



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

Enfermedad de Kawasaki. Revisión de la literatura de las características generales y manifestaciones orales.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

DIANA KAROLINA LÓPEZ GARCÍA

TUTOR: Mtra. CARLA MONSERRAT RAMÍREZ MARTÍNEZ

Cd. Mx.

2020



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

AGRADECIMIENTOS

A mi familia, mis papás, mi hermano y mi tía Mary, sé que no he sido suficientemente agradecida y que estas palabras no alcanzan a agradecer por todo lo que han hecho por mí y para mí, gracias a ustedes he llegado hasta donde estoy y todos mis logros son y serán para ustedes, les dedico esta tesina que es el fruto de nuestro esfuerzo en conjunto, los amo infinitamente y agradezco a Dios por regalarme esta familia, siempre seré su niña que los amara y los apoyara.

A mi mamá, Carolina, a quien admiro, respeto y adoro, por ser el mejor ejemplo que he tenido, por toda la fortaleza que representas para mí, por tu entrega con nuestra familia, por toda tu comprensión, paciencia y eterno amor que me has dado día con día, sin ti nada de esto hubiera sido posible.

A mi papá, Miguel, por su infinito amor demostrado en todos los sacrificios que ha hecho para que nuestra familia este bien, porque a pesar de lo difícil que ha sido estar lejos es la mayor prueba de amor hacia nosotros, por siempre sacarnos una sonrisa con tus ocurrencias, por todo el apoyo y el impulso que me has dado para lograrlo todo.

A mi hermano Aldo, por ser mi compañero de vida, por ser mi confidente y cómplice desde siempre, por ser el mejor regalo que me ha concedido la vida y que con el solo hecho de saber que siempre estaremos juntos me ha hace la persona más feliz y por seguir superando cualquier cosa a tu lado.

A mi tía Mary, mi tía favorita quien siempre ha estado al pendiente de mí, por su amor y apoyo incondicional, por sus consejos, por su cariño y por brindarme siempre una sonrisa, por formar parte de todos mis éxitos y fracasos, por ser una inspiración y siempre permanecer a mi lado.

A mi mejor amiga, Natalia, por formar parte del mejor team, por ser mi compañera de aventuras, por estar siempre conmigo en las buenas y en las malas, por todas las risas, por los grandes recuerdos que hemos formado juntas durante 8 años, por la gran complicidad que tenemos y que nadie entiende y que dure para siempre.

A mi amigo adolescente, Andrés, por ser la otra parte fundamental de este team, por siempre estar ahí para mí, por entender todos mis chistes y por siempre sacarme una sonrisa, por cuidarme y por entenderme, por aconsejarme y por estos años de brindarme tu amistad incondicional.

A mi compañera de todo este camino, la mejor amiga que me ha regalado la carrera, Vanessa, estoy completamente agradecida porque nuestros caminos se encontraran y compartir tantas experiencias contigo y lograr juntas esta meta más porque sin tu apoyo y compañía todo habría sido más difícil.

A Ingrid y a Cecilia, las amigas que tuve la fortuna de conocer en mi último año, mis compañeras de servicio y de risas, porque gracias a ellas y al café de las mañanas compartido todo era más sencillo.

A mi compañera de todo este camino, la mejor amiga que me ha regalado la carrera, Vanessa, estoy completamente agradecida porque nuestros caminos se encontraran y compartir tantas experiencias contigo y lograr juntas esta meta más porque sin tu apoyo y compañía todo habría sido mas difícil.

A la UNAM y a la Facultad de Odontología por haberme permitido formar parte de esta institución y brindarme todas las oportunidades y herramientas para alcanzar este logro, por abrirme las puertas y ayudarme a cumplir este sueño.

A mi tutora la Mtra. Carla Monserrat Ramírez Martínez por su apoyo incondicional en este proceso, quien, con su conocimiento, su dirección y su enseñanza permitió el desarrollo de este trabajo, por regalarme su tiempo para impulsarme a lograrlo y por ser mi guía en todo momento. Es una excelente persona y estoy agradecida por haberla conocido.

Al seminario de Medicina Bucal y la coordinadora de este, la C.D. María Eugenia Rodríguez Sánchez por ser un impulso y un apoyo en esta última etapa de mi formación académica.

A Dios por permitirme llegar hasta este momento, por el plan de vida que tiene para mí, por ser un motivo para lograrlo todo, con él todo será posible.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	7
2. OBJETIVOS.....	8
2.1. General.	
2.2. Específicos.	
3. ANTECEDENTES.....	9
4. MARCO TEÓRICO	
4.1. Generalidades del sistema circulatorio.....	15
4.1.1. Características anatómicas.....	16
4.1.2. Características histológicas.....	19
4.2. Generalidades del sistema inmune.....	23
4.2.1. Inmunidad adaptativa.....	25
4.2.2. Órganos linfoides.....	26
4.2.3. Mecanismos de tolerancia central y periférica.....	30
4.2.4. Respuesta inmune humoral y MHC.....	35
4.2.5. Vías del complemento.....	37
4.2.6. Respuesta inmune celular.....	39
4.2.7. Características de la autoinmunidad.....	43
4.2.8. Tipos de hipersensibilidad.....	45
4.3. Enfermedad de Kawasaki.....	47
4.3.1. Definición.....	47
4.3.2. Epidemiología.....	47
4.3.3. Etiología.....	52
4.3.4. Patogenia.....	56

4.3.5. Cuadro clínico.....	63
4.3.6. Manifestaciones bucales.....	69
4.3.7. Manifestaciones clínicas extraorales.....	70
4.3.8. Diagnóstico.....	80
4.3.8.1 Métodos auxiliares de diagnóstico.....	82
4.3.8.2 Diagnóstico diferencial.....	90
4.3.9. Tratamiento.....	92
4.3.10. Pronóstico.....	99
5. CONCLUSIONES.....	107
6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	110

1. INTRODUCCIÓN.

La enfermedad de Kawasaki descrita originalmente por el pediatra Tomisaku Kawasaki en 1967, sigue siendo de origen desconocido, a pesar de las teorías sobre la EK la etiología sigue sin identificarse. Es una enfermedad que presenta un cuadro clínico principalmente febril, es una vasculitis multisistémica que se manifiesta afectando a las arterias coronarias, que puede llevar al desarrollo de complicaciones cardíacas como formación de aneurismas coronarios, miocarditis, pericarditis, lesiones valvulares e infarto del miocardio.

En la actualidad la EK es la principal causa de cardiopatía adquirida en niños, de esta afirmación proviene la relevancia de esta enfermedad.

La ausencia de pruebas de laboratorio específicas hace que el diagnóstico sea de tipo clínico.

Los avances importantes en la atención clínica han reducido la tasa de mortalidad y la gravedad de la enfermedad vascular, han ayudado a definir la historia natural y el pronóstico a largo plazo, y han aumentado el interés en la genética de la susceptibilidad en varias poblaciones. Los datos sugieren que cuando los pacientes ingresan en la fase temprana de la enfermedad y reciben tratamiento adecuado, se evitan las lesiones cardíacas permanentes. Los casos de EK se observan en todo el mundo, pero la enfermedad sigue sin diagnosticarse ni tratarse de manera suficiente en la mayoría de las áreas con baja prevalencia y en lugares donde se diagnosticó recientemente por primera vez. Más recientemente, se propusieron nuevos tratamientos con esteroides y agentes antiinflamatorios para aquellos casos de EK que no responden al tratamiento clásico.

2. OBJETIVOS.

2.1 General

Analizar la EK realizando una revisión bibliográfica de sus características generales, así como de sus manifestaciones bucales.

2.2 Específicos

Comprender los mecanismos biológicos involucrados en el desarrollo de la EK.

Relacionar los mecanismos biológicos involucrados en el desarrollo de la EK con las manifestaciones clínicas presentadas.

3. ANTECEDENTES.

Entre los años 1960 y 1970 se describió simultáneamente tanto en Japón como en Estados Unidos la enfermedad de Kawasaki (EK), el origen de este descubrimiento continúa siendo desconocido, planteándose diferentes posibilidades.^{1,2} Una de ellas es que la EK fue una nueva enfermedad que emergió en Japón diseminándose a occidente a través de Hawái, en donde la enfermedad prevalecía en niños asiáticos. Otra teoría afirma que la EK y la periarteritis nodosa infantil (IPN) formaban parte de un espectro de una misma enfermedad, y que hubo confusión del cuadro clínico de la EK con el diagnóstico de otras enfermedades, como la escarlatina durante la era preantibiótica.^{1,3}

El 1961 el pediatra Tomisaku Kawasaki observó la enfermedad por primera vez en el Hospital de la Cruz Roja en Tokio. El paciente era un niño de 4 años que ingresó al hospital presentando fiebre, adenopatía cervical, erupción cutánea, congestión conjuntival, alteraciones en labios y boca, ictericia, anemia hemolítica y descamación. Fue dado de alta a los 41 días, considerándose una enfermedad de etiología desconocida, benigna, autolimitada y sin secuelas.¹ Un año después Kawasaki vio su segundo caso, hasta entonces comenzó a creer que todas las manifestaciones clínicas se debían a una nueva entidad que no se había descrito anteriormente en Japón.²

En 1962 en una reunión de la Asociación Japonesa de Pediatría en Chiba, el pediatra Kawasaki catalogó los primeros 7 casos que diagnosticó como una nueva entidad bajo el nombre de síndrome de fiebre no escarlatina con descamación.²

En 1963 el Dr. Takajiro Yamamoto acudió como profesor visitante al Hospital Cornell de Nueva York, fue ahí que observó a un paciente con el complejo de signos y síntomas de EK. Debido a las experiencias anteriores de Yamamoto en Japón pudo reconocer la enfermedad.²

En 1964, el Dr. Kawasaki acumuló 22 casos clínicos, los cuales presentó como síndrome ocular mucocutáneo (MCOS) en la reunión anual del grupo de pediatría del este de Japón.²

En 1965 el Dr. Norobu Tanaka, que en ese entonces era el jefe del departamento de patología del Hospital de la Cruz Roja de Tokio realizó una autopsia a un niño con diagnóstico de MCOS, descubriendo trombosis de la arteria coronaria.^{2,3} Tanaka, por lo tanto, fue el primer patólogo en reconocer las complicaciones cardíacas graves y a veces fatales de EK. Sin importar la evidencia que arrojó esta autopsia los médicos seguían sin relacionar la existencia entre MCOS y las complicaciones cardíacas fatales que presentaba esta enfermedad.³

A partir de 1967 el conocimiento de la enfermedad fue progresando rápidamente. Las publicaciones del Dr. Kawasaki tenían cierto escepticismo en cuanto a si sus casos estaban revelando una nueva enfermedad o simplemente era alguna variante de una enfermedad ya existente, como la fiebre escarlatina, el síndrome de Stevens-Johnson o eritema multiforme. Hubo más informes sobre casos de otros médicos japoneses de lo que entonces era conocido como MCOS, que no coincidían exactamente con los criterios diagnósticos del Dr. Kawasaki, pero en la actualidad estos coinciden con los datos clínicos de EK.^{2,3}

En 1968 el Dr. Yamamoto realizó varias publicaciones sobre las características de MCOS y sobre la presencia de compromiso cardíaco en niños que tenían diagnóstico de síndrome de ganglio linfático mucocutáneo, ahora conocido como EK.^{1,4} En el mismo año el Dr. Yamamoto también publicó una serie de casos de EK, en donde de 23 pacientes, 11, que representaban el 48%, reportaban anomalías electrocardiográficas, estableciéndose que la afectación cardíaca era un hecho común en esta enfermedad.¹

La controversia e interés acerca de MCOS llevaron a la creación de un grupo de investigación y a la primera encuesta nacional de síndrome de ganglio linfático mucocutáneo apenas 3 años después de los primeros trabajos del Dr. Kawasaki. Esta encuesta fue apoyada por el Ministerio de Salud de Japón y dirigida por el Dr. Itsuzo Shiguematsu. Se envió un cuestionario a los hospitales de niños con los criterios de diagnóstico de Kawasaki y fotografías con las características clínicas principales. Esta encuesta también contenía preguntas sobre las complicaciones cardíacas que eran encontradas.⁵ La primera encuesta nacional respaldó la descripción del Dr. Kawasaki de una nueva entidad clínica y hubo una gran y sorprendente prevalencia para una entidad no reconocida aún, de 415 hospitales se reportaron 3140 casos durante la década comprendida entre 1961 y 1970.³

El Dr. Kawasaki publicó su serie de 50 pacientes en un periódico sobre alergia, con apoyo del Dr. Fumio Kosaki, jefe del Departamento de Pediatría en Red Cross Hospital, sus publicaciones giraban en torno al vínculo de esta nueva enfermedad con la afectación cardíaca que presentaba.²

El interés por esta nueva enfermedad fue creciendo en América del Norte y Europa, aunque la investigación no fue tan extensa como en Japón, la oportunidad para que existieran reuniones entre los investigadores era muy limitada. La revisión de las investigaciones y los hallazgos patológicos de los casos diagnosticados como periarteritis nodosa infantil (IPN) en América del Norte y los casos fatales de la EK en Hawái y Japón confirmaron que eran indistinguibles pero diferentes de la periarteritis nodosa adulta o clásica.³

Hasta 1970 fue posible arrojar nuevos datos sobre las secuelas cardíacas de EK.^{2,3} El periodo de 1970 a 1984 tuvo un gran auge en cuanto a investigación en Japón, que estaba teniendo una incidencia de EK cada vez mayor; llegó la ecocardiografía no invasiva que permitía la detección y monitoreo de anomalías coronarias. Gracias a ello existió un descubrimiento más completo de la historia natural de la enfermedad, así como el hallazgo de que

los aneurismas coronarios ocurren en el 20-25% de los pacientes y los aneurismas periféricos en el 5% de los pacientes. Los médicos y científicos japoneses comenzaron a realizar reuniones de investigación periódicamente y comenzaron con colaboraciones. Debido a la utilidad de las dosis antiinflamatorias de aspirina en la fiebre reumática aguda, esta terapia se convirtió en estándar para la EK.^{3,6,7}

A principios de la década de 1970, la Dra. Marian Melish, especialista en enfermedades infecciosas pediátricas, y la Dra. Raquel Hicks, reumatóloga pediátrica, que eran miembros del Departamento de Pediatría de la Universidad de Hawái comenzaron a ver niños con un cuadro inusual de fiebre, erupción cutánea y membranas de moco rojo, estaban desconcertadas por esta enfermedad que ocurrió predominantemente entre niños asiáticos.^{2,8,9} En el año 1970 Tanaka y colaboradores, establecieron el vínculo entre las formas fatales de IPN y las formas severas de la EK, considerándolas diferentes manifestaciones de una misma enfermedad.⁹

En abril de 1971, la Dra. Eunice Larson, patóloga pediátrica en un Hospital en Honolulu, realizó una autopsia a un bebé japonés de 10 meses de edad que murió a causa de trombosis de la arteria coronaria después de la resolución de una enfermedad desconocida que más tarde sería definida como EK.^{1,3} Este caso fue diagnosticado retrospectivamente como EK en 1973, cuando la Dra. Larson consultó al Dr. Benjamin Landing, su ex mentor y patólogo en jefe en el Hospital de Niños de Los Ángeles; que recientemente había regresado de un viaje a Tokio, donde había aprendido de la EK y había realizado revisiones histológicas de pacientes con diagnóstico de arteritis. Landing revisó las diapositivas de Hawái y reconoció los cambios patológicos de EK.²

El número relativamente pequeño de médicos e investigadores interesados en la EK en América del Norte y Europa estaban aislados y no eran plenamente conscientes del progreso que se llevaba a cabo en Japón.³

En 1976, los aspectos clínicos y patológicos de EK en los pacientes asiáticos que residían en Hawái fueron publicados.² La similitud entre EK e IPN fue inmediatamente evidente para estos patólogos.^{2,6}

En 1977, en el Boletín Médico del Hospital Infantil de México, el doctor Romeo S Rodríguez¹⁰ informó del primer caso de dicha enfermedad. Desde ese entonces hasta el 30 de abril de 2015 se han acumulado 919 casos debidamente registrados en publicaciones médicas.^{9,11}

En el año 1978 se publicaron en Estados Unidos por parte del Centro de Control y Prevención de Enfermedades, los criterios diagnósticos de la EK, modificando los originales del Dr. Kawasaki.⁸ Después de la publicación de la eficacia de la inmunoglobulina de uso intravenoso (IGIV) para el tratamiento de púrpura trombocitopénica idiopática, se comenzó a utilizar en Japón este régimen terapéutico para la EK.^{1,3}

En 1984 se organizó el Primer Simposio Internacional de EK (IKDS), que se celebró en Hawái. Los miembros del contingente de los Estados Unidos organizaron el primer ensayo multicéntrico de Estados Unidos sobre la eficacia de la IGIV en el tratamiento de EK en esa reunión. Las siguientes conferencias de IKDS se han celebrado en Asia o EU cada 3 o 4 años, más recientemente, tuvo lugar el 11º IKDS en Honolulu Hawái en febrero de 2015. En estas reuniones existen resúmenes y tienen posters de investigación y presentaciones orales con conferencias que se centran en nuevas direcciones de la EK. Las sesiones principales en el 11º IKDS fueron sobre epidemiología, genética, etiología y patogénesis, modelos animales, estudios clínicos en diagnóstico, biomarcadores, terapia, imágenes, historia natural y pronóstico a largo plazo, con conferencias invitadas sobre la realización de ensayos clínicos y una sesión sobre investigación colaborativa. La EK ahora es reconocida entre los niños de todos los grupos raciales y étnicos de cualquier continente.³

En el año 1988 la Academia Americana de Pediatría (AAP) aprobó el uso de IGIV más ácido acetilsalicílico (AAS).^{1,3}

Alrededor del año 1990 se encontró en Londres, en el hospital St. Bartholomew's, el corazón conservado de un niño de siete años que murió en el año 1870 por "hidropesía por escarlatina". El corazón presentaba tres aneurismas en las arterias coronarias con trombosis, hallazgos compatibles con EK.⁷

En el año 1993 la American Heart Association (AHA) publicó los criterios diagnósticos y una guía terapéutica de la EK.¹

Con todos los antecedentes en cuanto a la historia, ahora parece probable que la EK a veces se haya diagnosticado erróneamente como infección por sarampión, adenovirus o enterovirus en los pacientes en América del Norte. La presencia de estas condiciones confusa explica cómo la EK estaba "escondiéndose a plena vista" en América del Norte y Europa, donde sabemos que existía a partir de informes de casos fatales en el registro patológico.^{3,10}

4. MARCO TEÓRICO.

4.1 Generalidades del sistema circulatorio.

La principal lesión que se encuentra en la EK es la afectación de las arterias coronarias, debido a esto es de suma importancia conocer la anatomía del sistema circulatorio, para comprender mejor la patogenia de la enfermedad.¹²

El sistema circulatorio tiene como finalidad principal transportar la sangre con rapidez de una a otra parte del cuerpo, con la finalidad de intercambiar elementos indispensables o útiles para el organismo por elementos que deben ser eliminados o transformados, como consecuencia a esto es el encargado de llevar nutrientes y oxígeno a las células. Otras de las funciones que lleva acabo este sistema son intervenir en las defensas del organismo, regular la temperatura corporal, y transportar las excreciones de las glándulas endócrinas.^{13,14}

Este sistema está constituido por órganos tubulares que son el corazón y los vasos sanguíneos entre los que se incluyen arterias, capilares y venas, estos componentes poseen una variada constitución histológica y tienen diferentes calibres y funciones.¹³

El corazón es el órgano clave del aparato circulatorio.¹⁴ La principal función de este órgano muscular es bombear sangre a todo el cuerpo. Generalmente, late entre 60 y 100 veces por minuto, pero de ser necesario, puede hacerlo con mayor rapidez.¹³

Está situado en el tórax por detrás del esternón y delante del esófago, la aorta y la columna vertebral. A ambos lados del corazón se encuentran los pulmones (Figura 1), también descansa sobre el diafragma, que es un musculo que

separa las cavidades torácica y abdominal.¹ Se encuentra dentro de una bolsa llamada pericardio. La bolsa pericárdica tiene dos hojas, una interna que rodea la superficie cardiaca y otra externa que está fijada a los grandes vasos que salen del corazón. Entre ambas hojas existe una escasa cantidad de líquido para evitar el roce de ambas cuando el corazón late.^{12,14}

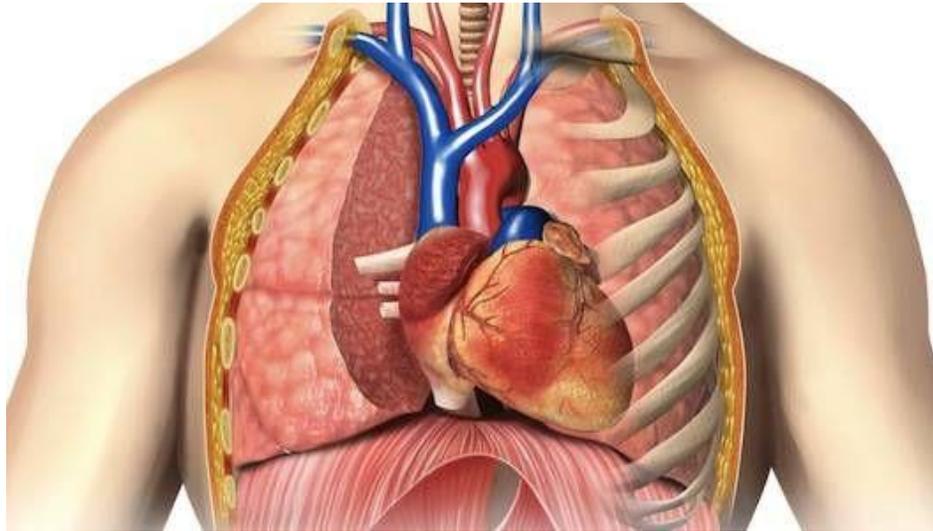


Figura 1. Ubicación anatómica del corazón.¹⁶

4.1.1. Características anatómicas.

Este órgano tiene forma de cono invertido con la punta dirigida a la izquierda. En la base de él están presentes los vasos sanguíneos que llevan y recogen la sangre. Los vasos sanguíneos que se ocupan de expulsar la sangre del corazón son la arteria pulmonar y la aorta, mientras que los vasos sanguíneos encargados de recoger la sangre al corazón son las venas cavas, que

desembocan en la aurícula derecha; y las venas pulmonares, que llevan la sangre oxigenada desde los pulmones, terminan en la aurícula izquierda.^{13,16}

Presenta una cara anterior, una posterior y dos bordes, uno derecho e izquierdo. En la superficie cardíaca se halla la grasa por la que avanzan las arterias y las venas que irrigan el corazón, es decir, las arterias coronarias, que llevan sangre al músculo cardíaco, y las venas coronarias, que la sacan.^{16,17}

Se encuentra constituido por cuatro cavidades: dos superiores y dos inferiores, así como dos en el lado derecho y dos en el izquierdo.¹ Las cavidades situadas en la parte superior se denominan aurículas, y las dispuestas en la parte inferior, ventrículos.¹⁷ Las cavidades derechas no se comunican con las izquierdas, debido a que existe un tabique muscular, llamado tabique interauricular, que estará separando ambas aurículas; el tabique que se encuentra entre ambos ventrículos se llama interventricular (Figura 2).^{18,19}

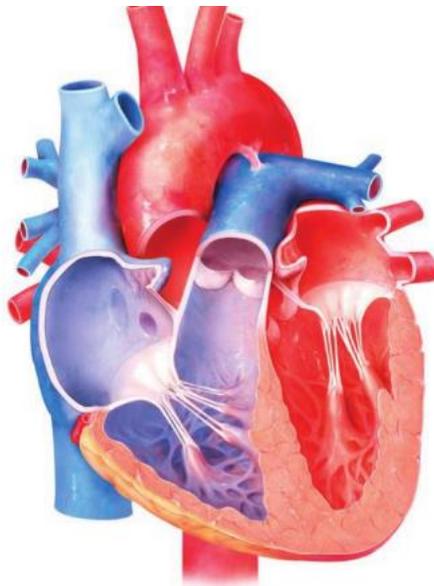


Figura 2. Cavidades del corazón.¹³

La circulación mayor o sistémica se encarga de la irrigación de los tejidos periféricos, y la circulación arterial, transporta la sangre hacia éstos. La microcirculación es el sector de los intercambios. El retorno venoso se dirige hacia el corazón derecho. La circulación menor o pulmonar permite al corazón organizar los intercambios entre el torrente sanguíneo y el aire ambiental.^{14,16} En la circulación sistémica, la sangre es bombeada por el corazón hacia el sistema arterial y luego a través de finos capilares llega al sistema venoso, que transporta la sangre de retorno al ventrículo derecho del corazón. En la circulación pulmonar, la sangre es bombeada por el ventrículo derecho y se distribuye en los pulmones para su oxigenación a través de la arteria pulmonar, y vuelve a la aurícula y ventrículos a través de las venas pulmonares (Figura 3).^{15,20}

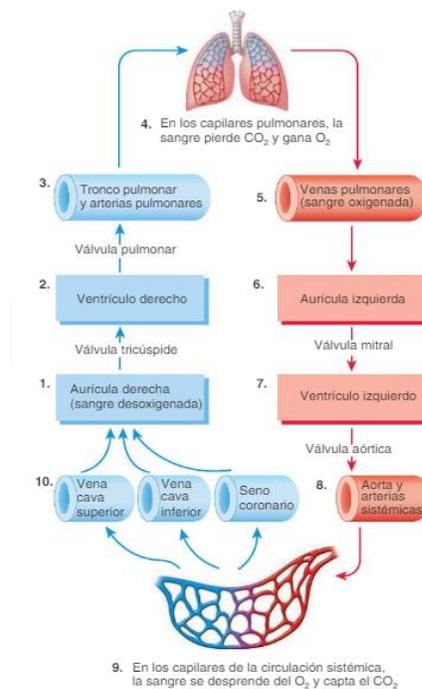


Figura 3. Circulación mayor y menor del corazón.¹⁸

4.1.2. Características histológicas.

Histológicamente en el corazón se distinguen tres capas de diferentes tejidos que, del interior al exterior se denominan endocardio, miocardio y pericardio. El endocardio se encuentra formado por un tejido epitelial de revestimiento que se continúa con el endotelio del interior de los vasos sanguíneos.¹⁴ Posteriormente se presenta la capa más voluminosa que es el miocardio, estando constituido por tejido muscular de un tipo especial llamado tejido muscular cardíaco. Y por último el pericardio que envuelve al corazón completamente.^{13,14}

