

Universidad de Costa Rica

Sistema de Estudios de Posgrado

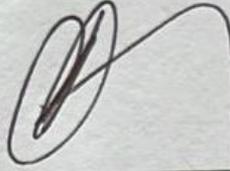
Complicaciones Cardiovasculares de la Enfermedad de Kawasaki: Diagnóstico,  
manejo y seguimiento a largo plazo

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de  
Posgrado en Medicina para optar por el grado de Especialista en Pediatría

Dr. Jose Mario Hernández Vargas  
Sustentante

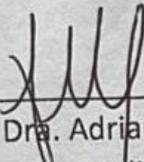
Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica 2022

"Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Postgrado en Medicina de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado en Especialista en Pediatría"



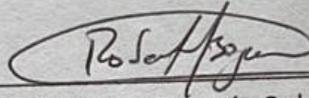
---

Dr. Carlos Mas Romero  
Especialista en Pediatría  
Subespecialista en Cardiología Pediátrica  
Director de tesis



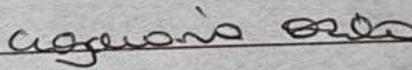
---

Dra. Adriana Ulate Campos  
Especialista en Pediatría  
Subespecialista en Neurología  
Lectora



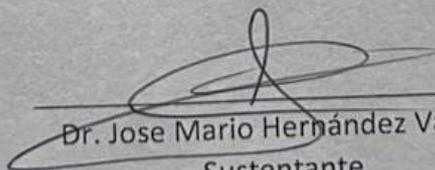
---

Dr. Roberto Bogarín Solano  
Especialista en Pediatría  
Subespecialista en Endocrinología Pediátrica  
Director Nacional del Posgrado de Pediatría



---

Dra. Lydiana Ávila de Benedictis  
Especialista en Neumología Pediátrica  
Directora del Programa de Posgrado en Especialidades Médicas  
Universidad de Costa Rica



---

Dr. Jose Mario Hernández Vargas  
Sustentante



Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, Jose Mario Hernández Vargas, con cédula de identidad 207060516, en mi condición de autor del TFG titulado Complicaciones cardiovasculares de la enfermedad de Kawasaki

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI  NO

En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: \_\_\_\_\_ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kervá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:

Nombre Completo: Jose Mario Hernández Vargas  
Número de Carné: B13269 Número de cédula: 207060516  
Correo Electrónico: josemario.hernandezvargas@gmail.com  
Fecha: (21/11/2022) Número de teléfono: 86793530  
Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): Dr Carlos Mas Romero

FIRMA ESTUDIANTE

Note: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declara contrario a la verdad de lo que manifiesta, pueda como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no solo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kervá.

## **Listado de Abreviaturas**

EK: Enfermedad de Kawasaki

AHA: American Heart Association

AAC: Aneurismas de las arterias coronarias

HBPM: Heparina de bajo peso molecular

HNF: Heparina no fraccionada

## Resumen

La Enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis de vasos medianos que afecta predominantemente niños menores de 5 años, cuyo sitio de daño tisular más importante son las arterias coronarias, provocando aneurismas; los cuales a su vez pueden experimentar ruptura y trombosis con el consiguiente compromiso de la perfusión miocárdica. Además del compromiso coronario, la enfermedad de Kawasaki puede afectar otros sitios del corazón y la vasculatura periférica. (1–3)

En el manejo de la EK es de vital importancia un diagnóstico adecuado, una estratificación consciente con base en los factores de riesgo que el paciente exponga para resistencia primaria al tratamiento inicial y un abordaje detallado en miras de descartar las complicaciones más frecuentes. Del mismo modo se da un seguimiento minucioso a estos pacientes en aras de evitar complicaciones cardiovasculares a largo plazo, pues es sabido que padecer esta enfermedad en la infancia otorga un riesgo adicional en la adultez. (2,4)

Finalmente, es importante mencionar como a nivel latinoamericano se han realizado esfuerzos por vislumbrar las características propias de los niños con EK en la región. Sin embargo, es necesario ampliar el bagaje investigativo y sumar esfuerzos con el fin de crear una epidemiología propia y de esa manera contar con predictores de riesgo para el fallo terapéutico acorde a la población latina y así ofrecer a los niños con diagnóstico reciente de EK las mejores opciones de tratamiento y un seguimiento apropiado.(5)

# Capítulo I: Introducción y Objetivos

## 1. Introducción

La EK es una vasculitis aguda sistémica de etiología desconocida, que constituye la principal causa de cardiopatía adquirida en la infancia. El proceso inflamatorio intenso que se experimenta en esta enfermedad tiene predilección por la vasculatura coronaria resultando en el desarrollo de lesiones aneurismáticas con el potencial riesgo de trombosis y ruptura. (2,3)

El diagnóstico de la enfermedad de Kawasaki no cuenta con laboratorios o estudios de gabinete específicos por lo que el mismo debe realizarse con base en criterios clínicos. Es sabido que hasta un 25% de los pacientes no tratados de forma adecuada en la fase aguda desarrollarán aneurismas a nivel de las arterias coronarias, no obstante, el tratamiento con gammaglobulina y ácido acetil salicílico ha reducido dicho riesgo hasta un 4.7% según estudios realizados en Reino Unido. (2)

El proceso inflamatorio típico de la enfermedad también afecta de forma temprana otras estructuras a nivel cardiaco como lo son las válvulas, el endotelio y el miocardio. La disfunción ventricular en esta patología se presenta de forma temprana con un excelente porcentaje de resolución posterior al inicio del tratamiento antiinflamatorio. (3)

Las consecuencias a largo plazo de la enfermedad de Kawasaki incluyen disfunción endotelial, anomalías en la pared vascular con proliferación de la íntima y reserva de flujo disminuida a nivel miocárdico, en el mismo sitio donde se documentaron aneurismas coronarias que posterior al diagnóstico resolvieron. La descripción anterior sugiere la presencia de enfermedad coronaria no ateromatosa, la cual amerita un seguimiento detallado de los pacientes con antecedentes de EK. (2)

Finalmente, la enfermedad de Kawasaki al no contar con estudios diagnósticos específicos amerita un abordaje diagnóstico minucioso, del mismo modo la literatura internacional al respecto debe ser evaluada de acuerdo con la realidad de cada país dado que muchos de las calculadoras de riesgo desarrolladas a nivel

oriental no son extrapolables a población latina. Es de vital importancia dar seguimiento al trabajo realizado por la *Latin American Kawasaki Disease Network (REKAMLATINA)*, para dar tratamientos y seguimientos más apropiados para la realidad epidemiológica en las zonas de América Latina. (5)

## 2. **Objetivos:**

2.1. **Objetivo general:** Desarrollar una revisión bibliográfica completa de las principales características clínicas de las complicaciones cardiovasculares de la enfermedad de Kawasaki, así como su abordaje diagnóstico, tratamiento, factores de riesgo, seguimiento y pronóstico.

### 2.2. **Objetivos específicos:**

2.2.1. Describir las principales características del paciente con EK al momento del diagnóstico, criterios clínicos estandarizados y demás factores contribuyentes durante la presentación.

2.2.2. Vislumbrar las principales hipótesis respecto a la patogénesis de la EK, así como los factores histopatológicos descritos a la fecha.

2.2.3. Enumerar las complicaciones cardiovasculares más frecuentes de la EK, incidencia, métodos de detección, abordaje, seguimiento y tratamiento específico.

2.2.4. Nombrar los distintos esquemas terapéuticos para los pacientes con enfermedad de Kawasaki y el tratamiento específico de aquellos con complicaciones a nivel cardiovascular.

2.2.5. Definir el pronóstico cardiovascular de las pacientes con EK con o sin complicaciones cardiovasculares, basados en guías de manejo y modificadores de riesgo al momento del diagnóstico.

2.2.6. Sugerir un esquema de seguimiento en los pacientes con EK con base en nuevas modalidades diagnósticas ya descritas y actualmente en estudio, definiendo así el riesgo de complicaciones cardiovasculares adicionales en la adultez.

## Capítulo II: Generalidades de la Enfermedad de Kawasaki

### 1. Generalidades

La EK fue descrita por Tomisaku Kawasaki por primera vez en 1967 tras observar aproximadamente 50 casos de niños que cursaban con fiebre, descamación, conjuntivitis y linfadenopatía; razón por la cual en las primeras descripciones se habla de un síndrome linfomucocutáneo. Desde entonces, más de 60 años después, se conocen muchos aspectos de la enfermedad, que en aquellos tiempos eran completamente desconocidos. El principal, la afectación en el lecho coronario. (6,7)

La EK es una vasculitis aguda que afecta predominantemente arterias de pequeño y mediano calibre en niños pequeños. En países en vías de desarrollo la EK es la causa principal de cardiopatía adquirida, cuya manifestación más importante es el compromiso de las arterias coronarias, comprometiendo al 25% de los pacientes no tratados o tratados de forma tardía, con dilataciones o aneurismas. (8,9)

La incidencia de la enfermedad de Kawasaki en Japón se calculó para el 2012 en 265/100.000 niños menores de 5 años, mientras que en Europa la misma data en 5-10/100.000. Del mismo modo se ha visto en diferentes estudios que la distribución por género hombre: mujer es aproximadamente 1.5:1. (8,10)

### 2. EK Clásico

Los criterios diagnósticos de la EK fueron planteados desde el año 2002 en las guías japonesas del “Kawasaki Disease Research Committee” y posterior a ellos en el 2004 la “American Heart Association (AHA)” creó nuevos criterios los cuales fueron actualizados en 2017 (Tabla 1). Es importante destacar que la diferencia principal que existe entre ambas agrupaciones radica en que para la AHA es totalmente necesario la presencia de fiebre por al menos 5 días mientras que para los criterios japoneses no lo es (3,6).

