



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

ANTIGENOS LEUCOCITARIOS HUMANOS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ENFERMEDAD DE KAWASAKI, REVISIÓN DE LA LITERATURA.

TESIS

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:

ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

PRESENTA:

DR. ADONIRAM CARRASCO CASTILLO

TUTOR:

DR. RAYMUNDO RODRÍGUEZ HERRERA



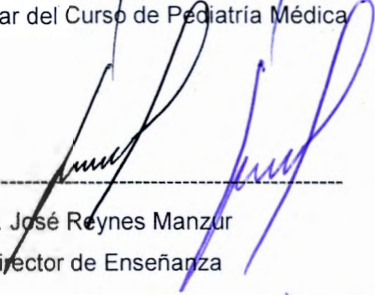
MÉXICO, D.F.

MMIX

**ANTÍGENOS LEUCOCITARIOS HUMANOS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON
ENFERMEDAD DE KAWASAKI, REVISIÓN DE LA LITERATURA**



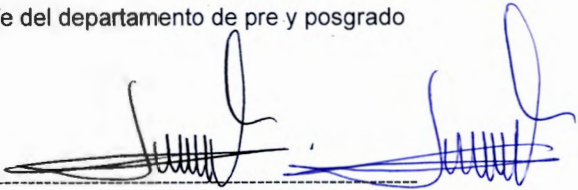
Dr. Guillermo Solomon Santibañez
Profesor Titular del Curso de Pediatría Médica



Dr. José Reynes Manzur
Director de Enseñanza



Dra. Mirella Vázquez Rivera
Jefe del departamento de pre y posgrado



Dr. Raymundo Rodríguez Herrera
Tutor de tesis

Índice

	Pág.
1. Resumen estructurado.....	3
2. Marco teórico.....	4
3. Antecedentes.....	7
-Historia.....	7
-Genética.....	9
-Diagnóstico.....	10
-Tratamiento.....	13
4. Justificación.....	16
5. Objetivo	18
6. Diseño del estudio.....	18
7. Recopilación y análisis de datos.....	19
8. Resultados.....	21
9. Discusión.....	22
10. Conclusiones.....	23
11. Referencias.....	24
12. Anexo 1. Tablas.....	29

ANTÍGENOS LEUCOCITARIOS HUMANOS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ENFERMEDAD DE KAWASAKI, REVISIÓN DE LA LITERATURA.

RESUMEN ESTRUCTURADO.

ANTECEDENTES Y MARCO TEÓRICO.

La Enfermedad de Kawasaki es una vasculitis aguda, de etiología desconocida, en niños pequeños; la complicación principal es la formación de aneurismas de las arterias coronarias. El diagnóstico es clínico y se establece con: fiebre por lo menos durante cinco días y cuatro de otros cinco criterios principales: 1) conjuntivitis bilateral no exudativa, 2) cambios de labios y boca como labios rojos, secos, fisurados, eritema de boca y faringe, lengua "en fresa", 3) cambios en las extremidades como eritema de palmas y plantas, edema de manos y pies, descamación de manos, pies y periné, 4) exantema polimorfo, primariamente troncal no vesicular 5) adenopatía cervical, mayor de 1.5 cm unilateral, única, dolorosa, no supurada. Su principal complicación es la formación de aneurismas de las coronarias en 20% de pacientes no tratados; la muerte súbita puede ser el resultado de infarto del miocardio, de miocarditis, o de ruptura de un aneurisma.

La EK afecta casi exclusivamente a niños pequeños; el 80% son menores de cuatro años y el 50% son menores de dos años. Los niños se afectan más que las niñas en una proporción de 1.5:1. Las tasas de incidencia por razas muestran que los niños japoneses y coreanos tienen una incidencia anual de 40-150 casos por 100.000 menores de cinco años; en Estados Unidos de Norteamérica (EU) de 10 a 50 casos por 100.000 sujetos menores de cinco años y en niños hispanoamericanos ocurre menos de 10 casos por 100.000 menores de cinco años, siendo esta la misma incidencia para México.

Aunque las características clínicas y epidemiológicas de la enfermedad apoyan fuertemente una posibilidad infecciosa, no se ha identificado la etiología de la enfermedad. Los niños normalmente son afectados 50% más que las niñas, un rasgo típico de enfermedades infecciosas. Actualmente algunas líneas de investigación sugieren la participación de superantígenos bacterianos y la estimulación inducida por citoquinas. Los antígenos se expresan en la superficie del endotelio vascular, lo que se traduce en mayor susceptibilidad al ataque de anticuerpos citotóxicos y células T activadas.

Los estudios han encontrado que la enfermedad de Kawasaki está asociada con antígenos clase I (HLA-B) del complejo principal de histocompatibilidad. Dicho complejo, comprende tres grupos de genes altamente polimórficos, codificados en una región de 4 millones de pares de bases ubicada en el brazo corto del cromosoma 6. Se clasifica como moléculas de histocompatibilidad clase I, II y III. Las moléculas incluidas en las clases I y II se relacionan, tanto en estructura como en función, con la respuesta inmunitaria del huésped. Las moléculas de clase I son glicoproteínas ampliamente distribuidas en los tejidos celulares, las plaquetas y los eritrocitos maduros; incluyen el HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-E, HLA-F, HLA-G y HLA-H. La clase II se expresa en las células del sistema inmune como polipéptidos de superficie y comprende los antígenos HLA-D, subclasificados en DR (DRA y DRB), DQ y DP. La familia HLA-DRB se subdivide en 9 antígenos DRB1 a DRB2. Los antígenos de clase III se encuentran en factores del complemento y se les ha involucrado en los procesos que llevan al procesamiento de antígenos. El sistema HLA es ideal para los estudios poblacionales porque se trata de un grupo de genes polimórficos con grandes diferencias en las frecuencias alélicas entre los distintos grupos humanos.

