

Enfermedad de Kawasaki: diagnóstico y tratamiento

Kawasaki disease: diagnosis and treatment

MARGARITA CARDOZO-LOPEZ¹, ALEJANDRA ESCOBAR-BERRIO¹, MELISSA ALVARÁN-MEJÍA¹,
JUAN DAVID LONDOÑO-RESTREPO²

Forma de citar: Cardozo-López M, Escobar-Berrio A, Alvarán-Mejía M, Londoño-Restrepo JD.
Enfermedad de Kawasaki: diagnóstico y tratamiento. Rev CES Med 2012; 26(1): 261-272

RESUMEN

La enfermedad de Kawasaki es una vasculitis aguda, sistémica, de curso autolimitado que afecta con más frecuencia a lactantes y preescolares, y constituye la principal causa de cardiopatía adquirida en los países desarrollados. En Colombia se presentan múltiples casos que son diagnosticados y tratados en hospitales de segundo y tercer nivel de complejidad, los cuales en algunas oportunidades son remitidos a evaluación cardiológica por ecocardiografía. En la actualidad no se cuenta con estadísticas nacionales ni locales, lo cual puede favorecer que muchos de los casos no sean diagnosticados oportunamente, pues se confunde con facilidad con enfermedades exantemáticas. En este artículo se hace una revisión sobre los principales aspectos de la enfermedad.

PALABRAS CLAVE

Enfermedad de Kawasaki
Vasculitis

1 Estudiante Medicina CES

2 Pediatra, Hospital General de Medellín

Recibido: noviembre 24 de 2011. **Revisado:** julio 15 de 2012. **Aceptado:** julio 25 de 2012

Aneurismas Coronarios

Inmunoglobulina G

Niños

ABSTRACT

Kawasaki disease is an acute, systemic, self-limited vasculitis. Affects most commonly infants and preschoolers, and is the leading cause of acquired heart disease in developed countries. In Colombia, there are multiple cases that are diagnosed and treated in hospital of second and third level of complexity, which are referred to cardiac evaluation by echocardiography, in some cases. At present we have no national or local statistics and this is one factor why, many cases are not diagnosed promptly, because it is easily confused with rash diseases there is no clear criteria of the principal diagnosis of the disease. This article is a review on the main aspects of the disease.

KEY WORDS

Kawasaki disease

Vasculitis

Coronary Aneurism

Inmunoglobuline G

Infants

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis aguda sistémica autolimitada que ocurre más comúnmente en niños entre 3 y 5 años, la cual fue descrita por primera vez en Japón por el Dr. Tomosaku Kawasaki en 1967 (1). Su etiología es desconocida. No existe un examen diagnóstico

específico, pero hallazgos clínicos y de laboratorio pueden ayudar a un reconocimiento precoz y oportuno de la enfermedad (1). Es la mayor causa de anomalías cardíacas adquiridas en los países occidentales (1,2).

EPIDEMIOLOGÍA

La mayor prevalencia se reporta en Japón, que corresponde a 134 casos por 100 000 niños menores de cinco años (3). Se ha demostrado que es 1,5 veces mayor en hombres que en mujeres (4,5). En Japón, el 85 % de los casos ocurren en menores de cinco años. Las complicaciones cardiológicas han ido disminuyendo, siendo actualmente menores del 5 %. La tasa de mortalidad por enfermedad de Kawasaki en Japón es 0,08 %. La incidencia en Estados Unidos es de 17,1 casos por 100 000 niños menores de cinco años (3). También se ha observado que la enfermedad tiene cierto comportamiento estacional, aumentando el número de casos y de hospitalizaciones en invierno y primavera (3,6).

ETIOLOGÍA

La etiología de la EK, desde la manifestación del primer caso reportado en Japón y luego de más de 40 años de investigación, permanece siendo desconocida. Se cree, por sus características clínicas, componente estacional, síntomas, edad de prevalencia, bajo porcentaje de recurrencias, inicio de las epidemias con un epicentro claro, que sea de origen infeccioso (1,3,5,8,9).

Se ha encontrado que existe cierta similitud con el cuadro clínico de acrodinia (hipersensibilidad al mercurio) por lo que se han investigado etiologías por exposición a medicamentos, toxinas, pesticidas, químicos y metales pesados, sin encontrar aun relación entre la exposición de estos químicos con la enfermedad (10).

