

## **Trabajo de revisión**

Hospital Pediátrico Universitario "Pedro Soto Alba". Moa

## **Enfermedad de Kawasaki.**

### **Kawasaki Disease.**

*Alexander Torres Molina<sup>1</sup>, Osvaldo Urrutia Mora<sup>2</sup>, Luis Ángel Osorio Gongora<sup>3</sup>, Mirtha Ramírez Estupiñan<sup>4</sup>, Edelmis Pérez Salomon<sup>5</sup>.*

1 Especialista de Primer Grado en Pediatría. Profesor instructor. Jefe del Servicio de Infecciones Respiratorias Agudas, Hospital Pediátrico "Pedro Soto Alba". Moa. Holguín

2 Especialista de Primer Grado en Pediatría, Especialista de Primer Grado en Terapia Intensiva y Emergencia Médica. Profesor instructor. Vicedirector Docente Hospital Pediátrico Universitario Pedro Soto Alba. Moa

3 Especialista de Primer Grado en Pediatría. Diplomado en Cardiopediatría, Profesor instructor. Jefe del Servicio de Clínicas Pediátricas, Hospital Pediátrico "Pedro Soto Alba". Moa. Holguín

4 Especialista de Primer Grado en Pediatría. Profesor instructor. Metodóloga Municipal de Estudiantes de Medicina.

5 Especialista de Primer Grado en Pediatría. Diplomado en Terapia Intensiva Pediátrica. Profesor instructor.

## **RESUMEN**

La enfermedad de Kawasaki es una arteritis sistémica considerada un trastorno emergente a nivel mundial. No se ha podido definir una causa, apuntando las principales hipótesis hacia el grupo de enfermedades desencadenadas por superantígenos, los cuales estimulan una vía anómala de la respuesta inmune. Las evidencias clínicas, epidemiológicas e inmunológicas actuales sugieren que antígenos y toxinas bacterianas actúan como superantígenos estimulando grandes colonias de

linfocitos T. La incapacidad para recuperar un agente infeccioso específico y las evidencias anatomopatológicas y de laboratorio tienden a situar a la enfermedad de Kawasaki dentro de las autoinmunes. La inexistencia de un marcador biológico para su diagnóstico determina que éste se base en criterios clínicos. Uno de los principales problemas actuales es la demora su diagnóstico, lo que ocasiona tardanza en el tratamiento específico y mayor riesgo de aparición de las alteraciones coronarias, principal complicación y causa de muerte. No existen medidas encaminadas al pesquiasaje y notificación de los pacientes en la mayoría de los países lo cual se considera la principal causa de subregistro a nivel mundial. El tratamiento precoz con altas dosis de inmunoglobulina intravenosa asociado al ácido acetil salicílico es efectivo en la mayoría de los enfermos cuando se aplica en los primeros diez días de la evolución de la enfermedad siendo su contribución principal la reducción significativa de la incidencia de aneurismas coronarias.

*Palabras clave:* enfermedad de Kawasaki, comportamiento epidemiológico, diagnóstico, tratamiento.

## **ABSTRACT**

Kawasaki disease is a worldwide systematic coronary alteration. A cause has not been defined, and the main hypothesis is in the group of unchained illnesses by superantigenous that stimulate an anomalous path of immune answer. The clinical, epidemiological and immunological evidences suggest that antigens and bacterial toxins act as superantigenous stimulating big colonies of T lymphocytes. The incapacity to recover a specific infectious agent and the anatomopathological and lab evidences tend to situate EK into the autoimmune sicknesses. The non existence of a biological marker for the sickness diagnosis determines that it is based on clinical criteria. One of the main existing problems is the delay in the sickness diagnosis, causing delay in the specific treatment and bigger risk of appearance of coronary alterations, main complication and cause of death. There are no measures for the investigation and notification of cases in most of the countries that consider the main cause of sub record worldwide. The early detection treatment with high doses of intravenous immunoglobulin to high doses associated to acetyl acid is effective in most of the cases when applied in the first ten

days of the sickness evolution where the main contribution is in remarkable reduction of coronary aneurism incidences.

*Key words:* Kawasaki disease, epidemiological behavior, diagnosis, treatment

## **INTRODUCCIÓN**

La vasculitis es un proceso clínico patológico caracterizado por inflamación y necrosis de los vasos sanguíneos, provocando isquemia distal a la lesión en los órganos y territorios irrigados por estos vasos. Puede afectar vasos de cualquier calibre, incluidos los capilares, vénulas y arteriolas, así como arterias musculares de pequeño, mediano y gran calibre<sup>1, 2, 3</sup>.

