

Enfermedad de Kawasaki



M. R. Albañil Ballesteros¹, M. Sanz Fernández²

¹Pediatra. Centro de Salud Cuzco. Fuenlabrada. Madrid.

²Residente de Pediatría. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Madrid.

PUNTOS CLAVE

- La enfermedad de Kawasaki es una entidad infrecuente pero que puede producir en un porcentaje importante de los casos, complicaciones y secuelas cardiacas, en parte evitables con el diagnóstico precoz y tratamiento adecuado.
- Debe formar parte del diagnóstico diferencial de cuadros patológicos muy frecuentes en Pediatría y, al no existir una prueba diagnóstica específica, exige por parte del pediatra un alto índice de sospecha.
- Se debe considerar el diagnóstico de la misma en procesos febriles que duren más de cinco días y en los de menor duración que asocien síntomas clásicos.
- Existen formas incompletas, que son más frecuentes en menores de un año y mayores de cinco años, así pues se debe considerar su diagnóstico en edades extremas.
- Ante la sospecha de su existencia debe realizarse determinación de marcadores de inflamación (velocidad de sedimentación y proteína C reactiva), hemograma, bioquímica y sistemático de orina. Si los datos apoyan el diagnóstico se debe remitir al paciente para realización de un ecocardiograma.
- Su diagnóstico es improbable si tras siete días de fiebre la cifra de plaquetas y reactantes de fase aguda es normal.
- El tratamiento con inmunoglobulina intravenosa y ácido acetilsalicílico es más eficaz en los primeros diez días de enfermedad, sobre todo en los siete primeros pero deben tratarse incluso los cuadros con evolución más prolongada.

Palabras clave

Fiebre. Kawasaki. Aneurisma.

MOTIVO DE CONSULTA

Niño de 18 meses que presenta fiebre de pocas horas de evolución y un vómito, iniciando eritema en escroto y zona perigenital; 24 horas después mantiene fiebre y generalización del exantema, que es de aspecto urticarial y pruriginoso, y se aprecia eritema en manos. Transcurridas 24 horas (tercer día de fiebre), mantiene fiebre, algún vómito y ha realizado alguna deposición de menor consistencia de la habitual.

- Exploración física al tercer día de evolución: peso en percentil 25, talla en percentil 75. Aceptable estado general, irritable, exantema de pequeños elementos maculoeritematosos, con menor número de lesiones que el día previo, leve edema y eritema palpebral. Inyección conjuntival sin secreción, lengua aframbuesada, eritema perioral con descamación, leve edema en dorso de manos y pies. Auscultación cardiopulmonar normal, abdomen blando y depresible, sin masas ni visceromegalias palpables. Los signos meníngeos son negativos, la faringe está hiperémica sin exudados y los tímpanos son normales.
- Pruebas complementarias: tras la primera consulta se realizó sistemático de orina, en el que se observan 10 leucocitos por campo; urocultivo, que es negativo, y un frotis faríngeo pendiente de resultados.
- Diagnóstico y tratamiento: en este momento, con sospecha de enfermedad de Kawasaki (EK), se remite al hospital de referencia. Las pruebas complementarias realizadas fueron: hemograma: 20 280 leucocitos/mm³ (neutrófilos: 48%, linfocitos: 29,6%, monocitos: 8,2%); hemoglobina: 12 g/dl; plaquetas: 218 000/mm³; proteína C reactiva (PCR): 152,3 mg/l; alanina aminotransferasa (ALT): 117 U/l, aspartato aminotransferasa (AST): 24 U/l; frotis faríngeo, conjuntival, uro-, copro- y hemocultivo, estériles. Radiología de tó-

rax, electrocardiograma (ECG) y ecocardiograma normales. Al sexto día de evolución, con diagnóstico de EK, se pauta inmunoglobulina intravenosa (IGIV) a 2 g/kg en dosis única, y se inicia administración de ácido acetilsalicílico (AAS). La fiebre remite en las primeras 24 horas y el resto de síntomas y signos en tres días.