Se ha tratado de cultivar los posibles agentes infecciosos, ya sean bacterianos o virales, tanto en humanos como en animales y los esfuerzos han sido infructuosos. Bacterias como *S. pyogenes*, *S. aureus*, *M. pneumoniae* y *C. pneumoniae* han sido esporádicamente relacionadas con la enfermedad de Kawasaki. Virus como adenovirus, VEB, parvovirus B19, herpes virus 6, virus parainfluenza tipo 3, VIH, sarampión, rotavirus, dengue, VZV, han sido relacionados con la enfermedad (3). También se ha descrito la relación con el aumento de los anticuerpos IgM contra enterotoxinas A de *Stafilococcus*, la exotoxina pirrogénica A del *Streptococo* y la respuesta a anticuerpos oligoclonales (3).

También existe la hipótesis del *Coronavirus NL-63*, en la cual en febrero de 2005, se detectó un nuevo Coronavirus humano (HCoV) llamado "New Haven HCoV" en ocho de las 11 muestras respiratorias de pacientes con EK y en uno de 22 controles por la reacción en cadena reversa de la transcripción de la polimerasa (RT-PCR); pero ahora se cree que este virus es el mismo que el virus reportado como HCoV NL-63 y su relación con EK no ha mostrado resultados concluyentes (10).

Por su tendencia a predominar en la población asiática, se ha estudiado la posibilidad de que esta enfermedad sea de carácter genético. Se han aislado 67 genes asociados con la EK que se relacionan con el funcionamiento de células endoteliales, metabolismo de los lípidos, adhesión de plaquetas y activación de la inmunidad y no se han encontrado relaciones directas y claras con la entidad (3). También se han asociado el polimorfismo del codón 54 de la lecitina unidora a manosa humana (MBL) y el polimorfismo del gen IL-1Ra, como posibles fuentes etiológicas, sin encontrar resultados claros (3); además, polimorfismo del receptor 1166A/C tipo 1 de la angiotensina tipo II y la delección polimórfica de la enzima convertidora de angiotensina I están asociados a la severidad de la estenosis de las arterias coronarias y a la isquemia miocárdica (3).

Los superantígenos han sido implicados en la inmunopatogénesis de la enfermedad de

Kawasaki. Los superantígenos son proteínas microbianas que se unen a los linfocitos y células presentadoras de antígeno y disparan una desproporcionada respuesta inmune no específica. Se ha observado una expansión selectiva de células T Vb2 y Vb8 a causa de la estimulación de un superantígeno, como las toxinas estafilocócicas y estreptocócicas (10).

PATOGENESIS

Un estímulo desconocido provoca en individuos genéticamente predispuestos una reacción inflamatoria que se inicia con la activación de células mononucleares y plaquetas que interactúan con las células endoteliales, con la subsiguiente expresión de moléculas de adhesión (2,3,5). La célula endotelial también produce MCP1 (proteína quimiotrayente del monocito) que los une a la pared. Las plaquetas se irán uniendo progresivamente a la pared del vaso. Las células inflamatorias atravesarán hasta la íntima del vaso donde liberarán moléculas proinflamatorias: IL 1, 6 y 8, TNF-alfa y metaloproteasas de la matriz (que producen daño en la pared arterial y por tanto favorecen la formación de aneurismas). Los neutrófilos liberan elastasa que daña la lámina elástica interna. Los macrófagos activados liberan la sintetasa inducida de NO (iNOS), con producción de NO. Las células plasmáticas infiltran la media y liberan IgA oligoclonal. La infiltración y proliferación de células musculares lisas engrosan la íntima (5).

Las lesiones arteriales que presentan los pacientes con enfermedad de Kawasaki tienen una progresión característica según la duración de la misma. Se clasifican en varios estadios, en los que según el tiempo transcurrido se produce una respuesta inflamatoria en las arterias coronarias y en los tejidos adyacentes (5) (ver cuadro 1).

Por la predilección de la enfermedad de Kawasaki en la formación de aneurismas y cambios

histopatológicos en la circulación coronaria, se considera esta enfermedad como la primera causa de cardiopatía adquirida en niños en los países en vía de desarrollo (8).

Cuadro 1. Lesiones arteriales de la enfermedad de Kawasaki

| Estadío | Duración | Enfermedades asociadas |
|---------|----------------|---|
| I | 0-9 días | Perivasculitis en las arterias de pequeño calibre Pericarditis Miocarditis Inflamación del sistema de conducción atrioventricular Endocarditis Valvulitis |
| II | 12-25 días | Panvasculitis característica de los vasos de mediano calibre Formación de aneurismas Trombosis de las arterias musculares Miocarditis Pericarditis Endocarditis con valvulitis |
| III | 28-31 días | Proliferación mio-intimal en las coronarias y en otras arterias de mediano calibre. Desaparición de la inflamación en la microvasculatura |
| IV | Más de 40 días | Cicatrización de las arterias estenosadas. |

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la enfermedad de Kawasaki es clínico y no existe un examen específico (1,5,8). Desde su descripción se establecieron criterios clínicos, posteriormente modificados, para ayudar al clínico en su diagnóstico. Los criterios clínicos no han permitido diagnosticar a todos los niños que podrían beneficiarse del tratamiento con inmunoglobulinas para evitar la aparición de aneurismas coronarios. La falta de una definición más sensible y específica sigue siendo uno de los problemas fundamentales para el clínico. Otros hallazgos clínicos y de laboratorio descritos pueden ayudar al diagnóstico, sobre todo en las formas incompletas o atípicas. Actualmente se utiliza la definición de un caso clínico creado por un sondeo epidemiológico en Japón para hacer el diagnóstico de la enfermedad (3).

