

La enfermedad de Kawasaki: actualidad Kawasaki Disease: current understanding

Guillermo Andrés Bonilla Chaves¹ Giulliana Gutiérrez Campos² David Rodríguez Umaña³ Yenifer Vargas Ocampo³

1,2 y 3 Médico general Universidad de Costa Rica, San José Costa Rica.

4 Médico general, Caja costarricense de seguro social, Cartago Costa Rica.

Contacto: guillebc14@hotmail.com

RESUMEN

La enfermedad de Kawasaki consiste en una vasculitis que se presenta predominantemente durante la edad pediátrica y que, además, representa una de las causas más frecuentes de cardiopatías adquiridas en niños de alrededor de todo el mundo (en especial entre aquellos de países desarrollados y con particular relevancia en el noreste asiático, puesto que este cuadro patológico puede provocar la aparición de aneurismas de las arterias coronarias como secuela de mayor gravedad en muchos casos). Cabe destacar también que, si bien se ha avanzado en cuanto a lo que el conocimiento actual de esta patología refiere desde 1967 (año en que los primeros informes de este cuadro clínico fueron publicados), su etiopatogenia aún sigue siendo debatida debido a que se relaciona a diversos mecanismos inmunológicos y genéticos aún en estudio; no obstante, a pesar de lo anterior, diversas terapias relacionadas con la aplicación de inmunoglobulinas y ciertos agentes antiinflamatorios son utilizadas para su tratamiento en bastantes ocasiones, esto último debido a que se ha visto que son relativamente eficaces según el entendimiento con el que se cuenta por el momento de esta patología.

Palabras Clave: Kawasaki, vasculitis, enfermedad cardiaca, infancia, sistémica.

ABSTRACT

Kawasaki disease is an illness that causes vasculitis, predominantly in pediatric patients. In addition, it represents one of the most frequent causes of acquired heart disease in children around the world (especially among those in developed countries and particularly in Northeast Asia, since this pathological disorder is related with coronary arteries' aneurysms as its most serious sequel in many cases). It should also be noted that, although progress has been made in terms of current knowledge of this pathology since 1967 (when the first reports of this clinical diagnosis were published), its pathogenesis is still debated since it is related to various immunological and genetic mechanisms still under study. However, despite the above, various therapies related to the application of immunoglobulins and certain anti-inflammatory agents are actually being used for its treatment on many occasions, the latter because it has been reported that they are relatively effective according to contemporary literature.

Keywords: Kawasaki, vasculitis, heart disease, childhood, systemic.

Cómo citar:

Bonilla Chaves, G. A., Gutiérrez Campos, G., Rodríguez Umaña, D., & Vargas Ocampo, Y. La enfermedad de Kawasaki: actualidad. *Revista Ciencia Y Salud*, 6(2), Pág. 7–20. <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v6i2.322>

Recibido: 08/oct/2021

Aceptado: 23/Mar/2022

Publicado: 08/Abr/2022



INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Kawasaki (EK) consiste en una vasculitis cuya etiología no ha sido al cien por ciento dilucidada y que se presenta predominantemente en pacientes de edad pediátrica (1,2,3,4,5). Este cuadro patológico suele provocar además la aparición de aneurismas de las arterias coronarias (1,2,4,6), los cuales a la vez constituyen la secuela cardíaca adquirida de mayor prevalencia entre los infantes de países desarrollados (2,7). Cabe destacar en este punto que desde que Tomisaku Kawasaki reportó por primera vez en Japón cincuenta casos de esta patología, se confirmó la aparición de otros relacionados con esta condición médica en Hawái (durante los años setenta), así como en más de sesenta países alrededor del mundo y hasta la fecha (8,9).

De hecho, en la actualidad se sabe que, si bien su incidencia es mayor en los países del noreste asiático, la enfermedad de Kawasaki también se ha visto en otras regiones como el África Subsahariana (donde constituye un diagnóstico raro pero existente) (2). Es tal la relevancia de este último hecho que, tomando en cuenta la distribución mundial de la enfermedad y al notarse también que unas cuantas semanas después de la declaración por parte de la Organización Mundial de la Salud de pandemia por la COVID-19, la incidencia de enfermedad de Kawasaki aumentó de manera relativamente simultánea al pico de casos por coronavirus en todo el orbe, se postuló una relación entre esas dos entidades clínicas y su etiopatogenia (aunque esto sigue siendo debatido) (10,11).

Ahora, con respecto al diagnóstico y tratamiento de la patología acerca de la cual se investigó en esta revisión de tema, si bien la severidad de las manifestaciones clínicas (así como la evolución que presenten al ser tratados los pacientes) varían según distintas susceptibilidades genéticas (2), debe tenerse siempre en consideración que en general este cuadro suele asociarse con la presencia de fiebre persistente junto con linfadenopatías e inyección conjuntival (así como cambios en las mucosas y en las extremidades) (1,5). Es debido a estos últimos motivos que técnicas tales como la ecocardiografía (4), aunadas a otras intervenciones como la utilización de altas dosis de inmunoglobulinas intravenosas y diversos antiinflamatorios (como corticosteroides) se han utilizado como intervenciones para el diagnóstico y/o tratamiento oportunos de esta condición (1).

