

Enfermedad de Kawasaki. Primera casuística venezolana, con graves lesiones cardíacas

Dr. Simón Muñoz Armas

Académico Correspondiente

Hospital Universitario de Caracas y Hospital de Clínicas Caracas.

RESUMEN

Señalamos la necesidad del diagnóstico temprano y el tratamiento precoz con gammaglobulina humana intravenosa+ aspirina y de establecer un registro nacional para esta enfermedad.

En los pacientes con aneurimas coronarios que han regresado después de un proceso de remodelación, persiste una disfunción endotelial y engrosamiento de la íntima arterial, que constituye un factor de riesgo para la enfermedad isquémica coronaria en el adulto joven.

Palabras clave: Enfermedad de Kawasaki. Síndrome nodolinfomucocutáneo. Aneurismas coronarios.

SUMMARY

Kawasaki disease was first described in Japan by Tomisaku Kawasaki in 1967. It is a systemic vasculitis of unknown etiology which presents with fever and mucocutaneous and lymph node lesions. It was initially considered as a benign self-limited disease affecting ethnically predisposed subjects; but severe, potentially lethal cardiovascular lesions were soon found in a group of patients and a growing number of cases were reported from USA and Europe. In 1984 we reported the first two cases diagnosed in Venezuela and South America, both of them with pericarditis and multiple coronary artery aneurysms.

We have gathered a series of 26 cases between 1984 and 1996 and the following cardiovascular lesions were found: pericarditis, 6 (23%); myocarditis: 2 (8.3%); coronary arteries aneurysms and obstructive lesions: 3 (11.5%); medium size peripheral arterial aneurysms: 2 (8.3%); mitral regurgitation: 2 (8.3%); acute myocardial infarction: 1 (3.85%); cardiac death: 1 (3.85%). Altogether, 7 patients (27%) had cardiovascular lesions.

Treatment. Until 1985, we used the internationally recommended regime of anti-inflammatory doses of aspi-

rin during the acute phase, followed by permanent antithrombotic doses in all patients with coronary lesions. The incidence of coronary aneurysms in 12 patients was 25%. Since 1986 we used intravenous human gammaglobulin within the first ten days after the beginning of fever, associated to aspirin. Fourteen patients have been thus treated with a satisfactory course and absence of coronary artery lesions.

The need for early diagnosis and combined treatment and for establishing a National Register is emphasized. Endothelial dysfunction and intimal thickening has been demonstrated in patients with coronary aneurysms that have regressed. Kawasaki disease in infancy and childhood is, therefore, a risk factor for ischemic coronary artery disease in early adulthood.

Key words: Kawasaki disease. Mucocutaneous lymphnode. Syndrome coronary artery aneurysms.

Historia y epidemiología

Con el largo nombre de "síndrome febril oculo-oro-cutáneo-acrodescamativo, con o sin linfadenitis cervical no supurativa", Tomisaku Kawasaki, en 1967, describió por primera vez en Japón el cuadro clínico presentado por una serie de 50 lactantes y niños pequeños, caracterizado por fiebre, con lesiones cutáneomucosas y adenopatías cervicales (1). Inicialmente considerado como un proceso patológico benigno, autolimitado y de base étnica, se llamó síndrome nodolinfomucocutáneo (SNLMC) (2). Actualmente se ha generalizado el nombre de enfermedad de Kawasaki, en honor a su descubridor.

En 1972 se creó en Japón un Comité Nacional de Investigación del SNLMC, el cual realizó una encuesta epidemiológica y clínica en todo el país, como resultado de la cual elaboró una Guía Diagnóstica (3) (Cuadro 1) que, con algunas actualizaciones (4), continúa vigente.

Cuadro 1

Guía diagnóstica del SNLMC (enfermedad de Kawasaki). Comité de investigación del Ministerio de Salud de Japón

-
- A. Síntomas principales
1. Fiebre de etiología desconocida con 5 días de duración.
 2. Conjuntivitis bilateral.
 3. Cambios en los labios y en la cavidad oral.
 - (1) Sequedad, enrojecimiento y fisura labial.
 - (2) Protuberancia de las papilas gustativas (lengua de fresa).
 - (3) Enrojecimiento difuso de la mucosa oral y faríngea.
 4. Cambios a nivel de las extremidades.
 - (1) Enrojecimiento de las palmas y plantas (etapa inicial).
 - (2) Edema indurado (etapa inicial).
 - (3) Descamación de los pulpejos de los dedos (etapa de convalecencia).
 5. Exantema polimorfo del tronco sin vesículas, ni costras.
 6. Adenopatías cervicales no supuradas de 1,5 cm o más de diámetro.
El diagnóstico requiere por lo menos 5 de estos 6 criterios.
- B. Otros síntomas o hallazgos significativos
1. Carditis, especialmente miocarditis y pericarditis
 2. Diarrea
 3. Artralgia o artritis
 4. Proteinuria y aumento de leucocitos en el sedimento urinario
 5. Cambios hematológicos.
 - (1) Leucocitos con desviación a la izquierda.
 - (2) Discreta disminución de los eritrocitos y la hemoglobina.
 - (3) Aumento de la velocidad de sedimentación globular.
 - (4) Proteína C reactiva positiva.
 - (5) Aumento de la alfa-2-globulina.
 - (6) Trombocitosis.
 - (7) Antiestreptolisina O negativa.
 6. Cambios ocasionalmente observados.
 - (1) Meningitis aséptica.
 - (2) Discreta ictericia y elevación de las transaminasas.
 - (3) Colecistitis.
-

En la actualización de la Guía Diagnóstica, hecha por la Asociación Americana de Cardiología (4), se le da a la fiebre prolongada de causa desconocida un carácter de criterio indispensable. Esta modificación establece que para hacer el diagnóstico se requiere la presencia de fiebre de causa desconocida con más de 5 días de duración y de 4 manifestaciones principales.

En 1971 Tanaka y col., encontraron en autopsias de lactantes y niños fallecidos, la mayoría en forma súbita, después de un cuadro clínico que llenaba los criterios de la Guía Diagnóstica para la enfermedad de Kawasaki (3), la presencia de arteritis coronaria y de otras arterias de mediano calibre, con formación de aneurismas y trombosis de las arterias afectadas (5). La enfermedad puede presentarse en forma epidémica, lo cual es compatible con la hipótesis etiológica de un desencadenante infeccioso. En Japón se registraron 3 epidemias nacionales en los años 1979, 1982 y 1986 (6) y la incidencia en niños menores de 5 años es de 90 por 100 000 (7).