**Tabla 1.** Criterios diagnósticos de Enfermedad de Kawasaki, AHA 2017

American Heart Association (AHA) 2017, 3 de 3 criterios
A. Fiebre persistente por al menos 5 días con B y C

B. Al menos 4 de los siguientes 5 criterios:

1. Cambios en extremidades

a. Agudo: eritema de palmas o plantas, edema de manos o pies

b. Subagudo: Descamación periungueal a nivel de dedos y orfejos en semana 2 y 3

2. Exantema polimórfico: Maculopapular difuso, urticaria, eritrodermia, similar a eritema multiforme, no vesicular no buloso)

3. inyección conjuntival bulbar bilateral no supurativa

4. Cambios en labios y cavidad oral: eritema, agrietamiento de labios, lengua aframbuesada, eritema faríngeo y de cavidad oral

5. Linfadenopatía cervical, usualmente unilateral mayor a 1.5 cm

C. Exclusión de otras enfermedades con hallazgos similares: fiebre escarlatina, infecciones virales como sarampión, adenovirus, síndrome de Steven-Johnson, síndrome de shock tóxico

En el diagnóstico de esta patología se debe tomar en cuenta una serie importante de factores limitantes, en especial cuando el diagnóstico se realiza en países en vías de desarrollo donde la patología infecciosa sigue siendo un problema preponderante en los servicios de emergencias. Incluso en algunos casos, estos pacientes son tratados con terapia antibiótica inicial, la cual es reemplazada por antimicrobianos de segunda línea ante escasa respuesta y en algunos casos el brote cutáneo propio de la enfermedad es atribuido a una reacción medicamentosa. (6)

En el amplio espectro de esta enfermedad se encuentra una serie de signos que, si bien es cierto no pertenecen a los criterios diagnósticos, deben ser considerados en la evaluación del paciente. Algunos de ellos son la descamación perineal, la reactivación del sitio de colocación de la BCG, el cual incluso es más frecuente que la linfadenopatía cervical, piuria estéril, artritis periférica, hidrops de la vesícula biliar, irritabilidad extrema y miocarditis. (6)

Los lactantes por lo general no van a tener una presentación completa de la enfermedad, por el contrario, lo más común es que se mantengan sin diagnóstico durante varios días, aumentando así el riesgo de desarrollar aneurismas de las arterias coronarias (AAC). En esta población también se genera un fallo en el diagnóstico dado que, al presentarse al inicio del cuadro con piuria, muchos son diagnosticados con una infección del tracto urinario (6).

La EK en niños mayores de 10 años es rara, y por lo tanto difícil de diagnosticar, del mismo modo que en los lactantes por lo general con diagnóstico tardío y con un aumento en el riesgo de AAC, con el factor adicional de que el ecocardiograma transtorácico pierde poder diagnóstico por el aumento en el grosor de la pared torácica. (6)

### **3. EK atípica**

Es importante mencionar el concepto de EK atípica y esto se refiere a aquella que en su presentación inicial vislumbra compromiso pulmonar (bronconeumonía), artritis, nefritis, miositis, uveítis, vasculitis retinal o compromiso del sistema nervioso central (parálisis facial o meningoencefalitis). Cualquiera de estos hallazgos hará el diagnóstico más complejo y ameritará una valoración cuidadosa para la exclusión de los diferentes diagnósticos diferenciales. (6)

### **4. EK Incompleto**

El diagnóstico de Kawasaki Incompleto hace referencia a aquel paciente con 5 o más días de fiebre además de 2 o 3 criterios diagnósticos de la enfermedad, o aquel paciente con 7 o más días de fiebre sin otra explicación. En este paciente se recomienda medir marcadores inflamatorios (PCR/VES) en caso de presentarse con elevación se debe realizar una valoración ecocardiográfica que de ser positiva por alteraciones de la vasculatura coronaria, confirman el diagnóstico y debe instaurarse el tratamiento apropiado. (3)

### **5. Ecocardiografía en el diagnóstico de EK**

La valoración ecocardiográfica es mandatoria en la fase aguda en busca de complicaciones a nivel de la vasculatura coronaria y la función miocárdica. El

ecocardiograma transtorácico en dos dimensiones es considerado la modalidad de imagen de elección; empero, es importante destacar que en ninguna circunstancia una valoración inicial por ecocardiografía normal descarta el diagnóstico de EK, no obstante, hallazgos anormales orientan a un diagnóstico más seguro de la patología. Finalmente es importante mencionar que no todo AAC es secundario a EK. Se recomienda además de la valoración inicial, otra al momento del egreso y 2 semanas posteriores al mismo. (6,11)

En la ecocardiografía usada en EK, se ha empleado el valor-Z que busca estandarizar las mediciones realizadas a través del curso de la enfermedad a nivel de las arterias coronarias, de acuerdo con el área de superficie corporal del paciente. Dicho sistema presenta falencias enlistadas a continuación (6):

- I. Variabilidad entre examinadores, afectando la medición de diámetros a nivel de la vasculatura coronaria, el valor-Z y por tanto la clasificación de riesgo y tratamiento.
- II. El cálculo de área de superficie corporal se puede realizar de distintas maneras y variaciones en la medición de la talla del paciente pueden afectar significativamente el valor final.
- III. Los valores-Z para la arteria coronaria circunfleja izquierda no se encuentran estandarizados.
- IV. Los datos disponibles son basados únicamente en segmentos proximales de las arterias coronarias.
- V. Limitaciones técnicas para la visualización de los segmentos arteriales distales.
- VI. Paciente sumamente irritable en el diagnóstico, en estos casos se recomienda repetir el estudio en las próximas 48 horas bajo sedación.

## **6. Patogénesis**

La patogénesis de la EK continúa siendo un enigma para la medicina contemporánea, con propuestas que discurren entre causas virales, hasta reacciones auto inflamatorias mediadas por toxinas. El hallazgo clínico característico

de esta enfermedad es su franca afectación sobre la vasculatura coronaria incrementando el riesgo de aterosclerosis temprana y cardiopatía isquémica. (12)

#### A. Causa infecciosa

Los brotes comunitarios o familiares de EK y la incidencia mayor en ciertas estaciones como invierno e inicios de primavera, cuando los virus respiratorios aumentan su incidencia, sugieren una causa infecciosa. Distintos microorganismos se han asociado con la génesis de la EK, entre ellos bacterias, virus y hongos. (8)

Los estudios que defienden la existencia de una causa infecciosa se decantan por un agente único, basados en la hipótesis de que la recurrencia relativamente baja de la enfermedad sugiere el desarrollo de inmunidad protectora en contra de dicho agente. Sin embargo, existe una tendencia propensa a considerar múltiples agentes como desencadenantes, dado que a lo largo de los años no ha existido un patrón clínico típico prodrómico o concomitante a la EK, como se esperaría en el caso de tener un agente único. (8)

De los agentes causales descritos en estudios previos se destacan virus como coxsackie, parainfluenza, virus respiratorio sincicial, metapneumovirus, chikungunya, citomegalovirus, bocavirus, rinovirus, poliovirus y sarampión, estos dos últimos con cepas vacunales en niños con pocas semanas de haber recibido la vacunación. No existe evidencia franca que asocie la vacunación con la EK, por el contrario, se consideran estos hallazgos incidentales más que causales. (8,12)

#### B. Ambiente y otros desencadenantes

Entre los factores ambientales descritos, se encuentran el aumento de las lluvias y el descenso de la temperatura. Del mismo modo, en estudios realizados al norte de China y Chile se evidenció que el advenimiento de vientos troposféricos aumenta el número de casos de EK, probablemente asociado a que dicho fenómeno acarrea especies fúngicas y otras toxinas ambientales que podrían desencadenar la enfermedad. (13)

#### C. Factores genéticos

Los factores genéticos implicados en la aparición de la EK son diversos, los más importantes descritos a través de los distintos estudios son los genes HLA, HLA-Bw22 y HLA-Bw51 en población japonesa y estadounidense, respectivamente. Así mismo, se ha identificado la presencia de locus de susceptibilidad incluyendo polimorfismos del gen FCGR2A que codifica para el receptor FcγRIIA, expresado en células del sistema inmune, especialmente en los fagocitos; con evidencia de que a mayor expresión de dicha proteína aumenta el riesgo de resistencia al tratamiento con gammaglobulina. El segundo locus implicado es el ITPKC codificante para el inositol 1,4,5-trifosfato-3-kinasa C, una enzima que regula a la baja la respuesta al calcio de las células del sistema inmune. (12)

#### D. Respuesta inflamatoria

##### a. Aspectos histopatológicos

En la fase temprana de la enfermedad, aproximadamente en los primeros 10 días, se encuentra un infiltrado mixto de células inflamatorias compuesto por neutrófilos, eosinófilos, macrófagos y linfocitos en la capa íntima y adventicia de las arterias coronarias, momento en que es posible encontrar endocarditis y miocarditis. En la segunda fase prolifera la inflamación en la íntima y se da el daño de células de músculo liso y fibras elásticas de la túnica media, permitiendo la formación de aneurismas. Finalmente, todo este proceso inflamatorio es precedido por cicatrización y fibrosis de los vasos sanguíneos y en algunos casos, del miocardio.