Los vasos sanguíneos como las arterias, capilares y venas son los conductos musculares elásticos encargados de distribuir y recoger la sangre de todo el organismo.¹⁶

Las arterias son aquellas que salen del corazón y llevan la sangre a distintos órganos del cuerpo. Todas estas, excepto la pulmonar y sus ramificaciones llevan sangre oxigenada. Se localizan profundamente a lo largo de los huesos o debajo de los músculos.¹⁷

Existen tres tipos principales de arterias, aunque todas conducen sangre, cada tipo ejecuta funciones específicas e importantes para la cual se adapta su estructura histológica. Estas se dividen en arterias de gran calibre o elásticas, arterias de mediano o pequeño calibre, musculares o de distribución y arteriolas.^{13,17}

Histológicamente la división de la pared arterial se divide en tres tunicas (íntima, media y adventicia) esta composición es la propia de cualquier otro vaso, pero tiene relaciones relativas específicas a la función de la arteria.¹⁴

La túnica íntima es la más interna; el endotelio delimita la luz arterial por la interposición de las células endoteliales, que tienen un papel fisiológico considerable; apoyan sobre una capa subendotelial de sostén que está en contacto con la limitante elástica interna. La túnica íntima cumple tres funciones principales, su integridad estructural impide el desarrollo de reacciones de hemostasia entre la sangre circulante y los componentes parietales subyacentes, representa una superficie tromborresistente, la filtración y el transporte activo de los componentes de la sangre que nutren la túnica media y la producción de sustancias que influyen en la vasomotricidad.^{16,17}

La túnica media es gruesa contiene fibras musculares lisas, sobre todo en las pequeñas arterias y las arteriolas, que son vasos de resistencia precapilares, dichas fibras aseguran la vasomotricidad. También tiene fibras elásticas que permiten que la arteria se deforme, como ocurre en las grandes arterias como la aorta, las cuales cumplen una función de reservorio de alta presión. Además, también contiene fibras de colágeno que se oponen a los aumentos considerables de volumen. La pared arterial está compuesta por un 70% de agua. La aorta abdominal contiene un 30-45% de colágeno y un 20-40% de elastina. La relación elastina/colágeno es de 2 en la aorta abdominal y de 0,7-1,5 en los demás vasos. Cuanto más elevada es la relación, más distensible es la arteria.^{14,16}

La túnica adventicia recibe los elementos funcionales de la arteria, es decir, terminaciones nerviosas que generan la vasomotricidad y pequeños vasos que irrigan la pared. Formada por tejido conjuntivo fibrocelular, presentan una función de sostén estructural de la pared en caso de debilidad o de ausencia de túnica media (Figura 4).^{14,16}

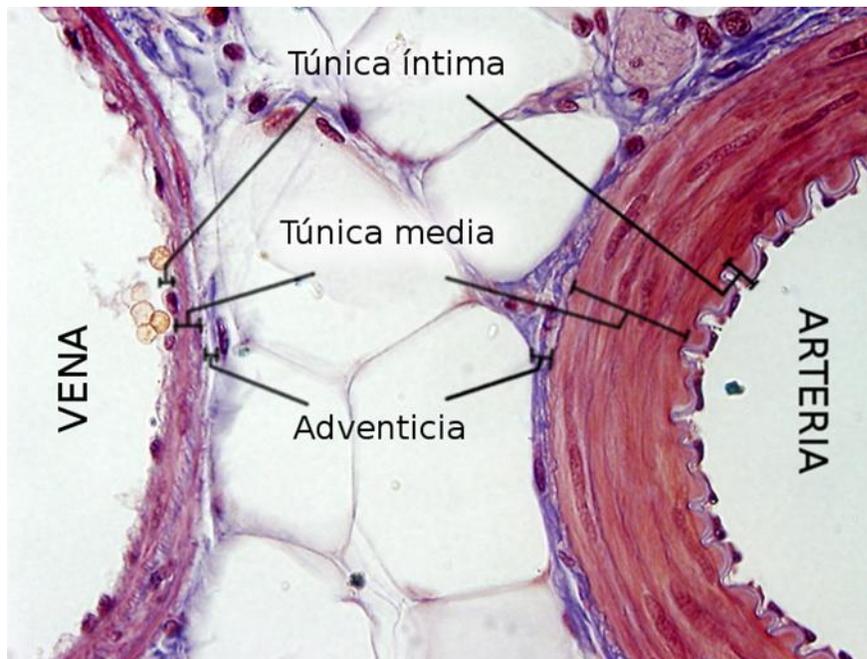


Figura 4. Histología de arterias y venas.¹⁹

Y por último las arteriolas que vuelven a ramificarse en capilares y estos al unirse nuevamente forman las venas. Sus paredes se expanden cuando el corazón bombea la sangre. A este tipo pertenecen las arterias musculares con un diámetro de $100\mu\text{m}$ o menos. En la medida que disminuye el diámetro de la arteriola, su pared se adelgaza, haciéndose menos evidentes las membranas elásticas externa e interna y disminuyendo las capas de células musculares lisas de la capa media, así como la adventicia.¹⁷

La sangre que circula por el interior del sistema vascular arterial debe llegar con menor presión al lecho capilar, ya que la pared de los capilares es muy delgada para permitir la difusión e intercambio constante con las células, tejidos y órganos, por lo que la pared muscular relativamente desarrollada de las arteriolas y su luz estrecha y angosta ofrecen notable resistencia al paso

de la sangre y permite que se generen presiones importantes en todo el árbol arterial anterior y la sangre llegue con menos presión a los capilares.¹⁸

Otro componente del sistema circulatorio son los capilares que son vasos sumamente delgados en que se dividen las arterias y que penetran por todos los órganos del cuerpo, al unirse de nuevo forman las venas.¹⁷

Los capilares son tubos endoteliales muy finos, de paredes delgadas que se anastomosan y cuya función es la de realizar el intercambio metabólico entre la sangre y los tejidos. Estos pueden disponerse en diferentes formas, según los órganos en los que se encuentren, por lo cual aparecen formando redes, haces y glomérulos.^{13,16}

Por último, están presentes las venas que son vasos de paredes delgadas y poco elásticas que recogen la sangre y la devuelven al corazón, desembocan en las aurículas.

Las propiedades estructurales de la pared de las venas dependen también de las condiciones hemodinámicas. La baja presión en ellas y la velocidad disminuida con que circula la sangre, determinan el débil desarrollo de los elementos musculares en las venas. De la misma forma, el desarrollo muscular es desigual y depende de que la sangre circule bajo la acción de la gravedad o en contra de ella. Todo esto determina diferencias estructurales.¹⁶

4.2 Generalidades del sistema inmune.

El sistema inmune, es la defensa que posee el organismo ante los ataques de microorganismos patógenos que pueden ser virus, bacterias, parásitos u hongos que ocasionan daño al organismo. Su función es, por tanto, la de detectar agentes dañinos protegiendo a las células y tejidos para su correcto funcionamiento. A través de una reacción bien organizada, el cuerpo ataca y destruye los organismos patógenos que lo invaden.²⁰

Estos agentes dañinos son los antígenos, que son sustancias extrañas que se introducen al interior del organismo provocando una respuesta inmunitaria, estimulando la producción de anticuerpos. La reacción antígeno-anticuerpo es la especificidad en la que un antígeno solo puede combinarse con el anticuerpo que lo induce a una estrecha relación.²¹ Por otro lado el sistema inmunitario, también puede, por si solo causar lesión y enfermedad tisular.²⁰

Los mecanismos de defensa contra los microorganismos se incluyen en dos categorías amplias, estos son el innato y el adaptativo. Si bien la función de ambos sistemas tanto innato como adaptativo es la de protegernos contra organismos invasores, estos difieren en ciertos aspectos particulares. El sistema inmune adaptativo requiere tiempo para reaccionar a un organismo invasor, mientras que el sistema inmune innato incluye defensas que, en su mayor parte, se encuentran presentes constitutivamente y listas para ser movilizadas durante la infección. Por otra parte, el sistema inmune adaptativo es específico para el antígeno y reacciona solo con el organismo que indujo la respuesta, y el sistema innato no es específico del antígeno y reacciona igualmente contra una variedad de organismos. Finalmente, el sistema inmune adaptativo posee memoria inmunológica, es decir, “recuerda” que previamente se ha encontrado con un agente invasor y reacciona más rápidamente a la

exposición subsecuente con el mismo organismo; en contraste, el sistema inmune innato no tiene memoria inmunológica.^{20,21,22}

El termino respuesta inmunitaria suele referirse a la inmunidad adaptativa. Aunque estas dos ramas del sistema inmune tienen distintas funciones, existe una importante interacción entre los dos sistemas, es decir, los componentes del sistema inmune innato influyen en el sistema inmune adaptativo y viceversa (Figura 5).^{22,24}

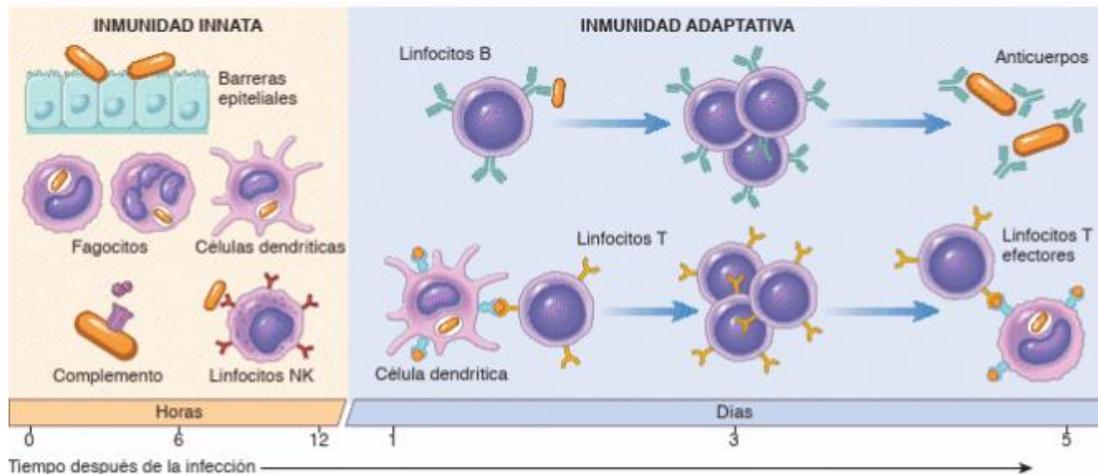


Figura 5. Inmunidad innata y adaptativa.²²

El sistema inmune innato es capaz de ejercer su acción protectora por medio de diferentes mecanismos. Éstos incluyen barreras físicas como piel y mucosas, moléculas circulantes como reactantes de fase aguda y sistema de complemento, células fagocíticas, células polimorfonucleares, natural killer, y citocinas, como interferones y factor de necrosis tumoral. Todos estos mecanismos de defensa están presentes antes de la exposición a microorganismos infecciosos u otras macromoléculas extrañas, no aumentan por tales exposiciones y no discriminan entre la mayor parte de las sustancias extrañas.^{21,22}

4.2.1 Inmunidad adaptativa

El sistema inmunitario adaptativo posee varias funciones normales. Estas son la especificidad para antígenos diferentes, la diversidad del reconocimiento antigénico, la memoria, la autolimitación, y la capacidad para diferenciar entre antígenos propios y extraños.^{22,25}

En la inmunidad específica o adaptativa los mecanismos de defensa son inducidos o estimulados por la exposición a sustancias extrañas, son específicos para distintas macromoléculas y aumentan en magnitud y capacidad defensiva con cada exposición sucesiva a una macromolécula en particular.²⁵

Existen dos tipos de inmunidad adaptativa; la inmunidad humoral, que protege contra los microorganismos extracelulares y sus toxinas, y la inmunidad celular, que es responsable de la defensa contra los microorganismos intracelulares. La inmunidad humoral esta mediada por los linfocitos B (derivados de la medula ósea) y sus productos secretados, que son los anticuerpos (llamados inmunoglobulinas), y la inmunidad celular esta mediada por linfocitos T (derivados del timo).²⁰

Los principales elementos implicados en esta respuesta son linfocitos T y B los cuales son muy heterogéneos y especializados en propiedades y funciones moleculares, las células presentadoras de antígeno (células dendríticas, macrófagos, monocitos, etc.) y los anticuerpos o inmunoglobulinas producidos por los linfocitos B, así como el sistema de complemento y las citocinas, que van a organizar y coordinar el comportamiento de los componentes celulares.^{20,22}

Los linfocitos y otras células involucradas en las respuestas inmunitarias circulan constantemente entre los tejidos linfoides y otros tejidos a través de la sangre y la circulación linfática. Esto favorece la vigilancia inmunitaria al

permitir que los linfocitos se alojen en cualquier lugar donde exista infección. En los órganos linfoides, las diferentes clases de linfocitos quedan separadas en diferentes compartimientos anatómicos, de tal manera que interactúan entre sí solo cuando se ven estimulados a hacerlo por encuentros con antígenos u otros estímulos. Los linfocitos maduros que no se han encontrado con el antígeno frente al cual son específicos se denominan vírgenes (sin experiencia inmunológica), tras activarse por el reconocimiento de los antígenos y otras señales, los linfocitos se diferencian en células efectoras, que realizan la función de eliminar microorganismos, y en células de memoria, que permanecen en un estado de vigilancia y son capaces de reaccionar de forma rápida para combatir al microorganismo cuando vuelva.²⁰

4.2.2. Órganos linfoides.

Para comprender mejor el sistema inmunológico, así como las células que lo componen es necesario conocer múltiples enfoques, por ejemplo, la base de estos procesos que se considera en los órganos que conforman este sistema, que son los encargados de la producción y maduración de las células que. Se conocen como órganos linfoides primarios, los cuales son la médula ósea y el timo y aquellos a los que se les conoce como órganos linfoides secundarios que son los ganglios linfáticos, bazo y tejidos linfoides asociados con mucosas (MALT) (Figura 6), encargados de realizar el reconocimiento de los estímulos y ofrecer una respuesta.²⁴

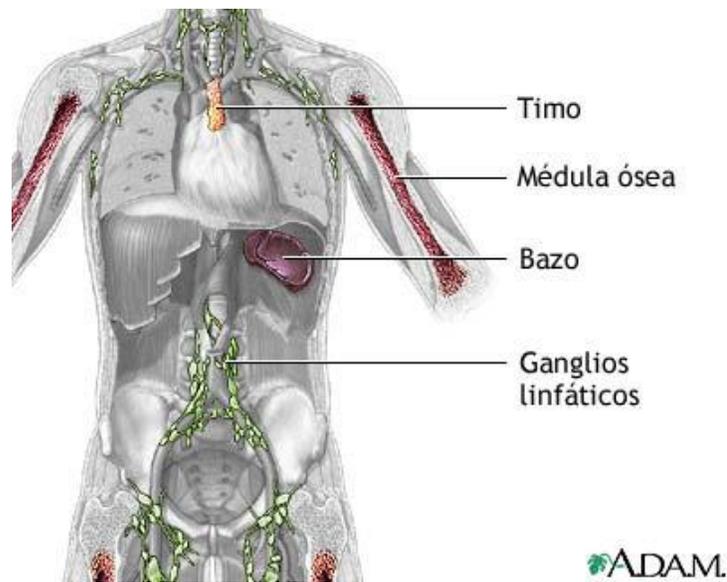


Figura 6. Órganos linfoides.²⁵

Los órganos linfoides primarios son aquellos en los que los linfocitos se originan y maduran, es decir, adquieren el grado de diferenciación y especialización que requieren para el adecuado desempeño de sus funciones inmunológicas a través del mecanismo de linfopoyesis y la adquisición de las características que los capacitan a responder ante un antígeno extraño. En este sitio las células que actúan contra estructuras moleculares propias son eliminadas y sobreviven únicamente las que no lo hacen (tolerancia central).^{22,23}

El principal de estos órganos linfoides es la médula ósea, que es un tejido formado por islotes de células hematopoyéticas situados en el interior de los huesos, responsable de la producción de elementos formes de la sangre. Este órgano realiza una doble contribución al sistema linfoide, genera linfocitos que luego de madurar participan en la respuesta inmunológica primaria a nivel de los tejidos linfoides periféricos y recibe muchos linfocitos recirculantes, lo cual

la convierte en un importante ambiente para la respuesta inmunológica secundaria. Histológicamente se distinguen dos compartimientos en ella, que son el compartimiento vascular y el compartimiento hematopoyético. El compartimiento hematopoyético está ubicado entre los senos vasculares, este compartimiento es la fuente de eritrocitos, plaquetas, granulocitos, monocitos y linfocitos. De todos estos tipos celulares solo los linfocitos, monocitos y granulocitos actúan como células efectoras en la respuesta inmunológica, siendo los linfocitos los principales, en tanto que las células de la serie eritroide que son los glóbulos rojos y la serie megacariocítica, es decir, las plaquetas, la mayoría de las veces son el "blanco" de la respuesta inmunológica.^{20,23}

Por otra parte, se encuentra el timo el cual es un órgano bilobulado de forma piramidal ubicado en el tórax, es el tejido donde maduran los linfocitos T. Está formado por una región cortical y una región medular. A la corteza llegan los precursores de los linfocitos T que salen de la médula ósea y allí se dividen y se diferencian hasta llegar a linfocitos T maduros en la médula tímica. El órgano está rodeado por una cápsula de tejido conectivo de la cual se desprenden trabéculas que lo dividen en pequeños lobulillos y dentro de los cuales hay numerosos vasos sanguíneos. El tejido tímico está constituido por tejido epitelial infiltrado por linfocitos siendo más abundantes a nivel de la corteza. Las células epiteliales producen diferentes hormonas y mediadores químicos que participan en los procesos de maduración y diferenciación de los linfocitos que llegan al timo. Algunas hormonas tímicas actúan "in situ", otras viajan a la médula ósea y a la sangre donde continúan ejerciendo su efecto en la maduración de las células T. Algunos autores consideran al timo como el órgano central más importante en la inmunogénesis en los primeros años de vida y en la conducción total del sistema inmunológico durante el resto del período vital del organismo, ya que es el encargado de controlar las funciones de homeostasis, vigilancia y defensa.^{22,25}

Los órganos linfoides secundarios o periféricos son estructuras especializadas en la recolección de antígenos de distintos compartimentos anatómicos, son los sitios donde ocurre el contacto entre las células linfoides y los antígenos. En ellos se lleva a cabo la activación de los linfocitos maduros, a través de la presentación o el contacto con el antígeno, lo que inicia la respuesta inmune específica, con la consiguiente proliferación clonal y la generación de células de memoria.^{23,26} Los más importantes son el bazo, los ganglios linfáticos y MALT.²²

El bazo es el tejido linfoide que posee una estructura especializada para filtrar la sangre, por lo cual está ubicado en el paso del torrente sanguíneo. En este órgano se distinguen dos regiones la pulpa roja y la pulpa blanca. La pulpa blanca la constituye el tejido linfoide que participa en la generación de respuestas inmunes frente a los antígenos que circulan por la sangre. La pulpa roja participa en la eliminación de células envejecidas o deterioradas como los eritrocitos, granulocitos y plaquetas. La función inmunológica del bazo reside en la pulpa blanca ya que allí se encuentran todos los tipos celulares necesarios para generar respuestas inmunes celulares y humorales entre los cuales se encuentran los linfocitos T, linfocitos B, células NK y macrófagos.^{22,23}

Los ganglios linfáticos forman parte de una red y están organizados en grupos a lo largo del cuerpo, que es el sistema linfático. En los ganglios linfáticos existe una representación de todas las células que participan en la respuesta inmune, esto es, linfocitos y macrófagos principalmente. Poseen como funciones básicas la filtración de los antígenos que circulan por la linfa y que provienen de los espacios intersticiales, de tal manera que esos antígenos al entrar en contacto con las células inmunocompetentes inicien una respuesta inmunológica destinada a la eliminación de estos. Cuando una sustancia extraña entra al organismo a través de la piel o las mucosas, esta pasa a la sangre a través de la linfa, la cual la conduce a un ganglio linfático. Un ganglio linfático está dividido en área cortical con linfocitos B, área paracortical con

linfocitos T y área medular que contiene linfocitos T, B, macrófagos y células plasmáticas. En el área de linfocitos T se encuentran abundante número de células dendríticas presentadoras del antígeno que emigraron de la piel o de las zonas de contacto con el antígeno para presentar el antígeno a los linfocitos T del ganglio linfático regional correspondiente.²³

Y por último MALT, que son agrupaciones de tejido linfoide no encapsulado situado en la lámina propia y áreas submucosas del tracto gastrointestinal (amígdalas y placas de Peyer), vías respiratorias y tracto genitourinario. Representan una línea defensiva a nivel de las superficies mucosas del organismo. A este nivel encontramos mecanismos protectores como la secreción de anticuerpos tipo inmunoglobulina A (IgA) la cual contribuye a impedir la entrada de microorganismos infecciosos. También existen linfocitos intraepiteliales cuya función pueden ser la defensa de las células epiteliales del hospedador infectadas por ciertos virus o bacterias.²⁴

4.2.3. Mecanismos de tolerancia central y periférica.

La tolerancia inmunológica se define como la incapacidad de producir una respuesta específica frente a un antígeno, ya sea propio o extraño, inducida por el contacto previo con dicho antígeno. Los antígenos que inducen este estado de tolerancia se denominan tolerógenos, diferenciándose así de los que producen la respuesta inmune (inmunógenos). La tolerancia se desarrolla de modo natural. Cuando el sistema de autotolerancia falla, es decir, la incapacidad para responder ante las propias células, se produce la aparición de las enfermedades autoinmunes.^{20,24}

La tolerancia inmunológica no es innata, es adquirida. Hay dos tipos de tolerancia, la central que se lleva a cabo en los órganos primarios, y la tolerancia periférica que es llevada a cabo en los órganos linfoides secundarios.²¹

La tolerancia central de células T se le ha atribuido al timo y a la médula ósea en las etapas embrionaria y neonatal de la vida del individuo, durante las cuales el sistema inmune desarrolla un repertorio linfocitario, que por una parte es capaz de responder de manera adecuada frente a antígenos extraños, y, por otra, en condiciones normales, tolera los antígenos propios.²²

El sistema inmune, en su fase inicial de maduración, identifica los linfocitos capaces de reconocer los antígenos propios que son presentados en el contexto de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC). En este proceso de maduración, conocido como selección positiva, los linfocitos que reconocen con moderada afinidad los péptidos propios logran llegar a su fase final de maduración para viajar finalmente por los conductos aferentes del timo y establecerse en los órganos linfoides secundarios.²³

Los linfocitos que no logran formar un receptor apto para el reconocimiento antigénico mueren por apoptosis. Entre los linfocitos que sobreviven al proceso de selección positiva hay una población que reacciona ante los antígenos propios, la cual debe ser eliminada o modificada ya que puede ser perjudicial para el individuo. Una vez identificados los linfocitos, se dan dos alternativas una es la eliminación por apoptosis que es el mecanismo de selección negativa y la otra es la disminución de la afinidad del receptor, también denominado edición del receptor (Figura 7).^{22,23,24}

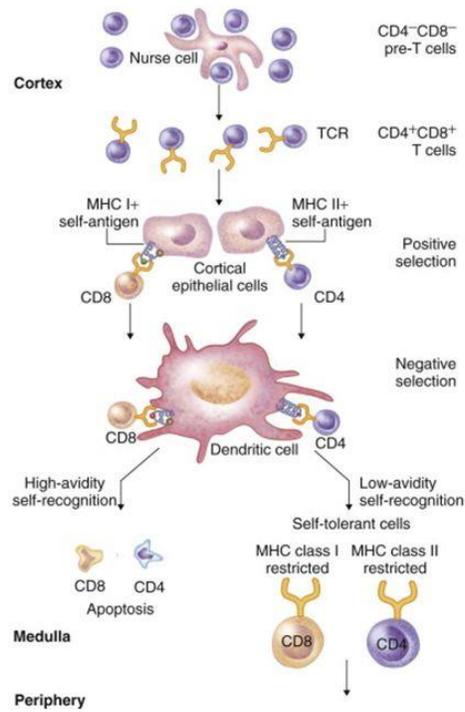


Figura 7. Tolerancia central de linfocitos T.²⁶

A pesar de que la tolerancia central es bastante eficaz, es posible observar linfocitos fuertemente autorreactivos que han escapado a ella. Se han identificado mecanismos adicionales de control que actúan en los órganos periféricos. Estos mecanismos se han clasificado bajo el nombre de tolerancia periférica, que actúan durante toda la vida del individuo y lo hacen sobre poblaciones de linfocitos maduros completamente desarrollados. Dentro de los mecanismos involucrados en la tolerancia periférica se encuentran la anergia, la inmunoignorancia, la delección clonal periférica y las células T reguladoras.²²

De igual manera que las células T, el desarrollo de las células B se genera a partir de un repertorio linfocitario responsable de la respuesta inmune, sin embargo, dentro de este repertorio también aparecen células B autorreactivas que, de no ser controladas, pueden ocasionar respuestas perjudiciales para el individuo.^{20,22}

Los mecanismos de tolerancia en células B pueden ser divididos en dos, los cuales son primarios o de novo y mecanismos secundarios. Los mecanismos primarios se caracterizan porque se presentan durante la diferenciación de las células B y contribuyen a formar el repertorio linfocitario; en tanto que los mecanismos secundarios no alteran dicho repertorio, sino que modulan la respuesta de los linfocitos B maduros en los órganos linfoides periféricos. Los mecanismos primarios dependen de una combinación entre la avidéz antigénica y la activación del receptor de célula B (BCR). Ocurren tanto en los órganos primarios como en los tejidos linfoides periféricos. En los primeros se denominan mecanismos de tolerancia central y en los segundos mecanismos de tolerancia periférica, de la misma manera que con los linfocitos T.^{20,21,23}

La tolerancia central de células B ocurre en sus etapas iniciales en la médula ósea y pasa por diferentes estadios de maduración que son pro B, pre B y B inmaduro. Estos estadios cursan con cambios en la expresión de receptores de membrana dentro de los cuales llama la atención la expresión del BCR, que no se expresa en estadios iniciales. Con el BCR completo, los linfocitos con alta avidéz por autoantígenos son eliminados por delección clonal central y los que presentan moderada avidéz por autoantígenos experimentan el mecanismo conocido como edición del receptor, en el que los genes activadores de recombinación(RAG), responsables de la recombinación somática, se reactivan momentáneamente y disminuyen la avidéz del receptor por autoantígenos pero conservando un receptor funcional frente a antígenos extraños. Hoy en día, se considera que la edición del receptor es el mecanismo

más importante utilizado en la tolerancia central, por encima de la delección clonal central.^{22,23}

