

Compromiso cardiovascular en la enfermedad de Kawasaki

Luisa Schonhaut B.¹, Keryma Acevedo G.¹,
Patricia Alvarez Z.², Patricio Herrera L.¹

Resumen

La enfermedad de Kawasaki (EK) es una importante causa de enfermedad cardiovascular adquirida en niños. La terapia con gammaglobulina endovenosa (IVGG) administrada precozmente disminuiría la incidencia y severidad del compromiso coronario (CC). Objetivo: describir el compromiso cardiovascular (CCV) en nuestro medio mediante un estudio retrospectivo de 60 pacientes que presentaron EK entre enero de 1987 y mayo de 1999. 23 pacientes (38%) manifestaron CCV. De estos, 20% (n:12) evidenciaron compromiso coronario (5 dilataciones y 7 aneurismas), pericarditis 15%, miocarditis 11,6%, alteración valvular 1,6%, arritmias 3,3% y un paciente con infarto agudo al miocardio. No hubo fallecidos. 43/60 (71,6%) se trataron con IVGG, en promedio a los 7,6 días, de estos, 25,5% (n:11) desarrollaron CC, y en 75% de estos pacientes CC regresó espontáneamente. Conclusiones: se observó un alto porcentaje de CC, pese al tratamiento con IVGG con una evolución relativamente benigna. Se observó como factores de riesgo para el desarrollo de CC la trombocitosis > 700 000/mm³, y el CC fue más severo en el sexo masculino. Faltan estudios prospectivos a largo plazo para determinar la real implicancia de la EK en la edad adulta.

(Palabras clave: enfermedad de Kawasaki, compromiso cardiovascular, compromiso coronario.)

Cardiovascular complications in Kawasaki disease

Kawasaki disease (KD) is considered an important cause of acquired cardiovascular disease (CVD) in children. The early use of intravenous gammaglobulin (IVGG) could diminish both the incidence and severity of the coronary involvement (CI). We conducted a retrospective study of 60 patients who presented with KD between january 1987 and may 1999 with the objective of describing the CVD in our centre. 23 patients (38%) developed CVD. Of these 12 (20%) had CI (5 ectasia and 7 coronary aneurysms), pericarditis 15%, myocarditis 11.6% valvular involvement 1.6%, arrhythmia 3.3% and 1 myocardial infarction. There were no deaths. 43 out of 60 patients (71.6%) were treated with IVGG at a mean of 7.6 days. Of these 11 (25.5%) developed CI. 75% of the CI recovered spontaneously. In our study it is noticeable the high percentage of CI inspite of adequate treatment, but with a favourable evolution. Long term perspective studies are needed in order to evaluate the real CI due to childhood KD in adults.

(Key words: Kawasaki disease, cardiovascular complications, coronary artery disease.)

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis, de etiología desconocida, que afec-

1. Unidad de Pediatría, Servicio de Pediatría, Hospital Roberto del Río, Universidad de Chile.
2. Unidad de Cardiología, Servicio de Pediatría, Hospital Roberto del Río, Universidad de Chile.

Trabajo recibido el 28 de febrero de 2000, devuelto para corregir el 2 de mayo de 2000, segunda versión el 18 de julio de 2000, aceptado para publicación el 3 de agosto de 2000.

ta principalmente a las arterias de mediano tamaño. Su pronóstico está determinado por el compromiso cardiovascular (CCV), que puede presentarse desde el inicio de la enfermedad y comprometer pericardio (30%), miocardio (25-30%), endocardio (1-2%) y arterias coronarias (20-25%), siendo estas últimas las que definirán la cronicidad. Se describe 0,5 a 2% de mortalidad, siendo ocasionada principalmente por el compromiso coronario (CC)^{1, 2}. La EK constituye la principal causa de enfermedad cardiovascular

lar adquirida en niños y de compromiso coronario en el adulto joven, superando así a la enfermedad reumática³. Estudios realizados en Chile describen hasta 40,5% de CCV y 37% de CC⁴.

El CC se puede manifestar como dilataciones, aneurismas coronarios (AC) pequeños, medianos y gigantes, lo cual se correlaciona a su vez con el pronóstico y evolución de la enfermedad. En su globalidad los AC regresan espontáneamente hasta en 55% de los casos, generalmente antes de los 18 meses de evolución, siendo raro que esto ocurra después de los 2 años^{5, 6}. Las dilataciones se resuelven en su totalidad, generalmente dentro de los primeros 60 días del cuadro agudo, los AC gigantes, que se describen en 1% de los casos, son los de peor pronóstico, rara vez desaparecen y estarán en mayor riesgo de trombosarse, estenosarse, calcificarse o producir infarto agudo al miocardio (IAM)¹.

