms. *J Pediatr* 1986; 108: 388-92.
- GIANNOULI G, TZOUMAKA-BAKOULA C, KOPSIDAS I *et al.*: Epidemiology and risk factors for coronary artery abnormalities in children with complete and incomplete Kawasaki disease during a 10-year period. *Pediatr Cardiol* 2013; 34: 1476-81.
- TREMOULET AH, JAIN S, CHANDRASEKAR D *et al.*: Evolution of laboratory values in patients with Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: 1022-6.

Annex 3. Certificat CEIC



INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Dr. Jesús Pineda Sánchez, Presidente del Comité Ético de Investigación Clínica
Fundació Sant Joan de Déu Esplugues de Llobregat (Barcelona)

CERTIFICA

Que en la reunión del Comité Ético de Investigación Clínica de la Fundació Sant Joan de Déu celebrada el día 28 de febrero de 2013 se valoró la respuesta a las aclaraciones solicitadas para la realización del estudio titulado "*Estudi d'incidència, prevalença i característiques clíniques de la malaltia de Kawasaki a Catalunya*", Código CEIC PIC-01-13, cuya investigadora principal es la Dra. Judith Sánchez Manubens y se informó favorablemente.

Lo que firmo en Esplugues de Llobregat (Barcelona), a 7 de marzo de 2012

Firmado:

Dr. Jesús Pineda Sánchez
Presidente CEIC Fundación SJD

Annex 4. Anàlisi estadístic

Estudi d'incidència, prevalença i
característiques clíniques de la malaltia
de Kawasaki a Catalunya

ANÀLISI ESTADÍSTIC

Introducció

Disposem de les dades de 399 nens afectats de la malaltia de Kawasaki a Catalunya en els últims 10 anys, amb algunes característiques sociodemogràfiques i altres característiques clíniques (variables analítiques i enfermetats com ara alteracions cardíques).

Els objectius consisteixen en fer una estadística descriptiva d'aquestes variables, i buscar relacions entre algunes d'elles, sobretodo les alteracions cardíques.

S'utiliza el software estadístic SPSS 19.0 (Armonk, NY: IBM Corp.) per a realitzar les anàlisis. En general es consideren significatius els tests estadístics amb p-valor menor que 0.05 (nivell de significació alfa del 5%).

Donada la gran quantitat de dades analitzades es mostren només un exemple de cada variable per facilitar-ne la comprensió.

Dades sociodemogràfiques

Taules de freqüències

Donat que totes aquestes variables són categòriques, oferim les seves taules de freqüències amb percentatges (la columna "válidos" no té en compte els casos perduts):

Medi Rural

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	327	82,0	82,0	82,0
	Si	72	18,0	18,0	100,0
	Total	399	100,0	100,0	

SexoN

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Dona	161	40,4	40,4	40,4
	Home	238	59,6	59,6	100,0
	Total	399	100,0	100,0	

EtniaN

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Ameríndia	21	5,3	6,1	6,1
	Asiàtica	14	3,5	4,1	10,2
	Caucàsica	279	69,9	81,1	91,3
	Magrebina	26	6,5	7,6	98,8
	Subsahariana	4	1,0	1,2	100,0
	Total	344	86,2	100,0	
Perdidos	No disponible	55	13,8		
Total		399	100,0		

Contrasts sobre igualtat en les proporcions

Per cada una de les variables anteriors, contrastem la hipòtesi que totes les seves categories tenen la mateixa probabilitat (per exemple, en el cas del sexe, que tots dos sexes són igual de probables):

Estadísticos de contraste

	Medi Rural	SexoN	EtniaN	Viatges darrer mes
Chi-cuadrado	162,970 ^a	14,860 ^a	806,727 ^b	175,869 ^c
gl	1	1	4	1
Sig. asintót.	,000	,000	,000	,000

a. 0 casillas (,0%) tienen frecuencias esperadas menores que 5. La frecuencia de casilla esperada mínima es 199,5.

b. 0 casillas (,0%) tienen frecuencias esperadas menores que 5. La frecuencia de casilla esperada mínima es 68,8.

c. 0 casillas (,0%) tienen frecuencias esperadas menores que 5. La frecuencia de casilla esperada mínima es 107,0.

En totes 4 variables, podem refusar la hipòtesi que totes les categories són equiprobables ($p < 0.001$ en tots els casos). El sexe masculí (59.6%) és més probable que el femení (40.4%), el medi no-rural (82%) és més probable que el rural (18%), la raça caucàsica (81.1%) és més probable que tota la resta, i no haver fet cap viatge en el darrer mes (95.3% dels que tenen la dada disponible) és més probable que haver-lo fet (4.7%).

Remarquem que sense tenir la referència de les freqüències de les variables anteriors en la població general, els resultats anteriors són molt poc útils, excepte en el cas del sexe que podríem assumir que en general són del 50% (per tant, podem dir que la malaltia de Kawasaki és significativament més freqüent en homes que en dones).

Analítiques al diagnòstic

Estadístics descriptius

Per cada variable, oferim una taula de descriptius bàsics i un gràfic histograma de freqüències. Observem que en la majoria dels casos, la distribució de la variable és poc simètrica.