Posteriormente se presenta el mecanismo de tolerancia periférica de linfocitos B en el cual el 10% de linfocitos generados en la médula ósea sobreviven a los mecanismos de tolerancia central y migran al bazo como linfocitos transicionales o linfocitos T1B. Allí los linfocitos T1B se encuentran con autoantígenos que no estaban presentes en la médula ósea. Los linfocitos T1B con una avidéz baja por los autoantígenos, entran en anergia o ignorancia. Bajo una exposición posterior al autoantígeno o antígeno extraño, estas células ahora conocidas como T2B se dirigen a las vainas linfoides periarteriolas (VLPA), que son las zonas de predominio de células T en el bazo, donde si no reciben suficiente estimulación por parte de las células T o señales coestimuladoras dependientes de TLR, mueren en 2 o 3 días. Las células T2B anérgicas pueden revertir esta condición si son expuestas a fuertes dosis del factor de supervivencia de células B (BAFF), dosis altas de antígeno o estimulación fuerte de células T. Si lo anterior ocurre, estas células anérgicas sobreviven y se dirigen a los centros germinales (CG) junto con las células B. La falla en el mecanismo de anergia ha sido implicada en la aparición de enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico y el síndrome de Sjögren.^{21,22}

Los mecanismos secundarios se dividen en intrínsecos y extrínsecos al sistema inmune. Dentro de los primeros están las citocinas, anticuerpos, células reguladoras (B y T), macrófagos, sistema de complemento y vías de señalización ligadas al BCR. Mientras que los segundos tienen que ver con agentes externos (derivados de patógenos) o con células propias mutadas como es el caso de los tumores. Los mecanismos de tolerancia pueden ser afectados por factores relacionados con el antígeno o con el huésped (Figura 9).²⁴

El MHC es imprescindible en la respuesta inmunitaria, en el ser humano se identifica como HLA (antígeno leucocitario humano), el HLA son los genes capaces de codificar para el MHC, y es de suma importancia en la presentación del antígeno. Ambos son grupos de antígenos o proteínas que se encuentran en la superficie de las células y en la composición genética o el ADN. Sus funciones también son muy similares: identifican y evitan que una proteína o célula extraña ingrese o se propague en el cuerpo de un organismo. Esto sucede a menudo en coordinación con el sistema inmunitario, que ataca estos cuerpos extraños. Ambos grupos de proteínas regulan el sistema inmune en sí, así como su respuesta.²⁴

La principal diferencia entre los dos grupos es que el MHC a menudo se encuentra en los vertebrados, mientras que el HLA solo se encuentra en los humanos. Para simplificar, HLA es la versión del cuerpo humano de MHC. Parte de la responsabilidad de estos antígenos es detectar las células que ingresan al cuerpo. Tras la detección, las células se reconocen como locales o foráneas. Las células locales que portan virus y otros organismos nocivos a menudo se identifican y atacan.^{20,24}

La función de las moléculas del MHC es mostrar fragmentos peptídicos de antígenos proteínicos para su reconocimiento por linfocitos T específicos frente al antígeno. Sólo los antígenos presentados por el MHC pueden ser reconocidos por algunos tipos celulares, como los linfocitos T. El MHC ayuda a distinguir lo propio de lo ajeno. La expresión de estos genes da funciones como la unión a péptidos antigénicos y su presentación a los linfocitos T. Existen tres clases de genes de HLA en principio el tipo I, este se expresa en todas las células somáticas nucleadas del organismo, son capaces de presentar péptidos antigénicos originados por células del propio organismo a los linfocitos T citotóxicos y dan lugar a diferentes tipos de moléculas (HLA-A, HLA-B, HLA-C); estas moléculas demuestran péptidos que derivan de proteínas, como antígenos víricos y tumorales, que se localizan en el

citoplasma y suelen producirse en la célula y los péptidos asociados a la clase I son reconocidos por linfocitos T CD8. Posteriormente el HLA tipo II están codificadas en una región llamada HLA-D. Estas moléculas presentan antígenos que se interiorizan en vesículas y que suelen derivar de microorganismos extracelulares y proteínas solubles. Estas se expresan en las células que presentan antígenos ingeridos y responden a la ayuda de los linfocitos T. El locus de MHC contiene genes que codifican algunos componentes del complemento y las citocinas, factor de necrosis tumoral (TNF), y linfoxina. Su expresión se restringe a las células presentadoras de antígenos y a los linfocitos T activados. Por último, el tipo III que codifica alguno de los componentes del sistema de complemento, así como el factor de necrosis tumoral.^{20,22,23}

4.2.5. Vías del complemento.

El sistema del complemento comprende proteínas séricas y de membrana, en forma inactiva, que interactúan entre sí, para producir productos proteicos activos, los productos resultantes de esta interacción desempeñan funciones efectoras de la inmunidad natural y de la inflamación, así como de la inmunidad específica.²³

Se han descrito tres vías de activación del sistema del complemento, que son la vía clásica, la alternativa, y la de las lectinas, que se diferencian tanto en el mecanismo desencadenante de la activación como en sus componentes iniciales. En general, los integrantes de este sistema se nombran con una C seguida de un número que indica el orden de participación en la cascada (del 1 al 9). Las tres vías tienen un acontecimiento común que consiste en la formación de la C3 convertasa, enzima capaz de convertir C3 en C3b y C3a.^{20,23}

La vía clásica se activa fundamentalmente por complejos antígeno-anticuerpo. Es un proceso espontáneo, que ocurre continuamente en la circulación y es controlado por el principal regulador de esta vía, el inhibidor de C1, una proteína altamente glicosilada que actúa como un inhibidor de distintas proteasas que pertenecen a los diferentes sistemas de activación. La vía de las lectinas se activa por la presencia de ciertos azúcares (manosas) que aparecen en la superficie de las bacterias. La vía alternativa no necesita anticuerpos para activarse, por lo que es un mecanismo innato de defensa muy importante en los estadios iniciales de una infección, se da por la exposición directa a algunos microorganismos o a sustancias naturales.^{20,23}

Cuando la activación llega hasta el final tiene lugar la lisis celular, proceso en el que intervienen los componentes de C5 hasta C9. Esta fase final de la cascada tiene como resultado la formación de grandes poros en la membrana, alterándose el equilibrio osmótico y destruyendo el agente patógeno o la célula afectada.²³

Las funciones que lleva a cabo el sistema del complemento son la citólisis, la opsonización de microorganismos y complejos inmunitarios, la producción de inflamación, el aumento de las respuestas de inmunidad humoral y la solubilización y aclaramiento de los complejos inmunitarios. Se produce la formación de la C3 convertasa, que rompe la proteína C3 liberando un factor (C3b) que prosigue la cascada de activación hasta una C5 convertasa que inicia una ruta común que termina con la formación del complejo de ataque de la membrana (CAM), que ayuda a la lisis celular. Algunas de las proteínas del complemento (C3) actúan a modo de opsoninas; y la C3a y C5a presentan una actividad anafilotóxica, incrementando la permeabilidad vascular, la contracción del músculo liso y la degranulación de los mastocitos; y algunas proteínas como la C5 son quimiotácticas y se encuentran regulando la actividad celular de los neutrófilos y los monocitos puede aumentar la

adherencia celular, la degranulación de los mastocitos y la activación de procesos metabólicos celulares.^{20,23}

4.2.6. Respuesta inmune celular.

Las células pertenecientes al sistema inmune liberan gran variedad de citocinas, que son factores de crecimiento y factores de activación que juegan un importante papel en la activación y regulación de la respuesta inmune, en la hematopoyesis y en la respuesta inflamatoria. Son parte de la inmunidad natural y de la adquirida, su función es como mensajeros entre las diferentes células. Los linfocitos T liberan a las interleucinas que son un grupo de citocinas, así como los macrófagos liberan a los interferones que también son un tipo de citocinas, estos son los responsables de la delimitar las infecciones virales, produciendo la expresión de moléculas de HLA de clase I y II, que facilitan la presentación de los péptidos virales, también favorecen la acción de los macrófagos y activan a la células agresoras naturales y linfocitos T. La propia célula infectada produce interferón que actúa sobre las células vecinas, reduciendo así las posibilidades de infección alrededor del foco inicial. Los factores de necrosis tumoral y el factor de crecimiento transformante actúan como mediadores en la inflamación y las reacciones citotóxicas. En las respuestas inmunitarias adaptativas, las citocinas las producen principalmente los linfocitos T CD4+ activados por el antígeno y otras señales, y actúan promoviendo la proliferación y diferenciación del linfocito y activando las células efectoras. Las principales en este grupo son la IL-2, IL-4, IL-5, IL-17, y el IFN- γ . Otras citocinas sirven para limitar y terminar las respuestas inmunitarias entre ellas el TGF- β y la IL-10.^{20,23}

El receptor que identifica al antígeno presentado por las moléculas de HLA se le conoce con el nombre de complejo TCR (complejo receptor de la célula T).^{20,23}

Hay tres tipos de linfocitos, que están determinados por la existencia de otros marcadores: los linfocitos T colaboradores o la población CD4+ que se encuentran expresando en la membrana la molécula CD4 que estimulan a los linfocitos B para que produzcan anticuerpos y activan a otros leucocitos para que destruyan a los microorganismos, estos sólo reconocen al antígeno cuando se presenta unido a una molécula de histocompatibilidad de clase II (HLA-D). Existen dos subtipos tipos, las células Th1 (“inflamatorias”) y las Th2 (helper o colaboradores). La principal función de las Th1 es la activación de macrófagos. Las Th2 activan células B, después los linfocitos T citotóxicos (CTL) o población CD8+ que son los encargados de destruir a las células infectadas, estos sólo reconocen al antígeno cuando es presentado en conjunto con una molécula de histocompatibilidad de clase I. Sus principales funciones son la citotoxicidad y la inmunosupresión y por último los linfocitos T reguladores que limitan las respuestas inmunitarias e impiden las reacciones contra antígenos propios, constituyen un porcentaje muy pequeño del total de células T y sus funciones son poco conocidas.^{20,23,24}

Cada linfocito T reconoce un antígeno específico unido a la célula por medio de un TCR específico frente al antígeno. En alrededor del 95% de los linfocitos T, el TCR consta de un heterodímero ligado por enlaces disulfuro compuesto de una cadena polipeptídica α y de una β , cada una con una región variable y una región constante. Existen otras proteínas que ayudan al complejo TCR en sus respuestas funcionales, entre ellas están el CD4, el CD8, el CD28 y las integrinas.^{20,22}

Las células T reconocen antígenos sólo sobre la superficie de células accesorias en asociación a los productos de los genes del MHC propios. Las proteínas exógenas extrañas son internalizadas por la APC o célula presentadora de antígeno, donde sufren un procesamiento que asegura que porciones de una proteína se unan a las moléculas de clase II del MHC y formen complejos inmunogénicos. Tanto la presentación de antígenos

restringida por la clase II del MHC como la generación de complejos péptido-clase I del MHC, son funciones normales y continuas de las células, que no discriminan entre proteína propias y extrañas. Los linfocitos T reconocerán ese antígeno como extraño. La primera vez que se produce el reconocimiento por el TCR de una célula T, de un antígeno unido a la molécula del MHC es necesario que se unan el marcador CD28 del linfocito T con una molécula de superficie de la célula presentadora de antígeno llamada B7 (coestimulación). En caso de no producirse este reconocimiento generado por la unión de B7 con el CD28 del linfocito T, no sólo no existiría la activación, sino que se entraría en un estado de anergia que haría refractaria la célula T para posteriores reconocimientos del antígeno.^{22,24}

La mayoría de los linfocitos CD4 actúan como linfocitos colaboradores secretores de citocinas que ayudan a los macrófagos y a los linfocitos B a combatir infecciones, y la mayoría de los linfocitos CD8 actúan como linfocitos T citotóxicos (CTL) para destruir las células que albergan a los microorganismos. El CD4 y el CD8 sirven de correceptores en la activación del linfocito T. Durante el reconocimiento del antígeno, las moléculas CD4 se unen a las moléculas de la clase II del MHC que están mostrando el antígeno y las moléculas CD8 se unen a las moléculas de la clase I del MHC, y los correceptores CD4 o CD8 inician señales que son necesarias para la activación de los linfocitos T. Debido a esta necesidad de correceptores, los linfocitos T colaboradores CD4 pueden reconocer y responder al antígeno mostrado solo por las moléculas de la clase II del MHC, mientras que los linfocitos T citotóxicos CD8 reconocen antígenos unidos a las células solo asociadas a moléculas de la clase I del MHC. Las integrinas son moléculas de adhesión que promueven la unión de los linfocitos T a las APC. Para dar una respuesta, los linfocitos T tienen que reconocer los complejos antígeno-MHC, y también las señales adicionales proporcionadas por las APC.^{20,24}

Otro grupo de células importantes son los linfocitos grandes granulares al que pertenecen las células agresoras naturales (NK), estas células son capaces de reconocer un gran número de antígenos y mediante la exocitosis de sus gránulos citoplasmáticos, y la liberación de su contenido, ocasionan la lisis celular, no necesitan estar sensibilizadas para expresar su función agresora, de forma preferente destruyen células diana que expresen poco o ningún tipo de la clase I del MHC. Por otro lado, las células presentadoras de antígenos también forman parte de la respuesta inmunitaria tienen en común la capacidad de presentar en su membrana MHC de clase II, y, por tanto, presentar el antígeno a los linfocitos CD4 colaboradores, se encuentran principalmente abundantes en la piel, los ganglios linfáticos, el bazo y el timo.^{20,23,24}

Los linfocitos NK también secretan citocinas como el interferón γ (IFN- γ), que activa a los macrófagos para que destruyan los microorganismos ingeridos, y así los linfocitos NK proporcionan una defensa temprana contra las infecciones microbianas intracelulares.²⁰

La actividad de los linfocitos NK está regulada por muchas citocinas como las interleucinas IL-2, IL-15, e IL-12. La IL-2 y la IL-15 estimulan la proliferación de los linfocitos NK, mientras que la IL-12 activa la actividad citolítica y la secreción de IFN- γ .²⁰

El monocito es originado en la médula ósea, circula por la sangre y pasa a los tejidos donde se transforma en macrófago y ahí comienza a proliferar, estos están vinculados tanto a la inmunidad específica como a la inmunidad natural, su participación es como APC en la inmunidad específica. Activan la célula T por coestimulación. Sus funciones son como células efectoras, son citotóxicas y son capaces de fagocitar a las células reconocidas como extrañas. También activan el sistema del complemento dando lugar a opsoninas que facilitan la fagocitosis. Liberan a su vez citocinas, que atraen a neutrófilos (aumento de la respuesta inflamatoria), y a factores que estimulan la proliferación de

fibroblastos y células endoteliales, ayudando así a la reparación de tejidos dañados.²³

4.2.7. Características de la autoinmunidad.

La autoinmunidad es un proceso mediante el cual el sistema inmunológico no puede distinguir a las células propias de las ajenas y, en vez de atacar agentes nocivos externos, ataca por error a las células propias.²³

La autoinmunidad se caracteriza por la activación de células T o B o ambas, en ausencia de una infección u otra causa discernible.⁹ Durante muchos años, cuestionamiento central de la inmunología se basaba en la delección clonal de las células autorreactivas, dejando un repertorio de células T y B que reconocerían antígenos no propios. Hoy se cree, sin embargo, que un cierto grado de autorreactividad es, no sólo fisiológico, sino fundamental. La problemática actual consiste en entender cómo se convierte en un proceso patológico.²³

Los factores genéticos juegan un papel importante en la génesis de muchas enfermedades autoinmunes. Sólo cuando coinciden varios genes de susceptibilidad se produce autoinmunidad. Hay ciertos genes que se asocian con un riesgo mayor, por ejemplo, el MHC y otros, en cambio, son genes protectores. Algunos defectos genéticos pueden predisponer a más de una enfermedad autoinmune. En las personas genéticamente susceptibles se requiere, normalmente, un factor desencadenante para que se produzca reactividad. Este factor puede ser ambiental, farmacológico o infeccioso.^{21,23}

Las respuestas inmunitarias adaptativas tienen varios pasos, que son reconocimiento del antígeno, activación de linfocitos específicos para que proliferen y se diferencien en células efectoras y memoria, eliminación del antígeno y disminución de la respuesta. Estos principios se aplican tanto a las

respuestas protectoras contra los microorganismos, así como a las respuestas patológicas que dañan al anfitrión.^{22,23}

Los microorganismos y sus antígenos proteínicos son capturados por las células dendríticas que residen en los epitelios y en los tejidos, estas células transportan su carga antigénica a los ganglios linfáticos de drenaje, una vez aquí los antígenos se procesan y se muestran unidos a moléculas del MHC en la superficie celular, donde los antígenos son reconocidos por los linfocitos T.^{20,21,22}

Principalmente los linfocitos B utilizan sus receptores para el antígeno para reconocer antígenos de muchos tipos químicos diferentes, incluidas proteínas, polisacáridos y lípidos. El antígeno (señal 1) y las moléculas coestimuladoras producidas durante las respuestas inmunitarias innatas frente a los microorganismos (señal 2) actúan de forma cooperativa para activar a los linfocitos específicos frente al antígeno. La necesidad de la señal 2 desencadenada por el microorganismo asegura que sean los microorganismos los que induzcan la respuesta inmunitaria adaptativa y no sustancias inocuas. En las respuestas inmunitarias a los tumores y a los trasplantes, la señal 2 pueden proporcionarla sustancias liberadas de la célula necrosada.²⁰

Posteriormente comienza la inmunidad celular, donde se da la activación de los linfocitos T y eliminación de microorganismos intracelulares; esto se desencadena cuando los linfocitos T vírgenes se activan por el antígeno y los coestimuladores en los órganos linfoides periféricos, y proliferan y se diferencian en células efectoras que migran a cualquier lugar donde este el antígeno. Una de las primeras respuestas de los linfocitos T CD4+ colaboradores es la secreción de la citocina IL-2 y la expresión de receptores de afinidad alta para la misma. La IL-2 es un factor de su crecimiento que actúa sobre estos linfocitos T y estimula su proliferación, lo que lleva a un aumento del número de linfocitos específicos frente al antígeno. Cuando los linfocitos T CD4+ colaboradores reconocen a los antígenos mostrados por los macrófagos

o los linfocitos B, los linfocitos T expresan el CD40L, que se une al CD40 situado en los macrófagos o los linfocitos B, y activan estas células. La citocina IF- γ es un activador potente del macrófago. La IL-4 estimula a los linfocitos B a diferenciarse en células plasmáticas secretoras de IgE, e IL-5, que activa a los eosinófilos. Los eosinófilos y los mastocitos se unen a los microorganismos cubiertos de IgE y actúan eliminándolos.^{20,23,24}

La respuesta inmunitaria humoral combate los microorganismos de varias formas. Los anticuerpos se unen a los microorganismos e impiden que infecten a las células, neutralizando a los mismos. Los anticuerpos IgG opsonizan a los microorganismos y los dirigen para ser fagocitados, ya que los fagocitos expresan receptores para la IgG. La IgG y la IgM activan al sistema del complemento por la vía clásica y los productos del complemento promueven la fagocitosis y la destrucción de los microorganismos. La IgA se secreta en los epitelios mucosos y neutraliza a los microorganismos en la luz de los tubos respiratorios y digestivo. La IgG se transporta activamente a través de la placenta y protege al recién nacido hasta que el sistema inmunitario madura. La IgE y los eosinófilos cooperan para matar a los microorganismos, principalmente mediante la liberación del contenido de los gránulos del eosinófilo que es tóxico para los microorganismos.^{20,23}

4.2.8. Tipos de hipersensibilidad.

Las reacciones inmunitarias lesivas también llamadas de hipersensibilidad son la base de los trastornos asociados a las enfermedades inmunitarias. Estas reacciones implican una reacción excesiva o perjudicial a un antígeno. Se pueden clasificar en función del mecanismo inmunitario que medie la enfermedad, esta clasificación sirve para distinguir la forma en que la respuesta inmunitaria causa lesión tisular y enfermedad, las manifestaciones clínico-patológicas acompañantes.^{22,23}

En la hipersensibilidad inmediata (tipo I) la lesión la producen los linfocitos T_{H2} , los anticuerpos IgE y los mastocitos y otros leucocitos. Los mastocitos liberan mediadores que actúan sobre los vasos y el músculo liso, y citocinas proinflamatorias que reclutan células inflamatorias.²³

En los trastornos mediados por anticuerpos (tipo II) los anticuerpos IgG e IgM secretados dañan a las células al promover su fagocitosis o lisis y deteriorar los tejidos al inducir la inflamación. Los anticuerpos también pueden interferir con las funciones celulares y causar enfermedad sin dañar el tejido.²³

En los trastornos mediados por inmunocomplejos (tipo III) los anticuerpos IgG e IgM se unen a antígenos habitualmente presentes en la circulación, y los complejos antígeno-anticuerpo se depositan en los tejidos e inducen inflamación. Los leucocitos que se reclutan producen daño tisular al liberar enzimas lisosómicas y generar radicales libres tóxicos.²³

En los trastornos inmunitarios celulares (tipo IV), los linfocitos T sensibilizados son la causa de la lesión tisular. Los linfocitos T_{H2} inducen lesiones que forman parte de las reacciones de hipersensibilidad inmediatas y no se consideran una forma de hipersensibilidad de tipo IV.²³

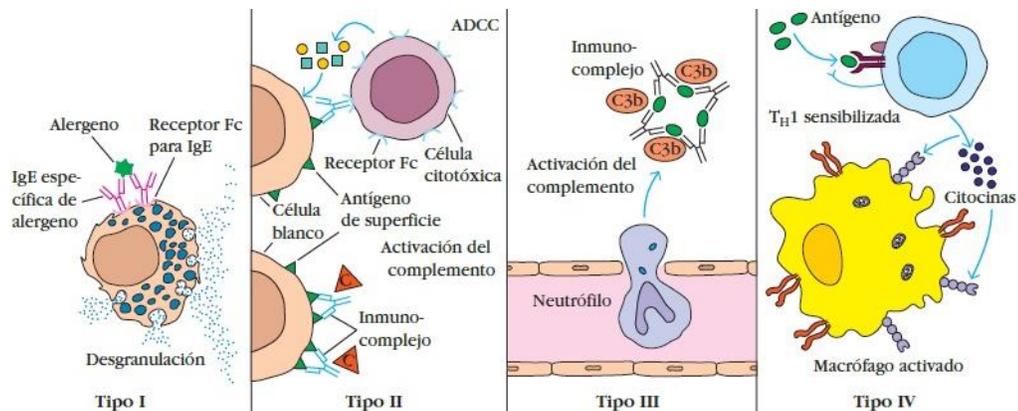


Figura 10. Tipos de hipersensibilidad.²⁷

4.3 . ENFERMEDAD DE KAWASAKI.

2.3.1 Definición.

Esta enfermedad es una vasculitis sistémica, aguda, febril, de evolución autolimitada y una amplia variedad de síntomas que caracterizan esta enfermedad^{2,6} que afecta a vasos de mediano calibre y pequeñas arterias y menos frecuentemente a las venas, con lesiones inflamatorias prácticamente en todos los órganos.¹ Afecta las arterias coronarias en un 25 a 30% de los casos, desde dilatación transitoria de las arterias hasta aneurismas permanentes.^{6,7}

La EK es la causa más común de enfermedad cardíaca adquirida en niños en países desarrollados.⁶ Tradicionalmente se considera como una enfermedad de “exclusión”, sin embargo, hay que enfatizar que debe ser una enfermedad que se debe diagnosticar de forma oportuna, ya que de no recibir tratamiento el pronóstico es reservado. Recientemente se ha hecho énfasis en la presencia de casos “incompletos o atípicos”, los cuales no reúnen los 5 criterios diagnósticos necesarios pero que, de no recibir tratamiento, corren el riesgo de desarrollar las alteraciones coronarias. Se ha sugerido que el sobrediagnóstico es más aconsejable que pasar por alto la enfermedad.^{28,29}

4.3.2. Epidemiología.

La EK se ha reportado en todos los grupos raciales y étnicos, aunque tiene una considerable variabilidad geográfica y racial.³⁰ Es una enfermedad casi exclusiva de la infancia, aparece en todo el rango de edad pediátrica, la EK es más frecuente en niños menores de 5 años en un 85%. Sin embargo, puede presentarse en todas las edades, desde la etapa neonatal hasta la

adolescencia.^{31,32} El 50% de los casos tiene lugar antes de los 2 años, 80 % antes de los 4 y es muy raro por encima de los 12 años. Los pacientes menores de seis meses o mayores de ocho años se encuentran con poca frecuencia, pero pueden estar en riesgo de tener aneurismas de las arterias coronarias.^{30,31,33} También se han descrito casos dudosos en adultos. La mortalidad es también más frecuente en edades más tempranas y es del 4 % en la lactancia y menos del 1 % a partir del primer año de vida.^{32,34} Los hombres son más afectados que las mujeres, con una relación de 1,4 a 1.^{33,34} Afecta a niños de todas las razas, aunque los asiáticos muestran una particular susceptibilidad, y es Japón el país con más alta incidencia. Se ha observado un incremento del número de enfermos a finales del invierno y en la primavera.^{1,6,7,35}

Como se mencionó anteriormente el país con la incidencia de EK notablemente mayor es en Japón y en niños de ascendencia japonesa, con una incidencia anual de 112 casos por cada 100,000 niños menores de cinco años.³⁶ Las tasas de incidencia han aumentado constantemente durante 11 años y ha aumentado en más de 1.5 veces.^{23,37}

Las tasas de recurrencia y ocurrencia familiar de la están mejor investigadas en la literatura de Japón, y se reporta que son del 3% y 1%, respectivamente.^{33,34} Un año después del inicio del primer caso en una familia, la tasa de incidencia en un hermano es de 2.1%, que es un riesgo relativamente diez veces mayor en comparación con la población japonesa que nunca ha sido afectada, en el cual 50% de los segundos casos se desarrollan dentro de los diez días después del primer caso. El riesgo de ocurrencia en gemelos es 13%. Las tasas más altas de incidencia de EK en los casos de hermanos y gemelos sugieren un posible papel para la predisposición genética, la misma que interactúa con la exposición al agente o agentes etiológicos en el medio ambiente.³⁴ La ocurrencia reportada de EK

en hijos de padres que tuvieron la misma enfermedad en la infancia respalda la idea de la contribución de factores genéticos.^{32,34}

En Estados Unidos, la incidencia de EK se calculó mejor utilizando los datos de alta hospitalaria. En el año 2000 ocurrieron 4,248 hospitalizaciones asociadas con EK, la edad promedio de estos pacientes era de 2 años. En Estados Unidos la incidencia es de 10 casos por 100.000 niños menores de cinco años de origen no asiático y de 44 casos por 100.000 en los pacientes de origen asiático.^{27,35} En Estados Unidos, la EK es más frecuente en las clases socioeconómicas medias y altas.^{30,32}

En China la incidencia es similar a la de Estados Unidos.³¹ En Australia la incidencia es de 3,7/100.000 en menores de cinco años, en las Islas Británicas es de 3,6/100.000 en menores de cinco años^{31,34} y en Chile 3/100.000 en menores de cinco años.³⁹ La mortalidad por EK también es variable según diferentes países. Japón presenta los valores más bajos, descendiendo de 1% en 1974 a menos de 0,1% en 1995³¹ en tanto en otros países es más elevada. En Inglaterra la mortalidad es de 3,7%.³⁴ Esta diferencia en la mortalidad está vinculada a un mejor reconocimiento de la EK y por ende a un tratamiento precoz y adecuado, en los países en donde EK es más frecuente. La mortalidad es mayor en los varones y en los menores de un año de vida.³⁹

La tasa de incidencia específica de la raza, indica que la EK es más común entre los estadounidenses de ascendencia asiática e isleña del Pacífico, intermedia en afroamericanos e hispanos no hispanos, y más baja en blancos.³² Corea tiene la segunda tasa más alta de incidencia de la EK con 86 casos por cada 100,000 niños de cinco años o más.³⁶

Al presentarse un nuevo caso que presenta los criterios diagnósticos de EK y sucede después de 3 meses del episodio original en un mismo paciente, tras regresar la velocidad de sedimentación glomerular (VSG) y normalizarse el recuento plaquetario, se plantea que es una recurrencia de la enfermedad.

