

# Seguimiento de los pacientes con síndrome de Kawasaki atendidos en el hospital de niños "Roberto Gilbert Elizalde", período 2003-2008

Monitoring of patients with Kawasaki syndrome treated at "Roberto Gilbert Elizalde" children's hospital, period 2003-2008

Acompanhamento de pacientes com síndrome de Kawasaki atendidos no hospital de crianças: "Roberto Gilberto Elizalde", período 2003-2008

Cristina Herrera<sup>1</sup>, Paola Mendieta<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Facultad de Ciencias Médicas, Guayaquil, Ecuador.

## RESUMEN

**Introducción:** la enfermedad de Kawasaki es una vasculitis sistémica de pequeños y medianos vasos, de etiología desconocida, pudiendo producir aneurismas arteriales, valvulitis y miocarditis. Los criterios establecidos incluyen fiebre  $\geq 5$  días, exantema polimorfo, conjuntivitis no purulenta, alteraciones en labios o boca, eritema y edema con posterior descamación de piel en extremidades, y un ganglio linfático cervical  $\geq 1.5$  cm de diámetro. El uso precoz de aspirina e inmunoglobulina intravenosa ha mostrado prevenir la complicación cardiovascular. **Metodología:** se revisaron expedientes de pacientes con enfermedad de Kawasaki en el hospital de niños "Roberto Gilbert Elizalde" durante el período comprendido entre el 2003 al 2008. Se analizó: compromiso cardiovascular, terapéutica y seguimiento clínico y ecocardiográfico. **Resultados:** se encontró derrame pericárdico leve (31%), ectasia (15%) y aneurismas (14%). La estancia hospitalaria fue de 13 días, el grupo que había recibido tratamiento precoz permaneció menos días en hospitalización (8-15 días) que los otros grupos ( $\geq 15$ ). No hubo diferencias en crecimiento (positivo 66%) y desarrollo (positivo 100%) entre el grupo que usó tratamiento precoz frente a los otros grupos. **Discusión:** el tratamiento de la enfermedad de Kawasaki ha sido establecido, pero la repercusión de la enfermedad a largo plazo ha sido poco estudiada. En la revisión hecha, solo dos estudios han planteado su seguimiento, encontrándose repercusión similar en esta muestra. **Conclusiones:** el uso de inmunoglobulina intravenosa temprana disminuye la incidencia y severidad de las lesiones coronarias. Sólo los pacientes con ectasia o aneurismas pequeños y medianos muestran regresión.

**Palabras clave:** Enfermedad de Kawasaki. Aneurisma. Anomalías Cardiovasculares. Inmunoglobulinas Intravenosas.

## ABSTRACT

**Introduction:** Kawasaki disease is a systemic vasculitis of small and medium vessels of unknown etiology, which can cause arterial aneurysms, valvulitis and myocarditis. The criteria included fever  $\geq 5$  days, polymorphous rash, non-purulent conjunctivitis, alterations in the mouth or lips, erythema and edema with subsequent peeling of the skin on limbs and cervical lymph node  $\geq 1.5$ cm in diameter. Early use of aspirin and IVIG have been shown to prevent cardiovascular complications. **Methodology:** we reviewed medical records of patients with Kawasaki disease in the "Roberto Gilbert Elizalde" Children's Hospital during the period from 2003 to 2008. We analyzed: cardiovascular problems, therapy and clinical and echocardiographic follow up. **Results:** there were mild pericardial effusion (31%), ectasia (15%) and aneurysms (14%). The hospital stay was 13 days, the group that had received early treatment spent fewer days in hospital (8-15 days) than the other groups ( $\geq 15$ ). There were no differences in growth (66% positive) and development (100% positive) within the group using early treatment compared to other groups. **Discussion:** treatment of Kawasaki disease has been established but the impact of long-term illness has been little studied. In the review made so far, only two studies have suggested follow up, obtaining similar impact in this sample. **Conclusions:** the use of early intravenous immunoglobulin reduces the incidence and severity of coronary lesions. Only patients with ectasia or small and medium aneurysms show regression.

**Keywords:** Kawasaki disease. Aneurysm. Cardiovascular Abnormalities. IVIG.

## RESUMO

**Introdução:** a doença de Kawasaki é uma vasculite sistémica de pequenos e medianos vasos, de etiologia desconhecida, podendo produzir aneurismas arteriais, valvulite e miocardite. Os critérios estabelecidos incluem febre  $\geq 5$  dias, exantema polimorfo, conjuntivite não purulenta, alterações em lábios ou boca, eritema e edema com posterior descamação da pele em extremidades e um ganglio linfático cervical  $\geq 1.5$  cm de diâmetro. O uso de precoce de aspirina e imunoglobulina intravenosa tem demonstrado prevenir a complicação cardiovascular. **Metodologia:** revisaram-se expedientes de pacientes com doença de Kawasaki no Hospital de Crianças "Roberto Gilbert Elizalde" durante o período 2003-2008. Analisou-se: Compromisso cardiovascular, terapêutica e seguimento clínico e ecocardiográfico. **Resultados:** encontrou-se derrame pericárdico leve (31%), ectasia (15%) e aneurismas (14%). A estância hospitalária foi de 13 dias, o grupo que tinha recebido tratamento precoce, permaneceu menos dias em hospitalização (8 – 15 dias) que os outros grupos ( $\geq 15$ ). Não houve diferenças em crescimento (positivo 66%) e desenvolvimento (100%) entre o grupo que usou tratamento precoce e os outros grupos. **Discussão:** o tratamento da doença de Kawasaki tem sido estabelecido, porém a repercussão da doença em longo prazo tem sido pouco estudada. Na revisão feita, só dois estudos têm proposto o seguimento, encontrando-se repercussão similar na amostra. **Conclusão:** O uso de imunoglobulina intravenosa a tempo diminui a incidência e a severidade das lesões coronárias. Só os pacientes com ectasia ou aneurismas pequenos e medianos mostram regressão.

