

Enfermedad de Kawasaki y su posible Asociación con el Nuevo SARS-CoV-2 (Covid-19)

Kawasaki Disease and its possible Association with the new SARS CoV-2 (Covid-19)

Héctor Rubén Caballero Castro**,
María Fernanda Díaz Guifarro***RESUMEN**

La Enfermedad de Kawasaki (EK) o Síndrome de Kawasaki, es una enfermedad febril aguda, de etiología desconocida, que afecta mayormente a población pediátrica menor de 5 años y es una causa común de patología cardíaca en estos grupos etarios. Su diagnóstico es definido por la presencia de ciertos criterios clínicos característicos como fiebre persistente de al menos 5 días de evolución, linfadenopatías cervicales unilaterales, inyección conjuntival, alteraciones en la mucosa oral, edema en extremidades y como parte de las complicaciones severas que puede presentar, se incluyen la formación de aneurismas en las arterias coronarias, entre otros. Actualmente, el mundo se ha detenido por la aparición del nuevo SARS CoV-2 (Covid-19), que se ha dado a conocer por sus efectos devastadores, tanto por sus abundantes pérdidas humanas y su enorme golpe en las diferentes economías mundiales. Ya es conocida la relación de otros coronavirus humanos que se han vinculado con la EK, sin embargo es de reciente aparición, algunos reportes de casos en varios países, que vinculan pacientes pediátricos que cumplen criterios de EK con la infección confirmada de SARS CoV-2. En el presente escrito, se describirá la posible vinculación de éste nuevo virus con la Enfermedad de Kawasaki.

PALABRAS CLAVE

Enfermedad de Kawasaki, Covid-19, vasculitis, niños

**Pediatra Dermatólogo IHSS Regional del Norte

*Doctora en Medicina y Cirugía (Pasante en Dermatología Pediátrica en IHSS Regional del Norte)

Dirigir correspondencia a: h_caballerocastro@hotmail.com, maferdiaz1992@gmail.com

Recibido: 20 de Agosto de 2020 Aprobado: 25 de Septiembre de 2020

ABSTRACT

Kawasaki Disease (KD) or Kawasaki Syndrome is an acute febrile disease of unknown etiology, which mainly affects the pediatric population under 5 years of age and is a common cause of cardiac pathology in these age groups. Its diagnosis is defined by the presence of certain characteristic clinical criteria such as persistent fever of at least 5 days of evolution, unilateral cervical lymphadenopathy, conjunctival injection, alterations in the oral mucosa, edema in the extremities and as part of the severe complications that may present, include formation of aneurysms of the coronary arteries, among others. Currently the world has stopped due to the appearance of the new SARS CoV-2 (Covid-19), which has become known for its devastating effects, both for its abundant human losses and its enormous blow to the different world economies. The relationship of other human coronaviruses that have been linked with KD is already known, however, it has only recently appeared, some case reports in several countries, linking pediatric patients who meet criteria with confirmed infection of SARS CoV-2.

This document will describe the possible link between this new virus and Kawasaki disease.

KEY WORDS

Kawasaki Disease, Covid-19, vasculitis, children

INTRODUCCIÓN

El año 2019 se vio marcado por la aparición del nuevo coronavirus, SARS CoV-2, por sus siglas en inglés, (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) mejor conocido como Covid-19 a nivel mundial. ⁽¹⁾ Millones han sido los afectados por éste reciente virus, el cual ha provocado miles de pérdidas humanas, retraso en la

economía, desempleo, aumentado la pobreza y colapso de los sistemas de salud. La sintomatología frecuentemente presentada es ampliamente conocida y es continua la investigación para actualizar el cuadro patológico. Los adultos son los que en su mayoría han sido los más afectados, siendo en la población pediátrica más rara su aparición y al diagnosticarse, su presentación es mucho más leve.⁽¹⁾

Sin embargo, en los últimos meses ha captado la atención de los especialistas, la aparición de síntomas que parecen ser compatibles con EK, en algunos niños.^(1,2) Recientes estudios en Europa y Estados Unidos, han reportado casos de niños con resultados positivos para SARS CoV-2 mediante pruebas de rt-PCR y con sintomatología similar a enfermedad de Kawasaki.⁽¹⁾ Debido a que ésta enfermedad puede desencadenar severas complicaciones y contribuir a la mortalidad en los pacientes pediátricos afectados, es de suma importancia la captación temprana, pronto diagnóstico y necesidad de constantes estudios acerca de la relación directa del SARS-CoV-2 y la enfermedad de Kawasaki.⁽³⁾