Los objetivos del tratamiento son disminuir la inflamación del miocardio y de la pared de las arterias coronarias y evitar la trombosis, al inhibir la agregación plaquetaria. Todos los pacientes con EK deben ser hospitalizados para la administración del tratamiento y observación hasta que desaparezca la fiebre y se controlen la vasculitis, o sus complicaciones. El tratamiento aprobado actualmente para la EK es:

Gammaglobulina intravenosa: Administración de GGIV (antes del décimo día de la enfermedad) en dosis única a 2g/kg/ con ácido acetilsalicílico 80 a 100mg /kg/día. Reduce la prevalencia de dilataciones de las arterias coronarias a menos del 5%; la de aneurismas gigantes a menos del 1% y la mortalidad del 2% al 0.3%.

Ácido acetil salicílico: Se administra por sus efectos como antiinflamatorio y antiagregante plaquetario, este último efecto parece disminuir la incidencia de infarto miocárdico fatal debido a trombosis. Durante la fase aguda de la enfermedad se administra AAS en dosis de 80-100mg/kg/día cada seis horas. Después de la etapa aguda, cuando la fiebre ha desaparecido, se reduce la posología hasta niveles antitrombóticos de 3 a 5mg/kg/día en una sola dosis; y se suspende entre las seis y las ocho semanas de haber comenzado el trastorno si no existen por ecocardiografía anomalías coronarias.

Tratamiento adicional con gammaglobulina intravenosa en pacientes resistentes: No todos los pacientes con EK responden al tratamiento inicial con GGIV y AAS. La fiebre persistente o que retorna 48 horas después del tratamiento inicial con GGIV ocurre en 10 a 15% de los pacientes. La persistencia de fiebre o recrudescencia indica que la vasculitis continúa, incrementando el riesgo de desarrollar aneurismas de las arterias coronarias., por lo anterior, los pacientes deben recibir una segunda y quizás incluso una tercera dosis de GGIV a 2gr/kg en infusión en un lapso de 10 a 12 horas.

Tratamiento adicional con gammaglobulina intravenosa en pacientes con factores de riesgo para afección coronaria: Fukunishi y col. realizó las siguientes observaciones en pacientes que no tuvieron una respuesta adecuada a la GGIV a dosis habituales, incluso administrada antes del décimo día de evolución de la enfermedad. Tenían valores mucho más altos de proteína C reactiva (> 10 mg/dL), y de deshidrogenasa láctica (590 UI/L); y hemoglobina < 10g/dL.(sensibilidad de 84.6% y especificidad de 87%, con un valor predictivo positivo de 55% y un valor predictivo negativo de 96.8%) Por lo tanto, en estos casos se sugiere administrar 3 o 4g/kg de GGIV como terapia inicial.

Administración de GGIV después del décimo día de la enfermedad: Los pacientes que persistente después del décimo día de la enfermedad con fiebre, manifestaciones clínicas de la fase aguda y datos de vasculitis coronaria y/o sistémica tiene riesgo de desarrollar complicaciones cardiovasculares importantes que incluyen aneurismas gigantes y de arterias periféricas, por lo que deben recibir tratamiento con GGIV a 2g/kg.

Esteroides: Los esteroides, son el tratamiento de elección en todos los tipos de vasculitis en pediatría, excepto en la EK. Aún no se ha establecido su utilidad como tratamiento de primera línea en la EK. Si se prescribe tratamiento con esteroides, este debe reservarse para aquellos pacientes que no han respondido a la administración de dos dosis de GGIV. Utilizar en estos casos uno a tres pulsos de metilprednisolona (30 mg/kg) .

ANTECEDENTES.

La Antropología ha nutrido la Historia con hallazgos que generan hipótesis sobre los primeros asentamientos humanos, los intercambios y migraciones que han conducido a la sociedad moderna. El desarrollo de técnicas serológicas y de biología molecular ha permitido encontrar importantes marcadores en los antígenos de histocompatibilidad clase I, que pueden enlazar los restos arqueológicos encontrados en distintas regiones geográficas con las teorías migratorias que establece la Antropología. La sangre es considerada por los antropólogos moleculares como el libro de historia más completo, donde cada ser humano constituye un capítulo irrepetible. Los estudios de polimorfismos del HLA y más recientemente, de distintos marcadores del ADN, permiten establecer el origen del hombre, los vínculos entre los seres humanos y confirman los patrones de migración de sus ancestros.

El sistema HLA es ideal para los estudios poblacionales porque se trata de un grupo de genes polimórficos con grandes diferencias en las frecuencias alélicas entre los distintos grupos humanos.

El continente americano ha sido el lugar donde han confluído numerosas culturas. Registra desplazamientos de poblaciones separadas geográficamente, como producto de la migración. Esto conduce a un cambio genético que se refleja en las generaciones subsiguientes.

En poblaciones mestizas mexicanas se han encontrado rasgos de origen español-europeo, amerindios y africanos en menor grado accesibles al análisis genético⁴.