Hasta hace poco tiempo se consideraba la regresión del AC como un indicador de evolución satisfactoria, sin embargo en la actualidad existen estudios de seguimiento anatómico y funcional a largo plazo de las lesiones coronarias de los pacientes con antecedentes de EK que han demostrado engrosamiento a nivel miointimal y una menor reactividad vascular a sustancias vasoactivas, detectándose alteraciones de la función endotelial incluso en zonas donde no hubo desarrollo de AC demostrado^{7, 8}. Por tanto, aunque aún hacen falta estudios prospectivos a largo plazo para demostrar la real implicancia de la EK, con y sin CC demostrado, los estudios actuales sugieren que esta enfermedad podría condicionar un riesgo mayor de enfermedad coronaria en la edad adulta, debiendo ser considerada como parte del diagnóstico diferencial de la cardiopatía coronaria del adulto joven^{9, 10}.

El objetivo de este trabajo es describir la incidencia, el tipo y evolución del CCV de la EK en el Hospital Roberto del Río, analizar los factores de riesgo de AC y comentar sobre los efectos de la terapia con gammaglobulina endovenosa (IVGG) en estos pacientes.

MATERIAL Y MÉTODO

Se revisaron los libros de egresos de las unidades de hospitalización del Servicio de Pediatría y archivos de los pacientes contro-

lados en el Policlínico de Cardiología del Hospital Roberto del Río, analizando retrospectivamente todas las fichas de pacientes que presentaron EK entre enero de 1987 y mayo de 1999. Se identificaron 68 casos que reunían los criterios universalmente aceptados de diagnóstico de EK, analizándose 60 casos desde el punto de vista clínico, de laboratorio y terapéutico, de acuerdo a una pauta elaborada para recolectar esta información. Ocho casos, que fueron derivados desde provincia, se excluyeron por no reunir todos los antecedentes. El análisis clínico de estos pacientes está comunicado en otra publicación¹¹.

A todos los pacientes se les realizó hemograma, VHS, telerradiografía de tórax, electrocardiograma y ecogracardiografía bidimensional (EB) en el momento de establecer el diagnóstico. El seguimiento se realizó mediante controles clínicos y con EB entre los 15 y 21 días de evolución, al segundo, tercer y sexto mes y luego se continuó con control anual. El 36,6% de los pacientes con enfermedad de Kawasaki ha sido controlado en el policlínico de cardiología por un período superior a dos años y el 13,4% está actualmente en control activo a menos de dos años de su cuadro agudo.

En tres pacientes en que se sospechó de persistencia de los AC después de cuatro años de seguimiento se realizó coronariografía, y en un caso con compromiso vascular mesentérico más AC se realizó aortografía más coronariografía al año de evolución del cuadro agudo.

La EB se realizó con un ecocardiógrafo TOSHIVA en manos de cardiólogos expertos. Se consideró que había dilatación cuando encontramos un diámetro global de una arteria coronaria mayor que lo normal aceptado para la edad del paciente y AC cuando se observaba una dilatación segmentaria, ya sea sacular o fusiforme, dividiéndose estos según su diámetro interno en AC pequeños (< 5 mm), medianos (5-8 mm) y gigantes (> 8 mm). Para efectos de nuestro análisis se consideró los AC pequeños y medianos en la misma categoría⁵.

Estimando los factores de riesgo descritos en la literatura para el desarrollo de CC en la EK^{1, 12}, se realizó un análisis estadístico, comparando el grupo de pacientes que evolucionó con CC con el que no desarrolló complicaciones, en relación al sexo, edad menor de un año, trombocitosis mayor o

igual a 700 000, VHS mayor o igual a 100, leucocitosis mayor a 26 000, presencia de otro tipo de CCV asociado y antecedente de tratamiento con IVGG.

Para el análisis estadístico se utilizaron promedios y proporciones, como estadísticas descriptivas. Se usaron errores estándar e intervalos de confianza del 95% como estadísticas de dispersión y como medida de asociación para el estudio correlacional de variables se emplearon razones de riesgo (odds ratio, OR). Las pruebas de significación estadística fueron t de Student para variables continuas y chi cuadrado o exacta de Fisher, cuando fue necesario. El nivel de significación estadística se estableció en 0,05.

