

11237
201/140

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
"DR. FEDERICO GOMEZ"**

**ENFERMEDAD DE KAWASAKI
REVISION BIBLIOGRAFICA**



**TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA
P R E S E N T A ;
DR. GILBERTO EDMUNDO SOBERON SOBERON**

Director de Tesis: Dr. Alfredo Vizeafno Alarcón



MEXICO, D.F.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN 1989**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

INTRODUCCION.....	1
HISTORIA.....	2
EPIDEMIOLOGIA.....	7
ETIOLOGIA.....	14
ANATOMIA PATOLOGICA.....	29
MANIFESTACIONES CLINICAS.....	34
COMPLICACIONES.....	45
DIAGNOSTICO Y DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.....	56
TRATAMIENTO.....	59
PRONOSTICO.....	67
BIBLIOGRAFIA.....	73

INTRODUCCION:

El síndrome de Kawasaki es una enfermedad aguda febril que se acompaña de conjuntivitis no purulenta, inflamación de mucosas, manifestaciones en manos y pies, linfadenopatías y una erupción eritematosa que progresa hacia la descamación. Estas características se superponen con las de algunas enfermedades bien conocidas, tales como escarlatina, leptospirosis, meningococcemia, síndrome de shock tóxico, sarampión, sarampión atípico, fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, fiebre reumática aguda, artritis reumatoide juvenil, síndrome de Reiter, síndrome de Stevens-Johnson y acrodinia, pero la presencia de arteritis coronaria, la formación de aneurismas y la trombosis hacen del síndrome de Kawasaki una entidad bien diferenciada que debe ser diagnosticada con exactitud.

Este síndrome febril agudo de etiología desconocida, se manifiesta predominantemente en niños con edades inferiores a 9 años. Aunque el diagnóstico se basa exclusivamente en sus rasgos clínicos, este no es complejo cuando la enfermedad se observa en su total expresión de alteraciones cutáneas y mucosas. Las complicaciones graves incluyen inflamación de las arterias coronarias, aneurismas de las arterias coronarias, y trombosis aneurismática ó ruptura de la aneurisma. También conocida como síndrome Linfático-muco-cutáneo (SLMC) o síndrome Linfático-mucocutáneo (SLMC); también denominado como síndrome linfomucocutáneo y una diversidad de términos similares. Esta enfermedad presenta una tasa de mortalidad del 1% a un 2%. (73)

HISTORIA:

La enfermedad que lleva su nombre fué identificada como entidad clínica por el doctor Tomisaku Kawasaki, jefe del Departamento de Pediatría del Japan Red Cross Medical Center de Tokio. En -- 1961 Kawasaki, comenzó a identificar a lactantes y preescolares con una constelación específica de signos y síntomas que incluían fiebre elevada prolongada, derrame conjuntival bilateral, erupción eritematosa, alteraciones de la mucosa de vías respiratorias superiores, edema y eritema de las extremidades, descamación y adenopatía cervical. Aunque el síndrome era muy intenso, sus signos eran inespecíficos y se producían en otras enfermedades, habitual u ocasionalmente tratadas por los pediatras. Sin embargo, las pruebas de tamizado de otras enfermedades potenciales eran invariablemente negativas. Kawasaki consideró que se trataba de un síndrome clínico independiente y único y en 1967, publicó una comunicación de su experiencia con 50 casos del nuevo "síndrome febril oculo-orocutáneo-acrodescamativo, con o sin linfadenitis cervical aguda no supurativa". En breve otros médicos japoneses comenzaron a identificar el síndrome en todo el país, creándose el Comité de Investigación del SLMC, que inició sus estudios epidemiológicos nacionales en -- 1970.

En 1971, sin tener conocimiento de la información obtenida por los investigadores japoneses, un grupo de médicos americanos --

que trabajaban independientemente en la Universidad de Hawaii, -comenzaron a aportar información clínica y de laboratorio sobre un síndrome poco habitual "tipo Reiter". Tras la publicación de la información sobre la enfermedad de Kawasaki en la literatura de habla inglesa, en 1973, estudiaron los hallazgos japoneses y concluyeron que los dos síndromes eran idénticos. Se produjo un intercambio de información entre los investigadores japoneses - y americanos, surgiendo artículos publicados en inglés por parte de ambos grupos. Tal es el caso del artículo publicado por -Kawasaki en 1974 (36) y el publicado en 1976 por la doctora Melish y colaboradores en la cual describen 16 pacientes en Ha -- waii (44). Posteriores publicaciones desencadenaron la identificación de casos que prosigue en todo el mundo.

Aunque la enfermedad de Kawasaki fue dada a conocer como una -entidad nueva, los japoneses, y posteriormente los investigadores americanos y europeos, identificaron intensas similitudes -clínicas y patológicas entre la periarteritis nodosa infantil y la enfermedad de Kawasaki fatal en lactantes, sugiriéndose la -posibilidad de que, de una forma u otra, la enfermedad de Kawasaki hubiera sido prevalente durante al menos 30 ó 40 años.

Desde 1958, 132 lactantes y niños quienes por lo menos tuvieron 5 de los 6 criterios diagnósticos para la enfermedad de Kawasaki fueron vistos en el servicio de cardiología del Hospital de niños de Texas. Dos pacientes murieron con aneurismas de la ar-

teria coronaria en 1958, éstos fueron diagnosticados con una Periarteritis Nodosa Infantil, ahora deberían ser considerados como que tuvieron la enfermedad de Kawasaki. Un diagnóstico retrospectivo de la enfermedad de Kawasaki fue hecho en 2 niños a quienes se les realizó una resección de las aneurismas en la arteria braquial y axilar en 1972. Por el momento, la cuestión no ha sido resuelta en forma adecuada y, por tanto, sigue en el aire si se trata de una nueva enfermedad o es únicamente una entidad recientemente identificada. (48)

En México Rodríguez (57) describe un caso con probable síndrome linfomucocutáneo (SLMC) en el Hospital del Niño, IMAN y probablemente en la ciudad de México. El diagnóstico del SLMC fue hecho al aplicar las reglas diagnósticas descritas por Kawasaki. Es importante comentar que aunque inicialmente no se pensó en el SLMC, sino hasta ya avanzada la enfermedad, uno de los diagnósticos diferenciales fue con rickettsiosis cuando el paciente apenas había llegado al hospital. Se trató de una niña de 9 años de edad que fué admitida al hospital después de 5 días de tener un cuadro clínico caracterizado por fiebre alta, una erupción de tipo eritematoso sobre las extremidades superiores e inferiores y en el tronco y el cuello que comenzó en las palmas y las plantas de los pies, dolor abdominal difuso sin diarrea, hiperhemia conjuntival bilateral, mialgias, artralgiass y somnolencia. La evolución de la paciente fué satisfactoria. A pesar de que el cuadro clínico era muy sugestivo, las manifestaciones

relativamente características de la enfermedad, no fueron recabadas; al no practicarsele una evaluación cardiológica completa, determinación seriada de plaquetas, búsqueda de hidrocolecisto y otros. Por ende el diagnóstico debe de considerarse tentativo. Estas consideraciones son importantes si se trata de establecer el momento de aparición de la enfermedad en nuestro país.

Por otro lado en el HIM, en 1968 Arroyave (3), describe un caso de un masculino de 5 meses, con un padecimiento de 3 semanas antes a su ingreso, con presencia de exantema generalizado, acompañado de fiebre; persistiendo ésta hasta 3 días antes de su muerte. Presentó muerte súbita. Recibió como tratamiento: Estreptoquinasa, estreptodornasa y aspirina. Los hallazgos histopatológicos que se encontraron fueron: Coronarias engrosadas con disminución de su luz, no se encontraron aneurismas. Al parecer este es el primer caso de EK descrito en México.

En el H.I.M. Arévalo (2) estudió doce pacientes diagnosticados como EK en base a los criterios clínicos internacionalmente aceptados en 10, y al estudio postmortem (PM) en 2. 10 fueron hombres, 6 lactantes, 3 preescolares y 3 escolares. Con excepción de los pacientes diagnosticados PM, a todos se les practicó ecocardiografía bidimensional (Eco-B), demostrándose dilataciones coronarias en 4 y en 2 miocarditis sin afectación coronaria. De 8 cateterizados se comprobaron lesiones coronarias en-

4 que persisten hasta la actualidad, 1 de ellos con obstrucción del 80% de la coronaria derecha, 6 se encuentran sanos actualmente. De 2 con PM, ambos con arteritis coronaria, uno falleció por isquemia miocárdica (3) y el otro por ruptura de aneurisma aórtico. 4 pacientes reciben tratamiento con aspirina y/o dipiridamol y están asintomáticos.

EPIDEMIOLOGIA:

Raza

Dado que los primeros casos fueron identificados en niños japoneses y americanos de origen predominantemente japonés, la enfermedad de Kawasaki fue inicialmente considerada de mayor frecuencia en la población japonesa. Esta consideración no ha sido por el momento desmentida. La incidencia en Japón es superior a 15 casos por año, por 100,000 niños de cuatro años, o edades inferiores. En Hawaii, que presenta un patrón racial y étnico cosmopolita, con un elevado índice de reconocimiento de casos, la enfermedad de Kawasaki se ve en una proporción significativamente superior en pacientes de origen japonés. En la zona continental de los Estados Unidos, también se identifica con mayor frecuencia en niños japoneses. Esto podría representar un artefacto, puesto que los americanos asiáticos constituyen únicamente un pequeño porcentaje de la población total. Sin embargo, sobre la base de los casos americanos comunicados al Center for Disease Control (CDC), la incidencia anual por 100,000 niños de ocho años o edades inferiores, fue casi el triple en niños americanos-asiáticos que en niños negros, y más de seis veces superior en americanos-asiáticos que en niños blancos.(51)

La epidemiología del Síndrome de Kawasaki en Japón ha sido estudiada a escala nacional. Desde 1970 se han hecho en ese país-

7 estudios. El número total de pacientes estudiados fue de 47,466 (27,705 varones, 19,661 mujeres), con 278 muertes y un índice de mortalidad general promedio de 0.6%. Los índices recientes de mortalidad son menores, cerca de 0.2%. Se produjeron epidemias en la isla Shikoku, Hokkaido y norte de Kyushu en 1770 y en Tokio, Nara y Fukuoka en 1982 (27)

Sexo.

En Japón, la proporción de varones y hembras con enfermedad de Kawasaki no complicada es aproximadamente de 1.5:1. En los Estados Unidos, oscila entre 5:3 y 1.67:1 y en Houston de 3.6:1. La razón para la preponderancia en varones es desconocida (54). Aquellos que abogan en favor de una predisposición genética de la enfermedad de Kawasaki, citan las diferencias de incidencias en función del sexo como evidencia de factores genéticos. Sin embargo, es difícil descartar las posibles diferencias en cuanto a exposición, especialmente en niños mayores. La enfermedad de Kawasaki fatal se produce con una frecuencia significativamente superior en varones. En el tercer estudio nacional japonés, se determinó, mediante examen de certificados de mortalidad, que la proporción global varones-hembras de la enfermedad de Kawasaki con desenlace fatal fue de 4.5:1, con una proporción de 8:1 durante la lactancia. Como sucede con otras muchas enfermedades, las complicaciones graves de la enfermedad de Kawasaki se observan más frecuentemente en lactantes varones que -

lactantes hembras. (51)

Edad.

La enfermedad Kawasaki se identifica de forma casi exclusiva en la infancia. En los Estados Unidos y en Japón, los registros de casos de adultos se observan con escepticismo aunque se han descrito algunos casos de adultos en los que se llevó a cabo el diagnóstico, empleando los criterios diagnósticos publicados (28, 13, 23, 38, 45). En algunos casos adultos, esta enfermedad reportada parece estar relacionada más estrechamente con el síndrome de choque tóxico que con la enfermedad de Kawasaki.

El síndrome de Kawasaki continúa siendo una enfermedad de niños de corta edad: el 50% son menores de dos años, con distribución igual durante los dos primeros años de vida; el 80% son de menos de cuatro años. Los límites de edad en la experiencia de Hicks son de dos semanas a 11 años. (27). En Japón, la edad máxima de incidencia se produce durante el primer año, con posterioridad en las hembras con respecto a los varones. También es interesante destacar que el síndrome no se detecta en el período neonatal, e incrementa en forma gradual su incidencia hasta alcanzar el máximo hacia el primer año de vida, reduciéndose posteriormente hasta la mitad de la lactancia, a partir de cuyo período es bastante poco frecuente. Tal patrón de incidencia se observa en enfermedades infecciosas tales como la poliomielitis -

tis: la inmunidad extensa de la población adulta hace que los lactantes pequeños estén protegidos por la IgG materna transferida de forma pasiva. Una vez que la IgG materna comienza a reducirse en los primeros meses de vida, los lactantes dejan de ser inmunes, originándose una cohorte de lactantes susceptibles.

(48)

El patrón de incidencia por edades no puede, sin embargo, aceptarse como confirmación de una etiología infecciosa de la enfermedad de Kawasaki. La exposición ambiental es una posibilidad (la incidencia en la lactancia se incrementa a medida que el niño va adquiriendo movilidad y aumenta sus posibilidades de exposición). Se detecta un patrón similar en la intoxicación por plomo, si bien la incidencia máxima se produce algo más tarde.

La incidencia de casos fatales de la enfermedad de Kawasaki por edades es bastante distinta a la observada en la enfermedad no complicada. Los casos fatales son más frecuentes en la lactancia. Los datos japoneses más recientes, basados en la información obtenida de certificados de defunción sugiere que el 23% de todos los casos de muerte registrados se producen en lactantes, 45% en niños menores de dos años de edad y el 75% en niños de tres años o edades inferiores. La extrapolación de estos datos, sugiere que la proporción de casos/muertes, para todas las personas con edades superiores a un año es inferior a 1%, y para to -

dos los lactantes es superior al 4%, produciéndose el 90% de --- estos casos fatales en lactantes varones. Los datos prelimina - res sugieren que los casos de mortalidad se producen en una ci - fra desproporcionadamente elevada en varones en etapas posterior - res a la lactancia. (51)

Estación del año.