Metodología

El diseño del presente estudio corresponde a una revisión bibliográfica que describe ampliamente los hallazgos más recientes respecto a la fisiopatología, clínica y manejo oportuno de la Enfermedad de Kawasaki, así como vacíos de información. La búsqueda de información se realizó entre enero y mayo del año 2021 en las bases de datos Science Direct, Pubmed y Clinical Key, principalmente. Además, con el fin de explorar todas las fuentes de información, también se realizó la técnica de “bola de nieve” y búsqueda sensible, utilizando como palabras clave: Kawasaki disease, systemic, vasculitis, pediatric (así como sus equivalentes en idioma español).

Como criterios de inclusión se consideraron estudios publicados entre 1987 y 2021, en español e inglés, de diseño cualitativo, con un nivel de evidencia II o I y que incluyesen alguna de las palabras clave. Y como criterios de exclusión se valoran estudios en grupos etarios no correspondientes a población pediátrica, con animales, investigaciones con fármacos aún no aprobados para el manejo de esta patología en niños y/o que no incluyesen alguna de las palabras clave.

Se obtuvo un total de 162 resultados. Después de retirar los documentos duplicados (44 manuscritos) se obtuvieron 118 artículos. Tras aplicar los criterios de exclusión, se seleccionaron 52 artículos, los cuales se consideraron pertinentes para examinar el texto completo por su título y resumen. Por último, fueron utilizados únicamente 41, debido a que eran los que presentaban mayor nivel de evidencia.

Epidemiología

Desde 1967, año en el que la enfermedad fue descrita por el pediatra japonés Tomisaku Kawasaki, se ha reportado en más de 60 países alrededor del mundo. La epidemiología de esta enfermedad varía de gran manera dependiendo de la distribución geográfica; donde las mayores tasas de incidencia se han reportado en niños menores de 5 años de descendencia japonesa. Se ha visto un aumento en estas tasas de 218,6 por cada 100 mil habitantes en 2008 a 330,2 en 2015 (8).

Las últimas tasas de incidencia reportadas en 2014 en Estados Unidos y Europa son de 19,1 y de 17,6 por cada 100 mil habitantes en menores de 5 años, respectivamente; las cuales se han mantenido con relativa estabilidad. Por otra parte, en Latinoamérica no existen estudios epidemiológicos sistemáticos por cada país donde se indiquen datos epidemiológicos, morbimortalidad o aspectos genéticos, únicamente reportes de casos, foros de discusión o conferencias científicas. Sin embargo, en 2014 se formó la Red Latinoamericana de Enfermedad de Kawasaki (REKAMLATINA, por sus siglas en inglés), de la cual Costa Rica forma parte (12,13). A partir de su creación, se están llevando a cabo estudios retrospectivos y prospectivos, que como ejemplo se menciona el Estudio multicéntrico retrospectivo de los aspectos epidemiológicos, clínicos y terapéuticos de la enfermedad de Kawasaki en niños de Panamá desde enero de 2009 a diciembre de 2013, el cual demostró una prevalencia masculina del 54.9%, una edad media de ingreso hospitalario de 28.9 meses y un promedio de estancia hospitalaria de 5,8 días (14).

En cuanto a género, es más común en hombres (60,8%) que en mujeres (39,2%). Además, en estudios realizados en Estados Unidos, se ha visto un aumento en la cantidad de admisiones hospitalarias en invierno, con un aumento estacional en octubre y un pico alrededor de marzo (15).

Patogenia y anatomía patológica

La patogenia de la enfermedad de Kawasaki consiste en una vasculitis sistémica, aunque con predilección por las arterias coronarias. En este contexto, se han propuestos varios agentes etiológicos que podrían desencadenar la enfermedad.

Agentes etiológicos

Actualmente no se conoce un agente etiológico específico causante de la enfermedad, aunque la mayoría de las hipótesis apuntan a uno de origen infeccioso, principalmente gracias a picos de incidencia que se asocian a la estacionalidad, por ejemplo, en Estados Unidos durante la primavera y el invierno (16). Otro factor que contribuye a estas hipótesis es la similitud de los síntomas con otras enfermedades como síndromes de shock tóxico causados por estafilococos o estreptococos, por lo que se ha propuesto que superantígenos producen la activación inmunológica y la patología (17,18).

La identificación de células plasmáticas productoras de anticuerpos IgA en el tejido respiratorio ha sugerido que podría tratarse de algún agente infeccioso que usa el sistema respiratorio como vía de entrada, como, por ejemplo, un virus (19). De hecho, en el 2020 se descubrió un péptido que es reconocido por anticuerpos que se producen durante la fase aguda de la enfermedad, sin embargo, no se conoce la secuencia genética específica de donde se origina el péptido, por lo que se necesitan más estudios para poder atribuirlo a un agente determinado (20).

Además, algunos hallazgos recientes también han encontrado un aumento en la incidencia de enfermedad de Kawasaki en el contexto de la pandemia de SARS-CoV2, lo que podría apoyar la hipótesis de un desencadenante viral como agente etiológico (21,22).

Mutaciones y susceptibilidad

Existen polimorfismos de un solo nucleótido que se han asociado a un mayor riesgo de desarrollar enfermedad de Kawasaki, sin embargo, el mecanismo que asocia las mutaciones con la enfermedad no está del todo

claro. Algunos de los polimorfismos estudiados se asocian a alteraciones de vías de señalización de calcio en linfocitos T (ITPKC), lo que promovería una mayor activación del inflamosoma y por lo tanto de citoquinas proinflamatorias (23,24,25). También se han descubierto polimorfismos que aumentan la expresión de CD40L en células TCD4+, lo que propiciaría una mayor respuesta inmunológica que a la vez se correlaciona con mayor desarrollo de lesiones coronarias (26,27).