VSG dx

Estadísticos

VSG dx

N	Válidos	243
	Perdidos	156
Media		66,33
Error típ. de la media		3,117
Desv. típ.		48,587
Mínimo		1
Máximo		567
Percentiles	25	34,00
	50	62,00
	75	95,00

Taules de freqüències

Un cop categoritzada cada una d'aquestes variables segons els punts de talls proporcionats, oferim taules de freqüències de les categories resultants:

VSGdxBin

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Menor 20	29	7,3	11,9	11,9
	Major 20	214	53,6	88,1	100,0
	Total	243	60,9	100,0	
Perdidos	Sistema	156	39,1		
Total		399	100,0		

PCRdxBin

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Menor 20	30	7,5	7,7	7,7
	Major 20	362	90,7	92,3	100,0
	Total	392	98,2	100,0	
Perdidos	Sistema	7	1,8		
Total		399	100,0		

PCTdxBin

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Menor 0,4	21	5,3	41,2	41,2
	Major 0,4	30	7,5	58,8	100,0
	Total	51	12,8	100,0	
Perdidos	Sistema	348	87,2		
Total		399	100,0		

HbdxBin

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Major 10	330	82,7	83,3	83,3
	Menor 10	66	16,5	16,7	100,0
	Total	396	99,2	100,0	
Perdidos	Sistema	3	,8		
Total		399	100,0		

PlaqdxBin

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	150000 - 450000	226	56,6	57,5	57,5
	<150000 o >450000	167	41,9	42,5	100,0
	Total	393	98,5	100,0	
Perdidos	Sistema	6	1,5		
Total		399	100,0		

ASTdxBin

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Menor 40	195	48,9	58,2	58,2
	Major 40	140	35,1	41,8	100,0
	Total	335	84,0	100,0	
Perdidos	Sistema	64	16,0		
Total		399	100,0		

ALTdxBin

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Menor 40	176	44,1	55,3	55,3
	Major 40	142	35,6	44,7	100,0
	Total	318	79,7	100,0	
Perdidos	Sistema	81	20,3		
Total		399	100,0		

NadxBin

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Mayor 132	235	58,9	85,5	85,5
	Menor 132	40	10,0	14,5	100,0
	Total	275	68,9	100,0	
Perdidos	Sistema	124	31,1		
Total		399	100,0		

AlbdxBin

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Mayor 3,5	88	22,1	56,1	56,1
	Menor 3,5	69	17,3	43,9	100,0
	Total	157	39,3	100,0	
Perdidos	Sistema	242	60,7		
Total		399	100,0		

ProtsdxBin

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Mayor 7	52	13,0	52,0	52,0
	Menor 7	48	12,0	48,0	100,0
	Total	100	25,1	100,0	
Perdidos	Sistema	299	74,9		
Total		399	100,0		

ProPNBdxBin

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Menor 30	3	,8	25,0	25,0
	Mayor 30	9	2,3	75,0	100,0
	Total	12	3,0	100,0	
Perdidos	Sistema	387	97,0		
Total		399	100,0		

CPKdxBin

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Menor 100	26	6,5	96,3	96,3
	Mayor 100	1	,3	3,7	100,0
	Total	27	6,8	100,0	
Perdidos	Sistema	372	93,2		
Total		399	100,0		

Alteracions cardíaques

Donat que són totes categòriques, oferim les seves taules de freqüències:

Hiperrefringencia

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	357	89,5	89,5	89,5
	Si	42	10,5	10,5	100,0

Hiperrefringencia

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	357	89,5	89,5	89,5
	Si	42	10,5	10,5	100,0
	Total	399	100,0	100,0	

Aneurisma no gegant

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	350	87,7	87,7	87,7
	Si	49	12,3	12,3	100,0
	Total	399	100,0	100,0	

Aneurisma gegant

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	395	99,0	99,0	99,0
	Si	4	1,0	1,0	100,0
	Total	399	100,0	100,0	

Lesio valvular

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	371	93,0	93,0	93,0
	Si	28	7,0	7,0	100,0
	Total	399	100,0	100,0	

Miocarditis

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	395	99,0	99,0	99,0
	Si	4	1,0	1,0	100,0
	Total	399	100,0	100,0	

Relació entre analítiques al diagnòstic i alteracions cardíques

Per cada una de les 5 alteracions cardíques i cada una de les 12 variables analítiques al diagnòstic (un cop convertides a binàries), realitzem la taula de contingències (analítiques a les files, alteracions a les columnes) amb els percentatges per files. Donat el gran volum de resultats, incloem només els resultats de la primera variable analítica, amb una explicació.

VSGdxBin * Hiperrefringencia

Tabla de contingencia

			Hiperrefringencia		Total
			No	Si	
VSGdxBin	Menor 20	Recuento	25	4	29
		% dentro de VSGdxBin	86,2%	13,8%	100,0%
	Major 20	Recuento	198	16	214
		% dentro de VSGdxBin	92,5%	7,5%	100,0%
Total	Recuento		223	20	243
	% dentro de VSGdxBin		91,8%	8,2%	100,0%

Dels 243 pacients que tenen disponibles aquestes dues dades, 25 tenen VSGdx menor de 20 i no tenen Hiperrefrigència, 4 tenen VSGdx menor de 20 i tenen Hiperrefrigència, etc.

Els percentatges estan per files, és a dir, per exemple, dintre dels que tenen VSGdx menor de 20, el 13.8% tenen hiperrefrigència (i el 86.2% no en tenen). Aquest percentatge baixa en els que tenen VSGdx major de 20 (7.5%), és a dir és més freqüent tenir hiperrefrigència en els que tenen VSGdx menor de 20, que entre els que el tenen major de 20.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,349 ^a	1	,245		
Corrección por continuidad ^b	,642	1	,423		
Razón de verosimilitudes	1,170	1	,279		
Estadístico exacto de Fisher				,273	,203
Asociación lineal por lineal	1,344	1	,246		
N de casos válidos	243				

a. 1 casillas (25,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 2,39.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Aquesta taula ens indica si les diferències que hem vist abans són significatives. En aquest cas, no podem considerar que hi hagi dependència significativa entre VSGdx i la hiperrefrigència (p=0.245 en el test xi-quadrat). Si, com indica el peu de taula a), hi ha caselles amb freqüència esperada menor de 5, pot ser més adequat l'estadístic exacte de fisher bilateral (p=0.273).