**Palavras-chave:** Doença de Kawasaki. Aneurisma. Anomalias Cardiovasculares. Imunoglobulinas Intravenosas.

## Introducción

La enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis sistémica de pequeños y medianos vasos, que puede producir aneurismas arteriales, valvulitis y miocarditis. Afecta más a niños  $\geq 5$  años (80%), y raramente a los  $\leq 6$  meses y adolescentes.<sup>1,2,3</sup> Su etiología es desconocida, estudios sostienen que un agente infeccioso la induce en una minoría genéticamente sensible. La tasa de incidencia en Japón es 10 veces más altas que en EE.UU. La tasa de mortalidad es de 0.08% en Japón y 3.7% en el Reino Unido. La complicación más importante es la cardiopatía adquirida (20-30% pacientes no tratados).<sup>1</sup>

La American Heart Association (AHA) junto con la American Academy of Pediatrics (AAP) establecieron los criterios diagnósticos: fiebre  $\geq 5$  días, exantema polimorfo, conjuntivitis no purulenta, alteraciones en los labios o dentro de la boca, eritema y edema con posterior descamación de la piel de las extremidades, y al menos un ganglio linfático cervical de más de 1.5cm de diámetro. Muchos casos no cumplen todos los criterios y pasan inadvertidos.

No existe prueba diagnóstica gold estándar.<sup>2</sup> El diagnóstico precoz y su tratamiento con salicilato e inmunoglobulina intravenosa (IgIV) (nivel de evidencia A) previenen las anomalías en las arterias coronarias. Aún falta por definir el tratamiento ideal para los pacientes refractarios.<sup>1-6</sup>

La EK permaneció subdiagnosticada y su incidencia real se desconocía. En Sudamérica aproximadamente 3 de 100.000 niños  $\leq$  de 5 años la padecen. En Ecuador no se conoce su incidencia. Su diagnóstico precoz es importante para iniciar tratamiento y prevenir la formación de aneurismas. El diagnóstico se retrasa por la similitud con otras enfermedades exantemáticas y su presentación incompleta. El conocimiento de esta enfermedad alertaría a la comunidad médica para su tratamiento precoz, y con ello se reduciría la incidencia de cardiopatía adquirida por EK. Los estudios de seguimiento a corto y a mediano plazo son escasos en la literatura.<sup>1,4</sup>

El objetivo de este estudio fue conocer la evolución de la EK en los pacientes atendidos en el hospital "Roberto Gilbert Elizalde" tratados o no con IgIV

más aspirina (ASA). Además, evaluar las repercusiones en el sistema cardiovascular, conocer el crecimiento, desarrollo y estado general a corto y mediano plazo.

## Metodología

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo que incluyó a todos los niños con diagnóstico de EK admitidos en el hospital de niños "Roberto Gilbert Elizalde" durante el período 2003-2008. Los datos fueron obtenidos a partir de las historias clínicas de los casos atendidos en el período señalado con la ayuda del Departamento de Estadística. Se revisaron los expedientes para certificar que los pacientes cumplieran los criterios clínicos de EK según las últimas guías de la AHA.<sup>2</sup> Rutinariamente las historias clínicas contienen datos tales como: inicio de los síntomas, época del año en la cual se iniciaron los síntomas, visitas a médicos antes del diagnóstico, medicación usada, resultados de laboratorio y del ecocardiograma, presencia o ausencia de anomalías coronarias.

Las anomalías coronarias estuvieron documentadas en la historia clínica tanto durante su hospitalización o durante su seguimiento en la consulta externa. Como en la literatura lo mencionan los pacientes con diagnóstico tardío por no recibir un tratamiento oportuno tienen más probabilidades de sufrir cardiopatía, de allí que ello también se tomó en cuenta al hacer esta revisión. Para el análisis de los datos se llenó una hoja de recolección de datos. Se tomaron en cuenta variables como sexo, peso (expresado en percentiles), grupo etario, procedencia, fecha de inicio de los síntomas.

El primer día de fiebre fue definido como el día 1 de la enfermedad (mes y año), número de atenciones previas al diagnóstico, forma de presentación (completa o incompleta), precocidad del diagnóstico definido como pacientes diagnosticados  $\leq 7$  a 10 días del inicio de la fiebre, y diagnóstico tardío a los pacientes diagnosticados  $>10$  días del inicio de la fiebre<sup>10</sup> y tratamiento, arteria coronaria comprometida y anomalías cardiovasculares tanto en la morfología como en la función.

Las anomalías cardiovasculares se clasificaron siguiendo los lineamientos establecidos por la AHA

en vasculitis, ectasia, aneurismas pequeños (<5 mm de diámetro interno), medianos (5-8mm de diámetro interno) o gigantes (>8 mm de diámetro interno), y otras anormalidades como derrame pericárdico leve, moderado o severo.