Otras mutaciones de importancia se han asociado a alteraciones en los receptores Fcy, en la manosa de unión a lectina, la caspasa 3, la quinasa de linfocitos B y ciertos HLA. Aunque estos polimorfismos se han asociado a un mayor riesgo en cohortes estudiadas, se necesitan más estudios para establecer mejor correlaciones; una revisión exhaustiva puede encontrarse en la publicación de Kumrah, et. al (28).

Fisiopatología

Si bien es cierto, la causa todavía no se conoce bien, es claro que existe un proceso de desregulación del sistema inmunológico, tal como se evidencia en los apartados previos. Las investigaciones se han centrado en el proceso vasculítico, con predominancia en las arterias coronarias, pues es lo que a futuro produce las principales afectaciones.

La patología vascular se ha clasificado en tres procesos secuenciales: arteritis necrotizante, vasculitis subaguda o crónica y proliferación miofibroblástica luminal. Estas últimas dos etapas pueden evolucionar por meses o años (29).

Durante las primeras semanas de la enfermedad se observa un infiltrado con predominancia de neutrófilos que destruye la íntima, la media e incluso la adventicia. Este proceso se ha asociado a un aumento considerable en las concentraciones de alarminas circulantes, proteínas proinflamatorias que usualmente están en los neutrófilos, macrófagos y mastocitos (30).

Este proceso inicial es seguido de un infiltrado de mayor diversidad en los vasos, que incluye células plasmáticas IgA, eosinófilos, macrófagos y células T (29). De todas estas, llama la atención el rol de las células T, ya que se ha determinado que la mutación antes mencionada de la ITPKC produce una sobre activación de estas células y un aumento en la liberación de citoquinas proinflamatorias (25).

En este escenario, la IL-1 toma un papel protagónico, ya que se ha determinado que los niveles de IL-1 β y de IL-18 están aumentados durante estas primeras fases de la enfermedad, probablemente en relación con la activación del inflamosoma mediado por la pérdida en la regulación de la ITPKC (25). Estos niveles aumentados de IL-1 podrían generar un bucle de retroalimentación positiva inflamatoria en las arterias coronarias, lo cual se ha probado en modelos animales (31).

También se ha determinado que existen cambios en la relación de células Th17 y Treg, las primeras son células que producen citoquinas proinflamatorias mientras que las segundas son antiinflamatorias. En el curso de la enfermedad se ha demostrado que algunos pacientes presentan una regulación a la alta de las Th17 y una a la baja de las Treg, lo que favorece el reclutamiento y activación de más células inflamatorias (32).

Algunos modelos animales han estudiado el rol del factor de necrosis tumoral - alfa (TNF- α), el cual parece estar involucrado en la regulación a la alta de metaloproteinasas de matriz (MMP). Estas enzimas producen una ruptura de la elastina de la pared de los vasos sanguíneos, lo que favorece la aparición de los aneurismas (33). Además, en humanos se ha relacionado que la MMP3 y la MMP9 favorecen la migración de células de músculo liso y la proliferación de la neointima, los niveles de estas dos enzimas correlacionan con la aparición los aneurismas coronarios (34).

Se ha documentado la presencia de inmunocomplejos compuestos por IgA y por C3, lo que podría contribuir al proceso vasculítico no solo en las arterias coronarias sino en otras arterias sistémicas que también pueden verse afectadas. Esta relación surge de hallazgos similares en cuanto a la formación de inmunocomplejos en otras vasculitis (35).

En las etapas más tardías y crónicas de la enfermedad, y en probable relación a la expresión de las MMP, se puede observar una infiltración de miofibroblastos en la pared vascular (29). Estas células producen matriz extracelular que progresivamente van ocluyendo el lumen coronario, lo cual puede culminar en procesos de estenosis y trombosis a largo plazo (34).

Semiología

Como se ha citado previamente, la enfermedad de Kawasaki es una vasculitis aguda autolimitada que afecta vasos de mediano tamaño, principalmente las arterias coronarias, siendo así la principal causa de enfermedad cardíaca adquirida en niños (4). La presentación clínica comienza con una fase aguda febril, acompañada de inyección conjuntival, eritema en cavidad oral, labios y lengua, exantema polimorfo, eritema palmo-plantar con edema de extremidades y linfadenopatía cervical unilateral (4,8). Posteriormente se da una fase subaguda donde la fiebre resuelve y se puede presentar descamación periungueal de dedos de manos y pies, así como artralgias. Este periodo representa el de mayor riesgo (mayor incidencia) para desarrollar secuelas cardíacas, principalmente aneurismas de arterias coronarias (4,8). Por último, de 4-8 semanas posteriores al inicio de los síntomas se presenta la fase convaleciente, la cual es asintomática. Sin embargo, el riesgo de aneurisma aún está presente, aunque en menor medida que en la fase subaguda (4).

Asimismo, existe una forma clínica llamada Síndrome de Shock asociado a enfermedad de Kawasaki, la cual se caracteriza por shock cardiovascular, asociado a resistencia a inmunoglobulinas, anormalidades coronarias y un estado hiperinflamatorio (37).