Esta recurrencia es más frecuente en japoneses en relación de 4 %, con el resto del mundo que es 1%. Se desconoce si representa la misma enfermedad que el primer episodio.³⁰

En México, como en otros lugares de América Latina, no se conoce el número de pacientes con EK que se registran anualmente, y el diagnóstico generalmente es tardío.¹ En 1977, en el Boletín Médico del Hospital Infantil de México, el doctor Romeo S. Rodríguez informó del primer caso de dicha enfermedad.¹⁰ Desde ese entonces hasta el 30 de abril de 2015 se han acumulado 919 casos debidamente registrados en publicaciones médicas, esta enfermedad se ha convertido en la segunda en importancia por el número de pacientes que reporta, y esto a su vez ha contribuido a un mejor entendimiento de la enfermedad gracias a los datos e informes que han sido publicados.^{37,38}

A partir del reporte de este primer caso se empezaron a identificar a más pacientes, dando lugar a varias publicaciones y casos clínicos relacionados, incrementando así el interés por identificar la enfermedad, sobre todo en los hospitales pediátricos e instituciones dedicadas a la atención de pacientes cardiológicos. En la actualidad el médico pediátrico puede identificar con mayor frecuencia la EK; además al ser un padecimiento un tanto desconocido en México es probable que un determinado número de casos solo quede en los registros de morbilidad hospitalaria.^{37,38}

En América Latina no se tienen cifras exactas, aunque se ha estimado en alrededor de 3 por cada 100,000 pacientes pediátricos.³⁷

En el último reporte que se halla en la literatura sobre la incidencia de EK en México se encontró que es más frecuente en lactantes menores y preescolares, se encontró un mayor número de casos entre los 3 y 5 años, pero puede diagnosticarse en menores de un año y adolescentes.³⁹ Los niños menores de un año tienen mayor riesgo de complicaciones y de tener una

respuesta deficiente al tratamiento; respecto al sexo, la proporción en México fue de 3.3:1 con predominio del sexo masculino.³⁸ En lo relativo a la época del año en que se presentan más casos o brotes epidémicos son los meses de primavera e invierno; en la última revisión publicada se registró el mayor número durante la primavera.³⁷

En las series publicadas en México, tanto las que recopilan lo registrado en la literatura hasta el año 2012 como las que contienen el mayor número de casos de EK, el porcentaje de pacientes con curso atípico o incompleto varía del 20% al 30% en México, contra el 9%, el 15% y el 20% reportado en otras latitudes. Es evidente que en el país se tiene un mayor número de registros de EK que evoluciona en forma atípica, lo cual resulta significativo y hace indispensable conocer los criterios prevalentes, aunque no definitivos, señalados hasta ahora para establecer la diferencia de este curso de la enfermedad.^{37,38}

A pesar del avance en el conocimiento de EK, la epidemiología continúa evolucionando, a la fecha aún se reporta el retardo en el diagnóstico y tratamiento en diferentes partes del mundo. En Estados Unidos se mantiene sólo una vigilancia pasiva de la enfermedad y en general la medicina occidental no ha tenido la misma reacción que frente a otras entidades emergentes, probablemente a causa de la diversidad y complejidad de los datos que la mayoría de las veces son controversiales que surgen de la experiencia con EK.²⁰ En los países en desarrollo, la EK ha sustituido a la fiebre reumática aguda como la causa más frecuente de cardiopatía adquirida en los niños.^{31,32,36}

4.3.3. Etiología.

La etiología de la EK continúa siendo desconocida. Sin embargo, en la literatura se describen diversos aspectos clínicos y epidemiológicos que sugieren una etiología infecciosa debido a que es una enfermedad autolimitada, acompañada de fiebre, exantema y adenopatía.⁴⁰

Esta enfermedad sugiere un patrón de incidencia estacional, que tiene predominio durante la primavera y al inicio del verano, como sucede en las infecciones causadas por agentes virales. Otro factor que soporta la etiología infecciosa es la incidencia de EK en hermanos de pacientes afectados, los cuales se enferman la mayoría de las veces (54%) en los primeros 10 días del primer caso presente en la familia, lo que sugiere la exposición a un agente etiológico común, oponiéndose a una predisposición de tipo genético solamente. También se ha reportado en algunos artículos la hipótesis de que la EK es causada por un agente al cual la mayoría de los adultos son inmunes y al cual los lactantes están protegidos por anticuerpos maternos, debido a la baja frecuencia de la enfermedad en lactantes pequeños y en niños mayores y adultos.^{41,42}

También es posible que la EK sea el resultado de una respuesta inmunológica desencadenada por varios agentes microbianos. El respaldo a esta hipótesis incluye los reportes documentados de la infección ocasionada por diferentes microorganismos en casos individuales, la falta de detección de un solo agente microbiológico o ambiental después de casi 3 décadas de estudio, y las analogías con otros síndromes causados por múltiples agentes (por ejemplo, meningitis aséptica). Sin embargo, esta hipótesis es algo difícil de relacionar con el cuadro clínico distintivo de la EK y con sus características epidemiológicas.^{41,43}

A pesar de que la teoría sobre la etiología es principalmente infecciosa, no hay evidencia concreta para ningún virus. La EK se ha vinculado con diferentes

virus como parvovirus B19, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, o algunos otros, pero no se ha demostrado ciertamente la implicación como agente etiológico de ninguno de estos virus. También se ha vinculado a la EK con bacterias como *Mycoplasma pneumoniae*, *Propionibacterium acnes*, *Mycobacterium tuberculosis* o *Yersinia pseudotuberculosis*, aunque tampoco se ha definido claramente la implicación de estas.^{2,31,44}

Otra teoría sobre la etiología de EK se encuentra en la escasa evidencia de que esta enfermedad pueda contagiarse de persona a persona, aunque la mayoría de los individuos podrían presentar una infección asintomática y solo algunos desarrollar síntomas de EK. Mientras se han encontrado picos epidémicos de EK se ha tratado de hallar un factor ambiental común, describiéndose asociación con determinados limpiadores de alfombras, proximidad de la vivienda con lugares con agua estancada como ríos o lagunas y antecedente de alguna enfermedad respiratoria previa, pero ninguno ha sido probado.⁴¹

Los esfuerzos para asociar la EK con la exposición a medicamentos o contaminantes ambientales tales como toxinas, pesticidas, productos químicos y metales pesados han fallado, aunque las similitudes clínicas entre la EK y la acrodinia (hipersensibilidad al mercurio) son notables.^{40,44}

La última teoría que se halla reportada en la literatura es que EK es causada por un superantígeno. El grado inusual de activación inmune que presenta la EK es una característica de una enfermedad causada por toxinas de proteínas bacterianas y virales que actúan como superantígenos, como enterotoxinas estafilocócicas (toxina del síndrome de shock tóxico, toxina exfoliativa) y exotoxinas pirogénicas estreptocócicas B y C.³¹ La diferencia entre los superantígenos y de los antígenos convencionales radica principalmente en el tipo de respuesta inmune que producen. Las características de una respuesta inmune inducida por un superantígeno incluyen la activación policlonal de células B, la producción extensiva de citocinas proinflamatorias y los cambios

en la cantidad de linfocitos T circulantes que soportan un receptor de superficie específico (específicamente, células T restringidas a beta V). Los superantígenos activan la respuesta inmune de forma intensa causando una extensa proliferación de células T y secreción de citocinas después de la unión directa a las proteínas principales del MHC clase II que residen en la superficie de una célula presentadora de antígeno. El superantígeno unido a MHC interactúa con un TCR por medio de una porción variable de la cadena beta. Todas las células T que poseen una secuencia específica en el receptor TCR son activadas por el complejo MHC-superantígeno, y esto puede representar hasta el 20% de los linfocitos circulantes. El resultado es la liberación de cantidades inusualmente grandes de citocinas de las células T activadas. Las citocinas median el proceso de la enfermedad.^{40,41}

Otras observaciones apoyan una enfermedad mediada por toxinas. Las características clínicas que se observan en la EK son similares a las observadas en pacientes con enfermedad mediada por toxinas estafilocócicas y estreptocócicas. Se han reportado en la literatura casos que describen a pacientes pediátricos que fueron diagnosticados inicialmente con síndrome de shock tóxico y al progresar la enfermedad comenzó a satisfacer los criterios clínicos de EK, sobre todo el desarrollo de la afectación coronaria. Estas observaciones sugieren una fisiopatología común para estas dos enfermedades. La toxina del síndrome del shock tóxico (TSST) puede causar hipotensión, vasculitis y aneurismas de las arterias coronarias, dependiendo del entorno clínico.^{31,33} Esto proporciona una explicación de por qué diferentes síndromes clínicos podrían ser causados por la misma toxina. Otros factores pueden desempeñar un papel en la determinación de la respuesta del huésped a TSST, incluyendo la ubicación del sitio de infección por bacterias productoras de toxina que pueden influir en la cantidad de toxina secretada en función del pH, la concentración de oxígeno y glucosa en el entorno local; y la edad del huésped.⁴⁰

Por otra parte, se desarrolló un estudio en 1993, donde se analizaron cultivos de varios sitios anatómicos de manera ciega de 16 pacientes con EK y de 15 pacientes de control febril de la misma edad.⁴¹ Las bacterias productoras de superantígeno estuvieron presentes en 13 de 16 pacientes con EK y en solo 1 de 15 pacientes con control febril. Once de los trece cultivos positivos para superantígenos de pacientes con EK contenían *Staphylococcus aureus* secretora de TSST, y dos de los trece cultivos contenían estreptococos que producen exotoxina pirogénica estreptocócica B o C. Sin embargo, este estudio ha sido criticado porque solo involucró a una institución oficial.^{41,43}

Se ha tratado de replicar este estudio realizando más ensayos clínicos, en los cuales los investigadores no han podido aislar *S. aureus* de manera consistente de pacientes con EK.³² En general, se reconoce que hasta el 50% de los adultos sanos están colonizados con *S. aureus*. Dos posibles razones pueden explicar la incapacidad para aislar *S. aureus* que produce toxinas, el primero es que el *S. aureus* productor de toxinas que está asociado con pacientes con EK tiene un fenotipo inusual en términos de su color blanco y el hecho de que solo es débilmente hemolítico y, por lo tanto, podría pasarse por alto. Los aislamientos de *S. aureus* de pacientes con EK secretan grandes cantidades de proteínas, se reportó que puede activar el sistema inmunitario actuando como un superantígeno de células B.^{41,42} En segundo lugar, cantidades relativamente pequeñas de TSST son capaces de causar síntomas en humanos. Por lo tanto, solo un pequeño número de organismos puede producir enfermedades, lo que facilita que otras bacterias en el tracto gastrointestinal sobrecrezcan *S. aureus* que produce toxinas en cultivos rectales. Una explicación alternativa para la incapacidad de aislar consistentemente TSST que produce *S. aureus* de pacientes en la etapa aguda de la EK puede ser que la enfermedad puede ser causada por otras bacterias productoras de superantígenos o incluso virus.⁴³

4.3.4. Patogenia.

La propuesta que se haya reportada en la literatura, que ha tenido mayor aceptación refiere que en un paciente con EK, el agente infeccioso posiblemente ingresa por medio del tracto respiratorio, dañando así el epitelio bronquial ciliado. Los macrófagos tisulares engullen al agente e inician respuestas inmunes innatas. Luego, los antígenos se llevan a los ganglios linfáticos locales, donde inician respuestas inmunes adaptativas, principalmente en el tracto respiratorio, cuando los linfocitos B cambian a IgA.^{23,39} El agente infeccioso ingresa en un pequeño subconjunto de macrófagos que viajan a través de la submucosa bronquial y viajan a través de la circulación.²³ Las células epiteliales bronquiales están infiltradas por macrófagos y por linfocitos T específicos de antígeno y células plasmáticas IgA. Los macrófagos que contienen el agente infeccioso ingresan al torrente sanguíneo y atraviesan órganos y tejidos, lo que permite que el agente infecte tejidos susceptibles específicos, especialmente tejidos vasculares y ductales.³⁵ A medida que estos macrófagos infectados atraviesan los tejidos como parte de la vigilancia inmunológica normal, el agente puede infectar sus tejidos diana, como la arteria coronaria. Las células inmunes abandonan el tejido linfoide, regresan a los tejidos infectados y contribuyen a la respuesta inflamatoria dentro de los tejidos. En el epitelio bronquial, el agente de EK detiene la producción de proteínas virales y se retira a los cuerpos de inclusión citoplasmáticos que no son reconocidos por el sistema inmune y, por lo tanto, persisten.^{39,42} Los macrófagos adicionales y algunos neutrófilos también ingresan a los tejidos inflamados. Bajo la influencia de las citocinas locales producidas por los macrófagos en los tejidos, los linfocitos B se diferencian terminalmente en células plasmáticas. El agente ocasionalmente se reactiva y puede infectar células epiteliales bronquiales cercanas e ingresar al medio ambiente al toser o estornudar (Figura 11). La respuesta inmune secundaria se estimula y el agente se retira nuevamente a los cuerpos de inclusión.⁴⁶

Estos mecanismos de defensa nos indican que la respuesta inmunitaria que se produce en la EK es del tipo adaptativa.^{20,21}

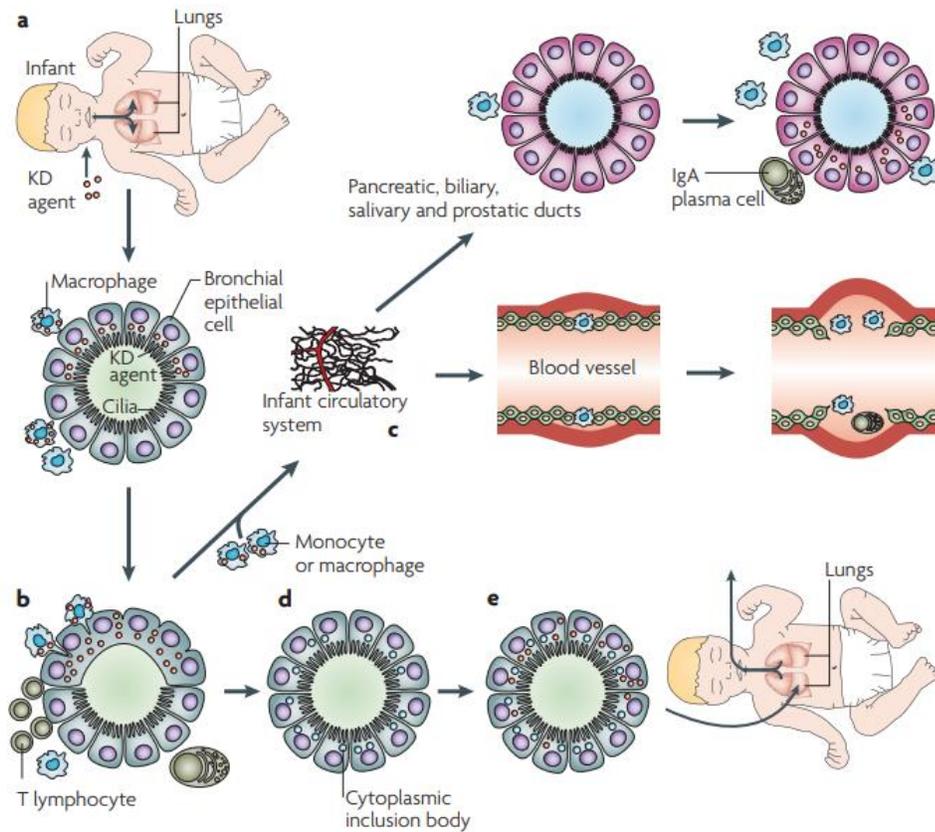


Figura 11. Patogenia de la EK.²¹

Las investigaciones reportadas sobre el estado inmune de los pacientes con EK ha demostrado varias anomalías inmunorreguladoras que no son características de la mayoría de los otros exantemas febriles de la infancia.⁴⁰ Estas anomalías engloban cambios como el aumento de células reactivas en fase aguda, activación del complemento. Así como la activación de células endoteliales como la expresión de proteínas HLA de clase II y expresión de

moléculas de adhesión. También se ha reportado en el tejido endotelial la infiltración de células T CD4 activadas, macrófagos, células B, células B productoras de IgA. En cuanto a las anomalías en linfocitos T se presentan células T CD8 circulantes deprimidas y células CD4 circulantes activadas.^{40,41}

La EK es el ejemplo de una enfermedad en la que la distribución de los tipos de células inflamatorias en la sangre periférica es distinta a de la de los tejidos diana. Debido a esto, los estudios que se centran únicamente en la sangre periférica no son certeros. Durante la EK aguda se elevan bastante las citocinas proinflamatorias en los niveles de sangre, como podría esperarse de una enfermedad que se manifiesta por fiebre prolongada e inflamación del sistema multiorgánico. Los macrófagos son particularmente numerosos en las capas íntimas y adventicias de los aneurismas de las arterias coronarias. Estos macrófagos son la fuente probable de metaloproteinasas de matriz (MMP), como MMP2 y MMP9, y otras enzimas que pueden alterar las fibras de colágeno y elastina y debilita la pared arterial, haciendo que pierda su integridad estructural, después de lo cual se expande en un aneurisma.^{43,44} VEGF y su receptor FLT1 están regulados en el endotelio, y en los macrófagos en la pared arterial, y probablemente contribuyen a la permeabilidad vascular. Años después del inicio de EK, el factor de crecimiento transformante β 1, el factor de crecimiento derivado de plaquetas A (PDGF-A) y el factor de crecimiento básico de fibroblastos (bFGF), se expresan en la pared arterial y pueden contribuir a la neoangiogénesis y la íntima proliferación que a menudo se observa en los estudios de autopsias de muertes tardías por EK. VEGF y bFGF, también se han detectado en células inflamatorias que se infiltran en aneurismas coronarios durante la EK aguda, lo que indica que la remodelación vascular y la neoangiogénesis se llevan a cabo incluso en el transcurso de la EK aguda.^{39,44}

La patogenia de EK se puede deducir basándonos en el infiltrado celular inflamatorio en los tejidos. Varias investigaciones previas sugieren que las

anormalidades inmunorreguladoras contribuyen al desarrollo de esta enfermedad.²¹

Aunque los neutrófilos son el tipo de célula inflamatoria predominante en la sangre periférica en la EK aguda, no son el tipo de célula predominante en el infiltrado inflamatorio en los tejidos de EK. Los tejidos inflamados en EK aguda muestran células mononucleares grandes, linfocitos, macrófagos y células plasmáticas, con un número menor de neutrófilos.^{21,40} Se ha encontrado que los linfocitos T CD8 predominan sobre los linfocitos T CD4 en la pared arterial inflamada, lo cual es consistente con una respuesta inmune a un patógeno intracelular. En algunos estudios se ha demostrado que, aunque las células plasmáticas IgG e IgM son evidentes en la pared arterial, predominan las células plasmáticas IgA, la presencia predominante de células plasmáticas de IgA en un tejido no linfoide y no mucoso como lo es el tejido arterial es bastante inusual. La Dra. Anne Rowley (Profesora de Pediatría, Universidad Northwestern) y sus colegas están investigando el papel de la IgA, en la respuesta inmune en pacientes con EK. El papel de la de IgA secretando células B detectadas en algunos tejidos de autopsia actualmente están bajo investigación.³¹ Todos los datos disponibles hasta el momento indican que los anticuerpos IgA en EK están dirigidos a un antígeno microbiano, no a un autoantígeno.³² La respuesta de IgA en EK aguda es impulsada por antígeno y el antígeno reside en cuerpos de inclusión citoplasmáticos en tejidos de EK.³³

En otros estudios posteriores se ha presentado una respuesta muy marcada de células plasmáticas IgA en el tracto respiratorio en EK aguda, también se observó infiltración de células plasmáticas IgA en algunos tejidos que se muestran inflamados en EK, como en el riñón y el páncreas. El patrón de un linfocito B y la respuesta de linfocitos T CD8 es consistente con una respuesta inmune adaptativa a un patógeno intracelular como un virus que ingresa en un sitio de la mucosa. Las células inflamatorias en la pared arterial secretan citocinas y enzimas que provocan daño al vaso.^{21,33}

Principalmente la vasculitis aguda de EK está asociada con un gran número de cambios inmunorreguladores. El Dr. Donald Leung, fue el primero en demostrar la deficiencia de supresor de CD81 circulante y de células T citotóxicas así como de la abundancia en la circulación de células B activadas involucradas en la producción espontánea de inmunoglobulinas.^{33,41} También se ha demostrado un incremento en el número de T4+ y de células T auxiliares activadas que llevan el antígeno, y un aumento de 10 a 1,000 veces en el número de células B activadas que secretan espontáneamente IgG e IgM.^{21,44} Finalmente se han encontrado complejos inmunes circulando en algunos pacientes con EK reportados con mayor frecuencia de 2 a 4 semanas después del inicio de su enfermedad.²¹ Teniendo ciertas excepciones, cada una de estas anomalías inmunorreguladoras se resuelve durante la fase de convalecencia de EK.⁴⁴

Se considera que los monocitos y macrófagos juegan un papel importante en la patogénesis de la EK.²¹ En un estudio realizado por Mayumi Koga y colaboradores^{31,32} los macrófagos fueron estudiados para evaluar su papel en la patogenia de la enfermedad. La microscopía electrónica mostró que los macrófagos de pacientes con enfermedad aguda EK tenía núcleos con formas complejas, nucleolos aparentes y abundantes gránulos intracitoplasmáticos, algunos de los cuales fueron positivos para fosfatasa ácida. La cantidad de gránulos dentro del citoplasma se correlacionó con la gravedad de la enfermedad, en términos de la duración de la fiebre; hubo un nivel máximo de proteína C reactiva y la presencia de lesiones en la arteria coronaria, lo que sugiere que los macrófagos activados mostraron una mayor fagocitosis.³¹ El citoplasma de los macrófagos de pacientes con EK aguda fue mayormente positivo en comparación al de las células de los sujetos de control, lo que sugiere que los gránulos intracitoplasmáticos secretan TNF- α .²¹

El Dr. Susumu Furukawa (entonces Profesor de Pediatría en la Universidad de Medicina de Juntendo) y compañeros de trabajo^{31,32} estudiaron la activación de

monocitos circulantes durante la fase aguda. La activación de elementos celulares del sistema inmune es probablemente alimentada por citocinas proinflamatorias, que están elevados durante la fase aguda. Varias líneas de evidencia sugieren que las influencias genéticas sobre la magnitud y la naturaleza de la respuesta inmune puede contribuir a la susceptibilidad a EK.³²

La afectación de los vasos sanguíneos en la EK es la manifestación clínica más importante para la cual se haya reportada una posible propuesta para explicar su patogenia. La EK afecta a las arterias de tamaño mediano, que experimentan inflamación tanto íntima como perivascular, lo que es más grave. Esta afectación se encuentra dividida en seis etapas para una mejor diferenciación, en la etapa uno se presenta edema, proliferación y degeneración de células endoteliales; descamación y edema del espacio subendotelial; adherencia de fibrina y plaquetas; e inflamación leve en espacios endoteliales, subendoteliales y perivascuales. En la etapa dos hay un número moderado de células inflamatorias que se infiltran en los espacios subendoteliales, causando inflamación y división de la lámina elástica interna; el edema severo provoca la necrosis de las células medianas del músculo liso y un número moderado de células inflamatorias se infiltra en la adventicia. Posteriormente en la etapa tres se reportó la panarteritis necrotizante, con infiltración de células inflamatorias en todas las capas de la pared vascular, se asocia con degeneración y necrosis de células en la pared vascular y división o fragmentación de las láminas elásticas internas y externas. En la etapa cuatro hay una marcada proliferación de células con características de miocitos y fibroblastos en la íntima y los medios, junto con una infiltración leve de células inflamatorias y una acumulación de material fibrinoide a lo largo de la superficie luminal. En la etapa cinco el tejido conectivo fibroso reemplaza la íntima y los medios; las fibras de colágeno y elastina proliferan en la adventicia; la pared vascular está engrosada; y, en casos severos, la luz se vuelve estenótica u ocluida. Y por último en la etapa seis las láminas elásticas internas

y externas se estiran y fragmentan, y se forma un aneurisma. La íntima, los medios y la adventicia ya no son distinguibles, y puede haber un trombo en la luz de la arteria. Los aneurismas se desarrollan con mayor frecuencia en las arterias coronarias e ilíacas(Figura 12).^{21,32}

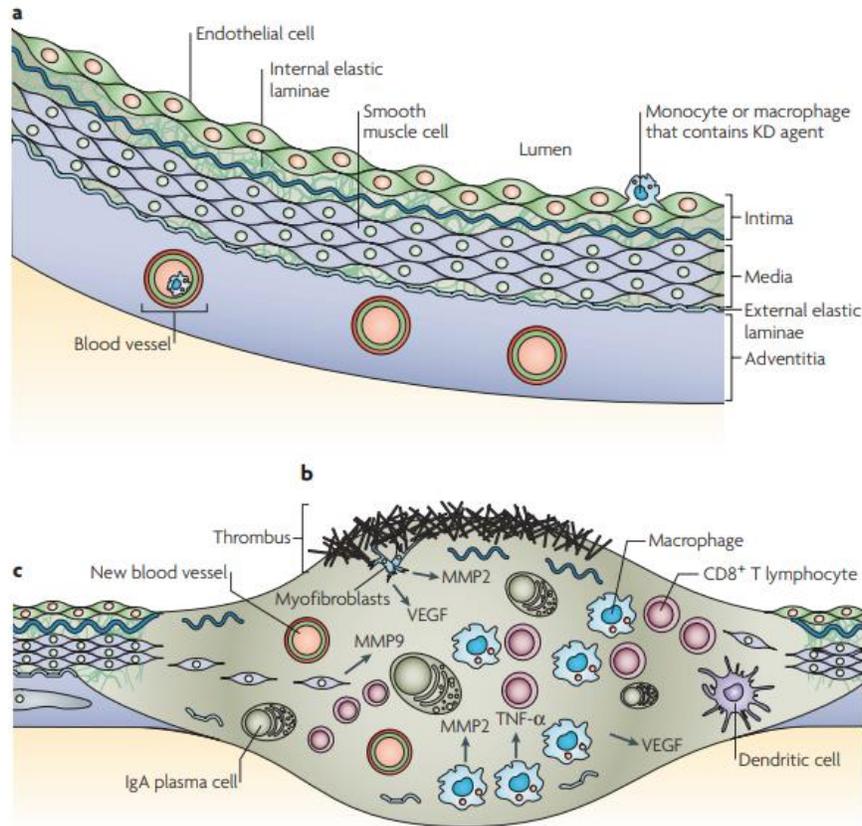


Figura 12. Secuencia de eventos durante el aneurisma en EK.²¹

Las seis etapas se pueden observar en diferentes arterias en un solo paciente al mismo tiempo, así como en diferentes regiones de una arteria. A los 2 meses después del inicio, la inflamación habrá disminuido y se habrá formado tejido de granulación. La calcificación puede ocurrir, junto con la organización y / o recanalización del trombo.^{31,33}

En cuanto a las características de los tejidos no vasculares los principales son el corazón donde se puede encontrar endocarditis, miocarditis y / o pericarditis.