IMPORTANCIA EN NUESTRO MEDIO

La EK, antes síndrome mucocutáneo ganglionar, es la segunda vasculitis más frecuente en la infancia, afecta a arterias de mediano calibre y, si bien es autolimitada, puede producir complicaciones y secuelas cardíacas, en parte evitables con el diagnóstico precoz y tratamiento adecuado con IGIV. Es la causa principal de cardiopatía adquirida en niños en el mundo desarrollado. Aunque es un cuadro infrecuente, debe formar parte del diagnóstico diferencial de entidades tan comunes como escarlatina, mononucleosis infecciosa, sarampión (en poblaciones no vacunadas), infecciones por adenovirus y otras viriasis. Es más frecuente en menores de cinco años; sin embargo, pueden verse casos en todas las edades, incluso en adultos.

Su etiología es desconocida. Se han barajado distintas posibilidades: origen infeccioso, mecanismo inmune desencadenado por agentes infecciosos, o acción de fármacos, metales o agentes medioambientales diversos, unido a una determinada predisposición genética^{1,2}. No se ha probado su transmisión persona a persona³ tiene una frecuencia variable y relacionada con el origen étnico de las poblaciones, siendo más frecuente en Japón, hasta 174 casos por 100 000 habitantes menores de cinco años⁴, otros países asiáticos y descendientes de personas asiáticas y de las islas del Pacífico donde la frecuencia es sensiblemente más alta que en EE. UU. y Europa⁵. En España entre los años 1999 y 2002 se publican cifras de 15,1/100 000 menores de cinco años⁶.

Dado que no existe una prueba diagnóstica específica es posible tanto su infra- como su sobrediagnóstico.

¿QUÉ DATOS HACEN SOSPECHAR EL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD DE KAWASAKI?

El diagnóstico diferencial de un cuadro febril de pocas horas de evolución con exantema tan localizado y síntomas gastrointestinales leves en un niño de 18 meses con normalidad de la exploración a excepción de lo reseñado, es muy

amplio, dada la escasa especificidad de los síntomas y signos enumerados. En un primer momento si el niño presenta buen estado general y de hidratación, el exantema no presenta elementos petequiales y el resto de exploración es normal, la posibilidad diagnóstica más probable sería una viriasis y debe mantenerse una actitud expectante. En este momento la realización de pruebas complementarias no es obligada y opcionalmente se puede plantear la recogida de urocultivo y sistemático de orina. Se debe recomendar la administración de antitérmicos y de solución de rehidratación oral para mantener hidratación adecuada, y sería aconsejable la reevaluación clínica en 24 o 48 horas o antes si aparecieran signos de alarma sobre los que se debe advertir a la familia.

En las consultas realizadas a las 24 y 48 horas se observa la aparición de nuevos datos que obligan a considerar una EK.

Esta se trata de un cuadro febril, con temperatura superior a 38 °C, habitualmente superior a 39 °C, que no responde a antibióticos, que dura más de cinco días, 11 de media sin tratamiento, y hasta semanas. Se acepta como primer día de la enfermedad el primer día de fiebre.

Además de la fiebre, los otros síntomas clásicos (tabla 1) son²:

- **Conjuntivitis** bilateral, con hiperemia que afecta a la conjuntiva bulbar, respetando la zona perilímbica. No es purulenta y no asocia fotofobia ni dolor.
- Cambios en **labios y cavidad oral**, con eritema difuso de mucosa orofaríngea, lengua de fresa, sequedad, grietas y sangrado en labios, sin lesiones focales, úlceras ni exudados.
- Cambios en las extremidades, que pueden ser de dos tipos: en fase aguda tumefacción o eritema de **manos y pies** que puede ser doloroso y en fase subaguda, 2-3 semanas después del inicio de la fiebre, descamación periungueal que puede extenderse a palmas y plantas. Más tardíamente, 1-2 meses después, pueden aparecer líneas en las uñas.

Tabla 1. **Síntomas clásicos de la enfermedad de Kawasaki**

- Fiebre superior a 38 °C, habitualmente superior a 39 °C, que dura más de cinco días
- Inyección conjuntival bilateral
- Cambios en labios, mucosa orofaríngea y lengua
- Cambios en extremidades: edema o eritema de manos y pies y descamación periungueal
- Exantema polimorfo
- Adenopatía cervical mayor de 1,5 cm

- **Exantema**, que puede aparecer en los primeros cinco días desde el inicio de la fiebre. Puede presentar diferente morfología: urticarial, escarlatiniforme, maculopapuloso, similar a eritema multiforme o a eritrodermia, puede ser más intenso en zona perineal. No se ha descrito el exantema de morfología bullosa ni vesicular.
- **Adenopatía** cervical, mayor de 1,5 cm, en número de una o más, no fluctuante, no suelen acompañarse de eritema en la piel y es el síntoma menos común referido en las series. Sin embargo, puede ser, junto con la fiebre, el único síntoma o el más preeminente al inicio del cuadro.