Principales características clínicas diagnósticas (4,8,38):

1. Fiebre: De inicio abrupto y alto grado (mayor a 39°C), con una duración entre 5 a 14 días y mínimo alivio con antipiréticos.
2. Cambios en mucosas: la inyección conjuntival bulbar bilateral se manifiesta en un 89% de los pacientes. Respeta el limbo y no presenta exudados. En cavidad oral se presenta eritema y descamación de labios, eritema y papilas fungiformes prominentes, conocido como lengua de fresa; en ocasiones asociado además a eritema de cavidad oral y faríngea.
3. Exantema polimorfo: se presenta en un 96% de los pacientes. Inicia como un eritema de la zona inguinal y pliegues nucales, para posteriormente desarrollar una erupción polimorfa en tronco, además de rojez y edemas en palmas y plantas, con posterior descamación de zona perineal o áreas intertriginosas y periungueales en la etapa subaguda de la enfermedad (2-3 semanas posterior al inicio de síntomas). No se presentan lesiones vesiculares, bulosas o petequiales.
4. Adenopatía: en un 80% de los pacientes se presenta linfadenopatía cervical no exudativa de 1,5cm de diámetro, generalmente unilateral en triángulo anterior.

Otros hallazgos sugestivos de EK que no forman parte de los criterios diagnósticos

Diversos signos clínicos que no se incluyen dentro de los criterios diagnósticos son importantes de tomar en cuenta para tener una sospecha clínica sólida. Entre ellos se mencionan descamación perineal, reactivación del sitio de inyección de la vacuna de bacilo Calmette-Guérin (BCG), el cual es un signo patognomónico y se presenta de forma más frecuente que la linfadenopatía cervical. Otros indicadores importantes de enfermedad de Kawasaki son la piuria estéril, artritis periférica, hidropesía de vesícula biliar, miocarditis e irritabilidad extrema no proporcional a la enfermedad (4,39).

Forma incompleta

Existe una forma incompleta de la enfermedad en la cual no se presentan todos los signos clínicos mencionados anteriormente, es predominante en infantes mayores de 5 años y representa un reto diagnóstico. Debido a que

estos niños permanecen sin diagnóstico por varios días, se retrasa el tratamiento y tienen mayor probabilidad de desarrollar anomalías en las arterias coronarias (4,38,39).

En un estudio realizado en California entre 2014-2013, se vio que niños menores de 6 meses tenían menos probabilidades de presentar cambios orales, linfadenopatía unilateral o compromiso de extremidades. Asimismo, presentaban mayor riesgo de desarrollar aneurismas coronarios, incluso cuando se trataban a tiempo. Es por esto que se recomienda que en todo niño que presente fiebre de más de 7 días sin otros hallazgos, se considere como posible diagnóstico enfermedad de Kawasaki incompleta (38).

Diagnóstico

El proceso diagnóstico de la enfermedad de Kawasaki se basa en criterios clínicos presentes en la historia y evaluación física del paciente. Para ello, se puede hacer uso de guías diagnósticas como la Guía Japonesa del Comité de Investigación de la Enfermedad de Kawasaki o los criterios estipulados en la Guía de la Asociación Americana del Corazón (AHA) para el Diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki (4,39,40), los cuales se resumen en la tabla 1.

Si el paciente cumple con los criterios establecidos por alguna de las guías mencionadas en la tabla 1, se le diagnostica como EK típica o clásica; no obstante, aquellos pacientes cuyos hallazgos clínicos no son suficientes pues no cumplen los criterios principales mínimos, se catalogan como EK atípica (4,8). Cabe destacar que, al no tener pruebas diagnósticas para la enfermedad, se debe recurrir a otros criterios clínicos que permitan establecer dicho diagnóstico, como pruebas de laboratorio y estudios de imagen (40).

Pruebas de laboratorio

En cuanto al hemograma, es esperable encontrar anemia normocítica normocrómica que resuelve cuando el proceso inflamatorio disminuye (4,40). Durante la fase aguda, se observa linfocitosis con predominio de granulocitos maduros en inmaduros, por lo que una linfopenia con predominio linfocitario en el inicio de la enfermedad, debe hacer sospechar de otra patología (8). La trombocitosis es característica de la EK, pero cuando se presenta a partir de finales de la primera semana, no antes de este tiempo. Normalmente hace un pico en la tercera semana y se normaliza entre la cuarta y sexta semana desde el inicio de los síntomas (40). Es importante recalcar que pueden presentarse casos de trombocitopenia en la primera semana, es decir, en la fase aguda de la enfermedad. Estos pacientes tienen más riesgo de presentar anomalías en las arterias coronarias e incluso llegar a tener coagulación intravascular diseminada (40).

Los reactantes de fase aguda también se elevan debido al proceso inflamatorio que genera la patología (4). La velocidad de eritrosedimentación (VES) y la proteína C reactiva (PCR) se elevan desde la fase aguda y, por lo general, la PCR es que la normaliza sus niveles más rápido; sin embargo, la persistencia de una VES alta puede deberse al tratamiento con inmunoglobulina intravenosa, ya que esta eleva dichos niveles (40).

Al ser la hepatitis y la ictericia algunos criterios clínicos usados para diagnóstico, las pruebas de función hepática también cobran relevancia en dicha patología. Aproximadamente, del 40 al 60% de los pacientes cursa con elevación variable de las transaminasas séricas y de la gammaglutamil transferasa (GGT) (8). También puede haber presencia de hiperbilirrubinemia moderada (8). Aquellos individuos que presentan hipoalbuminemia suelen tener un curso más grave de la enfermedad (40).

Otras pruebas de laboratorio, como el urianálisis, también se ven alteradas, sobre todo en niños, en los que se puede encontrar piuria en el 80% de los casos; sin embargo, este hallazgo no se considera específico de la EK (8). El líquido cefalorraquídeo también se altera debido a presencia de pleocitosis de predominio mononuclear (40).