La publicación de Kawasaki sobre la enfermedad que lleva su nombre en la revista *Pediatrics* en 1974 (2) estimuló su estudio en Estados Unidos (EE.UU.) y otros países occidentales. Los primeros casos publicados en EE.UU., en 1976, eran procedentes de Hawai (8). La mayoría de los casos publicados en el hemisferio occidental son procedentes de ese país, en el cual la incidencia en niños es de 9 por 100 000, siendo 7 veces más frecuente en la población de origen asiático que en otros sectores étnicos de la población norteamericana (7), lo cual confirma la hipótesis de la predisposición étnica. Asimismo, se han descrito 3 brotes epidémicos limitados en EE.UU., entre 1980 y 1981 (9,10). Los datos epidemiológicos procedentes de Japón y de EE.UU. señalan que el 98% de los casos ocurren entre 2 meses y 9 años de edad, la gran mayoría entre las edades de 6 meses y 2 años; el 78% de las muertes, casi todas de origen cardíaco, ocurren en niños menores de 3 años y el 68% en menores de 2 años; hay una incidencia mayor en el sexo masculino, con una relación de 1,5/1 (6,11).

Historia en Venezuela

En Venezuela y América del Sur, los dos primeros casos comprobados de enfermedad de Kawasaki, ambos con lesiones cardíacas, fueron diagnosticados y tratados por nosotros en 1983 y publicados en 1984 (12). Se trataba de 2 lactantes del sexo femenino, de 7 y 6 meses de edad, respectivamente. Curiosamente, las dos pacientes eran primas en segundo grado por línea materna, pero vivían en ciudades diferentes. Una de las dos es de apellido chino, con abuelo paterno de esa nacionalidad. No compartían, sin embargo, el ancestro étnico. Ambas llenaban los criterios exigidos por la Guía Diagnóstica del Comité de Investigación del SNLMC del Japón (3), con un cuadro febril prolongado de

causa no establecida, con presencia de 5 manifestaciones principales (Figura 1) y varias adicionales, destacándose en ambas una marcada trombocitosis, de 820 000 y 650 000 plaquetas por mm³, respectivamente.

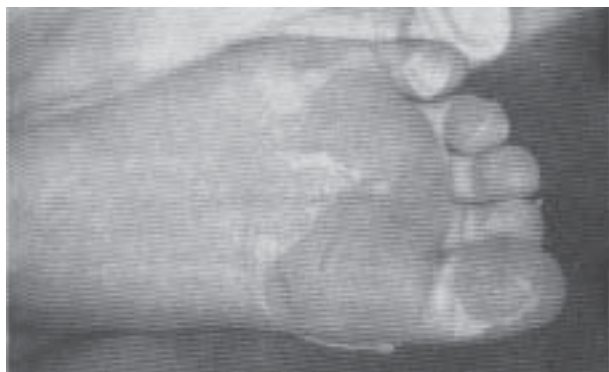


Figura 1. Típica acrodescamación en uno de nuestros casos de enfermedad de Kawasaki.

La teleradiografía de tórax mostró, en una de ellas, cardiomegalia regresiva (Figura 2). Esta paciente presentó, en el curso de su evolución, un infarto miocárdico agudo, que se manifestó por llanto persistente, disnea, signos de insuficiencia cardíaca, electrocardiograma con signos de un infarto anterolateral en evolución (Figura 3) y elevación de transaminasas y creatinofosfoquinasa.

Entre los exámenes no invasivos, el ecocardiograma fue decisivo en el diagnóstico de las lesiones cardíacas. En ambas pacientes demostró derrame pericárdico discreto (Figura 4, casos 1 y 3), con evidencia de miocarditis discreta en una de ellas (aumento de la dimensión diastólica del ventrículo izquierdo, en ausencia de sobrecarga hemodinámica de esa cavidad).

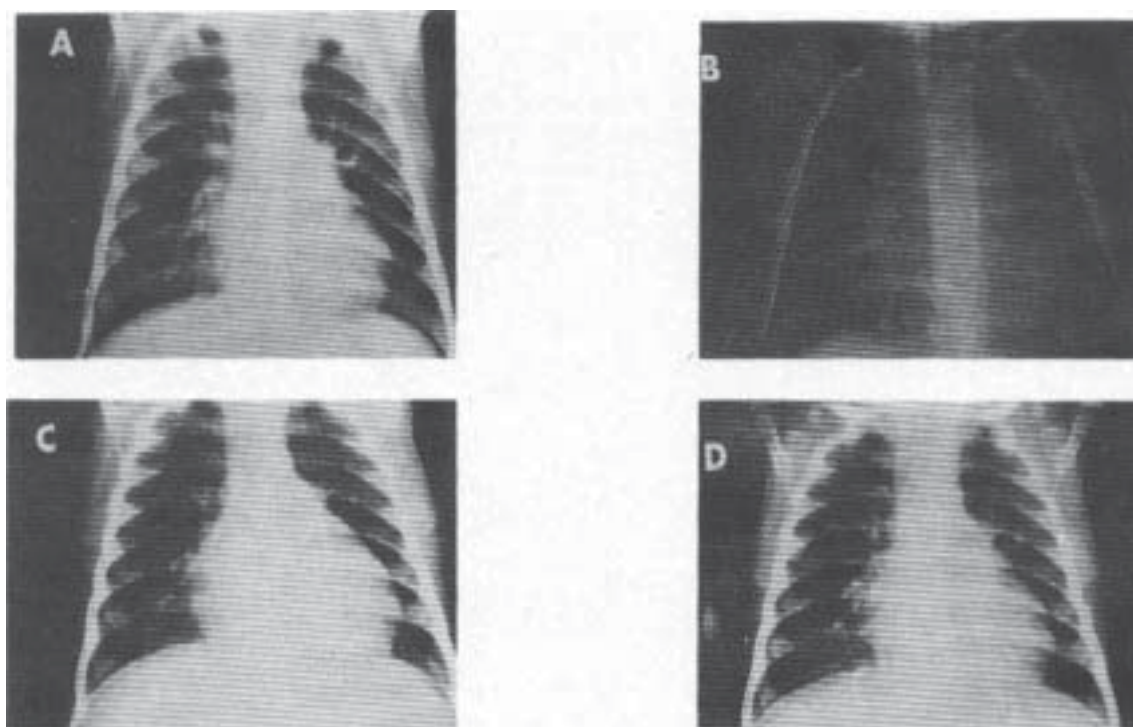


Figura 2. Primer caso de enfermedad de Kawasaki comprobado en Venezuela, con evidencia de múltiples y severas lesiones cardíacas y vasculares. Lactante del sexo femenino, 7 meses de edad.

A,B,C, y D serie de tele-radiografías de tórax en posición PA, en diferentes momentos de la evolución del cuadro agudo. A. Al comienzo del proceso febril. Silueta cardíaca normal. B. En la cuarta semana de evolución, coincidiendo con evidencia ecocardiográfica de derrame pericárdico discreto, posterior y anterior. C. En la sexta semana de evolución, persiste cardiomegalia radiológica moderada. D. Al final del tercer mes de evolución, coincidiendo con la desaparición de los signos ecocardiográficos de derrame pericárdico, la silueta cardíaca ha vuelto a su tamaño normal.