Para los clínicos, una de las clasificaciones más extendidas, ha sido la propuesta por Fauci, que atiende fundamentalmente a criterios clínico-patológicos. En el año 1952, Zeek propuso la primera clasificación de las vasculitis, que se basaba en la clínica y sus características patológicas, tipo y calibre de los vasos afectados. Antes que Zeek realizase esta clasificación, todas las vasculitis eran consideradas como periarteritis nudosa.<sup>1</sup>

En el año 1992 se reunieron en Chapel Hill, Carolina del Norte, un Comité de Expertos formado por clínicos y patólogos, procedentes de seis países, con objeto de consensuar una denominación común para las vasculitis sistémicas, en función del tamaño del vaso afectado. El motivo principal fue tratar de estandarizar las definiciones y los términos diagnósticos que hasta entonces se venían aplicando a las vasculitis. La clasificación que de allí surgió reúne las vasculitis en tres grandes grupos: vasculitis de vasos grandes, de vasos de tamaño mediano y de vasos de pequeño tamaño.<sup>1, 2</sup>

La enfermedad de Kawasaki (EK) es una arteritis sistémica, conocida también como síndrome febril mucocutáneo, descrita por primera vez en Japón en 1967, por el Dr. Tomisaku Kawasaki, el cual ha encabezado los simposios internacionales celebrados hasta la actualidad sobre el tema, despertando un gran interés en el colegio médico internacional, donde se congregaron las autoridades mundiales en el tema<sup>2, 3, 4, 5</sup>

Se clasifica por sus manifestaciones clínicas y características patológicas como una vasculitis de mediano calibre, considerándose actualmente la primera causa de carditis y vasculitis en el niño, en el adulto joven y para muchos como una enfermedad emergente y no recibe la atención por parte de las autoridades sanitarias de muchos países que requiere a pesar de su alta mortalidad y secuelas permanentes.

## **DESARROLLO**

Desde su descripción inicial y hasta la fecha a pesar de ser objeto de continua observación clínica y de laboratorio la EK se mantiene dentro del grupo de enfermedades de etiología no precisada<sup>5,6</sup>.

Recientemente se ha relacionado con un nuevo grupo de enfermedades desencadenadas por superantígenos, los que actúan mediante la estimulación de una vía anómala de la respuesta inmune, no descartándose la predisposición genética como una de las bases de su etiopatogenia<sup>7,8,9</sup>.

Las teorías que explican la existencia de un agente infeccioso o sus antígenos como causante de la enfermedad tiene varios fundamentos que se basan en aspectos clínicos (similitud con ciertos exantemas infecciosos), epidemiológicos (predominio de ocurrencia invierno-primavera), la escasa incidencia en mayores de 5 años relacionado con la inmunidad adquirida por infección asintomática y las recurrencias infrecuentes por inmunidad adquirida. Sin embargo, hasta ahora no se ha podido relacionar causalmente a ningún patógeno específico<sup>7, 9, 10, 11,12</sup>.

Las hipótesis que asocian la enfermedad con toxinas bacterianas plantean que estas actúan como superantígenos, estimulando intensamente la cadena lateral V de los receptores de grandes colonias de linfocitos T (LT), lo que provocaría la expresión de segmentos génicos variables de receptores de células T. Como consecuencia se produciría una proliferación y expansión masiva de LT que da paso a la producción de citoquinas proinflamatorias<sup>13, 14,15</sup>. El aumento selectivo de LT  $V_{\text{beta}} 2^+$  y  $V_{\text{beta}} 8^+$  en sangre periférica junto con el aumento de LT  $V_{\text{beta}} 2^+$  en el intestino delgado, miocardio y coronarias, han entregado evidencias indirectas del papel de estos superantígenos en la patogenia de EK<sup>16, 17,18</sup>.

Estas toxinas pueden ser producidas por ciertas cepas de staphylococcus Aureus o streptococcus Pyogenes con propiedades de superantígenos las cuales facilitarían el reconocimiento de antígenos endoteliales y la subsiguiente formación de anticuerpos IgM dirigidos contra las células endoteliales de los vasos sanguíneos (Anticuerpos antiendotelio) <sup>12,13,18</sup>.

La liberación de citoquinas produce una inflamación vascular (vasculitis) generalizada, que se han podido describir detalladamente gracias a estudios anátomo-patológicos realizados a muestras obtenidas de los órganos durante las autopsias de los niños que han fallecido por las complicaciones propias de la enfermedad y de diferentes tejidos mediante biopsias en el curso agudo <sup>12,15,16,17</sup>.

Las biopsias de piel observadas con microscopia óptica, muestran cambios inespecíficos como edema, dilatación de los vasos pequeños y discreto infiltrado mononuclear y a la microscopia electrónica ligeros cambios degenerativos endoteliales, lo cual evidencia que los vasos pequeños son escasamente dañados por el proceso vasculítico <sup>16, 20,21</sup>.

Las biopsias ganglionares muestran una hiperplasia del endotelio de las vénulas post-capilares que se asocia con una hiperplasia reticulocitaria. El estudio del tejido hepático ha mostrado infiltrado por neutrófilos a nivel portal con degeneración y edema del epitelio de los conductillos biliares, a nivel intestinal se ha podido observar además un aumento de CD4+ y proliferación de células epiteliales. Estos resultados revelan que el proceso inflamatorio tiene un comportamiento variable en dependencia del órgano o tejido afectado y es más severo el daño en órganos profundos <sup>20,21</sup>.

Las biopsias de ventrículo derecho realizadas a más de 200 niños en un intervalo de tiempo que incluye de 2 meses a 11 años luego de padecer la EK, mostraron alteraciones en los miocitos con desorganización, ramificación anormal e hipertrofia. Es necesario destacar que el grado de lesión miocárdica no se relacionó con la severidad de la enfermedad aguda o el desarrollo de anomalías coronarias <sup>15,20,21</sup>.