Tabla 1. Criterios diagnósticos de la Guía Japonesa del Comité de Investigación de la EK y la Guía de la AHA para el diagnóstico de EK

Instrumento	Criterios clínicos principales	Otros criterios clínicos
Guía Japonesa del Comité de Investigación de la EK (38)	<p>Se deben cumplir al menos 5 de los siguientes criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fiebre persistente por 5 días o más • Inyección conjuntival bulbar bilateral sin exudado • Cambios en cavidad oral: hiperemia faríngea u oral, enrojecimiento de labios, lengua en frambuesa • Exantema polimorfo • Cambios en extremidades: enrojecimiento y/o edema de palmas y plantas, descamación periungueal • Adenopatía cervical no supurativa 	<ul style="list-style-type: none"> • Cardiovascular: hipotensión, miocarditis, anomalías en arterias coronarias u otras arterias como la axilar, ruidos cardiacos alterados • Respiratorio: infiltrados intersticiales • Gastrointestinal: dolor abdominal, náuseas, diarrea • Musculoesquelético: artralgia, artritis • Neurológico: convulsiones, parálisis del nervio facial.
Guía de la AHA para el diagnóstico de EK (39)	<p>Presencia de fiebre por al menos 5 días, aunado a 4 o más de los siguientes criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inyección conjuntival bulbar bilateral sin exudado • Hiperemia faríngea u oral, enrojecimiento de labios, lengua en frambuesa • Rash maculopapular, eritema multiforme o eritrodermia difusa • Eritema y/o edema en palmas y plantas o descamación periungueal • Adenopatía cervical usualmente unilateral 	<ul style="list-style-type: none"> • Cardiovascular: miocarditis, regurgitación valvular, shock, aneurisma en arterias medianas no coronarias • Respiratorio: nódulos pulmonares, infiltrados intersticiales • Gastrointestinal: dolor abdominal, náuseas, diarrea, ictericia, hepatitis, pancreatitis • Musculoesquelético: artralgia, artritis • Neurológico: parálisis del nervio facial, hipoacusia neurosensorial, meningitis aséptica

AHA: Asociación Americana del Corazón por sus siglas en inglés. EK: enfermedad de Kawasaki

Pruebas de imagen

La EK, además de presentar anomalías en las arterias coronarias, también puede tener otras implicaciones a nivel cardiovascular como disfunción miocárdica o alteraciones en otras arterias de mediano calibre (8). Como dichas manifestaciones clínicas aumentan la morbimortalidad relacionada con la patología, las pruebas de imagen deben llevarse a cabo en la fase aguda (40).

El ecocardiograma (ECC) es la prueba de imagen que debe realizarse primero, tan pronto como se sospeche el diagnóstico de EK (4). El hecho de obtener un ECC sin alteraciones cardiovasculares en los primeros 7 días del inicio del cuadro, no excluye el diagnóstico de esta patología, pues las alteraciones coronarias se pueden desarrollar en otras fases de la enfermedad, por lo que será necesario repetir la prueba de imagen al menos una a dos semanas después del diagnóstico, al momento de la salida hospitalaria del paciente y dos semanas después de dicha salida (40). Otros autores indican que, en algunos casos, puede ser necesaria una evaluación posterior 6 a 8 semanas después del alta hospitalaria (8), mientras que en aquellos pacientes donde sí se documente una anomalía importante de las arterias coronarias, se deben realizar al menos dos ECC por semana hasta que la progresión de la dilatación luminal se haya detenido, con el fin de determinar riesgos y tratamiento (40).

Por último, es recomendable complementar la evaluación del paciente con al menos un electrocardiograma, ya que durante la fase aguda pueden presentarse episodios de arritmias, prolongación del intervalo PR, elevaciones inespecíficas de ST, sobre todo si existe disfunción miocárdica confirmada (40). Otros hallazgos electrocardiográficos encontrados son datos sugestivos de dilatación ventricular izquierda, anomalías de repolarización y arritmias ventriculares malignas, pero normalmente solo se presentan si se documenta isquemia miocárdica (40).

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico de EK, especialmente si se trata de un caso atípico, es complejo, por lo que en estos pacientes es necesario pensar en otras patologías. El diagnóstico diferencial más común es el viral; sin embargo, existen otras entidades que pueden simularla, sean infecciosas o no (3,40).

Agentes virales

Los principales agentes encontrados son el adenovirus y sarampión. En el caso del primero, la familia de adenovirus presenta tanto faringitis como conjuntivitis exudativas (41) a diferencia de la EK, cuya inflamación de conjuntiva y de faringe no presenta exudado. En cuanto a los casos de sarampión, aunque el exantema puede ser similar al de EK, inicia en otras zonas como la cara y no solo se limita a manos y pies, además de presentar las típicas manchas de Koplik propias de sarampión (3,40). Por último, la conjuntivitis de este virus también es exudativa, hallazgo que no se cumple en la EK (3,41).

Otros agentes que se han documentado como parte del diagnóstico diferencial son los virus respiratorios tales como parainfluenza, coronavirus, virus respiratorio sincicial, metaneumovirus, entre otros, que requieren toma de panel respiratorio para su detección. Cabe destacar que la presencia de alguno de los virus antes mencionados no excluye el diagnóstico de EK, ya que pueden coexistir, pero en el caso de los adenovirus mencionados con anterioridad en este apartado, solo se podría contemplar la probabilidad de coinfección si la faringitis del paciente no fuese exudativa (40).

