

¹Jorge Alberto Morales-Quispe, ²Nilda Espinola-Zavaleta,
³Rocío Caballero-Caballero, ¹José de Jesús García-López,
¹Jesús Manuel Rodríguez-Quezada,
¹Lizbeth Betanzos-Rodríguez

¹Hospital Materno Infantil, Instituto del Seguro Social del Estado de México y Municipios (ISSEMyM), Toluca, Estado de México

²Centro Médico ABC, Distrito Federal, México

³Servicio de Hematología, Centro Médico ISSEMyM, Toluca, Estado de México

Enfermedad de Kawasaki:

evolución y complicaciones cardiovasculares en niños

Comunicación con: Nilda Espinola-Zavaleta.

Tel: (55) 5230 8198.

Correo electrónico: niesza2001@hotmail.com

Resumen

Objetivos: describir el tipo de presentación, manifestaciones clínicas, respuesta al tratamiento y alteraciones coronarias en una serie de casos con enfermedad de Kawasaki.

Métodos: serie de 11 casos que cumplieron los criterios diagnósticos de enfermedad de Kawasaki entre septiembre de 2003 y agosto de 2009.

Resultados: la edad media fue de 26 meses, 80 % era menor de cinco años, la relación varón:mujer fue 1:1.2 y no hubo diferencias entre la presentación típica o atípica. La sintomatología más frecuente fue la inyección conjuntival (80 %), seguida de exantema polimórfico y cambios en la mucosa oral. Nueve de los 11 pacientes (82 %) recibieron tratamiento con gammaglobulina durante los primeros 10 días de fiebre, de los cuales siete mostraron en el ecocardiograma ectasia coronaria e involucionaron durante el primer año de seguimiento; los dos pacientes que no recibieron gammaglobulina evolucionaron con aneurismas.

Conclusiones: la enfermedad de Kawasaki es la principal causa de cardiopatía adquirida en la edad pediátrica en nuestro hospital. El diagnóstico y tratamiento temprano (antes del décimo día del inicio de la fiebre) permite reducir las alteraciones coronarias.

Palabras clave

síndrome mucocutáneo linfonodular
cardiopatías
niño

Summary

Objective: to describe the type of presentation, the clinical manifestations, the response to treatment and the coronary artery abnormalities in eleven cases of children with Kawasaki disease.

Methods: Eleven patients who fulfill diagnostic criteria for Kawasaki disease were studied in a six years period.

Results: the mean age was 26 months, 80 % of patients were less than 5 years old, the male- female ratio was 1:1.2; no differences between typical and atypical presentation were found. The most frequent clinical manifestation (80 %) was non-exudative conjunctive injection, followed by polymorphic exanthema and mucosal involvement in the mouth. Nine of 11 patients (82 %) received treatment with intravenous immunoglobulin during the first 10 days of fever; seven of these patients showed coronary artery ectasia; they showed in the echocardiogram a complete resolution in the first year of follow-up. Two patients (18 %) without intravenous immunoglobulin developed coronary aneurysms.

Conclusions: the Kawasaki disease is the main cause of acquired cardiopathy in the pediatric age in our hospital, an early diagnosis and treatment within 10 days of the beginning of the fever allowed a reduction of coronary artery alterations in these patients.

Key words

mucocutaneous lymph node syndrome
heart diseases
child

Introducción

La enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis sistémica de etiología aún desconocida que afecta los vasos de mediano calibre, y tiene importancia por el riesgo de provocar alteraciones coronarias en 25 % de los pacientes no tratados, lo que predispone a cardiopatía isquémica en adolescentes y adultos jóvenes.^{1,2}

La EK está considerada hoy en día la causa principal de cardiopatía adquirida en niño³⁻⁵ y afecta principalmente a menores de cinco años, lo que representa 76 % de todos los casos. Fue descrita por Tomisaku Kawasaki⁶ en 1967 y a partir de entonces se ha identificado en todo el mundo. Japón es el país que tiene la incidencia más alta de esta enfermedad, y existe una predisposición de hombre-mujer de 1.5-1.7 a 1.