ENFERMEDAD DE KAWASAKI

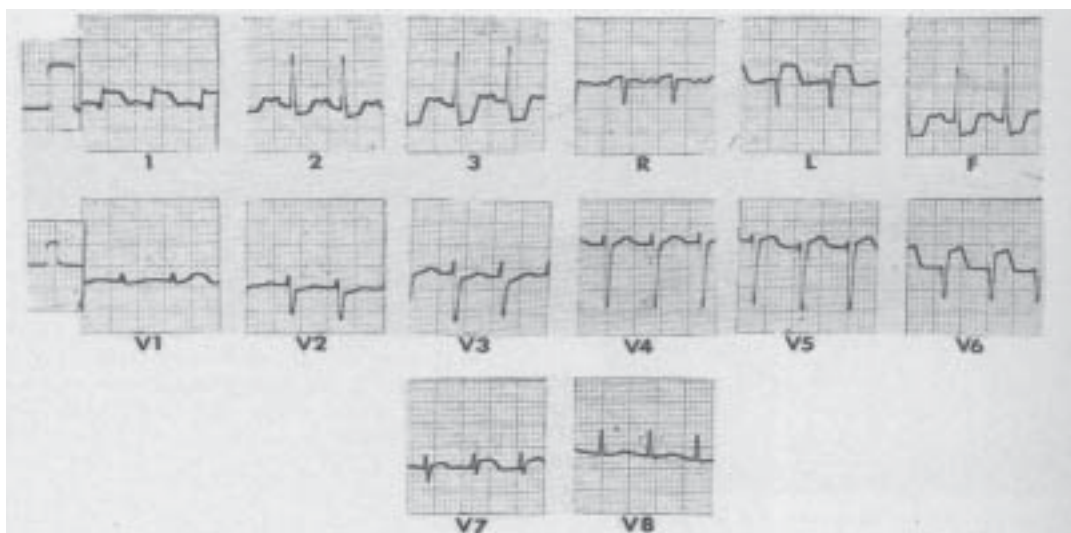


Figura 3. Electrocardiograma de la paciente cuyas radiografías de tórax se muestran en la Figura 2, durante episodio de llanto y disnea al comienzo del cuarto mes de evolución, después de haber pasado el cuadro febril y las manifestaciones de proceso inflamatorio. Hay marcada elevación del segmento ST en las derivaciones D1, aVL y V6, indicativa de un infarto miocárdico agudo de la pared anterolateral del ventrículo izquierdo.

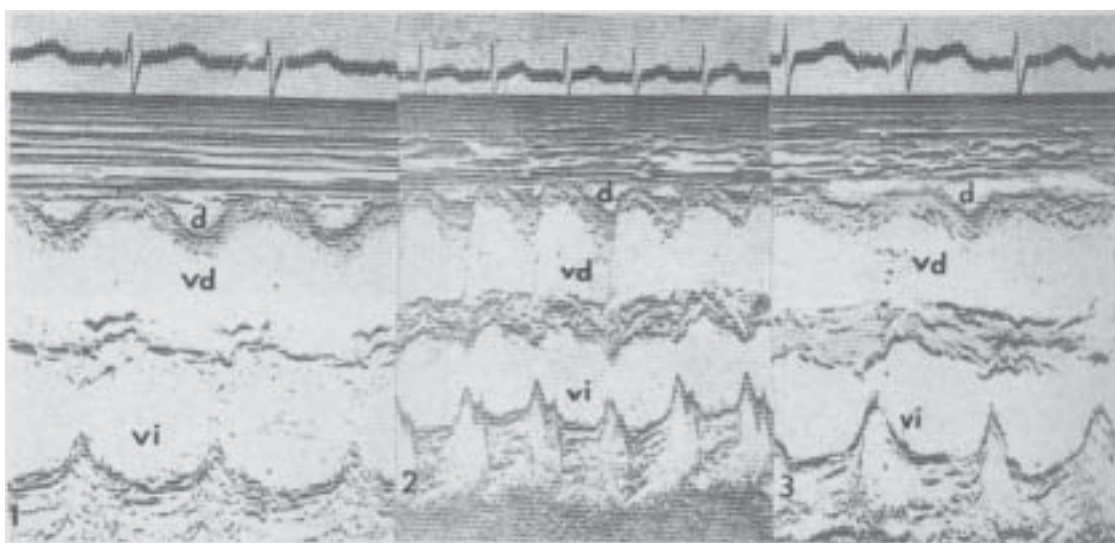


Figura 4. Ecocardiograma Modo M en 3 de los 7 casos (1,2,3) de enfermedad de Kawasaki en nuestra serie, que presentaron derrame pericárdico (d), el cual fue de grado discreto en todos los casos.

En la primera paciente, el ecocardiograma modo M, en posición paraesternal izquierda con el transductor lineal orientado hacia la raíz aórtica, mostró la presencia de una línea gruesa de ecos ondulantes, de aspecto vascular, por delante de la pared aórtica anterior, que atribuimos a una estructura vascular anormal (aneurisma) en la porción proximal de la arteria coronaria derecha

(Figura 5). Esta presunción se comprobó en el segundo caso, con el ecocardiograma combinado bidimensional y modo M, desde la posición subcostal longitudinal (Figura 6). En la imagen bidimensional (Figura 6A), con el transductor orientado a la raíz aórtica, se observa, por delante de la aorta, la imagen de un aneurisma de la porción proximal de la arteria coronaria derecha. En el ecocardiograma modo M

obtenido pasando el cursor lineal por el centro de la imagen bidimensional del aneurisma, se obtuvo una imagen de ecos gruesos ondulantes por delante de la pared aórtica anterior (Figura 6B), similar a la obtenida en el caso anterior con el transductor lineal Modo M.

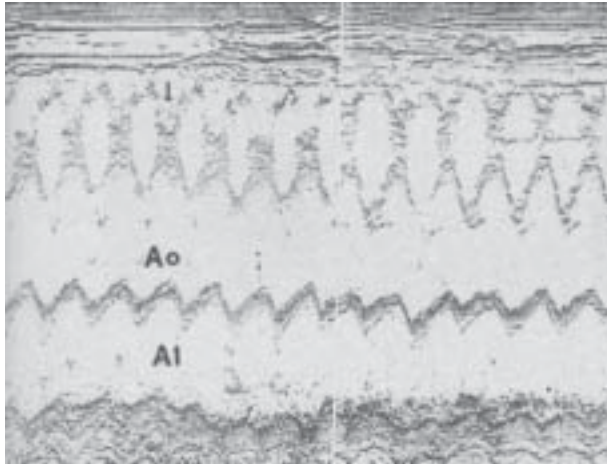


Figura 5. Misma paciente cuyas teleRx de tórax se muestra en la Figura 2. Ecocardiograma Modo M, posición parasternal izquierda, con el transductor orientado hacia la raíz aórtica (Ao). La flecha señala una gruesa línea anormal de ecos ondulantes, por delante de la pared aórtica anterior, producida por la presencia de un aneurisma de la porción proximal de la arteria coronaria derecha. Este signo en el ecocardiograma Modo M fue por primera vez descrito por el autor 1984 (12). AI= Aurícula izquierda Ao= Aorta.