DEFINICIÓN

Descrita originalmente por Tomisaku Kawasaki en Japón en 1967, es conocida como enfermedad de Kawasaki o síndrome de Kawasaki, es un padecimiento febril agudo de etiología desconocida que afecta mayormente a población pediátrica menor de 5 años y es la causa más común de patología cardíaca adquirida infantil en países desarrollados.^(4,5) Definida como una vasculitis aguda rara, que causa un estado inflamatorio severo en niños y cuyo diagnóstico es basado por la persistencia de fiebre, exantema, alteraciones en la mucosa oral, edema en extremidades, inyección conjuntival y linfadenopatía unilateral de al menos 1.5 cm de diámetro.^(2,4) Una complicación muy severa observada en pacientes con éste cuadro clínico, es la formación de aneurismas en las arterias coronarias,⁽⁶⁾ tal situación conlleva a la formación de trombos y alteraciones miocárdicas. Es conocido que posterior a la infección de SARS-CoV-2, probablemente mediante la acción de la enzima convertidora de angiotensina

2, puede ocurrir una respuesta inflamatoria sistémica que causa exacerbación de la inflamación endotelial o suscitar un daño o disfunción del mismo. Por lo tanto, éste factor altera la respuesta inflamatoria en las coronarias, llevándolas a su potencial daño y posiblemente sea lo que origine la enfermedad Kawasaki.⁽¹⁾ La etiología aún es incierta, pero estudios previos sugieren un probable agente infeccioso como desencadenante de la patología.⁽⁷⁾

EPIDEMIOLOGÍA

La literatura describe a la EK, por si sola, como una patología que afecta a la población a nivel mundial, siendo su mayor tasa de incidencia en Japón, encontrándose anualmente 308 casos por cada 100,000 niños y perjudicando con más frecuencia a los menores de 5 años. Seguido en recurrencia, se encuentran Corea del Sur, Taiwán y en menor cantidad, países no asiáticos, mostrando una posible base genética de susceptibilidad. En Norteamérica, se presenta durante el invierno y afecta aproximadamente a 25 de cada 100,000 niños, encontrándose el género masculino mayormente afectado.⁽⁵⁾ Los rangos de edad que presentan picos de EK se observan entre los 10-11 meses de edad y con menor incidencia en los primeros meses de vida, posiblemente debido a un factor inmunitario protector adquirido de la madre.⁽⁸⁾ Actualmente, existen en varios países, datos que confirman el incremento de casos de pacientes pediátricos con infección confirmada de SARS CoV-2 mediante rt-PCR o por detección de anticuerpos IgM e IgG, con presencia de signos y síntomas compatibles con enfermedad de Kawasaki.^(7,9,10)

GENERALIDADES

En años previos ya se ha encontrado evidencia de coronavirus que afectan a los humanos y su asociación con el SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome) en niños. Un estudio realizado en Estados Unidos en el 2004, donde se hizo un cribado de secreciones del tracto respiratorio en un grupo de pacientes menores de 5 años, se evidenció un tipo de coronavirus al cual se llamó "New Haven coronavirus" (HCoV-NH) y los hallazgos

importantes revelaron que algunos pacientes que resultaron positivos, también presentaron enfermedad de Kawasaki.⁽⁷⁾ Asimismo, otro estudio japonés realizado en el 2014, definió la asociación de dos tipos de coronavirus (HCoV-NL63 y HCoV-229E), con la enfermedad de Kawasaki.⁽¹¹⁾

ENFERMEDAD DE KAWASAKI DURANTE LA PANDEMIA

Reportes de casos efectuados actualmente en Bérgamo, Italia, durante la pandemia en curso, manifiestan alta incidencia de pacientes pediátricos con EK relacionados con Covid-19, cuyos casos involucraron alteraciones respiratorias, gastrointestinales y cardíacas.⁽¹²⁾ Casos similares se han encontrado en California, Estados Unidos⁽⁹⁾, España, Portugal⁽¹⁰⁾ y Francia⁽¹³⁾. En un estudio realizado en un hospital de Inglaterra, en el mes de abril del presente año, se observó el aumento de pacientes en sala de pediatría, que cursaron con estados de hiperinflamación y características de EK atípica y algunos de ellos con resultados positivos para SARS CoV-2.⁽¹⁴⁾ Sin embargo, aunque la mayoría de los pacientes cumplían con los criterios diagnósticos para EK típica o atípica, algunas de sus características bioquímicas y clínicas diferían de los casos de Kawasaki clásicos de años previos, por lo que se definieron como casos Kawasaki-like.⁽¹⁵⁾

