



Experiencia de enfermedad de Kawasaki sin evidencia de exantema. Análisis de la Red de Kawasaki de México

José de Jesús Coria-Lorenzo,^{1,2,*} Norberto Sotelo-Cruz,³ Daniel Ramírez-Bouchand,⁴ Omar Enríquez-Cisneros,⁵ José Luis Díaz-Luna,⁶ Jaime Julio Unda-Gómez,⁷ Roselia Ramírez-Rivera,⁸ Lucila Martínez-Medina,⁹ Alejandro Díaz-Toquero,¹⁰ Rodolfo Norberto Jiménez-Juárez,^{2,11} Sandra Enciso-Peláez,¹² Michel Gutiérrez-Ceniceros,¹³ Alfonso Reyes-López¹⁴

¹ Enseñanza e Investigación, Hospital General ISSSTE, Toluca; ² Departamento de Infectología del Hospital Infantil de México Federico Gómez; ³ Departamento de Medicina de la Universidad de Sonora; ⁴ Hospital del Niño y la Mujer de San Luis Potosí; ⁵ Hospital General de Occidente, Guadalajara, Jalisco; ⁶ Hospital de Xalapa, Veracruz; ⁷ Centro Médico Puerta de Hierro, Zapopan, Jalisco; ⁸ Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer de Querétaro; ⁹ Hospital Centenario Miguel Hidalgo, Aguascalientes; ¹⁰ Médica Kids, Pediatría privada, de Puebla; ¹¹ Hospital de Infectología Centro Médico Nacional La Raza IMSS; ¹² Laboratorio de Investigación en Nefrología y Metabolismo Mineral Óseo, Hospital Infantil de México Federico Gómez; ¹³ Unidad de Investigación en Neurodesarrollo, Hospital Infantil de México Federico Gómez; ¹⁴ Unidad de Investigación del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

RESUMEN

Introducción: La enfermedad de Kawasaki es una enfermedad aguda inflamatoria sistémica que es responsable de la cardiopatía adquirida más frecuente en pediatría al favorecer lesiones aneurismáticas. Su curso se divide en tres fases clínicas (aguda, subaguda y de convalecencia). **Material y métodos:** Se realizó un análisis multicéntrico descriptivo; se calcularon frecuencias simples y acumuladas, así como porcentajes. Participaron nueve centros hospitalarios para conocer las características clínicas y epidemiológicas de la enfermedad en niños mexicanos. **Resultados:** De 182 expedientes revisados, se eliminaron tres por no contar con ecocardiograma, por lo que quedaron 179; de ellos, encontramos que 16 casos no cursaron con algún tipo de exantema en ningún momento de la enfermedad. Cuatro

ABSTRACT

Introduction: The Kawasaki disease is an acute systemic inflammatory disease, being responsible for the most frequent cause of acquired heart disease and aneurysms in children. Its evolution includes three clinical stages (acute, sub-acute and convalescence). **Material and methods:** We conducted a multicenter, descriptive analysis; simple and accumulated frequencies were calculated, as well as percentages. This study included nine hospitals to know the clinical and epidemiological characteristics of the disease in Mexican children. **Results:** Of 182 files reviewed, three were eliminated by lacking echocardiogram, remaining 179; from those, 16 cases did not have any kind of rash at any time of the disease. Four corresponded to a classic or complete Kawasaki and twelve to the incomplete form. The age was between five months to 22

* Correspondencia: JJCL, jjcoril@yahoo.com

Conflicto de intereses: Los autores declaran que no tienen.

Citar como: Coria-Lorenzo JJ, Sotelo-Cruz N, Ramírez-Bouchand D, Enríquez-Cisneros O, Díaz-Luna JL, Unda-Gómez JJ, et al. Experiencia de enfermedad de Kawasaki sin evidencia de exantema. Análisis de la red de Kawasaki de México. Rev Mex Pediatr 2015; 82(5):154-158.