El examen histológico de arterias de calibre mediano como las coronarias, hepática, renal, ilíaca interna, esplácnico y bronquial muestra cambios acentuados a lo largo de todo su trayecto. El daño vascular inicialmente se observa en la íntima caracterizándose por acumulación de células mononucleares, engrosamiento e infiltrado linfocítico,

fundamentalmente en su cara luminal y puede progresar hasta la necrosis fibrinoide. Al mismo tiempo en la adventicia se produce un infiltrado inflamatorio mixto que avanza hacia la íntima ocasionando edema y disrupción de la media. Finalmente, puede haber trombosis y dilatación aneurismática. En un mismo vaso se pueden apreciar lesiones en diferentes etapas de evolución coincidiendo con la intensidad del fenómeno inflamatorio<sup>15, 20,21</sup>.

El papel de otros mediadores como selectinas, moléculas de adhesión con expresión en el endotelio, leucocitos y plaquetas está siendo investigado activamente. Los datos obtenidos últimamente en Japón ponen énfasis en el factor vascular de crecimiento endotelial (VEGF), una citoquina multifuncional que tiene un papel activo en la angiogénesis y la permeabilidad vascular interactuando con las tirosinoquinasas endoteliales. Los investigadores han demostrado un nivel elevado de VEGF en el plasma y en el tejido cardíaco durante la fase aguda de la enfermedad<sup>21</sup>.

También se ha estudiado la relación de estos y otros factores con la administración de inmunoglobulina intravenosa (IGIV) y se ha podido precisar un descenso generalizado de los niveles de estos factores luego de la administración de IGIV a dosis inmunosupresoras.

Por otro lado, la incapacidad de recuperar un agente infeccioso en forma consistente, las evidencias anátomo-patológicas y de laboratorio que pueden estar en relación con la activación de la inmunidad celular y humoral tienden a poner a EK en la categoría de una enfermedad autoinmune<sup>22</sup>.

Al no confirmarse la expresión de los LT antes mencionados se ha postulado que ciertos antígenos convencionales más que los superantígenos estarían involucrados en la causa de la EK.

Consideramos que la hipótesis de los superantígenos como factor desencadenante de EK deberá ser confirmada en el futuro antes de su aceptación la cual no deja de ser seductora al explicar los hechos clínicos y epidemiológicos de EK junto con las alteraciones inmunológicas que caracterizan a la enfermedad.

Todos los autores concuerdan en la existencia de un subregistro de casos, determinado por la no existencia de normas para el pesquisaje y notificación de la enfermedad a nivel internacional. Esto sumado a la poca experiencia del personal médico en relación

con el diagnóstico ha ocasionado que los datos estadísticos relacionados con la incidencia y prevalencia no son confiables en la mayoría de los países. La no existencia de una forma de prevenir la enfermedad a pesar de existir un mayor conocimiento de la etiopatogenia de la misma, es un factor determinante en el aumento de la incidencia a nivel mundial <sup>22, 23,24</sup>.

Actualmente se han adoptado un grupo de medidas encaminadas al pesquisaje y notificación de los casos en un grupo importante de países con el objetivo de evitar el retardo en el diagnóstico y por tanto de la aplicación del tratamiento adecuado, lo cual continúa siendo un problema en diferentes partes del mundo <sup>22</sup>.

En Japón, donde se observa la más alta incidencia, 108/100 000 niños menores de 5 años en 2000, el diagnóstico es buscado afanosamente debido a una mayor susceptibilidad de los niños japoneses. Estos datos contrastan con los del mundo occidental donde la expresión de la enfermedad es menos frecuente, lo cual posiblemente responda más a subregistros clínicos que a la incidencia real<sup>22</sup>.

En los Estados Unidos, esta enfermedad es la principal causa de cardiopatía adquirida en los niños, afecta a más de 4,000 de ellos cada año y el 80% de los pacientes son menores de 5 años, se expresa en 19 de cada 100.000 niños, llamando la atención que instituciones como el Centers for Disease Control (CDC) mantenga solo una vigilancia pasiva de la enfermedad <sup>23,24</sup>.

El sistema de salud en EE.UU. y en general la medicina occidental no ha tenido la misma reacción frente a esta enfermedad que la producida frente a otros problemas emergentes, siendo una de las de las posibles causas la diversidad y complejidad de las expresiones clínicas de la EK.

En Chile se ha establecido un método de notificación de EK adecuado a su sistema nacional de servicios de salud, pudiendo así construir una base de datos importantes para la pediatría y la medicina del adulto, teniendo en cuenta que EK es actualmente la primera causa de cardiopatía adquirida, luego de la importante reducción de la enfermedad reumática. Hasta el año 2004, se pudo estimar una incidencia de 5/100 000 niños menores de 5 años <sup>24, 25, 26,27</sup>.

En Cuba no se han realizado estimados epidemiológicos relacionados con la incidencia de la enfermedad, solo se conocen los casos informados por registros estadísticos de

instituciones aisladas, las cuales notifican los casos diagnosticados, no existiendo un programa que permita la búsqueda activa de los signos clínicos de la enfermedad. En nuestro centro (Hospital Pediátrico Universitario "Pedro Soto Alba" de Moa) se diagnosticaron hace dos años dos casos de EK lo cual nos motivo a una revisión exhaustiva de la bibliográfica publicada en nuestro país, donde pudimos comprobar que a pesar de considerarse una enfermedad emergente a nivel mundial no contamos con un sistema de notificación y pesquisaje de la enfermedad por lo que es muy posible que exista un sub-registro, determinado por las posibles presentaciones atípicas y la escasa información sobre el tema.