RESULTADOS

Se encontró CCV en 23 pacientes (38%). De ellos, 78% eran menores de 5 años, con una edad promedio de 3 años 5 meses, rango 4 a 114 meses. La relación hombre/mujer fue de 1,09/1.

Derrame pericárdico se observó en 9/60 casos (15%), miocarditis en 7/60 (11.6%) y compromiso valvular en un paciente (1,6%). Solo en dos hubo arritmias (uno con bloqueo AV de primer grado y el otro con extrasistolías supraventriculares) y en dos cardiomegalía. Ocho pacientes presentaron más de un tipo de CCV.

Al analizar el CC propiamente tal, este se encontró en 12 de los 60 casos analizados (20%), desglosándose en dilataciones 7/60 (11,6%), AC pequeños y medianos 4/60 (6,6%) y AC gigante 3/60 (5%). Todos estos pacientes se estudiaron con EB y en cuatro se completó estudio con angiografía, demostrando en un paciente la obstrucción de rama descendente anterior de coronaria izquierda, que se manifestó clínicamente como IAM.

El promedio, distribución etaria y relación entre hombres y mujeres de los pacientes complicados con CC fue similar al descrito para el compromiso CV. En los pacientes de sexo masculino predominó la presencia de AC, mientras que en la mujer la manifestación más frecuente correspondió a dilataciones transitorias.

Un recuento plaquetario mayor de 700 000 se relacionó como un factor de riesgo significativo con $p < 0,05$ (OR = 7, IC 95% 1,43 -

35), mientras que la VHS ≥ 100 se asoció a CC solo en el límite con $p = 0,05$ (OR 5,7, IC 95% 0,77-61). Factores como sexo masculino, edad < 1 año, leucocitosis $> 26 000$ y presencia de otro tipo de CCV no se asociaron con mayor riesgo de CC.

En cuanto al tratamiento, 43/60 (71,6%) casos se trataron con IVGG, en promedio a los 7,6 días de evolución, 30 de ellos recibieron la droga en una dosis única y 13 en 4 dosis. De los tratados, 11 (25,5%) desarrollaron CC. No hubo diferencia significativa entre los pacientes tratados con 1 y 4 dosis. Con respecto a los 17 pacientes que no recibieron IVGG, estos corresponden a los casos diagnosticados previo al año 1988 y a aquellos en que el diagnóstico de EK se realizó en forma tardía; de estos pacientes solo 1/17 (5,8%) desarrolló CC, que correspondió a un AC gigante. El inicio de tratamiento con IVGG en los pacientes que desarrollaron AC fue, en promedio, a los 7,8 días de evolución de la enfermedad. Solo tres pacientes recibieron IVGG después de los 10 días de evolución, 2 de ellos ya presentaban AC chicos. De los 60 casos analizados, 53 pacientes (88%) se trataron con AAS en dosis antiinflamatoria en promedio a los 8,8 días de evolución del cuadro febril.

El compromiso pericárdico, miocárdico, endocárdico y las arritmias regresaron en la etapa aguda al igual que las dilataciones coronarias. De los AC, 75% regresaron, la mayoría antes de los 180 días de seguimiento. Tres AC no se han resuelto a la fecha, 2 corresponden a AC gigantes, llevando más de 5 años de evolución, y el tercero es un AC chico que lleva un año de seguimiento. Solo hubo un paciente de 7 años, quien presentó CC (AC pequeño) asociado a compromiso de los vasos aorto-ilíacos. Hubo un caso de IAM, que correspondió a una paciente de 1,5 años, quien presentó un AC gigante del tronco de la arteria coronaria izquierda con obstrucción de la rama descendente anterior. No hubo fallecidos en nuestra serie.

El 16% de los pacientes presentaron EK atípica, caracterizada por la presencia de fiebre > 5 días más 2 o 3 signos clínicos. Ninguno de estos pacientes presentó CCV.

De los pacientes que no presentaron CC, ninguno ha manifestado molestias cardiovasculares ni alteraciones ecocardiográficas durante su seguimiento.

DISCUSIÓN

En el presente estudio encontramos un promedio etario de los pacientes con CCV superior a lo descrito en la literatura. Destaca que de los 3 AC gigantes encontrados, 2 corresponden a pacientes mayores de 5 años, al igual que el caso de compromiso vascular sistémico, pese a que se describe baja frecuencia de complicaciones en este rango de edad. No hubo diferencia en la frecuencia de CC entre ambos sexos, pero sí en la severidad, que fue mayor en los pacientes de sexo masculino, en quienes predominó la presencia de AC, mientras que en las mujeres el compromiso más frecuente fueron las dilataciones.