[Kawasaki disease with no evidence of rash. Analysis of the Kawasaki's Mexican Network]

Financiamiento: Laboratorios Octapharma dio apoyo en la convocatoria y reunión de los integrantes del grupo Red de Vigilancia de Kawasaki en México. Ningún otro tipo de patrocinio fue recibido para la elaboración de este trabajo.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Kawasaki (EK) fue primeramente descrita y publicada en Japón por Tomisaku Kawasaki en 1967, y posteriormente publicada en el idioma inglés por el mismo T. Kawasaki en 1974, quien sugirió el nombre de "síndrome linfo-nodo-mucocutáneo". Se sabe ahora que es una vasculitis sistémica febril aguda de

correspondieron a un cuadro de Kawasaki completo y 12 al incompleto. Los rangos de edad fueron de cinco meses a 22 años; 44% fue del sexo femenino y 56% del sexo masculino. La evolución de la enfermedad al momento del diagnóstico fue en promedio de 10 (5-22) días, con media de nueve días. Hubo nueve casos con aneurisma coronario, ocho fueron incompletos, y en cinco de éstos, el conteo de plaquetas fue bajo. **Análisis:** En cuanto al diagnóstico de enfermedad de Kawasaki, acorde con criterios clínicos mayores en adición a la fiebre, los pacientes con tres y dos criterios fueron los más relevantes, 37 y 31%, respectivamente, seguidos de los que mostraron cuatro criterios (25%); el más bajo fue el de un individuo con un solo criterio. **Conclusiones:** Los sujetos con cuadro febril inexplicable, reactantes de fase aguda elevados y conjuntivitis deben alertar al médico a sospechar de EK aunque no muestren exantema alguno.

Palabras clave: Enfermedad de Kawasaki, sin exantema, niños mexicanos.

years, being 44% female and 56% male. The evolution of the disease at the time of diagnosis was on average of 10 days with a range of 5-22 and media of 9 days. There were nine cases with coronary aneurysm, 8 of them were incomplete, and 5 of these had a low platelet count. **Analysis:** With regard to diagnosis of Kawasaki disease according to major clinical criteria in addition to the fever, patients with 3 and 2 criteria were the most relevant, 37 and 31%, respectively; followed by those who showed 4 criteria (25%); and only one patient with a single criterion. **Conclusions:** The patients with unexplained fever, high acute-phase reactants and conjunctivitis should alert the physician to suspect KD even if they do not show any rash.

Key words: Kawasaki diseases, rash less, Mexican children.

etiología desconocida que afecta las arterias de pequeño y mediano calibre. El problema de su curso clínico y patogénesis, es la piedra angular en que radica su tratamiento, pues afecta principalmente las arterias coronarias, causando lesiones aneurismáticas (desde simple arteritis hasta aneurismas gigantes mayores de 8 mm) e, incluso, la muerte por infarto. Su curso puede ser dividido en tres fases clínicas (aguda, subaguda y de convalecencia). Su diagnóstico se establece prácticamente en la fase aguda, la cual se caracteriza sobre todo por manifestaciones mucocutáneas como inyección conjuntival bilateral (principalmente no exudativa), cambios en la mucosa de la cavidad oral y labial (incluye eritema de labios y mucosa oral, labios fisurados, lengua en fresa e inyección o eritema difuso de la mucosa orofaríngea), linfadenopatía cervical (usualmente unilateral y no dolorosa ni supurativa), exantema (multiforme pero no vesicular) y cambios en extremidades distales (eritema y edema de manos y pies con descamación periungueal de los dedos de manos y pies).¹⁻³