En Honduras, el Instituto Hondureño de Seguridad Social Regional del Norte (IHSS), realiza prueba rápida para Covid-19, a cada paciente que ingresa a la emergencia pediátrica y en caso de encontrar un resultado positivo, se maneja de acuerdo a los protocolos intrahospitalarios ya establecidos. Se reportaron en dicho centro hospitalario, a principios del mes de mayo del presente año, dos pacientes con EK clásica, los cuales presentaron formación de aneurismas coronarios, otros tres pacientes con enfermedad Kawasaki-like y tres más con manifestaciones compatibles con Síndrome Inflamatorio Multisistémico. Por lo cual, todos éstos datos obtenidos en diferentes pacientes a nivel mundial, han alarmado a los profesionales de la salud de diversas especialidades, ya que el retraso en el diagnóstico de EK sumado al aumento de casos de Covid-19 y

su posible relación, puede resultar en mayor letalidad en los pacientes, por lo tanto es de suma importancia siempre tener en mente la sospecha de pacientes con EK a fin de evitar futuras complicaciones letales.^(16,17)

DIAGNÓSTICO

La AHA (American Heart Association), ha definido los criterios diagnósticos para ayudarnos a la captación rápida de pacientes con Enfermedad de Kawasaki. Si el paciente cumple los hallazgos clínicos para la definición de caso, presenta la EK completa, también llamada forma típica o clásica; no obstante, aquél paciente que cumple sólo algunos criterios, se denomina EK incompleta o atípica.^(5,18) Enfermedad de Kawasaki Típica (Completa) El diagnóstico es dado por la clínica del paciente. (Ver Tabla No. 1)

Tabla No. 1: Criterios Clínicos de Enfermedad de Kawasaki.

Criterio	Descripción
Fiebre	Persistente \geq 5 días más 4 de las 5 características siguientes:
Conjuntivitis	Bilateral, bulbar, no supurativa
Linfadenopatía	Cervical $>$ 1,5cm, normalmente unilateral
Rash	polimorfo, no vesículas ni costras
Cambios en labios o cavidad oral	Eritema o labios agrietados Lengua aframbuesada Eritema difuso de mucosa orofaríngea
Cambios en extremidades	Agudo: eritema en palmas y plantas, edema de manos y pies. Subagudo: descamación de los dedos de inicio periungueal**
diagnosticados de EK si se detectan alteraciones típicas en las arterias coronarias por ecocardiografía o arteriografía.	
**Se ha propuesto incluir la descamación perineal como criterio.	

Fuente: M.S.Camacho Lovillo, M.J.Lirola Cruz. Púrpura de Shönlein-Henoch, enfermedad de Kawasaki y otras vasculitis

Se sospecha por la persistencia de fiebre, la cual puede ser entre 39-40°C por más de 5 días y la presencia de al menos 4 de los siguientes criterios clínicos definidos: linfadenopatías cervicales, ⁽¹⁶⁾ generalmente unilaterales y de 1.5cm de diámetro; inyección conjuntival de carácter no exudativo; edema de las extremidades en ocasiones con presencia de eritema en manos y pies, con descamación de los dedos; alteraciones de la mucosa oral, que incluye la característica lengua en fresa, labios fisurados, ⁽¹⁶⁾(Ver Figura No.1) úlceras orales; rash usualmente una erupción tipo maculopapular o eritema difuso. ^(5,18,19)

Figura No.1 Paciente con Manifestaciones Clínicas de Enfermedad de Kawasaki Típica en el Instituto Hondureño de Seguridad Social Regional del Norte.



- A. Inyección Conjuntival, no exudativa.
- B. Lengua en fresa, acompañada de labios fisurados.
- C. Edema de extremidades, con eritema en manos y descamación de los dedos.

Enfermedad de Kawasaki Atípica (incompleta)