Taules de freqüències dels símptomes

Pirúia esteril

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	319	79,9	79,9	79,9
	Si	80	20,1	20,1	100,0
	Total	399	100,0	100,0	

Irritabilitat

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	281	70,4	70,4	70,4
	Si	118	29,6	29,6	100,0
	Total	399	100,0	100,0	

Meningitis aseptica

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	383	96,0	96,0	96,0
	Si	16	4,0	4,0	100,0
	Total	399	100,0	100,0	

Encefalitis

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	398	99,7	99,7	99,7
	Si	1	,3	,3	100,0
	Total	399	100,0	100,0	

Dolor abdominal

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	314	78,7	78,7	78,7
	Si	85	21,3	21,3	100,0
	Total	399	100,0	100,0	

Vomits o nausees

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	303	75,9	75,9	75,9
	Si	96	24,1	24,1	100,0
	Total	399	100,0	100,0	

Artralgies

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	344	86,2	86,2	86,2
	Si	55	13,8	13,8	100,0
	Total	399	100,0	100,0	

Artritis

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	388	97,2	97,2	97,2
	Si	11	2,8	2,8	100,0
	Total	399	100,0	100,0	

Uveitis

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	388	97,2	97,2	97,2
	Si	11	2,8	2,8	100,0
	Total	399	100,0	100,0	

Elevacio transaminases

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	279	69,9	69,9	69,9
	Si	120	30,1	30,1	100,0
	Total	399	100,0	100,0	

Colestasi

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	378	94,7	94,7	94,7
	Si	21	5,3	5,3	100,0
	Total	399	100,0	100,0	

Pancreatitis

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	396	99,2	99,2	99,2
	Si	3	,8	,8	100,0
	Total	399	100,0	100,0	

Broncoespasme

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	394	98,7	98,7	98,7
	Si	5	1,3	1,3	100,0
	Total	399	100,0	100,0	

Pneumonia

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	389	97,5	97,5	97,5
	Si	10	2,5	2,5	100,0
	Total	399	100,0	100,0	

Hematuria

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	388	97,2	97,2	97,2
	Si	11	2,8	2,8	100,0
	Total	399	100,0	100,0	

Hidrops biliar

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	385	96,5	96,5	96,5
	Si	14	3,5	3,5	100,0
	Total	399	100,0	100,0	

Ingres UCI

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	389	97,5	97,5	97,5
	Si	10	2,5	2,5	100,0
	Total	399	100,0	100,0	

Relació entre símptomes i alteracions cardíaques

Per cada una de les 5 alteracions cardíaques i 17 símptomes, realitzem la taula de contingències entre elles per veure si hi ha una relació significativa. Donat la gran quantitat de dades existent només es mostren les taules de contingències d'aquestes relacions com a exemple. La resta están especificades als resultats del treball principal si tenen significació estadística.

Síntomes VS Alteracions cardíques

Pirua esteril * Hiperrefringencia

			Hiperrefringencia		
			No	Si	Total
Pirua esteril	No	Recuento	281	38	319
		% dentro de Pirua esteril	88,1%	11,9%	100,0%
	Si	Recuento	76	4	80
		% dentro de Pirua esteril	95,0%	5,0%	100,0%
Total		Recuento	357	42	399
		% dentro de Pirua esteril	89,5%	10,5%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,245 ^a	1	,072		
Corrección por continuidad ^b	2,552	1	,110		
Razón de verosimilitudes	3,781	1	,052		
Estadístico exacto de Fisher				,101	,048
Asociación lineal por lineal	3,237	1	,072		
N de casos válidos	399				

a. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 8,42.
b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Relació entre símptomes i valors analítics al diagnòstic

Per cada un dels 12 alteracions cardíques i 17 símptomes, realitzem la taula de contingències entre ells per veure si hi ha una relació significativa.

Tractament IGIV

Taula de freqüències sobre pacients que han rebut IGIV:

Ttm IGIV					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	10	2,5	2,5	2,5
	Si	389	97,5	97,5	100,0
Total		399	100,0	100,0	

Descartem els 10 pacients que no han rebut tractament IGIV per a la resta d'anàlisi d'aquesta secció.

Dies després del diagnòstic IGIV

Estadístics descriptius:

Estadísticos		
Días dp del dx IGIV		
N	Válidos	389
	Perdidos	0
Media		7,41
Error típ. de la media		,164
Desv. típ.		3,237
Mínimo		0
Máximo		30

Percentiles	25	5,00
	50	7,00
	75	9,00

Taula de freqüències segons si és menor de 10 o no:

Dies.dx.IGIV.Bin

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Menor 10	341	87,7	87,7	87,7
	Major 10	48	12,3	12,3	100,0
	Total	389	100,0	100,0	

Resposta a la 1ª dosi de IGIV

Resposta 1a dosi IGIV

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	57	14,7	14,7	14,7
	Si	332	85,3	85,3	100,0
	Total	389	100,0	100,0	

2ª dosi de IGIV

2a dosi IGIV

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	343	88,2	88,2	88,2
	Si	46	11,8	11,8	100,0
	Total	389	100,0	100,0	

Resposta a la 2ª dosi de IGIV

En aquesta taula, només tenim en compte els pacients que han tingut 2ª dosi de IGIV:

Resposta 2a dosi IGIV

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	14	30,4	30,4	30,4
	Si	32	69,6	69,6	100,0
	Total	46	100,0	100,0	

3ª dosi de IGIV

3a dosi IGIV

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	382	98,2	98,2	98,2
	Si	7	1,8	1,8	100,0
	Total	389	100,0	100,0	

Resposta a la 3ª dosi de IGIV

En aquesta taula, només tenim en compte els pacients que han tingut 3ª dosi de IGIV:

Resposta 3a dosi IGIV

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	5	71,4	71,4
	Si	2	28,6	100,0
	Total	7	100,0	

Relació entre tractament IGIV i alteracions cardíaques

Descartem els 10 pacients que no han tingut tractament IGIV en totes les anàlisis d'aquesta secció.