La irritabilidad es un dato que, sin formar parte de los síntomas clásicos, se describe como muy frecuente.

En cuanto a la afectación cardíaca puede producirse miocarditis, frecuente en la fase aguda, pericarditis, afectación valvular y formación de aneurismas en arterias coronarias en el 20-25% de los casos que no reciben tratamiento, habitualmente tras los primeros diez días y en 2,2% en arterias sistémicas⁷.

Otros síntomas pueden ser artritis y artralgia, que pueden verse tanto en el inicio como en la segunda y tercera semanas. En 30% hay síntomas gastrointestinales: diarrea, vómitos o dolor abdominal, más raro es que se presente como un cuadro de abdomen agudo. En las primeras dos semanas pueden verse hepatomegalia, ictericia e hidrops vesicular. También es posible encontrar otitis media, encefalopatía, ataxia, parálisis facial transitoria y unilateral y sordera transitoria y secreción inadecuada de hormona antidiurética. Es raro encontrar inflamación testicular, nódulos e infiltrados pulmonares (en un 15% de pacientes hay alteraciones en la radiología de tórax) y síndrome hemofagocítico.

En zonas en que se vacuna de BCG se describe reactivación de la cicatriz vacunal. En España solo sería posible encontrar este dato en niños procedentes del País Vasco, único lugar de España en el que la vacuna está incluida en el calendario, y en niños inmigrantes o adoptados procedentes de países en los que se administra⁸.

Es preciso tener en cuenta que los síntomas pueden ser transitorios y no coincidir en el tiempo sino irse sucediendo por lo que hay que preguntar por datos que no se observen en el momento de la exploración y reexplorar al paciente si la fiebre persiste.

No existe una clasificación establecida de formas clínicas especiales pero según la edad del paciente y los síntomas predominantes pueden verse algunos tipos de presentación que tiene interés conocer.

- **Formas incompletas**, son las que presentan junto con la fiebre, menos de cuatro síntomas de los considerados clásicos. Son más comunes en niños pequeños, sobre todo menores de seis meses. Su existencia obliga a considerar este diagnóstico en procesos con fiebre no explicada de duración mayor o igual a cinco días, con 2-3 de los síntomas principales e incluso sin otros síntomas en niños menores de seis meses.

Tienen más riesgo de presentar aneurismas que las formas completas⁹.

- **Formas atípicas** son las que presentan manifestaciones no usuales, como hipertensión, nefritis, convulsiones y accidentes cerebrales⁸. Incluso se ha descrito algún caso sin fiebre⁶.

- **Fiebre y adenopatía cervical como primeros y únicos síntomas al inicio**. Es posible que la enfermedad se presente al inicio exclusivamente con fiebre y adenopatía cervical, sobre todo en los niños más mayores. En este caso es frecuente que se realice el diagnóstico de adenitis bacteriana, incluso el ingreso de estos pacientes suele ser más precoz que en otros casos de EK pero en cambio reciben el tratamiento más tardíamente. Es frecuente que presenten una mayor elevación de los parámetros de inflamación, que no respondan a una primera dosis de IGIV y que presenten aneurismas coronarios¹⁰. Probablemente representan una forma severa de enfermedad que justifica que el pediatra se muestre alerta ante casos de adenitis más fiebre que no responden a antibiótico.

- Algunos enfermos con EK presentan **hipotensión** y **datos de shock** al inicio del cuadro, por lo que frecuentemente se diagnostican de *shock* tóxico o séptico y se retrasan el diagnóstico y el tratamiento adecuados. Presentan una mayor alteración en los parámetros de inflamación, pueden tener riesgo de desarrollar enfermedad coronaria más grave y de no responder al tratamiento con IGIV¹¹.