La fase aguda es relevante ya que aproximadamente 90% de los pacientes tiene manifestaciones mucocutáneas que juegan un papel importante en el diagnóstico temprano por un dermatólogo, pediatra, infectólogo u otro médico experto en el tema. Los profesionales de la salud en general deben estar familiarizados con los signos y síntomas, así como complicaciones de la enfermedad de Kawasaki, especialmente debido a que el diagnóstico temprano y la intervención oportuna son críticos en la prevención de la morbilidad

cardíaca y mortalidad asociadas. La constelación de manifestaciones clínicas mucocutáneas es importante, ya que a la fecha no existe una prueba de diagnóstico definitiva que corrobore la enfermedad; no obstante, algunas pruebas de laboratorio ayudan a predecir el riesgo de complicaciones.⁴

Los resultados de este estudio son de un trabajo multidisciplinario del grupo Red Mexicana de Vigilancia de Enfermedad de Kawasaki (RMVEK),⁵ y parten de un análisis de las características clínico-epidemiológicas de la enfermedad en población de niños mexicanos. En este análisis, llamó la atención que varios casos se presentaron sin la manifestación cutánea exantemática que es parte de la piedra angular del proceso agudo que caracteriza esta enfermedad.⁴

Al hacer una búsqueda intencionada de lo reportado al momento del análisis del estudio, no se encontró referencia alguna; por ello consideramos que esta publicación contribuya a mejorar las posibilidades de diagnóstico temprano de Kawasaki y a conocer un poco más la epidemiología nacional al respecto.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio de revisión de expedientes clínicos, de forma retrospectiva (transversal), que incluyó a nueve hospitales de la República Mexicana. El periodo comprendió del 01 de enero de 2008 al 31 de diciembre de 2012. Al momento del estudio, estos nueve hospitales conformaban la Red Mexicana de Vigilancia RMVEK. Todos los expedientes con diag-

nóstico de egreso de EK estuvieron acordes a la CIE10 (Clasificación Internacional de Enfermedades) código M30.3 en México y cumplieron con los criterios para dicha enfermedad, como los señalan tanto la *American Heart Association*⁶ como el Ministerio de Salud Japonés;^{7,8} igualmente, se valoró que tuvieran al menos un estudio ecocardiográfico. Los datos obtenidos fueron edad, sexo, año del diagnóstico, si fue completo o incompleto acorde a los criterios por definición, valores de hemoglobina, velocidad de sedimentación globular (VSG), proteína C reactiva (PCR), plaquetas, leucocitos, así como alteraciones cardíacas, ectasia/aneurisma coronario y su localización. El primer día de fiebre (registrado por los padres en casa) fue definido como el primer día de la EK. El trabajo fue aprobado por la comisión interna de investigación de cada una de las instituciones participantes.

Se realizó un análisis descriptivo; se calcularon tanto frecuencias simples como acumuladas, al igual que porcentajes.

RESULTADOS

Participaron nueve hospitales tanto del centro como del interior de la República Mexicana: el HIMFG (Hospital Infantil de México Federico Gómez); el Hospital Infantil de Sonora (Departamento de Medicina de la Universidad Sonora); el Hospital del Niño y la Mujer de San Luis Potosí; el Hospital General de Occidente, Guadalajara, Jalisco; el Hospital de Xalapa, Veracruz; el Centro Médico Puerta de Hierro, Zapopan, Jalisco; el Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer de Querétaro; el Hospital Centenario Miguel Hidalgo, de Aguascalientes, y Médica Kids, pediatría privada de Puebla.

Se revisaron 182 expedientes con código de EK, de los cuales se eliminaron tres por no contar con estudio ecocardiográfico. Se analizaron 179 casos que sí cumplieron con los criterios por definición de Kawasaki; de ellos, 16 casos (9%) no mostraron el criterio de cursar con exantema de algún tipo en algún momento de la enfermedad. De éstos, cuatro correspondieron a un cuadro de Kawasaki completo y 12 al incompleto. De ellos, los primeros reunieron cuatro criterios clínicos, y dentro de los segundos, hubo seis casos con tres criterios, otros cinco con dos y un solo caso con un criterio diagnóstico. Todos los pacientes tuvieron historia de fiebre; 15 un cuadro de conjuntivitis (uno, además, con secreción); hubo 12 con manifestaciones de cambios orales. En cuanto a la presencia de adenopatía, la mitad de ellos la ma-

nifestó. Los cambios en extremidades se observaron en nueve sujetos (*Cuadro 1*).