##### b. Respuesta inmunitaria innata

En la patogenia de la EK, se han identificado múltiples factores predominantes, entre ellos los niveles elevados de IL-1, marcador que se ha convertido en una de las dianas terapéuticas para aquellos casos refractarios. La IL-1 directamente activa las células endoteliales de las arterias coronarias, resultando en mayor expresión de proteínas de adhesión celular y aumento en la producción de IL-6 e IL-8.

##### c. Respuesta inmunitaria adaptativa

En los pacientes con EK, existe evidencia de respuesta inmune adaptativa antígeno-específica, se ha demostrado expansión oligoclonal de células B y T CD8+, también

se ha visibilizado la presencia de autoanticuerpos contra proteínas a nivel de miocardio, endotelio y matriz extracelular, no obstante, la significancia clínica de estos hallazgos aún permanece en duda. No hay evidencia clara que demuestre que aquellos pacientes que padecieron de EK, tengan riesgo aumentado de patología autoinmunitaria más adelante en la vida. Se ha visto, como células plasmáticas productoras de IgA invaden predominantemente las paredes vasculares coronarias en la fase aguda de la enfermedad.

#### d. Daño e inflamación vascular

La inflamación vascular en EK, se asocia con niveles más altos de IgA y el hallazgo de un número mayor de células productoras de IgA en los tejidos linfoides. Además, en los especímenes histopatológicos se ha visto la presencia de depósitos IgA-C3 a nivel cardíaco y aórtico. No obstante, existen casos descritos de EK en pacientes con déficit selectivo de IgA, llama la atención como en estos casos se requirió de adicionar esteroides en el manejo dado una escasa respuesta al tratamiento inicial con gammaglobulina. En EK hay una regulación a la baja de la presencia de células T reguladoras, en comparación con casos control. (12)

En los últimos años se ha dado mucha importancia a metaloproteinasas de matriz (MMP), las cuales son enzimas degradativas que juegan un papel importante en el remodelamiento vascular. En la EK la MMP-9 se encuentra aumentada a nivel de arterias coronarias, por este motivo dichas proteínas se proponen como un futuro blanco terapéutico en el manejo de esta enfermedad. (11,12)

## **Capítulo III: Complicaciones Cardiovasculares de la Enfermedad de Kawasaki**

Las manifestaciones y complicaciones cardiovasculares de la EK representan las mayores contribuyentes a la morbimortalidad de la enfermedad. El reconocimiento oportuno de la enfermedad y un manejo apropiado son claves en la prevención de dichas complicaciones. A nivel cardiaco las arterias coronarias y todas las capas del corazón son afectadas por la inflamación: pericardio, miocardio y endocardio incluyendo las válvulas. Desde el punto de vista clínico en la fase aguda se puede documentar un precordio hiperdinámico, taquicardia, soplo inocente y ritmo de galope en casos de disfunción diastólica y edema. La afectación de válvulas se puede dar incluso en un 25% de los pacientes siendo la mitral la principal. (3)

### **1. Enfermedad subclínica**

Los estudios de enfermedad subclínica en enfermedad de Kawasaki no han sido consistentes respecto a sus resultados, sin embargo, la mayoría coincide en que aquellos pacientes que desarrollaron aneurismas presentan a largo plazo un engrosamiento de la íntima y disfunción endotelial. Los grupos de bajo riesgo a su vez también deben ser evaluado con estudios como la medición de la íntima a nivel carotideo, velocidad de la onda de pulso y función endotelial a nivel de arterias periféricas. (4)

### **2. Arritmias**

Durante la fase aguda de la enfermedad se han documentado diferentes tipos de arritmias, entre ellas las más importantes asociadas a disfunción del nodo sinusal y atrioventricular, traducido con prolongación del intervalo PR. También hay evidencia de cambios inespecíficos del segmento ST y la onda T en casos donde hay compromiso del pericardio o miocardio. (14) Aumentos en la dispersión del QT, anomalías de la repolarización ventricular y signos de dilatación de ventrículo izquierdo han sido reportados. (15,16) Las arritmias ventriculares amenazantes para la vida se han reportado en casos raros en contexto de miocarditis o isquemia miocárdica. (17)

### **3. Afectación miocárdica**

La miocarditis es la afección cardíaca más común en la EK, siempre que un niño menor de 5 años se presente con fiebre, disfunción miocárdica y shock debe considerarse la EK como parte del diagnóstico diferencial. Según reportes de biopsias, se habla de una alteración casi universal, no obstante, con base en estudios realizados más recientemente con citrato de galio 67 y tecnecio 99, se redujo dicho porcentaje a 50-70% de los pacientes. Se ha demostrado como la inflamación a nivel de miocardio se presenta antes de visualizar anomalías de las arterias coronarias. (21)

Por lo tanto, la miocarditis es un hallazgo temprano, y la disfunción de ventrículo izquierdo es generalmente transitoria y responde de manera apropiada a la terapia antiinflamatoria. La rápida mejoría en cuanto a la función del ventrículo izquierdo que se observa en EK, difiere con la evolución natural que se observa en otras causas de miocarditis. La excepción a esta regla se observa en el síndrome de shock asociado a EK. (21,22)

### **4. Anomalías aórticas y valvulares**

Los estudios más recientes realizados en Estados Unidos donde se ha documentado la incidencia de insuficiencia mitral refieren entre un 23-27% de pacientes en la fase aguda, con grados que varían entre leve y moderada; además es importante que en los estudios de seguimiento no se presentan dichos hallazgos. La insuficiencia aórtica es mucho menos común y se encuentra en 1% de los pacientes y usualmente asociada tanto a dilatación de la raíz aórtica como a anomalías coronarias, por su parte la dilatación aislada de la raíz aórtica se presenta en un 10% de los pacientes. (21,23)

### **5. Anomalías coronarias**

Las anomalías de las arterias coronarias varían desde dilataciones durante la fase aguda de la enfermedad hasta AAC que varían en cuanto a número, tamaño y características. El compromiso arterial usualmente se da a nivel proximal con extensión distal posterior, aneurismas distales aislados son raros. Entre los

pacientes que presentan AAC, más del 80% tendrá un ecocardiograma inicial normal realizado en los primeros 10 días de enfermedad. (24)

Entre el 32 y 50% de los pacientes con dimensiones de las arterias coronarias dentro del rango normal para la edad, peso y talla evidencian una disminución de los diámetros de éstas en la evolución natural de la enfermedad. No obstante, dicha disminución de diámetro no necesariamente atañe una dilatación inicial patológica, sino que existen distintos factores funcionales que podrían ser los responsables de dicho cambio como la fiebre y el aumento de mediadores inflamatorios circulantes. (25,26)

Los pacientes con aneurismas grandes o gigantes no presentan síntomas a menos que se desarrolle isquemia miocárdica secundaria a alteración severa del flujo sanguíneo o trombosis. Los síntomas de isquemia miocárdica en lactantes y niños pequeños son inespecíficos. Existen pocos reportes de caso de ruptura de aneurismas con isquemia secundaria y taponamiento cardiaco, y estas entidades se desarrollan únicamente durante la fase aguda, momento en el que se da un crecimiento acelerado. (8)

Los AAC son diagnosticados por ecocardiograma en las fases aguda y subaguda. Entre los factores de riesgo para el desarrollo de AAC se encuentra el sexo masculino, edad menor a un año, presentación incompleta, resistencia al tratamiento con gammaglobulina y fiebre prolongada. (8)

La Sociedad Japonesa de Circulación (JSC, Japanese Society of Circulation) define que un aneurisma es una arteria con un diámetro mayor a 3 mm en un niño menor de 5 años, y mayor a 4 mm en pacientes mayores de 5 años; además existe un criterio adicional donde si un segmento arterial mide al menos 1.5 veces el diámetro del segmento adyacente, se considerará el mismo como una dilatación. Los aneurismas gigantes se definen como aquellos con un diámetro mayor a 8 mm o 4 veces mayor a su segmento adyacente. (27)