Dies després del diagnòstic IGIV

Dies.dx.IGIV.Bin * Hiperrefringència

Tabla de contingencia

			Hiperrefringència		Total
			No	Si	
Dies.dx.IGIV.Bin	Menor 10	Recuento	308	33	341
		% dentro de Dies.dx.IGIV.Bin	90,3%	9,7%	100,0%
	Mayor 10	Recuento	39	9	48
		% dentro de Dies.dx.IGIV.Bin	81,3%	18,8%	100,0%
Total		Recuento	347	42	389
		% dentro de Dies.dx.IGIV.Bin	89,2%	10,8%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,596 ^a	1	,058		
Corrección por continuidad ^b	2,716	1	,099		
Razón de verosimilitudes	3,109	1	,078		
Estadístico exacto de Fisher				,078	,056
Asociación lineal por lineal	3,587	1	,058		
N de casos válidos	389				

a. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 5,18.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Hi ha una relació gairebé significativa entre els dies després del Dx i patir Hiperrefringència (p=0.058 en el test xi-quadrat). En els que han tingut més de 10 dies, és més probable tenir hiperrefringència (18.8%) que en els de menys de 10 dies (9.7%).

Cortis

Cortis vo

Cortis vo

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	344	86,2	86,2
	Si	55	13,8	100,0
	Total	399	100,0	

Resposta a cortis vo

Només pels pacients amb cortis vo.

Resposta cortis vo

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	51	92,7	92,7	92,7
	Si	4	7,3	7,3	100,0
	Total	55	100,0	100,0	

Cortis ev

Cortis ev

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	385	96,5	96,5	96,5
	Si	14	3,5	3,5	100,0
	Total	399	100,0	100,0	

Resposta a cortis ev

Només pels pacients amb cortis ev.

Resposta cortis ev

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	3	21,4	21,4	21,4
	Si	11	78,6	78,6	100,0
	Total	14	100,0	100,0	

Relació entre cortis i alteracions cardíques

Cortis vo

Cortis vo * Hiperrefringencia

Tabla de contingencia

			Hiperrefringencia		Total
			No	Si	
Cortis vo	No	Recuento	305	39	344
		% dentro de Cortis vo	88,7%	11,3%	100,0%
	Si	Recuento	52	3	55
		% dentro de Cortis vo	94,5%	5,5%	100,0%
Total		Recuento	357	42	399
		% dentro de Cortis vo	89,5%	10,5%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,742 ^a	1	,187		
Corrección por continuidad ^b	1,174	1	,279		
Razón de verosimilitudes	2,025	1	,155		
Estadístico exacto de Fisher				,240	,137
Asociación lineal por lineal	1,738	1	,187		
N de casos válidos	399				

a. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 5,79.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Resposta a cortis vo

Només els pacients amb cortis vo entren en aquestes anàlisis.

Resposta cortis vo * Hiperrefringencia

Tabla de contingencia

			Hiperrefringencia		Total
			No	Si	
Resposta cortis vo	No	Recuento	49	2	51
		% dentro de Resposta cortis vo	96,1%	3,9%	100,0%
	Si	Recuento	3	1	4
		% dentro de Resposta cortis vo	75,0%	25,0%	100,0%
Total		Recuento	52	3	55
		% dentro de Resposta cortis vo	94,5%	5,5%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,196 ^a	1	,074		
Corrección por continuidad ^b	,415	1	,519		
Razón de verosimilitudes	1,912	1	,167		
Estadístico exacto de Fisher				,206	,206
Asociación lineal por lineal	3,137	1	,077		
N de casos válidos	55				

a. 3 casillas (75,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,22.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Cortis ev

Cortis ev * Hiperrefringencia

Tabla de contingencia

			Hiperrefringencia		Total
			No	Si	
Cortis ev	No	Recuento	346	39	385
		% dentro de Cortis ev	89,9%	10,1%	100,0%
	Si	Recuento	11	3	14
		% dentro de Cortis ev	78,6%	21,4%	100,0%
Total		Recuento	357	42	399
		% dentro de Cortis ev	89,5%	10,5%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,831 ^a	1	,176		
Corrección por continuidad ^b	,828	1	,363		
Razón de verosimilitudes	1,471	1	,225		
Estadístico exacto de Fisher				,174	,174
Asociación lineal por lineal	1,826	1	,177		
N de casos válidos	399				

a. 1 casillas (25,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1,47.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Resposta a cortis ev

Només els pacients amb cortis ev entren en aquesta anàlisi.

Resposta cortis ev * Hiperrefringencia

Tabla de contingencia

			Hiperrefringencia		Total
			No	Si	
Resposta cortis ev	No	Recuento	3	0	3
		% dentro de Resposta cortis ev	100,0%	,0%	100,0%
	Si	Recuento	8	3	11
		% dentro de Resposta cortis ev	72,7%	27,3%	100,0%
Total		Recuento	11	3	14
		% dentro de Resposta cortis ev	78,6%	21,4%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,041 ^a	1	,308		
Corrección por continuidad ^b	,051	1	,821		
Razón de verosimilitudes	1,657	1	,198		
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,453
Asociación lineal por lineal	,967	1	,325		
N de casos válidos	14				

a. 3 casillas (75,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,64.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Abciximab

Abciximab

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	396	99,2	99,2	99,2
	Si	3	,8	,8	100,0
	Total	399	100,0	100,0	

Resposta a Abciximab

Només pels pacients amb abciximab.