En Japón, la enfermedad de Kawasaki se identifica durante todo - el año, con un ligero incremento de su incidencia durante los me ses de verano. La proporción de casos detectados durante los me ses de verano con respecto a los detectados durante los meses de invierno es de aproximadamente 10:7. Un reciente estudio de 523- casos confirmados de enfermedad de Kawasaki ocurridos en los Es- tados Unidos entre 1976 y 1980 fueron revisados por el Centro de Control de Enfermedades en Atlanta. Se encontró una incidencia estacional pico en los meses de invierno y verano. (4)

Geografía

La enfermedad de Kawasaki se ha diagnosticado en casi todas las- regiones de los Estados Unidos y en todas las precepturas del Ja pón, a excepción de 47. (48)

El síndrome de Kawasaki se produce tanto epidémica como endémica- mente en Estados Unidos. En el estado de Hawaii, se han produci-

do epidemias en el período de enero a junio de 1978 y 1981. Se han observado epidemias a intervalos de dos a tres años en las ciudades de Los Angeles, Denver (Colorado) y en Massachusetts. Han aparecido epidemias en la ciudad de Nueva York en 1978, en Rochester, Nueva York y Boston, Massachusetts en 1980. En Denver Colorado en el período de febrero a junio de 1982 y de agosto a diciembre de 1984. Brotes recientes incluyeron áreas tan diversas como Illinois, Michigan, Nueva York y Wisconsin. Cremer informó de brotes en Alemania Occidental de octubre a diciembre de 1978 y Lee señala una epidemia en Corea en 1979. Las epidemias se caracterizan por la aparición súbita de casos en una comunidad amplia. (27, 58, 44). También se han descrito numerosos casos en Canadá, América Central y América del Sur, Europa Occidental y Oriental, Kuwait, India, Corea, Australia y Filipinas. No se han descrito casos en Africa, presumiblemente como consecuencia de la falta de familiaridad con este síndrome.

Por otro lado se describe que el síndrome de Kawasaki ocurre más comunmente en niños de un nivel socio-económico medio y alto (27). Así mismo se reporta que en Estados Unidos la incidencia se ha incrementado de 2.1 por 100,000 niños menores de 5 años en 1979, hasta 10.3 casos por 100,000 niños de la misma edad en 1983. (58)

Comunicabilidad.

No existe evidencia alguna de que el síndrome identificado como-

enfermedad de Kawasaki sea transmisible de persona a persona. -- Los casos nosocomiales y secundarios en familiares son excepcionales. A menudo, se observan enfermedades inespecíficas concomitantes en los hermanos, pero no existe evidencia alguna de que éstos reconozcan otro significado que la pura casualidad.

Un estudio demostró, una aparente relación estrecha con exposición a una alfombra lavada recientemente con champú, relación -- que no se confirmó en otros estudios en áreas geográficas diferentes (17).

La epidemiología del síndrome de Kawasaki en Hawaii sugiere la hipótesis de que la enfermedad es causada por un patógeno muy -- transmisible pero poco virulento, propagado por la vía respiratoria, que infecta a casi todos los niños en una comunidad, causando enfermedad reconocible sólo en una proporción reducida de los niños, principalmente en aquéllos con cierta predisposición genética. El hecho de que este síndrome esté prácticamente restringido a los primeros años de la vida sugiere que el patógeno -- pueda desarrollar inmunidad al agente.

Hasta la fecha no existe evidencia alguna de que la enfermedad -- de Kawasaki se relacione con la exposición a alimentos u objetos de áreas endémicas. (51)

ETIOLOGIA:

La etiología de la enfermedad de Kawasaki es actualmente desconocida. Muchos investigadores hablan a favor de una etiología infecciosa o una respuesta inmune a un agente o agentes infecciosos. En apoyo de esta hipótesis, está la aparición precoz de una inflamación orofaríngea y una adenitis cervical, compatibles con una adquisición por vía aérea de un agente en división; el aspecto "tóxico" del niño, con fiebre y con evidencia de inflamación de la mucosa de vías respiratorias, del SNC, sistema cardiovascular y articulaciones; así como los datos de laboratorio de una leucocitosis con desviación a la izquierda, elevación de los reactantes de fase aguda.

Sobre bases epidemiológicas, el patrón de incidencia por edades es compatible con una enfermedad transmisible de la infancia. Además, la vasculitis sistémica con infiltrado de células inflamatorias, podría tener origen infeccioso o secundario a una reacción inmune a la infección. Sin embargo, los intentos de implicar a un agente infeccioso específico han fracasado. Hamashima y Morens (24, 48) han aportado evidencias de una rickettsia pero posteriores estudios no han confirmado adecuadamente esta hipótesis. La evidencia de las rickettsias se han basado fundamentalmente en la observación de cuerpos de formas variables al microscopio electrónico. Las muestras de las que se obtienen tales cuerpos provienen de piel, paredes arteriales, ganglios lin-

fáticos, sangre total y lanugo de pacientes con enfermedad de Kawasaki. Similares micro-organismos fueron detectados en la necropsia de un corazón de un niño japonés de diez meses de edad con la enfermedad de Kawasaki (16).

También resulta interesante que Tasaka y Hamashima describieron unos neutrófilos significativamente más positivo a las pruebas del nitroazul con reacción de tetrazolio (NAT), en pacientes con enfermedad de Kawasaki, una vez que la sangre se mezclaba con antígeno de Proteus OX-2, previa incubación, con respecto a sangre mezclada con Proteus OX-19 y OX-K, ó con cualquiera de estos dos antígenos aislados. Sin embargo la enfermedad de Kawasaki no parece responder al tratamiento con antibiótico, incluidos aquellos activos para las rickettsias y las pruebas serológicas para rickettsias son negativas, con la excepción de un caso reportado de enfermedad Kawasaki asociado a evidencia serológica de fiebre de las Montañas Rocosas. La mayoría de las rickettsias son transmitidas por un vector y manifiestan un patrón estacional (51).

Los intentos para cultivar la bacteria en medios artificiales y para detectar los virus en cultivo de células en primates, gatos, y cobayos, así como por microscopía electrónica ha sido infructuosos en los casos. Existen algunos casos reportados, que han documentado la recuperación de un agente bacteriano, incluyendo Pseudomonas aeruginosa y Salmonella.

A la fecha, el *Propionobacterium acnes* es el agente etiológico - que ha sido objeto de mayor investigación sistemática. Se ha - cultivado una cepa variante de *P. acnes* de ganglios linfáticos - en tres de tres pacientes estudiados y ocasionalmente ha sido -- aislado de la sangre. Este microorganismo anaerobio está relacio - nado con *P. acnes* difteroides, que es un componente universal de - la flora normal de la piel. Sin embargo, esta cepa variante tie - ne características de crecimiento diferente de *P. acnes* estándar y requiere una incubación prolongada. En un laboratorio se iden - tificó el antígeno de *P. acnes* dentro de los complejos inmunita - rios circulantes por medio de inmunofluorescencia, y se demostró que los pacientes tenían un título más elevado de anticuerpos - contra *P. acnes* que los controles. En Kurume, Japón, Kato ha es - tablecido la hipótesis de que la vasculitis es causada por una toxina elaborada por *P. acnes*. Esta toxina está tratando de ais - larse y caracterizarse en la actualidad. Aunque esta hipótesis - continúa siendo atractiva, no se han confirmado los hallazgos -- señalados y no se ha demostrado que el *P. acnes* sea el agente -- etiológico. Aunque el microorganismo se ha aislado de sitios nor - malmente estériles, como son los ganglios linfáticos, no es posi - ble eliminar la posibilidad de contaminación del ganglio durante la cirugía, al pasar a través de la piel. El aislamiento ocasio - nal de *P. acnes* de un cultivo de sangre también puede explicar - se por una posible contaminación. Aunque se han encontrado títu - los más elevados de *P. acnes* en niños japoneses con el síndrome de Kawasaki que en controles, la mayoría de los pacientes y con -

troles tiene algún nivel de anticuerpos contra este agente (27, 30).

Así mismo, se ha documentado la presencia de complejos inmunes - circulantes conteniendo antígenos pequeños en casos de enfermedad de Kawasaki. (16). Masson (43) describe que hasta en un 70% de pacientes con enfermedad de Kawasaki, presentan estos complejos inmunes circulantes, pero el papel que juegan estos complejos en la patogénesis de la enfermedad es aun desconocida.

Las pruebas serológicas para anticuerpos de antígenos bacterianos incluyendo Salmonella (H y O) Brucella, Proteus (OX-K, OX-2, OX-19), y Treponema pallidum resultaron negativas en pacientes con enfermedad de Kawasaki. Una respuesta inmune anormal para el virus del Epstein-Barr o una infección atípica con este virus se ha sugerido como probable etiología subyacente (37). Ocasionalmente, enfermedades similares a la enfermedad de Kawasaki se han visto asociadas con seroconversión para Leptospira, rubéola, sarampión, parainfluenzas, virus de Epstein-Barr u otros agentes infecciosos, pero estas experiencias se han atribuido a pura coincidencia o a un error diagnóstico (61). La elevación de las crioa glutininas o seroconversiones a Mycoplasma pneumoniae se ha visto en algunos casos (26) pero no en otros (12, 43). Son poco frecuentes las relaciones cronológicas con la vacunación. Aunque la evidencia indirecta sugiere una etiología infecciosa, no se ha podido identificar ningún agente infeccioso.

La situación se complica por diversos aspectos curiosos de la enfermedad de Kawasaki. La mayor prevalencia en varones y la aparentes diferencias en su incidencia, en función del origen racial son difíciles de explicar por simple etiología infecciosa o ambiental. Puede producirse una predisposición genética a las enfermedades infecciosas (o una resistencia a las mismas) (por ejemplo, la malaria), pero las diferencias en la incidencia en función del sexo, especialmente durante la lactancia, son más difíciles de compatibilizar con una causa infecciosa.

Las sugerencias preliminares de que la enfermedad de Kawasaki podrían estar asociada con HLA-BW-22 (o subtipo HLA-BW54) no han sido confirmadas por estudios subsiguientes en pacientes del área de Houston en quienes el HLA-BW51 y HLA-BW44 fueron los más comúnmente encontrados. La incidencia del antígeno HLA-BW51 fue también elevado en una serie de pacientes israelitas con Kawasaki. Sin embargo, el consenso general, es que no hay un antígeno HLA que sea común para todos los casos de enfermedad de Kawasaki. (34, 51)

También está bien establecido que la enfermedad de Kawasaki se produce a lo largo de todo el año. Aunque no todas las enfermedades infecciosas exhiben patrones de incidencia estacional, la mayoría de los agentes que habitualmente producen enfermedades infantiles asociadas a transmisión de persona a persona, manifiestan dichos patrones (Varicela, Sarampión, Enterovirus). Las enfermedades asociadas con la transmisión por vectores suelen --

presentar patrones estacionales que reflejan la prevalencia de dicho vector (por ejemplo, el dengue, la fiebre exantemática de las Montañas Rocosas). Se ha manifestado que la ausencia de una variación estacional va en contra de una etiología infecciosa de la enfermedad de Kawasaki. Sin embargo, ésto no es del todo --- cierto y ciertas enfermedades infecciosas transmisibles no presentan patrones estacionales definidos (como las infecciones primarias por virus del herpes simple). Otras enfermedades infecciosas se asocian a exposición a fuentes ambientales (fiebre Q, histoplasmosis) que podrían estar presentes a lo largo de todo el año. La posibilidad de que la enfermedad pudiera ser zoonótica (como la psittacosis) o recrudescente (como la enfermedad de Brill-Zinsser) no ha sido investigada adecuadamente mediante métodos epidemiológicos ni de laboratorio. También se ha surgido que la enfermedad de Kawasaki pudiera ser el resultado de una -- respuesta inmune inespecífica del hésped a diferentes agentes, lo que explicaría la relativa ausencia de variaciones estacionales; sin embargo no ha podido aislarse ningún agente de un número significativo pacientes y la mayoría de éstos no presentan evidencia de una enfermedad infecciosa claramente identificable --- (51).

La enfermedad de Kawasaki no se ha visto asociada a la exposición a contaminaciones ambientales, toxinas, pesticidas, agentes químicos o metales pesados. El envenenamiento por dichos agentes - habitualmente no simula una enfermedad infecciosa aguda, aunque -

se han señalado similitudes entre la enfermedad de Kawasaki y la acrodinia (envenenamiento por mercurio) (1).

De cualquier forma los niños con enfermedad de Kawasaki presentan niveles de mercurio normales, con la excepción de seis casos reportados con incremento de la excreción urinaria de mercurio en el área de Lakes (49). No se ha incriminado al cadmio ni a otros metales pesados. Con escasa frecuencia se ha obtenido la historia clínica ó los datos epidemiológicos de envenenamientos potenciales, exposición a toxinas o agentes químicos o exposición a alimentos contaminados.

Un estudio de la Enf. de Kawasaki en Denver Co en 1982 asoció esta enfermedad al uso del champú para alfombras. Once de veinte pacientes con el síndrome habían estado expuestos a dicho champú en los 30 días previos al inicio de la enfermedad (50). Sin embargo, la asociación no ha sido confirmada en vastos estudios epidemiológicos realizados en Houston, Tx. Un estudio retrospectivo en Japón de los hogares de los pacientes con enfermedad de Kawasaki reveló alto porcentaje del uso de champú para alfombras comparados con los hogares control donde no existía el uso de estos champus (48). La incidencia por edades es compatible con la exposición a un agente ambiental accesible al lactante y al niño pequeño, pero no ha surgido ningún factor específico.