El diagnóstico de la enfermedad típica o completa se realiza si el paciente presenta fiebre de al menos cinco días de duración y además tiene cuatro de los siguientes síntomas: 1. inyección conjuntival, 2. exantema polimorfo generalizado, 3. descamación, eritema y edema de palmas y plantas, 4. eritema orofaríngeo con agrietaciones en labios, lengua en frambuesa 5. linfadenopatías cervicales. El diagnóstico se debe realizar en el día cuatro de la enfermedad (ver cuadro 2) (1,3,8).

Usualmente estos hallazgos clínicos no aparecen al mismo tiempo. Se ha observado que durante la fase aguda (primeros 7 a 10 días) aparecen la mayoría de síntomas (1,11). La fase de convalecencia dura aproximadamente de 6-8

semanas, en la cual se da una resolución de los síntomas y normalización de los exámenes de laboratorio (2,8,11).

La enfermedad de Kawasaki es autolimitada. Los signos y síntomas evolucionan en los primeros 10 días de enfermedad, para desaparecer progresivamente en la mayoría de los niños, incluso en ausencia de tratamiento (1,2,8).

También existen unos criterios diagnósticos para una forma atípica de EK, también llamada incompleta (3) (ver cuadro 3). Las formas de enfermedad incompleta engloban a pacientes con fiebre de cinco días de evolución, al menos dos de los criterios clásicos de enfermedad de Kawasaki, sin otra explicación posible para la enfermedad, y hallazgos de laboratorio consistentes con inflamación sistémica.

Cuadro 2. Criterios diagnósticos de la enfermedad de Kawasaki completa o típica

| Criterio | Características |
|--|--|
| Inyección conjuntival | Bilateral Bulbar No purulenta Poco después de la aparición de la fiebre y se resuelve rápidamente |
| Exantema polimorfo generalizado | Aparece exantema eritematoso usualmente al día cinco de inicio de la fiebre, el rash toma varias formas, usualmente máculo-papular difuso En un estadio temprano se encuentra en la ingle En estadios más avanzados se encuentra en el tronco y las extremidades |
| Descamación, eritema y edema de palmas y plantas | Puede ser doloroso, ocurre en la fase aguda, puede ir acompañado de induración |
| Eritema orofaríngeo | Excoriaciones en labios Lengua en frambuesa Eritema difuso |
| Linfadenopatías cervicales | Unilateral Mayor de 1,5 cm |

Las formas incompletas de la enfermedad parecen ser más frecuentes en los niños más pequeños. La *American Heart Association* (AHA) establece que los pacientes con fiebre de cinco o más días de evolución y menos de cuatro criterios clínicos, pueden ser diagnosticados de enfermedad de Kawasaki cuando la alteración coronaria es detectada en la ecografía bidimensional o en la angiografía coronaria. La AHA estableció un algoritmo diagnóstico, basado en opinión de expertos, para el manejo de la enfermedad de Kawasaki incompleta (ver cuadro 3)

Los exámenes de laboratorio son considerados no solamente como buenas herramientas para

el diagnóstico (3). Es común encontrar leucocitosis, anemia, sedimentación y proteína C reactiva aumentadas (1). La bilirrubina sérica puede estar ligeramente aumentada (8). La leucocitosis es frecuente, con predominio de granulocitos y con formas inmaduras. Aproximadamente el 50 % de los pacientes tienen recuentos superiores a 15 000 /mm³. La leucopenia es rara. La anemia normocítica normocromica es frecuente. La trombopenia raramente se observa en la fase aguda de la enfermedad y puede ser un signo de una forma de presentación grave de la enfermedad. La trombocitosis aparece habitualmente en la segunda semana de la enfermedad, llegando a su pico en la tercera semana (media

700 000/mm³), con normalización progresiva en 4 a 8 semanas. La elevación de la velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva es casi una constante de la enfermedad.