En el tracto digestivo hay inflamación que puede estar presente en la lengua, las glándulas salivales, el intestino delgado, el tejido linfoide gastrointestinal, el hígado sobre todo en los conductos biliares y el páncreas. En el tracto respiratorio existe inflamación peribronquial, necrosis y descamación del epitelio de la mucosa bronquial, neumonía intersticial segmentaria y, raramente, pleuritis y nódulos pulmonares. En el sistema urinario se puede exhibir inflamación intersticial periglomerular, prostatitis (principalmente de los conductos prostáticos) y / o cistitis. El sistema nervioso presenta leptomeningitis aséptica, coriomeningitis acompañada de inflamación alrededor de los ganglios. En el sistema linforreticular se presentan ganglios linfáticos agrandados con hiperplasia reactiva y / o bazo congestionado. La inflamación en el pulmón, el bazo, las glándulas salivales y los ganglios linfáticos puede ser persistente o recurrente.^{21,32}

4.3.5 Cuadro clínico.

La EK es una enfermedad febril aguda caracterizada por la presencia de varios síntomas y signos clínicos que resultan en una fascies característica (Figura 13) con base a estos signos se hace el diagnóstico de esta enfermedad.⁴⁵ La característica clínica de mayor relevancia es la fiebre de más de 5 días sin causa aparente, suele ser el primer signo, generalmente elevada llegando de 39 a 40 ° C. El primer día de la fiebre es considerado el primer día de la enfermedad, aunque algunos pacientes pueden presentar uno o más de los otros síntomas clínicos el día antes del inicio de la fiebre. Generalmente no responde a los antibióticos y antipiréticos.⁴⁶ La fiebre persiste hasta por 11 días en ausencia de tratamiento, pero puede prolongarse hasta por 3 o 4 semanas, con la terapia adecuada la fiebre usualmente remite al segundo día.^{1,46}

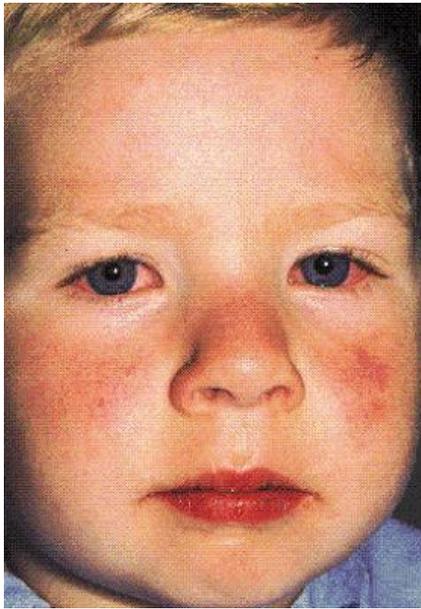


Figura 13. Fascies característica en EK.¹

También se presentan cambios en las extremidades. Esta afectación comienza entre 5 a 10 días después del inicio de la fiebre y la descamación comienza aproximadamente de 10 a 20 días después del inicio de la enfermedad. A nivel de las extremidades se presenta eritema bilateral en las palmas de las manos y en las plantas de los pies (Figura 14). Se caracteriza por tener cambios abruptos, puede llegar a desaparecer, dejando una piel de características normales, y posteriormente puede reaparecer. Las manos y pies presentan edema, sobre todo a nivel del dorso, que no presenta signo de godet. Es un edema incomodo y molesto, se evidencia porque el paciente “no quiere levantarse”, “no quiere caminar”, o es bastante doloroso al grado de no poder sostener objetos con sus manos.⁴⁵ El dolor es determinado por la inflamación de pequeñas y medianas articulaciones. Lo más frecuente es que esta inflamación afecte principalmente a las articulaciones de pequeño tamaño, evidenciándose en las manos por la presencia de dedos de aspecto fusiforme. Al momento de la movilización en las articulaciones incrementa el

dolor, y en el lactante se manifiesta por llanto al movilizar al paciente (Figura 15).



Figura 14. Eritema plantar.¹



Figura 15. Eritema palmar.¹

En la etapa de convalecencia de la enfermedad, se observa descamación a nivel periungueal, que puede acompañarse de otras alteraciones en las uñas y descamación en las plantas. Después de uno a dos meses de la enfermedad, pueden desarrollarse surcos transversales en las uñas llamadas líneas de Beau. Estas líneas desaparecen con el crecimiento de la uña.^{1,47} En ocasiones las manifestaciones cutáneas pueden adoptar formas clínicas llamativas, como psoriasis guttata, erupciones verrugosas e hiperqueratósicas.⁴⁵

Otra manifestación clínica es la afectación ocular que se manifiesta como una hiperemia conjuntival, por lo general es bilateral y se presenta inmediatamente después del inicio de la fiebre. La afectación de la conjuntiva bulbar es más evidente que la de la conjuntiva palpebral. No se acompaña de exudado, configurando una "conjuntivitis seca", aunque estrictamente no está afectada la conjuntiva, sino que es la presencia de pequeños vasos dilatados la que determina el enrojecimiento. La hiperemia conjuntival es más débil alrededor del iris, formando un halo más claro alrededor del mismo (Figura 16).¹ No se

asocia con edema o ulceración conjuntivales; y usualmente es indolora. Es frecuente la presencia de uveítis anterior, lo que puede detectarse por lámpara de hendidura.^{45,46}



Figura 16. Afectación ocular en la EK.⁴⁵

También se ha reportado en la literatura otra característica clínica que es la erupción cutánea. Las manifestaciones cutáneas pueden adoptar varias formas de presentación. Lo más característico es la presencia de un rash cutáneo eritematoso, polimorfo, máculo-papular no específico. El rash eritematoso aparece dentro de los primeros 5 días de inicio de la fiebre, este puede estar representado por varias formas. En ocasiones se presenta una erupción de tipo escarlatiniforme o con manifestaciones similares al eritema polimorfo y no se presentan vesículas.^{1,45} Pueden presentarse pequeñas pústulas, sobre todo en las zonas de extensión. Las lesiones elementales pueden acompañarse de púrpura, lo que es poco frecuente, pero característico. El eritema cutáneo es más marcado en el área del pañal, siendo fácilmente confundido con una dermatitis del pañal o candidiasis. Las manifestaciones cutáneas en el área perineal también se presentan en enfermedad estreptocócicas y estafilocócicas. La descamación cutánea en la fase aguda de la enfermedad está presente sobre todo en el área

perineal, afectando el escroto en los varones (Figura 17), y en las niñas los labios mayores (50%). Estas manifestaciones se observan tanto en los niños que utilizan pañales como en los que no los usan. Es frecuente la descamación perianal y la presencia de eritema a nivel del meato urinario.^{45,46}



Figura 17. Erupción característica de EK.¹

También se presenta como signo característico en algunos pacientes adenopatía cervical, que es el signo menos frecuente en comparación con las otras manifestaciones clínicas. Los ganglios cervicales deben ser palpables y mayor a 1.5 cm de diámetro, aunque no tenga este tamaño siempre es notoria.^{51,56} Es normalmente unilateral, y desaparece rápidamente. Puede acompañarse de eritema de la piel, pero la adenopatía no presenta fluctuación, y no se obtiene pus si es puncionada, no se asocian a eritema, a la palpación es indolora o en ocasiones levemente dolorosa (Figura 18).



Figura 18. Linfadenopatía cervical no fluctuante.⁴⁷

La linfadenopatía cervical puede preceder a todos los demás síntomas, particularmente en casos atípicos. En los pacientes que presentan adenopatía inflamatoria de cuello que no responde a los antibióticos y que no tiene otra causa que la explique debe tenerse en cuenta la EK como posible diagnóstico.^{1,47}

4.3.6 Manifestaciones bucales.

En la cavidad oral se encuentran manifestaciones clínicas como eritema, resequedad, grietas en los labios, fisuras, descamación, en ocasiones puede haber sangrado en los labios espontáneo o al mínimo tacto. De hecho, más del 90% de los pacientes tienen una afectación de la mucosa oral u orofaríngea, más comúnmente una queilitis (75-90%). En la cavidad bucal se evidencia eritema de la mucosa oral y faríngea, lengua aframbuesada con papilas prominentes eritematosas, prominencia de las papilas fungiformes, infección difusa de mucosas faríngeas y orales (Figura 19). No se observan úlceras, exudados, ni manchas de Koplik.^{45,48}



Figura 19. Eritema con fisura labial en EK.⁴⁹

La lengua aframbuesada no es específica de la EK, y puede estar presente en otras enfermedades mediadas por toxinas como las enfermedades estreptocócicas y estafilocócicas. Las alteraciones en ojos y boca determinan una imagen característica (Figura 20).^{1,45,46}



Figura 20. Aspecto aframbuesado en lengua.⁵⁰

4.3.7 Manifestaciones clínicas extraorales.

Las manifestaciones clínicas de EK en la cabeza y el cuello, son componentes integrales del diagnóstico. Además, existen numerosos otros síntomas de la enfermedad, como se informa en la literatura, estos incluyen entidades más comunes como absceso profundo del cuello (absceso retrofaríngeo, periamigdalino o parafaríngeo), meningitis aséptica, tortícolis, parálisis del nervio facial y rinitis (Figura 21 y 22).^{51,52,53} Otros síntomas como la obstrucción de las vías respiratorias, el quiste hendido branquial infectado, la faringitis necrotizante y la pérdida auditiva neurosensorial son poco comunes. La amplia

gama de sintomatología alude al hecho de que la EK puede presentarse con una variedad de manifestaciones de cabeza y cuello además de los síntomas clásicos. Además, estos pacientes pueden presentarse al otorrinolaringólogo antes de ser vistos por el médico de atención primaria.^{53,54,55}

Algunos estudios informan síntomas menos típicos: 29% de rinitis, 6% de tortícolis, 3% de otitis media aguda, 2–3% de angina. Otros síntomas son mastoiditis, celulitis facial, glositis, sialadenitis, estomatitis, trismus, otitis media, quelitis, epiglotitis, adenitis cervical, amigdalitis aguda, exantema facial, uvulitis, supraglotis.^{56,57}

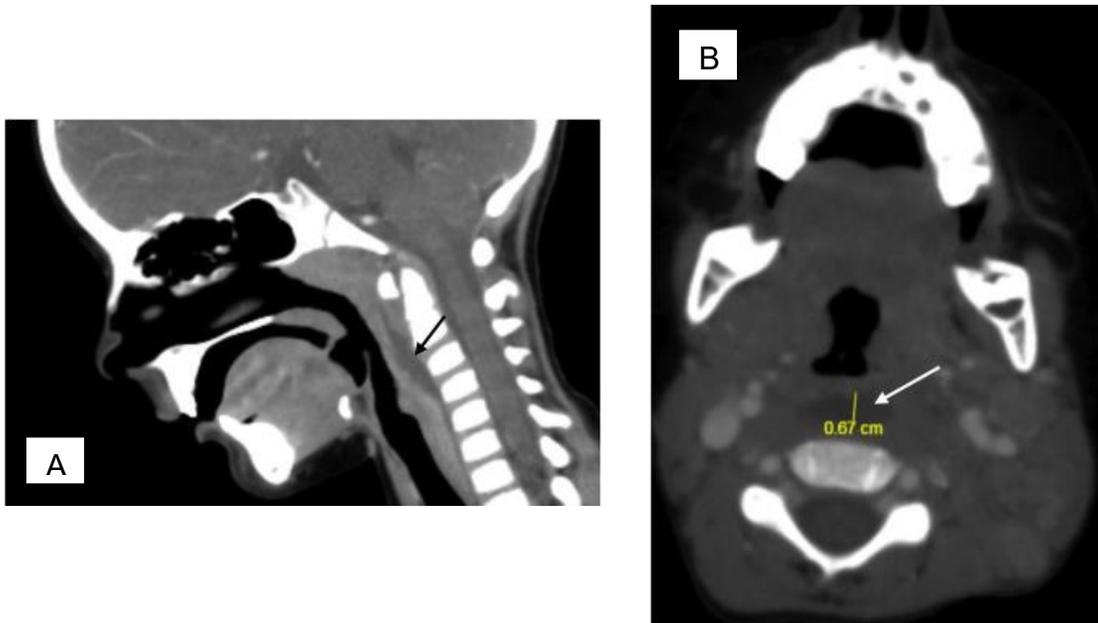


Figura 21 y 22. Tomografía computarizada. A)Corte sagital que muestra absceso retrofaríngeo. B)Corte axial que muestra absceso y edema retrofaríngeo⁵⁵

Estas manifestaciones otorrinolaringológicas pueden conducir a un tratamiento terapéutico diferente (terapia con antibióticos, cirugía de drenaje) y un posible retraso en el diagnóstico.^{51,55,58}

Se ha descrito también la inflamación en el sitio de inoculación de la vacuna BCG(bacilo de Calmette-Guérin) en niños con EK, cuando ésta se ha aplicado en forma reciente más precisamente de seis meses a un año. Este signo está presente sólo en el 18% de los pacientes incluyendo los casos típicos y atípicos de la enfermedad, lo que sugiere una baja frecuencia de este signo.^{1,2,51}

Otras manifestaciones clínicas frecuentes son la presencia de artralgia y de artritis. Principalmente se ven afectadas las articulaciones de manos, rodillas y codos, y en ocasiones la cadera. La afectación articular puede estar presente en la primera semana de la enfermedad o puede presentarse en forma tardía, en la segunda o tercera semana de enfermedad. Al realizarse el tratamiento precoz, ha disminuido la frecuencia de estas manifestaciones.^{1,52,59}

Se desconoce la prevalencia de afectación gastrointestinal en la EK ya que los datos disponibles solo pueden derivarse de informes únicos y pocas series de casos. Miyake y colaboradores en su serie de casos retrospectivos de 310 niños con EK informaron afectación gastrointestinal en solo 7 casos (2,3%); Zulian et al en su serie de casos informaron una incidencia de EK atípica con un inicio clínico caracterizado por abdomen quirúrgico agudo de 4.6%(Figura 23). Los síntomas abdominales en la EK se deben con mayor frecuencia a hidropesía de la vesícula biliar.^{56,60} En la literatura se encuentra reportado el dolor abdominal y vomito siendo los síntomas más frecuentes, seguidos de diarrea. Los síntomas gastrointestinales son relevantes para un posible diagnóstico de EK cuando hay menos criterios de diagnóstico típicos para la EK en la fase febril aguda. En tales casos, la aparición de signos y síntomas también puede dispersarse con el tiempo en lugar de la acumulación

de un mayor número de síntomas observados en las formas clásicas de la EK.⁵⁶



Figura 23. Tomografía computarizada abdominal que muestra estenosis de la pared y engrosamiento concéntrico en las asas yeyunales (flechas), ectasia del intestino delgado y grueso, derrame ascítico y agrandamiento de los ganglios linfáticos mesentéricos.⁶¹

También se presentan alteraciones a nivel hepático, manifestadas por elevación en el valor de las transaminasas, y en ocasiones se acompaña de ictericia. La distensión de la vesícula biliar es frecuente, manifestándose por dolor en hipocondrio derecho que no requiere tratamiento quirúrgico.⁶⁴ Otras manifestaciones con menor incidencia son diarrea, neumonitis, otitis media, urteritis con piuria estéril. En ocasiones la EK puede presentarse con predominancia de síntomas de afectación del sistema nervioso central, como convulsiones, alteraciones del estado de conciencia, hemiplejía, parálisis facial, ataxia, sordera neurosensorial, infarto cerebral y derrame subdural. Algunos pacientes con manifestaciones neurológicas pueden quedar con secuelas permanentes.^{1,65}

Las manifestaciones cardíacas son uno de los hechos más importantes en la EK. En general, las alteraciones de las arterias coronarias se presentan en el 20% de los pacientes (Figura 24).^{1,61,66}

Estos hallazgos cardíacos se pueden detectar durante la fase aguda de la enfermedad por medio de ecocardiografía, pueden estar asociados a signos de miocarditis con una fracción de eyección disminuida, pericarditis, regurgitación mitral con aumento de la luminosidad perivascular de la pared coronaria. Los aneurismas coronarios generalmente aparecen en la fase de convalecencia alrededor de la segunda semana. Las manifestaciones cardíacas como miocarditis y pericarditis ocurren durante la fase aguda de la enfermedad, mientras que los aneurismas coronarios se forman en las etapas tardías.⁶⁷



Figura 24. Tomografía computarizada en corte sagital que muestra aneurisma de arterias coronarias.⁶³

Aproximadamente del 15 al 25% de los niños no tratados desarrollan anomalías coronarias, incluyendo dilatación difusa y formación de aneurismas. La dilatación coronaria puede detectarse a partir de los 7-10 días de iniciada la enfermedad, pero es entre la tercera y cuarta semana en donde se produce el pico de mayor incidencia.⁶³ Se define ectasia coronaria cuando se obtiene un diámetro máximo de 4mm, un aneurisma coronario se define como una medida entre 4 a 8 mm de diámetro, y aneurisma gigante si mide más de 8mm de diámetro que es la forma más severa de afectación coronaria.^{66,67} Estos aneurismas tienen menos probabilidad de retroceder y son frecuentes las complicaciones como trombosis, ruptura, estenosis. El porcentaje de niños con EK que desarrollarán aneurismas gigantes es variable, reportándose valores de entre 1 a 4%, con una mortalidad elevada. Los aneurismas múltiples en el mismo vaso pueden producir una apariencia de "cordón de cuentas"(Figura 25). Resulta de suma importancia que la medida de las arterias coronarias sea realizada por un ecocardiografista que tenga experiencia con pacientes pediátricos.⁶⁸

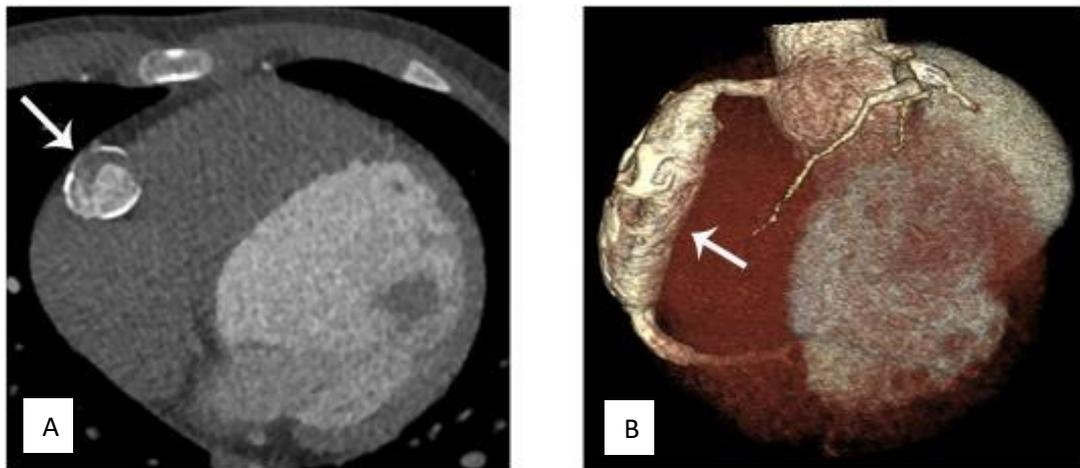


Figura 25. A)Tomografía computarizada en corte axial de la arteria coronaria derecha. B)Imagen 3D que demuestra aneurisma fusiforme con apariencia de cordón de cuentas.⁶⁷

El desarrollo de aneurismas coronarios se vincula con el riesgo de muerte súbita, por trombosis coronaria e infarto agudo de miocardio. En el seguimiento a largo plazo de los pacientes con dilataciones coronarias y aneurismas, se evidenció que el retroceso de las anomalías coronarias es observable hasta en 50% de los casos, y en los casos restantes se presentó disminución del tamaño de los aneurismas, con o sin estenosis coronaria (25%), en un 15% hubo retroceso de aneurismas pero con estenosis coronaria y en los restantes que representan el 10% se manifestaron finas irregularidades de los vasos coronarios pero sin estenosis.^{61,67}

En seguimientos a largo plazo, se estima que 40% de los pacientes con aneurismas coronarios persistentes y estenosis coronaria desarrollan infarto de miocardio(Figura 26 y 27).⁵² La arteria coronaria vuelve al diámetro luminal normal, pero las anomalías en la función endotelial y la morfología de la pared arterial permanecen.^{63,68}

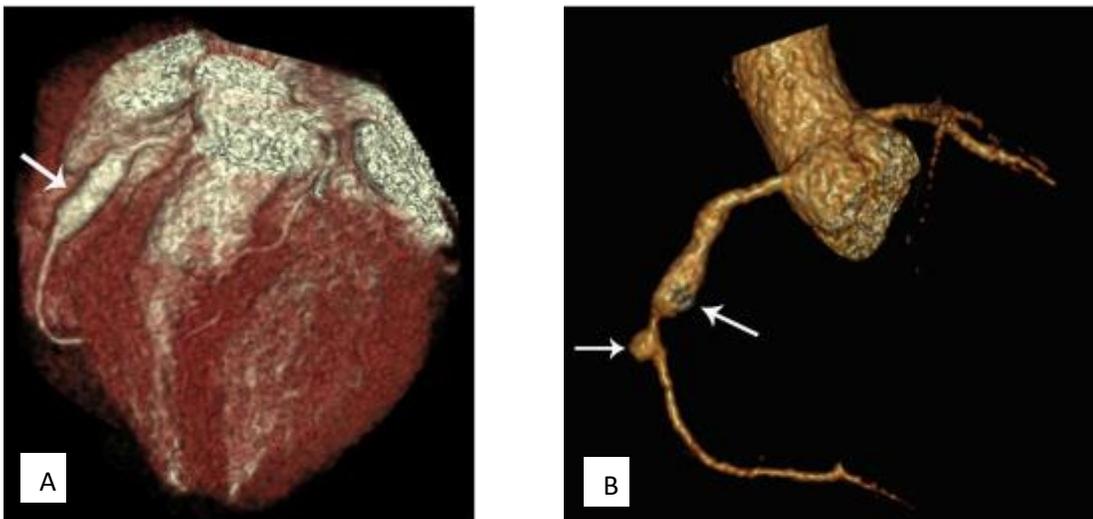


Figura 26 y 27. A) Imagen renderizada 3D de aneurisma sacular. B) Imagen 3D de raíz aortica y vasos coronarios con apariencia de “cordón de cuentas”.⁶⁷

Las arterias coronarias continúan demostrando engrosamiento miointimal patológico con respuesta anormal a los vasodilatadores o vasoconstrictores. La afectación de otras arterias puede ser causa de manifestaciones poco habituales, aunque severas, como gangrena de extremidades por isquemia periférica, cuando se comprometen las arterias axilares o isquemia intestino-mesentérica por afectación de las arterias mesentéricas.^{1,63} El retraso en el diagnóstico se asocia a mayor frecuencia de lesiones de las arterias coronarias.⁶⁸

Las complicaciones de estos aneurismas coronarios persistentes incluyen trombosis, el desarrollo de lesiones estenóticas y la oclusión completa. En raras ocasiones, un aneurisma coronario puede romperse, con secuelas potencialmente fatales. El infarto de miocardio debido a trombosis, estenosis o aneurisma es la principal causa de muerte en pacientes con EK.^{61,7}

Una de las complicaciones más graves que se encuentra en la literatura es el infarto agudo de miocardio, este está vinculado a la presencia de anomalías coronarias. Su manifestación clínica es variada, inespecífica, y en ocasiones de diagnóstico difícil, tiene como características vómito, dolor abdominal, palidez, diaforesis, llanto, debilidad. En pacientes pediátricos de mayor edad puede presentarse con dolor torácico. En la mayoría de los pacientes se presenta durante el sueño o el reposo y en ocasiones es asintomático. Puede ser causante de muerte súbita. Existen manifestaciones electrocardiográficas y los cambios en las enzimas cardíacas son típicas. Presenta una mayor frecuencia en la fase subaguda de la enfermedad, momento de mayor frecuencia de aneurismas coronarios, aunque también se puede presentar en la fase aguda o en etapas más tardías.⁶⁸