Los investigadores japoneses han detectado un incremento paralelo en la incidencia de la enfermedad de Kawasaki y el empleo sistemático de ciertos antibióticos, esta correlación probablemente sea una simple coincidencia. En muchos casos, los niños no habían recibido antibióticos, y aquellos a los que se había administrado medicación previa habían sido tratados prácticamente con todos los antibióticos habitualmente empleados, de forma aislada y en diversas combinaciones y secuencias. Los antipiréticos son más difíciles de absorber como consecuencia de su empleo tan extendido, pero no existe evidencia alguna que los implique, y signos precoces tales como la fiebre y la adenopatía suelen estar presentes antes de la administración de los antipiréticos. Si la enfermedad de Kawasaki fuera una complicación del tratamiento mediante distintos fármacos, cabría esperar detectar en la historia clínica un espectro de enfermedades iniciales frente a las que se emplearon los fármacos. (51)

Se ha sugerido que la enfermedad de Kawasaki constituye un fenómeno alérgico. Estudios iniciales no publicados, llevados a cabo en el Japón y en los Estados Unidos, sugerían que se producía una incidencia superior de alergias y enfermedades atópicas en niños con enfermedades de Kawasaki o en los miembros de sus familias, que en controles. Sin embargo, no se han verificado estos hallazgos. (51)

Las posibles semejanzas con la escarlatina se desvanecen, puesto

que los niños con enfermedad de Kawasaki no presentan estreptococo beta-hemolítico en el cultivo faríngeo, no manifiestan localizaciones evidentes de infección estreptocócica tales como lesiones impetiginosas y presentan títulos negativos de antiestreptolisina o, así como de otras serologías estreptocócicas. La posibilidad de que la enfermedad de Kawasaki guarde relación con una toxina bacteriana no identificada no ha sido adecuadamente estudiada, aunque los niños no presentan infecciones bacterianas concomitantes identificables, ni son portadores de estafilococo o de otros organismos productores de toxinas. Los patógenos bacterianos que han surgido recientemente, tales como Yersenia y la forma L, generalmente no se han considerado, pero son probablemente inocuos, puesto que los niños afectados no responden a ningún antibiótico. Apenas se han realizado estudios que abarcan los hongos, aunque Murata ha registrado una arteritis granulomatosa no fibrinoide confinada a las arterias coronarias en ratones a los que se inculó antígeno de Candida albicans por vía intraperitoneal, obtenido de un paciente con enfermedad de Kawasaki. Por otra parte los ratones a los que se inyectó la vacuna estreptocócica por vía subcutánea, desarrollaron miocarditis y valvulitis, pero no arteritis. (51)

Por otro lado, puede demostrarse que los pacientes con síndrome de Kawasaki muestran una elevación aguda, y un descenso en la convalescencia, de inmunoglobulinas, incluyendo IgE. Debido a su amplia variación, los niveles absolutos de inmunoglobulinas no -

son de utilidad diagnóstica. No está claro si el aumento agudo o el descenso en la convalecencia tardía de los niveles de inmuno globulinas, refleja estimulación policlonal inespecífica o si esta situación en realidad indica síntesis de anticuerpos contra el agente infectante. Pueden detectarse complejos inmunitarios en la enfermedad de Kawasaki con el uso de valoraciones múltiples.

Cuando se valora cuantitativamente, la cantidad de complejo inmunitario presente suele ser pequeña. Se producen concentraciones mucho más elevadas de complejos inmunitarios en pacientes con artritis reumatoide, artritis juvenil y lupus eritematoso sistémico. Los niveles de complemento son normales o están elevados durante el curso del síndrome de Kawasaki. La presencia de complejos inmunitarios en ausencia de pruebas de consumo de complemento y enfermedad renal, como ocurre en el síndrome de Kawasaki, demuestra que no se trata de una de las enfermedades clásicas del suero por complejo inmunitario. Un grupo en Londres ha demostrado la existencia de un factor sérico que induce agregación y liberación de serotonina de las plaquetas normales. Esta actividad de agregación tuvo características sugestivas de un complejo inmunitario. Este grupo ha establecido la hipótesis de que los complejos inmunitarios en el síndrome de Kawasaki agregan plaquetas e inducen liberación de serotonina. Los mediadores vasoactivos derivados de las plaquetas pueden entonces aumentar la permeabilidad vascular y facilitar el depósito adicional de comple-

jos inmunitarios en los tejidos. Otros estudios han encontrado depósitos de complejos inmunitarios en la pared de arterias coronarias en pacientes con síndrome de Kawasaki mortal, aunque este hallazgo no fue constante (27).

Se han comunicado anomalías de inmunorregulación en el síndrome de Kawasaki. El total de células T es normal o se encuentra disminuido ligeramente en las primeras cuatro semanas de la enfermedad para normalizarse a finales de la convalecencia. Las células supresoras T (células T_8) se encuentran significativamente reducidas durante las primeras cuatro semanas de la enfermedad y se normalizan en la fase tardía de la convalecencia, como consecuencia la relación $T_4 : T_8$ aumenta durante las fases aguda y subaguda del síndrome de Kawasaki. Las células T de pacientes con síndrome de Kawasaki ejercen un efecto estimulante en la producción de anticuerpos por las células B, in vitro. El número de células mononucleares periféricas que se encuentran secretando inmunoglobulinas espontáneamente está bastante aumentado en el síndrome de Kawasaki durante las fases aguda y subaguda de la enfermedad, demostrando una vez más los efectos inmunoestimulantes de la disminución de las células supresoras T. Estas anomalías de la inmunorregulación fueron confirmadas por Hicks y Melish (27) y se reflejan en la elevación aguda y descenso en la convalecencia de todo tipo de inmunoglobulinas.

La elevación en la cuenta de plaquetas es universal en el Síndro

me de Kawasaki. El período de elevación coincide con el de mayor riesgo de muerte, o sea, entre 10 o 45 días después de iniciada la enfermedad. Se ha observado repetidamente que los niños con síndrome de Kawasaki dan pruebas de un estado de hiperconglabilidad. Las plaquetas son hiperagregables durante esta enfermedad y se han demostrado agregados de plaquetas circulantes, así como la presencia de varias otras anormalidades de la coagulación: como son: elevación de la actividad del factor VIII, elevación de la concentración de fibrinógeno y depresión de antitrombina.

En un estudio realizado en Colorado U.S.A. cerca de la mitad de los pacientes tuvo depleción de la actividad fibrinolítica medida por medio del tiempo de lisis de euglobulina. Se identificó un subgrupo de pacientes con valores elevados de beta-tromboglobulina. Este grupo tuvo una frecuencia mucho más elevada de aneurismas de las arterias coronarias (51).

No se ha establecido el mecanismo de la trombocitosis en el síndrome de Kawasaki. La trombocitosis frecuentemente se asocia a vasculitis, impidiendo así la depuración de los agregados de plaquetas. Se ha sugerido que ocurre una saturación del sistema reticuloendotelial con complejos inmunitarios así como la estimulación de trombopoyesis por un producto liberado de los agregados de plaquetas.

Aunque no se ha descubierto el agente etiológico, la consideración de las características clínicas del síndrome de Kawasaki y los factores inmunitarios permite generar una hipótesis sobre la patogenia. Es probable que la fase febril inicial de Síndrome Kawasaki sea causada por un agente microbiano que estimula al sistema inmunorregulador para producir anticuerpos. Se produce vasculitis, mediada en parte por complejos inmunitarios, cuando aparecen anticuerpos contra el agente microbiano desencadenante. Los complejos inmunitarios pueden tener un efecto directo en la pared vascular y estimular la liberación de mediadores derivados de las plaquetas, contribuyendo de esta forma a la vasculitis -- característica del síndrome (27, 58).

Relación de la enfermedad con la periarteritis nodosa infantil y con los aneurismas coronarios de causa desconocida. Los japoneses identificaron precozmente las similitudes anatomopatológicas entre las periarteritis nodosa infantil y la enfermedad de Kawasaki infantil fatal, ninguna de las cuales había sido reconocida en Japón antes de 1960. De cualquier forma, es difícil afirmar -- de forma concluyente que las dos enfermedades son idénticas, -- puesto que las etiologías de ambas siguen siendo por el momento -- totalmente desconocidas, el espectro de las enfermedades es bastante vago y la experiencia obtenida de la investigación macroscópica e histológica es mínima. Sin embargo, actualmente resulta imposible diferenciar sobre bases anatomopatológicas la periar -

teritis nodosa infantil con afectación de arterias coronarias y la enfermedad de Kawasaki infantil fatal. Sobre bases clínicas, la mayoría de los pacientes con periarteritis nodosa infantil y afectación de arterias coronarias, registrados en la literatura médica, no cumplen con los criterios de los casos de la enfermedad de Kawasaki, aplicados en forma retrospectiva, pero esto podría deberse a la baja edad de los pacientes, puesto que los lactantes con posible enfermedad de Kawasaki parecen presentar con menos frecuencia el cuadro clásico que los niños mayores. (51).- Aún combinando los criterios anatomopatológicos y clínicos, las dos enfermedades parecen ser indistinguibles. Surgen, en consecuencia, cuestiones interesantes sobre la enfermedad de Kawasaki especialmente en los Estados Unidos, donde la periarteritis nodosa infantil viene identificándose desde la década de 1940, mientras que la enfermedad de Kawasaki no fue reconocida como entidad independiente hasta 1974. (51)

Mucho antes de reconocer la enfermedad de Kawasaki como entidad clínica independiente, se registraron casos de periarteritis nodosa tipo "adulto" o "clásico" y de aneurismas coronarios en niños. Los casos de periarteritis nodosa, en la infancia se comenzaron a describir a partir de 1888, cuando por vez primera se describió la periarteritis tipo adulto, pero es difícil confirmar de forma retrospectiva si estos niños padecían el tipo "adulto" o "infantil" de la enfermedad. El caso más precozmente detectado de periarteritis nodosa infantil probable, data de 1849. En

1959, Munro-Faure describieron un síndrome de arteritis necrotizante infantil, con afectación de arterias coronarias, fiebre, erupción, inyección conjuntival y faríngea, y adenitis cervical. Robertts y Fetterman ampliaron esta observación y definieron un síndrome clínico patológico independiente de la periarteritis nodosa infantil (52). Los aneurismas coronarios se vienen detectando en personas de todas las edades desde principios del siglo -- XIX, con una proporción de varones a hembras de aproximadamente 3:1, incluyendo a casos infantiles. En 1871, se registró el caso de la muerte de un niño con múltiples aneurismas coronarias. (51)

Resulta especulativo afirmar actualmente que estos casos precoces de periarteritis nodosa y aneurisma coronario constituyan ejemplos de la enfermedad de Kawasaki; la información clínica a menudo era escasa y las muertes frecuentemente se atribuían, posiblemente de forma errónea, a enfermedades más conocidas como la escarlatina. Algunos de estos casos, aunque no cumplen con los criterios diagnósticos de la enfermedad de Kawasaki aplicados de forma retrospectiva, se asemejan mucho a dicha enfermedad, y combinando diversos fragmentos de información obtenidos de muchos de los casos descritos, llegamos a un cuadro muy similar a la enfermedad clínica actualmente identificada. Sin embargo, la mayoría de los clínicos y pediatras especializados en enfermedades infecciosas, niegan haber visto niños con enfermedades compati -

bles con la enfermedad de Kawasaki antes de 1970. Si la periarteritis nodosa guarda relación con la enfermedad de Kawasaki, ésta viene produciéndose desde hace mucho más tiempo de lo que se sospechaba sin embargo, esta interrogante también está en espera de aclararse.

ANATOMIA PATOLOGICA

Landing y Larson han descrito los hallazgos anatomopatológicos de casos de necropsias de pacientes afectados de la enfermedad de Kawasaki, destacando sus semejanzas con la periarteritis nodosa infantil con afectación de arterias coronarias y sus notables -- diferencias con la periarteritis nodosa "adulta" o "clásica" que también incide en la infancia, aunque con escasa frecuencia (54)

Macroscópicamente, es frecuente la hipertrofia cardíaca; en estos casos fatales, a menudo se detectan aneurismas en forma de -- burbuja o fusiformes, únicos o múltiples, en las arterias coronarias y sus ramas, con o sin oclusión trombótica. También pueden observarse aneurismas de otras arterias, tales como las braquiales e ilíacas. Aunque frecuentemente se observa flebitis, la inflamación vascular afecta con mayor frecuencia y mayor intensidad a las arterias musculoeslésticas mayores, en sus porciones extraparenquimatosas. Las localizaciones de las arterias incluyen el riñón, testículo, mesenterio, pulmón, páncreas, bazo, glándula suprarrenal y aparato digestivo. La panarteritis es muy común

Todos los investigadores han descrito un infiltrado de células nonucleares de la íntima, la media y la adventicia. Tanaka describe un tejido de granulación proliferativo y un engrosamiento de la íntima asociado con edema, proliferación de fibras de colágeno y destrucción de las células musculares de las arterias coronarias. Tales alteraciones también aparecen en la media. Así mismo escribió necrosis fibrinoide, especialmente de la íntima, pero que a menudo afecta a todas las capas. Landing y Larson observaron que la necrosis fibrinoide era más parecida a la periarteritis nodosa "adulta" y no detectaron grados significativos -- de necrosis fibrinoide en sus casos (51). . La mayoría de los investigadores han descrito lesiones vasculares en el mismo estadio de desarrollo. La inflamación y necrosis de la media da lugar a aneurismas verdaderos que en la autopsia pueden mostrar evidencia histológica de organización de trombos y tejido de gramulación.

Tanaka ha puesto gran énfasis en la frecuencia de afectación grave de las ramas arcuata e interlobular de las arterias renales, asociado a necrosis fibrinoide focal y a engrosamiento de la íntima. Se han descrito infartos renales y alteraciones en otras arterias, en el timo y en ganglios linfáticos. Igualmente, se han observado pancarditis y muertes secundarias a la ruptura de la pared ventricular. Las técnicas de inmunofluorescencia han puesto de manifiesto el depósito de IgG en las paredes de las arterias coronarias y en el miocardio. Así mismo, describió una no

table atrofia tímica (aunque la mayoría de los pacientes habían sido tratados mediante esteroides) y (biopsias de ganglios linfáticos no diagnósticas). Otros reportes han descrito biopsia de ganglios linfáticos durante la fase temprana, de la enfermedad, mostrando múltiples focos de necrosis y trombos de fibrina dentro de la microvasculatura. (51)

Pujiwara y Hamashima (24) reportaron los hallazgos anatomopatológicos de corazones de pacientes que morían por una enfermedad de Kawasaki (cuadro No. 1). Observaron una vasculitis y perivasculitis inicial de pequeños vasos, asociada a perivasculitis y endarteritis de arteria coronarias, pericarditis, miocarditis, endocarditis, valvulitis e inflamación del sistema de conducción (días 0 a 9), panvasculitis de arterias coronarias y formación de aneurismas (días 12 a 25), granulación de las arterias coronarias y resolución de la inflamación en los vasos cardíacos de menor calibre (días 28 a 30) y cicatrización y estenosis de las arterias coronarias, con fibroelastosis endocárdica (días 40 y sucesivos).