Los datos estadísticos internacionales revelan que el 50% de los enfermos tiene lugar antes de los 2 años, 80% antes de los 4 años y es excepcional por encima de los 12 años. El pico de edad se encuentra en torno a los 18 meses y la mortalidad es mayor en edades más tempranas; siendo del 4% en la lactancia y menos del 1% a partir del primer año de vida. Es reconocida la mayor incidencia en varones sobre hembras en proporción de 1,5: 1 <sup>24, 25,26</sup>.

Un dilema central para el pediatra es la inexistencia de un marcador biológico que permita un diagnóstico seguro de EK, la posibilidad de graves consecuencias si éste no se plantea de manera oportuna y si el tratamiento no se realiza precozmente en el curso de la enfermedad.

El diagnóstico se fundamenta en un asociación de signos y síntomas agrupados según criterios clínicos. <sup>28,29</sup>

Los criterios diagnósticos de la enfermedad presentan pequeñas diferencias según los diferentes autores. Clásicamente la enfermedad fue definida por Kawasaki y colaboradores, como <sup>1, 2, 3, 4,5</sup>:

- Fiebre de al menos cinco días de duración ( más la presencia de al menos cuatro de los cinco criterios siguientes)
- Inyección conjuntival
- Alteraciones de la boca (labios enrojecidos y agrietados, lengua aframbuesada y exantema)
- Alteración de manos y pies (eritema palmo plantar, edema duro de pies y manos y descamación subungueal).



- Exantemas polimorfos.
- Adenopatía superior a 1,5 cm.

La necesidad de un diagnóstico por criterio clínico, la ausencia de un marcador biológico que permita confirmar la enfermedad y el elevado porcentaje de presentaciones cardiacas, convierten a la enfermedad de Kawasaki en una entidad de extraordinaria importancia para el Pediatra. Este necesita conocer perfectamente la enfermedad, sus peculiaridades clínicas y su diagnóstico diferencial <sup>1, 2, 24,23</sup>.

Por la sucesión de los síntomas, la enfermedad de Kawasaki se presenta más como una película que como una fotografía, lo que unido a lo inespecífico de su comportamiento clínico, trae consigo confusiones en su diagnóstico, sin embargo este debe estar presente en el diagnóstico diferencial de cualquier exantema febril<sup>4</sup>.

Los síntomas más importantes son la fiebre, el exantema y lesiones de la cavidad oral. En una revisión realizada sobre los 238 casos publicados en revistas españolas, pudimos constatar que la fiebre, las lesiones orales, los exantemas, la hiperemia conjuntival, adenopatía unilateral o poliadenopatía se presentaron en el 94%, 91%, 91%, 78% y 67%, respectivamente.<sup>17,21,22</sup>

La fiebre suele ser el primer síntoma, aunque su duración debe ser de cinco días, para algunos autores esto no es obligado ni excluyente para diagnóstico. Sobre la fiebre gira el diagnóstico y frecuentemente el pronóstico, ya que su intensidad y duración suelen ir unidas a la gravedad del cuadro y la presencia de lesiones coronarias. Además, el tratamiento debe instaurarse antes que el enfermo quede apirético o en los primeros 10 días de evolución febril, este es el período en que se previene la coronariopatía con la terapéutica adecuada <sup>25, 26, 27,28</sup>.

El exantema: es muy variado, polimorfo y cambiante. Las dos formas más habituales son las pseudourticariana y las pseudosarampionosa. Se debe pensar en esta enfermedad ante cualquier exantema no completamente caracterizado con distribuciones extrañas y caprichosas. Las lesiones vesiculosas o ampollosas obligan a descartar el diagnóstico<sup>4, 5</sup>.

La alteración de la mucosa bucal es otra manifestación frecuente: las tres lesiones más descritas son el enrojecimiento con sequedad y a veces sangrado de los labios (Queilitis), la lengua aframbuesada y el enantema. Lo más llamativos es el

enrojecimiento de los labios, están vivos, como pintados, secos, agrietados e incluso sangrantes.

Otro síntoma importante es la lesión conjuntival se trata de una conjuntivitis seca, no fotofóbica.

La afectación de las manos y pies se describen generalmente como una descamación subungueal, aunque pueden presentarse otros tipos de alteraciones como el eritema palmo-plantar y el edema. La descamación es tardía y siempre en la fase convaleciente, cuando el enfermo ya está afebril, por su peculiaridad suele ser el signo que hace pensar en la enfermedad cuando ya desgraciadamente no existe remedio para la coronariopatía y no está indicado el tratamiento específico<sup>23,24,27</sup>.

El síntoma menos frecuente de todos los criterios es la adenopatía. Para que sea un criterio diagnóstico debe medir 1,5 cm o más de diámetro, suele ser única y cervical, aunque también pueden ser múltiples y localizadas en otras regiones, nunca supura y típicamente aparece y desaparece bruscamente.

Además de los signos obligatorios para el diagnóstico, existe una sintomatología acompañante, que a pesar de no ser parte de los criterios mayores, si resultan útiles como ayuda diagnóstica. El dato más importante, es la afección del estado general. Los niños están febriles, con sensación de gravedad, quejumbrosos y con molestias generalizadas, no obstante esta alteración del estado general suele verse más en niños con enfermedades graves lo que obliga a un diagnóstico acertado, ya que son las formas clínicas con mayor riesgo de lesión cardíaca<sup>25,27</sup>.