Además, se documentó la disfunción ventricular encontrada en el ecocardiograma referida como una discinesia o acinesia ventricular, con disminución de la fracción de eyección. Se analizó la terapéutica empleada en los 22 pacientes admitidos en seis años de estudio, el uso de IgIV con o sin ASA. Agrupándose a los pacientes en tres grupos: pacientes tratados con IgIV de forma precoz ( $\leq 7-10$  días) más ASA, pacientes tratados con IgIV de forma tardía ( $>10$  días) o sin ASA y los pacientes en quienes no se usó IgIV. En ellos se hizo seguimiento a corto plazo (1 mes a 1 año) a largo plazo (1 a 5 años) y se evaluó su crecimiento tomando como indicador el peso en su último control comparado con el peso al inicio de los síntomas (ganancia ponderal), el desarrollo (tanto motor como de lenguaje), y su estado general.

La gran mayoría de los pacientes que acudían a los controles eran menores de 5 años por lo que no fue posible evaluar su rendimiento escolar, y tampoco fue posible realizarles una prueba de esfuerzo.

En sus controles con Cardiología se les realizó ecocardiograma de control al mes, a los 6 meses, al año y a los 5 años posteriores al diagnóstico, la frecuencia del ecocardiograma se independizó acorde a los hallazgos encontrados. Algunos pacientes no habían acudido a los controles de Pediatría y/o Cardiología, por lo que se contactó con sus padres haciendo un rellamado; desafortunadamente no siempre fue posible. Por otro lado, no todos acudieron al rellamado pese a haber logrado el contacto con sus familiares.

Los datos recolectados se procesaron en los programas Microsoft Word y Excel, se expresaron los resultados en cifras absolutas en cuanto al número de pacientes atendidos y las características de la población. Posteriormente se analizaron los 3 grupos de pacientes según la terapéutica empleada y su seguimiento a corto y a largo plazo, tanto clínico como con la ayuda de un método diagnóstico no invasivo como lo es el ecocardiograma.

## Resultados

### *Características de los pacientes*

Se identificaron 25 pacientes admitidos en el hospital de niños "Roberto Gilbert Elizalde" con diagnóstico de EK durante el período 2003-2008. Se excluyeron 3 historias clínicas, por no completar los criterios diagnósticos de EK. Un total de 22 historias clínicas fueron analizadas. La procedencia fue en su mayoría de la ciudad de Guayaquil (73%), el resto de ciudades ocuparon una frecuencia similar entre ellas. El grupo etario predominante fue el de 1 a 5 años ocupando un 63%. No hubo diferencias significativas en el sexo de los pacientes estudiados (relación femenino: masculino de 1:1.2). La mayoría de los pacientes estudiados tuvo un peso por encima del percentil 50 (73%). La frecuencia según los años estudiados tuvo un pico en el año 2008 (54% de los casos), presentando en el resto de años una tendencia homogénea, salvo por el año 2003 en el cual no se reportó ningún caso. Esto puede deberse a la mayor difusión del conocimiento en los últimos años sobre la EK. Los pacientes estudiados tuvieron un promedio de 1.9 atenciones previas antes del ingreso y el diagnóstico precoz ocupó un 68% de los casos frente a un 32% de pacientes con diagnóstico tardío.

Las arterias comprometidas con mayor frecuencia en el grupo estudiado fue la descendente anterior (37%) seguida por la arteria coronaria derecha (27%). El 23 % de los pacientes analizados no presentaron anormalidades. Las anormalidades cardiovasculares más frecuentes fueron derrame pericárdico leve (31%) y ectasia de las coronarias (15%). En los ecocardiogramas iniciales solo se reportaron aneurismas moderados (7%) y en dos casos derrame pericárdico grave (7%); uno de ellos necesitó ventana pericárdica con disfunción ventricular (3%) y que posteriormente desarrolló aneurismas gigantes. También se reportaron vasculitis e insuficiencia valvular (mitral y tricuspídea) con una frecuencia de 8% y 7% respectivamente.

### *Terapéutica empleada*

De los 22 pacientes estudiados en esta serie solo a 3 de ellos no se les administró ASA por presentar plaquetopenia y/o trastornos de la coagulación.

La mayoría (13 casos; 59%) recibieron ASA a dosis alta (80 a 100mg/Kg/día) como dosis de inicio, y en 6 casos (27%) se usó ASA a dosis baja (menos de 80mg/Kg/día).

Por otro lado de los 22 pacientes, la mitad no recibió IgIV. La mitad restante la recibió en dosis variadas: alta única (9%), alta fraccionada (18%), baja única (18%) y baja fraccionada (5%). Se consideró como dosis alta a la de 1 a 2g/Kg como dosis total, dada en un solo día o fraccionada en 3 a 5 días. Como dosis baja se consideró a la menor de 1g/Kg/día, ya sea única o fraccionada. Solo uno de los pacientes de esta serie fue tratado previamente en otra institución que ya había recibido IgIV en dosis no especificada habiendo sido refractario a ella. A este paciente se le volvió a aplicar una dosis alta fraccionada de IgIV. Dicho paciente tuvo una evolución favorable y en su seguimiento a corto y largo plazo ha permanecido asintomático experimentando mejoría entre su eco de inicio (ectasia, derrame pericárdico severo e insuficiencia valvular) con su eco al año (sin aneurismas).

Es decir que de los pacientes tratados con IgIV solo uno fue refractario a ella (9%). De los pacientes tratados con IgIV el 54% (6 casos) fueron tratados de forma precoz (dentro de los 10 primeros días de enfermedad) y el 45% de forma tardía.