La Enfermedad de Kawasaki es una vasculitis aguda, de etiología desconocida, en niños pequeños; la complicación principal es la formación de aneurismas de las arterias coronarias. El diagnóstico es

clínico y se establece con: fiebre por lo menos durante cinco días y cuatro de otros cinco criterios principales: 1) conjuntivitis bilateral no exudativa, 2) cambios de labios y boca como labios rojos, secos, fisurados, eritema de boca y faringe, lengua "en fresa", 3) cambios en las extremidades como eritema de palmas y plantas, edema de manos y pies, descamación de manos, pies y periné, 4) exantema polimorfo, primariamente troncal no vesicular 5) adenopatía cervical, mayor de 1.5 cm unilateral, única, dolorosa, no supurada. Su principal complicación es la formación de aneurismas de las coronarias en 20% de pacientes no tratados; la muerte súbita puede ser el resultado de infarto del miocardio, de miocarditis, o de ruptura de un aneurisma.⁵⁻¹⁰

Tomisaku Kawasaki en Japón hizo la descripción original en 1967; estudió 50 niños entre 1961 y 1967 en forma sistematizada y mostró sus hallazgos de manera espléndida con fotografías y dibujos; con lo cual sentó un precedente para el reconocimiento de la enfermedad en todo el mundo. La enfermedad se consideraba benigna hasta 1971 cuando se publicaron varios casos de muerte,⁵ en cuya autopsia se observaron oclusión trombótica completa y aneurismas de arterias coronarias con infarto del miocardio.

Cuando se estudió de manera sistemática a los pacientes con ecocardiografía, se vio que 20 a 25% de los niños no tratados tenían secuelas cardiovasculares con afectación coronaria: como ectasias y aneurismas gigantes.^{6,7}

La EK afecta casi exclusivamente a niños pequeños; el 80% son menores de cuatro años y el 50% son menores de dos años.

Es rara en niños menores de 3 meses y mayores de 8 años de edad, pero en éstos, el diagnóstico se retrasa y puede ocurrir afectación

coronaria severa. Los niños se afectan más que las niñas en una proporción de 1.5:1. Las tasas de incidencia por razas muestran que los niños japoneses y coreanos tienen una incidencia anual de 40-150 casos por 100.000 menores de cinco años; en Estados Unidos de Norteamérica (EU) de 10 a 50 casos por 100.000 sujetos menores de cinco años y en niños hispanoamericanos ocurre menos de 10 casos por 100.000 menores de cinco años¹¹. La enfermedad es más prevalente en invierno y primavera. En Japón tiene un acmé al año de vida y en EU al año y medio. ^{8,9}

Aunque las características clínicas y epidemiológicas de la enfermedad apoyan fuertemente una posibilidad infecciosa, no se ha identificado la etiología de la enfermedad. Los niños normalmente son afectados 50% más que las niñas, un rasgo típico de enfermedades infecciosas. Actualmente algunas líneas de investigación sugieren la participación de superantígenos bacterianos y la estimulación inducida por citoquinas. Los antígenos se expresan en la superficie del endotelio vascular, lo que se traduce en mayor susceptibilidad al ataque de anticuerpos citotóxicos y células T activadas¹².

Rowley y cols ^{13,14} detectaron un antígeno en el epitelio bronquial y en los macrófagos de pacientes con enfermedad de Kawasaki aguda usando un anticuerpo sintético. El anticuerpo monoclonal sintético IgA se encontró unido a un componente citoplásmico no identificado de los macrófagos dentro de las arterias coronarias de 9 de 12 casos fatales de EK, pero en ninguno de diez controles. También se encontró este antígeno en el epitelio respiratorio del bronquio proximal de 77% de casos fatales, nunca en los controles. La importancia de estos resultados

es incierta, pero una interpretación es que un patógeno respiratorio particular puede asociarse con EK.

Los estudios han encontrado que la enfermedad de Kawasaki está asociada con antígenos clase I (HLA-B) del complejo principal de histocompatibilidad.¹⁵⁻²⁰ Dicho complejo, comprende tres grupos de genes altamente polimórficos, codificados en una región de 4 millones de pares de bases ubicada en el brazo corto del cromosoma 6. Se clasifica como moléculas de histocompatibilidad clase I, II y III. Las moléculas incluidas en las clases I y II se relacionan, tanto en estructura como en función, con la respuesta inmunitaria del huésped. Las moléculas de clase I son glicoproteínas ampliamente distribuidas en los tejidos celulares, las plaquetas y los eritrocitos maduros; incluyen el HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-E, HLA-F, HLA-G y HLA-H. La clase II¹⁵ se expresa en las células del sistema inmune como polipéptidos de superficie y comprende los antígenos HLA-D, subclasificados en DR (DRA y DRB), DQ y DP. La familia HLA-DRB se subdivide en 9 antígenos DRB1 a DRB2. Los antígenos de clase III se encuentran en factores del complemento y se les ha involucrado en los procesos que llevan al procesamiento de antígenos.^{16,17}

El diagnóstico²¹⁻²⁶ de EK es eminentemente clínico; se considera seguro si hay fiebre y cuatro de otros cinco criterios principales (Kawasaki clásico) o en un paciente con fiebre y menos de cuatro de los otros criterios clínicos pero con aneurismas de las arterias coronarias detectados por ecocardiograma o angiografía coronaria (Kawasaki incompleto²⁷).

Cuadro 1. Criterios para el diagnóstico de enfermedad de Kawasaki

- Fiebre de más de 5 días de duración
- Cuatro de los siguientes 5 signos:
 - Conjuntivitis bilateral no exudativa
 - Rash polimorfo
 - Cambios de labios y boca
 - Labios rojos, secos, fisurados
 - Eritema de boca y faringe
 - Lengua "en fresa"
 - Cambios de extremidades
 - Eritema de palmas y plantas
 - Edema de manos y pies
 - Descamación de manos, pies y periné
 - Adenopatía cervical
 - Mayor de 15mm unilateral, única, dolorosa, no supurada
- No evidencia de otra enfermedad que explique las manifestaciones clínicas.