Otros síntomas son: la afección articular (artralgia y artritis), la disuria con polaquiuria, ictericia, diarrea, dolor abdominal, meningitis linfocitaria y dilatación arterial en cualquier territorio.

Desde la perspectiva clínica, la necesidad de identificar precozmente la enfermedad ha permitido definir, que un número importante de casos no reúnen las características clásicas y cerca de un 40% de los pacientes que desarrollan alteraciones coronarias tiene presentaciones atípicas. Estas presentaciones atípicas son más frecuentes en los menores de un año y en los mayores de cinco, con descripción de casos aún en recién nacidos; en estos pacientes no se manifiestan criterios habituales como la adenopatía cervical, los cambios precoces en las extremidades y el exantema<sup>22, 23,24</sup>.

En los mayores de ocho años las manifestaciones gastrointestinales, meníngeas y articulares pueden ocupar un período precioso de tiempo en la fase aguda de la enfermedad generando una preocupante demora en el diagnóstico.

Aparte de los signos clásicos es necesario tener en cuenta algunos hechos menos característicos pero que se manifiestan con frecuencia en el curso de EK como la uveítis presente en 80% de los casos en la primera semana de enfermedad. Por lo tanto una consulta oftalmológica oportuna puede ser extremadamente informativa a la hora de plantear un diagnóstico.

Aunque la carditis no está incluida entre los criterios diagnósticos de EK, constituye el principal motivo de preocupación y la principal fuente de morbilidad y letalidad. Hasta un 50% de los pacientes en diferentes series clínicas han presentado miocarditis que se manifiesta por alteraciones del ritmo, más frecuentemente taquicardia y ritmo de galope. Otros trastornos como alteraciones de la conducción, pericarditis, regurgitación aórtica y mitral son menos frecuentes en la etapa aguda de la enfermedad<sup>26, 27, 28,29</sup>.

Teniendo en cuenta lo anteriormente descrito, la EK en nuestro medio presenta el problema de acceso oportuno a una atención efectiva, al considerar factores clínicos que pueden influir en la tardanza en la formulación del diagnóstico.

Aproximadamente un 20% de los pacientes que no reciben tratamiento oportuno tienen alteraciones coronarias que se manifiestan como dilatación y aneurismas. La presencia de estas anomalías puede ser muy precoz y la mayor frecuencia de ellas se observa en el primer mes de evolución de EK; la regresión de la mayoría de ellas ocurre entre uno y dos años del inicio de la enfermedad. La muerte súbita por trombosis coronaria ocurre en 1-2% de los pacientes no tratados<sup>25</sup>.

Un hecho relevante lo constituye el daño endotelial coronario pues aunque haya regresión de la dilatación y los aneurismas, en algunos pacientes pueden ocurrir estenosis coronaria y fenómenos de isquemia. Este daño endotelial coronario encierra la mayor interrogante en el seguimiento a largo plazo de la EK pues se han descrito fenómenos isquémicos, infarto del miocardio y la mencionada muerte súbita en adultos jóvenes con antecedentes de EK<sup>29, 30,31</sup>.

Indiscutiblemente que los especialistas en cardiología ponen el mayor interés en el seguimiento de la enfermedad e investigan diversas alternativas de intervención así como definen estrategias de control a largo plazo<sup>30, 31, 32,33</sup>.

El procedimiento diagnóstico que permite analizar las alteraciones coronarias es la angiografía coronaria, pero el gran inconveniente es que no puede emplearse con frecuencia por su carácter invasor y su costo. En la actualidad se han desarrollado métodos alternativos para visualizar las coronarias y exámenes diseñados para ver la perfusión miocárdica o las características de la motilidad de la pared miocárdica.

Algunos de estos procedimientos son la resonancia magnética, la ecocardiografía bajo estrés con dobutamina, la tomografía con emisión de positrones y el ultrasonido intravascular. Todos ellos son de alto costo y requieren una gran cooperación del paciente. En nuestro medio, la ecocardiografía es posiblemente una de las técnicas más valiosas para el seguimiento de EK y en el momento del diagnóstico aporta una importante base para el control de la evolución de los pacientes<sup>28, 30, 31,32</sup>.

El aporte del laboratorio al diagnóstico de EK es inespecífico, los métodos para evaluar los reactantes de la fase aguda y de las alteraciones inmunológicas son diversos: el aumento de la producción de linfocitos activados CD4<sup>+</sup>, la disminución de las poblaciones de linfocitos CD8<sup>+</sup>, la activación policlonal de linfocitos B, producción aumentada de citoquinas proinflamatorias, eritrosedimentación acelerada y PCR elevada, son ejemplos de algunos de los resultados obtenidos. La  $\alpha$ -glutamil transferasa está elevada en dos tercios de los pacientes en la fase aguda.

A pesar del conocimiento incompleto de la etiología y patogenia de EK, desde hace casi 15 años se dispone de un tratamiento efectivo con la administración de inmunoglobulina intravenosa (IGIV). Furusho en 1984 comunicó el efecto beneficioso de IGIV en pacientes con EK tratados en los comienzos de los años 80. Posteriormente, diversos estudios randomizados han demostrado la eficacia de IGIV en dosis alta reduciendo de modo sustancial la morbilidad y mortalidad asociadas<sup>28, 31,33</sup>.