Es definida en aquel paciente pediátrico que acude por la presentación de fiebre de al menos 5 días de causa desconocida y menos de 4 hallazgos clínicos característicos de EK, pero que sus pruebas laboratoriales y ecocardiográficas cumplen el diagnóstico. Dentro de los hallazgos en pruebas sanguíneas se encuentran frecuentemente, anemia, leucocitosis y trombocitosis. ⁽⁵⁾ En París, Francia, durante los meses de abril y mayo, se evaluó un grupo de 21 pacientes pediátricos con manifestaciones compatibles con EK, de los cuales 8 resultaron positivos para SARS CoV-2 mediante rt-PCR; 9 de los pacien-

tes valorados, presentaron sintomatología viral común, como fiebre, tos, cefalea, coriza y uno de ellos con anosmia; 11 niños con EK completa y los 10 restantes con EK atípica, encontrándose como hallazgos más comunes, la inyección conjuntival, alteraciones de la mucosa oral y la presencia de adenopatías cervicales. Dieciséis pacientes presentaron miocarditis, y dos de ellos, con alteraciones electrocardiográficas importantes, mientras que en el ecocardiograma de 8 pacientes, se observaron anomalías en las arterias coronarias. Laboratorialmente, todos los pacientes debutaron con marcadores inflamatorios elevados, incluyendo procalcitonina y PCR, con hemogramas alterados por leucocitosis con predominio de neutrófilos y hallazgo común, fue la anemia; las pruebas de química sanguínea mostraron hiponatremia e hipoalbuminemia en 20 pacientes; las pruebas de función renal alteradas en 11 pacientes y dímero d elevado en 19 de los casos evaluados. ⁽¹³⁾ La evidencia indica la presencia de un estado pro inflamatorio asociado al SARS CoV-2, el cual se ha llamado recientemente como PIMS-TS (Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally associated with SARS-CoV-2 infection) por sus siglas en inglés, síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado al virus, que sugiere una potente respuesta inmunológica posterior a la infección viral por Covid-19. ^(13,20,21) Otros estudios recientes también han reportado lo que llaman MIS-C (Multisystem Inflammatory Syndrome in Children) ⁽²²⁾ o Síndrome Inflamatorio Multisistémico, que es similar en manifestaciones clínicas con la EK. Su relación con el Covid-19, ha demostrado que ataca mayormente a población adolescente y se manifiesta más comúnmente con alteraciones gastrointestinales y afección ventricular izquierda. ⁽²¹⁾ En Francia, se confirmó otra serie de pacientes con características kawasaki-like y Covid-19 positivo, cuyas diferencias con la EK típica, incluyen la presentación en mayor edad y aumento de severidad, con frecuencia elevada de miocarditis o pericarditis. ⁽²⁰⁾

TRATAMIENTO

Lo primordial al diagnosticar un paciente con EK

es el tratamiento oportuno a fin de reducir la inflamación y buscar rápidamente evitar el daño en las arterias coronarias para prevenir futuras complicaciones que pueden ser mortales para el paciente. Originalmente el manejo dado a éstos pacientes, inicialmente es con una sola infusión de inmunoglobulina intravenosa a dosis de 2g/kg de peso, pasar en un período de tiempo de 6 a 12 horas, en combinación con ácido acetilsalicílico, a dosis moderadas de 30-50 mg/kg/día o en dosis más elevadas de 80-100 mg/kg al día.⁽⁵⁾ La inmunoglobulina parece tener efectos antiinflamatorios, disminuyendo la producción de citocinas proinflamatorias y aumentando la producción de antagonista del receptor de IL-1, es de uso seguro y provoca pocos efectos adversos. Por su parte la aspirina, también tiene mecanismos antiinflamatorios y antitrombóticos y parece disminuir la incidencia de infartos miocárdicos fatales.⁽¹⁹⁾ En el marco del incremento de la incidencia de EK asociada al SARS CoV-2, la evaluación de algunos pacientes con patología confirmada, muestra que el tratamiento de inicio con que se abordaron fue una sola dosis Inmunoglobulina intravenosa y dosis altas de ácido acetilsalicílico, indicando al alta, ácido acetilsalicílico a dosis bajas diarias, medidas de aislamiento en el hogar y distanciamiento social, con posteriores evaluaciones por el servicio de cardiología.⁽⁹⁾ Sin embargo, existen otros casos en los que se ha implementado terapia con esteroides, anti-interleucina-1 o IL-6, incluso antibioticoterapia profiláctica, dichos manejos de acuerdo a la evolución en cada paciente.^(13,20)