Diversos estudios han intentado identificar los factores de riesgo para desarrollar AC, destacando el sexo masculino, edad menor de un año, VHS elevada, trombocitosis, leucocitosis, hipoalbuminemia, anemia, compromiso asociado de pericárdico, miocárdico y/o endocárdico y la prolongación de los síntomas inflamatorios (como fiebre mayor de 10 días o que recurre y VHS elevada por más de 30 días)^{1, 12}. En base a esto, en Japón, se ha intentado por medio de múltiples sistemas de puntaje ayudar al médico a decidir cuándo prescribir IVGG considerando el costo-beneficio de esta terapia, sin contar hasta el momento con un sistema de puntaje 100% específico¹³⁻¹⁵. En nuestro estudio solo la trombocitosis mayor de 700 000 se asoció con mayor riesgo de CC.

Basados en datos de estudios controlados se ha aceptado que la IVGG asociada a aspirina, administrada precozmente en el curso de la enfermedad, es decir, antes de los 10 días, aunque idealmente entre los 6 y 8 días de evolución¹⁷, es efectiva en reducir la incidencia de secuelas coronarias¹⁸⁻²⁰. Sin embargo, existen otros estudios que debaten estos hallazgos, sugiriendo que la IVGG solo preverá el desarrollo de CC más severo²¹⁻²⁴.

El estudio más grande de EK realizado a lo largo de Chile fue hecho por el Grupo Chileno de Estudio de EK, que analizó 306 pacientes entre 1981 y 1994; en él se describe una cobertura de tratamiento con IVGG de 45%, destacando 40,5% de CCV dado principalmente por CC (37% de los casos analizados)⁴. Un estudio retrospectivo realizado por el servicio de cardiología del Hospital Luis Calvo Mackenna, en Santiago, entre los años 1984 y 1998, describe una

frecuencia de CC mayor al 40%¹⁶. En nuestro estudio encontramos una cobertura de tratamiento con IVGG de 72%, con una incidencia total de CCV de 38% y 20% de CC, que pese a ser menor a la descrita en otros estudios nacionales supera lo reportado en la literatura extranjera. Destaca el alto porcentaje de resolución de los AC en nuestros pacientes, que incluye el caso de un AC gigante resuelto y la ausencia de casos fatales, lo cual podría ser atribuido al efecto benéfico de la IVGG; sin embargo, dado que nuestro estudio no está dirigido a establecer la evaluación de la IVGG, creemos que sería necesario un análisis de factores determinantes. El único caso de CC dentro del grupo de pacientes que no recibió tratamiento con IVGG correspondió a AC gigante que no se resolvió a más de 6 años de seguimiento. La alta incidencia de CC encontrada en estudios nacionales puede sugerir que nuestra realidad es diferente, que existe un subdiagnóstico de los casos no complicados, o quizás una indicación más frecuente del tratamiento en los casos más graves (sesgo de pesquisa).

El 16% de nuestros pacientes correspondió a casos atípicos o incompletos, lo que está descrito en la literatura²⁵. El diagnóstico de estos casos es difícil y se recomienda que sea realizado por un experto, aunque la gran mayoría de las veces suele basarse en el hallazgo de aneurismas coronarios en la ecocardiografía, lo que puede determinar un bajo índice de sospecha con un retraso u omisión del diagnóstico y, por lo tanto, también del tratamiento con IVGG, con una mayor incidencia de compromiso coronario²⁶. Destaca en nuestra serie que no encontramos CCV ni CC en ninguno de los pacientes con EK atípico. Sin embargo, dado que el número de pacientes es bajo, no nos permite obtener conclusiones al respecto.

A la luz de los hallazgos actuales de las alteraciones estructurales y funcionales a nivel miointimal de los vasos arteriales, se debería ser estricto en el control a largo plazo de los pacientes que se consideran mejorados como de aquellos que demuestran la presencia de secuelas coronarias persistentes, sometiéndolos a todos a un seguimiento y educación permanente sobre los factores de riesgo coronario, incluyendo un equipo multidisciplinario (pediátrico, cardiológico y nutricional), con el fin de disminuir el riesgo de enfermedad cardiovascular adquirida en la etapa adulta.