La rápida disminución de los indicadores de la inflamación expresados a nivel clínico y humoral logrados con la administración de altas dosis de IGIV demuestran su efectividad, sin embargo la mayor contribución de su uso es la reducción significativa de la incidencia de aneurismas coronarios cuando se administra en los primeros 10 días

de evolución de EK. En los pacientes no tratados la tasa de incidencia de aneurismas coronarios es de 20% y en los tratados entre 3% y 4%. Además, IGIV es efectiva contribuyendo a la resolución de los aneurismas establecidos previamente a su administración<sup>30, 31,34</sup>.

El mecanismo o los mecanismos mediante los cuales la I GIV tiene este importante efecto antiinflamatorio continúan sin ser precisados. La IGIV es por sí misma un agente inmunomodulador muy potente y podría modificar las alteraciones inmunológicas de EK.

Debido a la rapidez con que actúa surge atractiva la hipótesis de una neutralización de toxinas debido a que las presentaciones disponibles de IGIV contienen anticuerpos específicos a las toxinas microbianas que actuarían como superantígenos<sup>34, 35</sup>.

Desde las primeras descripciones de EK se estableció como una base importante del tratamiento el empleo de ácido acetil salicílico (AAS) como droga antiinflamatoria en dosis altas (80-100 mg/kg/día) hasta la resolución de la fase aguda, habitualmente los primeros 14 días. En la evolución posterior de EK, la utilidad de AAS está asociada a su efecto antiagregante plaquetario (3-5 mg/kg/día) durante la fase de trombocitosis<sup>36, 37</sup>.

El grupo de estudio multicéntrico de los EE.UU. de NA informó que el tratamiento con altas dosis de IGIV (1,6-2,0 g/kg) asociado a altas dosis de AAS (80-100 mg/kg) era efectivo en dos aspectos: reducción de la fiebre y los signos clínicos en el 85% de los pacientes y en reducir la prevalencia de alteraciones coronarias hasta un 3% a 5%.

Un criterio establecido en los diversos estudios es el empleo de IGIV más AAS antes de los siete días de evolución de EK, pues este uso precoz es más eficaz que si se emplea posteriormente.

Nuestra experiencia, a pesar ser limitada, nos permite brindar nuestro criterio al respecto, en uno de nuestros casos el diagnóstico se realizó tardíamente determinado fundamentalmente por su presentación atípica lo cual nos conllevó al planteamiento de adenitis infecciosa, por lo que no se aplicó la terapéutica adecuada, evolucionando de forma desfavorable con la aparición de la lesión aneurismática coronaria típica la cual le desencadenó la muerte, al fisurarse y producir shock cardiogénico.

El segundo caso se diagnosticó en las primeras 48 h, se presentó con todas las manifestaciones clínicas de la enfermedad, se produjo dilatación ligera en la coronaria

derecha la cual cedió y desapareció evolutivamente con la aplicación del tratamiento con IGIV a 400mg/Kg/día por cinco días, acompañado de ácido acetil salicílico a 80 mg/kg/día. Se mantienen bajo seguimiento por la Consulta de Cardiopediatría sin secuelas coronarias<sup>38, 39,40</sup>.

Algunos ensayos presentados mostraron nuevamente el interés en el beneficio potencial de la administración de corticoides, específicamente metilprednisolona más IGIV más AAS, comparado con el esquema IGIV más AAS, demostrándose como una propuesta segura y bien tolerada, abriendo de este modo la posibilidad de un estudio prospectivo a mayor escala.

Este planteamiento mantendrá la controversia iniciada por el estudio prospectivo de Kato. EL cual demostraba que el mejor manejo de un paciente con EK que no responde al tratamiento inicial, consiste en una segunda administración de IGIV asociado con altas dosis de metilprednisolona<sup>40</sup>,

Hasta ahora todos los datos sugieren que IGIV más AAS son efectivos en la mayoría de los pacientes, planteándose que el empleo de esteroides en la fase aguda puede agravar el daño coronario, no así en los casos refractarios en los cuales está indicado asociado a la pentoxifilina, ulinastatina y otras drogas antiagregantes plaquetarias e inmunosupresoras<sup>40</sup>.

Uno de los problemas a los cuales se enfrentan pediatras y cardiólogos es el pronóstico de los pacientes sin alteraciones coronarias luego de EK. Hasta ahora el criterio es considerar que éstos no están sujetos a un mayor riesgo a lo largo de su vida. Un seguimiento de 10 a 21 años de un grupo de 594 pacientes japoneses demostró angiografías normales, ausencia de signos y síntomas de insuficiencia coronaria. Sin embargo, otros estudios han señalado que a pesar de ecocardiografías normales en algunos pacientes se aprecia disfunción endotelial años después de EK<sup>38, 39</sup>.

Con el fin de dilucidar este importante aspecto en Japón se ha desarrollado un estudio prospectivo de cohorte utilizando como muestra 6 500 niños que padecieron EK y luego de 10 años de observación no se ha demostrado un aumento de la mortalidad en este grupo<sup>22</sup>.