La miocarditis es la manifestación cardíaca más frecuente en la fase aguda de la EK de compromiso no coronario, se puede presentar hasta en un 50% de

los pacientes. Se manifiesta por taquicardia desproporcionada al grado de fiebre.⁷⁰ No es frecuente que se acompañe de insuficiencia cardíaca congestiva o shock cardiogénico. Puede acompañarse de arritmias cardíacas. La pericarditis con derrame pericárdico está presente en el 25% de los casos en la fase aguda. Puede presentarse compromiso valvular, evidenciado por valvulitis, sobre todo insuficiencia mitral.^{1,61} La frecuencia de cada uno de los síntomas de la EK es variable.^{1,67,68}

Dentro del espectro de la EK se encuentra reportado en la literatura que hay diferentes fases clínicas que se pueden distinguir. El transcurso de EK es comúnmente dividido en tres fases clínicas que son agudo, subagudo y fase de convalecencia. La fase aguda dura de una a dos semanas, se caracteriza por fiebre y las manifestaciones clásicas de la enfermedad descritas anteriormente. Es en esta etapa de la EK es cuando se presenta la miocarditis y la pericarditis, también la arteritis está presente, pero rara vez se detectan la presencia de aneurismas por ecocardiografía.^{1,66,67}

La fase subaguda comienza cuando retroceden los síntomas como la fiebre, la erupción cutánea y la adenopatía cervical, pero aún persiste irritabilidad, anorexia y la hiperemia conjuntival, con descamación a nivel de manos y pies. Esta fase se prolonga generalmente hasta cuatro semanas después del inicio de la enfermedad. Los aneurismas de las arterias coronarias se desarrollan en esta fase y el riesgo de muerte súbita es elevado.^{61,63}

La etapa de convalecencia se prolonga hasta que retrocede toda la sintomatología y finaliza cuando se normaliza el valor de la velocidad de eritrosedimentación (VES), por lo general esto sucede en plazos de 6 a 8 semanas de iniciada la EK.^{1,7,61,66}

Dentro del espectro de la EK se encuentra la EK atípica que se manifiesta cuando no se puede diagnosticar EK debido a que no existen todos los criterios clínicos de la entidad patológica.⁶⁸

Desde la perspectiva clínica, la necesidad de reconocer tempranamente la EK ha permitido definir, cada vez más, que un número importante de casos de la enfermedad no reúne las características clásicas y cerca de un 40% de los pacientes que desarrollan alteraciones coronarias tienen presentaciones atípicas.⁵⁸ Se ha recomendado que el término EK atípico se utilice para pacientes con manifestaciones clínicas que generalmente no se incluyen en los criterios básicos de la enfermedad, por ejemplo nefritis, hepatitis, pancreatitis, entre otros.^{1,58,59} Esta manifestación de la enfermedad es más frecuentes en niños pequeños, sobre todo lactantes, en donde la probabilidad de desarrollar aneurismas coronarios es mayor.^{1,59}

Por otro lado, es recomendable utilizar el término “incompleto” al referirse a la EK cuando existan menos de cuatro de los criterios clásicamente descritos; se sugiere que no se utilicen estos términos de manera indistinta o intercambiable para evitar una mayor confusión diagnóstica. Se estima que al menos 10% de los casos de EK son incompletos.^{58,65} Es probable que en la medida en que se acumulen evidencias clínicas, esta condición de atipia quedará más claramente definida. Los casos denominados incompletos también suelen ocurrir en lactantes menores de un año o en niños de más edad, y se caracterizan por presentar fiebre durante más de 5 días y solo dos o tres de los principales signos de la enfermedad. El diagnóstico en estas situaciones puede ser difícil y se debe tener un alto índice de sospecha ante niños de corta edad que presentan fiebre prolongada sin una causa evidente, o con algunas de las manifestaciones clásicas de la enfermedad.⁵⁸ El estudio ecocardiográfico puede ser de gran ayuda, si detecta la presencia de aneurismas coronarios, pero su ausencia no invalida sospechar la enfermedad. Se ha vinculado una mayor incidencia de aneurismas coronarios en los pacientes con Kawasaki atípico, probablemente por demoras en el diagnóstico.^{59,65}

Se halla también reportado en la literatura que en niños con cuadros atípicos e incompletos son más frecuentes los aneurismas coronarios y otras complicaciones cardiacas, además de que se manifiestan con mayor gravedad.^{58,59}

4.3.8 Diagnóstico.

En ausencia de una prueba diagnóstica específica o una característica clínica patognomónica, se han establecido criterios clínicos para ayudar a los médicos a diagnosticar la EK.⁶⁸

El diagnóstico es clínico. Los criterios originalmente propuestos por el Dr. Kawasaki se confirmaron posteriormente por la AHA y se aceptan universalmente.⁴⁶ Los criterios diagnósticos de EK se han estandarizado con la Academia Americana de Pediatría (AAP) del 2004, tal como se observan en la Tabla 1 estos criterios.⁶⁸

Tabla 1. Criterios diagnósticos de la EK. ⁶⁸
Fiebre persistente de al menos 5 días de duración
Presencia de al menos 4 de los criterios principales
1. Cambios en las extremidades: Agudos: eritema de palmas y plantas; edema de pies y manos Subagudos: descamación periungueal de dedos de manos y pies en la segunda y tercera semana de evolución
2. Exantema polimorfo
3. Inyección conjuntival bilateral bulbar sin exudado
4. Cambios en los labios y en la cavidad oral: eritema, labios fisurados, lengua aframbuesada, exantema.
5. Linfadenopatía cervical (≥ 1.5 centímetros de diámetro) generalmente unilateral
6. Exclusión de otras enfermedades con hallazgos similares.

El criterio clínico que debe estar presente en todos los pacientes para hacer el diagnóstico es la fiebre persistente. Se podrá realizar el diagnóstico de EK, en presencia de 4 o más criterios principales, en el cuarto día de fiebre. Los

clínicos experimentados que hayan tratado muchos casos de EK previamente podrán realizar el diagnóstico antes del cuarto día de fiebre (Tabla 1).⁶⁹

Cuando se detecten alteraciones coronarias en la ecografía bidimensional o en la angiografía coronaria, se podrá realizar el diagnóstico de EK, en presencia de fiebre mayor a 5 días y menos de 4 criterios clínicos.⁶⁸

Un dilema central para el pediatra es la inexistencia de un examen diagnóstico de EK, la posibilidad de graves consecuencias si el diagnóstico no se plantea de manera oportuna, y si el tratamiento no se realiza precozmente en el curso de la enfermedad. Aparte de los signos clásicos es necesario tener en cuenta algunos hechos menos característicos pero que se manifiestan con frecuencia en el curso de EK como la uveítis presente en 80% de los casos en la primera semana de enfermedad. Por lo tanto, una consulta oftalmológica oportuna puede ser extremadamente informativa a la hora de plantear un diagnóstico.⁶⁹

En los mayores de ocho años las manifestaciones gastrointestinales, meníngeas y articulares pueden ocupar un período de tiempo considerable en la fase aguda de la enfermedad ocasionando un retraso en el diagnóstico. Aunque la carditis no está incluida entre los criterios diagnósticos de EK, constituye el principal motivo de preocupación y la principal causa de letalidad.^{68,70}

Otros trastornos como alteraciones de la conducción, regurgitación aórtica y mitral y pericarditis son menos frecuentes en la etapa aguda de la enfermedad. Teniendo en cuenta lo anteriormente descrito, la EK en el medio nacional nos presenta el problema de acceso oportuno a una atención efectiva al considerar factores que pueden influir en la tardanza en la formulación del diagnóstico.^{70,71}

El reconocimiento y tratamiento temprano de la enfermedad son vitales para prevenir las complicaciones cardíacas.⁷² Los pacientes con Kawasaki

“incompleto” presentan las mismas alteraciones de laboratorio que los que se presentan con la forma clásica y completa.^{1,7,73}

La sospecha clínica apoyada en pruebas de laboratorio e imagen podrían ayudar en la evaluación inicial de estos pacientes.⁶⁸

4.3.8.1. Métodos auxiliares de diagnóstico.

Las manifestaciones cardiovasculares pueden ser prominentes en la fase aguda de la EK y son la principal causa de morbilidad y mortalidad a largo plazo. Durante esta fase, el pericardio, el miocardio, el endocardio, las válvulas y las arterias coronarias pueden estar involucradas., es por esto por lo que en las primeras exploraciones físicas se debe realizar la auscultación. La auscultación cardíaca del lactante o niño con EK en la fase aguda a menudo revela un precordio hiperdinámico, taquicardia, un ritmo de galope y un soplo de flujo inocente en el contexto de anemia, fiebre y contractilidad miocárdica secundaria a miocarditis. Los niños con insuficiencia mitral significativa pueden tener un soplo regurgitante pansistólico que es típico de esta afección. En raras ocasiones, los pacientes con EK y función miocárdica deficiente pueden presentarse con síndrome de bajo gasto cardíaco o shock.^{68,74,75}

La cardiología es la rama de la medicina que ha puesto el mayor interés en el seguimiento de la enfermedad a causa de las múltiples complicaciones, y ha investigado diversas alternativas de intervención, así como ha definido estrategias de control a largo plazo.⁷⁴

El reconocimiento de las lesiones de las arterias coronarias es importante en la EK para la predicción de complicaciones tardías y la modificación oportuna del tratamiento. A causa de esto, las últimas directrices de la AHA recomiendan un ecocardiograma de seguimiento una semana después del ecocardiograma inicial si se detectó la dilatación de la arteria coronaria en el primer ecocardiograma y el segundo ecocardiograma dos semanas después

si el ecocardiograma inicial es normal. Está reportado en la literatura que la dilatación de la arteria coronaria empeora durante las primeras semanas de la enfermedad, pero hay una escasez de datos con respecto al momento exacto de la dilatación máxima de la arteria coronaria y el porcentaje de pacientes que tienen un ecocardiograma inicial normal y desarrollan dilatación de la arteria coronaria durante la fase aguda de EK.^{75,76}

Las imágenes cardíacas son una parte crucial en la evaluación de los pacientes con diagnóstico clínico de EK ya que como se ha mencionado antes las principales secuelas de esta enfermedad están relacionadas con el sistema cardiovascular, específicamente, con el sistema arterial coronario.^{68,77}

La ecocardiografía es la modalidad de imagen ideal para la evaluación cardíaca debido a que no es invasivo y tiene una alta sensibilidad y especificidad para la detección de anomalías de las arterias coronarias. La evaluación de las secuelas cardiovasculares de la EK requiere estudios seriados de ultrasonido cardíaco. El ecocardiograma inicial debe realizarse tan pronto como se sospeche el diagnóstico. Este estudio inicial establece una línea de base para el seguimiento longitudinal de la morfología de la arteria coronaria, el ventrículo izquierdo(LV), la función valvular izquierda, y la evolución y resolución del derrame pericárdico en caso de estar presente. Por lo general se requiere sedación para los niños más pequeños, por ejemplo, hidrato de cloral de 65 a 100 mg/kg, u otros agentes sedantes de acción corta, debido a que las imágenes ecocardiográficas detalladas se ven comprometidas si un niño no coopera con el estudio.^{78,79}

La imagen 2D debe realizarse con el transductor de frecuencia más alta posible. Las imágenes con transductores de alta frecuencia deben realizarse en todos los pacientes, ya que estas sondas permiten una evaluación detallada y de mayor resolución de las arterias coronarias.⁸⁰ Se requieren múltiples planos de imágenes y posiciones del transductor para la visualización óptima de todos los segmentos coronarios principales. Se deben realizar esfuerzos

máximos para visualizar todos los segmentos coronarios principales. En orden de mayor a menor frecuencia, los sitios comunes de aneurismas coronarios incluyen LAD proximal y RCA proximal, seguidos de LMCA, luego LCX y finalmente el RCA distal y la unión entre el RCA y la arteria coronaria descendente posterior.^{68,81}

El estudio de las arterias coronarias incluye una evaluación cuantitativa de los diámetros internos de los vasos. Los aneurismas se clasifican como saculares si los diámetros axial y lateral son casi iguales o como fusiformes si se observa dilatación simétrica con disminución gradual proximal y distal. Cuando una arteria coronaria se encuentra dilatada sin un aneurisma segmentario, el vaso se considera ectásico.^{68,78}

A pesar de la ecografía para pacientes con EK se centra en las arterias coronarias, este estudio también ayuda para obtener más información como la evaluación de la función del ventrículo, que debe ser parte de la evaluación ecocardiográfica de todos los pacientes con sospecha de EK. La evaluación del movimiento regional de la pared puede ser útil, especialmente en niños con anomalías de las arterias coronarias. En relación con la raíz aórtica también debe tomarse una imagen, medirse y compararse con referencias para el área de superficie corporal, ya que existe evidencia de que la dilatación leve de la raíz aórtica es común entre los pacientes con EK.⁸⁶ Se debe notar la presencia o ausencia de derrame pericárdico debido a que la pericarditis puede estar asociada con la vasculitis y la miocarditis observadas en pacientes con EK.⁶⁸

En cuanto a los casos que aún no presentan complicaciones, la evaluación ecocardiográfica debe realizarse al momento del diagnóstico, a las 2 semanas y a las 6 a 8 semanas después del inicio de la enfermedad.⁸⁵ En cambio, en niños con mayor riesgo, es decir, aquellos que son persistentemente febriles o que exhiben anormalidades coronarias, disfunción ventricular, derrame pericárdico o regurgitación valvular es necesaria una evaluación ecocardiográfica más frecuente para guiar un mejor manejo.^{76,87,88} Los

ecocardiogramas de seguimiento que están recomendados deben identificar la progresión o regresión de las anomalías coronarias, evaluar la función ventricular y valvular, y evaluar la presencia o evolución de derrames pericárdicos.⁶⁸

Existen también otras herramientas diagnósticas que no son invasivas como la resonancia magnética y la angiografía por resonancia magnética (ARM) que son capaces de delinear los aneurismas de las arterias coronarias en los segmentos de las arterias coronarias proximales y proporcionar datos sobre el perfil de flujo. Una pequeña serie reciente en pacientes con EK demostró que la ARM coronaria diagnosticó con precisión todos aneurismas de las arterias coronarias, oclusiones y estenosis coronarias presentes en la angiografía de rayos X.⁸⁹ La resonancia magnética y la ARM pueden usarse para obtener imágenes de los aneurismas de las arterias periféricas. La tomografía computarizada(TC) ultrarrápida también se ha utilizado para evaluar los aneurismas coronarios. Se necesitan estudios más amplios en pacientes con EK para establecer la confiabilidad de la ARM y la TC ultrarrápida para la detección de aneurismas y estenosis de las arterias coronarias en los segmentos distales, así como para la presencia de circulación colateral.^{68,79,80}

Las pruebas de esfuerzo cardíaco para isquemia reversible están indicadas para evaluar la existencia y las consecuencias funcionales de las anomalías de las arterias coronarias en niños con EK y aneurismas coronarios. Los tipos de pruebas de estrés reportados en niños con EK incluyen escáneres de perfusión nuclear con ejercicio, ecocardiografía de ejercicio, y ecocardiografía de estrés con agentes farmacológicos como dobutamina, dipiridamol o adenosina.^{68,84,85}

La angiografía coronaria ofrece una definición más detallada de la anatomía de la arteria coronaria que la ecografía cardíaca, lo que permite detectar estenosis de la arteria coronaria u oclusión trombótica y determinar el grado de formación de arteria colateral en pacientes con EK (Figura 28).⁸⁶

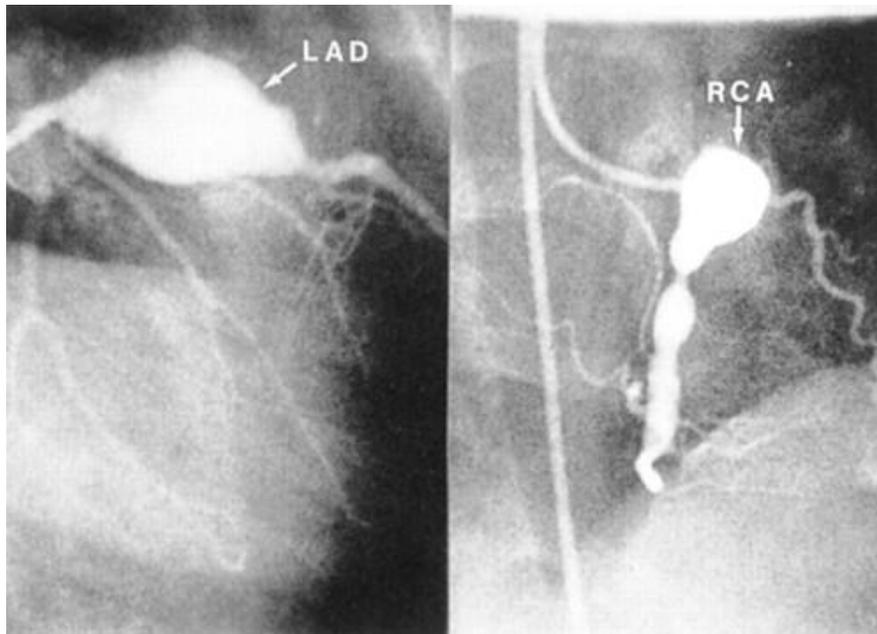


Figura 28. Angiografía coronaria que demuestra aneurisma gigante de la LAD con obstrucción y aneurisma gigante de la RCA con área de estrechamiento severo en un niño de 6 años.⁶⁸

Para poder recomendar este procedimiento como herramienta diagnóstica, el médico tratante debe evaluar el costo-beneficio, así como los riesgos de este procedimiento. En pacientes con ectasia leve o pequeños aneurismas fusiformes demostrados por ecocardiografía, es poco probable que la angiografía coronaria proporcione más información útil y no se recomienda.⁷⁸ Pueden beneficiarse de la angiografía coronaria los pacientes con lesiones coronarias más complejas siempre y cuando el proceso inflamatorio agudo se encuentre resuelto. La angiografía coronaria generalmente se recomienda de 6 a 12 meses después del inicio de la enfermedad o antes si se indica clínicamente. Los pacientes que han sido sometidos a revascularización quirúrgica o intervención con catéter pueden tener un cateterismo cardíaco repetido para poder evaluar la eficacia del tratamiento.^{68,78,82}

Los aneurismas pueden ocurrir en arterias fuera del sistema coronario, más comúnmente los vasos subclavio, braquial, axilar, ilíaco o femoral, y ocasionalmente en la aorta abdominal y las arterias renales. Por esta razón, se recomienda la aortografía abdominal y la arteriografía subclavia en pacientes con EK sometida a arteriografía coronaria por primera vez.⁶⁸

El aporte del laboratorio al diagnóstico de EK es inespecífico con elementos de respuesta de fase aguda y alteraciones inmunológicas diversas como aumento de la producción de linfocitos activados CD4⁺, disminución de la población de linfocitos CD8⁺, una activación policlonal de linfocitos B y una producción aumentada de citocinas proinflamatorias. La γ -glutamyl transferasa está elevada en dos tercios de los pacientes en la fase aguda de la enfermedad.^{66,68,73}

La leucocitosis es típica durante la etapa aguda de la EK, con predominio de granulocitos inmaduros y maduros. Aproximadamente el 50% de los pacientes tienen recuentos de glóbulos blancos menores de 15 000/mm³. La leucopenia es rara. Se puede desencadenar anemia, por lo regular con índices normales de glóbulos rojos, particularmente con una duración más prolongada de la inflamación activa. La anemia hemolítica severa que requiere transfusiones es rara y puede estar relacionada con la infusión de IGIV. La elevación de los reactivos de fase aguda, como la velocidad de sedimentación globular (VSG) y la proteína C reactiva (PCR), sucede en casi todos los casos de EK, que generalmente vuelve a la normalidad entre 6 y 10 semanas después del inicio de la enfermedad. Debido a que el grado de elevación de tasa de sedimentación eritrocítica (ESR) y PCR puede mostrar una discrepancia en algunos pacientes en el momento de la presentación, ambos deben medirse.⁷³ Además, la elevación de ESR puede ser causada por la terapia con IGIV; por lo tanto, la VSG no debe usarse como el único determinante del grado de actividad inflamatoria en pacientes tratados con IGIV.⁶⁸

En las últimas fases de la enfermedad se presenta la trombocitosis, con recuentos de plaquetas que oscilan entre 500 000 y menos de 1 millón/mm³. La trombocitosis rara vez está presente en la primera semana de la enfermedad, generalmente aparece en la segunda semana y alcanza su punto máximo en la tercera semana con un retorno gradual a la normalidad de 4 a 8 semanas después del inicio en casos no complicados. El pico medio de recuento de plaquetas es de aproximadamente 700000/mm³. La trombocitopenia se observa en algunas ocasiones en la etapa aguda y puede ser un signo de coagulación intravascular diseminada. Un recuento bajo de plaquetas en la presentación de la enfermedad es un factor de riesgo de aneurismas coronarios. En pacientes con artritis, la artrocentesis generalmente produce líquido de apariencia purulenta con un recuento de glóbulos blancos de 125 000 a 300 000/mm³, un nivel de glucosa normal y tinción de Gram y cultivos negativos.⁷⁹ Los lípidos plasmáticos se alteran notablemente en la EK aguda con niveles de colesterol plasmático bajos, lipoproteína de alta densidad (HDL) y apolipoproteína.^{68,78,79}

Se producen elevaciones de leves a moderadas en las transaminasas séricas mayores de 40% en los pacientes e hiperbilirrubinemia leve en alrededor del 10%.⁸⁴ La gammaglutamil transpeptidasa plasmática se encuentra elevada en aproximadamente 67% de los pacientes.⁸⁵ La hipoalbuminemia es frecuente y se asocia con una enfermedad aguda más grave y prolongada. El análisis de orina revela piuria estéril intermitente moderada en aproximadamente el 33% de los pacientes, aunque la orina suprapúbica generalmente no muestra piuria, lo que sugiere uretritis. En niños sometidos a punción lumbar, alrededor del 50% demuestran evidencia de meningitis aséptica con predominio de células mononucleares, así como niveles normales de glucosa y proteínas.^{68,78}

Se ha reportado en la EK aguda la elevación de la troponina cardíaca sérica I, un marcador específico para el daño miocárdico, que es compatible con la lesión de células miocárdicas en la fase temprana de la enfermedad.⁶⁸

Las pruebas de laboratorio, aunque no son específicas, pueden proporcionar apoyo diagnóstico en pacientes con características clínicas que son sugestivas, pero no diagnósticas de la EK. El PCR o ESR que se encuentra levemente elevado, el cual se observa casi en todos los niños con EK, es poco común en las infecciones virales. El recuento de plaquetas suele ser menor a 450 000/mm³ en pacientes evaluados después del séptimo día de la enfermedad. La experiencia clínica sugiere que la EK es poco probable si el recuento de plaquetas y los reactivos inflamatorios de fase aguda (es decir, ESR y CRP) son normales después del séptimo de la enfermedad. Además, el recuento bajo de glóbulos blancos, el predominio de linfocitos y el recuento bajo de plaquetas en ausencia de coagulación intravascular diseminada sugieren una etiología viral.^{68,76,77,78}

Los resultados de laboratorio de casos incompletos parecen ser similares a los de casos clásicos. Por lo tanto, aunque los hallazgos de laboratorio en la EK no son diagnósticos, pueden resultar útiles para aumentar o reducir la sospecha de EK incompleta.^{43,66,68}

La EK incompleta debe considerarse en todos los niños con fiebre inexplicable durante 5 días asociada con dos o tres de las principales características clínicas de la EK. Debido a que los bebés pequeños pueden presentar fiebre y pocas características clínicas principales, si es que las hay, se debe considerar la ecocardiografía en cualquier bebé menor a 6 meses con fiebre de más de 7 días de duración, evidencia de laboratorio de inflamación sistémica y ninguna otra explicación para la fiebre enfermedad.^{68,81}

4.3.8.2. Diagnóstico Diferencial.

El diagnóstico diferencial se plantea con enfermedades febriles que cursan con erupción cutánea, como lo son escarlatina, síndrome de piel escaldada, síndrome de shock tóxico, síndrome de Stevens-Johnson, reacción a drogas, artritis reumatoidea juvenil, infecciones virales (adenovirus), sarampión,

leptospirosis o infección por rickettsias. Habitualmente estas entidades pueden diferenciarse y descartarse por medio del cuadro clínico.^{1,2}

La infección viral por adenovirus es el diagnóstico más parecido, ya que puede tener presentación clínica similar a EK. La detección de antígenos virales por medio de tests rápidos (inmunofluorescencia) en aspirado nasofaríngeo de secreciones puede ayudar a descartar este diagnóstico.^{1,86}

Cuando se plantea diagnóstico diferencial con escarlatina, el aislamiento de estreptococo betahemolítico de grupo A (EBHGA) en el exudado faríngeo puede ayudar al diagnóstico. Se debe tener en cuenta que 20-25% de los niños pueden ser portadores de EBHGA, por lo que algunos niños con EK pueden tener cultivos positivos por este organismo. Como los pacientes con escarlatina tienen una rápida mejoría cuando se tratan con antibióticos, se puede diferenciar estas entidades en función de la respuesta clínica rápida, luego de 24 a 48 horas de tratamiento.^{1,2}

La presentación de un paciente en la consulta clínica con irritación en los ojos, fiebre prolongada y erupción cutánea puede ser debida a diferentes causas, por esto se debe tener en cuenta las diferentes etiologías, esto puede ayudar al diagnóstico en casos difíciles. El análisis ocular con lámpara de hendidura puede evidenciar uveítis anterior. En los niños mayores de cinco años y adolescentes puede confundirse el diagnóstico, por no tener en mente a la EK en este grupo etario. En casos de EK que no responden al tratamiento con IGIV, debe tenerse en cuenta la poliarteritis nodosa infantil, artritis reumatoidea juvenil de inicio sistémico y enfermedades malignas como el linfoma.^{1,2,86}

4.3.9. Tratamiento.

El tratamiento estándar de EK se realiza con altas dosis de IGIV y ácido acetil-salicílico (AAS). Para comprender mejor el tratamiento se hace la separación en cuanto al tratamiento inicial y al tratamiento de las complicaciones.⁶⁸

El tratamiento óptimo espera la delimitación del agente o agentes específicos y los mecanismos patogénicos de la EK, el cual consiste en la administración simultánea de IGIV y AAS.⁶⁸