Casi todos los pacientes fueron diagnosticados en los 3 primeros días de hospitalización con un promedio de 2.9 días de hospitalización en el momento en que se realizó el diagnóstico. Sin embargo, el número de días de enfermedad en el momento de realizarse el diagnóstico fue de un promedio de 8 días.

### ***Evolución y seguimiento clínico y cardiovascular***

La estancia hospitalaria en general tuvo una mediana de 12 días, moda de 6 días y promedio de 13 días. Se comparó la estancia hospitalaria de los 3 grupos: el grupo que había recibido IgIV de forma precoz + ASA, el grupo que había recibido IgIV de forma tardía o sin ASA y el grupo que no uso IgIV. Encontrándose que el primer grupo tenía menos días de estancia hospitalaria que el segundo grupo, y ambos mucho menos días que el tercero.

El compromiso cardiovascular fue evaluado con ecocardiograma realizados a corto y a largo plazo

en los 3 grupos estudiados. En general la evolución en el tiempo fue buena, aumentó la proporción de pacientes con ecocardiograma normales (de 23% a 35%), disminuyó el número de pacientes con ectasia (de 15 a 8%) y derrame pericárdico leve (de 31 a 15%). Sin embargo, en algunos pacientes las lesiones no evolucionaron hacia la mejoría, de allí que a corto plazo (de 1 mes a 1 año) las aneurismas pequeñas ocuparon 12% de los casos, los medianos 8% y los grandes 12%. En 2 pacientes se encontraron trombos a corto plazo (8%) y solo un caso tuvo disfunción ventricular con fracción de eyección de 41%. Este paciente a su inicio tenía derrame pericárdico severo y al mes ya se evidenciaban aneurismas gigantes, llegó después de varias atenciones médicas entre ellas hospitalizaciones y no recibió IgIV, falleció 2 meses después de su egreso (4 meses después de la aparición de los síntomas). La vasculitis permaneció en 8% de los casos y la disfunción valvular se reportó en 3% de los casos en el seguimiento a corto plazo.

En el seguimiento de los pacientes que habían recibido IgIV más ASA de forma precoz, el 71% tuvieron ganancia ponderal positiva y el 100% tuvieron desarrollo motor y de lenguaje, y estado general adecuado (positivo). En tanto que el segundo grupo, los pacientes que habían recibido IgIV de forma tardía o sin ASA, el 66% tuvieron ganancia ponderal positiva y al igual que el grupo anterior, el 100% tuvieron desarrollo motor y de lenguaje, y estado general adecuado (positivo). El tercer grupo, los pacientes que no recibieron IgIV tuvieron ganancia ponderal en el 50% de los casos y el 100% tuvieron desarrollo motor y de lenguaje y estado general adecuado (positivo). No habiendo diferencias entre los 3 grupos en la valoración del desarrollo motor y lenguaje y del estado general.

El ecocardiograma fue el método no invasivo de elección en el seguimiento cardiovascular de esta serie de pacientes para la detección de anomalías estructurales y funcionales. El primer grupo de pacientes (IgIV temprana + ASA) tuvo ecocardiograma a corto plazo normal en un 71% (5 casos de 7). Y a largo plazo el 100% de los pacientes tuvieron ecocardiograma normal (4 pacientes de 4) (tabla 1). Desafortunadamente, algunos pacientes no habían acudido a los controles de Cardiología, y aunque se intentó en muchos casos el rellamado no siempre éste era

posible por factores externos (no siempre los padres tenían teléfonos para ubicarlos o a veces habían cambiado el número y no se contaba con éste). Por otro lado, no todos acudieron al rellamado pese a haber logrado el contacto con sus familiares.

El seguimiento a lo largo del tiempo y el compromiso de los padres, son factores que deben ser tomados en cuenta. A medida que pasaba el tiempo el grupo estudiado iba reduciéndose, de allí las diferencias numéricas de los casos entre el grupo a corto y a largo plazo. En el segundo grupo (IgIV tardía o sin ASA) solo el 16% de los pacientes tenían ecocardiograma normal y 83% tenían ecocardiograma anormales (5 casos de 6), a corto plazo.

Mientras que a largo plazo el 66% tenían ecocardiograma normal y 33% ecocardiograma anormal (1 de 3 casos); la diferencia de la aparente mejoría (porcentual) a largo plazo de los pacientes es básicamente por lo que se explicó. El número de casos a largo plazo fue en números absolutos menor (tabla 2). En el tercer grupo (sin IgIV) las cifras son muy parecidas al segundo grupo. El 75% de los pacientes tenían ecocardiograma anormal a corto plazo y solo el 25% eran normales (2 de 6 casos). A largo plazo las cifras fueron iguales a las del segundo grupo, 66% tenían ecocardiograma normal y 33% ecocardiograma anormal (1 de 3 casos). No se pudo realizar otro test funcional como pruebas de esfuerzo, ya que los pacientes contactados no tenían la edad adecuada para realizar este estudio.

**Tabla 1. Seguimiento a corto y largo plazo de los pacientes con EK que recibieron tratamiento precoz<sup>1</sup>**

Ecocardiograma a corto plazo		Ecocardiograma a largo plazo	
Normal	5 casos	Normal	4 casos
Anormal	2 casos	Anormal	0

**Tabla 2. Seguimiento a corto y largo plazo cardiovascular de los pacientes con EK que recibieron IGIV de forma tardía o sin ASA**

Ecocardiograma a corto plazo		Ecocardiograma a largo plazo	
Normal	1 caso	Normal	2 casos
Anormal	5 casos	Anormal	1 caso

## Discusión

Han pasado casi 50 años desde que el Dr. Tomisaku Kawasaki examinó el primer paciente con el entonces llamado síndrome linfoganglionar mucocutáneo febril agudo; con el devenir del tiempo la enfermedad adoptó el nombre de su primer investigador.