Los aneurismas coronarios proximales diagnosticados por el ecocardiograma fueron, en ambos casos, confirmados por la cineangiografía selectiva con disparo en la raíz aórtica, la cual demostró, además, aneurismas coronarios distales, de más difícil diagnóstico por ecocardiografía (Figura 7 y 8). Una de estas dos pacientes presentó tumoraciones pulsátiles expansivas con diámetro aproximado de 3 cm en su eje mayor, en ambos huecos axilares. La cineortografía selectiva, con inyecciones en el sitio de emergencia de las arterias subclavias, demostró que existían aneurismas en ambas arterias subclavias y ambas arterias axilares (Figura 9).

En el Cuadro 2 se señalan los hallazgos y la evolución de estos dos primeros casos de enfermedades de Kawasaki en Venezuela. Su diagnóstico y la presencia en ellos de graves lesiones cardíacas han debido conducir al establecimiento organizado de un Registro Nacional. Aunque las gestiones en este sentido no fueron exitosas, en el curso de 14 años (1983-1996) hemos reunido una serie de 26 casos, con un promedio de 18 casos por año que, por supuesto, no refleja con certeza la incidencia nacional. En el Cuadro 3 se enumeran los países distintos al Japón en los cuales se han registrado casos comprobados de enfermedad de Kawasaki (6,11,12).

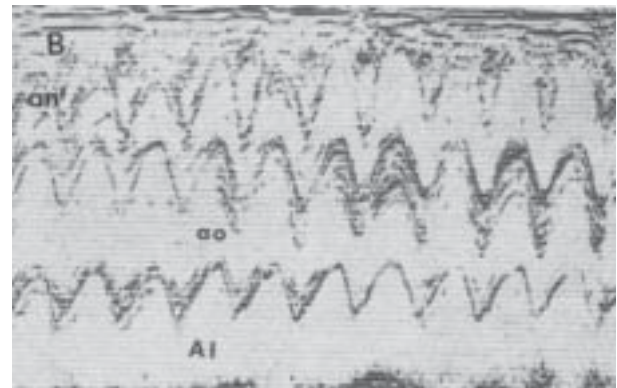
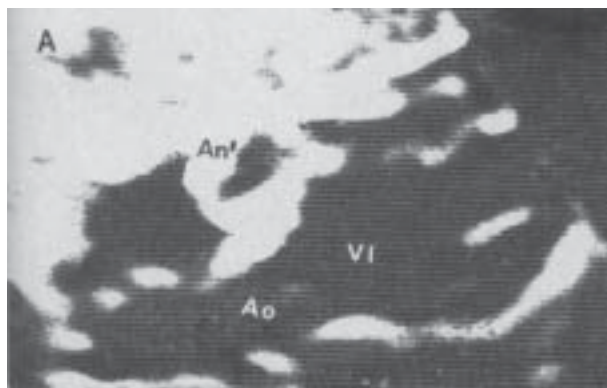


Figura 6. A. Ecocardiograma bidimensional, desde la posición subcostal longitudinal, con el haz ultrasónico orientado a la emergencia de la aorta, en una de nuestras dos primeras pacientes con enfermedad de Kawasaki. Obsérvese la estructura vascular circular, de gruesas paredes, situada por delante de la raíz aórtica, correspondiente a un aneurisma proximal de la arteria coronaria derecha (An'). B. Ecocardiograma Modo M derivado de la imagen bidimensional, pasando el cursor Modo M por el centro de la estructura An'. Las flechas señalan la línea de ecos ondulantes (an'), por delante de la pared anterior aórtica, similar a la observada en el caso descrito en la Figura 5.

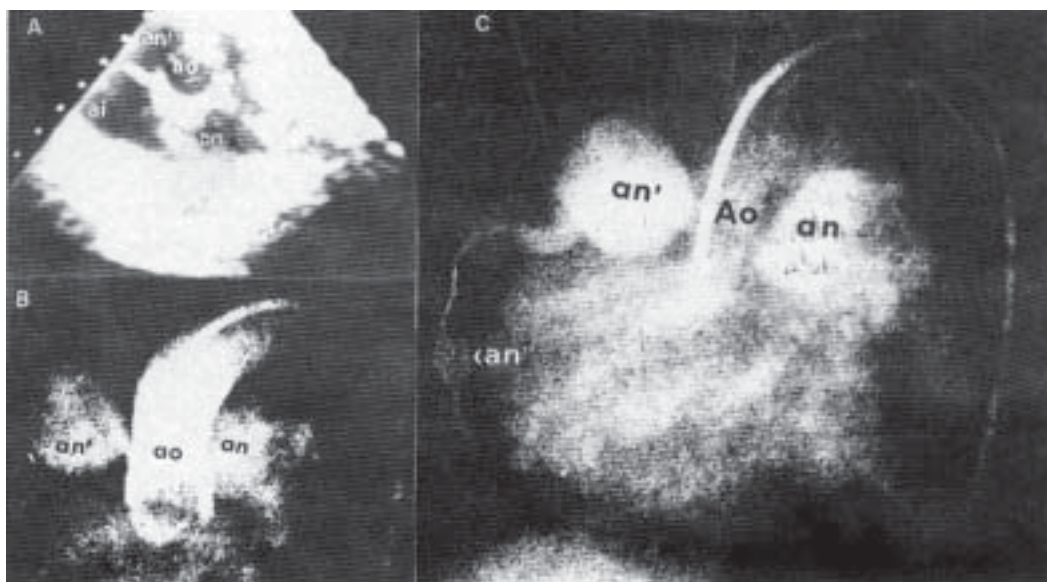


Figura 7. Aneurismas coronarios en una lactante con enfermedad de Kawasaki. A. Ecocardiograma bidimensional paraesternal izquierdo, eje corto, con el transductor orientado hacia la raíz aórtica, de la misma paciente cuyo ecocardiograma Modo M se muestra en la Figura 5. Delante de la aurícula izquierda (ai), en el centro, se observa un corte transversal de la aorta en su emergencia (ao). Por delante de la aorta y a su derecha se observa el corte transversal de un aneurisma de 8 mm de diámetro (an') en la porción proximal de la arteria coronaria derecha. Por detrás de la aorta y a la izquierda se observa otro aneurisma, de igual magnitud, en la porción proximal de la arteria coronaria izquierda (an). B. Cineangiografía selectiva con inyección en la raíz aórtica (ao), que muestra un aneurisma grande en la porción proximal de la arteria coronaria izquierda (an) y otro de igual magnitud en la porción proximal de la arteria coronaria derecha (an'), en la misma posición indicada por el ecocardiograma. C. Vista en mayor detalle de la arteria coronaria derecha, muestra el aneurisma proximal (an') y un pequeño aneurisma distal (an'') en el tercio medio de dicha arteria, precedido de una lesión obstructiva.