Resposta abciximab

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Si	3	100,0	100,0	100,0

Només hi ha 3 pacients amb abciximab, i a més tots tres tenen resposta a ell, és a dir no té sentit analitzar la resposta a abciximab.

Relació entre Abciximab i alteracions cardíques

Abciximab * Hiperrefringencia

Tabla de contingencia

			Hiperrefringencia		Total
			No	Si	
Abciximab	No	Recuento	354	42	396
		% dentro de Abciximab	89,4%	10,6%	100,0%
	Si	Recuento	3	0	3
		% dentro de Abciximab	100,0%	,0%	100,0%
Total		Recuento	357	42	399
		% dentro de Abciximab	89,5%	10,5%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,356 ^a	1	,551		
Corrección por continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitudes	,670	1	,413		
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,716
Asociación lineal por lineal	,355	1	,551		
N de casos válidos	399				

- a. 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,32.
 b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

AAS

AAS

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	9	2,3	2,3	2,3
	Si	390	97,7	97,7	100,0
	Total	399	100,0	100,0	

Relació entre AAS i alteracions cardíagues

AAS * Hiperrefringencia

Tabla de contingencia

			Hiperrefringencia		Total
			No	Si	
AAS	No	Recuento	9	0	9
		% dentro de AAS	100,0%	,0%	100,0%
	Si	Recuento	348	42	390
		% dentro de AAS	89,2%	10,8%	100,0%
Total		Recuento	357	42	399
		% dentro de AAS	89,5%	10,5%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,083 ^a	1	,298		

Corrección por continuidad ^b	,242	1	,623		
Razón de verosimilitudes	2,026	1	,155		
Estadístico exacto de Fisher				,606	,364
Asociación lineal por lineal	1,081	1	,299		
N de casos válidos	399				

a. 1 casillas (25,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,95.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Precisa antiagregants o ACO

Precisa antiagregants o ACO

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	394	98,7	98,7	98,7
	Si	5	1,3	1,3	100,0
	Total	399	100,0	100,0	

Relació entre precisa antiagregants o ACO i alteracions cardíques

Precisa antiagregants o ACO * Hiperrefringencia

Tabla de contingencia

			Hiperrefringencia		Total
			No	Si	
Precisa antiagregants o ACO	No	Recuento	352	42	394
		% dentro de Precisa antiagregants o ACO	89,3%	10,7%	100,0%
	Si	Recuento	5	0	5
		% dentro de Precisa antiagregants o ACO	100,0%	,0%	100,0%
Total		Recuento	357	42	399
		% dentro de Precisa antiagregants o ACO	89,5%	10,5%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,596 ^a	1	,440		
Corrección por continuidad ^b	,001	1	,969		
Razón de verosimilitudes	1,120	1	,290		
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,572
Asociación lineal por lineal	,594	1	,441		
N de casos válidos	399				

a. 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,53.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Dies total ingrés

Estadísticos

Dies totals ingres

N	Válidos	399
	Perdidos	0

Media		6,99
Error tít. de la media		,219
Desv. tít.		4,381
Mínimo		0
Máximo		45
Percentiles	25	4,00
	50	6,00
	75	8,00

Freqüències segons si els dies total d'ingrés són majors o menors que 5:

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Menor 5	182	45,6	45,6	45,6
	Major 5	217	54,4	54,4	100,0
	Total	399	100,0	100,0	

Relació entre dies totals d'ingrés i alteracions cardíaques

DiestotalsingresBin * Hiperrefringencia

			Hiperrefringencia		Total
			No	Si	
DiestotalsingresBin	Menor 5	Recuento	163	19	182
		% dentro de DiestotalsingresBin	89,6%	10,4%	100,0%
	Major 5	Recuento	194	23	217
		% dentro de DiestotalsingresBin	89,4%	10,6%	100,0%
Total		Recuento	357	42	399
		% dentro de DiestotalsingresBin	89,5%	10,5%	100,0%

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,003 ^a	1	,959		
Corrección por continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitudes	,003	1	,959		
Estadístico exacto de Fisher				1,000	
Asociación lineal por lineal	,003	1	,959		,546
N de casos válidos	399				

a. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 19,16.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Dies després del tractament

Freqüències de la variable dies després del tractament un cop categoritzada:

DiesDxCAT

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	<4 dies	2	.5	.5	.5
	4-7 dies	249	62.4	64.7	65.2
	8-10 dies	86	21.6	22.3	87.5
	>10 dies	48	12.0	12.5	100.0
	Total	385	96.5	100.0	
Perdidos	Sistema	14	3.5		
Total		399	100.0		

Només dos pacients (0.52%) tenen <4 dies.

Edat extrema

Considerem que un pacient té edat extrema si té menys de 12 mesos o més de 96. La taula de freqüències:

Edat.extrema

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	no	296	74.2	74.2	74.2
	si	103	25.8	25.8	100.0
	Total	399	100.0	100.0	

25.8% té edat extrema.

Posteriorment relacionarem aquestes variables amb d'altres.

Aneurisme

Donat que només 4 pacients tenen aneurisme gegant, treballem només amb la variable aneurisme, que marca la presència o no d'almenys un aneurisme, sense diferenciar si és gegant o no.