Cuadro 3. Criterios diagnósticos para enfermedad de Kawasaki incompleta

| Criterios |
|--|
| Por lo menos dos de los criterios clínicos para EK completa o típica |
| Ausencia de otra alteración que pudiera producir la enfermedad |
| Exámenes de laboratorio consistentes con inflamación sistémica severa |
| Fiebre de por lo menos cinco días de duración |
| Ectasia de las arterias coronarias o disfunción del ventrículo izquierdo diagnosticados por ecocardiografía. |

Existe una elevación leve a moderada de las transaminasas en el 40 % de los pacientes. Se observa leve hiperbilirrubinemia en el 10 %. La elevación de la GGT se ha observado en aproximadamente el 67 % de los pacientes. La hipoalbuminemia es frecuente y se asocia a un curso más grave de la enfermedad.

En el 50 % de los niños con enfermedad de Kawasaki a los que se realizó una punción lumbar, se observó pleocitosis con predominio de mononucleares (27). Han sido cuantificados algunos marcadores inflamatorios que miden la severidad del cuadro clínico, pero no sirven como pruebas diagnósticas diferenciales, como la procalcitonina sérica, la interleuquina 18, el recuento total de leucocitos y la proteína C reactiva (1,12). Estos dos últimos suelen tener su pico en el sexto día desde la aparición de la fiebre (3). Los niveles de transaminasas séricas pueden estar elevadas, contrario a la albúmina sérica que suele estar disminuida (1). En el citológico de orina se puede encontrar piuria estéril, hasta el 33%, probablemente por uretritis (1). Otros exámenes diagnósticos predictores de las lesiones en las arterias coronarias y de aterosclerosis prematura están asociados a la activación prolongada de neutrófilos, como la elastasa neutrófila humana sérica, metaloproteinasas 2 y 9, gelatinasa neutrófila asociada a lipocalina, neopterina neutrófila y PCR (3,12).

La ecocardiografía es el examen ideal para el diagnóstico cardiovascular y las posibles complicaciones cardiacas subsecuentes (1). Se han utilizado otros exámenes como la radiografía simple de tórax, que comúnmente no muestra anomalías, y el electrocardiograma, que puede ser normal o demostrar taquicardia sinusal y cambios inespecíficos de las ondas T (1). También sirven la angiografía, resonancia magnética y tomografía para hacer un adecuado estudio de las complicaciones cardiacas (5). La angioresonancia ha probado ser una buena alternativa no invasiva, cuando la ecocardiografía transtorácica no es eficiente (13).

La EK se ha convertido en un dilema diagnóstico. La presentación clínica varía constantemente y también se ha podido observar que los síntomas se expresan en un amplio rango de tiempo y no se manifiestan todos juntos en un solo día (3). Otra de las razones para no elaborar un diagnóstico temprano reside en que no hay un examen de laboratorio específico para identificar los pacientes afectados (3,14). Al realizarse un diagnóstico tardío existe un riesgo importante de cardiopatía adquirida o muerte, si no se administra el tratamiento apropiado en el curso temprano de la enfermedad (14).

En un estudio realizado en ocho clínicas de Norteamérica (siete en Estados Unidos y una en

Canadá), se recolectaron varios datos de niños que durante dos años (diciembre del 2002 a diciembre del 2004) fueron tratados con inmunoglobulina intravenosa en estos hospitales (15). Los pacientes que cumplieron menos de cuatro criterios diagnósticos fueron tratados en un periodo de tiempo de $9,5 \pm 4,7$ días, los que cumplieron más de cuatro criterios en $7,3 \pm 3,3$ días, y los que cumplieron con criterios para una enfermedad de Kawasaki incompleta recibieron tratamiento después de 10 días. Se concluyó que los predictores para un diagnóstico tardío fueron: ser menor de seis meses de edad, completar menos de cuatro criterios diagnósticos principales y la distancia entre el lugar de residencia del paciente y el hospital tratante (15).

En otro estudio realizado en San Diego (California) se recolectaron todos los pacientes tratados en el Hospital Infantil de Rady en un período de 10 años (1991-2000). Los pacientes que tuvieron diagnóstico de aneurismas de las arterias coronarias fueron en total 21. Se demostró que la principal razón para desarrollar esta enfermedad fue la realización de un diagnóstico tardío, por las siguientes causas: falta de experiencia y de información del médico, que se ha asociado a múltiples visitas al centro médico y a manifestaciones incompletas de la enfermedad (14).