En México el primer caso fue diagnosticado en 1977 por Rodríguez,⁷ y desde entonces se han detectado varias series que suman en total 120 casos resumidos por Gil Veloz.⁸

El diagnóstico oportuno de la EK es desafiante debido a que no existe una prueba específica. Se han establecido criterios clínicos,⁹ entre los que podemos citar la fiebre de más de cinco días, y cuatro de los cinco criterios principales: exantema polimórfico, inyección conjuntival bilateral no exudativa, eritema de lengua y mucosa oral, cambios en las extremidades con eritema o descamación periungueal y adenopatía cervical aguda única no supurativa. Además, existen síntomas comunes no específicos que pueden ser confusores en la sospecha clínica⁴ como irritabilidad, dolor gastrointestinal, náuseas y vómitos. La administración de gammaglobulina intravenosa (GGIV) y aspirina a dosis altas en los primeros 10 días e idealmente dentro de la primera semana reduce hasta 95 % la aparición de aneurismas coronarios. Sin embargo, aproximadamente 10 a 15 % no responde a la terapia estándar.^{10,11} Este subgrupo de pacientes tiene un riesgo elevado de inflamación de la arterias coronarias.

El propósito de este estudio es informar las complicaciones cardiovasculares y la evolución clínica de una serie de casos con EK.

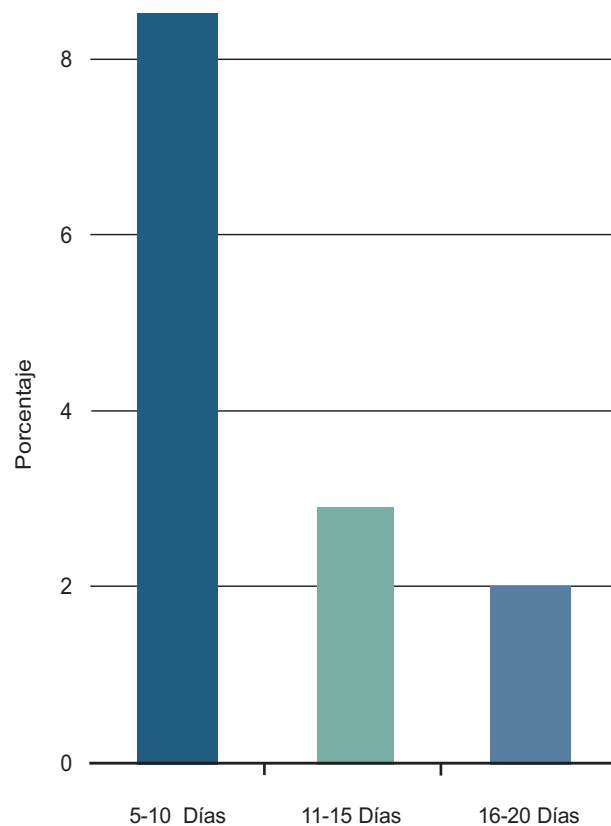


Figura 1 Representación gráfica del tiempo de evolución de los pacientes a su ingreso

Métodos

Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes hospitalizados en el departamento de pediatría del Hospital Materno Infantil del Instituto del Seguro Social del Estado de México y Municipios, con el diagnóstico de enfermedad de Kawasaki, en el periodo comprendido entre septiembre de 2003 y agosto de 2009. Se analizaron las características generales de los pacientes, los criterios clínicos, el tipo de EK, los estudios de laboratorio y de gabinete, el tratamiento y las complicaciones.

El diagnóstico de EK típico se estableció tomando como base las guías publicadas por la *American Heart Association*,⁹ y la presentación atípica se definió cuando se cumplían dos o más criterios clínicos asociados con alteraciones coronarias corroboradas por ecocardiografía o angiografía coronaria.

El tratamiento incluyó el uso de GGIV a 2 g/kg en infusión continua para 12 horas, y se administró una segunda dosis cuando la fiebre no cedía o hubo recurrencia después de 48 horas de haber completado la dosis inicial, y aspirina de 80 a 100 mg/kg cada seis horas. Se consideró una adecuada respuesta a la GGIV cuando se observó disminución de la fiebre y mejoría del estado clínico. Las anomalías coronarias fueron ectasias o aneurismas, de acuerdo con los criterios establecidos.⁹ El seguimiento ecocardiográfico se efectuó entre la sexta y octava semana después del tratamiento, y posteriormente cada seis meses hasta la resolución de las alteraciones coronarias.

Resultados

Once niños cumplieron los criterios diagnósticos de EK: 80 % era menor de cinco años de edad, con una mediana de 26 meses (intervalo de 2 a 84 meses). Hubo predominio de hombres con una relación de 1.2:1. En la fase aguda se detectó 8/11 (72.7 %), en la fase subaguda 2/11 (18.2 %) y en la fase de convalecencia 1/11 (9.1 %) (figura 1). La mediana de evolución de la fiebre fue de 9.5 días (intervalo de cinco a 20 días).