*En Japón se considera que si solo se detectan cuatro de los síntomas clásicos se considera Kawasaki Atípico, y si hay tres síntomas principales se cataloga como Kawasaki sospechoso. En ese país no se requiere el estudio ecocardiográfico para realizar el diagnóstico cuando la sintomatología no es completa.

**En EU se requiere para catalogar como Kawasaki atípico tres o menos de los síntomas clásicos y demostrar la presencia de aneurismas coronarios.

+++En nuestro Hospital (Instituto Nacional de Pediatría) se siguen los lineamientos de acuerdo a las consideraciones señaladas en los EU.

Si todos los rasgos clínicos de la EK están presentes, no es necesario esperar hasta el quinto día de fiebre para hacer el diagnóstico.

Los datos que aportan los estudios de laboratorio son inespecíficos y no confirman el diagnóstico de EK^{9-11, 22,24,25}. Los reactantes de inflamación casi siempre son anormales. La elevación de la velocidad de sedimentación globular (VSG) es frecuente y permite diferenciar esta enfermedad de otros. La proteína C reactiva (PCR) es positiva al inicio de la fiebre y persiste así durante seis a ocho semanas. La cifra de plaquetas suele ser normal en la primera semana de la enfermedad; aumenta en la segunda para alcanzar un máximo a las tres semanas con una media de 800.000 plaquetas/mm³. En la primera semana del padecimiento existe leucocitosis moderada con predominio de neutrófilos. Es frecuente la anemia normocítica normocromica leve a moderada sin signos de hemólisis; tiene resolución espontánea. Su intensidad se correlaciona con la gravedad de la afectación coronaria. Las bilirrubinas están elevadas en 10% de los pacientes y las transaminasas moderadamente elevadas al doble del límite normal superior en el 40% de los pacientes en la primera semana del padecimiento. La hipoalbuminemia es indicador de riesgo para enfermedad coronaria más severa. En el líquido cefalorraquídeo puede haber pleocitosis con predominio de neutrofilos; la glucosa y las proteínas son normales. El examen general de orina muestra piuria estéril en el 60% de los casos que puede ser intermitente.

En los estudios de gabinete ^{6,8,9,11,21,22,24-26} se pueden observar alteraciones electrocardiográficas como arritmias o trastornos de la repolarización. La radiografía de tórax puede mostrar infiltrado reticulogranular, reforzamiento peribronquial o derrame pleural. La silueta cardiaca puede estar crecida. La ecocardiografía bidimensional detecta derrames pericárdicos, así como dilatación y aneurismas coronarios; tiene sensibilidad del 100% y especificidad de 97% para estos últimos. Los

aneurismas de las arterias coronarias se pueden detectar por ecocardiografía en los primeros 10 a 14 días en 20% a 25% de los que no recibieron gammaglobulina y en cerca del 5% de los que si se empleó.

Los aneurismas coronarios se consideran pequeños si miden menos de 5mm; medianos; de 5 a 8 mm y gigantes más de 8mm de diámetro interno. Es raro que aparezcan aneurismas después de la sexta semana, salvo que persistan las manifestaciones clínicas.^{21,22,24} Si se detectan anomalías coronarias, se requiere más investigaciones, como la gammagrafía cardiaca y la coronariografía.

Los objetivos del tratamiento ^{9,11,21,22,24,28-30} son disminuir la inflamación del miocardio y de la pared de las arterias coronarias y evitar la trombosis, al inhibir la agregación plaquetaria. Todos los pacientes con EK deben ser hospitalizados para la administración del tratamiento y observación hasta que desaparezca la fiebre y se controlen la vasculitis, o sus complicaciones. El tratamiento aprobado actualmente para la EK es:

Gammaglobulina intravenosa

Administración de GGIV (antes del décimo día de la enfermedad) en dosis única a 2g/kg/ con ácido acetilsalicílico 80 a 100mg /kg/día. Reduce la prevalencia de dilataciones de las arterias coronarias a menos del 5%; la de aneurismas gigantes a menos del 1% y la mortalidad del 2% al 0.3%.

Ácido acetyl salicílico

Se administra por sus efectos como antiinflamatorio y antiagregante plaquetario, este último efecto parece disminuir la incidencia de infarto miocárdico fatal debido a trombosis. Durante la fase aguda de la enfermedad se administra AAS en dosis de 80-100mg/kg/día cada seis horas. Después de la etapa aguda, cuando la fiebre ha

desaparecido, se reduce la posología hasta niveles antitrombóticos de 3 a 5mg/kg/día en una sola dosis; y se suspende entre las seis y las ocho semanas de haber comenzado el trastorno si no existen por ecocardiografía anomalías coronarias.

Tratamiento adicional con gammaglobulina intravenosa en pacientes resistentes

No todos los pacientes con EK responden al tratamiento inicial con GGIV y AAS. La fiebre persistente o que retorna 48 horas después del tratamiento inicial con GGIV ocurre en 10 a 15% de los pacientes. La persistencia de fiebre o recrudescencia indica que la vasculitis continúa, incrementando el riesgo de desarrollar aneurismas de las arterias coronarias., por lo anterior, los pacientes deben recibir una segunda y quizás incluso una tercera dosis de GGIV a 2gr/kg en infusión en un lapso de 10 a 12 horas.