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Por lo general, todas las características clínicas de la enfermedad de Kawasaki no están presentes en el mismo momento; por esto, es necesario la vigilancia de signos y síntomas de aparición progresivo para realizar el diagnóstico. La fiebre se eleva rápidamente y es de patrón intermitente, con picos de temperatura mayores de 39°C y en muchas ocasiones mayor de 40°C . En ausencia de un tratamiento adecuado, la fiebre persiste durante aproximadamente 11 días, pero puede continuar durante tres a cuatro semanas y, en raras ocasiones, durante más tiempo. Con

el tratamiento apropiado la fiebre se resuelve usualmente en dos días (27). Aparte de los criterios diagnósticos de la enfermedad, los pacientes suelen presentar otros síntomas asociados: paciente con fiebre de al menos cinco días y menos de 4 criterios principales más alteración coronaria detectada en la ecocardiografía 2-D o angiografía o

- Fiebre de al menos de cinco días con cuatro o más criterios principales (El diagnóstico de debe realizar en el día cuatro de la enfermedad, clínicos con experiencia lo deben realizar antes de día cuatro de la enfermedad)
- Presencia de al menos cuatro criterios principales:
 - * Cambios en las extremidades
 - Agudo: eritema de palmas, plantas, edema de manos, pies
 - Subaguda: descamación periungual en los dedos de las manos, en los dedos de los pies en las semanas 2 y 3 de la enfermedad
 - * Exantema polimorfo
 - * Inyección de conjuntival bilateral sin exudado
 - * Alteración en los labios (eritema, grietas) y la cavidad oral: lengua en fresa eritema difuso de la mucosa oral y faríngea
 - * Linfadenopatía cervical ($> 1,5$ cm de diámetro), suele ser unilateral

Descartar diagnósticos diferenciales

Otros hallazgos

- Cardiovasculares: ICC, miocarditis, pericarditis, insuficiencia valvular, anomalías de las arterias coronarias, aneurismas de las arterias de tamaño mediano no coronarias. El fenómeno de Raynaud periférico gangrena sistema.
- Músculo esquelético: artritis, artralgia.
- Tracto gastrointestinal: diarrea, vómitos, dolor abdominal, disfunción hepática, *Hidrops* de la vesícula biliar.
- Sistema nervioso central: irritabilidad extrema, meningitis aséptica, pérdida auditiva neurosensorial.

- Sistema genitourinario: uretritis / meatitis
- Otros: eritema, induración en sitio de inoculación del bacilo de Calmette-Guerin (BCG), uveítis anterior (leve), descamación en la ingle.

Hallazgos de laboratorio en EK aguda:

- Leucocitosis con neutrofilia y formas inmaduras
- Aumento de la velocidad de sedimentación globular
- Aumento de la proteína C reactiva
- Anemia
- Alteraciones de los lípidos plasmáticos
- Hipoalbuminemia
- Hiponatremia
- Trombocitosis después de la semana uno (ocasionalmente trombocitopenia, PTI)
- Piuria estéril
- Elevación de transaminasas séricas
- Elevación de gamma glutamil transpeptidasa sérica
- Pleocitosis en LCR
- Leucocitosis en el líquido sinovial

En el sistema nervioso central pueden presentar meningismo, importante irritabilidad, hipoacusia neurosensorial transitoria, meningitis aséptica (encontrada en 25 % de los pacientes) y pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo (8).

Algunos pacientes presentaron uveítis anterior (8). Puede haber complicaciones neurológicas en menos del 1 % de los pacientes que incluyen, parálisis del séptimo par craneano, convulsiones, ataxia, encefalopatía, hemiplejía e infarto cerebral (2). Las manifestaciones cardiovasculares son predominantes en la fase aguda de la enfermedad y son la principal causa de morbilidad y mortalidad a largo plazo de la Enfermedad de Kawasaki (27). Se caracteriza por haber taquicardia, ritmo en galope, miocarditis, derrame pericárdico, insuficiencia aórtica, insuficiencia

mitral, anomalías en la conducción, ectasia de las arterias coronarias e infarto miocárdico (8).

En el sistema gastrointestinal son característicos el vómito, la diarrea, pancreatitis, infarto esplénico, obstrucción intestinal, intususcepción, pseudo-obstrucción intestinal, ascitis, colangitis, *hydrops* e hiperbilirrubinemia (2,8).

En el sistema genitourinario se presenta priapismo, epididimitis, orquitis, cistitis, prostatitis, falla renal aguda, nefritis intersticial y síndrome nefrótico (2).

En el sistema músculo esquelético puede haber artritis aséptica, sacroileitis, miositis y necrosis avascular de la cabeza del fémur y artralgiás (2,8).

Los cambios en las extremidades aparecen del primer al quinto día del inicio de la fiebre, pueden ser *agudos*: eritema de palmas y plantas; edema de pies y manos, que pueden ser dolorosos; o *subagudos*: descamación periungueal de dedos de las manos y de los pies en segunda y tercera semana, que puede extenderse a las palmas y las plantas. Aproximadamente de uno a dos meses tras iniciarse la fiebre aparecen surcos transversos profundos en las uñas (líneas de Beau) (1,2,8).

COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES

La EK es la primera causa de cardiopatía adquirida en niños en Norteamérica y Japón (3). Las dos secuelas más comunes son los aneurismas coronarios y el infarto del miocardio. Otras complicaciones incluyen miocarditis, derrame pericárdico con pericarditis, valvulitis mitral y estenosis de las arterias coronarias (2,3). Los aneurismas coronarios ocurren del 20 al 25 % en todos los pacientes que no reciben tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (2).

Se han descrito casos donde hay manifestaciones cardiacas tardías de la enfermedad en algunos adultos jóvenes sin factores de riesgo de importancia y con diagnóstico de aneurismas en las arterias coronarias, quienes han tenido antecedentes personales de hospitalización por fiebre, *ras*hí y linfadenopatía, lo cual podría estar asociado a EK o a su forma incompleta (2,3,16). Existen numerosos factores de riesgo relacionados con la formación de aneurismas coronarios que determinan el pronóstico de los pacientes que los reportan (3,17) (ver cuadro 4).

La duración de la fiebre, que posiblemente refleje la instauración de la vasculitis, se ha asociado con lesión coronaria. Los autores, generalmente, observan mayores complicaciones coronarias cuando la fiebre sobrepasa los siete días.

Harada y colaboradores establecieron unos criterios para determinar el riesgo de lesión coronaria en pacientes con enfermedad de Kawasaki, basados en una leucocitosis mayor de 12 000/mm³, plaquetas menor de 350 000/mm³, PCR mayor de 3 mg/dl, hematocrito menor de 35 %, albúmina menor de 3,5 g/dl, edad menor de 12 meses y sexo masculino.

Para otros autores la elevación de las transaminasas también sería un factor de riesgo. Kobayashi y cols. observaron que los pacientes menores de 12 meses, con cuatro días de fiebre o menos al diagnóstico, neutrofilia mayor de 80%, natremia menor de 134, PCR mayor de 10 mg/dl, AST mayor de 100 UI/L o conteo de plaquetas menor de 300 000/mm³, al momento del diagnóstico tenían mayor riesgo de no respuesta inicial al tratamiento con IGIV.

Cuadro 4. Factores de riesgo para el desarrollo de aneurismas coronarios

| Factor de riesgo |
|--|
| Fiebre refractaria a pesar de la administración de inmunoglobulina intravenosa |
| Altas concentraciones de proteína C reactiva |
| Leucocitosis con predominio de neutrófilos o de bandas |
| Trombocitopenia |
| Hemoglobina sérica disminuida |
| Albúmina sérica disminuida |
| Hipokalemia |
| Hiponatremia |
| Aumento de los niveles séricos de interleuquina 6 y 8 |
| Disminución en los niveles de Ig M |
| Aumento en la relación entre el factor de crecimiento endotelial vascular y la endostatina |
| No haber recibido un tratamiento oportuno |
| Pacientes menores de un año |
| Sexo masculino |

Los métodos diagnósticos que se utilizan para evidenciar enfermedad cardiaca incluyen ecocardiografía, angiografía, resonancia magnética y tomografía (3). La ecocardiografía es el examen ideal para el diagnóstico de anomalías cardiacas y debe ser realizado al momento del diagnóstico y después de dos a seis semanas, pues

la mayoría de aneurismas coronarios aparecen entre la semana tres a la seis de la fase aguda de la enfermedad (2,3).

Por medio de estos métodos diagnósticos se ha podido observar el compromiso de las arterias coronarias. Éste es mayor en la arteria corona-

ria izquierda, que en la derecha, aunque el compromiso de ambas arterias también es común (2). Actualmente se utiliza la clasificación Z- score para clasificar el tamaño de los aneurismas coronarios, pues evalúa las dimensiones de las arterias coronarias, ajustada por superficie corporal, para proporcionar una evaluación más precisa del tamaño de la arteria coronaria proximal derecha y la arteria coronaria descendente anterior, en comparación con la población (27).

TRATAMIENTO

La terapia principal en la enfermedad es la inmunoglobulina intravenosa (IGIV) (3). Se ha demostrado que, junto con la administración de ácido acetil salicílico (AAS), disminuye la duración total de los síntomas clínicos y la frecuencia de aneurismas coronarios. Los pacientes que reciben tratamiento en los primeros siete días de la enfermedad tienen una respuesta favorable, y la no respuesta al tratamiento debe considerarse de mal pronóstico y de aumento en la posibilidad de formación de aneurismas coronarios (3).

El mecanismo de acción de la inmunoglobulina intravenosa es desconocido, pero se ha asociado a la supresión de la activación de monocitos y macrófagos, estimulación de las receptores de inhibición de la respuesta inmune y el bloqueo de la interacción entre el endotelio y las células T *natural killers* (3).