Agentes bacterianos

Algunas infecciones bacterianas también forman parte del diagnóstico diferencial, tales como leptospirosis, infecciones del tracto urinario, fiebre manchada de las montañas rocosas y fiebre escarlatina (3,40).

Como se mencionó, la fiebre escarlatina es una de las principales patologías por descartar en pacientes con posible EK que sean portadores de un estreptococo del grupo A (41); sin embargo, esta infección bacteriana

pocas veces presenta alteraciones conjuntivales y es de esperar que, en las primeras 24 a 48 horas posteriores al inicio de antibiótico, el cuadro mejore. Si esto no ocurriese, entonces el diagnóstico de EK tendría mayor peso (3,41).

Agentes no infecciosos

Otra patología que puede ser considerada parte del diagnóstico diferencial de la EK es la artritis idiopática juvenil (AIJ) (40), ya que estos pacientes también presentan fiebre, exantemas e incluso se han documentado casos de alteraciones en arterias coronarias al inicio de la enfermedad (40,41); no obstante, para su diagnóstico es necesaria la aparición de artritis. Además, usualmente cursa con visceromegalias esplénica y hepática, y la coagulopatía es más marcada (41).

Por otra parte, el síndrome de Steven Johnson también puede confundirse con un caso de EK aguda (39); sin embargo, es de esperar que al ser una reacción de hipersensibilidad a fármacos, se presenten manifestaciones clínicas como edema periorbitario, un mayor compromiso ocular que no solo afecta conjuntivas, úlceras orales, descamación generalizada y no solo periungueal, además de contar con un antecedente de ingesta de medicamentos (42). Aunado a esto, en dicho síndrome no hay una elevación tan pronunciada de los reactantes de fase aguda (VES especialmente) como sí la hay en la EK (41).

Manejo, pronóstico y conclusiones

El tratamiento base de esta patología es el uso de inmunoglobulina intravenosa (IGIV) junto con ácido acetil salicílico (AAS) (8,40,41), ya que la meta de la terapia en la fase aguda corresponde a reducir la inflamación y el posible daño arterial, además de prevenir casos de trombosis (40).

La IGIV se debe instaurar en los primeros 10 días del inicio de la fiebre, tan pronto como se diagnostique la EK en una única infusión de 2g/kg aplicada durante un lapso de 10 a 12 horas, ya que disminuye el riesgo de presentar lesiones coronarias (3,8,40). Si el diagnóstico se da después de los 10 días, el paciente también se va a ver beneficiado del uso de IGIV, siempre y cuando persista con la fiebre y presente elevación de reactantes de fase aguda o anomalías cardíacas (3,40).

En cuanto a la seguridad de este tratamiento, se han reportado efectos adversos sobre todo al momento de la infusión: algunos leves como náuseas, fiebre, vómitos, diarrea o rash, hasta cuadros más graves que implican hipotensión, taquicardia e incluso reacción anafiláctica (43). Por otra parte, también pueden presentarse efectos adversos post infusión como los casos de anemia hemolítica coombs positivo especialmente en pacientes con tipo de sangre AB o aquellos que cursan con meningitis aséptica, pero esta resuelve de forma rápida sin documentarse secuelas neurológicas (40).

El AAS también debe darse junto con la IGIV, a dosis altas (80 a 100 mg/kg/día) o moderadas (50 mg/kg/día) cada 6 horas hasta que el paciente se encuentre afebril durante al menos 48 a 72 horas (3,8,40). Posterior a ello, se debe reducir la cantidad a dosis antiagregante, es decir, dosis bajas (3 a 5 mg/kg/día) hasta la cita de seguimiento a las 6 a 8 semanas, en la que se puede suspender la AAS luego de descartar anomalías cardíacas por ECC (3,40,41).

Si se detectara alguna alteración coronaria, debe continuarse la AAS indefinidamente e incluso, en casos graves como presencia de aneurismas coronarios grandes, debe acompañarse de anticoagulantes como warfarina o heparina de bajo peso molecular, para lo cual se necesita valoración conjunta con hematología (3,40). Es importante mencionar que la AAS debe administrarse junto con la IGIV porque, a pesar de tener un efecto antiinflamatorio, no hay evidencia de que disminuya el riesgo de presentar anomalías coronarias, como sí lo hace la IGIV (3,8,41). En cuanto a la seguridad de la AAS, se puede presentar Síndrome de Reye por salicilatos; sin embargo, este no se ha documentado en pacientes con dosis bajas, solo en aquellos casos que presenten EK con influenza concomitante, que en su fase aguda necesiten de dosis altas, por lo que en estos pacientes puede valorarse la opción de utilizar solamente IGIV con algún antipirético alternativo (40).

Existe alrededor de un 15 a un 30% de pacientes que continúan con fiebre 36 a 72 horas después de haber suspendido la infusión de IGIV, lo cual aumenta el riesgo de presentar anomalías coronarias o una EK grave (3,41). En estos casos se recomienda repetir la dosis de IGIV, continuar la terapia con AAS en dosis medias o altas e instaurar un curso corto de corticosteroides (3,41).