Taula de freqüències de l'aneurisme:

Aneurisme

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	no	347	87.0	87.0	87.0
	si	52	13.0	13.0	100.0
	Total	399	100.0	100.0	

Relacionamen l'aneurisme amb altres variables:

2ª Dosi de IGIV

Tabla de contingencia

			2a dosi IGIV		Total
			no	si	
Aneurisme	no	Recuento	312	35	347
		% dentro de Aneurisme	89.9%	10.1%	100.0%
	si	Recuento	41	11	52
		% dentro de Aneurisme	78.8%	21.2%	100.0%
Total		Recuento	353	46	399
		% dentro de Aneurisme	88.5%	11.5%	100.0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	5.431 ^a	1	.020		
Corrección por continuidad ^b	4.400	1	.036		
Razón de verosimilitudes	4.644	1	.031		
Estadístico exacto de Fisher				.033	.023
Asociación lineal por lineal	5.417	1	.020		
N de casos válidos	399				

a. 0 casillas (.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 5.99.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

La segona dosi de IGIV és més freqüent quan hi ha aneurisme (21.2%) que quan no n'hi ha (10.1%), i la diferència és significativa (p=0.020).

Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para Aneurisme (no / si)	2.392	1.128	5.071
Para la cohorte 2a dosi IGIV = no	1.140	.986	1.318
Para la cohorte 2a dosi IGIV = si	.477	.259	.879
N de casos válidos	399		

Odds Ratio 2.392, 95% IC (1.128, 5.071)

1ª dosi IGIV

Tabla de contingencia

			3a dosi IGIV		Total
			no	si	
Aneurisme	no	Recuento	342	5	347
		% dentro de Aneurisme	98.6%	1.4%	100.0%
	si	Recuento	50	2	52
		% dentro de Aneurisme	96.2%	3.8%	100.0%
Total		Recuento	392	7	399
		% dentro de Aneurisme	98.2%	1.8%	100.0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1.518 ^a	1	.218		
Corrección por continuidad ^b	.443	1	.506		
Razón de verosimilitudes	1.198	1	.274		
Estadístico exacto de Fisher				.228	.228
Asociación lineal por lineal	1.514	1	.219		
N de casos válidos	399				

a. 1 casillas (25.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es .91.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Malgrat que la tercera dosi de IGIV és més freqüent quan hi ha aneurisme (3.8%) que quan no n'hi ha (1.4%), només 7 pacients tenen aneurisme i la diferència no és significativa (p=0.228 en el test exacte de Fisher).

Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para Aneurisme (no / si)	2.736	.517	14.483

Para la cohorte 3a dosi IGIV = no	1.025	.969	1.084
Para la cohorte 3a dosi IGIV = si	.375	.075	1.881
N de casos válidos	399		

Dies després del DX IGIV

Tabla de contingencia DiesDxCAT * Aneurisme

			Aneurisme		Total
			no	si	
DiesDxCAT <4 dies	Recuento		2	0	2
	% dentro de DiesDxCAT		100.0%	.0%	100.0%
4-7 dies	Recuento		228	21	249
	% dentro de DiesDxCAT		91.6%	8.4%	100.0%
8-10 dies	Recuento		70	16	86
	% dentro de DiesDxCAT		81.4%	18.6%	100.0%
>10 dies	Recuento		34	14	48
	% dentro de DiesDxCAT		70.8%	29.2%	100.0%
Total	Recuento		334	51	385
	% dentro de DiesDxCAT		86.8%	13.2%	100.0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	18.059 ^a	3	.000
Razón de verosimilitudes	16.484	3	.001
Asociación lineal por lineal	18.004	1	.000
N de casos válidos	385		

a. 2 casillas (25.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es .26.

Hi ha dependència significativa l'aneurisme i els dies després del diagnòstic, quan hi ha aneurisme passen més dies ($p < 0.001$ en el test xi-quadrat).

Edat extrema

Taula de contingències entre aneurisme i edat extrema:

Tabla de contingencia Edat.extrema * Aneurisme

			Aneurisme		Total
			no	si	
Edat.extrema no	Recuento		266	30	296
	% dentro de Edat.extrema		89.9%	10.1%	100.0%
si	Recuento		81	22	103
	% dentro de Edat.extrema		78.6%	21.4%	100.0%
Total	Recuento		347	52	399
	% dentro de Edat.extrema		87.0%	13.0%	100.0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	8.493 ^a	1	.004		
Corrección por continuidad ^b	7.532	1	.006		
Razón de verosimilitudes	7.782	1	.005		
Estadístico exacto de Fisher				.006	.004

Asociación lineal por lineal	8.472	1	.004	
N de casos válidos	399			

- a. 0 casillas (.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 13.42.
 b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Hi ha dependència significativa entre l'aneurisme i l'edat extrema, l'aneurisme és més freqüent quan hi ha edat extrema (21.4%) que quan l'edat és normal (10.1%).

Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para Edat.extrema (no / si)	2.408	1.317	4.405
Para la cohorte Aneurisme = no	1.143	1.026	1.273
Para la cohorte Aneurisme = si	.475	.287	.784
N de casos válidos	399		

Odds Ratio d'aneurisme segons edat extrema igual a 2.408, 95% IC (1.317, 4.405).

Medi Rural

Proporció present en medi rural

		Medi Rural?			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	no	353	88.5	88.5	88.5
	si	46	11.5	11.5	100.0
	Total	399	100.0	100.0	

11.5% dels pacients viuen en el medi rural, un percentatge superior a l'esperat a Catalunya (5%). Realitzem un test estadístic per veure si aquesta diferència és significativa:

Medi Rural?			
	N observado	N esperado	Residual
no	353	379.0	-26.0
si	46	20.0	26.1
Total	399		

Estadísticos de contraste

	Medi Rural?
Chi-cuadrado	35.805 ^a
gl	1
Sig. asintót.	.000

- a. 0 casillas (.0%) tienen frecuencias esperadas menores que 5. La frecuencia de casilla esperada mínima es 20.0.

Hi ha diferències molt significatives entre la proporció de pacients en medi rural i l'esperat a Catalunya ($p < 0.001$ en l'estadístic xi-quadrat).