La sintomatología más frecuente fue fiebre en 100 % de los casos, inyección conjuntival no purulenta en 80 %, exantema polimórfico y cambios en la mucosa oral en 70 %, linfadenopatía cervical y cambios periféricos en las extremidades en 40 % (figura 2)

Seis casos tuvieron presentación atípica con afección coronaria y en cinco casos fue típica.

Las alteraciones de laboratorio más frecuentes fueron: PCR > 3 mg/dL y plaquetosis en más de 500 000 en nueve pacientes, respectivamente; anemia con hemoglobina < de 10 g/dL en ocho pacientes, leucocitosis con neutrofilia, albumina < de 3 g/dL y velocidad de sedimentación globular > de 15 mm/hora en siete pacientes (cuadro I). El tiempo transcurrido desde el comienzo de la sintomatología y el inicio del tratamiento tuvo una media de 9.5 días.

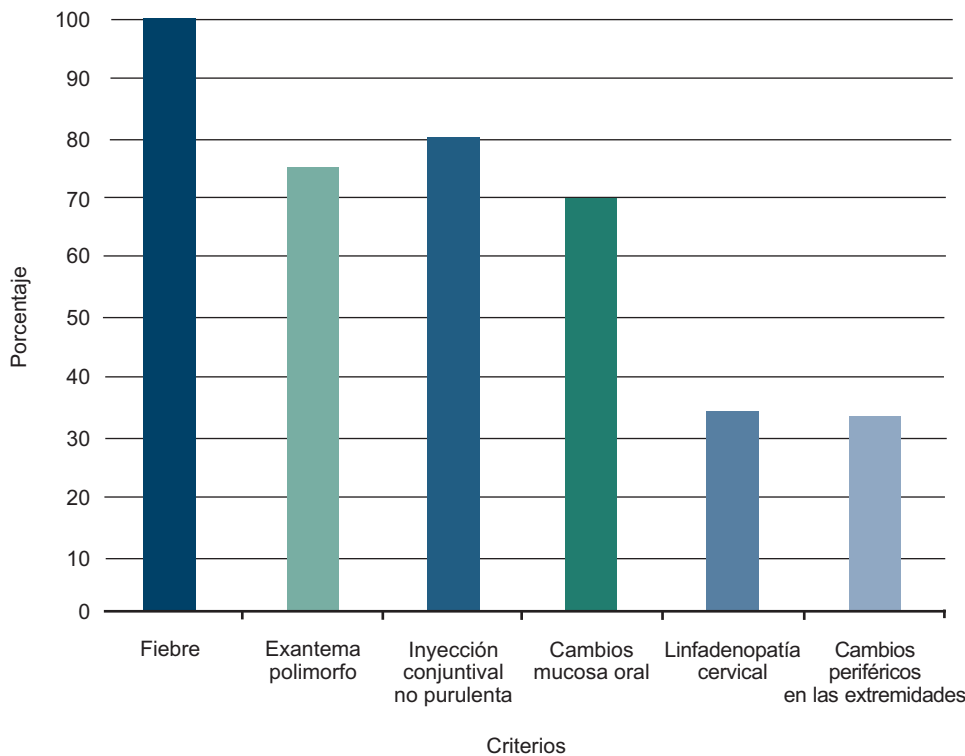


Figura 2 Representación de la frecuencia de los criterios clínicos en el grupo estudiado

A siete pacientes se les administró una dosis de gamma-globulina y a dos una segunda dosis. Todos los pacientes recibieron, además, ácido acetilsalicílico en dosis de 80 mg/kg/día, y posteriormente en dosis de 3 a 5 mg/kg/día por ocho semanas en promedio, hasta normalizar las cifras de plaquetas (figura 3).

De los nueve pacientes que recibieron GGIV, siete presentaron afección coronaria (figura 4) con remisión total a los 12 meses de seguimiento, y de los dos pacientes restantes, el primero evolucionó con aneurisma coronario de 8 mm, sin datos de isquemia subendocárdica, y el otro con ectasia coronaria y aneurisma de la arteria axilar. Dos pacientes desarrollaron pericarditis.

El tiempo medio de vigilancia clínica fue de 24 meses, con un intervalo de dos meses a 72 meses.