- **Formas clínicas en relación con la edad**. En los niños menores de seis meses, y mayores de cinco y sobre todo nueve años¹², es más probable que se presenten formas incompletas, con más días de fiebre, que se diagnostiquen y traten¹³ más tardíamente y que presenten afectación coronaria. Con más frecuencia presentan leucocitosis superior a 15 000, anemia y aumento de ALT¹⁴.

En cuanto a la secuencia de aparición de las manifestaciones, se pueden reconocer **tres fases**:

- **Aguda**, en los primeros 10-14 días: hay fiebre, irritabilidad, se presentan la mayoría de los síntomas clásicos y puede haber datos de miocarditis.
- **Subaguda**, de 10 a 28 días: descamación, aneurismas y trombocitosis.
- **De convalecencia**, 6-8 semanas, desde que desaparecen los síntomas hasta que los parámetros de inflamación retornan a la normalidad².

¿QUÉ PRUEBAS COMPLEMENTARIAS PUEDEN SER ÚTILES?

Los datos de laboratorio no son criterios de diagnóstico, aunque pueden apoyarlo.

Laboratorio

- **Hemograma**: puede encontrarse leucocitosis mayor de 15 000 en el 50% de los casos, la neutropenia es rara y puede verse anemia con signos de inflamación prolongados. Existe trombocitosis desde la segunda semana, con pico en la tercera, siendo rara la trombocitopenia que puede ser signo de coagulopatía intravascular diseminada (CID) y es, además, factor de riesgo para la aparición de aneurismas.
- **Reactantes de fase aguda**: hay aumento de la velocidad de sedimentación (VS) mayor de 40 mm por hora y de la proteína C reactiva (PCR) mayor de 3 mg/dl (30 mg/l); ambas se normalizan en 6-10 semanas. Deben determinarse las dos pero para monitorizar la evolución debe determinarse la PCR, pues la VS puede aumentar sus valores tras recibir tratamiento con IGIV.
- **Bioquímica**: se encuentra elevación de las transaminasas en el 40% de los casos, de gamma glutamil transferasa (GGT) en el 67%, e hiperbilirrubinemia en el 10%. La presencia de hipoalbuminemia por debajo de 3 g/dl se asocia con enfermedad más grave y prolongada. Hay piuria estéril en un 33%. Puede disminuir el colesterol, las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y la apolipoproteína AI.

En las artritis, el líquido articular presenta apariencia purulenta con cultivo y Gram negativos.

Hay datos de meningitis aséptica en el 50% de punciones lumbares realizadas.

Hay datos contradictorios sobre la elevación de troponina I en fase aguda^{1,2}.

Estudios de imagen

Ecocardiograma bidimensional

Es el estudio de elección (nivel de evidencia C). Debe realizarse tan pronto se sospeche el diagnóstico, pero no debe retrasarse la instauración del tratamiento aunque esté pendiente su realización. Puede ser útil en la evaluación de niños que presenten fiebre prolongada y algunos síntomas de enfermedad. Aunque los aneurismas raramente aparecen en los primeros diez días, puede haber datos que indiquen arteritis.

Los aneurismas se clasifican según la forma en fusiformes y saculares, y por el tamaño como pequeños, medios y gigantes según que midan menos de 5 mm o más de 8 mm, criterios de la Academia Americana del Corazón (AHA). Según el Ministerio de Salud Japonés, se considera anormal más de 3 mm en menores de cinco años y más de 4 mm en niños de cinco o más años. También si un fragmento mide 1,5 veces o más que el segmento adyacente o si la luz es claramente irregular. Se ha referido que estas medidas pueden estar influidas por la superficie corporal.

Debe explorarse también, la función del ventrículo izquierdo, la posible existencia de miocarditis, pericarditis y patología valvular.

Si el primer ecocardiograma realizado es normal, debe repetirse, además de en el momento del diagnóstico, a las dos, seis y ocho semanas tras el inicio de la enfermedad. En caso de patología detectada o situaciones de riesgo se hará el seguimiento pertinente.

La ecografía tiene sensibilidad y especificidad reducidas para detectar trombos y estenosis, por esto, en determinados pacientes, puede que haya que utilizar otros métodos como angiografía, ultrasonidos intravasculares, ecocardiografía trasesofágica, TAC y resonancia nuclear magnética cardíaca (RNM).