Durante muchos años la aspirina ha sido utilizada en el tratamiento de la EK. Se debe tener como antecedente que la aspirina tiene una importante actividad antiinflamatoria, cuando se utiliza a dosis altas y actividad antiplaquetaria cuando se administra a dosis bajas, a pesar de esto no existen reportes de que pueda disminuir la frecuencia en el desarrollo de anomalías coronarias.⁸⁷ Durante la fase aguda de la enfermedad, la aspirina se administra de 80 a 100 mg/kg al día y se administran 4 dosis con IGIV. Las dosis altas de aspirina e IGIV parecen poseer un efecto antiinflamatorio aditivo. La duración de la administración de altas dosis de aspirina varía de una investigación a otra, y varias instituciones reducen la dosis de aspirina después de que el paciente ha estado afebril por 48 a 72 horas. Otros médicos continúan con altas dosis de aspirina hasta el día 14 de evolución de la enfermedad y menos de 48 horas después de la interrupción de la fiebre. Posterior a la dosis alta de aspirina, comienza la administración de dosis bajas de aspirina, que va de 3 a 5 mg/kg al día y se mantiene la dosis hasta que el paciente no muestre evidencia de alteraciones coronarias entre 6 y 8 semanas después del inicio de la enfermedad.^{68,87}

Para los pacientes que desarrollan anomalías coronarias, la aspirina puede continuar administrándose indefinidamente. Es importante recalcar que el uso concomitante de ibuprofeno antagoniza la inhibición plaquetaria

irreversible que es inducida por la aspirina⁸⁸; por lo tanto, en general, se debe evitar el ibuprofeno en niños con aneurismas coronarios que toman aspirina por sus efectos antiplaquetarios.^{68,87}

Está bien reportada en la literatura la eficacia de la IGIV administrada en la fase aguda de la EK para reducir la prevalencia de anomalías de las arterias coronarias. No se conoce exactamente el mecanismo de acción de la IGIV en el tratamiento de EK. Aunque parece tener un efecto antiinflamatorio generalizado, los posibles mecanismos de acción incluyen la modulación de la producción de citocinas, la neutralización de los superantígenos bacterianos u otros agentes etiológicos, el aumento de la actividad supresora de células T y la supresión de la síntesis de anticuerpos.^{68,87}

En la literatura existen dos metanálisis han demostrado un efecto dosis-respuesta, al administrar dosis más altas en una sola infusión se obtuvo mayor eficacia. Además, los niveles máximos ajustados de IgG en suero son más bajos entre los pacientes que posteriormente desarrollan anomalías en las arterias coronarias y están inversamente relacionados con la duración de la fiebre e índices de laboratorio de inflamación aguda.^{88,89,90}

La dosis recomendada indica que los pacientes deben ser tratados con IGIV, 2 g/kg en una sola dosis, junto con aspirina, esta terapia debe administrarse dentro de los primeros 7 días de enfermedad. La IGIV también debe administrarse a niños que se presentan después del décimo día de la enfermedad, es decir, niños en quienes el diagnóstico no ha sido concluyente, siempre y cuando presenten fiebre persistente sin otra explicación o aneurismas e inflamación sistémica continua.^{68,91}

Por otro lado, se presentan tratamientos potencialmente beneficiosos adicionales, como los esteroides y la pentoxifilina. Los corticosteroides son el tratamiento de elección en otras formas de vasculitis, a pesar de esto su uso ha sido limitado en niños con EK. Por su eficacia reportada en el tratamiento

de vasculitis los corticosteroides se usaron como terapia inicial para la EK antes del primer informe del tratamiento con IGIV.^{92,93}

Un estudio temprano realizado por Kato y colaboradores sugirió que los esteroides producen un efecto perjudicial cuando son empleados como terapia inicial para la EK, aunque no hay reportes de estudios posteriores que muestren efectos negativos ni posibles beneficios. En una revisión retrospectiva, Shinohara y colaboradores encontraron que los regímenes de tratamiento que incluían prednisolona se asociaron con una duración de la fiebre significativamente más corta y una menor prevalencia de aneurismas de las arterias coronarias. Más recientemente, un pequeño ensayo aleatorizado examinó si la adición de 30 mg/kg de metilprednisolona intravenosa a la terapia convencional con IGIV (2 g/kg) y aspirina mejoró los resultados;⁹¹ se encontró que los pacientes que recibieron esteroides tuvieron una menor duración de la fiebre y estadías hospitalarias más cortas.⁹⁴ En la actualidad, la utilidad de los esteroides en el tratamiento inicial de la EK no está totalmente establecida. Está en curso un ensayo aleatorizado con placebo, multicéntrico, financiado por el Instituto Nacional del corazón, los pulmones y la sangre en Japón que proporcionará más información sobre la efectividad de dicho tratamiento.^{68,95}

Por otra parte, la pentoxifilina es un compuesto de metilxantina que inhibe específicamente la transcripción de ARN mensajero de TNF- α . Debido a la importancia de TNF- α en la cascada inflamatoria en la EK, la pentoxifilina se ha evaluado como un complemento terapéutico de la terapia estándar. En un pequeño ensayo clínico en el que todos los pacientes fueron tratados con dosis bajas de IGIV más aspirina, las personas que recibieron dosis altas de pentoxifilina reportaban tener menos incidencia de aneurismas y la terapia fue bien tolerada. Un estudio reciente informó la farmacocinética de una suspensión pediátrica oral de pentoxifilina en niños con EK aguda, el fármaco fue bien tolerado y no se observó toxicidad. El papel de la pentoxifilina en el tratamiento inicial de la EK es incierto aún.^{68,96}

- Tratamiento de pacientes que no respondieron a la terapia inicial

Menos del 10% de los pacientes con EK no logran mejorar con el tratamiento inicial con IGIV.^{2,97} La ausencia a una respuesta de resolución por lo general se define como fiebre persistente antes de 36 horas de terminar la infusión inicial de IGIV. La mayoría de los expertos recomiendan el retratamiento con IGIV, en dosis de 2g/kg. El supuesto efecto dosis-respuesta de IGIV forma la base teórica para este enfoque.⁶⁸

Los corticosteroides también se han utilizado para tratar a pacientes que no han respondido a la terapia inicial para la EK.⁸⁷ Varias series de casos pequeños han descrito pacientes con EK que presentan fiebre recidivante o persistente a pesar del tratamiento con IGIV en quienes la administración de esteroides se asoció con una mejoría en los síntomas y la ausencia de una progresión significativa en las anomalías de la arteria coronaria o los efectos adversos.⁹⁷

Se recomienda que el tratamiento con esteroides se restrinja a los niños en los que 2 infusiones de IGIV no han sido efectivas para aliviar la fiebre y la inflamación aguda. El régimen de esteroides más utilizado es la metilprednisolona por pulso intravenoso, 30 mg/kg durante 2 a 3 horas, administrada una vez al día durante 1 a 3 días.^{68,87}

En la literatura se hallan reportados un mayor número de tratamientos, pero debido a la ausencia de datos concretos, y de estudios controlados y reportados, todos ellos siguen siendo inciertos. Acerca de estos tratamientos, se ha informado que el intercambio de plasma en un ensayo clínico no controlado es una terapia efectiva en pacientes que son refractarios a IGIV y que reduce la incidencia de aneurismas de las arterias coronarias.⁹⁷ Cabe destacar que la asignación al tratamiento no fue aleatoria y pocos detalles

sobre la comparabilidad del tratamiento. Los informes anteriores de respuesta a este modo de tratamiento consisten en pequeñas series de casos, debido a sus riesgos, el intercambio de plasma no se recomienda en general.⁶⁸

La ulinastatina es un inhibidor de la tripsina humana purificado de orina humana que se ha utilizado en Japón como terapia complementaria para la EK aguda. Esta glicoproteína inhibe la elastasa de neutrófilos, así como la prostaglandina H2 sintasa a nivel de ARN mensajero. Ulinastatina se ha propuesto como tratamiento alternativo en pacientes resistentes a IGIV, pero su efectividad no está totalmente probada y se necesita mayor experiencia con este agente antes de que sea posible recomendarlo.^{68,98}

El abciximab, es un inhibidor del receptor de la glucoproteína plaquetaria IIb / IIIa, se ha utilizado para tratar pacientes en la fase aguda o subaguda de la EK, en pacientes que tienen aneurismas coronarios grandes. Los pacientes que recibieron abciximab aunado a la terapia estándar en comparación con controles que solo fueron tratados con terapia estándar, se mostró una mayor regresión en el diámetro máximo del aneurisma, lo que sugiere que el tratamiento con abciximab podría promover la remodelación vascular. Se necesitan ensayos controlados prospectivos, pero se puede considerar el tratamiento con abciximab en pacientes con aneurismas grandes en la fase aguda o subaguda.^{68,92}

Se ha propuesto que los agentes citotóxicos como la ciclofosfamida, junto con los esteroides orales, son útiles para el tratamiento de pacientes con EK aguda particularmente refractaria, esta terapia se usa ampliamente para tratar otras vasculitis severas. Se informó que la ciclosporina A era ineficaz para detener la progresión de la panarteritis obliterante en un solo informe de un caso de EK mortal. Cabe recalcar que los riesgos de los agentes citotóxicos exceden los beneficios para la gran mayoría de los pacientes con EK.^{68,93}

El manejo de la enfermedad coronaria en pacientes con EK depende de la gravedad y el alcance de la afectación coronaria. No existe un régimen óptimo, por lo que las recomendaciones para los médicos se basan en la fisiopatología conocida, las series de casos retrospectivos en pacientes con EK y la extrapolación que se tiene de la experiencia en adultos con enfermedad coronaria.⁶⁸

Los regímenes terapéuticos utilizados en pacientes con EK dependen de la gravedad de la afectación coronaria e incluyen la terapia antiplaquetaria con aspirina, con o sin dipiridamol o clopidogrel; terapia anticoagulante con warfarina o heparina de bajo peso molecular; o una combinación de terapia anticoagulante y antiplaquetaria, por lo general el tratamiento de elección es warfarina más aspirina.^{68,88} Los agentes antiplaquetarios juegan un papel fundamental en el manejo de pacientes en todas las etapas. Las dosis bajas de aspirina pueden ser apropiadas para pacientes asintomáticos con enfermedad leve y estable, conforme aumenta la extensión y la gravedad del agrandamiento de la arteria coronaria, la combinación de aspirina con otros agentes antiplaquetarios puede ser más efectiva para suprimir la activación plaquetaria. Se ha demostrado que el clopidogrel en combinación con la aspirina es más efectivo que cualquier agente solo para prevenir eventos vasculares coronarios y cerebrales en adultos.^{68,89}

Cuando un aneurisma coronario se expande rápidamente, el riesgo de trombosis es particularmente alto, debido a esto, se ha recomendado el uso de heparina con aspirina. Los alcances de este tratamiento incluyen la prevención de la trombosis, así como la modificación de la evolución del trastorno de la forma y el tamaño coronario, que pueden estar relacionados con los efectos de remodelación del daño endotelial y la trombosis.⁶⁸

Los pacientes con aneurismas gigantes, con o sin estenosis, tienen el mayor riesgo de trombosis coronaria. El régimen de tratamiento antitrombótico más común para pacientes con aneurismas gigantes es una dosis baja de aspirina

junto con warfarina, manteniendo una relación internacional normalizada (INR) de 2.0 a 2.5. Algunos médicos sustituyen una dosis terapéutica de heparina de bajo peso molecular por warfarina, aunque esta terapia es más molesta, ya que requiere inyecciones subcutáneas dos veces al día.^{68,100}

- Tratamiento quirúrgico

En la literatura se recomienda que las decisiones sobre la intervención quirúrgica se tomen en colaboración con cardiólogos y cirujanos cardíacos de pacientes adultos con experiencia.

El manejo quirúrgico que consiste en intentos de escisión o plicatura del aneurisma de la arteria coronaria no han tenido éxito y han causado la muerte. El tratamiento quirúrgico en la EK comprende principalmente injertos de derivación de arteria coronaria para lesiones obstructivas.^{68,82}

Esta cirugía debe considerarse cuando hay isquemia reversible presente en los resultados de las pruebas de imágenes de estrés, el miocardio a perfundir a través del injerto aún es viable y no es apreciable, cuando las lesiones están presentes en la arteria distal al sitio del injerto planificado. Un grupo de expertos declaró que la revascularización quirúrgica puede considerarse bajo las siguientes condiciones, oclusión severa del tronco principal del LMCA, oclusión severa de menos de una arteria coronaria mayor, oclusión severa en el segmento proximal del LAD, arterias coronarias colaterales en peligro, o todo lo anterior. La cirugía está indicada después de un infarto de miocardio recurrente porque el pronóstico es muy desfavorable.^{68,83}

En cuanto a otros procedimientos quirúrgicos se encuentra también el cateterismo cardíaco. Se han realizado intervenciones con catéteres que incluyen angioplastia con balón, ablación rotacional y colocación de stent en un número relativamente pequeño de niños con EK. La mayor parte de la experiencia en estos tratamientos quirúrgicos se ha reportado en Japón.⁷⁶ En

general, la angioplastia con balón no ha tenido éxito incluso con globos de alta presión, se realiza cuando han pasado menos de 2 años después de la enfermedad aguda debido a una fibrosis densa y calcificación en la pared arterial. La colocación de stent ha sido útil en niños mayores con calcificación leve y en niños con aneurismas gigantes. La ablación rotacional y la colocación de stent se han encontrado con una tasa de éxito de menos del 80% según la experiencia obtenida en Japón.^{99,101}

El último procedimiento considerado dentro del tratamiento de la EK o de sus complicaciones es el trasplante cardíaco. El número de pacientes con EK que han sido parte de este procedimiento es relativamente pequeño, se han sometido a un trasplante cardíaco por disfunción miocárdica severa, arritmias ventriculares severas y lesiones arteriales coronarias severas para las cuales no fueron factibles los procedimientos de cateterismo o derivación de la arteria coronaria. Casi la mitad de los pacientes trasplantados se habían sometido con anterioridad a procedimientos previos de injerto de derivación sin experimentar una mejora en la función miocárdica. Este procedimiento debe considerarse solo para individuos con disfunción miocárdica grave e irreversible y lesiones coronarias para las cuales no son factibles los procedimientos de cateterización intervencionista o la derivación de la arteria coronaria.^{68,77,100}

4.3.10. Pronóstico.

Desde una perspectiva únicamente clínica, los niños sin secuelas cardíacas conocidas durante el primer mes de EK parecen volver a su estado de salud anterior, por lo regular muy bueno, sin signos o síntomas de insuficiencia cardíaca.^{68,71} El conocimiento significativo sobre la función miocárdica a largo plazo, la insuficiencia valvar de inicio tardío y el estado de la arteria coronaria

en estos pacientes deben esperar un protocolo de vigilancia en las próximas décadas de vida del paciente.⁶⁸

Uno de los mayores problemas a los cuales se enfrentan pediatras y cardiólogos es el pronóstico de los pacientes sin alteraciones coronarias luego de la resolución de la EK. Hasta ahora el criterio es considerar que estos pacientes no están sujetos a un mayor riesgo a lo largo de su vida.⁷²

Las lesiones de las arterias coronarias resultantes de la EK cambian dinámicamente con el tiempo. Se ha observado una resolución angiográfica de 1 a 2 años después del inicio de la enfermedad en alrededor del 50% al 67% de los vasos con aneurismas coronarios.^{69,71} La probabilidad de que un aneurisma se resuelva favorablemente aparentemente está determinada en gran medida por su tamaño inicial, esto quiere decir que, con aneurismas más pequeños, existe una mayor probabilidad de regresión. Otros factores que se asocian positivamente con la regresión de los aneurismas incluyen la edad al inicio de la EK, pacientes menores de 1 año, la morfología fusiforme en lugar del sacular y la ubicación del aneurisma en un segmento coronario distal. En cuanto a los vasos que si no presentan una resolución aparente de anomalías pueden demostrar persistencia de la morfología aneurismática o desarrollo de estenosis u oclusión. La ruptura de un aneurisma coronario puede ocurrir dentro de los primeros meses después de la EK, pero esto tiene una incidencia muy baja.^{68,87}

El pronóstico de los pacientes con aneurismas coronarios está sustentado en un proceso dinámico en el cual aproximadamente la mitad de ellos normaliza los vasos coronarios en el primer año después de padecer EK. A pesar de esto, otros estudios sostienen que estos vasos permanecen disfuncionales y son incapaces de dilatarse normalmente en respuesta a una mayor demanda de oxígeno por parte del miocardio, a partir de esto surge entonces la duda razonable acerca de si existe resolución real de los aneurismas.^{45,87}

El curso y seguimiento de pacientes con anomalías persistentes de la arteria coronaria se da de la siguiente manera, mientras que el tamaño del aneurisma tiende a disminuir con el tiempo, las lesiones estenóticas que son secundarias a una proliferación miointimal marcada son frecuentemente progresivas. La prevalencia de estenosis continúa aumentando linealmente, la probabilidad mayor de progresión a estenosis ocurre en los pacientes cuyos aneurismas son grandes.^{53,68}

El peor pronóstico ocurre en niños con los llamados aneurismas gigantes, es decir, aquellos con un diámetro máximo alrededor de 8mm. En estos aneurismas, la trombosis se promueve por la combinación de flujo sanguíneo lento dentro del espacio vascular dilatado y la frecuente aparición de lesiones estenóticas en el extremo proximal o distal de los aneurismas.^{68,102}

El infarto al miocardio (IM) causado por oclusión trombótica en un aneurisma, de arteria coronaria es la causa principal de muerte por EK. El mayor riesgo de IM ocurre en el primer año después del inicio de la enfermedad, y la mayoría de los ataques fatales están asociados con la obstrucción en el LMCA o tanto en el RCA como en el LAD.⁶⁸

En la actualidad el control de los niños con secuelas coronarias es sobre una base individual que contempla el uso de una terapia antiagregante plaquetaria y posibilidades de recanalización o revascularización quirúrgica. Un número considerable de niños con EK llegarán a la edad adulta con alteraciones anatómicas y/o funcionales en las arterias coronarias y por lo tanto será necesario que se realice seguimiento y buscar activamente las manifestaciones isquémicas especialmente durante el ejercicio.⁵³

Si se tiene en cuenta que hay un período de más o menos 10 años entre la fase aguda de EK y la aparición de síntomas isquémicos, la interrelación entre pediatras y cardiólogos debe ser estrecha con el fin de establecer la mejor estrategia de seguimiento para cada paciente. Aproximadamente el 50% de

los segmentos vasculares con aneurismas de las arterias coronarias en la EK muestran regresión angiográfica de los aneurismas, esta regresión generalmente ocurre por proliferación miointimal, aunque más raramente el mecanismo de regresión puede ser la organización y la recanalización de un trombo.^{37,68}

Las posibilidades de nuevos exámenes no invasivos para ver el estado de las arterias coronarias y otras y la difusión amplia de un estilo de vida saludable para los pacientes de EK son tareas inmediatas para la medicina.⁶⁸

La experiencia clínica con la EK ha permitido la estratificación de los pacientes según su riesgo relativo de isquemia miocárdica, esta estratificación permite que el manejo del paciente se individualice con respecto a la terapia médica para reducir el riesgo de trombosis, actividad física, frecuencia de seguimiento clínico y pruebas de diagnóstico, e indicaciones para cateterismo cardíaco y angiografía coronaria. Los pacientes con EK parecen tener un perfil de riesgo cardiovascular más adverso, con presión arterial más alta y mayor adiposidad, en comparación con los niños de control con los que se han realizado estudios.⁶⁸ El nivel de riesgo para un paciente determinado con afectación de la arteria coronaria puede cambiar con el tiempo debido a los cambios en la morfología de la arteria coronaria.^{99,103}

En las siguientes tablas se puede observar la categorización de los pacientes con distintos nivel de riesgo para estandarizar el pronóstico a largo plazo, así como la clasificación ASA dental que fue propuesta por el American Society of Anesthesiologists para evaluar el riesgo de los pacientes y el manejo odontológico recomendado(Tabla 1 a 4).^{1,68}

Tabla 1. Categorización de los pacientes con nivel de riesgo I y II.

Nivel de riesgo	Tratamiento farmacológico	Actividad física	Seguimiento y pruebas diagnósticas	Pruebas invasivas	Clasificación ASA y manejo odontológico
<p>Nivel de riesgo I: pacientes sin cambios en las arterias coronarias en la ecocardiografía en cualquier etapa de la enfermedad</p>	<p>No se necesita terapia antiplaquetaria a más allá de las 6 a 8 semanas iniciales después del inicio de la enfermedad.</p>	<p>No es necesario restringir la actividad física después de 6 a 8 semanas .</p>	<p>Debido a que el grado de riesgo futuro de cardiopatía isquémica en esta categoría de pacientes aún no se ha determinado, se sugiere una evaluación periódica y asesoramiento sobre factores de riesgo cardiovascular conocidos cada 5 años.</p>	<p>No se recomienda la angiografía coronaria.</p>	<p>ASA I Paciente sano. No requiere ningún cuidado especial en el manejo odontológico.</p>
<p>Nivel de riesgo II: pacientes con ectasia o dilatación transitoria de la arteria coronaria(desaparece de 6 a 8 semanas después del inicio de la enfermedad)</p>	<p>No se necesita terapia antiplaquetaria a más allá de las 6 a 8 semanas iniciales después del inicio de la enfermedad.</p>	<p>No es necesario restringir la actividad física después de 6 a 8 semanas .</p>	<p>Se recomienda la evaluación de riesgos y el asesoramiento a intervalos de 3 a 5 años.</p>	<p>No se recomienda la angiografía coronaria.</p>	<p>ASA I Paciente sano. No requiere ningún cuidado especial en el manejo odontológico</p>

Tabla 2. Categorización de los pacientes con nivel de riesgo III.

Nivel de riesgo	Tratamiento farmacológico	Actividad física	Seguimiento y pruebas diagnósticas	Pruebas invasivas	Clasificación ASA y manejo odontológico
<p>Nivel de riesgo III: pacientes con aneurisma de arteria coronaria aislado de pequeño a mediano (> 3 mm pero <6 mm) en ≥1 arterias coronarias en la ecocardiografía o angiografía</p>	<p>Se debe administrar terapia antiplaquetaria a largo plazo con aspirina, al menos hasta que los aneurismas regresen.</p>	<p>Se permite la actividad física sin restricción en bebés y niños en la primera década de la vida después de las primeras 6 a 8 semanas. Las pruebas de esfuerzo con evaluación de perfusión miocárdica pueden ser útiles en la segunda década para guiar las recomendaciones para la actividad física. Se desaconseja la participación en colisiones competitivas o deportes de alto impacto en niños que reciben terapia antiplaquetaria.</p>	<p>Se recomienda un seguimiento anual por parte de un cardiólogo pediátrico con ecocardiograma y ECG. Se recomiendan pruebas de esfuerzo con imágenes de perfusión miocárdica cada 2 años en pacientes > 10 años.</p>	<p>La angiografía coronaria está indicada si la isquemia miocárdica se demuestra mediante pruebas de esfuerzo con imágenes.</p>	<p>ASA II Paciente con enfermedad sistémica leve, que no interfiere con su actividad diaria o que tiene factores de riesgo significativos para la salud.</p> <p>Técnicas de manejo del paciente pediátrico para que se encuentre tranquilo, reducir el tiempo de las citas para evitar aumento de la frecuencia cardíaca</p>

Tabla 3. Categorización de los pacientes con nivel de riesgo IV.

Nivel de riesgo	Tratamiento farmacológico	Actividad física	Seguimiento y pruebas diagnósticas	Pruebas invasivas	Clasificación ASA y manejo odontológico
Nivel de riesgo IV: pacientes con ≥ 1 aneurisma de arteria coronaria grande (≥ 6 mm), incluidos aneurismas gigantes, y pacientes en los que una arteria coronaria contiene aneurismas múltiples (segmentados) o complejos sin obstrucción	Se recomienda terapia antiplaquetaria a largo plazo. Y la terapia adyuvante con warfarina con un INR objetivo de 2.0: 2.5 para pacientes con aneurismas gigantes. Las inyecciones subcutáneas diarias de heparina de bajo peso molecular son alternativa a la warfarina para bebés y niños pequeños, en quienes la extracción de sangre para las pruebas de INR es difícil. Se recomienda una combinación de aspirina y clopidogrel para pacientes con aneurismas múltiples o complejos.	Las recomendaciones sobre la actividad física deben guiarse por pruebas de estrés anuales con evaluación de perfusión miocárdica. La colisión o los deportes de alto impacto deben evitarse debido al riesgo de sangrado. Se fomenta la participación en deportes recreativos o dinámicos sin contacto si no existe evidencia de isquemia miocárdica inducida por el estrés.	La evaluación de cardiología con ecocardiograma y ECG debe realizarse a intervalos de 6 meses. Las pruebas de esfuerzo con evaluación de perfusión miocárdica deben realizarse anualmente. El paciente debe ser monitoreado por los factores de riesgo conocidos de aterosclerosis y su familia debe ser asesorada en consecuencia.	El cateterismo cardíaco con angiografía coronaria selectiva debe realizarse 6 a 12 meses después de la recuperación de la enfermedad aguda. La angiografía de seguimiento si los estudios no invasivos sugieren isquemia miocárdica.	ASA III Enfermedad sistémica grave. Con limitación funcional. Interconsulta Citas cortas Realizar una buena técnica anestésica Sin vasoconstrictor Monitorización antes y durante el tratamiento : FC y PA.

Tabla 4. Categorización de los pacientes con nivel de riesgo IV.

Nivel de riesgo	Tratamiento farmacológico	Actividad física	Seguimiento y pruebas diagnósticas	Pruebas invasivas	Clasificación ASA y manejo odontológico
Nivel de riesgo V: pacientes con obstrucción de la arteria coronaria confirmada por angiografía	<p>Se recomienda la terapia antiplaquetaria a largo plazo con o sin terapia complementaria con anticoagulación con warfarina (ver Nivel de riesgo IV)</p> <p>Los fármacos β-adrenérgicos bloqueantes deben considerarse para reducir el consumo de oxígeno del miocardio.</p>	<p>Las recomendaciones sobre actividades físicas dinámicas deben basarse en la respuesta del paciente a las pruebas de estrés. La colisión o los deportes de alto impacto deben evitarse debido al riesgo de sangrado. Los pacientes deben evitar un estilo de vida sedentario.</p>	<p>La evaluación de cardiología con ecocardiograma y ECG debe obtenerse a intervalos de 6 meses. Las pruebas de esfuerzo con evaluación de perfusión miocárdica deben realizarse anualmente. El paciente debe ser monitoreado por los factores de riesgo conocidos de aterosclerosis y su familia debe ser asesorada en consecuencia.</p>	<p>Se recomienda el cateterismo cardíaco con angiografía coronaria selectiva para abordar las opciones terapéuticas del injerto de derivación o la intervención del catéter e identificar el alcance de la perfusión colateral.. Si el paciente se sometió a una revascularización quirúrgica o una intervención con catéter, puede estar indicado repetir el cateterismo cardíaco para evaluar la eficacia del tratamiento.</p>	<p>ASA III Enfermedad sistémica grave. Con limitación funcional.</p> <p>Técnicas de manejo de paciente pediátrico Posponer el tratamiento si no es urgencia. Interconsulta Citas cortas Realizar una buena técnica anestésica Sin vasoconstrictor Monitorización antes y durante el tratamiento : FC y PA.</p>

5. CONCLUSIONES.

La incidencia de EK en México es baja y no hay suficientes estudios publicados, sin embargo, es de suma importancia conocer las características clínicas clásicas y atípicas o incompletas, para reconocer de manera oportuna esta enfermedad e iniciar el tratamiento.