Discusión

En nuestro estudio, el grupo etario más afectado fue el de menores de cinco años (90 %), con una relación hombre/mujer de 1.2/1, similar a los hallazgos reportados en el ámbito mundial. Así, 55 % de los pacientes fue referido a nuestro hospital con otro diagnóstico, y se estableció el diagnóstico de EK en promedio a los 9.5 días de inicio de la fiebre, lo que sugiere una falta de sospecha clínica precoz en los médicos de primer con-

tacto probablemente debido a la forma de presentación atípica o incompleta hasta en 54 % de los casos. Por esta razón, es necesario complementar el diagnóstico con estudios auxiliares como el ecocardiograma en busca de alteraciones coronarias como sugieren Mason y colaboradores,¹² quienes encontraron que 95 % de los pacientes con EK atípica o incompleta tienen coronariopatía comparativamente con 15 a 25 % de los pacientes con EK clásica o completa. La mortalidad también es más alta en las formas incompletas. Estas diferencias se relacionan con el retraso en el diagnóstico y en el tratamiento por la ausencia de algunos criterios clínicos.^{3,13,14} Para el diagnóstico oportuno de EK atípica se recomienda solicitar ecocardiograma en todo niño con fiebre de más de cinco días no explicada por algún proceso infeccioso común.¹⁵

El criterio clínico más frecuente fue la fiebre en 100 % de los casos, seguido de la inyección conjuntival no purulenta, el exantema polimorfo y la linfadenopatía cervical, con una frecuencia similar a la reportada en otras series.

Cuadro I Alteraciones más frecuentes observadas en los estudios de laboratorio

Trombocitosis > 450 000	9/11
Leucocitosis	7/11
VSG > 15	7/11
PCR > 3	9/11

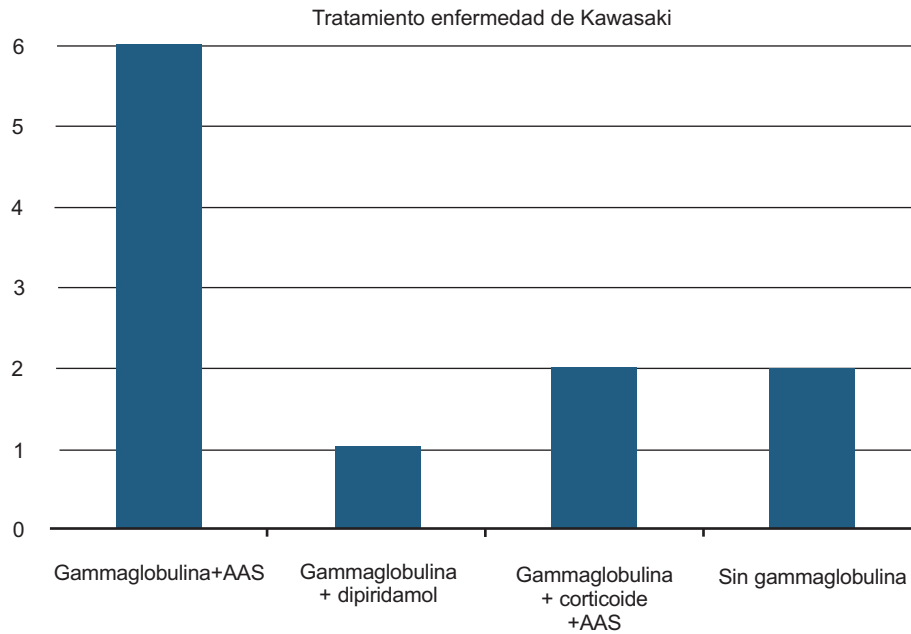


Figura 3 Tratamiento que recibieron los pacientes

Hicks y Melish⁵ describen su experiencia con signos clínicos comunes asociados con la EK, es decir, la artritis ocurre en 30 % de los pacientes, de los cuales un tercio tiene síntomas en la primera semana, irritabilidad y alteraciones gastrointestinales caracterizadas por dolor abdominal, diarrea y náusea; síntomas que corroboramos en 54 % de nuestros pacientes. Los datos clínicos no específicos dentro de los 10 primeros días son útiles en la evaluación de fiebre⁴ y su presencia no debe ser causa para descartar la posibilidad de EK.