Por otro lado, Nihill (51) describe un estudio de los corazones de 10 niños que morían por una enfermedad de Kawasaki, 8 por aneurismas coronarios; se detectó una estenosis luminal ó cicatrización de la arteria nodal sinoauricular (SA) o atrioventricular (AV) en 4 de los 10; la inflamación del nódulo SA o AV en los 10; inflamación de la rama derecha o izquierda principal -

del haz de His o del propio haz en 7; valvulitis mitral en 4; y - valvulitis tricuspíden en 3. Globalmente, detectaron lesiones - significativas del sistema de conducción AV en 9 de los 10 y lesiones significativas del nodo SA en cinco de ocho. Asimismo, observaron una estrecha correlación entre los hallazgos electrocardiográficos y las lesiones del sistema de conducción, especial - mente entre la prolongación del PQ y la inflamación aguda del - sistema de conducción AV. Ciertas alteraciones agudas fueron más pronunciadas entre los 21 y 31 días después de la instauración - de la enfermedad. Cambios similares a los identificados en la - fiebre reumática (sin nódulos de Aschoff) fueron también reportados. (51)

Por otro lado Nihill (51) también describe las biopsias endomiocárdicas ventriculares derechas de 10 niños con enfermedad de Kawasaki, la mayoría de los cuales habían superado la fase aguda y presentaban cierta evidencia de anomalías cardíacas o de las arterias coronarias. El exámen mediante microscopía de luz y electrónica del tejido biopsiado, puso de manifiesto la presencia de microinfartos, así como alteraciones inflamatorias focales y degenerativas inespecíficas, que persistieron durante meses después de su instauración.

La fibrosis miocárdica residual probablemente sea el más común - hallazgo encontrado después de la etapa de miocarditis activa de

1 a 3 semanas. Esta fibrosis puede ser debida a micro o macroinfartos por embolos plaquetarios provenientes de las arterias coronarias extramurales dilatadas e inflamadas o debido a la miocarditis en resolución (53).

Por otro lado, de un estudio realizado por biopsia de piel en 27 pacientes, se concluyó que las alteraciones histológicas agudas: edema papilar, dilatación de los plexos vasculares periféricos y de las asas capilares intrapapilares, necrosis endotelial, ligero infiltrado perivascular de células mononucleares y aparición de células cebadas y de granulación de las mismas eran compatibles con una reacción de hipersensibilidad de tipo tardío. Se postuló que las modificaciones vasculares las iniciaban por unos "agentes nocivos" circulantes (probablemente infecciosos o tóxicos) que lesionaban directamente al endotelio capilar. De los capilares, la agresión se diseminaba para afectar a vasos de mayor calibre; la lesión directa se iniciaba en el endotelio de todos los vasos, propagándose posteriormente hacia afuera. La respuesta inflamatoria con edema subendotelial y alteraciones de las células musculares, se producían de forma secundaria. Aunque las alteraciones de los pequeños vasos se resolvían tras varios días en las muestras tomadas a la autopsia, la afectación de vasos grandes todavía se detectaba muchos días después (51).

MANIFESTACIONES CLINICAS:

Es importante conocer no solo el cuadro clínico, -- sino la cronología habitual de los signos y síntomas, fundamentalmente porque todos y cada uno los signos de este síndrome to mados de forma aislada aparecen en otros muchas enfermedades.

El síndrome se manifiesta en cuatro fases no muy - bien delimitadas. En la primera fase, un niño previamente sano - se torna irritable y febril. La fiebre es hética, continua y - frecuentemente intensa, superando los 40,5 C en el 40% de los - pacientes. Puede detectarse una adenopatía cervical no supurati - va, generalmente en el triángulo anterior, en ocasiones bilate - ral, que puede desaparecer rápidamente, de forma que su detec - ción debe ser precoz. En pocos días, aparece una erupción con - derrame conjuntival bilateral. Frecuentemente, es al final de - esta fase y antes de que surjan otros signos, cuando se consul - ta por vez primera al médico.

La segunda fase suele iniciarse aproximadamente ha - cia el cuarto día de la enfermedad y se caracteriza por una con - tinuación de la fiebre elevada que no responde a los antibióti - cos ni a la dosificación antipirética habitual de aspirina. La duración media de la fiebre es de 12 días. Al examinar al niño, este se encuentra febril, irritable y a menudo presenta un as - pecto "tóxico". Suele persistir la adenopatía cervical.

Debe practicarse detección de infección conjuntival-bulbar, examen fundoscópico, evaluación de la reacción pupilar- y equilibrio muscular, para evaluar la posible presencia de conjuntivitis, hemorragia subconjuntival o papiledema. El examen con lámpara hendida por un oftalmólogo puede revelar precipitados queráticos diminutos, uveitis anterior y opacidades de humor vítreo, en uno o ambos ojos, en el período agudo. La uveitis en el síndrome de Kawasaki es generalmente leve, difícil de detectar y se resuelve sin dejar secuela alguna. El niño puede manifestar fotofobia.

Las alteraciones en los labios son características, con cambios de coloración de rojo brillante a magenta, por lo común seguidos de edema, de grado leve a moderado, grietas o fisuras. La bucofaringe se aprecia profusamente eritematosa, sin ulceración. Es habitual detectar una "lengua de fresa" que sin embargo, en ocasiones puede estar enmascarada, especialmente en la fase precoz. Las úlceras intrabucales son tan poco comunes que suelen sugerir un diagnóstico alterno. Es frecuente la presencia de timpanitis.

La erupción es particularmente intensa en el tronco y a menudo está compuesta de placas maculopapulosas eritematosas poco definidas de tamaño variable, algunas de las cuales confluyen. En algún momento de la evolución, las áreas coalescentes dan el aspecto de la escarlatina. Sin embargo, la erupción

ción no es característica y se ha descrito una diversidad de -- exantemas, incluidos exantemas urticariales y serpiginosos. Oca sionalmente, se detectan vesículas o pústulas estériles. Se han descrito petequias, erupciones punteadas foliculares rojas y - erupciones que se asemejan al eritoma multiforme. El exantema- presenta una mayor intensidad en el tronco, el area del pañal - (38,70), pero habitualmente también afecta a la cara. La por - ción superior de las extremidades no suele presentar la erup - ción.

El cuello debe palparse cuidadosamente para detectar la presencia de crecimiento unilateral o bilateral de ganglios- linfáticos. Un cúmulo unilateral firme de ganglios linfáticos - mayores de 1.5 cm. se observa en cerca de la mitad de los pa - cientes. Los ganglios linfáticos pequeños múltiples son tan co- munes en los niños que no tienen valor diagnóstico.

La inspección del abdomen puede revelar distensión - localizada del cuadrante superior derecho, una masa en este cua- drante o hígado con crecimiento difuso, que son todos signos de una hidrocolecisto (68). La hepatomegalia también puede ser cau- sada por insuficiencia hepática o hepatitis. La auscultación - puede revelar un soplo causado por oclusión parcial de una arte- ria abdominal. El examen del abdomen también puede revelar sig- nos de íleo paralítico o, muy raramente, cuadro abdominal agudo a causa de necrosis intestinal, con signos peritoneales y dismi- nución o ausencia de ruidos intestinales.

En ocasiones, se detectan hepatomegalia y esplenomegalia que no suelen ser masivas y, por lo general, se resuelven precozmente. En las fases precoces de la enfermedad aparece con frecuencia diarrea, en ocasiones sanguinolenta. No son excepcionales el íleo, dolor abdominal intenso e ictericia. A medida que evoluciona esta segunda fase, se desarrolla un eritema de las palmas de las manos y las plantas de los pies que, generalmente -- representa una acentuación en "guante de calcetín" del exantema. Las manos y los pies se tornan edematosos, generalmente en ausencia de inflamación articular. También pueden detectarse artralgias y artritis de articulaciones grandes.

Es generalmente en esta segunda fase de la enfermedad cuando se hospitaliza al niño. El recuento leucocitario suele estar elevado, con un predominio de granulocitos inmaduros y maduros. En aproximadamente 15% de los pacientes se obtienen recuentos superiores a $30,000/m^3$ y en el 50%, recuentos superiores a $20,000/mm^3$. En los frotis se han observado cuerpos de granulación tóxica y cuerpos de Döhle. Puede desarrollarse una anemia moderada con índices eritrocíticos normales o microcíticos/hipocrómicos. Es poco habitual la anemia hemolítica intensa, que requiere múltiples transfusiones y, probablemente, sea secundaria a una vasculitis sistémica diseminada. La velocidad de sedimentación globular, el título de proteína C reactiva, la alfa-globulina y el porcentaje de células NAT-positivas, están elevados. Las inmunoglobulinas también pueden estar elevadas. El comple-

mento sérico suele ser normal o elevado. Las transaminasas pueden estar elevadas, pero generalmente a un nivel inferior al triple de lo normal. Recientemente se han descrito hiponatremia, hipofosfatemia e hipoalbuminemia, pero se desconoce su significado. A menudo los análisis de orina, ponen de manifiesto una piuria entre leve y moderada con proteinuria, pero la punción vesical suprapúbica no suele poner de manifiesto leucocitos en la orina, lo que habla en favor de una uretritis. En varones, puede hacerse visible una meatitis. También se ha descrito una vulvitis.

En todos los casos hay cierto grado de irritabilidad manifestado por labilidad emocional o llanto incontrolable. Puede haber signos meníngeos en el niño con meningitis aséptica. En algunos pacientes se observan trastornos en la conciencia, estupor, semicomá o coma. Con poca frecuencia, las anormalidades neurológicas presentes en el período agudo incluyen convulsiones, hemiparesia o disminución de los reflejos tendinosos u otras anormalidades por afectación de las arterias cerebrales. En la mayor parte de los niños, la irritabilidad puede persistir hasta el período de convalecencia e indicar cierto grado de encefalitis.

Los signos meníngeos francos son poco frecuentes aunque el niño puede presentar rigidez de nuca y letargia con irritabilidad que sugieren afectación del SNC. En niños cuyos cursos clínicos sugerían afectación del SNC, la punción lumbar a menudo mos

traba de 10 a 50 células de la serie blanca/mm³ en el LCR. Habitualmente, predominan las células mononucleares, aunque en una minoría de casos se detectan polimorfonucleares en exceso. Las presiones de apertura y cierre son normales en el niño que colabora. La glucosa y proteínas en LCR son normales. Dado que la mayoría de los niños con enfermedad de Kawasaki no se someten a punción lumbar, el perfil del LCR en los casos que no se asocian con signos del SNC es menos claro. En el 10% o en un porcentaje superior de pacientes, las radiografías torácicas se pusieron de manifiesto infiltrados, con menor frecuencia, adenopatías hiliares, siendo por el contrario excepcional la neumonía clínicamente aparente.

Debe practicarse exámen cuidadoso del corazón un mínimo de dos veces al día durante el período agudo y con una frecuencia variable en la convalecencia dependiendo de la gravedad de la presentación y evolución. En el período agudo, la presencia de taquicardia, tonos cardíacos distantes o insuficiencia cardíaca sugieren la presencia de miocarditis. Un soplo holosistólico -- apical es sugestivo de insuficiencia mitral, que pueda ser causada por inflamación valvular o dilatación miocárdica. La presencia de tonos cardíacos distantes o de frote pericárdico pueden indicar pericarditis con o sin derrame. La taquicardia intensa, constituye la manifestación más temprana de insuficiencia cardíaca causada por miocarditis. La auscultación del tórax puede revelar estertores que son producidos por insuficien-

cia cardiaca en la mayoría de los casos.

Es crucial la detección de posibles dilataciones aneurismáticas por medio de palpación de todas las arterias accesibles. Como las áreas inguinal y axilar son los sitios más comunes de aneurismas periféricos la exposición de los miembros superiores para palpación de las arterias axilares y la palpación de las regiones inguinales para detectar aneurismas de la arteria femoral son de importancia fundamental. Las arterias afectadas pueden encontrarse crecidas de manera difusa (aneurismas fusiformes) o mostrar una dilatación localizada (aneurisma sacular). Los aneurismas se presentan como masas pulsátiles palpables que miden de 1 a 5 cm. de diámetro.

La electrocardiografía puede poner de manifiesto una taquicardia sinusal con bloqueo de primer grado. Se han descrito anomalías electrocardiográficas significativas en el 74% de los pacientes, que incluyen taquicardia sinusal en el 100%, prolongación del PR en el 59%, prolongación del QT en el 52%, prolongación del QT (mayor o igual de 0.42 segundos) en el 73%, depresión de ST (más frecuente en V_6) en el 56%, y elevación de ST (derivaciones II y III) en el 21%. Las radiografías torácicas ponen de manifiesto cardiomegalia 34% de los casos. La prueba con Galio-67 puede ser positiva durante las primeras cuatro semanas de la enfermedad en pacientes con afectación miocárdica. Esta prueba puede ser más específica para miocarditis que para

el diagnóstico de aneurismas. Alrededor del día 12, con la desaparición de la erupción y la resolución de la adenopatía, se presagia el final de la segunda fase. La tercera fase aparece dominada por la descamación, que a menudo se detecta varios días antes de la desaparición de la fiebre, con una media aproximada de 10 días después de la instauración de la enfermedad. Aunque la descamación se detecta en otras enfermedades, constituye un rasgo constante de la enfermedad de Kawasaki. A menudo, inicialmente en el área periungueal aunque también pueden afectarse -- otras partes del cuerpo como el área umbilical. Ocasionalmente, puede descamarse un molde completo de una mano o de un pie. La descamación puede ser más intensa en el área del pañal en lactantes, lo que sugiere un fenómeno de Koebner(isomórfico).