REFERENCIAS

1. Dajani A, Taubert K, Gerber M, et al: Diagnosis and therapy of Kawasaki disease in children. *Circulation* 1993; 87: 1776-80.
2. Alvarez P, Arcil G, Cortínez I: Compromiso cardiovascular en la enfermedad de Kawasaki. *Pediatría (Santiago)* 1994; 37: 38-41.
3. Taubert K, Rowley A, Shulman S: Seven-Year national survey of Kawasaki disease and acute rheumatic fever. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 704-8.
4. Cordero J, Banfi A, Wu E, Enríquez G: Epidemiologic and clinical characteristics of Kawasaki disease in Chile. Elsevier Science B.V.H. Kato editor 1995: 53-60.
5. Dajani A, Taubert K, Takahashi M, et al: Guidelines for long-term management of patients with Kawasaki Disease. *Circulation* 1994; 89: 916-22.
6. Kato H, Sugimura T, Akagi N, et al: Long-term consequences of Kawasaki disease. A 10 to 21 year follow up study of 594 patients. *Circulation* 1996; 94: 1379-85.
7. Yamagawa R, Ishii M, Sugimura T, et al: Coronary endothelial dysfunction after Kawasaki disease: evaluation by intracoronary injection of acetylcholine. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1074-80.
8. Suzuki A, Yamagishi M, Kimura K, et al: Functional behavior and morphology of the coronary artery wall in patients with Kawasaki disease assessed by intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 291-6.
9. Kato H, Inoue O, Kawasaki T, Fujiwara H, Wantanbe T, Toshima H: Adult coronary artery disease probably due to childhood Kawasaki disease. *Lancet* 1992; 340: 1127-9.
10. Burns J, Shike H, Gordon J, Malhotra A, Schoenwetter M, Kawasaki T: Sequelae of Kawasaki disease in adolescents and young adults. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 253-7.
11. Acevedo K, Schonhaut L, Herrera P, Alvarez P: Enfermedad de Kawasaki: Experiencia clínica en 12 años. Libro Resumen XXXIX Congreso Chileno de Pediatría. 1999: 41.
12. Rowley A, Gonzalez-Crussi F, Shulman S: Kawasaki disease. *Curr Probl in Pediatr* 1991; 387-405.
13. Beiser A, Takahashi M, Baker A, Sundel J: A predictive instrument for coronary artery aneurysms in Kawasaki disease. *Am J Cardiol* 1998; 81: 1116-20.
14. Gersony W: Predicting coronary aneurysms in Kawasaki disease. *Am J Cardiol* 1998; 81: 1162-64.
15. Koren G, Lavi S, Rose V, Rowe R: Kawasaki disease: review of risk factors for coronary aneurysms. *J Pediatr* 1986; 108: 388-92.
16. Soto JC, Alvarez A, Enríquez G, Hinrichsen M, Doggenweiler P: Enfermedad de Kawasaki. Estudio comparativo de dos períodos. *Rev Chil Cardiol* 1998; 17: 149-50.
17. Takahashi M: Kawasaki disease. *Curr Op Pediatr* 1997; 9: 523-9.
18. Newburger J, Takahashi M, Burnas J, et al: The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. *N Engl J Med* 1986; 315: 341-47.
19. Newburger J, Takahashi M, Beiser A, et al: A single infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki disease. *N Eng J Med* 1991; 324: 1633-39.
20. Durongpisitkul K, Gururaj V, Park J, Martin C: The prevention of coronary artery aneurysmin in Kawasaki disease: a meta-analisis on the efficacy of aspirin and immunoglobulin treatment. *Pediatrics* 1995; 96: 1057-61.
21. Gersony W: Long-term issues in Kawasaki disease. *J Pediatr* 1992; 121: 731-33.
22. Yanagawa H, Nakamura K, Sakata Y, Yashiro M: Use of intravenous gammaglobulin for Kawasaki disease: effects on cardiac sequelae. *Pediatr Cardiol* 1997; 18: 19-23.
23. Agaki T, Rose V, Benson L, Newman A, Freedom R: Outcome of coronary artery aneurysms after Kawasaki disease. *J Pediatr* 1992; 121: 689-94.
24. Yanagawa H: Iv gammaglobulin treatment of Kawasaki disease in Japan: results of a nationwide survey. *Acta Paediatr* 1995; 7: 765-8.
25. Rowley A, Shulman S: Kawasaki syndrome. *Pediatr Clin North Am* 1999; 2: 313-29.
26. Yanagawa H, Nakamura Y, Yashiro M, Ojima T, Koyanagi H, Kawasaki T: Update of the epidemiology of Kawasaki disease in Japan from the results of 1993-94 national survey. *J Epidemiol* 1996; 6: 148-57.