Relacionem el medi rural amb d'altres variables:

Presència d'aneurismes

Tabla de contingencia Medi Rural? * Aneurisme

		Aneurisme		Total	
		no	si		
Medi Rural?	no	Recuento	306	47	353
		% dentro de Medi Rural?	86.7%	13.3%	100.0%
	si	Recuento	41	5	46
		% dentro de Medi Rural?	89.1%	10.9%	100.0%
Total		Recuento	347	52	399
		% dentro de Medi Rural?	87.0%	13.0%	100.0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	.215 ^a	1	.643		
Corrección por continuidad ^b	.053	1	.818		
Razón de verosimilitudes	.224	1	.636		
Estadístico exacto de Fisher				.817	.426
Asociación lineal por lineal	.214	1	.644		
N de casos válidos	399				

a. 0 casillas (.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 5.99.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Els aneurismes són més freqüents en el medi no rural (13.3%) que en el rural, però les diferències no són gens significatives (p=0.643 en el test xi-quadrat)

ata inici síntomas

Mes inici

Mes.inici

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	gener	48	12.0	12.0	12.0
	febrer	36	9.0	9.0	21.1
	març	28	7.0	7.0	28.1
	abril	35	8.8	8.8	36.8
	maig	24	6.0	6.0	42.9
	juny	29	7.3	7.3	50.1
	juliol	40	10.0	10.0	60.2
	agost	32	8.0	8.0	68.2
	setembre	29	7.3	7.3	75.4
	octubre	12	3.0	3.0	78.4
	novembre	55	13.8	13.8	92.2
	deseembre	31	7.8	7.8	100.0
	Total	399	100.0	100.0	

Tenim en compte les diferents durades dels mesos per comprovar si la freqüència observada és significativament diferent de l'esperada, si tots el dies fossin igual de probables:

Mes.inici

	N observado	N esperado	Residual
gener	48	33.9	14.1
febrer	36	30.7	5.3
març	28	33.9	-5.9
abril	35	32.7	2.3
maig	24	33.9	-9.9

juny	29	32.7	-3.7
juliol	40	33.9	6.1
agost	32	33.9	-1.9
setembre	29	32.7	-3.7
octubre	12	33.9	-21.9
novembre	55	32.7	22.3
desembre	31	33.9	-2.9
Total	399		

Estadísticos de contraste

	Mes.inici
Chi-cuadrado	40.729 ^a
gl	11
Sig. asintót.	.000

a. 0 casillas (.0%) tienen frecuencias esperadas menores que 5. La frecuencia de casilla esperada mínima es 33.3.

No podem considerar que tots els mesos siguin igual de probables ($p < 0.001$ en el test xi-quadrat), observem com gener i novembre són més freqüents de l'esperat, i octubre menys freqüent

Aplicació de l'Egami Score per predir resposta a IGV en pacients catalans afectats per la malaltia de Kawasaki

Introducció

Es disposa de les dades de 308 pacients amb la malaltia de Kawasaki a Catalunya, dels quals s'han recollit les variables edat, dies febre, PCR, Plaquetes i ALT que permeten calcular l'Egami Score.

L'objectiu principal consisteix en analitzar els resultats de l'Egami Score (amb un punt de tall de 3) com a predictor de la resposta al tractament IGV. Es calcularà la sensibilitat i l'especificitat del predictor amb aquest punt de tall, així com una corba ROC per veure l'efectivitat del score en general per a qualsevol punt de tall.

També es realitza una regressió logística de les variables predictoras en general sobre la resposta a IGV, per veure l'efectivitat que tindria un model amb totes elles.

S'utilitza el software estadístic lliure SPSS 19.0 (Armonk, NY: IBM Corp.) per a realitzar els càlculs. En general es consideren significatius els tests estadístics amb p-valor menor que 0.05 (nivell de significació alfa del 5%).

Estadístics descriptius (escala logarítmica)

Donat que totes les variables contínues tenen una distribució allunyada de la normalitat, calculem el seu logaritme per comprovar si la distribució és més tractable.

logEdat

		Estadísticos
logEdat		
N	Válidos	308
	Perdidos	0
Media		.7723
Desv. típ.		.90318
Mínimo		-2.19
Máximo		2.69
Percentiles	25	.1811
	50	.9228

Estadísticos

logEdat

N	Válidos	308
	Perdidos	0
Media		.7723
Desv. típ.		.90318
Mínimo		-2.19
Máximo		2.69
Percentiles	25	.1811
	50	.9228
	75	1.3532

logDiesfebre

Calculem el logaritme de dies de febre +1, ja que algun pacient té 0 dies.

Estadísticos

logDiesfebre

N	Válidos	308
	Perdidos	0
Media		1.9712
Desv. típ.		.42474
Mínimo		.00
Máximo		4.29
Percentiles	25	1.7918
	50	1.9459
	75	2.1972

logPCR

Estadísticos

logPCR

N	Válidos	305
	Perdidos	3
Media		4.4443
Desv. típ.		.95207
Mínimo		1.03
Máximo		6.50
Percentiles	25	3.9120
	50	4.5716
	75	5.1437

logPlaq

Estadísticos

logPlaq

N	Válidos	308
	Perdidos	0
Media		12.8357
Desv. típ.		.50337
Mínimo		9.39
Máximo		14.42
Percentiles	25	12.6231
	50	12.9178
	75	13.1577

logALT

Estadísticos

logALT

N	Válidos	308
	Perdidos	0
Media		3.6480
Desv. típ.		1.03835
Mínimo		1.79
Máximo		6.76
Percentiles	25	2.7726
	50	3.5264
	75	4.4158

La distribució del logaritme d'aquestes variables numèriques és molt més propera a la normalitat.