Es indudable que este es el camino correcto de salud pública que, posiblemente, en dos décadas más podría entregar un cuerpo sólido de información en el grupo

mayoritario de pacientes que han sufrido EK. En el mundo occidental aún no se presenta ningún estudio que refleje una actitud semejante a la japonesa lo que es altamente alarmante si se tiene en cuenta la posible relación entre la disfuncionalidad endotelial en EK y la mayor frecuencia de aterosclerosis en la población occidental<sup>23</sup>.

El pronóstico de los pacientes con aneurismas coronarios está sustentado en un proceso dinámico en que alrededor de la mitad de ellos normaliza los vasos coronarios en el primer año post EK. No obstante, otros estudios sostienen que estos vasos permanecen disfuncionales y son incapaces de dilatarse normalmente en respuesta a una mayor demanda de oxígeno por parte del miocardio. Surge entonces la duda razonable acerca de si existe una curación o resolución real de los aneurismas<sup>28, 29,30</sup>.

En la actualidad el control de los niños con secuelas coronarias es sobre una base individual que contempla el empleo de terapia antiagregante plaquetaria y posibilidades de recanalización o revascularización quirúrgica.

Resulta evidente que un cierto número no despreciable de niños con EK llegarán a adultos con alteraciones anatómicas y funcionales de sus coronarias, por lo tanto será necesario buscar activamente las manifestaciones isquémicas especialmente durante el ejercicio.

Si se tiene en cuenta que hay un período de más o menos 10 años entre la fase aguda de EK y la aparición de síntomas isquémicos, la interrelación entre pediatras y cardiólogos debe ser estrecha con el fin de establecer la mejor estrategia para cada niño.

Un aspecto no menos importante derivado de EK es el impacto psicosocial que la enfermedad tiene en los padres de los niños que presentan alteraciones coronarias permanentes. Este es un aspecto que también debe ser sistematizado en el seguimiento de la enfermedad para ofrecer el mejor apoyo posible al paciente y su familia.

## **CONCLUSIONES**

1. La enfermedad de de Kawasaki se mantiene dentro del grupo de enfermedades de origen desconocido y es la hipótesis de los superantígenos la más aceptada.

2. La incidencia aumenta a medida que se aplican medidas a nivel mundial para el pesquisaje, diagnóstico y notificación de la enfermedad.
3. El diagnóstico se basa en criterios clínicos y son las presentaciones atípicas una de las formas más frecuente.
4. El tratamiento específico, aplicado en los primeros diez días de evolución de la enfermedad, mejora los síntomas y disminuye el riesgo de lesión coronaria.

## **BIBLIOGRÁFIAS**

1. González Pascual E, Villanueva J. Enfermedad de Kawasaki. En: Manual Práctico de Reumatología Pediátrica. Barcelona, Ed. Menarini, 1999.
2. Kawasaki T, Kosaki F, Okawa S, Shigematsu I, Yanagawa H: A new infantile acute mucocutaneous lymph node syndrome (MLNS) prevailing in Japan. *Pediatrics* 1974; 54: 271-6.
3. Rodríguez S: Síndrome linfomucocutáneo. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1977; 34: 53-57.
4. McCrindle BW, Shulman ST, Burns JC, Kato H, Gersony WM, Newburger JW: Summary and Abstracts of the Sixth International Kawasaki Disease Symposium. *Pediatr Res* 2000; 47: 544-70.
5. Cervantes JL, Calderón CJ, Alberto GJ, Héctor GP: Enfermedad de Kawasaki, conceptos sobre la enfermedad; 307 Vol. 77 Número 4/Octubre-Diciembre 2007:299-307
6. Burns JC, Glode MP: Kawasaki Syndrome. *Lancet* 2004; 364: 533-544.
7. Leung DYM, Meissner C, Fulton DR, et al: Superantigens in Kawasaki syndrome. *Clin Immunol Immunopathol* 1995; 77: 119-26.
8. Leung DYM, Giorno RC, Kazemi LV, et al.: Evidence for superantigen involvement in cardiovascular injury due to Kawasaki syndrome. *J Immunol* 1995; 155: 5018-21. Yamashiro Y, Nagata S, Oguchi S, et al.: Selective increase of Vbeta 2+ T cells in the small intestinal mucosa in Kawasaki disease. *Pediatr Res* 1996; 39: 264-6.
9. Meissner HC, Leung DY: Superantigens, conventional antigen and the etiology of Kawasaki syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 91-94.