Se puede hacer uso de la prednisolona intravenosa en dosis de 2mg/kg/día dividida cada 8 horas hasta que el paciente se encuentre afebril, para luego pasar a un régimen oral hasta que los niveles de PCR se normalicen y, a partir de ese momento, desescalonar la dosis en 2 a 3 semanas (40). Cabe destacar que el uso de corticosteroides todavía es controversial, debido a que sí se ha documentado que, al incluirlos en la terapia de pacientes refractarios o de alto riesgo durante la fase aguda, disminuyen la probabilidad de desarrollar anomalías coronarias; sin embargo, estos resultados se observan mayoritariamente en población asiática y no tanto en occidentales, por lo que se necesitan más estudios que comparen su uso en distintas poblaciones (3,40).

Se ha discutido el uso de otras terapias concomitantes en casos refractarios e incluso como tratamiento inicial, como el caso del anticuerpo monoclonal infliximab. De acuerdo con las guías de la AHA (40), adicionar este medicamento a la terapia inicial con IGIV es seguro, pero no previene la persistencia de la fiebre, además de que se necesitan más estudios sobre su eficacia en disminuir alteraciones coronarias (3,40).

Finalmente, el pronóstico de los pacientes que fueron tratados de manera oportuna con las dosis adecuadas de IGIV y AAS, es bueno, debido a que la mortalidad se aproxima al 0.1%, solo el 5% presentará alteraciones cardíacas y si no hay daño coronario, el riesgo cardiovascular será prácticamente el mismo que el de la población general que no haya padecido EK (3). Por otra parte, en aquellos pacientes con aneurismas coronarios pequeños, el 50% remite 1 a 2 años después del cuadro (41); no obstante, aunque se llegue a normalizar la dimensión luminal del vaso, tanto la estructura del mismo como su función se alteran, por lo que pueden llegar a sufrir estenosis con el tiempo (38,39). Por último, en casos de aneurismas gigantes y otras alteraciones cardíacas como disfunción miocárdica, es necesario estratificar el riesgo de estos pacientes, para darles un seguimiento específico y adecuado, el cual puede incluir procedimientos quirúrgicos y/o medicación adicional (3,41).

Referencias bibliográficas

1. Dietz SM, van Stijn D, Burgner D, Levin M, Kuipers IM, Hutten BA, et al. Dissecting Kawasaki disease: a state-of-the-art review. *Eur J Pediatr*. 2017;176(8):995-1009.
2. Elakabawi K, Lin J, Jiao F, Guo N, Yuan Z. Kawasaki Disease: Global Burden and Genetic Background. *Cardiol Res*. 2020;11(1):9-14.
3. Hedrich CM, Schnabel A, Hospach T. Kawasaki disease. *Front Pediatr*. 2018;6:1-10.
4. Singh S, Jindal AK, Paliana RK. Diagnosis of Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis*. 2018;21(1):36-44.
5. Noval Rivas M, Arditi M. Kawasaki disease: pathophysiology and insights from mouse models. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2020;16(7):391-405. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41584-020-0426-0>
6. Brogan P, Burns JC, Cornish J, Diwakar V, Eleftheriou D, Gordon JB, et al. Lifetime cardiovascular management of patients with previous Kawasaki disease. *Heart*. 2020;106(6):411-20.
7. Altammar F, Lang B. Kawasaki Disease in the neonate: Case report and literature review. *Pediatr Rheumatol*. 2018;16(1):4-9.
8. Rife E, Gedalia A. Kawasaki Disease: an Update. *Curr Rheumatol Rep*. 2020;22(10):1-10.

9. Burns JC. History of the worldwide emergence of Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis.* 2018;21(1):13-5.
10. Koné-Paut I, Cimaz R. Is it Kawasaki shock syndrome, Kawasaki-like disease or pediatric inflammatory multisystem disease? The importance of semantic in the era of COVID-19 pandemic. *RMD Open.* 2020;6(2):1-4.
11. Cavallo F, Chiarelli F. An outbreak of Kawasaki-like disease in children during SARS-CoV-2 epidemic: No surprise? *Acta Biomed.* 2020;91(3):1-5.
12. Menikou S, Langford PR, Levin M. Kawasaki disease: The role of immune complexes revisited. *Front Immunol.* 2019;10:1-11.
13. González-Mata A, Ulloa-Gutiérrez R, Brea J, Soza G, Tremoulet AH. Origin and importance of the Latin American Kawasaki disease network (REKAMLATINA). *Rev Chil Infectol.* 2014;31(3):330-2.
14. Estripeaut D, Levy J, Luciani, K, Daza C, Mendez J, Tremoulet A, Ulloa R. Estudio multicéntrico retrospectivo de los aspectos epidemiológicos, clínicos y terapéuticos de la enfermedad de Kawasaki en niños de Panamá. *Rev Chil Infectol.* 2020;37(6): 675-82.
15. Ramphul K, Mejias SG, Joynauth J. Kawasaki disease among children in the United States. *Reumatología.* 2019;57(4):253-4.
16. Uehara R, Belay ED. Epidemiology of kawasaki disease in Asia, Europe, and the United States. *J Epidemiol.* 2012;22(2):79-85.
17. Faulkner L, Cooper A, Fantino C, Altmann DM, Sriskandan S. The Mechanism of Superantigen-Mediated Toxic Shock: Not a Simple Th1 Cytokine Storm. *J Immunol.* 2005;175(10):6870-7.
18. De Inocencio J, Hirsch R, Curtis N, Levin M. Evidence for a superantigen mediated process in Kawasaki disease. *Arch Dis Child.* 1995;73(3):275-6.
19. Rowley AH, Shulman ST, Mask CA, Finn LS, Terai M, Baker SC, et al. IgA plasma cell infiltration of proximal respiratory tract, pancreas, kidney, and coronary artery in acute Kawasaki disease. *J Infect Dis.* 2000;182(4):1183-91.
20. Zeichner LO, Shoham S, Vazquez J, Rebolí A, Betts R. A protein epitope targeted by the antibody response to Kawasaki Disease. *J Infect Dis.* 2021;222(1):158-68.
21. Gkoutzourelas A, Bogdanos D, Sakkas L. Kawasaki Disease and COVID-19. *Mediterr J Rheumatol.* 2020;31(1):42-9.
22. Kabeerdoss J, Pilia RK, Karkhele R, Kumar TS, Danda D, Singh S. Severe COVID-19, multisystem inflammatory syndrome in children, and Kawasaki disease: immunological mechanisms, clinical manifestations and management. *Rheumatol Int [Internet].* 2021;41(1):19-32. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00296-020-04749-4>
23. Onouchi Y, Gunji T, Burns JC, Shimizu C, Jane W, Fukushima Y, et al. aneurysms. 2010;40(1):35-42.
24. Kuo HC, Yang KD, Juo SHH, Liang C Di, Chen WC, Wang YS, et al. Itpkc single nucleotide polymorphism associated with the kawasaki disease in a taiwanese population. *PLoS One.* 2011;6(4):2-6.