Aunque la evidencia científica apunta a que es una enfermedad multicausal, a pesar de todo todavía no se conoce a ciencia cierta su etiología.

Por muchos años su tratamiento fue motivo de discrepancia y aún hoy en día se sigue buscando el medicamento "ideal" para la EK. Gracias a los metanálisis se ha demostrado que el uso de IgIV de forma temprana (antes del 10 día de enfermedad) a 2g/Kg en una sola administración más ASA, es lo indicado en estos pacientes (nivel de evidencia A).<sup>2</sup> El este estudio monocéntrico y retrospectivo, agrupa a niños con EK que tuvieron diversas modalidades terapéuticas en los 6 años estudiados. En nuestro medio es cada día más difundida

la presentación clínica de la EK y la relevancia de su diagnóstico precoz, así como el uso de ASA e IgIV son las bases - hasta el momento - para su tratamiento.

No obstante; el uso de diversas modalidades terapéuticas pone al descubierto que la dosificación tanto de la IgIV como del ASA todavía no están asimiladas por la comunidad médica inclusive por los pediatras. Indudablemente se necesitaron años de estudios comparativos entre las dosis y su forma de administración para constatar cual de todas era la más idónea para esta enfermedad; siendo publicadas estas directrices en el año 2004 por la AHA.

A pesar de que en países como Estados Unidos la IgIV es usada en todos los niños con EK sin restricciones, en Japón y en la mayoría de países en vías de desarrollo como el Ecuador, la IgIV no es administrada por no ser costo-efectiva. Los autores afirman que la prevalencia de anomalías coronarias guarda una relación inversa con la dosis total de IgIV, y dicha prevalencia no dependió de la do-

sis de ASA. Sin embargo, ninguno de los ECA incluidos comparó directamente ASA en diferentes dosis, ASA versus placebo o IgIV, o ASA versus IgIV sola. Por lo tanto, estos resultados deben ser tratados con cautela.<sup>11</sup>

El ASA por otra parte por ser económica es administrada en la gran mayoría de los casos. De los pacientes estudiados 11 no recibieron IGIV y los restantes recibieron la IgIV en dosis diversas: alta única (9%), alta fraccionada (18%), baja única (18%) y baja fraccionada (5%). De estos, 11 pacientes tratados con IgIV (54%) fueron tratados de forma precoz y el 45%, lo fueron de forma tardía. Dependiendo de la terapéutica empleada se agrupó a los pacientes en 3 grupos diferentes para su seguimiento clínico y cardiovascular.

Al igual que en otras series publicadas se clasificaron las lesiones coronarias encontradas en los pacientes estudiados en ectasia, aneurismas (pequeño, moderado y gigante). Los estudios han sugerido que la terapia con corticosteroide primario puede ser beneficiosa y que los eventos adversos son poco frecuentes a corto plazo.

En un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, realizado por Newburger y colaboradores, refieren que no proporcionan soporte para la adición de una sola dosis pulsada de metilprednisolona por vía intravenosa a la terapia convencional de inmunoglobulina intravenosa para el tratamiento primario de rutina de los niños con EK.<sup>12</sup> Afortunadamente en los test iniciales, el 23% de los pacientes tuvieron ecocardiogramas normales, y solo un 22% tuvieron anomalías coronarias (ectasia o aneurismas). El derrame pericárdico leve fue la anomalía ecocardiográfica más frecuente encontrada (31%) en esta revisión. La cuantificación del derrame se ha tratado de llevar a cabo con diversas clasificaciones, teniendo en cuenta que el líquido pericárdico no suele cuantificarse directamente, el derrame se diagnostica habitualmente tras la realización de alguna técnica de imagen, generalmente por un ecocardiograma.

De una manera práctica, la separación del pericardio visceral y parietal puede ser muy sugerente de la cuantía del derrame. Según los criterios de Weitzman<sup>1</sup>, una separación de hojas pericárdicas inferior a 0.5cm se considera derrame

ligero; entre 0.5 y 1.5cm, derrame de grado moderado; entre 1.5 y 2.5cm, derrame moderado-severo; y superior a 2.5cm, de grado severo.<sup>16</sup>

En otras series como la francesa (Lega y col.) publicadas en el último simposium de la EK reportaron un compromiso coronario del 33.8% de los casos con EK.<sup>13</sup> Dentro de la bibliografía revisada se encontraron pocos estudios que evaluaban la evolución en el tiempo a corto y largo plazo de los pacientes con EK. La gran mayoría de los estudios se remiten a evaluar los casos durante su hospitalización. En Houston, Texas el grupo de Lowry y col. hicieron una revisión retrospectiva ecocardiográfica de 139 pacientes admitidos en un período de 3 años de seguimiento. En este estudio el 14% de los pacientes no se les realizó ningún estudio de seguimiento, al 4% se les realizó solo un ecocardiograma de control dentro de las 4 semanas del diagnóstico, y posterior a las 4 semanas posteriores al diagnóstico a 82% de los pacientes se les realizó un ecocardiograma, a 37% se les realizaron 3 ecos de control y al 6% se les realizaron 4 ecocardiogramas de control. Llegando a la conclusión de que el seguimiento inconsistente de los pacientes con EK podría resultar en un subdiagnóstico de lesiones coronarias tardías.<sup>14</sup>

En los pacientes de este estudio, no se analizó el número de ecocardiogramas realizados, sino las lesiones ecocardiográficas encontradas a corto y largo plazo. La mitad de los pacientes estudiados (11 casos) no acudieron a los controles anuales por cardiología y por ende, no se les realizó un ecocardiograma de control. En los 11 restantes a corto plazo (1 mes a 1 año del alta) se encontró que 36% de los casos tenían ecocardiogramas normales. Un 15% presentaban derrame pericárdico leve, 8% ectasia, 12% aneurismas pequeños, 12% aneurismas medianos, y solo 3% de aneurismas gigantes.