La edad varió de cinco meses a 22 años; 44% fue del sexo femenino y 56% del masculino. Es notable que hubo dos pacientes con edades mayores a 10 años. El motivo de ingreso a hospitalización fue principalmente sospecha de EK, fiebre de larga evolución o por fiebre de origen desconocido (cuatro casos de cada uno), seguido de dos casos de fiebre faringo-conjuntival y dos por adenopatía en estudio. La evolución al momento del diagnóstico fue en promedio de 10 (5-22) días y media de nueve días. En relación con los reactantes de fase aguda, la VSG (valores normales: ≤ 20 mm/h) varió de 11.0 a 82 mm/h, con una media de 34 mm/h; en cuanto a la PCR (valores normales: ≤ 0.5 mg/dL), varió de 0.45 a 81.7 mg/dL, con una media de 20 mg/dL; las plaquetas (valores normales: 150,000-450,000 mm³) variaron de 399 a 1,256,000 mm³, con una media de 356,500 mm³. En cuanto a otros estudios de laboratorio, los valores de leucocitos (valores normales: 5,500-15,500 mm³) se observaron de 3,000 a 24,900 mm³, con una media de 13,500 mm³; la hemoglobina (valores normales; 10.9-15 g/dL) fue de 8.2 a 13.9 g/dL, con una media de 10.7 g/dL; los valores de albúmina (normales en menores de 5 años: 3.9-5 g/dL, o bien en 5-19 años: 4-5.3 g/dL) variaron de 1.9 a 3.6, con una media de 4.1 (*Cuadro 2*). Hubo nueve casos con aneurisma coronario, de los cuales ocho fueron incompletos y uno completo. Todos los pacientes fueron valorados por un médico experto en infectología y recibieron inmunoglobulina intravenosa (IGIV) en algún momento de su internamiento.

Análisis

De estos 16 casos, hubo dos individuos que estuvieron por arriba de la edad habitual para enfermedad de Kawasaki.

Cabe señalar que 9/16 tuvieron aneurisma coronario. Si bien es cierto que tanto la VSG como la PCR estuvieron elevadas en trece enfermos se observó que en su asociación con aneurisma coronario, ambos marcadores inflamatorios estuvieron altos en 7/16 pacientes; en un caso sólo la VSG estuvo elevada y la PCR fue normal. La VSG fue normal en dos individuos y la PCR fue normal sólo en un sujeto.

Los leucocitos se encontraron elevados en 13/16 de los cuales sólo siete se relacionaron con aneurisma coronario. Respecto a los valores de Hb, se observaron bajos en nueve casos; cinco de los cuales se asociaron con aneurisma coronario. En relación con la albúmina, en uno estuvo normal, y aunque los valores de doce fueron muy bajos su asociación con aneurisma sólo

se observó en 5/16. En cuanto al tiempo de indicación de IGIV previa al ecocardiograma, sólo en cuatro individuos no se indicó. En 6 de ellos, sí se corroboró el aneurisma por ecocardiograma y en los otros seis no se encontró esta lesión. De los cuatro que no recibieron la IGIV, en tres de ellos sí se observó aneurisma. Finalmente, todos en su momento recibieron el beneficio de la IGIV (*Cuadro 2*).