La EK es una enfermedad autolimitada que casi siempre afecta a bebés y niños pequeños, es difícil de diagnosticar y tiene secuelas adversas significativas. La enfermedad no se sospecha oportunamente en la primera fase, cuando es susceptible de tratamiento, por lo que se requiere de una mayor difusión de los criterios diagnósticos que ayuden a una sospecha temprana.

Retrasar el diagnóstico de EK puede conducir a complicaciones graves para los pacientes afectados y corresponde a cualquier especialista sospechar EK cada vez que un bebé o niño tiene fiebre prolongada y al menos algún otro signo característico. Al ser una enfermedad con un diagnóstico complicado y no específico se debe realizar una historia clínica completa y un examen físico cuidadoso debido a la similitud inicial que tiene con otras enfermedades virales autolimitadas, resulta de suma importancia que todos los especialistas estén bien informados y documentados sobre estos criterios diagnósticos, particularmente porque el tratamiento temprano con IGIV reduce notablemente el riesgo de complicaciones cardíacas.

Principalmente en el medio odontológico, ya que las manifestaciones bucales están presentes en aproximadamente 98% de los pacientes, es imprescindible conocer estas variaciones de lo normal en la cavidad bucal y hacer un diagnóstico oportuno, debido a que las manifestaciones bucales no son únicas de esta enfermedad se debe tener presente los demás signos del cuadro clínico y al encontrar al menos dos signos más hacer la remisión oportuna. Si

se da el caso de que el consultorio dental sea la primera instancia del paciente con EK es fundamental la rápida canalización con un pediatra.

En cuanto al manejo odontológico de pacientes con EK debemos tener presente que lo mejor es siempre contar con una interconsulta en la que el médico tratante sugiera las especificaciones pertinentes para cada paciente y acatarlas, pero en base a las recomendaciones estandarizadas el paciente con EK en un nivel de riesgo III se puede tratar sin ninguna especificación, en cuanto al nivel IV la recomendación principal sería no utilizar vasoconstrictor y constantemente monitorizar signos vitales, el manejo en un paciente con nivel de riesgo V es posponer el tratamiento si no es alguna urgencia, y en caso de serlo tomar las precauciones debidas establecidas en los niveles de riesgo anteriores.

Incluso con una pronta identificación y tratamiento, los bebés menores de 6 meses con EK pueden desarrollar anomalías en las arterias coronarias.

No obstante, de los avances logrados en el tratamiento de EK y en el entendimiento de la historia natural de la enfermedad, está vigente la incógnita sobre el agente causal de la enfermedad, que impide el objetivo final de todas las investigaciones que es el de prevenir la EK. Incluso en ausencia de conocimiento del agente causal, las prioridades para la investigación deberían dirigirse a diseñar una prueba de diagnóstico específica, la cual ayudaría a un avance y mejoría en los estudios de epidemiología, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de EK. Hasta que esto suceda, los pacientes continuarán siendo diagnosticados erróneamente y sufrirán morbilidad y mortalidad prevenibles.

Otro aspecto de importancia es el seguimiento a largo plazo de los pacientes con secuelas permanentes y cómo es el impacto psicosocial que esto tiene en los familiares de los niños afectados, sería ideal que además del seguimiento

médico también se pudiera ofrecer el mejor apoyo psicológico y de acompañamiento posible al paciente y su familia.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Petit, JP. Enfermedad de Kawasaki. Arch Pediatr Urug. 2003; 74(2):99-113.
2. Burns, JC, Kushner HI, Batian JF, Shike H, Shimizu C, Matsubara T, Turner CL. Kawasaki Disease: A Brief History. Official Journal of the American Academy of Pediatrics. [Internet]. 2000 [Consultado 15 Enero 2020]; 106(2). Disponible en: <https://pediatrics.aappublications.org/content/106/2/e27>
3. Saji BT, Newburger JW, Burns JC, Takahashi M. Kawasaki Disease: Current understanding of the mechanism and evidence-based treatment. Japon: Springer; 2007.
4. Melish ME, Hicks RM, Larson E. Mucocutaneous lymph node syndrome in the US. Pediatr Res. 1974; 8.
5. Landing BH, Larson EJ. Are infantile periarteritis nodosa with coronary artery involvement and fatal mucocutaneous lymph node syndrome the same? Comparison of 20 patients from North America with patients from Hawaii and Japan. Pediatrics. 1976; 59: 651-62.
6. Burns, JC. Kawasaki Syndrome. The Lancet. 2004; 364(9433):533-544.
7. Rowlay AH, Shulman ST. Kawasaki Syndrome. Clin Microbiol Rev 1998; 11(3): 405-14.
8. Morens DM, O'Brien RJ. Kawasaki disease in the United States. J Infect Dis[Internet]. 1978[Consultado 10 Enero 2020]; 137: 91-3. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/342638>
9. Quezada G, Ramirez R, Quezada S, Salazar J, Fernandez I, Esparza RI. Enfermedad de Kawasaki. Analisis de 17 casos. Revista Mexicana del IMSS. 2009; 47(1):p. 61-64.

10. Melish ME. The history of Kawasaki disease: A personal perspective. En: Saji BT, Kawasaki Disease: Current understanding of the mechanism and evidence-based treatment. Japon; Springer; 2007:3-8.
11. Rodríguez-Suarez S. Síndrome linfomucocutáneo. Presentación de un caso. Bol Med Hosp Infant Mex. 1977;34:53-57.
12. Rowley AH, González-Crussi F, Shulman ST. Kawasaki syndrome. Rev Infect Dis 1988;10(1):1-15.
13. Tortora G, Derrickson B. Principios de Anatomía y Fisiología. 11ª. Edición. España: Editorial Médica Panamericana; 2006.
14. Bura-Riviere A, Boccalon H. Fisiología y exploración de la circulación arterial. EMC. 2015;17(1):1-22.
15. Schunke, Schulte, Schumacher. Prometheus. Texto y atlas de anatomía. Buenos Aires. Editorial médica panamericana;2010
16. Frank H, Netter MD. Atlas de anatomía humana. Barcelona. Elseiver Masson;2004
17. Stuart Ira Fox. Fisiología humana. New York. McGraw Hill;2011.
18. Figura 3. Circulación mayor y menor del corazón. Recuperado de <https://eifeoidetam.files.wordpress.com/2015/08/4-38-aparato-circulatorio.jpg>
19. Figura 4. Histología de arterias y venas. Recuperado de <https://mmegias.webs.uvigo.es/2-organos-a/imagenes/cardiovascular-vena-arteria.png>
20. Vinay K, Abbas AK, Aster JC. Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional. 9.ª ed. España: Elsevier Health Sciences Spain; 2015.
21. Rowley AH, Shulman ST. Pathogenesis and management of Kawasaki disease. Expert Rev Anti Infect Ther. 2010; 8(2): 197-203.
22. Siachoque H, Valero O, Iglesias A. Tolerancia inmunológica, un recorrido en el tiempo: ¿cómo discriminar entre lo propio y lo extraño?. Revista colombiana de reumatología.[Intenet]. 2013[Consultado 9 de

- febrero de 2020];20(4):237-249. Disponible en:
<http://www.scielo.org.co/pdf/rcrc/v20n4/v20n4a08.pdf>
23. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Inmunología celular y molecular. Madrid: McGraw-Hill Interamericana de España; 1995.
24. Gallastegui C, Bernárdez B, Regueira A, Dávila C, Leboreiro B. Inmunología[Internet]. [Consultado 18 enero 2020]. Disponible en:
<https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo2/CAP11.pdf>
25. Figura 6. Órganos linfoides.[Imagen]. Por ADAM. Recuperado de
<http://2.bp.blogspot.com/-ODiNjDXgIDk/TnqFzr3pnyI/AAAAAAAAAAc/tHtxp9gfN-M/s1600/linfoides+1.jpg>
26. Figura 7. Tolerancia central de linfocitos T. Recuperado de
<https://slideplayer.es/slide/120242/1/images/10/Tolerancia+central+en+los+linfocitos+T.jpg>
27. Figura 10. Tipos de hipersensibilidad. Recuperado de
<https://slate.adobe.com/a/wKXLJ/images/8AD719E1-52BA-4BAB-84C0-85B87BEEB6C9.jpg>
28. Yamazaki-Nakashimada MA, López MA, Alberto Contreras-Verduzco A, Bautista VB, Espinosa-Rosales F. Espectro clínico de la enfermedad de Kawasaki. *Alergia, asma e inmunología pediátrica*.2005;14(2): 60-63.
29. Amano S, Hazama F, Kubagawa H, Tasaka K, Haebara H, Hamashima Y. General pathology of Kawasaki disease. On the morphological alterations corresponding to the clinical manifestations. *Acta Pathol Jpn*. 1980;30(5):681–694.
30. Kim DS. Kawasaki Disease. *Yonsei Med J*. 2006; 47(6): 759-772.
31. Laupland KB, Dele Davies H. Epidemiology, Etiology, and Management of Kawasaki Disease: State of the art. *Pediatr Cardiol* 1999; 20: 177-83.
32. Stanley TV, Grimwood K. Clásical Kawasaki disease in a neonate. *Arch Dis Chil Fetal Neonatol* 2000; 86:135-136.

33. Machado K, Gutiérrez S, Pirez C. Enfermedad de Kawasaki asociada a virus de Epstein-Barr. Arch Pediatr Urug. 2002; 73(4): 220-5.
34. Sotelo-Cruz N. Revision de la enfermedad de Kawasaki en México, desde la perspectiva de las publicaciones médicas(enero de 1977 a mayo de 2010). Arch Cardiol Mex.2013; 88(3).
35. Rodriguez Carvajal C. Enfermedad de Kawasaki. Revista Cubana de Pediatr.2003; 75(3).
36. McCrindel BW, Shulman ST, Burns JC, Kato H, Gersony WM, Newburger JW. Meeting Report. Summary and abstracts of the Sixth International Kawasaki Disease Symposium. Pediatr Res 2000; 47(4): 544-8.
37. Ulloa-Gutierrez R, Salgado AP, Tremoulet AH. Enfermedad de Kawasaki en niños latinoamericanos: desafíos actuales, pasados y futuros. Revista de la sociedad de enfermedades infecciosas pediátricas. 2014; 3(4):280-281.
38. Sotelo Cruz N. Curso atípico o incompleto de la enfermedad de Kawasaki en edades pediátricas. Bol Med Hosp Infant Mex. 2016;73(3): 147-148.
39. Dean AG, Melish ME, Hicks R, Palumbo E. An epidemic of Kawasaki syndrome in Hawaii. J Pediatr 1982; 100: 552-7.
40. Rowley AH, Baker SC, Orenstein JM, Shulman ST. Searching for the cause of Kawasaki disease — cytoplasmic inclusion bodies provide new insight. Nature Publishing Group.2008;6: 394-399.
41. Meissner HC, Donald MD, Leung YM, MD, PH. Superantigens, conventional antigens and the etiology of Kawasaki syndrome. Pediatr Infect Dis J. 2000;19(2):91–4.
42. Davies HD, Kirk V, Jadavji T, Kotzin BL. Simultaneous presentation of Kawasaki disease and toxic syndrome in an adolescent male. Pediatr Infect Dis J. 1996;155:1136–7.

43. Terai M, Miwa K, Williams T, et al. The absence of evidence of staphylococcal toxin involvement in the pathogenesis of Kawasaki disease. *J Infect Dis* 1995;172:558–61.
44. Leung DYM, Meissner HC, Fulton DR, Murray DL, Kotzin BL, Schlievert PM. Toxic shock syndrome toxin-secreting *Staphylococcus aureus* in Kawasaki syndrome. *Lancet*. 1993; 342:1385–7.
45. Burns JC, Mason WH, Glode MP, Shulman ST, Melish ME, Meissner C, Bastian J, Beiser AS, Meyerson HM, Newburger JW. Características clínicas y epidemiológicas de pacientes remitidos para evaluación de posible enfermedad de Kawasaki. *El diario de pediatría*. 1991; 118(5):680-686.
46. Veloz MG, Flores EM, Beirana LG, Miranda MG, Huerta GC y Santos FS. Enfermedad de Kawasaki: comportamiento clínico y complicaciones cardiovasculares en niños atendidos en un hospital de tercer nivel. *Arch. Cardiol. Méx.* 2009; 79(1).
47. Yoskovitch A, Tewfik TL, Duffy CM, Moroz B. Manifestaciones de cabeza y cuello de la enfermedad de Kawasaki. *Revista Internacional de Otorrinolaringología Pediátrica*. 2000; 52(2):123-129.
48. Laupland KB, Davies HD. Epidemiología, etiología y manejo de la enfermedad de Kawasaki: estado del arte. *Pediatra Cardiol*. 1999;20:177 – 183.
49. Figura 19. Eritema con fisura labial en EK. Recuperado de: http://4.bp.blogspot.com/_poTKC38if4o/SwKmeYQ2ipI/AAAAAAAAGtc/14EZdw_abT8/s400/vaskaw2.gif
50. Figura 20. Aspecto clínico de lengua con aspecto “aframbuesado”. Recuperado de: <https://fb.ru/misc/i/gallery/39430/1478054.jpg>
51. Rouaultac M, Coudert A, Hermann R, Guillet Y, Truy E, Ayari-Khalfallaha S. Otorhinolaryngological manifestations and delayed diagnosis in Kawasaki disease. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2019; 121:137-142.

52. Kim JS, Kwon SH. Atypical Kawasaki disease presenting as a retropharyngeal abscess. *Braz J Otorhinolaryngol*[Internet]. 2016.[Consultado 6 de febrero de 2020] ;82:484-486. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1808-86942016000400484&script=sci_arttext
53. Escarraga PF, Delgado JL, Sanchez LM, Quero A. Enfermedad de Kawasaki en un adulto. Presentación de un caso y revisión de la literatura. *Revista Mexicana de atención primaria a la salud*. México. 2015; 1(3):9-13.
54. Inagaki K, Blackshear C, Hobbs CV. Deep neck space involvement of Kawasaki disease in the US: A population-based study. *The Journal of Pediatrics*. [Internet]. 2019[Consultado 6 de febrero de 2020]; 215:118-122. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.06.034>
55. Wilder MS, Palinkas LA, Kao AS, Bastian J F, Turner CL, Burns JC. Delayed diagnosis by physicians contributes to the development of coronary artery aneurysms in children with Kawasaki syndrome. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26: 256–60.
56. Colomba C, La Placa S, Saporito L, Corsello G, Ciccia F, Medaglia A, Romanin B, Serra N, Di Carlo P, Cascio A. Intestinal Involvement in Kawasaki Disease. *The Journal of Pediatric*. 2018; 202:186-193.
57. Tabakari B, Mahdhaoui A, Selmi H, Ytacoub M, Essoussi A. Kawasaki disease with predominant Central Nervous System involvement. *Pediatr Neurol*. 2001; 25(3): 239-41.
58. Pacheco DA, Miller CR, Boor PJ, Mambo NC. Incomplete Kawasaki disease with development of fatal coronary artery thrombosis in a 13 year old male. *Cardiovascular Pathology*[Internet]. 2019[Consultado 7 de febrero de 2020]; 42:54-58. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2019.04.002>

59. Toole KP, Frank C. Atypical or incomplete Kawasaki Disease in a young child: A case report. *Journal of Pediatric Health Care*.2019;33(4):485-488.
60. Geng Goh Y, Ching OC, Tan G, Ri Liang C, Soomar SM, Terence Lim CW, Chye Quek S, Lynette Teo LS. Coronary manifestations of Kawasaki Disease in computed tomography coronary angiography. *Journal of Cardiovascular computed tomography*. 2018; 12(4):275-280.
61. Kato H, Inoue O, Akagi T, Sato N, Hashimo K, Maeno Y, et al. Long-Term consequences of Kawasaki disease. *Circulation* 1996; 94: 1279-85
62. Krohn C, Till H, Haraida S, Kurnik K, Bohem R, Grantzow R, et al. Multiple intestinal stenoses and peripheral gangrene: a combination of two rare surgical complications in a child with Kawasaki disease. *J Pediatr Surg* 2001; 36(4): 651-3.
63. Abrams JY, Belay ED, Uehara R, Maddox RA, Nakamura Y. Complicaciones cardíacas, tratamiento temprano y gravedad inicial de la enfermedad en la enfermedad de Kawasaki. *The Journal of Pediatrics*. 2017; 188: 64 – 69.
64. Rowley AH. The complexities of the diagnosis and management of Kawasaki disease. *Infect Dis Clin North Am*. 2015; 29: 525-37.
65. Banfi A. Enfermedad de Kawasaki. *Rev Chil Pediatr* 2001; 76(6): 487-95.
66. Curtis N. Kawasaki Disease. Early recognition is vital to prevent cardiac complications. *BMJ*.1997;315:322-3.
67. Watanabe M, Fukazawa R, Ogawa S, Ohkubo T, Abe M, Hashimoto K, Hashimoto Y, Itoh Y. Virtual histology intravascular ultrasound evaluation of coronary artery lesions with 1 year and more than 10 years after the onset of Kawasaki disease. *Journal of cardiology*.2020:172-176.

68. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, et al. Diagnosis, treatment and longterm management of Kawasaki disease. *Circulation*. 2004; 110: 2747–71.
69. Prieto Tato LM, Cuesta Rubio MT, Guillén Martín S, Ruiz Jiménez R, Cortés Coto MT, Rubio GB, Ramos Amador JT. Enfermedad de Kawasaki: diagnóstico y tratamiento. *An Pediatr*. 2010;73(1):25–30.
70. Banfi A. Enfermedad de Kawasaki. *Rev. chil. Pediatr*. 2001;72(6).
71. Gray H, Cornish J. Kawasaki disease: a need for earlier diagnosis and treatment. *Arch Dis Child*. 2019; 104(7): 615-616.
72. Domínguez SR, Anderson MS, El-Adawy M, Glodé MP. Prevención de anomalías de las arterias coronarias: una necesidad de un diagnóstico y tratamiento más tempranos de la enfermedad de Kawasaki. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31:1217 – 1220.
73. Newburger JW, Burns JC, Beiser AS, Loscalzo J. Altered lipid profile after Kawasaki syndrome. *Circulation*. 1991; 84: 625–63
74. Salo E, Pesonen E, Viikari J. Serum cholesterol levels during and after Kawasaki disease. *J Pediatr*. 1991; 119: 557–561.
75. Ting EC, Capparelli EV, Billman GF, Lavine JE, Matsubara T, Burns JC. Elevated gamma-glutamyltransferase concentrations in patients with acute Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J*. 1998; 17: 431–432
76. Research Committee on Kawasaki Disease. Report of Subcommittee on Standardization of Diagnostic Criteria and Reporting of Coronary Artery Lesions in Kawasaki Disease. Tokyo, Japan: Ministry of Health and Welfare; 1984.
77. de Zorzi A, Colan SD, Gauvreau K, Baker AL, Sundel RP, Newburger JW. Coronary artery dimensions may be misclassified as normal in Kawasaki disease. *J Pediatr*. 1998; 133: 254–258.
78. Ravekes WJ, Colan SD, Gauvreau K, Baker AL, Sundel RP, van der Velde ME, Fulton DR, Newburger JW. Aortic root dilation in Kawasaki disease. *Am J Cardiol*. 2001; 87: 919–922.

79. Scott JS, Ettetdgui JA, Neches WH. Cost-effective use of echocardiography in children with Kawasaki disease. *Pediatrics*.1999; 104: 57.
80. McMorrow Tuohy AM, Tani LY, Cetta F, Lewin MB, Eidem BW, Van Buren P, Williams RV, Shaddy RE, Tuohy RP, Minich LL. How many echocardiograms are necessary for follow-up evaluation of patients with Kawasaki disease? *Am J Cardiol*. 2001; 88: 328–330.
81. Danias PG, Stuber M, Botnar RM, Kissinger KV, Yeon SB, Rofsky NM, Manning WJ. Coronary MR angiography clinical applications and potential for imaging coronary artery disease. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2003; 11: 81–99.
82. Sato Y, Kato M, Inoue F, Fukui T, Imazeki T, Mitsui M, Matsumoto N, Takahashi M, Karasawa K, Ayusawa M. Detection of coronary artery aneurysms, stenoses and occlusions by multislice spiral computed tomography in adolescents with kawasaki disease. *Circ J*. 2003; 67: 427–430.
83. Kaul S, Ito H. Microvasculature in acute myocardial ischemia: part I: evolving concepts in pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Circulation*. 2004; 109: 146–149.
84. Gámez-González LB, Murata CH, Muñoz-Ramírez M, Yamazaki-Nakashimada M. Clinical manifestations associated with Kawasaki disease shock síndrome in mexican children. *Eur J Pediatr*.2013; 172: 337-342.
85. Falcini F, Ozen S, Magni-Mazoni S, Candelli M, Ricci L, Martini G, et al. Discrimintation between incomplete and atypical Kawasaki syndrome versus other febrile disease in childhood: results from an international registry-based study. *Clin Exp Rheumatol*.2012; 30: 799-804.
86. Brogan PA, Bose A, Burgner D, Shingadia D, Tulloh R, Michie C, et al. Kawasaki disease: an evidence based approach to diagnosis, treatment and proposals for future research. *Arch Dis Child*. 2002; 86: 286-90.

87. Bayers S, Shulman ST, Paller AS. Kawasaki disease: Part II. Complications and treatment. *Journal of the American academy of dermatology*. 2013; 64(4).
88. Durongpisitkul K, Gururaj VJ, Park JM, Martin CF. The prevention of coronary artery aneurysm in Kawasaki disease: A meta-analysis on the efficacy of aspirin and immunoglobulin treatment. *Pediatrics*. 1995; 96.
89. Terai M, Shulman ST. Prevalence of coronary artery abnormalities in Kawasaki disease is highly dependent on gamma globulin dose but independent of salicylate dose. *J Pediatr*. 1997; 131: 888–893.
90. Muta H, Ishii M, Egami K, Furui J, Sugahara Y, Akagi T, Nakamura Y, Yanagawa H, Matsuishi T. Early intravenous gamma-globulin treatment for Kawasaki disease: the nationwide surveys in Japan. *J Pediatr*. 2004; 144: 496–499.
91. Furusho K, Kamiya T, Nakano H, Kiyosawa N, Shinomiya K, Hayashidera T, Tamura T, Hirose O, Manabe Y, Yokoyama T, et al. High-dose intravenous gammaglobulin for Kawasaki disease. *Lancet*. 1984; 2: 1055–1058.
92. Shulman ST. Is there a role for corticosteroids in Kawasaki disease? *J Pediatr*. 2003; 142: 601–603.
93. Sundel RP, Baker AL, Fulton DR, Newburger JW. Corticosteroids in the initial treatment of Kawasaki disease: report of a randomized trial. *J Pediatr*. 2003; 142: 611–616.
94. Okada Y, Shinohara M, Kobayashi T, Inoue Y, Tomomasa T, Kobayashi T, Morikawa A, Gunma Kawasaki Disease Study Group. Effect of corticosteroids in addition to intravenous gamma globulin therapy on serum cytokine levels in the acute phase of Kawasaki disease in children. *J Pediatr*. 2003; 143: 363–367.
95. Best BM, Burns JC, DeVincenzo J, Phelps SJ, Blumer JL, Wilson JT, Capparelli EV, Connor JD; Pediatric Pharmacology Research Unit Network. Pharmacokinetic and tolerability assessment of a pediatric oral

formulation of pentoxifylline in Kawasaki disease. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2003; *64*: 96–115.

96. Durongpisitkul K, Soongswang J, Laohaprasitiporn D, Nana A, Prachuabmoh C, Kangkagate C. Immunoglobulin failure and retreatment in Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol.* 2003; *24*: 145–148.
97. Dale RC, Saleem MA, Daw S, Dillon MJ. Treatment of severe complicated Kawasaki disease with oral prednisolone and aspirin. *J Pediatr.* 2000; *137*: 723–726.
98. Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Ito S, Nakamura T, Yasui K, Kimura H, Yokota S. Plasma exchange for refractory Kawasaki disease. *Eur J Pediatr.* 2004; *163*: 263–264.
99. Zaitso M, Hamasaki Y, Tashiro K, Matsuo M, Ichimaru T, Fujita I, Tasaki H, Miyazaki S. Ulinastatin, an elastase inhibitor, inhibits the increased mRNA expression of prostaglandin H2 synthase-type 2 in Kawasaki disease. *J Infect Dis.* 2000; *181*: 1101–1109.
100. Williams RV, Wilke VM, Tani LY, Minich LL. Does abciximab enhance regression of coronary aneurysms resulting from Kawasaki disease? *Pediatrics.* 2002; *109*.
101. Wallace CA, French JW, Kahn SJ, Sherry DD. Initial intravenous gammaglobulin treatment failure in Kawasaki disease. *Pediatrics.* 2000; *105*: 78.
102. Tsuda E, Kitamura S; Cooperative Study Group of Japan. National survey of coronary artery bypass grafting for coronary stenosis caused by Kawasaki disease in Japan. *Circulation.* 2004; *110*: 61–66.
103. Kitamura S. The role of coronary bypass operation on children with Kawasaki disease. *Coron Artery Dis.* 2002; *13*: 437–44.
104. Ishii M, Ueno T, Ikeda H, Iemura M, Sugimura T, Furui J, Sugahara Y, Muta H, Agaki T, Nomura Y, et al. Sequential follow-up results of catheter intervention for coronary artery lesions after Kawasaki

disease: quantitative coronary artery angiography and intravascular ultrasound imaging study. *Circulation*. 2002; 105: 3004–3010.