10. Horita N, Yokota S, Fuse S, Takamuro M, Tomita H, Sato K, et al: The throat flora and its mycogenic activity in patients with Kawasaki disease. *Mycobiol Immunol* 2004; 48: 899-903.
11. Merlin E, Fatuhi H, Crost P: Kawasaki syndrome and *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Arch Pediatr* 2004; 11: 972-973.
12. Castillo MR, Coria L JJ, Espinoza OM, Gómez -Barreto D: Síndrome de Kawasaki asociado a infección por *Streptococcus pyogenes*. Informe de un caso y revisión de la literatura. *Alerg Asma Inmunol Pediatr* 1999; 8(4): 105-108.
13. Shulman ST, Rowly AH: Advances in Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 2004; 163: 289-291.
14. Rodríguez PA, Stone JH: Vasculitis and infections. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18: 39-47.
15. Freeman A, Crawford S, Finn L, López AJ, Fernando MS, Pérez TD, et al: Inflammatory pulmonary nodules in Kawasaki disease. *Pediatr Pulmonol* 2003; 36: 102-106.
16. Aviña-Fierro JA, López BR, Toro CL: Bases inmunológicas actuales de la enfermedad de Kawasaki. *Alerg Asma Inmunol Pediatr* 2004; 13(3): 104-108.
17. Sususki H, Noda E, Miyawaki M, Takeuchi T, Vemura S, Koike M: Serum levels of neutrophil activation cytokines in Kawasaki disease. *Pediatr Int* 2001; 43: 115-119.
18. Sohn MH, Noh SY, Chang W, Shin KM, Kim DS: Circulating interleukin 17 is increased in the acute stage of Kawasaki disease. *Scand J Rheumatol* 2003; 32: 364-366.
19. Falcini F: Kawasaki disease. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18: 33-38.
20. Rodríguez HR, Carvajal RL, Reynes MJ, Garcia PC, Barrios FR: Enfermedad de Kawasaki. *Acta Pediatr Mex* 2001; 22(2): 97-103.
21. Rodríguez HR, Carbajal RL, Reynes MJ, Mora TA, Zarcoroman J: Enfermedad de Kawasaki complicada con aneurismas gigantes e infarto del miocardio. Informe de un caso. *Acta Pediatr Mex* 2006; 27:128-132.
22. Meissner HC, Leung DY: Kawasaki syndrome. Where are the answers? *Pediatrics* 2003; 112: 672-675.

23. Yanagawa H, Nakamura Y, Ojima T, Koyanagi H, Kawasaki T: Update of the epidemiology of Kawasaki disease in Japan-from the results of 1993-94 survey. *J Epidemiol* 1996; 6: 148-157.
24. Coronel RW, Tello GI, Erdmen GJ, Coria JJ: Síndrome de Kawasaki. Paciente de menor edad reportado en la casuística del Hospital Infantil de México Federico Gómez y revisión de la literatura. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2002; 59: 430-435.
25. Sotelo CN, González LA, Gómez RN, Manzo MA: Enfermedad de Kawasaki. Experiencia en siete niños. *Rev Mex Pediatr* 2001; 68(5): 189-195.
26. Maya E, Cols RM, Ros Veladoms JB, Pou FJ: Kawasaki disease in a 3 monthold infant. *Ann Pediatr (Barc)* 2004; 61: 271-272.
27. Frekel SM, Ocaña GA, Bautista SA, Cortina RM, Cortina WJ: Enfermedad de Kawasaki. Experiencia en ocho casos del Centro Médico ABC. *An Med Asoc Med Hosp ABC* 2004; 49(2): 66-72.
28. Bhatt M, Anil SR, Silverkumar K, Kumar K: Neonatal Kawasaki disease. *Indian J Pediatr* 2004; 71: 353-354.
29. Rodríguez HR, Carbajal RL, Reynes MJ, Barrios FR, Zarcoroman J: Abordaje diagnóstico y terapéutico de la enfermedad de Kawasaki. *Acta Pediatr Mex* 2006; 27(1): 36-49.
30. Mavrogeni S, Papadopoulos G, Douskou M, Kaklis S, Seimenis I, Baras P, et al: Magnetic resonance angiography is equivalent to X-ray coronary angiography for the evaluation of coronary arteries in Kawasaki disease. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 649-652.
31. Endoh H, Tsukano S, Ishikawa Y, Takamuro M, Tsuda E, Ono Y, et al: Usefulness of electron beam computed tomography for quantitative estimation of myocardial ischemia in patients. *Pediatr Int* 2004; 46: 704-710.
32. Muta H, Isihil M, Sakaue T, Egami K, Furui J, Sugahara Y, et al: Older age is a risk factor for the development cardiovascular sequelae in Kawasaki disease. *Pediatrics* 2004; 114: 751-754.
33. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, et al: Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on

Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. 2004; 110: 2747-2771.

34. Noto N, Okada T, Yamasuge M, et al: Noninvasive assessment of the early progression of atherosclerosis in adolescents with Kawasaki disease and coronary artery lesions. *Pediatrics* 2001; 107: 1095-9.
35. Furusho K, Kamiya T, Nakano H, et al: High-dose intravenous gammaglobulin for Kawasaki disease. *Lancet* 1984; 2: 1055-8.
36. Saalouke MG, Venglarick JS, Baker DR, et al: Rapid regression of coronary dilatation in Kawasaki disease with intravenous gamma globulin. *Am Heart J* 1991; 121: 905-9.
37. Saulsbury FT: The effect of intravenous immunoglobulin on lymphocyte populations in children with Kawasaki syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1992; 10: 617-620.
38. Tateno S, Terai M, Niwa K, et al: Alleviation of myocardial ischemia after Kawasaki disease by heparin and exercise therapy. *Circulation* 2001; 103: 2591-7.
39. Wallance CA, French JW, Kahan SJ, Sherry DD: Initial intravenous gamma globulin treatment in Kawasaki disease. *Pediatrics* 2000; 105: p.e.78.
40. Willians RV, Wilke VM, Tani LY: Does Abciximab enhance regression of coronary aneurysm resulting from Kawasaki disease. *Pediatrics* 2002; 109(1): E 4.
41. Freeman AF, ShulmanST: Refractory Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 463-464.

*Correspondencia:* Dr. Alexander Torres Molina. Edificio 24 apto 1. Reparto Miraflores.

Moa. Holguín. Cuba. Teléfono: 52213829

Correo electrónico: atorres@moa.hlg.sld.cu