Al evaluar las posibilidades de riesgo para aneurisma coronario tomando en cuenta el *Harada Score*, sólo tres pacientes reunieron dichos criterios; dos de ellos con cuatro parámetros y uno con cinco. Llama la atención que dos casos más reunieron cinco criterios del *Harada Score*; éstos fueron del sexo femenino (*Cuadro 2*).^{6,9}

CONCLUSIONES

Actualmente no se cuenta con pruebas que coadyuven al diagnóstico preciso de EK. En México no se cuenta con una estadística adecuada de su incidencia, quizás porque no se está familiarizado con su forma de pre-

sentación en cuanto a criterios diagnósticos de clásico o completo versus no clásico o incompleto, siendo este último más difícil de evaluar. Resulta mucho más difícil en estos casos (Kawasaki incompleto) hacer el diagnóstico, y más cuando carecen de la manifestación de un exantema característico (exceptuando el vesicular), como ocurrió en estos 16 casos de 179 expedientes revisados. Afortunadamente, hubo la sospecha diagnóstica en la mayoría de ellos (12 casos), pudiéndose corroborar en nueve pacientes mediante ecocardiograma. Tal como se ha señalado en la literatura, los datos clínicos sugestivos se suman a los de gabinete (principalmente ecocardiografía) y laboratorio (los reactantes de fase aguda). En todos los casos, el cuadro febril –llámese “de larga evolución” o “de origen desconocido”– debe llevar a conjuntar los tres datos (clínicos, de laboratorio y de gabinete) para diagnosticar un evento de EK.

A pesar de que se analizó un número considerable de casos de niños con EK, hace falta tener una población mayor para evaluar de mejor manera la incidencia de EK que se presenta sin exantema. Tras una amplia revisión de la literatura no hemos encontrado reporte

Cuadro 1. Manifestaciones clínicas de la enfermedad de Kawasaki (sin exantema) identificadas por la historia o la exploración física.

Motivo de ingreso (reporte de hallazgos)	Al día del diagnóstico	Exantema	Fiebre	Eritema conjuntival	Cambios orales	Cambios en extremidades	Adenopatía	Núm. de criterios de EK	Clasificación
Sospecha de EK	10	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	4	Completo
Adenopatía	9	No	Sí	Sí	No	No	Sí	3	Incompleto
Adenopatía	9	No	Sí	Sí	Sí	No	Sí	3	Incompleto
FOD*	8	No	Sí	Sí	Sí	No	No	2	Incompleto
F F-C**	7	No	Sí	Sí	Sí	Sí	No	3	Incompleto
Fiebre LE&	17	No	Sí	Sí	Sí	No	Sí	3	Incompleto
FOD*	10	No	Sí	Sí	No	No	No	1	Incompleto
Fiebre LE&	22	No	Sí	Sí	Sí	Sí	No	3	Incompleto
Sospecha de EK	9	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	4	Completo
Sospecha de EK	7	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	4	Completo
Sospecha de EK	6	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	4	Completo
F F-C**	5	No	Sí	Sí	No	Sí	No	2	Incompleto
Fiebre LE&	18	No	Sí	No	Sí	No	Sí	2	Incompleto
Fiebre LE&	20	No	Sí	Sí	No	Sí	No	2	Incompleto
FOD*	7	No	Sí	Sí + Secr	Sí	Sí	No	3	Incompleto
FOD*	5	No	Sí	Sí	Sí	No	No	2	Incompleto
% de pacientes con manifestaciones clínicas		0%	100%	94%	75.00%	56.20%	50.00%	N/A	N/A

* FOD = fiebre de origen desconocido; ** F F-C = fiebre faringo-conjuntival; & fiebre LE = fiebre de larga evolución.

Cuadro 2. Datos demográficos y de laboratorio de la enfermedad de Kawasaki (sin exantema) al tiempo del diagnóstico.