Egami Score

Calculem l'Egami Score com la suma de la següent puntuació:

	Punts
Edat <6m	1
Dies Febre <4	1
PCR >80	1
Plaq < 30000	1
ALT >80	2

Els estadístics descriptius en la nostra població són els següents (3 pacients tenen perduda la dada de PCR i per tant no se'ls pots calcular aquest score):

Estadísticos

Egami.Score

N	Válidos	305
	Perdidos	3
Media		1.24
Desv. típ.		1.111
Mínimo		0
Máximo		4
Percentiles	25	.00
	50	1.00
	75	2.00

Egami.Score

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	0	89	28.9	29.2	29.2
	1	119	38.6	39.0	68.2
	2	38	12.3	12.5	80.7
	3	53	17.2	17.4	98.0
	4	6	1.9	2.0	100.0
	Total	305	99.0	100.0	
Perdidos	Sistema	3	1.0		
Total		308	100.0		

Freqüències de l'Egami Score amb un punt de tall de 3:

		Egami3			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	3+	59	19.2	19.3	19.3
	0-2	246	79.9	80.7	100.0
	Total	305	99.0	100.0	
Perdidos	Sistema	3	1.0		
Total		308	100.0		

Efectivitat de l'Egami Score amb tall 3 per predir resposta a IGIV

Taula de contingències de l'Egami Score amb punt de tall 3 sobre la resposta al tractament IGIV:

Tabla de contingencia Egami3 * Resposta a IGIV					
			Resposta a IGIV		Total
			NO	SI	
Egami3	3+	Recuento	13	46	59
		% dentro de Egami3	22.0%	78.0%	100.0%
		% dentro de Resposta a IGIV	26.0%	18.0%	19.3%
0-2	Recuento	37	209	246	
	% dentro de Egami3	15.0%	85.0%	100.0%	
	% dentro de Resposta a IGIV	74.0%	82.0%	80.7%	
Total	Recuento	50	255	305	
	% dentro de Egami3	16.4%	83.6%	100.0%	
	% dentro de Resposta a IGIV	100.0%	100.0%	100.0%	

- Sensibilitat= $P(0-2 | SI)=82\%$
- Especificitat= $P(3+ | NO)=26\%$
- VPP= $P(SI | 0-2)=85\%$
- VPN= $P(NO | 3+)=22\%$

Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para Egami3 (3+ / 0-2)	1.596	.786	3.240
Para la cohorte Resposta a IGIV = NO	1.465	.833	2.576
Para la cohorte Resposta a IGIV = SI	.918	.793	1.061
N de casos válidos	305		

Odds Ratio = 1.596 , 95% IC (0.786, 3.240)

Corba ROC de l'Egami Score sobre la resposta a IGIV

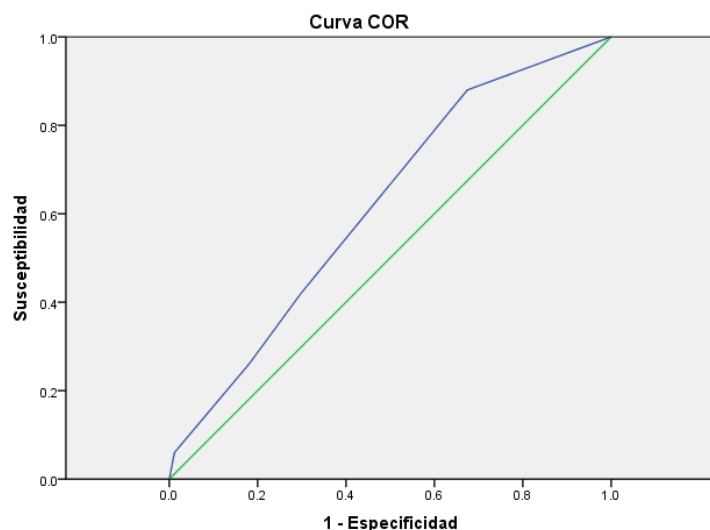
Resumen del proceso de casos

Resposta a IGIV	N válido (según lista)

Positivo ^a	50
Negativo	255
Perdido	3

Los valores mayores en la variable de resultado de contraste indican una mayor evidencia de un estado real positivo.

a. El estado real positivo es NO.



Coordenadas de la curva

Variables resultado de contraste:Egami.Score

Positivo si es mayor o igual que ^a	Sensibilidad	1 - Especificidad
-1.00	1.000	1.000
.50	.880	.675
1.50	.420	.298
2.50	.260	.180
3.50	.060	.012
5.00	.000	.000

La variable (o variables) de resultado de contraste: Egami.Score tiene al menos un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo.

a. El menor valor de corte es el valor de contraste observado mínimo menos 1, mientras que el mayor valor de corte es el valor de contraste observado máximo más 1. Todos los demás valores de corte son la media de dos valores de contraste observados ordenados y consecutivos.

Área bajo la curva

Variables resultado de contraste:Egami.Score

Área	Error típ. ^a	Sig. asintótica ^b	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
.618	.041	.008	.538	.698

Per cada possible punt de tall sobre l'Egami Score per determinar un predictor de la resposta a IGV, es calcula la seva sensibilitat i especificitat i es representen a la corba (blava), en comparació amb el segment diagonal (verd) que representa la corba que tindria un classificador a l'atzar. Quant més amunt i a l'esquerra està la corba, i més allunyada està del segment de referència, millor és el Score per predir la resposta. L'Àrea sota la corba (AUC) val 0.618, quant més gran sigui millor és el Score, i ha de ser superior a 0.5 que és la AUC corresponent al segment de referència. En aquest cas, és significativament superior a 0.5 ($p=0.008$), per tanto podem considerar que el score pot ser útil per predir la resposta al tractament IGV.