En la última década se ha estandarizado el diagnóstico con el uso de los Z-scores, que ajustan las mediciones a nivel coronario con base en el área de superficie corporal. Por lo tanto, un Z-score entre 2.0 y 2.5 se clasifica como una dilatación,

entre 2.5 y 5.0 como un aneurisma pequeño, 5.0 a 10.0 mediano y los mayores a 10 como aneurismas gigantes. (28)

## **6. Aneurismas periféricos**

La EK es una vasculitis de vasos medianos por lo que se pueden presentar aneurismas en otros sitios anatómicos además de las coronarias, entre los más comunes se encuentran: axilares, subclavios, braquiales, femorales, iliacos, espláncnicos y mesentéricos, los mismos por lo general ubicados en sitios de bifurcación. Estos clínicamente pueden presentarse como masas pulsátiles, en la mayor parte de los casos asintomáticas por el alto número de colaterales, a menos que presenten ruptura o trombosis. Otra complicación rara pero severa es la gangrena periférica. (29,30)

## **7. Síndrome de Shock asociado a Enfermedad de Kawasaki**

En el espectro de la EK, entre el 1.9 a 7.0% de pacientes pueden cursar con descenso en la presión arterial e incluso shock durante la fase aguda y ameritar manejo a nivel de cuidados intensivos. Pacientes con EK con inestabilidad hemodinámica con mediciones de presión arterial 20% por debajo del percentil 50, taquicardia, llenado capilar lento, extremidades frías, pulso débil, oliguria o alteración del estado mental; que no sea atribuible a otra condición, son catalogados con este diagnóstico. (31)

El síndrome de shock asociado a EK cursa con un aumento en el conteo de neutrófilos y concentración de proteína C reactiva, así como disminución en el conteo plaquetario y concentración de hemoglobina, además de mayor incidencia de lesiones coronarias y resistencia al tratamiento con gammaglobulina cuando se compara con pacientes de EK sin shock asociado. Es importante mencionar como existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la edad de estos pacientes, con una media de 64.7 meses, comparado con la media de edad de 25.3 meses para aquellos sin shock. (31)

En cuanto a la patogenia del síndrome no existe claridad, se propone una fuga capilar agresiva, reduciendo el volumen circulante efectivo, una reducción de la presión oncótica por pérdida de albúmina al intersticio, lo que condiciona el colapso

vascular y la reducción en las mediciones de presión arterial, sin embargo, se trata únicamente de hipótesis. Además, la asociación entre paciente de mayor edad e incidencia del síndrome sugiere la posibilidad de que una respuesta inmune más fuerte tenga que ver con la presencia de éste. Otros hallazgos de laboratorio son la hiponatremia leve como predictor de shock de acuerdo con el estudio de Schuster *et al.* en 2017. (32)

En el estudio realizado por Qiu *et al* en 2019 se reclutaron pacientes cumpliendo criterios de síndrome de shock asociado a EK que ameritaron manejo con volumen, vasopresores o traslado a una unidad de cuidado intensivo pediátrico. En este estudio se evidenció que un 1.2% de los pacientes con EK presentará esta entidad clínica aproximadamente en el quinto día posterior al inicio de la enfermedad. El 94% de los pacientes con síndrome de shock asociado a EK, ameritó manejo con drogas vasoactivas. En este estudio además se evidenció como los pacientes con esta presentación tuvieron una disminución estadísticamente significativa de la fracción de eyección ventricular izquierda, así como un mayor número de casos con regurgitación valvular mitral, tricúspidea o aortica al menos leve, no obstante, este último hallazgo no obtuvo diferencias estadísticas considerables. (31)

## **Capítulo IV: Manejo inicial y tratamiento de las complicaciones cardiovasculares de la enfermedad de Kawasaki**

### **1. Tratamiento inicial**

El tratamiento inicial tiene como meta reducir la inflamación a nivel arterial y prevenir la formación de trombos en las arterias coronarias. El tratamiento tanto para la EK completa e incompleta es una dosis alta de gammaglobulina (2g/kg) junto con ácido acetil salicílico (AAS). Dado que el tratamiento con gammaglobulina cuenta con un porcentaje bajo de efectos adversos y los beneficios en la prevención de AAC son importantes, se recomienda el uso de ésta incluso en pacientes en los que ya han pasado 10 días en la evolución de la enfermedad pero que persisten con elevación de marcadores inflamatorios y fiebre sin otra explicación clínica, o en aquellos en los que se documenten alteraciones a nivel de la vasculatura coronaria. (33,34)

#### **A. Gammaglobulina**

La gammaglobulina reduce la prevalencia de anomalías en las arterias coronarias, dos metaanálisis en el 2003 por Oates *et al* y Mori *et al* en el 2004 han comparado este tratamiento con placebo demostrando una franca reducción de las complicaciones. (35,36). La dosis administrada de forma endovenosa en infusión por 8-12 horas de preferencia en los primeros 10 días posteriores al inicio de la enfermedad, aunque según se ha visto existe beneficio en algunos casos que se salen de esta norma. Se han planteado diversas hipótesis respecto al mecanismo de acción de este medicamento entre las que destacan la inmuno modulación de las células T reguladoras, neutralización del agente etiológico y reducción de la producción de citoquinas. (8)

Es importante mencionar que existe contraindicación relativa para la administración de la vacuna sarampión-rubeola-paperas (SRP) en los 11 meses posteriores a la administración de gammaglobulina. Dicha contraindicación es relativa dado que en lugares donde existe alto riesgo de contagio de sarampión se recomienda administrar la vacuna y repetir la administración 11 meses después de completar el tratamiento. (3)

El 10-20% de los pacientes no responde a la terapia con gammaglobulina o presentan recaída de la fiebre de 36 a 48 horas después de la administración de esta. (37) Del mismo modo hay evidencia de que un 20% de los pacientes pese a un adecuado tratamiento inicial desarrollará dilatación en el segmento proximal de la arteria descendente anterior y arteria coronaria derecha, 5% cursará con aneurismas y 1% presentará aneurismas gigantes. (3)

### **B. Ácido acetil Salicílico (AAS)**

El AAS tiene efectos antiinflamatorios a altas dosis, mientras que a dosis bajas su efecto principal es antiagregante plaquetario y; no reduce por sí solo la aparición de aneurismas coronarios. Durante la fase aguda la dosis recomendada es de 80 a 100 mg/kg/d dividido en 4 dosis según estudios estadounidenses, mientras que en Japón la recomendación es de 30 a 50 mg/kg/d. (38)

La discontinuación de dosis altas de AAS varía entre los diversos centros del mundo, en algunos se recomienda hacerlo de 36 a 48 horas posteriores al cese de la fiebre, mientras que en otros centros se mantienen dosis altas hasta el día 14 de la enfermedad. Al realizar el descenso, la dosis usada es de 3 a 5 mg/kg/d en una sola administración diaria que se mantiene por 6 a 8 semanas en caso de no presentar alteraciones coronarias. (3,38). Por su parte, en los pacientes que presentan aneurismas de las arterias coronarias se recomienda mantener el medicamento como terapia antitrombótica. Los casos donde existan aneurismas gigantes o anomalías complejas, está indicado el uso de terapia anticoagulante adicional. (39)

### **C. Corticoesteroides**

Antes del año 1984 los esteroides eran el tratamiento de elección previo a conocer los efectos beneficiosos de la gammaglobulina. Se han realizado diversos estudios aleatorizados que evalúan el efecto de dosis altas endovenosas de esteroides, Kijima *et al* en el año 1982 fueron los primeros al comparar metilprednisolona con heparina encontrando una reducción en cuanto a la incidencia de aneurismas. Inoue *et al* en 2006 presentan un estudio multicéntrico prospectivo aleatorizado donde demostraron un descenso en la incidencia de anomalías coronarias, menos días de fiebre y un descenso más rápido de los marcadores inflamatorios en

el grupo tratado con prednisolona más gammaglobulina en comparación con aquellos que solamente recibieron gammaglobulina. (40)

La evaluación de la respuesta al tratamiento inicial con esteroides ha sido ampliamente estudiada a nivel japonés, los estudios de Okada *et al* en 2009, Egami *et al* en 2006 y Ogata *et al* en 2011 decantan la balanza hacia el uso de esteroides en el abordaje inicial. (40–42). Sin embargo, todos estos estudios se basan en calculadoras de riesgo para la resistencia al tratamiento inicial con gammaglobulina aislada, dichas calculadoras no han demostrado ser extrapolables para población occidental. (3)

#### **D. Infliximab**

En los pacientes con EK se han documentado niveles elevados de factor de necrosis tumoral alfa, es por esto por lo que se ha empleado un anticuerpo monoclonal con gran afinidad por esta molécula, infliximab. Se ha demostrado la efectividad de este medicamento en reducir la cantidad de citoquinas proinflamatorias circulantes, pero no así los marcadores de vasculitis. (43). El estudio más importante realizado a la fecha es de Tremoulet *et al* en 2014, el cual consiste en un estudio aleatorizado controlado doble ciego que tuvo como primer objetivo demostrar la reducción de la resistencia a la gammaglobulina y de manera secundaria la reducción de los parámetros inflamatorios y el valor Z a nivel de la vasculatura coronaria. No obstante, no logró diferencias estadísticamente significativas en reducir resistencia, pero fue útil en reducir días de fiebre, parámetros inflamatorios y reacciones adversas a la gammaglobulina. (44)