Muchas de las lesiones (especialmente tipo ectasia) a corto plazo tendieron a mejorar de allí que el porcentaje de pacientes con ecocardiogramas normales subió a 36%. Pero por otro lado los pacientes con lesiones coronarias aneurismáticas medianas o derrame pericárdico severo no tuvieron una evolución favorable. No se encontró ningún estudio que analice la ganancia ponderal, el desarrollo o el estado general de los pacientes a corto y largo plazo. Probablemente el problema

más grande en la enfermedad de Kawasaki más allá de la problemática de su etiología y tratamiento, es la concientización de los familiares sobre el seguimiento a largo plazo de los pacientes con esta patología. Programas de re-llamado a los pacientes con EK deberían ser planteados, a fin de captar a tiempo las lesiones coronarias y la aterosclerosis temprana.

Más difícil es encontrar estudios que comparen el uso de IgIV con las lesiones coronarias y su evolución a largo plazo. Li-Chuan Sun y col, un grupo de estudio de Taiwan, presentaron en el último simposium de Taipei, un estudio bajo el título: "El seguimiento a largo plazo de las lesiones coronarias en pacientes con EK puede no ser modificado por la terapia con IgIV durante la fase aguda"<sup>15</sup>; ellos estudiaron un grupo de 504 pacientes que reunían criterios de EK y habían recibido IgIV. El 25% de estos pacientes presentaron lesiones de las arterias coronarias, y de este grupo, el 73% eran dilataciones o ectasia, 18% eran aneurismas y 9% aneurismas gigantes. En el seguimiento, el número de pacientes descendió a 437. Durante el seguimiento, 97% de los pacientes con dilatación o ectasia mostraron regresión de las lesiones coronarias. La probabilidad de regresión fue de 70%, 85%, y 96% a los 6 meses, 1 año y 5 años, respectivamente.

Quienes tenían aneurismas mostraron una regresión de 54%, pero quienes tenían aneurismas gigantes no mostraban regresión. En un estudio anterior hecho por ellos mismos reportaban 44% de lesiones en los pacientes que no habían recibido IgIV. Concluyendo que el uso de IgIV en este grupo de Taiwan había mostrado una disminución en la incidencia y severidad de las lesiones coronarias. Pero que el seguimiento a largo plazo de las lesiones complicadas no era modificado significativamente. Naturalmente, este estudio es monocéntrico y agrupa a pocos pacientes aunque en un período de tiempo considerable (6 años). Aunque el nivel de captación en el seguimiento es mucho mayor en la serie de Taiwan (87.4% frente al 50%).

En este estudio el peso fue una variable que se comparó en los 3 grupos, habiendo diferencias entre los mismos. En el grupo (1) IgIV temprana + ASA el 70% tuvo ganancia ponderal, en el grupo (2) IgIV tardía o sin ASA el 66% tuvieron ganancia

ponderal, y en el grupo (3) sin IgIV el 50% de los casos tuvo ganancia ponderal. No habiendo diferencias entre los 3 grupos en la valoración del desarrollo motor y de lenguaje y del estado general. El seguimiento del primer grupo de pacientes (IgIV temprana + ASA) reportó un ecocardiograma normal a corto plazo normal en un 71% de los pacientes (5 casos de 7), y a largo plazo del 100% (4 pacientes de 4). En el segundo grupo (IgIV tardía o sin ASA) solo el 16% de los pacientes tenían ecocardiogramas normales y 83% tenían ecocardiogramas anormales (5 casos de 6) a corto plazo; mientras que a largo plazo el 66% tenían ecocardiogramas normales y 33% ecocardiogramas anormales (1 de 3 casos); en el tercer grupo (sin IgIV) el 75% de los pacientes tenían ecocardiogramas anormales a corto plazo y solo el 25% eran normales (2 de 6 casos). A largo plazo las cifras fueron iguales a las del segundo grupo, 66% tenían ecocardiogramas normales y 33% ecocardiogramas anormales (1 de 3 casos).

De los pacientes que recibieron IgIV de forma precoz más ASA, ninguno tuvo en el eco de inicio lesiones aneurismáticas pero dos de ellos tuvieron dilataciones o ectasia; una de ellas (50%) regresó a corto plazo en un caso y la otra (50%) a largo plazo. No ocurriendo lo mismo en los pacientes tratados con IgIV de forma tardía o sin ASA; de ellos uno tuvo un aneurisma mediano (20% de los casos) que no regresó, dos casos de ectasia (40%) que tampoco regresaron y sólo los derrames pericárdicos se resolvieron a largo plazo.