En un estudio realizado en Japón se demostró que la inmunoglobulina intravenosa reduce el estrés oxidativo que se produce en los vasos sanguíneos en la fase aguda de la EK (18). El estrés oxidativo se cuantificó con la medición de isoprostaglandina-8 F2 α (8-iso-PG) en orina, que es un conocido marcador de la peroxidación de lípidos y un marcador específico de injuria oxidativa en vasculitis. Se encontró que los niveles de 8-iso-PG estaban elevados en los pacientes con EK con respecto a los pacientes

sanos y se observó una disminución de estos niveles después de la administración de IVIG, que demuestra su función anti-oxidativa (18).

La terapia administrada de inmunoglobulina intravenosa es una dosis única de 2 g/kg en infusión durante 10 a 12 horas; otras pautas de administración no son actualmente recomendadas (3). Se recomienda administrar la dosis entre el quinto y séptimo día de enfermedad, preferiblemente siempre antes del décimo día. Se recomienda administrar la IGIV pasados los 10 días de enfermedad si persiste la fiebre o hay evidencia de inflamación sistémica. Una segunda dosis de IVIG debe ser administrada a las 36-48 horas en pacientes que no muestran una mejoría clínica (1). Si la segunda dosis muestra ser inefectiva, se debe considerar administrar una tercera dosis junto con metilprednisolona a dosis de 30 mg/kg una vez al día por 1 - 3 días (1-3). Un reciente estudio muestra buenos resultados en los pacientes con enfermedad de Kawasaki con alto riesgo de lesión coronaria, cuando se combina la IGIV con prednisolona a 2 mg/kg mantenida hasta que la PCR se normalizase (26).

En casos refractarios se ha administrado ciclofosfamida, metotrexate, ciclosporinas, plasmáferesis, anticuerpos monoclonales contra el factor de necrosis tumoral A (3). Estos últimos se han utilizado como terapia adicional y han logrado disminuir la duración de la fiebre, mejorar los parámetros inflamatorios de los exámenes de laboratorio y disminuir las citoquinas proinflamatorias (2,3).

El ácido acetil salicílico se recomienda habitualmente en asociación a la IGIV, y a demostrado mejorar los síntomas en la enfermedad de Kawasaki, pues suprime la inflamación e inhibe la agregación plaquetaria. Inicialmente se administra a 80-100 mg/kg/día, dividido en cuatro dosis, y se mantiene esta pauta hasta que el paciente permanece, al menos, 48h afebril. Entonces se cambia a dosis antitrombóticas a 3-5 mg/kg una vez en el día y se mantiene hasta resolverse los aneurismas (2).

La terapia en las enfermedades cardiovasculares debe ser enfocada en la prevención de trombosis y estenosis. Como ya se mencionó, el uso de AAS a bajas dosis es la terapia ideal para los aneurismas en los vasos de pequeño y medio calibre, junto con clopidogrel o ticlopidina (2,3,8). Cuando los aneurismas son grandes y de expansión rápida puede haber un alto riesgo de trombosis, por lo que deben ser manejados con heparina intravenosa y para el tratamiento a largo plazo deben ser manejados con warfarina (22-25).

CONCLUSIÓN

La enfermedad de Kawasaki es una enfermedad de distribución mundial y afecta particularmente a lactantes y preescolares principalmente. Es importante conocer su forma de presentación, manifestaciones clínicas y complicaciones, para que haga parte de los diagnósticos diferenciales, y así poder llevar a cabo un tratamiento oportuno y adecuado, evitando así posibles complicaciones.