Tratamiento adicional con gammaglobulina intravenosa en pacientes con factores de riesgo para afección coronaria

Fukunishi y col.²⁸ realizó las siguientes observaciones en pacientes que no tuvieron una respuesta adecuada a la GGIV a dosis habituales, incluso administrada antes del décimo día de evolución de la enfermedad. Tenían valores mucho más altos de proteína C reactiva (> 10 mg/dL), y de deshidrogenasa láctica (590 UI/L); y hemoglobina < 10g/dL.(sensibilidad de 84.6% y especificidad de 87%, con un valor predictivo positivo de 55% y un valor predictivo negativo de 96.8%) Por lo tanto, en estos casos se sugiere administrar 3 o 4g/kg de GGIV como terapia inicial.

Administración de GGIV después del décimo día de la enfermedad

Los pacientes que persistente después del décimo día de la enfermedad con fiebre, manifestaciones clínicas de la fase aguda y datos de vasculitis coronaria y/o sistémica tiene riesgo de desarrollar complicaciones cardiovasculares importantes que incluyen aneurismas gigantes y de arterias periféricas, por lo que deben recibir tratamiento con GGIV a 2g/kg.

Esteroides

Los esteroides, son el tratamiento de elección en todos los tipos de vasculitis en pediatría, excepto en la EK. Aún no se ha establecido su utilidad como tratamiento de primera línea en la EK. Si se prescribe tratamiento con esteroides, este debe reservarse para aquellos pacientes que no han respondido a la administración de dos dosis de GGIV. Utilizar en estos casos uno a tres pulsos de metilprednisolona (30 mg/kg)

Un grupo de la universidad de UTA informó un incremento en la resolución de los aneurismas en los pacientes quienes recibieron abxicimab comparado con aquellos que se administró tratamiento convencional, casos subsecuentes han sido menos promisorios.³

Aproximadamente 20% de los pacientes con EK sin tratamiento desarrollan anomalías de las arterias coronarias, incluyendo dilatación difusa y formación de aneurismas. La dilatación coronaria se detecta en promedio 10 días después del inicio de la enfermedad y el pico de frecuencia de dilatación coronaria o aneurismas ocurre dentro de las primeras cuatro semanas del inicio. Los aneurismas saculares y fusiformes normalmente se desarrollan entre 18 y 25 días después del ataque. La miocarditis ocurre en más de 50% de niños con EK. La

pericarditis con derrame pericárdico está presente en aproximadamente 25% de los casos.^{1,2,7,9,22,24}

El infarto del miocardio es más frecuente entre los pacientes con aneurismas coronarios gigantes, de 8 mm o mayores, durante el primer año siguiente al inicio de la EK. Los aneurismas de las arterias sistémicas ocurren en 2% de los pacientes, generalmente en aquellos que también tienen aneurismas de las arterias coronarias. Las arterias más comúnmente afectadas son las coronarias, renales, paraovaricas, paratesticulares, mesentéricas, pancreáticas, ilíacas, hepáticas, esplénicas y axilares.

La tasa de mortalidad es dependiente del reconocimiento puntual de casos y la institución del tratamiento apropiado. Los informes iniciales de una tasa de mortalidad del 2% en Japón en los años setenta ha caído dramáticamente a menos de 0.1% debido al diagnóstico y tratamiento temprano con GGIV. La causa más común de muerte es el infarto del miocardio secundario a trombosis de un aneurisma de la arteria coronaria.

Es imposible prevenir la enfermedad de Kawasaki mientras no se conozca su causa y se identifique su patogenia. La EK se ha convertido en la causa más frecuente de cardiopatía adquirida en los niños de Estados Unidos y Asia y produce afectación importante de las arterias coronarias que puede dar por resultado infarto de miocardio y muerte súbita.

JUSTIFICACIÓN.

No existe precedente de revisión de la literatura de este tema en nuestro país por lo cual es importante esta revisión ya que nuestra población tiene poco tiempo de haber incorporado grupos europeos, orientales y africanos con poblaciones autóctonas prehispánicas ya de suyo muy diversificadas y en consecuencia aportan una oportunidad irrepetible de estudiar las bases genéticas de la susceptibilidad a ésta enfermedad. Además, permitirá conocer el papel de los agentes infecciosos que interactúan con dichos genes de susceptibilidad y precisar con ello los mecanismos fisiopatogénicos de la enfermedad de Kawasaki. Es muy importante el abordaje y estudio de esta enfermedad ya que sus consecuencias en caso de un diagnóstico y tratamiento retardado son fatales.

OBJETIVO.

Objetivo general: Identificar los HLA en pacientes pediátricos con enfermedad de Kawasaki.

DISEÑO DEL ESTUDIO.

Revisión cualitativa de la literatura utilizando la metodología de la revisión sistemática Cochrane. Se incluyeron estudios en idioma inglés y español. La búsqueda se realizó en los centros de documentación e información bibliográfica, utilizando las bases de datos PubMed, EMBASE, Cochrane, Artemisa, Lilacs e Imbiomed.

El desarrollo de la estrategia de búsqueda: En la primera etapa se evaluará detalladamente los títulos y resúmenes para determinar si cada artículo reúne los requisitos predeterminados para ser escogido. Los artículos dudosos que sean incluidos en una fase previa pueden excluirse en una etapa posterior, cuando se disponga de toda la información sobre el estudio. Se incluirán todos los tipos de estudio que estén reportados en la literatura, una vez sometidos a la lista de evaluación de la calidad del estudio de Jovell. Los estudios seleccionados se analizarán contando con una matriz para la recolección de datos de los estudios previamente definida.

Las búsquedas electrónicas se actualizaron desde 1990 hasta 2007, se estableció restricción de los artículos de acuerdo al idioma de publicación, incluyéndose los escritos en idioma inglés y español; estudios en humanos, en población pediátrica de 0 a 18 años.

RECOPIACIÓN Y ANÁLISIS DE DATOS.