Test de esfuerzo

Puede ser necesaria su realización en la evolución de algunos pacientes con aneurismas (nivel de evidencia A). Se realizan tras administración de fármacos o tras ejercicio. La respuesta se valora por ecografía, RNM o imágenes de isótopo.

Angiografía coronaria y cateterismo

Pueden ser necesarios en algunos pacientes con complicaciones para evaluar estado funcional o decisiones terapéuticas^{1,3}.

¿CÓMO SE REALIZA EL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD DE KAWASAKI?

No existe una prueba específica de la enfermedad y para el diagnóstico se manejan criterios clínicos y hallazgos de laboratorio que pueden apoyarlo.

En la **tabla 2** figuran los datos que deben considerarse para el diagnóstico. En 2004 la Academia Americana de Pediatría (AAP) y la AHA publican de forma conjunta una guía que incluye un algoritmo diagnóstico para la evaluación de pacientes con sospecha de EK incompleta. Se refiere a pacientes con fiebre de duración mayor o igual a cinco días y dos o tres criterios clínicos y a niños de seis meses o menores con fiebre de siete o más días de evolución sin explicación. En estos pacientes deben valorarse parámetros de inflamación: si la PCR es mayor o igual a 3 mg/dl y la VS es mayor o igual a 40 mm/hora y presentan tres o más de estos datos: albúmina menor o igual a 3 g/dl, anemia, ALT aumentada, cifra de plaquetas de 450 000/mm³ o superiores tras siete días de evolución, y de leucocitos igual o superiores a 15 000/mm³ y diez o más leucocitos por campo en orina, se debe realizar ecocardiograma e iniciar tratamiento. Si cumplen menos de tres de estos criterios se debe realizar ecocardiograma y, según los hallazgos que muestre, se administra tratamiento o no. Si la fiebre cede se considera diagnóstico improbable y si persiste se aconseja repetir ecocardiograma y consulta con experto. Si la PCR y la VS fueran inferiores a 3 mg/dl y a 40 mm/hora, respectivamente, se debe hacer una reevaluación diaria de los datos clínicos y, en su caso, analíticos del paciente. Si la fiebre desaparece sin haberse filiado su origen

y el paciente presentara descamación periungueal típica posterior debe realizarse ecocardiograma. Estas recomendaciones tienen nivel de evidencia C¹.

Diagnóstico diferencial

La EK puede confundirse con otras entidades, algunas muy frecuentes, como determinadas infecciones virales. Deben considerarse en el diagnóstico diferencial los procesos que figuran en la **tabla 3**.

De forma especial debe realizarse el diagnóstico diferencial con sepsis y *shock* séptico, porque en estos pacientes, el tratamiento se retrasa, tienen más posibilidades de no responder a una primera dosis de IGIV y por tanto más riesgo de desarrollar enfermedad coronaria grave¹¹. Dada la frecuente administración de antibióticos en procesos febriles, la aparición de un exantema puede hacer pensar en reacción a fármacos, error aún más frecuente en las formas clínicas que asocian fiebre y adenopatía, en las que es fácil que se haya indicado un antibiótico sospechando una adenitis bacteriana. La existencia de fiebre y piuria pueden llevar a hacer el diagnóstico de infección de orina. Y la existencia de pleocitosis puede hacer pensar en meningitis aséptica o parcialmente tratada. El predominio de síntomas abdominales puede hacer pensar en una situación de abdomen agudo.

La artritis reumatoide juvenil, el lupus y la panarteritis nodosa pueden también producir aneurismas.

Sugieren otros diagnósticos distintos de EK la existencia de conjuntivitis y faringitis exudativas, exantemas vesiculobullosos y adenopatía generalizada. Así mismo, es improbable si las cifras de plaquetas, VS y PCR son normales tras siete

Tabla 2. **Criterios diagnósticos de enfermedad de Kawasaki**

<p>Enfermedad de Kawasaki clásica, completa</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fiebre de duración mayor o igual a 5 días • Cuatro o más de los siguientes datos: conjuntivitis, afectación de labios y cavidad oral, edema y eritema en extremidades y descamación, exantema y adenopatía cervical, con las características mencionadas en el texto • Exclusión de otras enfermedades que expliquen el cuadro
<p>Enfermedad de Kawasaki incompleta</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fiebre de duración mayor o igual a 5 días • Menos de cuatro de los datos mencionados • Enfermedad arterial coronaria demostrada en eco o angiografía coronaria
<p>Con existencia de cuatro o más síntomas se puede hacer el diagnóstico, al cuarto día de fiebre. Se debe considerar el diagnóstico en niños pequeños con fiebre inexplicada de duración mayor o igual a cinco días y alguno de los síntomas asociados</p>