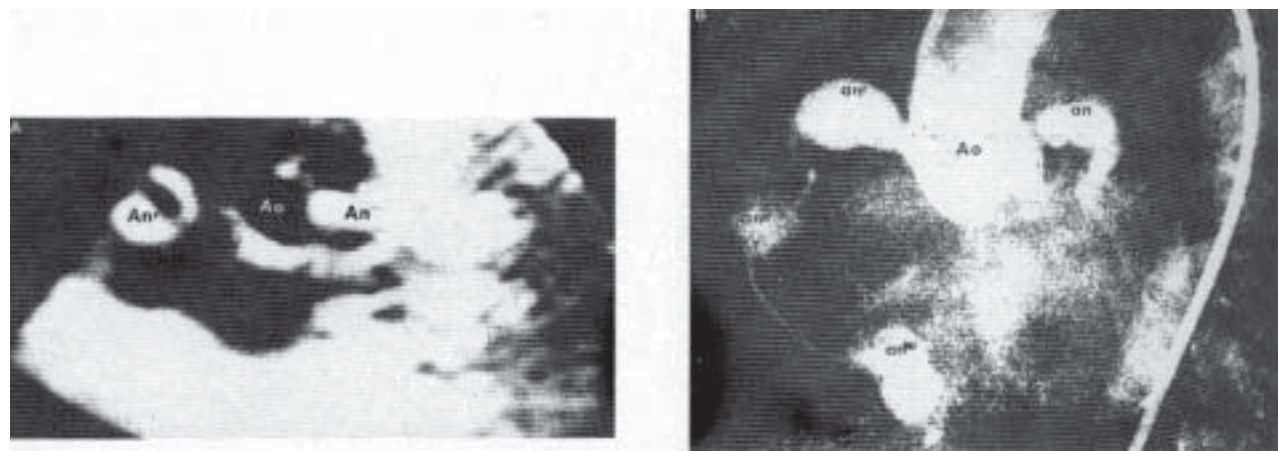


Figura 8. Otro caso de enfermedad de Kawasaki, con evidencia de aneurismas coronarios en otra lactante de 6 meses de edad. A. Ecocardiograma bidimensional, posición paraesternal, eje corto del ventrículo izquierdo, con el haz ultrasónico orientado hacia la raíz aórtica. En el centro se observa un corte transversal de la raíz aórtica (Ao). A su izquierda se registra un aneurisma fusiforme de 8 mm de diámetro en la emergencia de la arteria coronaria izquierda (An), con marcado engrosamiento de la pared arterial. A su derecha, se registra un aneurisma esférico de igual diámetro (An') en el nacimiento de la arteria coronaria derecha, también con marcado engrosamiento parietal. B. Cineangiografía selectiva con inyección en la raíz aórtica (Ao), mostrando un aneurisma fusiforme y alargado en la emergencia de la arteria coronaria izquierda (an); y otro de forma ovoide (an') en la emergencia de la arteria coronaria derecha; hay otro, más pequeño (an''), en su tercio medio y otro, de gran tamaño (an'') en su porción diafragmática.

Cuadro 2

Hallazgos y evolución de los dos primeros casos de enfermedad de Kawasaki descritos en Venezuela

	Caso 1	Caso 2
Edad	7 meses	6 meses
Sexo	F	F
Tiempo de evolución al ingreso	3 semanas	9 semanas
Criterios diagnósticos	Fiebre + 5 principales y varios adicionales	Fiebre + 5 principales y varios adicionales
Plaquetas	820 000 x mm ³	650 000 x mm ³
Lesiones cardíacas	Pericarditis Miocarditis Aneurismas coronarios múltiples Obstrucción coronaria IMA con evolución inmediata satisfactoria.	Pericarditis Aneurismas coronarios múltiples
Lesiones arteriales periféricas	Ausentes	Aneurismas en arteriales subclavias y axilares
Tratamiento	Aspirina a dosis antiinflamatoria mantenimiento a dosis antitrombótica	Aspirina a dosis antiinflamatoria mantenimiento a dosis antitrombótica
Evolución final	Muerte súbita 2 meses después del IMA	Satisfactoria

IMA= Infarto miocárdico agudo.

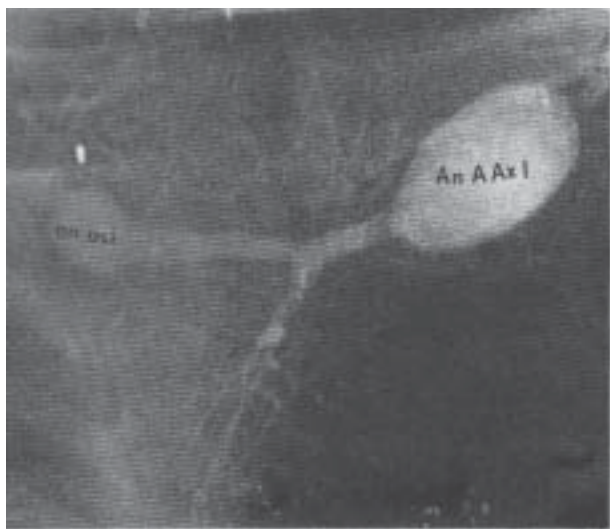


Figura 9. Cineangiografía selectiva con inyección en el sitio de nacimiento de la arteria subclavia izquierda en la paciente cuyas lesiones coronarias se muestran en las Figuras 6 y 8. Se observa un aneurisma pequeño en la arteria subclavia izquierda (an asi) y otro de mayor tamaño en la arteria axilar izquierda (An A AxI).

Cuadro 3

Países distintos a Japón en los que se han registrado casos comprobados de enfermedad de Kawasaki

Alemania	Holanda
Australia	Inglaterra
Bélgica	Nueva Zelanda
Canadá	Suecia
Corea	Suiza
Finlandia	Taiwan
Francia	EE.UU.
	Venezuela

Etiopatogenia

La etiología de la enfermedad de Kawasaki es desconocida. Se han incriminado, sin demostración, más de 10 agentes etiológicos (6,9,10). La ocurrencia de brotes epidémicos en Japón (6) y EE.UU. (9,10) es compatible con la hipótesis de un desencadenante infeccioso, pero no demuestra su veracidad. La elevada incidencia en Japón y el definido predominio en la población de origen asiático en EE.UU. (7) indican una predisposición étnica. La constante presencia de desequilibrios inmuno-regulatorios

(elevación de la alfa -1- antitripsina, de la seroinmunoglobulina E y de las interleuquinas 6 y 8), así como de modificaciones en los distintos componentes de la población de células T, demuestran que su base patogénica es una alteración del sistema inmunológico humoral y celular cuya causa permanece desconocida (3,13).

Histopatología básica

La histopatología básica está claramente diferenciada de la poliarteritis nudosa clásica de Kussmaul-Maier, cuya alteración fundamental es la necrosis fibrinoide (6). En cambio, no es diferente de la poliarteritis nudosa infantil, consistente en una vasculitis sistémica, con perivasculitis, necrosis de la capa arterial media e inflamación de la íntima (6,14), por lo que crece la tendencia a considerarlas como una misma enfermedad (6,12). En el Cuadro 4 muestran las cuatro etapas que se han descrito en la evolución histopatológica de la enfermedad, en concordancia con su duración (15-17).

Los dos primeros casos descritos por nosotros en Venezuela fueron también los primeros en ser diagnosticados, en demostrarse lesiones cardíacas y en ser tratados con aspirina en América del Sur (presentados en el XI Congreso Suramericano de Cardiología, Santiago de Chile, diciembre de 1983, no publicado).