Los datos obtenidos fueron organizados de acuerdo al nivel de evidencia. Se consignó la información sobre autor, año de publicación, revista científica, diseño del estudio, edad y características de los pacientes, resultados y conclusiones. Se asignó el nivel de evidencia científica de cada estudio seleccionado según el análisis propuesto por Jovell, en el que se diferencian de forma jerárquica los distintos niveles de evidencia, en función del rigor científico del diseño del estudio y de una valoración específica de su calidad.

DISEÑO DEL ESTUDIO	NIVEL
Metanálisis de ensayos controlados y aleatorizados	I
Ensayo controlado y aleatorizado de muestra grande	II
Ensayo controlado y aleatorizado de muestra pequeña	III
Ensayo prospectivo controlado no aleatorizado con controles coincidentes en el tiempo	IV
Ensayo prospectivo controlado no aleatorizado con controles históricos	V
Estudios de cohorte	VI
Estudios de casos y controles	VII
Estudios descriptivos y series clínicas no controladas	VIII
Anécdotas o reportes de casos únicos	IX

Tabla. Asignación del nivel de evidencia científica. De mayor (I) a menor (IX) rigor científico.

NIVEL DE CALIDAD DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA	GRADO DE RECOMENDACIÓN
I: ensayos aleatorizados con muestra grande y resultados bien definidos	A
II: ensayos aleatorizados con una muestra pequeña	B
III: estudios no aleatorizados, controles concurrentes en el tiempo	C
IV: estudios no aleatorizados, controles históricos	C
V: estudios no controlados, series clínicas	C

Tabla. Relación entre los niveles de calidad de la evidencia científica y el grado de recomendación de una nueva tecnología o procedimiento médico. Tomada de Jovell AJ.

RESULTADOS.

En la revisión de la literatura no encontramos descritos la relación directa de los HLA con Enfermedad de Kawasaki, si bien es cierto que se relaciona ciertos grupos del HLA con diferentes razas no es exclusivo de cada una de ellas. Sin embargo atrae la atención que en los artículos nivel III, VII, VIII y IX encontrados en los que se estudian casos complicados con aneurismas coronarios y muertes de los pacientes están elevados los niveles de IgA tisular y más aun en aquellos casos fatales de EK.

DISCUSIÓN.

El objetivo de nuestro trabajo es identificar los HLA en pacientes pediátricos con enfermedad de Kawasaki, a través de la revisión cualitativa de la literatura.

Las características epidemiológicas de la Enfermedad de Kawasaki son compatibles con la existencia de una base genética para el desarrollo de la enfermedad. A este respecto, no se ha podido demostrar la existencia de una asociación consistente entre el cuadro y determinados antígenos humanos leucocitarios. Por otra parte, se han comunicado recientemente algunas evidencias experimentales a favor de una posible relación de la Enfermedad de Kawasaki y también del riesgo de desarrollo de aneurismas coronarios, con polimorfismos de ciertos genes implicados en la respuesta inmune.

REFERENCIAS

1. Hokanen VEA, McCrindle BW, Laxer RM. Clinical relevance of the Factor for Coronary Artery Inflammation in Kawasaki Disease. *Pediatr Cardiol* 2003;24:122-6.
2. Zhang T, Yanagawa H, Oki I, Nakamura Y. Factors relating to the cardiac sequelae of Kawasaki disease one month after initial onset. *Acta Paediatr* 2002;91:517-20
3. Williams RV, Wilke VM, Tani LY, et al. Does abciximab enhance regression of coronary aneurysms resulting from Kawasaki disease? *Pediatrics* 2002; 109:E4.
4. Cerda R. et al.: Genetic Admixture in three mexican mestizo populations based on DIS80 and HLA- DQA1 loci. *Amer J Human Biol.* 2002; 14:257
5. Kawasaki T, Kosaki F, Okawa S, Shigematsu I, Yanagawa H. A new infantile acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome (MLNS) prevailing in Japan. *Pediatrics* 1974; 54:271-76
6. Rowley AH, Shulman ST. Síndrome de Kawasaki. *Clin Pediatr Nort Am* 1999;34:1-359.
7. Kato H, Sugimura T, Akagi T. Long-term consequences of Kawasaki disease: a 10 to 21-year follow-up study of 594 patients. *Circulation* 1996;94:1379-85
8. Mason NH, Takahashi M. Kawasaki Syndrome. *Clin Infect Dis.* 1999;28:169-187.
9. Rodríguez HR, Carbajal RL, Reynés MJ, García PC, Barrios FR, Zarco RJ, Belmont ML, Flores DJ. Enfermedad de Kawasaki. *Acta Pediatr Mex*

2001; 22:97-103 10.Rodríguez HR. Enfermedad de Kawasaki Rev Enf Infec Ped. 2001; 57:1-2

11. Burns CJ, Glodé PM. Kawasaki syndrome. Lancet 2004; 364:533-44

12. Yoshioka T, et al. Relation of streptococcal pyrogenic exotoxin C as a causative superantigen for Kawasaki disease. *Pediatr Res* 2003 ;53:403-10.

13.- Rowley AH, Shulman ST, Spike BT, et al. Oligoclonal IgA response in the vascular wall in acute Kawasaki disease. *J Immunol* 2001;166:1334-1343.

14.- Rowley AH, Baker SC, Shulman ST, et al. Detection of antigen in bronchial epithelium and macrophages in acute Kawasaki disease by use of synthetic antibody. *J Infect Dis* 2004;190:856.

15. Matsuda I, Hattori S, Nagata N, Fruse A, Nambu H. HLA antigens in mucocutaneous lymph node syndrome. *Am J Dis Child* 1977;131:1417-8.