#### **2. Resistencia a la gammaglobulina**

A pesar de los esfuerzos por crear herramientas que permitan predecir el riesgo inicial de resistencia al tratamiento con gammaglobulina, no ha sido posible extrapolar los estudios realizados en población asiática al resto del mundo. (45) En los pacientes que presentan resistencia al tratamiento inicial, se recomienda una segunda dosis de gammaglobulina, en especial en aquellos que presentaron una respuesta parcial. (3)

El uso de esteroides en pacientes con resistencia a la gammaglobulina ha sido demostrado en diversos estudios, demostrando una mejoría en el manejo de síntomas y no aumentan la incidencia de aneurismas coronarios o efectos adversos. (46). Ogata *et al* 2009, compararon la efectividad de tratar a este tipo de paciente con una segunda dosis de gammaglobulina o una pauta de metilprednisolona endovenosa por 3 días, los pacientes en el grupo de esteroides tuvieron menor duración de síntomas y un costo económico menor, no obstante, este estudio no contó con el suficiente poder estadístico para concluir cuál de las 2 terapias ofrece ventajas significativas. (47)

En 2014 se realizó un estudio con infliximab como terapia de segunda línea, donde se demostró que el 90% de los pacientes responden a este medicamento de forma adecuada en cuanto a resolución de síntomas, el otro 10% ameritó plasmaféresis como terapia de rescate. Se trata de un estudio con 20 pacientes únicamente, que no mostró ventajas sobre la disminución en la formación de aneurismas coronarios, por lo que se concluye que el infliximab es una alternativa razonable a la segunda dosis de gammaglobulina. (48)

Los inhibidores de calcineurina, específicamente, la ciclosporina fue probado en un estudio japonés que valoró su respuesta en 28 pacientes resistentes a la terapia inicial. De ellos, 78% obtuvo una buena respuesta, 4 de ellos tuvieron hiperpotasemia como principal efecto adverso. Es necesario realizar estudios para recomendar el uso de este medicamento en EK. (49)

La plasmaféresis ha sido utilizada como terapia de rescate en pacientes en los que todas las opciones farmacológicas no han sido efectivas. Del mismo modo, otras terapias farmacológicas cuentan con reportes aislados de caso con el antagonista del receptor de IL-1 anakinra y la ciclofosfamida en conjunto con esteroides. (50–53)

### **3. Tratamiento de las complicaciones cardiovasculares**

#### **A. Síndrome de Shock asociado a EK**

La miocarditis tal y como se citó en secciones anteriores puede ser de los hallazgos más tempranos en la evolución natural de la enfermedad y de resolución rápida al

inicio de la terapia inicial. Algunos casos pueden cursar con miocarditis severa que condiciona inestabilidad hemodinámica y rara vez cursar con muerte súbita en la fase aguda. Se define el estado de shock en EK con un componente mixto distributivo y cardiogénico por lo que el tratamiento apropiado consta de expansores de volumen e inotrópicos, entre ellos se han utilizado de manera empírica la dobutamina, adrenalina, norepinefrina y dopamina. (54,55)

## **B. Trombosis asociada a aneurismas coronarios**

La oclusión de las arterias coronarias por trombosis con isquemia miocárdica e incluso muerte súbita es la complicación más seria de la enfermedad. Los factores precipitantes de esta situación son la trombocitosis, aumento de la adhesión plaquetaria y la disfunción endotelial, en conjunto con las anormalidades en el flujo sanguíneo que se dan en las zonas de dilatación. La principal causa de la trombosis es un fallo en el aumento de la terapia antitrombótica en presencia de aneurismas de rápido crecimiento. (3)

### **I. Profilaxis**

El estándar de oro son los agentes antiagregantes, para los pacientes con aneurismas pequeños se recomienda el uso de AAS en dosis bajas. Los aneurismas moderados se tratan con AAS en combinación con una tienopiridina como clopidogrel. Es importante destacar que estas recomendaciones se basan en estudios realizados en adultos y la recomendación de expertos en la materia, no existen ensayos clínicos sobre el uso de estos medicamentos en población pediátrica con EK. (56,57)

El manejo de los aneurismas grandes o gigantes son tratados con una combinación de terapia antiagregante y anticoagulante, principalmente AAS en dosis bajas con Warfarina (INR meta 2.0-3.0) o heparina de bajo peso molecular (HBPM). En niños pequeños se prefiere el uso de HBPM. En algunos pacientes con EK los niveles de antitrombina son bajos por lo que ante un fallo para lograr niveles de antifactor Xa con HBPM deben medirse niveles de antitrombina y de encontrarse bajos se recomienda realizar suplementación con plasma fresco congelado o antitrombina. (3)

## **II. Tratamiento**

La trombosis coronaria amerita el uso de terapia trombolítica o en casos donde el tamaño del paciente lo permite se recomienda la restauración mecánica del flujo coronario mediante cateterismo. La terapia trombolítica más común es el activador tisular del plasminógeno en infusión a una dosis de 0.5 mg/kg/h durante 6 horas en conjunto con dosis bajas de AAS e infusión de heparina no fraccionada (HNF) a una dosis de 10 UI/kg/h. Es importante que en este esquema terapéutico se recomienda monitoreo estricto de los tiempos de coagulación, así como el fibrinógeno (Meta: mayor a 100 mg/dL) y plaquetas (Meta: Más de 50.000/mL) (58,59)

## **Capítulo V: Seguimiento a largo plazo de los pacientes con o sin complicaciones cardiovasculares por Enfermedad de Kawasaki diagnosticados en la niñez**

### **1. Resultados a largo plazo**

El proceso patológico de arteritis necrotizante durante la fase aguda la cual resulta en destrucción o debilitamiento de la pared arterial, condicionando aneurismas o dilataciones, puede estar acompañado por inflamación y proliferación miofibroblástica luminal de manera subaguda o crónica. Estos procesos a largo plazo usualmente precipitados por estenosis u oclusión del flujo coronario llevan a eventos y morbilidad cardiovascular. (60)

#### **A. Anomalías de las arterias coronarias**

En las descripciones iniciales de la enfermedad no se sabía sobre las alteraciones a nivel de la vasculatura coronaria, únicamente existía evidencia de que entre un 1 y 2% de los pacientes presentaban muerte súbita. Más adelante en 1986 en un estudio angiográfico en el que se valoró 1100 pacientes mostraron lesiones coronarias 24% de ellos y aneurismas un 8%. En estudios posteriores basados en parámetros estandarizados con valor Z, Dallaire *et al* en 2011 y Kobayashi *et al* en 2016 describen prevalencia de valor Z mayores a 5 entre 3.1 y 6.2%. (60–63)

Las primeras descripciones de resultados coronarios a largo plazo fueron dadas por Kato *et al* en 1994 de un seguimiento de 10 a 21 años en un grupo de 598 pacientes en los que se describió aneurismas en un 25%, de los cuales un 49% presentaba dimensiones lumbinales normales en 6 a 18 meses, es importante mencionar que todos los aneurismas que retornaron a su tamaño original eran pequeños o moderados en el diagnóstico. (3) En un estudio realizado entre 1990 y 2007 con un total de 1356 pacientes seguidos en promedio durante 15.7 años; evaluando eventos arteriales coronarios definidos como trombosis, estenosis, necesidad de intervención, isquemia miocárdica y muerte. Aquellos con valor Z menor a 10 presentaron un 1% de eventos, mientras que aquellos con valor Z mayor a 10 pero dimensiones menores a 8 mm tuvieron un 29% y aquellos que cumplían con un valor Z mayor a 10 y diámetro mayor a 8 mm presentaron un 48% de eventos. (64)

#### **B. Enfermedad subclínica**

Los cambios a largo plazo en la estructura y funcionamiento de las arterias coronarias preceden eventos clínicos y reflejan las vías crónicas de daño en zonas afectadas previamente por la EK. La estructura de la pared arterial ha sido valorada mediante ultrasonido intravascular demostrando engrosamiento simétrico y asimétrico de la pared vascular, particularmente en aquellos sitios donde previamente se formaron aneurismas los cuales involucionaron dando dimensiones normales a nivel del lumen. (65)

Estos hallazgos estructurales concuerdan con sitios de funcionamiento anómalo, demostrado a partir de pruebas de dilatación con nitroglicerina o adenosina, a través de una reserva de flujo disminuida en estas zonas. (66) Mediante el uso de tomografía por emisión de positrones (TEP) los sitios donde previamente se desarrollaron aneurismas mostraron disfunción en cuanto a vasodilatación y reserva de flujo disminuida a nivel miocárdico. Del mismo modo se demostró persistencia de la inflamación, que en algunos casos evidenció mejoría con el uso de estatinas. (67)