En el tercer grupo: una aneurisma pequeño (10%) se resolvió a largo plazo. Un paciente con aneurisma gigante (10%) falleció. Y una aneurisma mediano (10%) regresó a pequeño en el seguimiento a largo plazo. La tasa de mortalidad en todo el grupo fue de 4,5%, siendo ese paciente del grupo que no recibió IgIV. Los datos obtenidos coinciden con la serie de Taiwan, sólo los pacientes con ectasia o aneurismas pequeños y medianos muestran regresión.

El síndrome de Reye se ha reportado en niños que toman aspirina durante períodos prolongados después de ser diagnosticado con la enfermedad de Kawasaki. Debido al riesgo aumentado, los niños que toman salicilatos durante períodos prolongados deben recibir la vacuna contra la varicela y la vacuna anual de la gripe.

Aunque los fabricantes de vacunas recomiendan que la de la varicela sea inoculada con una separación de seis semanas de la administración de salicilatos y de 11 meses de las altas dosis de inmunoglobulina IV, el riesgo de retrasar la administración de la vacuna debe ser sopesado contra los beneficios conocidos de la prevención de la infección activa.<sup>17</sup> También se recomienda que la vacuna contra el sarampión se retrase 11 meses después de la administración de IgIV; sin embargo, una vez más, el riesgo de retrasar la vacunación debe ser sopesado contra los beneficios de la vacunación anterior en niños con alto riesgo de exposición al sarampión.

La tasa de recurrencia de la enfermedad de Kawasaki, está mejor documentada en Japón y es de aproximadamente 3%.<sup>18</sup> En el 50% y el 67%, los aneurismas coronarios se resolverán dentro de 1 a 2 años después del inicio de la enfermedad. Los factores asociados positivamente con la regresión de las aneurismas, incluyen el tamaño pequeño del aneurisma, ser menor de un año en el inicio de la enfermedad aguda, fusiforme en lugar de morfología sacular, y localización en un segmento distal de las coronarias. La rotura del aneurisma puede ocurrir dentro de los primeros meses, pero es muy raro. Debido a que el tamaño del aneurisma tiende a disminuir con el tiempo, las lesiones estenóticas son, con frecuencia, progresivas, y la prevalencia de estenosis sigue en aumento casi lineal. Los niños con aneurismas de las arterias coronarias grandes o gigantes tienen el mayor riesgo de progresión de la estenosis. Infarto de miocardio resultante de la oclusión trombótica, es la causa clásica de muerte por enfermedad de Kawasaki, con el riesgo más alto se produce en el primer año después de la aparición de la enfermedad.

En Japón, varios sistemas de puntuación de riesgo se utilizan para predecir la resistencia al tratamiento con IgIV. En un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de diciembre 2002 a diciembre de 2004, tres de estos sistemas fueron evaluados en ocho centros clínicos en América del Norte.<sup>19</sup> Sin embargo, ningún efecto diferencial del tratamiento se observó cuando los esteroides se sumaron a una primera línea de tratamiento con altas dosis de IgIV y aspirina para los sujetos clasificados como de alto riesgo versus bajo de resistencia IgIV sobre la base de estos resultados. Las características independientes

más consistentes para la resistencia IgIV fueron el sexo masculino, menor nivel de albúmina y mayor nivel de aminotransferasa.

En un estudio publicado en la edición impresa de agosto de 2012 de arteriosclerosis, trombosis y biología vascular, revisión realizada por expertos de la revista AHA, un equipo de investigadores mostraron cómo la enfermedad de Kawasaki en ratones jóvenes estaban predispuestos a desarrollar aterosclerosis acelerada, en la edad adulta joven. El estudio también sugiere que el tratamiento agresivo precoz de la inflamación del vaso sanguíneo, causada por la enfermedad de Kawasaki puede reducir el riesgo futuro de desarrollar aterosclerosis acelerada. Hasta el 25% de los niños con enfermedad de Kawasaki desarrollará inflamación de las arterias coronarias, por lo que es la principal causa de cardiopatía adquirida en los niños de los países desarrollados.<sup>20</sup>

## Conclusiones

El uso de IgIV de forma temprana a 2g/Kg en una sola administración más ASA es hasta la fecha la terapéutica indicada en los pacientes con EK (nivel de evidencia A).

Es necesaria la difusión entre los médicos no sólo del uso de IgIV más ASA en los pacientes con EK, sino también la dosificación de los mismos. Diversos estudios comparativos apoyan el uso de IgIV a altas dosis 2g/Kg/ día y en una sola dosis frente a dosis menores o fraccionadas. Así también el ASA debe ser usado a altas dosis 80 a 100mg/kg/día dividida en 4 dosis y se disminuye una vez que el niño ha permanecido afebril durante 48 a 72 horas; posteriormente se disminuye a dosis bajas (3 a 5 mg/kg/día) y se mantiene hasta que el paciente no muestre evidencia de lesiones coronarias unas 6 a 8 semanas después de la aparición de la enfermedad (pruebas nivel C).

Las lesiones cardiovasculares más frecuentemente halladas en este grupo fue en orden de frecuencia: derrame pericárdico leve, ectasia, aneurismas medianos y pequeños, derrame pericárdico severo y aneurismas grandes.

El uso de IgIV de forma temprana más ASA estuvo asociado a una menor estancia hospitalaria más que los otros grupos.



El uso de IgIV de forma temprana más ASA estuvo asociado a una ganancia ponderal adecuada más que los otros grupos.

No hubo diferencias en el desarrollo motor, de lenguaje y el estado general entre el grupo que usó IgIV de forma temprana más ASA frente a los otros grupos.

El uso de IgIV de forma temprana disminuye la incidencia y severidad de las lesiones coronarias.