Tabla 3. **Diagnóstico diferencial de enfermedad de Kawasaki, modificado de Pediatrics¹**

<ul style="list-style-type: none"> • Infecciones virales (sarampión, infecciones por adenovirus, enterovirus y virus de Epstein Barr) • Escarlatina • Síndrome de escaldadura estafilocócica • Síndrome de shock tóxico • Adenitis cervical bacteriana • Reacciones a fármacos • Síndrome de Stevens-Jhonson • Artritis reumatoide juvenil • Fiebre de las Montañas Rocosas • Leptospirosis • Acroдинia • Infección del tracto urinario • Meningitis • Lupus • Panarteritis nodosa

días del inicio de la fiebre. Valores bajos de leucocitos con predominio linfocítico o trombopenia en ausencia de CID, apuntan a enfermedad viral¹.

La presencia de descamación periungueal en fase de convalecencia de procesos febriles e inexplicados debe alertar sobre su existencia.

El retraso diagnóstico, después de los diez días de inicio de la enfermedad, se produce en un 16%, hasta en un 27,5% de los casos⁹. Es más frecuente en menores de seis meses, existencia de enfermedad incompleta o aparición menos agrupada de los síntomas¹⁵ y mayor distancia al centro sanitario¹⁶.

La aplicación de las recomendaciones de la AAP y AHA de 2004 para evaluar a pacientes con formas incompletas aumenta la tasa de los que reciben tratamiento con IGIV de un 70 a un 97%¹⁴.

¿QUÉ IMPORTANCIA TIENE REALIZAR EL DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD?

La EK es una vasculitis sistémica que puede afectar a arterias a diversos niveles: mesentéricas, celiaca, femoral, iliaca, renal, axilar y braquial, aunque la afectación de arterias coronarias es la complicación más temida. Se produce infiltración inflamatoria de la pared con destrucción de la lámina elástica interna y dilataciones o aneurismas. Pueden formarse trombos y en la fase de curación fibrosis y proliferación de la íntima que puede progresar a estenosis².

La formación de aneurismas se produce en un 20-25% de los casos que evolucionan de forma natural, con la posible aparición de complicaciones posteriores⁷. Si se instaura el tratamiento adecuado en los primeros diez días de enfermedad, preferiblemente en los siete primeros, la formación de aneurismas disminuye hasta el 4-5% y de aneurismas gigantes hasta el 1%. Si no se realiza el diagnóstico e instaura el tratamiento correcto, el paciente puede sufrir muerte súbita secundaria a infarto o aneurisma o presentar enfermedad coronaria asintomática que no se diagnostique hasta dar síntomas en la edad adulta².

Los **factores de riesgo para la formación de aneurismas** son el retraso diagnóstico¹⁵ y en la administración del tratamiento⁹, así como la falta de respuesta al mismo¹⁷, las formas incompletas de presentación, sobre todo en menores y la mayor edad del paciente¹⁸.

En menores de un año, los factores de riesgo serían el menor número de síntomas; en mayores de cinco años, la fiebre prolongada tras administración de tratamiento y un alto sco-

Tabla 4. Factores de riesgo para la formación de aneurismas

- Retraso diagnóstico
- Retraso en la administración del tratamiento
- Formas incompletas de presentación, (sobre todo en menores)
- Fiebre prolongada tras administración de tratamiento
- Alto score de Harada (leucocitos >12 000/mm³, plaquetas <350 000/mm³, PCR >3 mg/dl, hematocrito <35%, albúmina <3,5 g/dl, edad menor o igual a un año y sexo masculino)
- Edad menor de un año
- Sexo masculino
- Origen étnico hispanico

re de Harada¹⁸, que incluye los siguientes parámetros: leucocitos superiores a 12 000/mm³, plaquetas inferiores a 350 000/mm³, PCR superior a 3 mg/dl, hematocrito inferior al 35%, albúmina inferior a 3,5 g/dl, edad menor o igual a un año y sexo masculino. También son factores de riesgo la edad menor de un año, el sexo masculino y el origen étnico hispanico¹⁹ (tabla 4).

¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO?

Fase aguda

- El tratamiento de elección es la administración de IGIV en dosis única de 2 g/kg de peso administrado en los primeros diez días de la enfermedad y preferiblemente en los siete primeros. Con esto, la tasa de aparición de aneurismas desciende del 20-25% al 4-5% (nivel de evidencia A)²⁰. Si el tratamiento se instaura antes del quinto día de evolución, no es más eficaz y tiene más riesgo de que se precise una segunda dosis¹⁷. Tras la administración de IGIV a esta dosis, debe retrasarse 11 meses la administración de las vacunas contra sarampión y varicela y, en caso de que hubieran de ponerse antes de ese plazo por riesgo de contagio, deben repetirse una vez cumplido este.
- Se debe asociar AAS, en una dosis entre 80 y 100 mg/kg repartida en cuatro tomas al día (como antiinflamatorio), que se mantendrá hasta que el paciente permanezca afebril durante 48 a 72 horas, y para otros autores hasta el día 14 tras el inicio de la enfermedad y 48 a 72 horas afebril.

Fase subaguda

- ASS, en una dosis entre 3 y 5 mg/kg/día como antiagregante. Se debe mantener hasta las 6-8 semanas de inicio de la enfermedad y suspender en ese momento

si el paciente no ha mostrado alteración en coronarias (nivel de evidencia C).

Fase crónica

- Antiagregación con AAS entre 3 y 5 mg/kg/día de forma indefinida si el paciente presenta alteración coronaria (nivel de evidencia B). Este efecto es antagonizado por ibuprofeno, por lo que debe evitarse su uso en niños que reciben AAS como antiagregante (nivel de evidencia B). Puede asociarse dipiridamol o clopidrogel.

Otras opciones son:

- Anticoagulación con warfarina o heparina de bajo peso molecular.
- Combinación de antiagregante más anticoagulante, usualmente warfarina más AAS.

En caso de enfermedad extensa, grave o que progresa rápidamente, se utilizan otros esquemas terapéuticos (nivel de evidencia C) que pueden consultarse en Newburger *et al.*¹, así como para el tratamiento de la trombosis coronaria aguda y el restablecimiento mecánico de la perfusión. También figuran los fármacos, dosis y vía de administración.

Los niños que toman AAS de modo continuado tienen riesgo de presentar síndrome de Reye si sufrieran una infección por varicela o gripe, por ello deben recibir vacuna antigripal anual (VAG), mientras que el tratamiento se mantenga. Hay que tener en cuenta que existe la recomendación de evitar durante seis semanas tras la vacunación con VAG la administración de AAS, por lo que algunos autores recomiendan sustituir en ese tiempo AAS por otro antiagregante.

Es posible, aunque infrecuente, que algunos pacientes precisen cirugía de revascularización e incluso trasplante cardíaco, que puede ser preciso desde semanas hasta años después del inicio de la enfermedad⁵.

Se considera **fallo en respuesta al tratamiento** si la fiebre se mantiene o recurre después de 36 horas tras acabar tratamiento con IGIV. Se observa en alrededor del 10-15%, hasta

el 20% de los casos, según los criterios considerados^{17,19,21}, y tienen más riesgo de presentar aneurismas¹⁷. En este caso y si se mantiene el mismo diagnóstico se debe administrar una segunda dosis de IGIV (nivel de evidencia C). Con esta pauta responden el 67% de los no respondedores a la primera dosis²¹ y queda aún un 3-4% sin responder.

La opción siguiente más utilizada es administrar pulsos de metilprednisolona 30 mg/kg, en 2-3 horas, una vez al día, tres días (nivel de evidencia C). Otra opción es prednisona oral 2 mg/kg/día durante dos semanas y seis de descenso. Otros tratamientos, como plasmaféresis, ulinastatina, abciximab, infliximab, ciclofosfamida o metrotexato³, permanecen en estudio (nivel de evidencia C). En los últimos años se ha registrado en estos casos un aumento en el uso de infliximab¹⁹.

Los datos predictores de no respuesta al tratamiento^{17,22} figuran en la **tabla 5**.