Durante el período de descamación, en ocasiones se presentan - artralgias y artritis, aunque éstas pueden surgir más precozmente en el curso de la enfermedad. Hicks y Melish (27), estudiaron 300 casos de síndrome de Kawasaki, encontrando que 100 de - estos padecieron artritis (30%). Ellas encontraron dos formas - de artritis: de iniciación temprana y tardía. Cerca de una tercera parte de los casos con artritis se inician durante los primeros siete días de la enfermedad. Estos pacientes tienen un - inicio súbito de enfermedad poliarticular, en articulaciones - tanto pequeñas como grandes. La artritis temprana se correla-ciona significativamente con enfermedad grave de múltiples sistemas y, la presencia o desarrollo de aneurismas de la arteria-

coronaria. El análisis del líquido sinovial revela la presencia de líquido macroscópicamente purulento con reacción inflamatoria intensa. El recuento de leucocitos en el derrame articular muestra un promedio de 135,000 por mm^3 y puede alcanzar hasta 350,000 mm^3 . Hay predominio de polimorfonucleares. En la mayoría (dos terceras partes) de los pacientes artríticos, la enfermedad articular se inicia en el período subagudo o de convalecencia, desarrollando afectación de las articulaciones de sostén y distribución oligoarticular. Las articulaciones son de temperatura normal pero sorprendentemente tumefactas.

La incapacidad del niño para deambular puede ser ocasionada por artritis, edema de los pies o, poco frecuentemente, por miositis. El examen físico puede revelar tumefacción articular, sensibilidad dolorosa o limitación del movimiento. La afectación de las articulaciones metatarsofalángeas pueden causar dificultades en la ambulación de puntitas. Los niños pueden negarse a caminar para el examinador. La debilidad proximal puede indicar un caso raro de miopatía, pero la afectación de la articulación de la cadera puede causar suficiente dolor como para provocar el rechazo a la elevación de la extremidad inferior extendida, con o sin resistencia. El examen articular debe repetirse varias veces por varias semanas ya que puede desarrollarse artritis tardía hasta cuatro semanas después del inicio. Típicamente se afectan las articulaciones grandes que sostiene peso, especialmente las rodillas. La afectación puede ser unilateral o bi

lateral.

Otro rasgo constante de esta tercera fase es la trombocitosis, con cifras plaquetarias que oscilan entre 500,000 y 3 millones/mm³. La trombocitosis se detecta con escasa frecuencia en la primera semana de la enfermedad, surgiendo habitualmente en la segunda semana, y alcanzando su nivel máximo en la tercera, con una posterior normalización gradual, y termina al mes de su instauración, en los casos no complicados. Las cifras de plaquetas máxima medio, alcanzado en la segunda semana de la enfermedad; es de aproximadamente 700,000/mm³. No existen diferencias en la supervivencia de plaquetas autólogas etiquetadas con Cr entre casos con la enfermedad y controles; tampoco se ha demostrado correlación alguna entre los trombocitosis y la agregación plaquetaria acelerada; esta última se ha observado en pacientes con enfermedad de Kawasaki durante los primeros días de la enfermedad, persistiendo durante 10 a 12 meses tras su instauración. Esta agregación plaquetaria ha sido inducida por el difosfato de adenosina, epinefrina, fibrinógeno y colágeno. La administración de 2 a 3 mg/kg/24 h de flurbiprofén por vía oral durante cuatro o más semanas, iniciando su administración a los 10 ó 20 días después de la instauración de la enfermedad de Kawasaki, ha mostrado que bloquea la agregación plaquetaria, observándose un fenómeno de rebote con la supresión del fármaco. La aspirina y el dipiramol también impiden la agregación plaquetaria.

Durante el curso de la enfermedad de Kawasaki, se han descrito incrementos en el nivel de fibrinógeno y prolongación del tiempo parcial de tromboplastina. El exámen de médula ósea pone de manifiesto una cifra y morfología normales de megacariocitos. El resto del examen medular óseo suele ser normal, aunque se han detectado en ocasiones hiperplasias mieloides y eritroides asociadas a una anemia hemolítica masiva. La tercera fase se caracteriza por una normalización gradual. Pueden observarse líneas de Beau (deprecciones transversas en uñas de los dedos de manos y pies) y alopecia durante varias semanas a meses después de la recuperación. Se han observado artritis y artralgias recurrentes crónicas, seis semanas después de la instauración de la enfermedad, pero éstas podrían representar casos erróneamente diagnosticados de artritis reumatoide juvenil o de alguna otra enfermedad.

En una minoría de los casos se identifica una cuarta fase. Esta se caracteriza por la evidencia de un proceso inflamatorio evolutivo que surge una vez que la enfermedad inicial típica ha completado su curso. La fiebre puede persistir o recurrir, la electrocardiografía puede persistir alterada y el recuento leucocitario, la velocidad de sedimentación globular, la proteína C-reactiva y la alfa-2-globulina pueden persistir elevadas. Esta cuarta fase a menudo evoluciona desde las fases más precoces, pero puede surgir clínicamente como una recurrencia. Se sospe -

cha que esta cuarta fase guarda relación con una vaculitis subaguda y un incremento en la incidencia de muertes de causa cardíaca.

Por analogía con otras enfermedades, puede existir enfermedad de Kawasaki moderada e incluso asintomática. Sin embargo, dado que no existen rasgos de laboratorio que confirmen el síndrome es necesario cumplir con los criterios diagnósticos como orientación. La comprensión de todo el espectro de la enfermedad y de los distintos procesos patológicos potenciales, esperan el descubrimiento de una prueba diagnóstica.

COMPLICACIONES

Cardiovasculares

Las complicaciones más graves de la enfermedad de Kawasaki son las cardiovasculares. Estas incluyen aneurismas de las arterias coronarias y, ocasionalmente, de otras arterias medianas (especialmente de las arterias braquiales) ruptura aneurismática, hemopericardio, trombosis coronaria, miocarditis, derrame pericárdico, taponamiento cardíaco, arritmias y afección valvular. Se ha especulado que algunos de los casos de hipertensión renovascular y de "moyamoya" podrían atribuirse a esta enfermedad, pero hasta la fecha no se han establecido relaciones claras entre la enfermedad de Kawasaki y tales afecciones.

En el Japón, se realizó un estudio angiográfico coronario en 63 pacientes consecutivos con enfermedad de Kawasaki. En busca de complicaciones, poniéndose de manifiesto anomalías cardiacas en 20 (31%). Trece (21%) presentaron aneurismas coronarios. Al realizar el seguimiento de 12 de éstos mediante angiografía seriada durante 6 a 12 meses, se produjo la regresión de 10 de ellos (83%), pero, de ellos, sólo en cinco la angiografía se normalizó por completo. Los otros cinco presentaron estenosis coronaria, tortuosidad, irregularidades vasculares o desarrollo de circulación colateral. En consecuencia, de los 63 pacientes consecutivos no seleccionados, se detectaron anomalías residuales tras seis meses de instauración de la enfermedad en el 8% (51)

Por otro lado Kato (32) acumuló datos de 713 pacientes a quienes se le realizó un estudio angiográfico del primer al tercer mes después del inicio de la enfermedad. De estos 713 casos el 23% tuvieron aneurismas coronarios (161 casos). De 128 pacientes quienes tuvieron aneurismas coronarios durante la fase aguda de la enfermedad, un seguimiento angiográfico reveló normalización con desaparición de los aneurismas en 73 pacientes (57%). La regresión de los aneurismas parece tomar lugar primariamente durante los primeros seis meses a dos años después de la fase aguda de la enfermedad. En los restantes 55 casos las anomalías persistieron incluyendo aneurismas, estenosis, obstrucción e irregularidades de las paredes arteriales.

Masato (42) demostró ecocardiográficamente la presencia de aneu

rismas coronarios en 34 de 186 pacientes que padecieron la enfermedad de Kawasaki entre 1979 y 1983. Los aneurismas fueron confirmados por una angiografía coronaria selectiva en 27 pacientes y en el examen postmortem en uno de ellos. Los 27 sobrevivientes fueron seguidos aproximadamente durante 15 meses, durante los cuales recibieron una dosis de 5 a 10 mgs/kg de aspirina diariamente. Se observó una regresión y resolución de los aneurismas por ecocardiografía en 18 pacientes y se confirmó mediante angiografía en 14 de ellos.

En los Estados Unidos, la enfermedad cardíaca se produce en por lo menos 30% de los pacientes con Kawasaki. En el período agudo puede presentarse como miocarditis, pericarditis, disfunción valvular, insuficiencia mitral, infarto miocárdico ó muerte súbita o por trombosis coronarias. A principios del decenio de 1970, el índice de mortalidad por Kawasaki en Japón era cercano al 3%. En 1982, el índice de mortalidad en ese país fue del 0.2%, computado en estudios epidemiológicos estandarizados. No puede asegurarse si esta mejoría se debe principalmente a la inclusión de casos más leves, gracias a un mejor reconocimiento de la enfermedad, a cambios en el tratamiento, como el uso casi universal de salicilatos, o a medios más agresivos para detectar y tratar las complicaciones cardíacas, pues todos estos factores han surgido desde la segunda mitad de los años 70. El índice de mortalidad en Estados Unidos no puede computarse con precisión debido a que no hay una supervisión nacional vigente.

La insuficiencia cardíaca puede ser causada por miocarditis, -- pericarditis, endocarditis (en la etapa aguda) ó en infarto car diaco masivo en el período tardío, ya que la insuficiencia pue- de tener manifestaciones sùtiles se recomienda practicar exáme - nes clínicos repetidos.

La miocarditis es clínicamente evidente en 20 a 30% de los ca - sos en la etapa aguda. En un estudio notable en el cual se prac - ticó biopsia durante la angiografía se demostró la presencia -- de inflamación en el 100% de 201 pacientes. La miocarditis y -- la fibrosis miocárdica fueron muy prominentes (5 de 10) y se de tectó necrosis colicuativa en 2 de 10 pacientes en una serie de necropsias. Todos estos pacientes también tenían afectada las - arterias coronarias. Así mismo se detectó hipocinesia generali - zada sin prueba electrocardiográfica de infarto miocárdico y re - lacionada con miocarditis. (27)

Hasta en un 60% de pacientes con Kawasaki hay cambios leves al electrocardiograma, observándose principalmente prolongación del intervalo PR y cambios inespecíficos en las ondas ST y T que - tienen poco que ver con la evolución subsecuente de la enferme - dad o con el desarrollo de las anomalías de las arterias -- coronarias.

Hay cierta dificultad para establecer el diagnóstico definitivo de miocarditis con una confiabilidad razonable en la práctica -

clínica: la mayoría de los niños tienen fiebre alta, son notablemente irritables y tienen taquicardia, frecuentemente asociada a ritmo de galope. El crecimiento del corazón apreciado a la radiografía de tórax, signos clínicos por insuficiencia cardíaca y las anomalías al ECG, son todos sugestivos de miocarditis. Muy pocas veces las enzimas miocárdicas, se encuentran elevadas confirmando la observación patológica de que la afectación miocárdica obedece más a infiltración inflamatoria, que a miólisis, como sucede en la mayor parte de los casos de miocarditis viral. La miocarditis es un problema que normalmente se encuentra en las etapas aguda o subaguda temprana. La pericarditis también ocurre durante estas etapas de la enfermedad. El derrame es debido a miopericarditis y se resuelve espontáneamente sin llegar a la constricción. (27)

El infarto miocárdico se ve pocas veces en la etapa aguda, presentándose usualmente durante la etapa subaguda o aun meses después de la iniciación. Algunas manifestaciones clínicas, como vómitos, palidez, disnea, dolor torácico, dolor abdominal y anomalías al ECG (por ejemplo, ondas Q profundas y cambios en las ondas ST-T) y elevación de las enzimas del músculo cardíaco, son completamente distintas a las observadas en miocarditis. (32)

La insuficiencia mitral puede ser causada por infiltración inflamatoria de la válvula (endocarditis) o disfunción de los mús

culos papilares. Se observa en 10% de los pacientes con Kawasaki. Se presenta comúnmente en la etapa aguda o subaguda y no necesariamente se asoma a lesiones coronarias. La insuficiencia aórtica se produce tardíamente en el curso de la enfermedad en 5% de 131 pacientes estudiados por ecocardiografía Doppler y está relacionada con lesiones coronarias. Se piensa que la insuficiencia aórtica es causada por endocarditis concomitante o por extensión del proceso inflamatorio a la aorta. (19)

Las alteraciones de la arteria coronaria consisten en dilatación aneurismática y estenosis. Las características clínicas que alertan al médico sobre las lesiones coronarias que complican el curso del síndrome de Kawasaki se han clasificado como definitivas o probables. Los criterios definitivos incluyen: choque cardiogénico, soplo sistólico apical y hallazgos ECG de infarto miocárdico y cardiomegalia manifiesta. Casi todos los pacientes con estas anomalías graves tienen enfermedad coronaria. Los signos probables de la presencia de lesión coronarias incluyen: varón menor de un año de edad, fiebre prolongada, tonos cardíacos distales, elevación de las enzimas cardíacas y prolongación del intervalo PR. (5) Sin embargo, éstas son sólo pautas generales debido a que pueden estar presentes en más de 70% del síndrome de Kawasaki en grupos con o sin aneurismas.

Bien que se estudien por medio de angiografía o bien procedimientos incruentos con ecocardiografía, los estudios en pacientes no

seleccionados demuestran aneurismas de la arteria coronaria en 20% dentro de los dos primeros meses de la iniciación. La frecuencia de aneurismas coronarios es mayor entre los menores de un año de edad (0.6 meses > 50%, 0.1 años > 30%). Hicks (27) describe 691 casos de Kawasaki, a quienes se les realizó angiografía y se detectaron anomalías en 153 (22%) pacientes, incluyendo 138 aneurismas y 25 lesiones estenóticas. Un estudio paralelo demostró que los pacientes tratados con esteroides tuvieron una frecuencia significativamente mayor de aneurismas.