Cuadro 4

Hallazgos patomorfológicos en la enfermedad de Kawasaki. Etapas evolutivas

- I. Días 1-12
 - Panvasculitis sistémica de pequeñas arterias, venas y capilares
- II. Días 13-25
 - Panvasculitis de arterias de mediano tamaño (coronarias y arterias periféricas)
 - Necrosis de la capa media (aneurismas)
 - Endarteritis
 - Trombosis
- III. Días 26-40
 - Granulación en las arterias de mediano tamaño
 - Regresión de la inflamación en las pequeñas arterias
- IV. Más de 40 días
 - Cicatrización
 - Engrosamiento de la íntima
 - Calcificación
 - Recanalización

Las etapas se imbrican y superponen

Signos de predicción del desarrollo de aneurismas coronarios

En la literatura mundial y particularmente en la japonesa, se han señalado datos demográficos y signos clínicos y de laboratorio, en la etapa I, durante el período febril, que permiten predecir una alta probabilidad de presentar, en las etapas subsiguientes, aneurismas coronarios (18). En el Cuadro 5 se muestra la frecuencia con la cual esos signos estuvieron presentes en nuestros tres casos con aneurismas coronarios.

Cuadro 5

Enfermedad de Kawasaki. Presencia de signos de predicción de aneurismas coronarios en los 3 casos de nuestra serie que presentaron esa complicación

- Fiebres de larga duración (mayor de 14 días)	13 (100%)
- Fiebre de doble pico	12 (66,6%)
- Sexo masculino	11 (33,3%)
- Edad menor de 1 año	12 (66,6%)
- Recuento de leucocitos mayor de 12 000 x mm ³	13 (100%)
- Recuento de plaquetas mayor de 350 000 x mm ³	13 (10%)
- Proteína C reactiva mayor de +++	11 (33,3%)

Nuestra casuística actual en Venezuela

Desde 1984, cuando publicamos nuestros dos primeros casos, ambos con aneurismas coronarios, hasta el fin de 1996, hemos visto y tratado 26 casos que llenan plenamente los criterios de la Guía Diagnóstica del Comité del Ministerio de Salud de Japón (3), actualizada por la Asociación Americana del Corazón (4), incluyendo un caso adicional con lesiones coronarias: un lactante masculino, de 2 años de edad con aneurismas localizados en la arteria coronaria descendente anterior (Figura 10) y con aneurismas de ambas arterias ilíacas principales. La edad de estos pacientes estuvo comprendida entre 6 meses y 5 años. En 20 de ellos (77%) la edad estuvo entre 6 meses y 2 años. Predominó el sexo masculino con una relación M/F de 1,6. Hubo un fallecimiento, para una letalidad de 3,85%. El Cuadro 6 muestra la frecuencia de las lesiones y eventos cardiovasculares que estuvieron presentes en nuestra casuística total de 26 casos en 14 años. La incidencia total de lesiones cardiovasculares (27%) es comparable con lo publicado en la literatura (6,7). La pericarditis es

la lesión más frecuente y estuvo presente en 6 de los 7 casos con lesiones cardiovasculares, pero fue discreta en todos, sin repercusión clínica.



Figura 10. Lactante masculino de 9 meses de edad, con enfermedad de Kawasaki. Cinecoronariografía selectiva, con inyección en el nacimiento de la arteria coronaria descendente anterior (Cda) en el tercer paciente de nuestra casuística con lesión coronaria. A. El estudio hecho en 1985 muestra un aneurisma fusiforme y alargado proximal (an) en la arteria coronaria descendente anterior, separado de un pequeño aneurisma (an') en la porción media inicial de esa arteria, por una lesión obstructiva. B. Cinecoronariografía selectiva en el mismo paciente, hecha en 1990, con inyección en el nacimiento de la arteria coronaria descendente anterior, la cual luce normal desde el punto de vista angiográfico.

Cuadro 6

Enfermedad de Kawasaki en Venezuela 1983-1996. Frecuencia de lesiones cardiovasculares en nuestros 26 casos (edad: 6 meses a 5 años)

Lesión o evento	N	%
Total	7	27
Pericarditis	6	23
Miocarditis	2	8,3
Aneurismas coronarios	3	11,5
Aneurismas periféricos	2	8,3
Regurgitación mitral	2	8,3
Infarto miocárdico	1	3,8
Muerte	1	3,8

Sólo en dos hubo evidencia de miocarditis (8,3%), también sin repercusión clínica. Ambas manifestaciones desaparecieron al final de la etapa I. En dos casos hubo aneurismas en arterias periféricas de mediano calibre (8,3%), clínicamente muy aparentes en uno. Sólo en uno, lactante

masculino de 9 meses de edad, pudimos hacer seguimiento a largo plazo, y apreciamos regresión de los aneurismas presentes en ambas arterias ilíacas en el curso de 5 años. Sólo en dos casos hubo evidencia de valvulitis mitral con regurgitación vascular, en ambos casos discreta, que también desapareció al final de la etapa I.

No cabe duda de que en nuestra casuística, en coincidencia con la literatura (6,7), las lesiones más ominosas y temibles son las que tienen lugar en las arterias coronarias (aneurismas y lesiones obstructivas), causantes de la única complicación grave, clínicamente manifiesta, (infarto miocárdico agudo con insuficiencia cardíaca) que, aun cuando se controló satisfactoriamente, fue seguida de muerte súbita dos meses después. La letalidad de 3,8% (casos fallecidos por casos diagnosticados) es mayor en esta casuística que la registrada en la literatura (0,4% en 83 857 casos diagnosticados en Japón hasta 1986) (6).

Pero, como sucedió en ese país, es posible que la letalidad disminuya en la medida en que se diagnostiquen y registren el mayor número posible de casos que ocurren, porque los casos más benignos, que son la mayoría, tienen la mayor probabilidad de no ser diagnosticados, sobre todo si no se difunde el conocimiento de la enfermedad y de los criterios diagnósticos y si no se organiza un Registro Nacional.

Tratamiento en nuestros primeros casos

El tratamiento inicial utilizado en Japón para tratar la enfermedad de Kawasaki, consistió en antibióticos y esteroides. Fue abandonado desde 1980 al comprobarse la inoperancia de los primeros y el efecto negativo de los últimos, al incrementar la incidencia de aneurismas coronarios (6,19). Desde entonces, la base del tratamiento la constituyó el uso de aspirina, a dosis antiinflamatoria (80 mg x kg diariamente, repartida en 4 tomas), en todos los pacientes, mientras persistan los hallazgos de actividad sistémica, y a dosis antitrombótica (5 mg x kg x día en una sola toma matinal), en forma permanente, en aquellos que presenten lesiones coronarias (6). Este fue el tratamiento que aplicamos en nuestros primeros 12 casos, hasta 1985.