25. Alphonse MP, Duong TT, Shumitzu C, Hoang TL, McCrindle BW, Franco A, et al. Inositol-Triphosphate 3-Kinase C Mediates Inflammasome Activation and Treatment Response in Kawasaki Disease. *J Immunol.* 2016;197(9):3481-9.
26. C.L. W, Y.T. W, C.A. L, M.W. L, C.J. L, L.T. H, et al. Expression of CD40 ligand on CD4+ T-cells and platelets correlated to the coronary artery lesion and disease progress in Kawasaki disease. *Pediatrics* [Internet]. 2003;111(2): E140-147. Disponible en: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed6&NEWS=N&AN=12563087>
27. Huang FY, Chang TY, Chen MR, Chiu NC, Chi H, Lee HC, et al. Genetic polymorphisms in the CD40 ligand gene and Kawasaki disease. *J Clin Immunol.* 2008;28(5):405-10.
28. Kumrah R, Vignesh P, Rawat A, Singh S. Immunogenetics of Kawasaki disease. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2020;59(1):122-39.
29. Orenstein JM, Shulman ST, Fox LM, Baker SC, Takahashi M, Bhatti TR, et al. Three linked vasculopathic processes characterize Kawasaki disease: A light and transmission electron microscopic study. *PLoS One.* 2012;7(6):1-25.
30. Austermann J, Spiekermann C, Roth J. S100 proteins in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2018;14(9):528-41. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41584-018-0058-9>
31. Lee YH, Schulte D, Shimada K, Chen S, Crother T, Chiba N, et al. IL-1 β is Crucial for Induction of Coronary Artery Inflammation in a Mouse Model of Kawasaki Disease. *Circulation.* 2012;125(12):1-7.
32. Jia S, Li C, Wang G, Yang J, Zu Y. The T helper type 17/regulatory T cell imbalance in patients with acute Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol.* 2010;162(1):131-7.
33. Lau AC, Duong TT, Ito S, Yeung RSM. Matrix metalloproteinase 9 activity leads to elastin breakdown in an animal model of Kawasaki disease. *Arthritis Rheum.* 2008;58(3):854-63.
34. Johnson JL, Dwivedi A, Somerville M, George SJ, Newby AC. Matrix metalloproteinase (MMP)-3 activates MMP-9 mediated vascular smooth muscle cell migration and neointima formation in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31(9):1-19.
35. Ohshio G, Furukawa F, Khine M, Hamashima Y, Yoshioka H, Kudo H. High Levels of IgA-Containing Circulating Immune Complex and Secretory IgA in Kawasaki Disease. *Microbiol Immunol.* 1987;31(9):891-8.
36. Gordon JB, Daniels LB, Kahn AM, Jimenez-Fernandez S, Vejar M, Numano F, et al. The Spectrum of Cardiovascular Lesions Requiring Intervention in Adults after Kawasaki Disease. *JACC Cardiovasc Interv* [Internet]. 2016;9(7):687-96. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcin.2015.12.011>
37. Gallizzi R, Corsello G, Pajno GB. Kawasaki disease epidemic: Pitfalls. *Ital J Pediatr.* 2020;46(1):1-2.
38. Martinez N, Fuller MG. Kawasaki disease in infancy. *Adv Emerg Nurs J.* 2019;41(3):222-8.
39. Fukazawa R, Kobayashi J, Ayusawa M, Hamada H, Miura M, Mitani Y, et al. JCS/JSCS 2020 Guideline on Diagnosis and Management of Cardiovascular Sequelae in Kawasaki Disease. *Circ J.* 2020;84(8):1348-407.

40. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: A scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2017. 927-999 p.
41. Kliegman R. Nelson: Tratado de Pediatría. 21a ed. Elsevier Castellano. 2020. 1313-1316 p.
42. Noe MH, Micheletti RG. Diagnosis and management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Clin Dermatol* [Internet]. 2020;38(6):607-12. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2020.06.016>
43. Nguyen E, Hershey D, Romanowski G, Tremoulet A. Intravenous immunoglobulin infusion reactions in Kawasaki disease patients who undergo sedation. *Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*. 2020;25(3):251-5.