### **C. Insuficiencia valvular**

Entre los hallazgos más comunes a nivel valvular se encuentra la insuficiencia mitral que por lo general es catalogada de leve a moderada con resolución rápida durante el seguimiento. Existen casos aislados donde dicha valvulitis ocasiona una disfunción severa ameritando un remplazo valvular. Dicho fenómeno se especula que puede ser secundario a isquemia persistente o a algún proceso inflamatorio persistente que resulta en remodelamiento del aparato valvular. (68)

### **D. Anomalías aórticas**

La disminución en la distensibilidad de la aorta se presenta durante la fase aguda de la enfermedad, y se normaliza durante el periodo de convalecencia, en un estudio realizado de 5 a 10 años posterior a la fase aguda se demostró como 57 de 75 pacientes presentaron propiedades elásticas alteradas en el seguimiento. Se demostró además como un 8% de los pacientes con EK presentaron dilatación de la raíz aórtica 1 a 5 semanas posterior al diagnóstico. (69)

### **E. Arritmias**

Por lo general las arritmias son poco frecuentes y en caso de presentarse lo hacen en aquellos pacientes con daño miocárdico, donde la presencia de extrasístoles o taquicardias ventriculares suelen ser tomados como factores sugestivos de isquemia miocárdica y mal pronóstico a largo plazo. Aquellos pacientes con alteraciones del ritmo a nivel ventricular se benefician de seguimiento mediante Holter o ecocardiogramas seriados. (70)

## 2. Estratificación de riesgo y seguimiento

El seguimiento de los pacientes con EK debe realizarse con base en la estratificación de riesgo de isquemia miocárdica, así mismo la frecuencia con la que se realizan las citas de seguimiento, estudios diagnósticos, evaluación de factores de riesgo cardiovasculares y manejo, terapéutica, trombo profilaxis, actividad física y la consejería reproductiva; deben ser dictados por dicha estratificación. Bajo un seguimiento cuidadoso de 10 a 20 años posterior al inicio de la enfermedad, los pacientes sin afectación a nivel coronario parecen tener un riesgo cardiovascular igual al de la población normal. (3)

Para el seguimiento a largo plazo la severidad de las anomalías a nivel coronario define la categoría de riesgo. La extensión del compromiso máximo junto con su evolución a lo largo del tiempo determina el riesgo de isquemia miocárdica asociado a trombosis o estenosis. El algoritmo de manejo a largo plazo se aplica después de resolver la fase aguda y una vez que los valores Z se han estabilizado. (3)

**Tabla 2.** Clasificación de riesgo de acuerdo con afectación coronaria y evolución (3)

Clasificación de riesgo	Descripción
1	Sin compromiso en ningún momento
2	Dilatación (Valor Z 2.0 a 2.5)
3	Aneurisma pequeño (Valor Z 2.5 a 5.0)
3.1	Actual o persistente
3.2	Disminución a dilatación o normal
4	Aneurismas medianos (Valor Z 5.0 a 10.0)
4.1	Actual o persistente

4.2	Disminución a aneurismas pequeños
4.3	Disminución a dilatación o normal
5	Aneurismas grandes o gigantes (Valor Z mayor a 10 o diámetro absoluto mayor a 8 mm)
5.1	Actual o persistente
5.2	Disminución a aneurismas medianos
5.3	Disminución a aneurismas pequeños
5.4	Disminución a dilatación o normal

**Tabla 3.** Seguimiento de pacientes sin hallazgos a nivel coronario o con dilatación (Grupos 1 y 2) (3)

Grupo de riesgo	Valoración en cardiología	Valoración por isquemia miocárdica	Valoración adicional cardiaca	Valoración de factores de riesgo cardiovascular	Consejería en actividad física	Consejería reproductiva
1	Alta en 1 a 12 m	No	No	Anual	Cada visita	Sin modificaciones
2	Alta en 1 año si normaliza, seguimiento cada 2 a 5 años	No	No	Anual	Cada visita	Sin modificaciones

**Tabla 4.** Tromboprofilaxis en pacientes sin hallazgos a nivel coronario o con dilatación (Grupos 1 y 2) (3)

Grupo de riesgo	AAS dosis bajas	Anti-coagulación	Antiagregante dual	Beta bloqueador	Estatinas
1	6-8 sem luego suspender	No	No	No	No
2	6-8 sem, mantener si persiste	No	No	No	No

**Tabla 5.** Seguimiento de pacientes con aneurismas pequeños y medianos (Grupos 3 y 4) (3)

Grupo de riesgo	Valoración en cardiología	Valoración por isquemia miocárdica	Valoración cardiaca adicional	Valoración de factores de riesgo cardiovascular	Consejería en actividad física	Consejería reproductiva
3.1	A los 6m, luego anual	Cada 2-3 a	Cada 3-5 a	Anual	Cada visita	Educación anticonceptiva
3.2	Cada 1-3 a	Cada 3-5 a	Considerar si hay isquemia inducible	Al año y luego cada 2 a	Cada visita	Sin modificaciones
4.1	3, 6 y 12m, luego anual	Cada 1-3 a	Cada 2-5 a	Anual	Cada visita	Educación anticonceptiva
4.2	Anual	Cada 2-3 a	Cada 3-5 a	Anual	Cada visita	Educación anticonceptiva
4.3	Cada 1-2 a	Cada 2-4 a	Considerar si hay isquemia	Cada 2 a	Cada visita	Educación anticonceptiva

			inducible			
--	--	--	-----------	--	--	--

**Tabla 6.** Tromboprofilaxis en pacientes con aneurismas pequeños y medianos (Grupos 3 y 4) (3)

Grupo de riesgo	AAS dosis bajas	Anti-coagulación	Antiagregante dual	Beta bloqueador	Estatinas
3.1	Continuar	Considerar	Considerar como alternativa a la anticoagulación	No	Considerar terapia empírica
3.2	Continuar	No	No	No	Considerar terapia empírica
4.1	Continuar	Considerar	Considerar como alternativa a la anticoagulación	No	Considerar terapia empírica
4.2	Continuar	No	Considerar	No	Considerar terapia empírica
4.3	Continuar	No	Considerar	No	Considerar terapia empírica

**Tabla 7.** Seguimiento de pacientes con aneurismas grandes o gigantes (Grupo 5) (3)

Grupo de riesgo	Valoración en cardiología	Valoración por isquemia miocárdica	Valoración cardiaca adicional	Valoración de factores de riesgo cardiovascular	Consejería en actividad física	Consejería reproductiva
5.1	3, 6, 9 y 12 m, luego	Cada 6-12 m	2-6 m y luego cada	Cada 6-12 m	Cada visita	Educación anticonceptiva

	cada 3-6 m		1-5 a			
5.2	Cada 6-12 m	Anual	Cada 2-5 a	Anual	Cada visita	Educación anticonceptiva
5.3	Cada 6-12 m	Cada 1-2 a	Cada 2-5 a	Anual	Cada visita	Educación anticonceptiva
5.4	Cada 1-2 a	Cada 2-3 a	Cada 2-5 a	Cada 2 a	Cada visita	Educación anticonceptiva

**Tabla 9.** Tromboprolifaxis en pacientes con aneurismas grandes o gigantes (Grupo 5) (3)

Grupo de riesgo	AAS dosis bajas	Anti-coagulación	Antiagregante dual	Beta bloqueador	Estatinas
5.1	Continuar	Razonablemente Indicado	Considerar como alternativa a la anticoagulación	Considerar	Considerar terapia empírica
5.2	Continuar	Razonablemente Indicado	Considerar como alternativa a la anticoagulación	Considerar	Considerar terapia empírica
5.3	Continuar	Considerar	Considerar como alternativa a la anticoagulación	Considerar	Considerar terapia empírica
5.4	Continuar	No	Considerar como alternativa a la anticoagulación	No	Considerar terapia empírica

## **Capítulo VI: Conclusiones**

La EK es una entidad clínica y patológicamente compleja, dado que en los últimos años se ha realizado mucha investigación al respecto, se ha mejorado ampliamente el conocimiento que se tiene sobre ella. Empero, aún se vislumbra dicha entidad como un campo fértil para la investigación dado la gran variedad de interrogantes que se mantienen respecto a su etiología, modalidades terapéuticas y la idoneidad en cuanto a los regímenes de seguimiento propuestos.

Las complicaciones cardiovasculares más importantes son representadas por la afección que sufre el lecho coronario, no obstante, con el advenimiento de las medidas terapéuticas iniciales y el adecuado seguimiento de los pacientes con base en la estratificación del riesgo se ha disminuido enormemente el número de complicaciones a largo plazo. Es de destacar el hecho de que como en países de Latinoamérica no se cuenta con una epidemiología clara respecto a factores de riesgo de respuesta al tratamiento, ni de cuál es la terapia ideal de inicio en esta población, lo cual requerirá de nuevos estudios que amplíen de esta manera el panorama en la región.