Uso precoz de la gammaglobulina humana intravenosa (GGHIV) a altas dosis para prevenir los aneurismas coronarios

En noviembre de 1984 (20), se publicaron los

resultados de un estudio cooperativo nacional realizado por los Departamentos de Pedriatría, Cardiología y Cardiología Pediátrica de 14 Hospitales Universitarios de Japón, en el cual se demostró que la GGHIV a la dosis de 400 mg x kg en infusión intravenosa por 5 días, asociada a la aspirina a dosis antiinflamatoria, si se aplica dentro de los primeros 10 días del síntoma inicial, reduce en forma muy significativa la incidencia de aneurismas coronarios.

Estos resultados fueron confirmados por estudios hechos en otros centros (21).

Recientemente, algunos autores prefieren la infusión de una sola dosis de 2 g de GGHIV (22). Desde 1986, hemos tratado todos nuestros casos de enfermedad de Kawasaki con la combinación de GGHIV a la dosis sugerida por el estudio japonés original (20) y aspirina, según el esquema que seguimos desde 1983.

Los Cuadros 7 y 8 muestran nuestra experiencia con ambos regímenes terapéuticos: aspirina sola y aspirina asociada a la GGHIV. En comparación con los pacientes tratados sólo con aspirina, la incidencia total de lesiones cardiovasculares en los que recibieron el tratamiento combinado fue 2,3 veces menor y no se registraron aneurismas coronarios ni de arterias periféricas de mediano tamaño.

Evolución de los aneurismas y de las lesiones obstructivas coronarias

En nuestra serie, 3 pacientes presentaron aneurismas y lesiones obstructivas coronarias: una lactante de 7 meses de edad presentó un infarto miocárdico agudo, que evolucionó satisfactoriamente con tratamiento médico, pero falleció

Cuadro 7

Enfermedad de Kawasaki. Lesiones y eventos cardiovasculares en 12 casos tratados con aspirina 1983-1985

Lesión o evento	N	%
Pericarditis	4	33,3
Miocarditis	2	16,6
Aneurismas coronarios	3	25
Aneurismas periféricos	2	16,6
Regurgitación mitral	2	16,6
Infarto miocárdico	1	8,3
Total	4	33,3
Muerte	1	8,3

Cuadro 8

Enfermedad de Kawasaki. Lesiones y eventos cardiovasculares en 14 casos tratados con GGHIV + aspirina 1986-1996

Lesión o evento	N	%
Pericarditis	2	14,2
Miocarditis	0	-
Aneurismas coronarios	0	-
Aneurismas periféricos	0	-
Regurgitación mitral	0	-
Infarto miocárdico	0	-
Total	2	14,2
Muerte	0	-

súbitamente dos meses después; otra, de 6 meses de edad, con varios aneurismas en las arterias coronarias, izquierda y derecha, tratada en forma permanente con aspirina a dosis antitrombótica, evolucionó satisfactoriamente durante 6 meses de seguimiento, después de los cuales se perdió del control; en un lactante de 9 meses de edad se demostró la presencia de aneurismas en la arteria descendente anterior en la cinecoronariografía selectiva.

Este caso se trató con aspirina a dosis antitrombótica y warfarina a la baja dosis (manteniendo el INR (International Normalized Ratio) alrededor de 1,6). En la cinecoronariografía realizada al quinto año de seguimiento, los aneurismas y una lesión obstructiva habían desaparecido (Figura 10). A partir de ese momento sigue en tratamiento permanente con aspirina a dosis antitrombótica.

Estos hallazgos concuerdan con las observaciones en series más numerosas de Japón y EE.UU., relativas a la evolución de los aneurismas coronarios, de las cuales se desprende lo siguiente: más de la mitad de los niños con enfermedad de Kawasaki y aneurismas coronarios tienen cinecoronariografía selectiva normal en el curso de 2 a 5 años. La tendencia a persistir es mayor en los "aneurismas gigantes" (diámetro mayor de 8 mm). La "remodelación" coronaria incluye las lesiones obstructivas, pero en una fracción de casos, difícil de cuantificar por las dificultades del seguimiento, persisten lesiones obstructivas. En adultos jóvenes con infarto miocárdico agudo, se ha encontrado el antecedente de una enfermedad febril y exantematosa en los primeros años de vida (23-26).

Por lo tanto, sugerimos que los pacientes que han tenido enfermedad de Kawasaki con lesiones

arteriales coronarias deben tener seguimiento cardiológico periódico y ser tratados permanentemente con aspirina a dosis antitrombótica. En aquellos con lesiones aneurismáticas persistentes y/o lesiones obstructivas demostradas en la cinecoronariografía selectiva, debe considerarse el tratamiento combinado de aspirina a dosis antitrombótica y warfarina a baja dosis. En los casos sintomáticos, debe considerarse la cirugía de revascularización coronaria, preferiblemente mediante el injerto de arteria mamaria interna.

La enfermedad de Kawasaki curada como factor de riesgo para la enfermedad isquémica coronaria

Los estudios del árbol coronario hechos con el uso de ultrasonido intravascular en pacientes con enfermedad de Kawasaki "curada" y normalización de la cineangiografía coronaria, han demostrado que, en algunos casos, aunque la superficie endotelial es lisa y de apariencia normal, la íntima arterial está engrosada (espesor mayor de 0,25 mm) (27). Es más, la respuesta vasodilatadora de las arterias coronarias a la inyección de nitroglicerina está disminuida en estos pacientes, no sólo en los sitios en los que hubo aneurismas, sino también en segmentos del vaso en los que no existieron aneurismas, ni lesiones obstructivas demostrables angiográficamente (27), lo cual sugiere una disfunción endotelial difusa precursora potencial de la aterosclerosis coronaria. La nitroglicerina es un vaso dilatador coronario independiente del endotelio, por lo cual es de esperarse que esta reducción de la respuesta vasodilatadora del árbol arterial coronario sea más evidente si se usa un vasodilatador coronario endotelio-dependiente, como es la acetilcolina (28).

CONCLUSIONES

1. La existencia de la enfermedad de Kawasaki, como lo demuestra nuestra casuística, es una realidad en Venezuela, aunque su magnitud verdadera no podrá determinarse mientras no se establezca un Registro Nacional, porque puede confundirse con otras enfermedades febriles y exantemáticas.
2. Su correcto diagnóstico y tratamiento en los primeros 10 días desde el comienzo del proceso febril es una obligación derivada de sus graves y potencialmente mortales lesiones coronarias, parcialmente prevenibles con el tratamiento

precoz.

El tratamiento precoz combinado de gammaglobulina humana intravenosa con aspirina, reduce importantemente la incidencia de aneurismas y lesiones obstructivas coronarias y promueve la remodelación curativa de dichas lesiones.

3. La prevalencia y la remodelación curativa de las lesiones coronarias disminuye muy importantemente la mortalidad temprana, pero persisten lesiones endoteliales que hacen de la enfermedad de Kawasaki en el niño un definido factor de riesgo para la enfermedad isquémica coronaria en la edad adulta, particularmente en el adulto joven.
4. Los niños "curados" de lesiones coronarias producidas por la enfermedad de Kawasaki deben ser objeto de control cardiológico, tratamiento antitrombótico y control de otros factores de riesgo coronario en forma permanente.
5. Es necesario divulgar entre los pediatras estas conclusiones e insistir en la necesidad de crear un Registro Nacional para la enfermedad de Kawasaki.