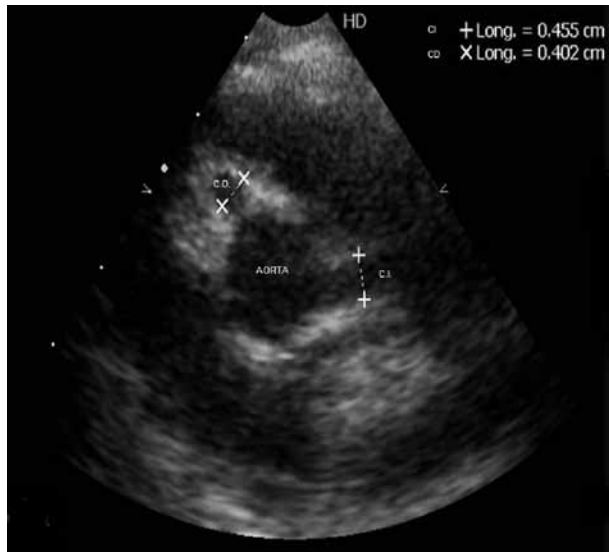


Figura 4 Imagen ecocardiográfica en el eje corto paraesternal a nivel de grandes vasos que muestra dilatación aneurismática en el segmento proximal de las arterias coronaria derecha e izquierda

También se observó una importante asociación de trombocitosis, hipoalbuminemia y anemia en pacientes con anomalías coronarias. En nuestra serie la hipoalbuminemia ocurrió en 82 %, y algunos autores la explican por la disminución en la síntesis, escape al intersticio y aumento de la permeabilidad vascular;¹⁶ está considerada un factor de riesgo para el desarrollo de aneurismas coronarios.¹⁷

El tratamiento con dosis única de GGIV y altas dosis de aspirina resultan en la resolución de la fiebre y en la reducción significativa de la frecuencia de aneurismas coronarios. Se ha descrito que la fiebre persiste o se recrudece dentro de las 48 horas después de la primera infusión de GGIV entre 10 y 20 % de los pacientes,¹⁰ lo cual indica un incremento en el riesgo para el desarrollo de aneurismas coronarios (12.2 *adversus* 1.2 %).¹⁸

En nuestro estudio se administró GGIV a 82 % de los pacientes dentro de los primeros 10 días de la enfermedad, lo que sugiere que existe una uniformidad en cuanto al tratamiento convencional. Solo dos pacientes no recibieron GGIV, debido al retardo en el diagnóstico, es decir, hasta 20 días posterior al inicio de la fiebre. En el seguimiento los dos pacientes que no recibieron GGIV presentaron aneurismas, uno de la coronaria izquierda y otro de la arteria axilar.

La ectasia coronaria observada en ocho pacientes se resolvió al año de vigilancia y coincide con lo reportado en la literatura, donde la mitad de los casos, particularmente los aneurismas pequeños y fusiformes, se resuelve en el lapso de uno o dos años.² En esta serie llama la atención una elevada prevalencia de alteraciones coronarias, lo que contrasta con la literatura y que se explica por lo siguiente: la referencia y sospecha diagnóstica tardía al ingreso de los pacientes a esta institución y que la mitad de los casos tuvo presentación atípica, donde necesariamente hay afección coronaria. Así que de acuerdo a este

estudio podemos sugerir que es necesaria una mayor difusión del diagnóstico temprano de esta enfermedad.

El ecocardiograma es un método no invasivo de gran valor en el diagnóstico de las alteraciones coronarias y debe ser realizado en forma temprana, con un control entre las seis y ocho semanas y seis y 12 meses, sobre todo en los cuadros atípicos o incompletos.^{2,9} En nuestra serie el estudio ecocardiográfico fue realizado en todos los casos.

En este sentido, 1 a 2 % de todos los niños con EK fallece por complicaciones cardiovasculares durante los dos primeros meses de evolución¹⁹ y a largo plazo existen hallazgos con proliferación de la fibrointima frecuentemente acompañados de calcificación y reactividad vascular,²⁰ trombosis y oclusión coronaria demostradas por angiografía,²¹ razón por la cual se le debe dar seguimiento a estos pacientes indefinidamente.²⁰ También es importante hacer conciencia en los

médicos pediatras porque una búsqueda intencionada puede ayudar al diagnóstico y tratamiento oportuno.¹⁴

Conclusiones

La enfermedad de Kawasaki es una vasculitis sistémica que afecta a las arterias de mediano calibre como las coronarias, y la sospecha clínica temprana implica la necesidad de su inclusión en fiebre persistente y alguno de los criterios ya descritos.