El seguimiento a largo plazo de estos pacientes es de vital importancia, dado que únicamente con una estratificación de riesgo adecuada y definiendo factores pronósticos se podrá realizar una evaluación acuciosa disminuyendo así el número de eventos cardiovasculares en los pacientes con EK. Además, el abordaje integral en mediano y largo plazo de estos pacientes requiere trabajo en conjunto del cardiólogo pediatra y los especialistas de adultos para lograr un proceso de transición exitoso.

## Bibliografía

1. Fuller MG. Kawasaki Disease in Infancy. *Adv Emerg Nurs J*. julio de 2019;41(3):222-8.
2. Wood LE, Tulloh RMR. Kawasaki disease in children. *Heart*. 1 de mayo de 2009;95(10):787-92.
3. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 25 de abril de 2017 [citado 6 de octubre de 2022];135(17). Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000484>
4. Chen KYH, Curtis N, Dahdah N, Kowalski R, Cheung M, Burgner DP. Kawasaki disease and cardiovascular risk: a comprehensive review of subclinical vascular changes in the longer term. *Acta Paediatr*. julio de 2016;105(7):752-61.
5. Fortuna-Reyna B, Bainto EV, Ulloa-Gutierrez R, Garrido-García LM, Estripeaut D, del Águila O, et al. Use of Adjunctive Therapy in Acute Kawasaki Disease in Latin America. *Front Pediatr*. 15 de septiembre de 2020;8:442.
6. Singh S, Jindal AK, Pilia RK. Diagnosis of Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis*. enero de 2018;21(1):36-44.
7. Galuppo J, Kowker A, Rolfs J, Nicholas J, Schmidt E. Kawasaki disease: Shedding light on a mysterious diagnosis. *J Am Acad Physician Assist*. julio de 2020;33(7):18-22.
8. Dietz SM, van Stijn D, Burgner D, Levin M, Kuipers IM, Hutten BA, et al. Dissecting Kawasaki disease: a state-of-the-art review. *Eur J Pediatr*. agosto de 2017;176(8):995-1009.
9. Hörl M, Michel H, Döring S, Dechant MJ, Zeman F, Melter M, et al. Value of serial echocardiography in diagnosing Kawasaki's disease. *Eur J Pediatr*. febrero de 2021;180(2):387-95.
10. Burns JC, Matsubara T. New insights into cardiovascular disease in patients with Kawasaki disease: *Curr Opin Pediatr*. octubre de 2018;30(5):623-7.
11. Rangaswamy D, Ramamoorthy JG, Mukarjee S, Gunasekaran D, Anantharaj A, Manivannan P, et al. All That Childhood Coronary Artery Aneurysms Are Not Kawasaki Disease! *Indian J Pediatr*. enero de 2021;88(1):97-8.
12. Lo MS. A framework for understanding Kawasaki disease pathogenesis. *Clin Immunol*. mayo de 2020;214:108385.
13. Nakamura Y. Kawasaki disease: epidemiology and the lessons from it. *Int J Rheum Dis*. enero de 2018;21(1):16-9.

14. Sumitomo N, Karasawa K, Taniguchi K, Ichikawa R, Fukuhara J, Abe O, et al. Association of Sinus Node Dysfunction, Atrioventricular Node Conduction Abnormality and Ventricular Arrhythmia in Patients With Kawasaki Disease and Coronary Involvement. *Circ J*. 2008;72(2):274-80.
15. Fujino M, Hata T, Kuriki M, Horio K, Uchida H, Eryu Y, et al. Inflammation Aggravates Heterogeneity of Ventricular Repolarization in Children With Kawasaki Disease. *Pediatr Cardiol*. octubre de 2014;35(7):1268-72.
16. Crystal MA, Syan SK, Yeung RSM, Dipchand AI, McCrindle BW. Echocardiographic and electrocardiographic trends in children with acute Kawasaki disease. *Can J Cardiol*. octubre de 2008;24(10):776-80.
17. Yagi S, Tsuda E, Shimizu W, Kurita T, Seguchi O, Nonogi H, et al. Two Adults Requiring Implantable Defibrillators Because of Ventricular Tachycardia and Left Ventricular Dysfunction Caused by Presumed Kawasaki Disease. *Circ J*. 2005;69(7):870-4.
18. Gatterre P, Oualha M, Dupic L, Iserin F, Bodemer C, Lesage F, et al. Kawasaki disease: an unexpected etiology of shock and multiple organ dysfunction syndrome. *Intensive Care Med*. mayo de 2012;38(5):872-8.
19. Kanegaye JT, Wilder MS, Molkara D, Frazer JR, Pancheri J, Tremoulet AH, et al. Recognition of a Kawasaki Disease Shock Syndrome. *Pediatrics*. 1 de mayo de 2009;123(5):e783-9.
20. Dominguez SR, Friedman K, Seewald R, Anderson MS, Willis L, Glodé MP. Kawasaki Disease in a Pediatric Intensive Care Unit: A Case-Control Study. *Pediatrics*. 1 de octubre de 2008;122(4):e786-90.
21. Printz BF, Sleeper LA, Newburger JW, Minich LL, Bradley T, Cohen MS, et al. Noncoronary Cardiac Abnormalities Are Associated With Coronary Artery Dilation and With Laboratory Inflammatory Markers in Acute Kawasaki Disease. *J Am Coll Cardiol*. enero de 2011;57(1):86-92.
22. Dionne A, Dahdah N. Myocarditis and Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis*. enero de 2018;21(1):45-9.
23. Ravekes WJ, Colan SD, Gauvreau K, Baker AL, Sundel RP, van der Velde ME, et al. Aortic root dilation in kawasaki disease. *Am J Cardiol*. abril de 2001;87(7):919-22.
24. Dominguez SR, Anderson MS, El-Adawy M, Glodé MP. Preventing Coronary Artery Abnormalities: A Need for Earlier Diagnosis and Treatment of Kawasaki Disease. *Pediatr Infect Dis J*. diciembre de 2012;31(12):1217-20.
25. Bratincsak A, Reddy VD, Purohit PJ, Tremoulet AH, Molkara DP, Frazer JR, et al. Coronary Artery Dilation in Acute Kawasaki Disease and Acute Illnesses Associated With Fever. *Pediatr Infect Dis J*. septiembre de 2012;31(9):924-6.

26. Muniz JCG, Dummer K, Gauvreau K, Colan SD, Fulton DR, Newburger JW. Coronary Artery Dimensions in Febrile Children Without Kawasaki Disease. *Circ Cardiovasc Imaging*. marzo de 2013;6(2):239-44.
27. JCS Joint Working Group. Guidelines for Diagnosis and Management of Cardiovascular Sequelae in Kawasaki Disease (JCS 2013): – Digest Version –. *Circ J*. 2014;78(10):2521-62.
28. Manlhiot C, Millar K, Golding F, McCrindle BW. Improved Classification of Coronary Artery Abnormalities Based Only on Coronary Artery z-Scores After Kawasaki Disease. *Pediatr Cardiol*. febrero de 2010;31(2):242-9.
29. Tomita S, Chung K, Mas M, Gidding S, Shulman ST. Peripheral Gangrene Associated with Kawasaki Disease. :6.
30. Gomez-Moyano E, Vera Casaño A, Camacho J, Sanz Trelles A, Crespo-Erchiga V. Kawasaki disease complicated by cutaneous vasculitis and peripheral gangrene. *J Am Acad Dermatol*. mayo de 2011;64(5):e74-5.
31. Qiu H, Li C, He Y, Weng F, Shi H, Pan L, et al. Association between left ventricular ejection fraction and Kawasaki disease shock syndrome. *Cardiol Young*. febrero de 2019;29(2):178-84.
32. Schuster JE, Palac HL, Innocentini N, Rowley AH, Young LT, Shulman ST. Hyponatremia Is a Feature of Kawasaki Disease Shock Syndrome: A Case-Control Study. *J Pediatr Infect Dis Soc*. 24 de noviembre de 2017;6(4):386-8.
33. Yellen ES, Gauvreau K, Takahashi M, Burns JC, Shulman S, Baker AL, et al. Performance of 2004 American Heart Association Recommendations for Treatment of Kawasaki Disease. *Pediatrics*. 1 de febrero de 2010;125(2):e234-41.
34. Heuclin T, Dubos F, Hue V, Godart F, Francart C, Vincent P, et al. Increased Detection Rate of Kawasaki Disease Using New Diagnostic Algorithm, Including Early Use of Echocardiography. *J Pediatr*. noviembre de 2009;155(5):695-699.e1.
35. Mori M, Miyamae T, Imagawa T, Katakura S, Kimura K, Yokota S. Meta-analysis of the results of intravenous gamma globulin treatment of coronary artery lesions in Kawasaki disease. *Mod Rheumatol*. noviembre de 2004;14(5):361-6.
36. Oates-Whitehead RM, Baumer JH, Haines L, Love S, Maconochie IK, Gupta A, et al. Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease in children. Cochrane Vascular Group, editor. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 20 de octubre de 2003 [citado 7 de octubre de 2022];2021(12). Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004000>
37. Hwang JY, Lee KY, Rhim JW, Youn YS, Oh JH, Han JW, et al. Assessment of intravenous immunoglobulin non-responders in Kawasaki disease. *Arch Dis Child*. 1 de noviembre de 2011;96(11):1088-90.