Sólo los pacientes con ectasia o aneurismas pequeños y medianos muestran regresión, más frecuentemente cuando se usa IgIV de forma temprana más ASA. Sin embargo, los aneurismas gigantes no muestran regresión inclusive en los pacientes en quienes se ha administrado IgIV.

## Referencias bibliográficas

- Baumer J, Love S, Gupta A, Haines I, Maconochie I, Dua J. Salicilato para el tratamiento de la enfermedad de Kawasaki en niños. *Cochrane Plus*, 2008. Número 2.
- Newburger J, Takahashi M, Gerber M, Gewitz M, Tani I, Burns J, Shulman S, Bolger A, Ferrieri P, Baltimore R, Wilson W, Baddour I, Levison M, Pallasch T, Falace D, Taubert K. 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.
- Kawasaki T. Review Kawasaki Disease. Japan Kawasaki Disease Research Center, Tokyo, Japan. *Proc. Jpn.Acad, Ser.B82* (2006).
- Belay E. Center for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, USA. Kawasaki Syndrome Epidemiology, United States. Abstracts of the Ninth International Kawasaki Disease Symposium. Taipei, Taiwan, 10-12 April 2008.
- Baker A, Lu M, Minich L, Atz A, Klein G, Korsin R, et al. Associated symptoms in the ten days before diagnosis of Kawasaki disease. *J Pediatr. Apr* 2009;154(4):592-595.
- Oates-Whitehead RM, Baumer JH, Haines L, Love S, Maconochie IK, Gupta A, Roman K, Dua JS, Flynn I. Inmunoglobulina intravenosa para el tratamiento de la enfermedad de Kawasaki en niños (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd).
- Punnoose AR, Kasturia S, Golub RM. Kawasaki Disease. *JAMA*. 2012;307(18):1990. doi:10.1001/jama.2012.3940.
- Mandal S, Pande A, Mandal D, Sarkar A, Kahali D, Panja M. Various coronary artery complications of Kawasaki disease: Series of 5 cases and review of literature. *J Cardiovasc Dis Res* 2012;3:231-5.
- Dallaire F, Fournier A, Breton J, Nguyen T-D, Spiegelblatt L, Dahdah N. Marked variations in serial coronary artery diameter measures in Kawasaki disease: A new indicator of coronary involvement. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2012; 25(8):859-65.
- Minich L, Sleeper L, Atz A, Mccrindle B, Lu M, Colan SD, Printz BF, Klein GL, Sunder RP, Takahashi M, Li JS, Vetter VL, Newburger JW. Pediatric Delayed diagnosis of Kawasaki disease: what are the risk factors?. *Pediatrics*. 2007 Dec;120(6):1434-40.
- Terai M, Schulman S. Prevalence of coronary artery abnormalities in Kawasaki disease is highly dependent on gamma globulin dose but independent of salicylate dose. *J. Pediatric* 1997; 131:888-93.
- Newburger J, Sleeper L, Mccrindle BW, Minich L, Gersony W, Vetter VL, Atz AM, Li JS, Takahashi M, Baker AI, Colon SD, Mitchell PD, Klein GL, Sunder RP; Heart Network Investigators. Randomized trial of pulsed corticosteroid therapy for primary treatment of Kawasaki disease. *N Engl J Med*. 2007 Feb 15; 356(7):663-75.
- Lega J, Cimaz R, Bozio A, Cochat P, Floret D, Nicolino M, Bellon G, Difilippo S. Department of Internal and Vascular Medicine, Lyon, France. Department of Pediatrics, Lyon, France. Department of Cardiology, Lyon, France. Abstracts of the Ninth International Kawasaki Disease Symposium, Taipei, Taiwan. 2008 April. P061.
- Lowry A, Macías C, Myones B, Han Y. Follow Up Echocardiogram Rate After Diagnosis of Kawasaki Disease: A Retrospective Review. Abstracts of the Ninth International Kawasaki Disease Symposium, Taipei, Taiwan. 2008 April. P201.
- Sun L, Lin M, Wu E, Wang J, Lue H, Wu M. The long term outcome of coronary arterial lesion in patients with Kawasaki Disease may not be modified by intravenous immunoglobulin during the acute stage. Abstracts of the Ninth International Kawasaki Disease Symposium, Taipei, Taiwan. 2008 April. P240.
- Triviño A, Cózta F, Congregado M, Gallardo G, Moreno-Merino S, Jiménez-Merchán R, Loscertales J. Ventana pericárdica por videotoracoscopia. *Cir Esp*. 2011; 89(10):677-80.
- Pickering L editors. Red book 2009 report of the Committee on Infectious Disease. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2009.
- Fimbres A, Shulman S. Kawasaki disease. *Pediatrics in Review*. 2008; 29(9):308-316.
- Sleeper LA, Minich LL, McCrindle BM, Li JS, Mason W, Colan SD, Atz AM, Printz BF, Baker A, Vetter VL, Newburger JW; Pediatric Heart Network Investigators. J Pediatr. 2011 May;158(5):831-835.e3. Evaluation of Kawasaki disease risk-scoring systems for intravenous immunoglobulin resistance. *The Journal of Pediatrics*. 2011; 158(5):831-35.
- Cedars-Sinai Medical Center (2012, July 17). Kawasaki disease in childhood linked to increased risk of adult heart disease. *Sciencedaily*. Retrieved September 27, 2012, from <http://www.sciencedaily.com/~releases/2012/07/120717182957.htm>.