Se utilizan estudios incrementos como ECG, ecocardiografía bidimensional, pruebas de esfuerzo y centellografía con talio. A la ecocardiografía bidimensional se diagnostica el 92% de los aneurismas coronarios documentados a la angiografía. Sin embargo, la ecocardiografía tiene un valor limitado en la evolución de cambios en arterias coronarias derechas y para localizar aneurismas periféricos y lesiones estenóticas. No obstante, como casi todos los pacientes con aneurismas periféricos tiene también aneurismas centrales y bilaterales, la ecocardiografía detecta a casi todos los pacientes con enfermedad coronaria aguda. Debe practicarse semanalmente durante las primeras cuatro semanas de la enfermedad.

Por otro lado se ha demostrado que la dilatación coronaria se detecta primero alrededor de los 10 primeros días de la enfermedad.

y el nivel máximo de la frecuencia de dilatación coronaria de los aneurismas se produce dentro de las cuatro primeras semanas. Múltiples estudios han demostrado la reducción significativa del tamaño de los aneurismas después de la quinta semana de la enfermedad. (32) La disponibilidad de la ecocardiografía bidimensional ha eliminado la necesidad de practicar otras pruebas y mediciones clínicas para "predecir" el riesgo de aneurisma coronario, porque su presencia o ausencia puede detectarse directamente de una manera simple, no invasiva. La disponibilidad de la ecocardiografía también ha reducido la necesidad de procedimientos invasivos como la angiografía coronaria (27).

Entre las indicaciones de la angiografía selectiva se cuentan:

- 1) Antecedentes clínicos que sugieran isquemia.
- 2) Insuficiencia mitral persistente.
- 3) Calcificación coronaria observada a la radiografía de tórax.
- 4) Aneurisma coronario persistente a la ecocardiografía repetida.

La mayoría de los niños con aneurisma coronario muestra regresión en un plazo de seis meses a dos años. Masato (42) concluye que a la edad mayor de un año al inicio de la enfermedad, el sexo femenino, y la morfología fusiforme de los aneurismas, son factores significativos a favor de la regresión de los aneurismas de las arterias coronarias.

Los aneurismas de otras arterias (axilares, ilíacas, subescapulares, renales y cerebrales) se han detectado durante o después de la enfermedad aguda, al examen físico o a la angiografía. En su mayor parte son lesiones insidiosas que constituyen un hallazgo incidental al examen físico. Se ha comunicado un caso de accidente vascular cerebral causado por oclusión de las ramas angular y temporoccipital de la arteria cerebral media derecha. Se han producido muertes tardías por hemorragia masiva ocasionados por ruptura de un aneurisma, como ocurrió en un caso del H.I.M. en 1967, (3) pero son sumamente raras. La angiografía en el seguimiento de los aneurismas periféricos demuestran regresión parcial o total, sin desarrollo de lesiones estenóticas (32).

La oclusión coronaria produciendo la muerte por infarto miocárdico ocurre en menos del 1% de los pacientes y es más común en los períodos subagudo o de convalecencia, ya que 85% de las muertes se producen entre los días 10 y 40 de la enfermedad. Puede producirse infarto miocárdico varios meses o años después de iniciado el síndrome de Kawasaki. La trombólisis intracoronaria con urocinasa se ha usado en Japón y puede indicarse ocasionalmente en casos de infarto miocárdico en evolución en un niño sujeto a observación estrecha.

La iniciación temprana de la terapéutica con aspirina continúa -- siendo la base del tratamiento para evitar la trombosis y desarrollo de cardiopatía isquémica. Es probable que algunos pacientes -

con Kawasaki tengan arterias lesionadas permanentemente, ya que se ha documentado la aparición de cambios crónicos que simulan la aterosclerosis prematura (27).

Otros investigadores han observado la incidencia de aneurismas periféricos incluida la aorta y las arterias cerebrales, vertebrales, subclavias, axilares, ilíacas internas comunes y externas y renales. En la mayoría de los casos, los aneurismas periféricos se asociaban con aneurismas coronarios. Los aneurismas axilares (a menudo bilaterales, pulsátiles y palpables) parecen ser especialmente frecuentes. (51)

OTRAS COMPLICACIONES.

Otra complicación bien conocida de la enfermedad de Kawasaki es el desarrollo de un hidrocolecisto durante la segunda fase de la enfermedad. Sudleson (68) la reconoce como una de las causas de crisis abdominal que ocurre en niños con síndrome de Kawasaki: -- presenta 17 pacientes que desarrollaron esta complicación concluyendo que, el hidrocolecisto se asocia a inflamación en el síndrome de Kawasaki. En algunos niños, la adenitis mesentérica ha sugerido la posibilidad de una compresión nodal en el "porta hepatis", pero en otros pacientes sometidos a la laparotomía no se han identificado anomalías macroscópicas y los cortes histológicos de la vesícula biliar y los conductos biliares extrahepáticos

han manifestado solo inflamación inespecífica. La incidencia de -
afectación vesical tampoco ha sido determinada. Hasta hace poco,
lo frecuente de esta complicación no se había apreciado, y es -
probable que muchos casos no fueran diagnosticados.

Algunos casos de enfermedad de Kawasaki previamente descritos, ---
asociados a dolor abdominal intenso, ictericia, e íleo, podrían -
explicarse sobre la base de la afectación de la vesícula biliar, -
aunque el íleo puede producirse sin enfermedad biliar identifica-
ble y en casos no complicados son frecuentes las elevaciones de
transaminasas (pero no de bilirrubina). Se ha detectado líquido =
en la cavidad peritoneal con y sin afectación de la vesícula bi -
liar. Los niños con hidrocolecisto generalmente presentan dolor -
abdominal, distensión y una masa palpable blanda en el cuadrante-
superior derecho. El diagnóstico puede llevarse a cabo mediante
ultrasonografía. En la mayoría de los niños se ha producido la re
solución espontánea, aunque alguno de ellos ha requerido la lapa-
ratomía.

Se han descrito otras complicaciones con menor frecuencia. Estas -
complicaciones incluyen la otitis purulenta estéril y la otomas -
toiditis, derrames pleurales, gangrena de dedos de manos y pies,
infartos renales, nefritis y nefrosis, ataxia, encefalopatía, pa-
rálisis del nervio facial, hemiparesia y evidencia de embolia ce-
rebral, aneurismas cerebrales y hemorragia subaracnoidea, así co-
mo pancreatitis (67). No consideradas como complicaciones, pero-

frecuentemente detectadas en el curso de la enfermedad, están las artralgias y las artritis, meningitis aséptica, irritabilidad atribuida a afectación del SNC, diarrea, meatitis, uretritis e íleo. Como en todo niño pequeño con fiebre elevada de cualquier causa, pueden ocurrir convulsiones febriles.

DIAGNOSTICO Y DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Los criterios diagnósticos del Centro de Control de Enfermedades de Atlanta (cuadro 2), fueron elaborados posteriormente a los establecidos por Kawasaki. Debe recordarse que los criterios diagnósticos de cualquier enfermedad se establecen dentro de los límites del interés por detectar todos los casos verdaderos (sensibilidad) y la necesidad de excluir todos los casos falsos (especificidad). Aunque tales criterios son necesarios con fines epidemiológicos, el clínico debe verlos únicamente como orientadores.

El diagnóstico de la enfermedad de Kawasaki se basa exclusivamente en los hallazgos clínicos llevando a cabo un diagnóstico de exclusión. Puede establecerse en general un diagnóstico seguro si se cubren cinco de los seis principales criterios y se descartan enfermedades similares.

El diagnóstico puede resultar difícil cuando no están presentes todos los criterios en el momento del primer contacto. El desarrollo de estos signos durante un período de años y el patrón clíni-

co generalmente regular, conducen en última instancia a un diagnóstico seguro sobre bases clínicas. Es posible que los lactantes menores de seis meses de edad ocasionalmente no cubran con todos los criterios definidos (6). En ausencia de signos patognómicos clínicos o de laboratorio, continúa siendo extremadamente difícil diagnosticar las formas incompletas, leves ó atípicas (60, 65).

Las comunicaciones de presentación atípicas del síndrome de Kawasaki y complicaciones graves son motivo de gran preocupación. Por ejemplo se ha comunicado un caso de aneurisma aórtico e infarto miocárdico en una niña de dos años de edad con fiebre prolongada, que sólo mostraba tres de los criterios. Casos mortales con vasculitis general intensa, que conducen a gangrena periférica e infarto miocárdico, se han comunicado pocas veces en niños con criterio incompleto para el diagnóstico. Es necesario aplicar un criterio amplio y ocasionalmente vigilar a un niño como "caso posible" con evaluaciones clínicas y cardíacas repetidas; sin embargo, en la mayor parte de los casos, los criterios diagnósticos son claramente identificables y puede establecerse un diagnóstico definido del Síndrome de Kawasaki.

El diagnóstico diferencial de la enfermedad de Kawasaki es muy amplio (cuadro 3). Incluye la roseola infantil, también asociada con fiebre elevada y erupción, predominantemente en lactantes. Únicamente la observación continuada diferenciará estas dos en -

tidades, dado que sus cursos son diferentes. La artritis reumatoide juvenil de instauración aguda puede ser especialmente difícil de diferenciar y en el grupo de edades inferiores se tratará también de un diagnóstico de exclusión. En la enfermedad de Kawasaki no se detectan anticuerpos antinucleares, aglutinación de partículas de látex, ni los fenómenos de las células LE, pero están frecuentemente ausentes en niños pequeños con artritis reumatoide juvenil. Es especialmente importante descartar la meningococcemia y otras septicemias que puedan presentarse como una erupción polimorfa o urticarial, así como la fiebre de las Montañas Rocosas y otras rickettsiosis. La infección estreptocócica puede descartarse únicamente mediante cultivo faríngeo y serología. Esta constituye una consideración diagnóstica crucial en niños con intervalo PR prolongado y evidencia de carditis. La leptospirosis puede ser especialmente difícil de descartar como posibilidad diagnóstica. La rubéola suele excluirse sobre bases clínicas y epidemiológicas, y la rubéola atípica mediante la anamnesis y la edad del paciente. Otras posibilidades que requieren de exclusión son; el síndrome estafilocócico de piel escaldada, el sarampión, la infección por virus de Epstein-Barr, la infección por enterovirus (especialmente virus Echo), toxoplasmosis, lupus eritematoso sistémico y los síndromes de Reiter, de Behcet y la acrodinia. El síndrome de Shock tóxico debe ser excluido particularmente en mujeres adolescentes y adultas jóvenes. También deberán considerarse las reacciones medicamentosas y el síndrome de Stevens-Johnson, puesto que en este caso el tratamiento

mediante esteroides es beneficioso. El síndrome de Giannotti -- (acrodermatitis papular infantil asociada a la presencia de antígeno de la hepatitis B), puede confundir durante las fases incipientes.

La trombocitosis, de cierta utilidad diagnóstica en la enfermedad de Kawasaki, generalmente no surge hasta la segunda semana. La incidencia de trombocitosis en la mayoría de las enfermedades consideradas en el diagnóstico diferencial, aun no ha sido establecida.

TRATAMIENTO

Para que surja una terapéutica eficaz para la enfermedad de Kawasaki es necesario que se dilucide su etiología y patogenia. En el momento actual, el tratamiento debe considerarse como un plan terapéutico grueso tendiente a:

- 1) Establecer el diagnóstico y eliminar otros padecimientos tratables.
- 2) Proporcionar cuidado general de sostén dirigido a reducir las molestias.
- 3) Terapéutica antiinflamatoria.
- 4) Terapéutica antiplaquetaria.
- 5) Evaluación repetida para detectar complicaciones como cardiopatía, disfunción valvular, arritmias y artritis.

- 6) Estudio sistemático de la enfermedad, para detectar la aparición de aneurismas.
- 7) Provisión de vigilancia a largo plazo, en especial para los niños con aneurismas coronarios persistentes.

Quando los pacientes son manejados durante la primera semana de enfermedad (la etapa febril aguda) se considera conveniente hospitalizarlos con objeto de facilitar las pruebas diagnósticas y la exclusión de bacteremia y otras infecciones tratables. La hospitalización proporciona un período de observación que permite apreciar la intensidad de la enfermedad en el caso particular y extender educación a los padres.

Hicks (27) considera que en ocasiones la hospitalización no es obligatoria y los pacientes pueden ser tratados en la consulta externa durante todo el transcurso de su enfermedad. Las pruebas iniciales de laboratorio incluyen cultivos de sangre y de otro tipo, análisis de orina, biometría completa y cuenta de plaquetas, medición de los reactantes de fase aguda, velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva y alfa-1 antitripsina, pruebas de función hepática, electrocardiograma, radiografía de tórax y ecocardiografía bidimensional.

Aunque los antibióticos no han resultado eficaces, pueden no ser prudente suprimirlos durante las fases iniciales, cuando el diagnóstico todavía no se ha establecido con firmeza. En el Japón y-

en los Estados Unidos, se han empleado los corticoesteroides sin efectos beneficiosos claros. Excepto por el posible uso en el paciente poco común con gangrena periférica inminente, los corticoesteroides no se utilizan en la terapéutica habitual de la enfermedad de Kawasaki. Existen estudios que han demostrado que el -- uso crónico de corticoesteroides se relaciona con un aumento en la frecuencia de aneurismas coronarios. Por otro lado el uso de corticoesteroides se ha asociado con un aumento en los índices -- de mortalidad. Por tanto, los estudios controlados indican que los corticoesteroides están contraindicados en el tratamiento ordinario de pacientes con la enfermedad de Kawasaki.