REFERENCIAS

1. Satou GM, Giamelli J, Gewitz MH. Kawasaki disease: diagnosis, management, and long-term implications. *Cardiol Rev* 2007;15:163-169.
2. Chung CJ, Stein L. Kawasaki disease: a review. *Radiology* 1998;208:25-33.
3. Pinna GS, Kafetzis DA, Tselkas OI, Skevaki CL. Kawasaki disease: an overview. *Curr Opin Infect Dis* 2008; 21: 263-270.
4. Tsuji T, Suzuki J, Shimamoto R, Yamazaki T, Ohomoto Y, Iwasawa K, et al. Morbidity prevalence rate of Kawasaki disease assessed by single cross-sectional history-taking. *Int Heart J* 2007; 48: 615-621.
5. Burns JC, Kushner HI, Bastian JF, Shike H, Shimizu C, Matsubara T, Turner CL, et al. Kawasaki disease: A brief history. *Pediatrics* 2000; 106: E27.
6. Holman RC, Belay ED, Christensen KY, Folke- ma AM, Steiner CA, Schonberger LB. Hospitalizations for Kawasaki Syndrome among children in the United States, 1997-2007. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29: 483-8.
7. Hua W, Izurieta HS, Slade B, Belay ED, Haber P, Tiernan R, et al. Kawasaki disease after vaccination: reports to the vaccine adverse event reporting system 1990-2007. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: 943-947.
8. Bradley DJ, Glode MP. Kawasaki disease. The mystery continues. *West J Med* 1998; 168: 23-29.
9. Kushner HI, Bastian JF, Turner CL, Burns JC. The two emergencies of Kawasaki syndrome and the implications for the developing world. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 377-383.
10. Rowley AH, Shulman ST. New developments in the search for the etiologic agent of Kawasaki disease. *Curr Opin Pediatr* 2007; 19: 71-74.
11. Rozo JC, Jefferies JL, Eidem BW, Cook PJ. Kawasaki disease in the adult: a case report and review of the literature. *Tex Heart Inst J* 2004; 31: 160-164.
12. Mitani Y, Sawada H, Hayakawa H, Aoki K, Ohashi H, Matsumura M, et al. Elevated levels of high-sensitivity C-reactive protein and serum amyloid-A late after Kawasaki disease: association between inflammation and late coronary sequelae in Kawasaki disease. *Circulation* 2005; 111: 38-43.

13. Greil GF, Stuber M, Botnar RM, Kissinger KV, Geva T, Newburger JW, et al. Coronary magnetic resonance angiography in adolescents and young adults with kawasaki disease. *Circulation* 2002; 105: 908-911.
14. Wilder MS, Palinkas LA, Kao AS, Bastian JF, Turner CL, Burns JC. Delayed diagnosis by physicians contributes to the development of coronary artery aneurysms in children with Kawasaki syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 256-260.
15. Minich LL, Sleeper LA, Atz AM, McCrindle BW, Lu M, Colan SD, et al. Delayed diagnosis of Kawasaki disease: what are the risk factors? *Pediatrics* 2007; 120: e1434-40.
16. Sivalingam SK, Parthasarathy HK, Choong CK, Freeman LJ. Severe triple vessel coronary artery disease and aneurysms in a young white man: disease progression of childhood Kawasaki disease. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2009; 10: 170-173.
17. McCrindle BW, Li JS, Minich LL, Colan SD, Atz AM, Takahashi M, et al. Coronary artery involvement in children with Kawasaki disease: risk factors from analysis of serial normalized measurements. *Circulation* 2007; 116: 174-179.
18. Takatsuki S, Ito Y, Takeuchi D, Hoshida H, Nakayama T, Matsuura H, et al. IVIG reduced vascular oxidative stress in patients with Kawasaki disease. *Circ J* 2009; 73: 1315-1318.
19. Newburger JW, Sleeper LA, McCrindle BW, Minich LL, Gersony W, Vetter VL, et al. Randomized trial of pulsed corticosteroid therapy for primary treatment of Kawasaki disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 663-675.
20. Harnden A, Mayon-White R, Perera R, Yeates D, Goldacre M, Burgner D. Kawasaki disease in England: ethnicity, deprivation, and respiratory pathogens. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: 21-24.
21. Kuijpers TW, Biezeveld M, Achterhuis A, Kuijpers I, Lam J, Hack CE, et al. Longstanding obliterative panarteritis in Kawasaki disease: lack of cyclosporin A effect. *Pediatrics* 2003; 112: 986-992.
22. Wolff AE, Hansen KE, Zakowski L. Acute Kawasaki disease: not just for kids. *J Gen Intern Med* 2007; 22: 681-684.
23. Suda K, Kudo Y, Higaki T, Nomura Y, Miura M, Matsumura M, et al. Multicenter and retrospective case study of warfarin and aspirin combination therapy in patients with giant coronary aneurysms caused by Kawasaki disease. *Circ J* 2009; 73: 1319-1323.
24. Parra-Moronatti P, Rivera-Rodríguez L, Yamazaki-Nakashimada MA, Nava-García F, Rodríguez-Álvarez J, Bolaños-Reye R. Refractory, incomplete and atypical Kawasaki disease. Case report and review of the literature. *Arch Cardiol Mex.* 2011 Jul-Sep;8:221-7.
25. Burgner D, Carter K, Webster R, Kuijpers TW. Kawasaki disease, childhood allergy and the hygiene hypothesis. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22:751
26. Kobayashi T, Saji T, Takeuchi K, Nakamura T, Arakawa H, Kato T, et al. Efficacy of immunoglobulin plus prednisolone for prevention of coronary artery abnormalities in severe Kawasaki disease (RAISE study): a randomised, open-label, blinded-endpoints trial. *Lancet* 2012;379:1613-20.
27. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY 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. *Circulation.* 2004;110:2747-2771.