16. Kato S. et al. HLA antigens in Kawasaki disease. *Pediatr* 1978;61:252-5.

17. Krensky AM, Berenberg W, Shanley K, Yunis EJ. HLA antigens in mucocutaneous lymph node syndrome in New England. *Pediatr* 1981; 67:741-3.

18. Kaslow RA, Bailowitz A, Lin FY, Koslowe P, Simonis T. Association of epidemic Kawasaki syndrome with the HLA-A2, B44, Cw5 antigen combination. *Arthr Rheum* 1985; 28:938-40.

19. Fildes N, Burns JC, Newburger JW, Klitz W, Begovich AB. The HLA class II region and susceptibility to Kawasaki disease. *Tissue Antigens* 1992;39:99-101.

20. Chang CC, Hawkins BR, Kao HK, Chow CB, Lau YL. Human leucocyte antigens in southern Chinese with Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 1992 ;151:866.

21. Brogan PA, Bose A, Burgner D et al. Kawasaki disease: an evidence based approach to diagnosis, treatment, and proposal for future research. *Arch Dis Child* 2002;86:286-90
22. Pallasch TJ, Falace DA, Taubert KA et al Diagnosis, treatment and long-term management of Kawasaki disease: A Statement for Health Professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association *Pediatrics* 2004;114:1708-1733
23. Rodríguez HR Kawasaki Disease. In Gonzalez SN, Saltigeral SP, Gómez BD Atlas of Infectious Diseases in Latin American Children. Editorial Prado México. 2005: 88-91
24. Dedeoglu F, Sundel RP, Vasculitis in Children *Pediatr Clin North Am* 2005;52: 547– 575
25. Petit PJ. Enfermedad de Kawasaki. *Arch Pediatr Urug* 2003;74:99-113.
26. Cruz NS, González-Ramos L, Gómez-Rivera N, Ríos MAM. Enfermedad de Kawasaki. Experiencia en siete niños. *Rev Mex Pediatr* 2001; 68:189-95.
27. Rowley A. Incomplete (atypical) kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21:563-564
28. Fukunishi M, Kikkawa M, Hamana K, Onodera T, Matsuzaki K, Matsumoto Y, Hara J. Prediction of non-responsiveness to intravenous high-dose gammaglobulin therapy in patients with Kawasaki disease at onset. *J Pediatr* 2000;137:172-6
29. Hokanen VEA, McCrindle BW, Laxer RM. Clinical relevance of the Factor for Coronary Artery Inflammation in Kawasaki Disease. *Pediatr Cardiol* 2003;24:122-6.

30. Zhang T, Yanagawa H, Oki I, Nakamura Y. Factors relating to the cardiac sequelae of Kawasaki disease one month after initial onset. *Acta Paediatr* 2002;91:517-20

31. Williams RV, Wilke VM, Tani LY, et al. Does abciximab enhance regression of coronary aneurysms resulting from Kawasaki disease? *Pediatrics* 2002; 109:E4.

ANEXO 1, TABLAS.

Autores Año de publicación / Realización País	Diseño Nivel de evidencia	Características de la población	Tamaño de muestra	Gen específico	Variante alélicas	Método determinación genética	Resultados	Conclusiones
Soon H, Hee Y. 2006 Ene 2001 a Jun 2003 Corea	Casos y controles VII	Niños coreanos diagnosticados con EK en Ewha Womans University Mokdong Hospital De enero de 2001 a junio de 2003	55 pacientes con EK (28.2±25.2 meses) 43 pacientes sanos (28.5±17.2 meses)	17q23	No determinada	De una muestra de sangre al momento del diagnóstico mediante DNA Blood Mini Kit (Gene Company LTD., Chai Wan, Hong Kong). Los fragmentos de DNA fueron amplificados mediante PCR. Fueron recolectados 50 ng de DNA, y 200 mM dNTPs.	La frecuencia de los genotipos ACE (DI, ID, II) fueron 12.7%, 60.0%, 27.3% en el grupo con EK, y 41.9%, 30.2%, 27.9% En el grupo control ($p<0.01$)	el genotipo ID de mayor prevalencia (59.3 vs. 30.2%, $p<0.01$), y el genotipo DD (12.9 vs. 41.9%, $p<0.01$) fue menos prevalente en el grupo con EK que en el grupo control.
Thornton S. 2006 USA	Ensayo clínico III	Pacientes japoneses, chinos y coreanos, con al menos 5 criterios de la EK y antes del día 9 de la enfermedad	N=32 n1=18 GGIV n2=14 GGIV+C n3=12 control sano	Pruebas de laboratorio: BH, EGO, QS (pre-Tx, post-Tx y a los días 4, 7, 10, 12, 14, 21 y 28) Ecocardiograma bidimensional Lab MAP assay para citocinas (pre-GGIV, 24 h post-GGIV y 7 y 14 días post-tratamiento)	Score de Severidad dentro de las 24 horas antes de iniciar tratamiento PCR Medición de citocinas(TNF- α , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IFN-gamma) Medición de arterias coronarias	Grupo 1 (n=18): GGIV 1 g/kg/d por 2 días. Grupo 2 (N=14) GGIV + prednisolona 2 mg/Kg/d, 3 veces al día hasta normalizar la PCR y se continuo con esquema de reducción por 10 días Ambos recibieron aspirina 30 mg/kg/d y dipiridamol 3 mg/kg/d.	Los niveles de citocinas fueron incrementados hasta dos veces su normalidad en los pacientes que recibieron GGIV y prednisolona	El uso de GGIV antes del día 9 de la enfermedad además de disminuir los aneurismas coronarios evita la elevación de citocinas