Paciente	Edad (años)	Sexo	Al día del diagnóstico	VSG mm/h	PCR mg/dL	Leucocitos 10 ³ /mm ³	PLT 10 ³ /mm ³	Alb g/dL	Hb g/dL	Aneurisma por ECO	Tratamiento recomendado previo al ECO
1	0.5	F	10	12	15	3,000	99,000	1.9	12.2	No	Sí
2	0.8	M	9	11	0.92	5,200	197,000	4.1	13.9	Sí	Sí
3	1.1	M	9	—	—	8,500	586,000	2.6	12.6	Sí	Sí
4	1.7	F	8	50	46	10,700	533,000	2.9	11.9	No	Sí
5	1.9	M	7	40	2.95	5,900	369,000	3.3	9.5	No	Sí
6	1.9	M	17	58	60	24,900	1,256,000	2.8	8.2	No	Sí
7	2.4	M	10	38	2.95	15,000	680,000	sd	10.4	Sí	No
8	2.6	F	22	25	25	13,090	778,000	4.1	10.4	Sí	Sí
9	2.9	M	9	36	32	13,400	240,000	sd	11.5	No	Sí
10	3	M	7	28	6.4	12,470	344,000	3.9	10.6	Sí	Sí
11	3.9	F	6	59	—	22,000	464,000	sd	9.9	No	Sí
12	4	M	5	82	0.45	23,620	410,000	2.2	9.9	Sí	Sí
13	5.3	M	18	23	80	21,500	506	3.2	10.9	Sí	No
14	6.2	F	20	22	10	18,900	612	2.8	9.8	Sí	No
15	17.9	F	7	33	81.7	13,600	399	2.88	10.8	Sí	Sí
16	21.11	F	5	28	6.2	15,800	415	3.6	12	No	No
Promedio	4.8	44% (F) 56% (M)	10.5625	36.3	26.3	14,223	372,370	3.09	10.9	56% (Sí) 44% (No)	75% (Sí) 25% (No)
Rango	0.5-22	NA	5.0-22	11.0-82	0.45-81.7	3,000-24,900	399-1,256,000	1.9-3.6	8.2-13.9	NA	NA
Media	2.7	NA	9	34	20	13,500	356,500	4.1	10.7	NA	NA

de ausencia de datos del exantema por lo cual consideramos importante hacer notar los resultados de este análisis, pues sugiere que, independientemente de si hay exantema o no, el especialista debe sospechar de EK en todo paciente con fiebre inexplicable, conjuntivitis y marcadores inflamatorios elevados.

REFERENCIAS

- Kawasaki T. Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of fingers and toes in children. Clinical observation of 50 patients. *Jpn J Allergy*. 1967; 16: 178-222. [in Japanese]
- Kawasaki T, Kosaki F, Okawa S, Shigematsu I, Yanagawa H. A new infantile acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome (MLNS) prevailing in Japan. *Pediatrics*. 1974; 54: 271-276.
- Dawman L, Kabra SK. Kawasaki disease: unusual clinical manifestations. *Indian J Pediatr*. 2014; 81(4): 325-327.
- Bayers S, Shulman ST, Paller AS. Kawasaki disease: Part I. Diagnosis, clinical features, and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 2013; 69: 501.e1-e11.
- Coria JLL. Enfermedad de Kawasaki. Grupo Red para la Vigilancia y Prevención de Enfermedad de Kawasaki en México. *Rev Enf Inf Ped*. 2012; 27(102): 213-214.
- Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC 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. *Circulation*. 2004; 110: 2747-2771.
- Burns JC, Herzog L, Fabri O, Tremoulet AH, Rodó X, Uehara R et al. Seasonality of Kawasaki disease: a global perspective. *PLoS One*. 2013; 8(9): e74529.
- Research Committee on Kawasaki Disease. *Report of subcommittee on standardization of diagnostic criteria and reporting of coronary artery lesions in Kawasaki disease*. Tokyo, Japan: Ministry of Health and Welfare; 1984.
- Harada K, Yamaguchi H, Kato H, Nishibayashi Y, Ichiro S, Okazaki T et al. Indication for intravenous gamma globulin treatment for Kawasaki disease. In: Takahashi M, Taubert K, eds. *Proceedings of the Fourth International Symposium on Kawasaki Disease*. Dallas, Tex: American Heart Association; 1993: 459-462.