38. Baumer JH, Love S, Gupta A, Haines L, Maconochie IK, Dua JS. Salicylate for the treatment of Kawasaki disease in children. Cochrane Vascular Group, editor. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 18 de octubre de 2006 [citado 7 de octubre de 2022];2010(1). Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004175.pub2>
39. Newburger JW, Takahashi M, Burns JC. Kawasaki Disease. *J Am Coll Cardiol*. abril de 2016;67(14):1738-49.
40. Inoue Y, Okada Y, Shinohara M, Kobayashi T, Kobayashi T, Tomomasa T, et al. A multicenter prospective randomized trial of corticosteroids in primary therapy for Kawasaki disease: Clinical course and coronary artery outcome. *J Pediatr*. septiembre de 2006;149(3):336-341.e1.
41. Egami K, Muta H, Ishii M, Suda K, Sugahara Y, Iemura M, et al. Prediction of resistance to intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr*. agosto de 2006;149(2):237-40.
42. Ogata S, Ogihara Y, Honda T, Kon S, Akiyama K, Ishii M. Corticosteroid Pulse Combination Therapy for Refractory Kawasaki Disease: A Randomized Trial. *Pediatrics*. 1 de enero de 2012;129(1):e17-23.
43. Hirono K, Kemmotsu Y, Wittkowski H, Foell D, Saito K, Ibuki K, et al. Infliximab Reduces the Cytokine-Mediated Inflammation but Does Not Suppress Cellular Infiltration of the Vessel Wall in Refractory Kawasaki Disease. *Pediatr Res*. junio de 2009;65(6):696-701.
44. Tremoulet AH, Jain S, Jaggi P, Jimenez-Fernandez S, Pancheri JM, Sun X, et al. Infliximab for intensification of primary therapy for Kawasaki disease: a phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. mayo de 2014;383(9930):1731-8.
45. Fu P pei, Du Z dong, Pan Y song. Novel Predictors of Intravenous Immunoglobulin Resistance in Chinese Children with Kawasaki Disease. *Pediatr Infect Dis J*. agosto de 2013;32(8):e319-23.
46. Miura M, Tamame T, Naganuma T, Chinen S, Matsuoka M, Ohki H. Steroid pulse therapy for Kawasaki disease unresponsive to additional immunoglobulin therapy. *Paediatr Child Health*. octubre de 2011;16(8):479-84.
47. Ogata S, Bando Y, Kimura S, Ando H, Nakahata Y, Ogihara Y, et al. The strategy of immune globulin resistant Kawasaki disease: A comparative study of additional immune globulin and steroid pulse therapy. *J Cardiol*. febrero de 2009;53(1):15-9.
48. Sonoda K, Mori M, Hokosaki T, Yokota S. Infliximab Plus Plasma Exchange Rescue Therapy in Kawasaki Disease. *J Pediatr*. mayo de 2014;164(5):1128-1132.e1.

49. Suzuki H, Terai M, Hamada H, Honda T, Suenaga T, Takeuchi T, et al. Cyclosporin A Treatment for Kawasaki Disease Refractory to Initial and Additional Intravenous Immunoglobulin. *Pediatr Infect Dis J.* octubre de 2011;30(10):871-6.
50. Hokosaki T, Mori M, Nishizawa T, Nakamura T, Imagawa T, Iwamoto M, et al. Long-term efficacy of plasma exchange treatment for refractory Kawasaki disease: Plasma exchange in Kawasaki disease. *Pediatr Int.* febrero de 2012;54(1):99-103.
51. Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Ito S, Nakamura T, Yasui K, et al. Plasma exchange for refractory Kawasaki disease. *Eur J Pediatr.* 1 de abril de 2004;163(4-5):263-4.
52. Cohen S, Tacke CE, Straver B, Meijer N, Kuipers IM, Kuijpers TW. A child with severe relapsing Kawasaki disease rescued by IL-1 receptor blockade and extracorporeal membrane oxygenation. *Ann Rheum Dis.* diciembre de 2012;71(12):2059-61.
53. Shafferman A, Birmingham JD, Cron RQ. High dose anakinra for treatment of severe neonatal Kawasaki disease: a case report. *Pediatr Rheumatol.* diciembre de 2014;12(1):26.
54. Natterer J, Perez MH, Di Bernardo S. Capillary leak leading to shock in Kawasaki disease without myocardial dysfunction. *Cardiol Young.* junio de 2012;22(3):349-52.
55. Thabet F, Bafaqih H, Al-Mohaimeed S, Al-Hilali M, Al-Sewairi W, Chehab M. Shock: an unusual presentation of Kawasaki disease. *Eur J Pediatr.* julio de 2011;170(7):941-3.
56. Gerschutz GP, Bhatt DL. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events (CURE) study: To what extent should the results be generalizable? *Am Heart J.* abril de 2003;145(4):595-601.
57. Peters RJG, Mehta SR, Fox KAA. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events (CURE) study. *ACC Curr J Rev.* febrero de 2004;13(2):12.
58. Gupta AA, Leaker M, Andrew M, Massicotte P, Liu L, Benson LN, et al. Safety and outcomes of thrombolysis with tissue plasminogen activator for treatment of intravascular thrombosis in children. *J Pediatr.* noviembre de 2001;139(5):682-8.
59. Monagle P, Chan AKC, Goldenberg NA, Ichord RN, Journeycake JM, Nowak-Göttl U, et al. Antithrombotic Therapy in Neonates and Children. *Chest.* febrero de 2012;141(2):e737S-e801S.
60. Orenstein JM, Shulman ST, Fox LM, Baker SC, Takahashi M, Bhatti TR, et al. Three Linked Vasculopathic Processes Characterize Kawasaki Disease: A Light and

Transmission Electron Microscopic Study. Moretti C, editor. PLoS ONE. 18 de junio de 2012;7(6):e38998.

61. Kobayashi T, Fuse S, Sakamoto N, Mikami M, Ogawa S, Hamaoka K, et al. A New Z Score Curve of the Coronary Arterial Internal Diameter Using the Lambda-Mu-Sigma Method in a Pediatric Population. *J Am Soc Echocardiogr.* agosto de 2016;29(8):794-801.e29.
62. Dallaire F, Dahdah N. New Equations and a Critical Appraisal of Coronary Artery Z Scores in Healthy Children. *J Am Soc Echocardiogr.* enero de 2011;24(1):60-74.
63. Peter E, Fraison JB, Harbaoui B, Koné-Paut I, Dauphin C, Gomard-Menesson E, et al. Cardiovascular outcome in adult-onset Kawasaki disease. *Autoimmun Rev.* septiembre de 2021;20(9):102886.
64. Manlhiot C, Millar K, Golding F, McCrindle BW. Improved Classification of Coronary Artery Abnormalities Based Only on Coronary Artery z-Scores After Kawasaki Disease. *Pediatr Cardiol.* febrero de 2010;31(2):242-9.
65. Mitani Y, Ohashi H, Sawada H, Ikeyama Y, Hayakawa H, Takabayashi S, et al. In Vivo Plaque Composition and Morphology in Coronary Artery Lesions in Adolescents and Young Adults Long After Kawasaki Disease: A Virtual Histology–Intravascular Ultrasound Study. *Circulation.* 2 de junio de 2009;119(21):2829-36.
66. Noto N. Non-invasive measurement of coronary flow reserve in children with Kawasaki disease. *Heart.* 1 de junio de 2002;87(6):559-65.
67. Suda K, Tahara N, Honda A, Yoshimoto H, Kishimoto S, Kudo Y, et al. Statin reduces persistent coronary arterial inflammation evaluated by serial 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging long after Kawasaki disease. *Int J Cardiol.* enero de 2015;179:61-2.
68. Mishima A, Asano M, Saito T, Yamamoto S, Ukai T, Yoshitomi H, et al. Mitral regurgitation caused by ruptured chordae tendineae in Kawasaki disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* abril de 1996;111(4):895-6.
69. Oyamada J, Toyono M, Shimada S, Aoki-Okazaki M, Takahashi T. Altered Central Aortic Elastic Properties in Kawasaki Disease are Related to Changes in Left Ventricular Geometry and Coronary Artery Aneurysm Formation. *J Am Soc Echocardiogr.* junio de 2012;25(6):690-6.
70. Tsuda E, Arakaki Y, Shimizu T, Sakaguchi H, Yoshimura S, Yazaki S, et al. Changes in causes of sudden deaths by decade in patients with coronary arterial lesions due to Kawasaki disease. *Cardiol Young.* octubre de 2005;15(5):481-8.