El ecocardiograma es la herramienta no invasiva de elección para valorar la afección coronaria.

La administración de gammaglobulina y aspirina ha disminuido significativamente la frecuencia de los aneurismas coronarios y ha reducido la mortalidad de 2 a 0.1 %.

Referencias

- Burns JC, Shike H, Gordon JB, Malhotra A, Schoenwetter M, Kawasaki T. Sequelae of Kawasaki disease in adolescents and young adults. *J Am Coll Cardiol* 1996;28(1):253-257.
- Fukushige J, Takahashi N, Ueda K, Hijii T, Igarashi H, Ohshima A. Long-term outcome of coronary abnormalities in patients after Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol* 1996; 17(2):71-76.
- Ashouri N, Takahashi M, Dorey F, Mason W. Risk factors for nonresponse to therapy in Kawasaki disease. *J Pediatr* 2008;153(3):365-368.
- Baker AL, Lu M, Minich LL, Atz AM, Klein GL, Korsin R, et al. Associated symptoms in the ten days before diagnosis of Kawasaki disease. *J Pediatr* 2009;154(4):592-595.
- Hicks RV, Melish ME. Kawasaki syndrome. *Pediatr Clin North Am* 1986;33(5):1151-1175.
- Kawasaki T. Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children. *Arerugi* 1967;16(3):178-222.
- Rodríguez RS. Síndrome linfo-nodo-mucocutáneo. Reporte de un caso. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1977;34:53-57.
- Gil-Veloz M, Flores-Ruiz EM, Beirana-Palencia LG, Miranda-Novales MG, Huerta-García GC, Solórzano-Santos F. Enfermedad de Kawasaki: comportamiento clínico y complicaciones cardiovasculares en niños atendidos en un hospital de tercer nivel. *Arch Cardiol Mex* 2009;79(1):11-17.
- 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(17):2747-2771.
- Burns JC, Capparelli EV, Brown JA, Newburger JW, Glode MP. Intravenous gamma-globulin treatment and retreatment in Kawasaki disease. US/Canadian Kawasaki Syndrome Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17(12): 1144-1148.
- Durongpisitkul K, Soongswang J, Laohaprasitiporn D, Nana A, Prachuabmoh C, Kangkagate C. Immunoglobulin failure and retreatment in Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol* 2003; 24(2):145-148.
- Mason WH, Takahashi M. Kawasaki syndrome. *Clin Infect Dis* 1999;28:169-187.
- Coria-Lorenzo JJ, Cervantes-Parra V, Urtiz-Jerónimo F, Reyes-López A, Coria-Guerrero JA. Características clínicas de niños con Kawasaki atípico en un hospital de alta especialización. *Rev Mex Pediatr* 2007;74(1):9-15.
- Wilder MS, Palinkas LA, Kao AS, Bastian JF, Turner CL, Burns JC. Delayed diagnosis by physicians contributes to the development of coronary artery aneurysms in children with Kawasaki syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26(3):256-260.
- Rowley AH. Incomplete (atypical) Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21(6):563-565.
- Terai M, Honda T, Yasukawa K, Higashi K, Hamada H, Kohno Y. Prognostic impact of vascular leakage in acute Kawasaki disease. *Circulation* 2003;108(3):325-330.
- Honkanen VE, McCrindle BW, Laxer RM, Feldman BM, Schneider R, Silverman ED. Clinical relevance of the risk factors for coronary artery inflammation in Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol* 2003;24(2):122-126.
- Beiser AS, Takahashi M, Baker AL, Sundel RP, Newburger JW. A predictive instrument for coronary artery aneu-

- rysms in Kawasaki disease. US Multicenter Kawasaki Disease Study Group. Am J Cardiol.1998;81(9):1116-1120.
19. Dhillon R, Clarkson P, Donald AE, Powe AJ, Nash M, Novelli V, et al. Endothelial dysfunction late after Kawasaki disease. Circulation 1996;94(9):2103-2106.
20. Kato H. Cardiovascular complications in Kawasaki disease: coronary artery lumen and long-term consequences. Prog Pediatr Cardiol 2004;19(2):137-145.
21. Holman RC, Curns AT, Belay ED, Steiner CA, Schonberger LB. Kawasaki syndrome hospitalizations in the United States, 1997 and 2000. Pediatrics 2003;112(3 Pt 1):495-501.