En la literatura venezolana se han hecho revisiones del tema (29-31), pero sin aportar experiencia ni casos propios. Cardoso (32), en una corta revisión, suministra algunos datos de un caso personal. Igual hacen ulteriormente, Vásquez de Malavé y col. (33).

REFERENCIAS

1. Kawasaki T, Kousaki F. Febrile oculo-oro-cutaneo-acrodesquamatus syndrome with or without acute nonsuppurative cervical lymphadenitis in infancy and children. Clinical observations of 50 cases. Jap I Allergol 1967;178:13-18.
2. Kawasaki T, Kosaki F, Okawa S, Shigematsu I, Yanagawa HA. New infantile acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome (MLNS) prevailing in Japan. Pediatrics 1974;54:271-276.
3. Takao A, Kawamura S, Nishihara K, Endo M. Kawasaki's disease. Clinical aspects of the cardiovascular lesions. En: Godman MJ, editor. Pediatric Cardiology Vol 4. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1981.p.635-648.
4. Dajam AS, Tambert LA, Geber MA, et al. Diagnosis and therapy of Kawasaki disease in children. Circulation 1993;87:1176-1780.

ENFERMEDAD DE KAWASAKI

5. Tanaka N, Nase S, Kawasaki T. Pathological study on autopsy of MCLNS. *J Jap Red Cross Central Hosp* 1971;2:85-94.
6. Fukushige J, Nihill MR. Kawasaki disease. En: Garson A, Bricker JT, Mc Namara DG, editores. *The science and practice of pediatric cardiology*. Filadelfia/London: Lea & Febiger; 1990.p.1542.
7. Takahashi M. Management of giant coronary artery aneurysms due to Kawasaki Syndrome. *ACC Curr Rev* 1996;5:74-76.
8. Melish M, Hiccks R, Larson E. Mucocutaneous lymph node syndrome in the United States. *Am J Dis Child* 1976;130:596-598.
9. Bell DM. Kawasaki syndrome: Description of two outbreaks in the United States. *N Engl J Med* 1981;304:1568-1572.
10. Meade RH, Brandt L. Manifestations of Kawasaki disease in New England outbreak of 1980. *J Pediatr* 1982;100:558-561.
11. The Study Committee on cause of Kawasaki Disease. Japan Heart Foundation. *Kawasaki Disease. Epidemiological Data Book*. Tokyo, Japan: Soft Science Publications; 1986.
12. Muñoz S, Pérez S, Zubillaga A, Sanabria T. Síndrome nodolinfamucocutáneo de Kawasaki. *Arch Venez Pueric Pediatr* 1984;47:20-30.
13. Lin CY, Lin CC, Hwang B, Ching B. Serial changes of serum interleukin-6, interleukin-8, and tumor necrosis factor alpha among patients with Kawasaki disease. *J Pediatr* 1992;121:924-927.
14. Tanaka N, Sakimoto K, Nase S. Kawasaki disease. Relationship with infantile periarteritis nodosa. *Arch Pathol Lab Med* 1976;100:81.
15. Kawasaki Disease. Diagnosis, pathology, treatment and epidemiology. Japan MCLNS. Research Committee. Department of Epidemiology, Institute of Public Health, Tokyo, Japan 1980.
16. Fujiwara H, Hamashima Y. Pathology of the heart in Kawasaki disease. *Pediatrics* 1978;61:100-107.
17. Fukushige J, Nihil Mr, McNamara Dg. Spectrum of cardiovascular lesions in mucocutaneous lymphnode syndrome. *Am J Cardiol* 1980;45:98-113.
18. Karen G. Kawasaki disease: Review of risk factors for coronary aneurysms. *J Pediatr* 1986;108:388-392.
19. Kato H, Koike S, Tokoyama TK. Kawasaki disease: Effect of treatment on coronary artery involvement. *Pediatrics* 1979;63:174-178.
20. Furusho K, Kaniya T, Nakano H, Kiyosawa N, Shimomiya K, Hayasmidera T, Tamoza T, et al. High dose intravenous gammaglobulin for Kawasaki disease. *Lancet* 1984;2:1055-1058.
21. Newburger JW, Sanders SP, Burns JV, Parness IA, Beisher AS, Colan SD. Left ventricular contractility and function in Kawasaki syndrome. Effect of intravenous gamma-globulin. *Circulation* 1989;79:1237-1246.
22. Friedman WF. Acquired heart disease in infancy and childhood. En: Braunwald E, editor. *Heart disease*. Filadelfia: WB Saunder Co.; 1997.p.997.
23. Kato H, Ichinose E, Matsunaga S, Suzuki K, Rikitake N, et al. Fate of coronary aneurysms in Kawasaki disease: Serial coronary angiography. Longterm follow-up study. *Am J Cardiol* 1982;49:1758-1766.
24. Suzuki A, Kamiya T, Yaswo O, Kuro K. Extended longterm follow-up study of coronary arterial lesions in Kawasaki disease. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:33-38.
25. Agaki T, Rose B, Benson LN, Newman A, Freedom RM. Outcome of coronary artery aneurysms after Kawasaki disease. *J Pediatr* 1992;49:1758-1793.
26. Burns JC, Shike H, Gordon JB, Maliotra A, Schoenwetter L, Kawasaki T. Sequelae of Kawasaki disease in adolescents and young adults. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:253-257.
27. Suzuki A, Yamagishi M, Kimura K, Sugiyama H, Arakaki Y, Kamiya T, Miyatake K. Functional behaviour and morphology of the coronary arterial wall in patients with Kawasaki disease assessed by intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:291-296.
28. Vita JA, Treasure CB, Nabel EG, McLenachan JM, Fish RD, Yeung AC, Vekstein VI, et al. Coronary vasomotor response to acetyl-choline relates to risk factors for coronary artery disease. *Circulation* 1990;81:491-497.
29. Amilachwari M, Rueda G, Kovalsky S, Barra V, Orta L, Pérez S. Enfermedad de Kawasaki. Aspectos de laboratorio. *Gac Méd Caracas* 1984;102:205-208.
30. Amilachwari M, Tueda G, Kovalski S, Orta L, Pérez S. Aneurismas coronarios en la enfermedad de Kawasaki. *Gac Méd Caracas* 1984;102:209-213.
31. Amilachwari M, Rueda G, Kovalski S. Complicaciones extracardíacas de la enfermedad de Kawasaki. *Gac Méd Caracas* 1984;102:215-218.
32. Cardoso RS. Síndrome linfo-muco-cutáneo o enfermedad de Kawasaki. *Arch Venez Pueric Pediatr* 1983;46:117-120.
33. Vásquez de Malavé M, Romero Y, López Alfaro R. Enfermedad de Kawasaki. Presentación de un caso y revisión de la literatura. *Arch Venez Pueric Pediatr* 1994;51:109-112.