Toshiaki Jibiki ¹ 2004 Ene a ago de 2001 Japón	Prospectivo IV	G1: EK, Tx. Con GGIV, AAS Y CE. G2: EK, Tx. GGIV y AAS. 46 pacientes japoneses con EK aguda	N=92 n1=46 n2=46	No determinado	VEGF Efectos adversos (hipertensión, glucosuria y tromboembolia)	GRUPO1: GGIV (2g/Kg administrado en 4-5 días) + dexametasona (0.15 mg/Kg, 2 veces al día x 3 días) + heparina 10 UI/Kg/h durante el tratamiento con Dexametasona GRUPO 2: GGIV (2g/Kg dividido en 4-5 días) + AAS (30 mg/Kg)	Enfermedad de Kawasaki	No reportadas
Abe J, Jibiki T, Norma S. 2005 Japón	Descriptivo VIII	46 pacientes japoneses con Enfermedad de Kawasaki en fase aguda.	n=46 pacientes (edad 2 a 76 meses)	FCGR1A, FCGR3A, CCR2, ADM, S100A9 y S100A12	No determinada	Aislamiento de monocitos de sangre periférica utilizando ISOGEN (Wako Pure Chemical Industries). La expresión genética fué examinada utilizando el genoma humano U133A (GeneChip; Affymetrix), los cuales contiene los oligonucleótidos para 22,283 genes.	La persistencia elevada de S100A9 en pacientes que recibieron GGIV correlaciono con aquellos que desarrollaron aneurismas	La terapia con GGIV modifica la actividad de monocitos periféricos a través de la regulación de factor de activación (FcRs) y através de la supresión del heterocomplejo(S100A8/A9)
Onouchi Y, Onoue S. 2004 Japón	Casos y controles VII	Pacientes japoneses pediátricos que cursaron con EK y tuvieron aneurismas coronarios diagnosticados por ECO cardiograma bidimensional	338 pacientes sanos 138 pacientes con EK	Xq26 ligado a CD40	No determinada	Fue extraído el DNA de leucocitos periféricos (Applied Biosystems, Foster City CA, USA)	Los pacientes con lesiones de arterias coronarias presentaron niveles mas elevados de CD40L (Xq26) que en el grupo control 15/58, 25.9%, vs 11/737, 15.1%, OR=2.0, 95% CI=1.07-3.66 P=0.030	La frecuencia de alelos en la población estudiada de origen japonés es de 10.5% y en los caucásicos es 0.7%, estableciéndose que esta sea una de las razones por la cual se explica que en la población japonesa son mas frecuentes los aneurismas cardiacos como complicación.

Sun A. Gwang J. 2003 Corea	Casos y controles VII	Pacientes pediátricos con EK en fase aguda o subaguda	24 paciente s con EK en fase aguda y subaguda y 12 niños sanos. Todos de 2.1 a 2.7 años	HLA Bw22 TNF- alfa	TNF alfa posición 308 TNF alfa posición 238	DNA extraído de células mononucleares de sangre periférica usando QIAamp DNA Blood Mini Kit	TNF alfa posición 308 esta presente en el 91.7% de los casos y controles TNF alfa posición 238 esta presente en el 91.7 de los controles y en el 100% de los casos.	Hubo una elevación significativa de TNF-alfa (ambas posiciones) en la fase aguda de EK Las complicaciones cardíacas están determinadas por factores genéticos
Hayasaka K. 2003 Japón	Casos y controles VII	61 pacientes con EK o que habían padecido anteriormente de 24.3 meses de edad promedio, 122 pacientes sin EK	n:183 122 controles sin EK 61 controles con EK	BUGT HO-1	HO-1: s,m,l, BUGT: G71, R71	DNA sangre periférica Analizada con un Genetic Analyser 310 Biosystems	Presencia del gen HO-1 en casos 49.2% y controles 45.5% BUGT en casos 25.4% y controles 17.6%	Los genes BUGT y HO-1 no están asociados con susceptibilidad para EK
Sohn MH 2001 Corea	Casos y controles VII	10 pacientes con EK (media edad 2.9 años) 10 pacientes sin EK (media edad 3.1 años)	n:20 10 paciente s con EK y 10 sin EK	Gen promotor de IL-6	Gen de IL-6 promotor luciferasa	DNA de sangre periférica usando Blood DNA mini kit	Pacientes sin EK IL-6= 5pg/ml Pacientes con EK IL-6=136.9 pg/ml en promedio. P=0.05	La IL-6 no se eleva marcadamente en los pacientes con EK
Rowley AH 2000 USA	Reporte de caso IX	1 paciente caucásico de 10 años de edad, fallecido por EK fatal.	n:1	Gen de IgA	No determinada	Tejido vascular de la unión arterial aorto-iliaca obtenido por el método del ácido fenol guanina-tiocinato	el análisis de 44 alfa clones revelaron Vh4 secuencias, C5v, E2, 5-1, 7-1a y A2	Los niveles de IgA tisular están elevados en los casos fatales de EK
Abe J. 1993 USA	Serie de casos V	23 pacientes japoneses (10 meses a 7 años) con EK en fase aguda	n:23 paciente s con EK	Gen de células T expresado por V beta 2 y V beta 8.1	No determinada	Se obtuvo RNA mitocondrial de Sangre periférica heparinizada (Ficoll-Hypaque) Ortho Diagnostic Systems Inc. y se extrajeron los genes por citometría de flujo.	Los porcentajes de V beta 2 obtenidos por citometría de flujo son linealmente iguales a los V beta obtenidos por PCR	En la fase aguda de EK existe un incremento selectivo de V beta 2