Una vez hecho el diagnóstico de la enfermedad de Kawasaki, cuando el paciente está febril, se establecen una posología antiinflamatoria estándar de aspirina por vía bucal en cuatro dosis - divididas, a una dosis de 100 mg por kilo día, logrando una concentración media de salicilato de alrededor de 18 mg/dl 48 a 72- horas después de instituido el tratamiento. Se han visto pacientes con concentraciones extremadamente reducidas de salicilato - (< 10 mg por dl) y niños que han desarrollado concentraciones-tóxicas (> 25 mg por dl) con esta dosis. Una vez que la fiebre se ha controlado por dos a tres días, se reducen bruscamente la aspirina a dosis de 5 a 10 mg por kg por día (de media a una tableta de 80 mg una vez al día) y se continúa esta dosis hasta - que la velocidad de sedimentación globular ha retornado a lo normal o, indefinidamente se han formado aneurismas. (27).

Aunque el uso generalizado de salicilatos combinado con técnicas de estrecha vigilancia, se asocian con una disminución de la mortalidad en el Japón, hasta el momento no existe demostración alguna de su eficacia para alterar la patología básica del síndrome de Kawasaki. Se ha demostrado que las dosis antiinflamatorias de aspirina reducen la duración media de la fiebre si se administran durante la primera semana de la enfermedad. Teóricamente, - dosis antiinflamatorias de aspirina (80-120 mg/kg/día) pueden - ejercer algún efecto sobre la vasculitis aguda intensa; sin embargo, el único efecto definitivo cuantificable es la reducción de la duración de la fiebre. Las dosis altas de aspirina no han sido parcialmente eficaces en mejorar la artritis de la fase aguda, ni de su prevención en la fase subaguda.

Teóricamente, las dosis bajas de aspirina son más eficaces en la prevención de la agregación de plaquetas y la formación de trombos intravasculares. Además, inhiben totalmente la síntesis del tromboxano en las plaquetas, agregador potente, pero no impiden la síntesis endotelial de prostaciclina, que es un antagonista del tromboxano. Las dosis elevada de aspirina inhiben la producción tanto de tromboxano como de prostaciclina. Es por esta razón que las dosis bajas de aspirina (5-10 mg/kg/día) son teóricamente preferibles durante el período de trombocitosis e hipercoagulabilidad. La terapéutica con dosis bajas pueden continuarse por un período prolongado con riesgo menor de complicaciones por salicilato, incluyendo el peligro de la inducción del Síndrome de Reye.

Por otro lado, Jacobs (31) menciona que aunque durante la fase aguda de esta enfermedad, el tratamiento con dosis altas de aspirina no es muy popular en el Japón, ya que estudios realizados por ellos mismos no han demostrado que la instauración temprana de esta terapéutica prevenga la formación de aneurismas u otras alteraciones coronarias; él continua recomendando el uso de la aspirina a dosis suficiente, basándose en las siguientes observaciones: 1) La aspirina puede acortar la duración de la fiebre y síntomas menores. 2) Los aneurismas y secuelas han sido correlacionados con la duración de la fiebre y severidad de los síntomas. 3) La aspirina puede reducir las alteraciones en la arteria coronaria y las secuelas si se empieza tempranamente.

Dado que la presencia de múltiples picos febriles o fiebre prolongada son factores de alto riesgo para la formación de aneurismas, la administración de aspirina después de la tercera semana del inicio de la enfermedad a dosis anticoagulante de 8 mg/kg/día, puede administrarse por tres semanas más; en caso de que la cuenta de plaquetas se encuentre cerca del millón se puede adicionar Dipyridamol a 1-2 mg/kg/día, dividido en tres dosis; esta terapéutica es seguida hasta que las siguientes condiciones son reestablecidas. 1) Normalización del Ecocardiograma bidimensional así como del Electrocardiograma. 2) Cuenta normal de plaquetas. 3) Examen físico normal. Estos parámetros retornan usualmente a la normalidad alrededor de dos meses, en pacientes que no desarrollarán complicación alguna.

Por otro lado, Jacobs (31) menciona que aunque durante la fase aguda de esta enfermedad, el tratamiento con dosis altas de aspirina no es muy popular en el Japón, ya que estudios realizados por ellos mismos no han demostrado que la instauración temprana de esta terapéutica prevenga la formación de aneurismas u otras alteraciones coronarias; él continua recomendando el uso de la aspirina a dosis suficiente, basándose en las siguientes observaciones: 1) La aspirina puede acortar la duración de la fiebre y síntomas menores. 2) Los aneurismas y secuelas han sido correlacionados con la duración de la fiebre y severidad de los síntomas. 3) La aspirina puede reducir las alteraciones en la arteria coronaria y las secuelas si se empieza tempranamente.

Dado que la presencia de múltiples picos febriles o fiebre prolongada son factores de alto riesgo para la formación de aneurismas, la administración de aspirina después de la tercera semana del inicio de la enfermedad a dosis anticoagulante de 8 mg/kg/día, puede administrarse por tres semanas más; en caso de que la cuenta de plaquetas se encuentre cerca del millón se puede adicionar Dipyridamol a 1-2 mg/kg/día, dividido en tres dosis; esta terapéutica es seguida hasta que las siguientes condiciones son reestablecidas. 1) Normalización del Ecocardiograma bidimensional así como del Electrocardiograma. 2) Cuenta normal de plaquetas. 3) Examen físico normal. Estos parámetros retornan usualmente a la normalidad alrededor de dos meses, en pacientes que no desarrollarán complicación alguna.

Por otro lado Yuhei (72) demostró que la ingesta oral de aspirina por tiempo prolongado en pacientes con enfermedad de Kawasaki a una dosis de 1-2 mg/kg/día efectivamente inhibe la síntesis del tromboxano A₂, y suprime la agregación plaquetaria de la misma manera que a la dosis de 5-10 mg/kg/día, sin interferir con la producción de prostaciclina en el endotelio de los vasos sanguíneos. Sin embargo nuevos estudios controlados son necesarios para aclarar si es efectivo o no este régimen terapéutico, para reducir la aparición tardía de complicaciones en el Síndrome de Kawasaki.

La aplicación de dosis altas de Gamaglobulina Intravenosa (IVGG) ha sido ensayada durante los últimos diez años. A principios -- de los ochentas, en Japón se empezó a tratar a niños con enfermedad de Kawasaki en fase aguda con IVGG, en un estudio abierto no controlado, basado en la hipótesis de que, 1) Los complejos inmunes circulantes conteniendo antígenos pequeños de huésped son importantes en la patogénesis del Síndrome de Kawasaki. 2) La inmunoglobulina exógena bloquea los receptores y previene el depósito de tales complejos. Se observaron ciertos beneficios con esta terapéutica, y se organizó un estudio controlado multicéntrico. En 1984, se reportaron los resultados de este estudio, comparando los resultados ecocardiográficos en 45 pacientes con Kawasaki, tratados con solamente aspirina (30 mg/kg/día), contra 40 pacientes tratados con la misma dosis de aspirina más IVGG (400 mg/kg/día) por cinco días. Esta dosis de IVGG fue elegida porque aparentemente los beneficios no fueron tan satisfactorios

en un estudio preliminar en donde se utilizaron 100 mg/kg/día. - Se encontró que 19 de 45 (42%) del grupo de aspirina, y de 6 de 40 (15%) del grupo de aspirina más IVGG, desarrollaron anomalías de la arteria coronaria dentro de los 30 días de iniciada la enfermedad. Se demostró así que la terapia con IVGG, suprime los signos clínicos y de laboratorio de la inflamación y más importante es rápidamente efectiva previniendo el desarrollo de anomalías de la arteria coronaria. El mecanismo por el cual la IVGG reduce la inflamación y previene el desarrollo de anomalías de las arterias coronarias permanece actualmente desconocido. (49)

Se han realizado diversos estudios, tratando de probar la efectividad de la aplicación de la IVGG en pacientes con enfermedad de Kawasaki, llegándose a la conclusión de que mientras no se descubre la etiología específica del síndrome, se deberá seguir lo recomendado por el grupo de estudio multicéntrico de gamaglobulina: Todos los niños diagnosticados con Kawasaki, dentro de los primeros diez días del inicio de la fiebre, deberán recibir grandes dosis de IVGG tan tempranamente como sea posible.

Por otro lado, Westphalen (71) describe el manejo de un paciente con Kawasaki, a base de infusión de prostaglandina E-1; tras haber desarrollado una complicación rara de la enfermedad: - una isquemia severa periférica de ambas manos, causada por vasculitis de arterias pequeñas y medianas. El paciente, un varón de 5 meses, presentaba un compromiso vascular de ambas manos. El -

tratamiento inicial fue a base de aspirina (10 mg por kilo día)- como agente antitrombótico; al no haber mejoría 18 horas después se decidió el uso de protaglandina E-1 a la dosis inicial de 0.007 ug/kg/minuto, incrementada a 0.021 ug/kg/minuto. Cuatro horas posterior al inicio de la administración de la PGE1 se observó una dramática mejoría de la circulación de ambas manos. El seguimiento posterior del paciente, mostró secuelas menores en la mano izquierda, en tanto que la mano derecha se recuperó completamente. Se reconfirma la acción de la PGE-1, como potente vasodilatador e inhibidor de la agregación plaquetaria, y que su uso intravenoso, puede ser útil para evitar las secuelas a largo plazo en pacientes con la enfermedad de Kawasaki que presentan complicaciones vasculares periféricas.

Aunque no se dispone todavía de una terapéutica verdaderamente eficaz, hay grandes posibilidades de que un tratamiento inmunológico sea beneficioso. Cuando el agente causante de la enfermedad se descubra, se dispondrá de métodos preventivos y terapéuticos más eficaces.

PRONOSTICO

El pronóstico de los pacientes con enfermedad de Kawasaki es bueno en general. Muchos pacientes se recuperan completamente y retornan a sus actividades normales. Debe considerarse el espectro clínico y la historia natural de la enfermedad.

Las complicaciones cardíacas que se presentan durante la fase aguda de la enfermedad pueden tener secuelas significativas, hasta en un 25% de los niños desarrollan aneurismas si estos no son tratados con gammaglobulina. Cerca del 2% de los pacientes muere súbitamente durante el curso de la enfermedad. Casi el 50% de las muertes ocurre en la fase aguda (días 0-9); y es generalmente causada por miocarditis o inflamación del sistema de conducción AV. Durante la fase subaguda, ocurren el 20% de las fatalidades, por ruptura aneurismática, enfermedad isquémica, miocarditis, o por lesiones del sistema de conducción. Treinta y siete por ciento de las muertes ocurren durante la fase de convalecencia, usualmente por enfermedad isquémica cardíaca. Las muertes también pueden ocurrir por isquemia miocárdica o ruptura del aneurisma muchos años después de la resolución de la enfermedad.

Cerca del 2% de los niños tienen aneurismas residuales, estenosis de la arteria coronaria u obstrucción. Puede haber además regurgitación de la mitral o evidencia de infarto miocárdico.

Todavía no es posible predecir con toda certeza que pacientes -- evolucionaron pobremente. Sin embargo, Marato (41) describe el - baremo de Asai que son ciertas características que deben tomarse en cuenta como factores de riesgo en estos pacientes, a cada ca- racterística se le asigna una puntuación y de acuerdo a esto se - valora el riesgo de formación de aneurismas; concluyéndose que en los centros con escasas posibilidades técnicas se debe de em- -- plear este Baremo de Asai, o el criterio de persistencia de la - fiebre por más de 14 días para detectar a los pacientes de alto- riesgo y evacuarlos a hospitales especializados (cuadro No. 4).

Cuadro No. 1 Patología del Síndrome de Kawasaki

ESTADIO I (Duración de la Enfermedad, menor de 10 días)
Perivasculitis Aguda de las Arterias Coronarias
Angiitis microvascular de las Arterias Coronarias y Aorta.
Pancarditis e inflamación pericárdica, miocárdica y endo-
cárdica.
Inflamación del Sistema de conducción Atrio-Ventricular.

ESTADIO II (Duración de la enfermedad, de 12-28 días)
Panvasculitis aguda de las Arterias Coronarias.
Presencia de aneurismas en la Arteria Coronaria.
Obstrucción y trombosis de las Coronarias.
Inflamación miocárdica y endocárdica cada vez menos inten-
sa.

ESTADIO III (Duración de la enfermedad, de 28-54 días)
Inflamación subaguda en las Arterias Coronarias.
Presencia de aneurismas en la Arteria Coronaria.
Inflamación miocárdica y endocárdica muy disminuida.

ESTADIO IV (Duración de la enfermedad, mayor de 50 días)
Formación de escaras y calcificación en las Arterias Coro-
narias.
Estenosis y recanalización de las Arterias Coronarias.
Fibrosis miocárdica sin inflamación aguda.

Tomado de Fujiwara (17).

Cuadro No. 2 Criterios Diagnósticos para el Síndrome de Kawasaki

- A. Fiebre de 5 ó más días de duración.
- B. Presencia de cuatro de las siguientes cinco condiciones:
1. Inyección conjuntival bilateral.
 2. Cambio*(s) en las mucosas de vías respiratorias inferiores, incluyendo inyección faríngea, labios inyectados, labios secos y fisurados y lengua en frambuesa.
 3. Cambio*(s) en las extremidades, incluyendo edema periférico eritema periférico, descamación generalizada y descamación-periungueal.
 4. Exantema, predominante en tronco; polimorfo pero no vesicular.
 5. Linfadenopatía cervical.
- C. Los cambios no pueden explicarse por otros procesos reconocidos.
-

Nota: Estos Criterios diagnósticos son establecidos por el Centro de Control de Enfermedades (CDC).

* Un criterio es suficiente para establecer el diagnóstico.

Tomado de Nihill (51)

Cuadro No. 3 Diagnóstico diferencial de la Enfermedad de Kawasaki.

TIPO DE ENFERMEDAD	CONDICION(S) RELACIONADAS
INFECCIOSAS	Infección estreptocócica (Fiebre - Escarlatina, Fiebre Reumática). <i>Leg</i> <i>tospirosis</i> . Síndrome de piel escaldada por esta filococo. Meningococemia y otras septicemias.
RICKETSIAS	Fiebre Exantemática de las Montañas Rocosas, tífus, etc..
VIRALES	Rubeola y Rubeola congénita. Roseola Infantil Enterovirus (especialmente echovirus). Mononucleosis Infecciosa.
PARASITARIAS	Toxoplasmosis.
AUTOINMUNES ALERGICAS	Síndrome de Stevens-Johnson. Artritis Reumatoide Juvenil. Síndrome de Reiter. Lupus Eritematoso Sistémico. Alergia a drogas.
TOXICAS	Acrodinia.