CONCLUSIONES

Múltiples investigaciones a nivel mundial han mostrado la aparición de un síndrome inflamatorio multisistémico compatible con Enfermedad de Kawasaki y asociado a la infección por el SARS CoV-2, afectando la población pediátrica. Al inicio de la pandemia se creía que en los niños la infección tendría carácter leve o podría camuflarse con Otras patologías virales comunes, sin embargo estos recientes hallazgos han despertado el interés de muchos profesionales de la salud para continuar reportando nuevos casos y tener siem-

pre la sospecha ante un paciente pediátrico con características de fiebre de causa desconocida, en el contexto de la pandemia por el SARS CoV-2.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Xu S, Chen M, Weng J. COVID-19 and Kawasaki disease in children [Internet]. Vol. 159, *Pharmacological Research*. Academic Press; 2020 [cited 2020 Jul 21]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32464327/>
2. Viner RM, Whittaker E. Kawasaki-like disease: emerging complication during the COVID-19 pandemic [Internet]. Vol. 395, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2020 [cited 2020 Jul 21]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32410759/>
3. Alizargar J. The novel coronavirus (COVID-19) and the risk of Kawasaki disease in children. *Journal of the Formosan Medical Association*. Elsevier B.V.; 2020.
4. About Kawasaki Disease | Kawasaki Disease | CDC [Internet]. [cited 2020 Jul 22]. Available from: <https://www.cdc.gov/kawasaki/about.html>
5. McCrindle BW, Rowley AH, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: A scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2017 Apr 25;135(17):e927-99.
6. Harahsheh AS, Dahdah N, et al. Missed or delayed diagnosis of Kawasaki disease during the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) pandemic [Internet]. Vol. 222, *Journal of Pediatrics*. Mosby Inc.; 2020 [cited 2020 Jul 21]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32370951/>
7. Esper F, Shapiro ED, et al Association between a Novel Human Coronavirus and Kawasaki Disease. *J Infect Dis* [Internet]. 2005 Feb 15 [cited 2020 Jul 22];191(4):499-502. Available from:

<https://academic.oup.com/jid/article-lookup/doi/10.1086/428291>

8. Rowley AH, Shulman ST. The Epidemiology and Pathogenesis of Kawasaki Disease. *Front Pediatr* [Internet]. 2018 Dec 11 [cited 2020 Jul 21];6:374. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fped.2018.00374/full>

9. Jones VG, Mills M, Suarez D, et al. COVID-19 and Kawasaki Disease: Novel Virus and Novel Case. *Hosp Pediatr* [Internet]. 2020 Apr 7 [cited 2020 Jul 22];10(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32265235/>

10. M P, J S, T D, M J, KJ F, L S. Kawasaki disease shock syndrome or toxic shock syndrome in children and the relationship with COVID-19. *Med Hypotheses* [Internet]. 2020;144:109986. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0306987720313967>

11. Shirato K, Imada Y, et al. Possible involvement of infection with human coronavirus 229E, but not NL63, in Kawasaki disease. *J Med Virol* [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2020 Jul 22];86(12):2146–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25411111/>

12. Verdoni L, Mazza A, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020;

13. J T, C P, et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ* [Internet]. 2020;369:m2094. Available from: <http://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.m2094>

14. Riphagen S, Gomez X, et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic [Internet]. Vol. 395, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2020 [cited 2020 Jul 22]. p. 1607–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32386565/>

15. Koné-Paut I, Cimaz R. Is it Kawasaki shock syndrome, Kawasaki-like disease or pediatric inflammatory multisystem disease? The importance of semantic in the era of COVID-19 pandemic. Available from: <http://rmdopen.bmj.com/>

16. Sandhaus H, et al. Association Between COVID-19 and Kawasaki Disease: Vigilance Required From Otolaryngologists. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery* (United States). SAGE Publications Inc.; 2020.

17. N O, M P, P M, C B, A B, S B, et al. Emergence of Kawasaki disease related to SARS-CoV-2 infection in an epicentre of the French COVID-19 epidemic: a time-series analysis. *Lancet Child Adolesc Heal* [Internet]. 2020; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352464220301759>

18. Kawasaki disease: summary of the American Heart Association guidelines - PubMed [Internet]. [cited 2020 Jul 22]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17039750/>

19. Púrpura de Shönlein-Henoch, enfermedad de Kawasaki y otras vasculitis [Internet]. [cited 2020 Aug 16]. Available from: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2017-04/purpura-de-shonlein-henoch-enfermedad-de-kawasaki-y-otras-vasculitis/>

20. Pouletty M, Borocco C, et al. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 mimicking Kawasaki disease (Kawa-COVID-19): a multicentre cohort. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2020 Jun 11 [cited 2020 Jul 21];79(8):annrheumdis-2020-217960. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32527868/>

21. Chiotos K, Bassiri H, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children During the Coronavirus 2019 Pandemic: A Case Series. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2020 May 28;

22. Panupattanapong S, Brooks EB. New spectrum of COVID-19 manifestations in children: Kawasaki-like syndrome and hyperinflammatory response. *Cleve Clin J Med.* 2020 Jun 3;