Tomado de Bligard (5).

Cuadro No. 4 Baremo para valorar el riesgo de presentar aneurismas en la Enfermedad de Kawasaki.

	Puntos	
	2	1
Sexo		Varón
Edad		Menor de un año.
Duración de la fiebre	16 días	14 - 15 días
Doble pico febril	Presente	
Exantema		Presente
Hemoglobina menor de 10 g/dl		Presente
Leucocitosis	30,000	26-30,000
Velocidad sedimentación (VSG)	100	60 - 100
Duración de la VSG o PCR	30 días	
Doble pico de VSG o PCR	Presente	
Cardiomegalia		Presente
Arritmia		Presente
Relación Q/R En I-II-III	Presente	
Infarto	Presente	
Recurrencia		Presente
0-5 puntos = 6% aneurismas coronarios		
5-8 puntos = 27% aneurismas coronarios		
8 puntos = 44% aneurismas coronarios		

Tomado de Maroto E. (41).

B I B L I O G R A F I A

- 1.- Adler RO, Boxtein DM, Schaff PA y col. Metallic mercury vapor poisoning simulating mucocutaneous lymph node syndrome. *J Pediatr* 1982; 101: 967-968.
- 2.- Arevalo A, Vizcaino A, Rodríguez López AM. Enfermedad de Kawasaki (EK) experiencia de 12 casos. En: Resúmenes de comunicaciones libres del XVI Congreso Nacional de Cardiología. *Arch Inst Cardiol Mex* 1989; 59:223.
- 3.- Arroyave HC, Quiroga ZG, Gordillo PG. Poliarteritis nodosa. *Bol Med Hosp Inf Mex* 1967; 24: 549-559.
- 4.- Bell MD, Morens Holman Ry col. Kawasaki syndrome in the United States *Am J Dis Child* 1983; 137: 211-224.
- 5.- Bligard Carey A., Kawasaki disease and its diagnosis. *Pediatr Dermatol* 1987; 4: 275-284.
- 6.- Burns JC, Wiggins JW, Warren HT y col. Clinical spectrum of Kawasaki disease in infants younger than 6 months of age. *J Pediatr* 1986; 109: 759-763.
- 7.- Burns JC, Globe MP, Clarke SH y col. Coagulopathy and platelet activation in Kawasaki syndrome: Identification of patients at high risk for development of coronary artery aneurysms. *J Pediatr* 1984; 105: 206-211.
- 8.- Caron Gordon A. Kawasaki disease in an adult. *JAMA* 1980; 243:430.

- 9.- Carter RF, Haynes ME, Norton JM. Rickettsia-Like bodies - and splenitis in Kawasaki disease. Lancet 1976; 2: 1254-1255.
- 10.- Cook AM, Heureux PM. Radiographic findings in the mucocutaneous lymph node syndrome. Am J Roentgenol 1979; 132: 107-109.
- 11.- Damiano AM, Zulaica DM, Cuadrado EM. Immunologic findings - in Kawasaki disease Ann Intern Med 1981; 94: 138-139.
- 12.- Della PG, Alberti AH. Kawasaki disease in Europe. Lancet - 1977; 1: 797-798.
- 13.- Everett ED. Mucocutaneous lymph node syndrome (Kawasaki, - disease) in adults. JAMA 1979; 242: 542-543.
- 14.- Feigin RD, Karyl SB. Treatment of Kawasaki syndrome. N. -- Engl J Med 1986; 315: 388-390.
- 15.- Fink CW. A perineal rash in Kawasaki disease. Pediatr Infect Dis J 1983; 2: 140-141.
- 16.- Fujimoto TM, Kato HM, Ichiose EN y col. Immune complex - and mite antigen in Kawasaki disease. Lancet 1982; 2: 980-981.
- 17.- Fujiwara HM, Hamashima YM, Pathology of the heart in Kawasaki disease. Pediatrics 1978; 61:100-107.
- 18.- Fujiwara HM, Kao T, Shimizu JD y col. Microorganism in the heart in Kawasaki disease. Lancet 1983; 2: 620-621.

- 19.- Fukiko IC, Nunzia SF, Allen ME y col. Coronary artery involvement in Kawasaki syndrome in Manhattan New York: Risk factors and role of aspirina. Pediatrics 1987; 80: 828-835.
- 20.- Fujusko KD, Nakano HD, Shinomiya KM y col. High-Dose Intra venous gammaglobulina for Kawasaki disease. Lancet 1984; - 2:1055-1058.
- 21.- Furusco KD, Sato K, Soeda TM. High-dose intravenous gamma-- globulin for Kawasaki disease. Lancet 1983; 2:1359.
- 22.- Germain BM, Moroney JM, Guggino GD y col. Anterior uveitis in Kawasaki Disease. J.Pediatr 1980; 97: 780-781.
- 23.- Glanzer JD, Galbraith W. Jacobs JM. Kawasaki disease in a 28 year-old-man JAMA 1980; 244:1604-1606.
- 24.- Hamashima Y., Kishi K., Tasaka K. Rickettsia-like bodies - in infantile acute mucocutaneous lymph node syndrome. Lancet 1973; 2: 42.
- 25.- Herold BC, Todd BA, Arroyave C y col. Cryoprecipitates in Kawasaki syndrome: association with coronary artery aneurysms. Pediatr Infect Dis J 1988; 7:255-258.
- 26.- Jewitt CJ. Case of Kawasaki disease. Br Med J 1977; 1: - 883-884.
- 27.- Hicks RS, Melish ME. Síndrome de Kawasaki. En: Clínicas pediátricas de Norteamérica. Interamericana McGraw-Hill 1986; 5: 1205-1229.

- 28.- Hirhoisa KD, Osamu IM, Teiji AK. Kawasaki disease: cardiac problems and management. *Ped in Rew* 1988; 9: 209-217.
- 29.- Hirohisa KD, Soichiro KM. Guideline for treatment and management of cardiovascular sequelae in Kawasaki. *Acta Paediatr Jpn* 1987; 29: 109-114.
- 30.- Ishii AD, Yatani TM, Kato HM, y col. Mite fauna, house-dust, and Kawasaki disease. *Lancet* 1983; 2: 102-103.
- 31.- Jacobs Jerry C. Management strategies in Kawasaki disease. *Pediatr Ann* 1986; 15: 621-627.
- 32.- Kato HM, Ichinose ED. Cardiovascular involvement in Kawasaki disease. *Acta Paediatr Jpn* 1984; 26: 132-145.
- 33.- Kato HM, Inoue OM, Koga YD y col. Variant strain of *Propionibacterium acnes*: a Clue to the Aetiology of Kawasaki-disease. *Lancet* 1983; 2: 1383-1387.
- 34.- Kato SM, Imura M, Tsuji K y col. HLA antigens in Kawasaki-disease. *Pediatrics* 1978; 61: 252-255.
- 35.- Katsunori T, Kusakawa S. Long-term prognosis of giant coronary aneurysm in kawasaki disease: an angiographic study. *J Pediatr* 1987; 111: 705-710.
- 36.- Kawasaki T, Kosaki F, Okawa S y col. A new infantile acute febril mucocutaneous lymph node syndrome (MLNS) prevailing in Japan. *Pediatrics* 1974; 54: 271-276.
- 37.- Kikuta H. Mizuno F. Osato. T. Kawasaki disease an unusual-primary infection with Epstein-Barr virus. *Pediatrics* 1984; 73:413-414.

- 38.- Krowchuk D, Bass J. Kawasaki disease with an exanthem limited to the diaper area. *Am J Dis Child* 1988; 142: 1136-1137.
- 39.- Lee TC, Vaughan D. Mucocutaneous lymph node syndrome in young adult. *Arch Intern Med* 1979; 139: 104-105.
- 40.- Levin MM, Levinsky RM, Dillon MI y col. Platelet immune complex interaction in pathogenesis of Kawasaki disease and childhood polyarteritis. *Br Med J* 1985; 290: 1456-1460.
- 41.- Maroto E, Rodríguez JC, García DD y col. Evaluación cardiológica de la enfermedad de Kawasaki: protocolo de estudio. *Rev Esp Cardiol* 1987; 40:327-332.
- 42.- Masato TM, Mason WI, Lewis A. Regression of coronary aneurysms in patients with Kawasaki syndrome. *Circulation* 1987; 75: 387-393.
- 43.- Mason WI, Jordan SM, Sakai R. y col. Lack of effect of gamma-globulin infusion on circulating immune complexes in patients with Kamasaki syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 1988; 2: 94-99.
- 44.- Melish ME, Hicks RS, Larson EM. Mucocutaneous lymph node syndrome in the United States. *Am J Dis Child* 1976; 130: 599-607.
- 45.- Melish ME. Kawasaki syndrome: A new infectious disease, -- *J Infect Dis* 1981; 143:317-324.
- 46.- Milgrom HM, Palmer ER, Slovin SU y col. Kawasaki disease in a healthy young adult. *Ann Intern Med* 1980;92:467-470.

- 47.- Milgrom HM, Palmer ER, Slovin SU. Toxic shock syndrome or Kawasaki disease. *Ann Intern Med* 1981; 94:138.
- 48.- Morens DE, Brien RO. Kawasaki disease in the United States *J. Infect Dis* 1978; 137: 91-93.
- 49.- Newburger JA, Masato TA, Burns JA y col. The Treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. *N Engl-J Med* 1986; 315:341-347.
- 50.- Nunzia FA, Fukiko IC, Engle MA. Detection and management of cardiac involvement in the Kawasaki syndrome. *Pediatr Ann* 1987; 16: 639-643.
- 51.- Nihill MI, Feigin RA, Gruber RE y col. Kawasaki disease. -- En: Feig-n RD, Cherry JD, ed. *Textbook of Pediatric Infectious Disease*. 2a. Edición. Filadelfia: WB Saunders Company: 1987: Vol. II: 2137-2164.
- 52.- Ohga KA, Yamanaka RE, Kinumaki HI. Kawasaki disease and rug shampoo. *Lancet* 1983; 1:930.
- 53.- Orloski PE, James PA, Mercer RO. Urine mercury levels in Kawasaki disease. *Pediatrics* 1980; 66: 633-636.
- 54.- Patriarca PE, Rogers MA, Morens DE. Kawasaki syndrome: -- Association with the application of rug shampoo. *Lancet* -- 1982; 2: 102-103.
- 55.- Reller MA, Cristofaro JO, Schwartz DA. Coronary aneurysms in a patient with atypical Kawasaki syndrome and a streptococcal infection. *Pediatr Cardiol* 1984; 5: 205-207.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

79

- 56.- Roberts BA, Fetterman GE. Polyarteritis nodosa in infancy. *J Pediatr* 1963; 63:519-529.
- 57.- Rodriguez RS. Síndrome linfomucocutáneo. *Boi Med Hosp Infant. Mex* 1977; 34: 53-57.
- 58.- Towley AN, González CF, Shulman ST. Kawasaki syndrome. *Rev Infect Dis* 1988; 10:1-15.
- 59.- Rowley AN, Shulman ST. What is the status of intravenous gamma-globulin for Kawasaki syndrome in the United States and Canada. *Pediatr Infect Dis J* 1988; 7: 463-464.
- 60.- Rowley AN, González CF, Gidding SA y col. Incomplete Kawasaki disease with coronary artery involvement. *J. Pediatr* 1987; 110:409-413.
- 61.- Sato KA, Ouchi KA, Taki ME. *Yersinia pseudo-tuberculosis* infection in children, resembling izumi fever and Kawasaki syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 1983; 2: 123-126.
- 62.- Sasson LA, Kore GI, Rowe RI. Kawasaki disease: Review of factors for coronary aneurysms. *J Pediatr* 1986; 108:388-392.
- 63.- Schaar DA, Bell DA. Kawasaki syndrome in two cousins with parainfluenza virus infection. *Am J Dis Child* 1982; 136:554-555.
- 64.- Schuh SU, Laxer RO, Smallhorn JE. Kawasaki disease with atypical presentation. *J. Infect Dis* 1988; 7: 201-203.

- 65.- Shaw KA, Avner JE, Chin AL. Atypical presentation of Kawasaki disease with early development of giant coronary aneurysms. *J Pediatr* 1989; 114: 605-606.
- 66.- Seyedabadi KA, Howes RI, Yazdi MA. Parotitis associated with Kawasaki syndrome. *Pediatric Infect Dis* 1987; 6: 223.
- 67.- Stoler JO, Biller JE, Grand RI. Pancreatitis in Kawasaki disease. *Am J Dis Child* 1987; 141:306-308.
- 68.- Suddleson ED, Reid BA, Woolley MO y col. Hydrops of the gallbladder associated with Kawasaki syndrome. *Pediatr Surg* 1987; 22: 956-959.
- 69.- Tood JJ. Mucocutaneous lymph node syndrome (Kawasaki disease) in adults *J A M A* 1980; 245: 1631.
- 70.- Urbach N, McGregor RO, Malatack JE. Kawasaki disease and perineal rash. *Am J Dis Child* 1988; 142:1174-1176.
- 71.- Wesphalen MA, McGrath NI, Kelly WI. Kawasaki disease with severe peripheral ischemia: Treatment with prostaglandin E-1 infusion. *J Pediatr* 1988; 112:431-433.
- 72.- Yuhei HA, Ichumura TO, Tasaki HA. Studies on effect of long-term use of low dose aspirin in Kawasaki disease. *Acta Paediatr Jpn* 1988; 30: 63-67.
- 73.- Zimmerman SS. Síndrome de Kawasaki. En: Zimmerman SS, ed. *Cuidados intensivos y urgencias en Pediatría*. 1era. Ed. Interamericana McGraw-Hill 1988 523-529.