RIESGO DE COMPLICACIONES Y EVOLUCIÓN DE LAS MISMAS

Se produce formación de aneurismas en el 20-25% de los casos sin tratar y en el 4-5% de los casos que reciben tratamiento. En un 1% de los casos tratados, se producen aneurismas gigantes. Hay enfermedad recurrente en el 1-3% de los casos y los datos de mortalidad son 0,08% en Japón, 1,25% estandarizada y 2,35% para niños con secuelas cardíacas, y 0,17 en EE. UU.¹ (0,12% entre 2000 y 2006)¹⁹ con un pico de mayor frecuencia entre los 15 y los 45 días. El plazo para la aparición de complicaciones puede ser desde días hasta décadas después del inicio de la enfermedad.

Un 50% de los aneurismas regresa en los dos primeros años de evolución y es más probable que lo hagan los menores de 8 mm y de forma fusiforme. En los que persisten pueden desarrollarse trombosis, estenosis y fenómenos oclusivos. En un 8% de casos con aneurismas persistentes se produjo un infarto de miocardio y en un 5% se precisó cirugía (1,9 y 1,2%, respectivamente, del total de casos). A largo plazo regresa un 48%, persiste sin estenosis un 24%, con estenosis un 16% y en un 3% (0,8% del total) provocan el fallecimiento. Pueden producirse infartos de miocardio por oclusión o estenosis. La rotura y oclusión aguda es muy rara (inferior al 1%) y más frecuente precozmente^{5,7}. También se ha comunicado aparición de nuevas dilataciones o expansión de las previas a largo plazo, en un pequeño porcentaje de pacientes. En un estudio de seguimiento realizado en Japón se

Tabla 5. Factores de riesgo para no responder al tratamiento

- Sexo masculino
- Enfermedad recurrente
- Edad menor o igual a 12 meses
- Inicio del tratamiento antes del quinto día de evolución
- Cifras de AST mayores o iguales a 100 U/l
- Neutrófilos superiores al 80%
- Sodio inferior a 133 mEq/l
- PCR mayor o igual a 10 mg/dl
- Plaquetas inferiores o iguales a 300 000/mm³

objetivaron secuelas cardíacas en un 15,3% de los casos y se observó en el grupo de hombres con secuelas una mortalidad más alta que en la población general, no así en el grupo de mujeres con secuelas ni en el grupo que no presentaba secuelas, de todos modos el seguimiento no llega a la edad adulta²³. En un estudio a tres años de evolución se encontró alteración de la perfusión miocárdica en pacientes tanto con historia de aneurismas como sin ella, lo que haría aconsejable un seguimiento a largo plazo en todos los pacientes²⁴.

En cuanto al riesgo de presentar arterioesclerosis, un panel de expertos de la AHA, ha incluido a la EK como patología con riesgo de producir complicaciones cardiovasculares en la infancia y precozmente en la edad adulta, con más riesgo y más precoz para los pacientes que mantienen aneurismas y menor y más tardío para los que no presentaron aneurismas en ningún momento de la evolución.

Hay que tener en cuenta que el conocimiento de la evolución a largo plazo está limitado porque solo han pasado 50 años desde la descripción de los primeros casos y no ha habido uniformidad en los tratamientos seguidos.

¿QUÉ SEGUIMIENTO DEBE REALIZARSE EN ESTOS PACIENTES?

Si la primera ecografía realizada es normal, debe repetirse a las dos, a las seis y a las ocho semanas tras el inicio de la enfermedad. Una vez acabada esta fase, se ha publicado por parte de la AAP y AHA una guía para el seguimiento de los pacientes, estableciendo las recomendaciones, las pruebas complementarias y el plazo en el que deben realizarse en función de la afectación, y por tanto del nivel de riesgo que presentan¹. La información completa debe consultarse en el texto del artículo.

- **Nivel I. Pacientes que no han presentado cambios coronarios en ningún momento.** No requieren tratamiento farmacológico tras 6-8 semanas de inicio de la EK. Actividad física sin restricción pasado ese plazo. Recomendaciones sobre riesgo cardiovascular cada cinco años. No indicados test de esfuerzo ni estudios invasivos.
- **Nivel II. Pacientes con ectasia o dilatación coronaria que desaparece en 6-8 semanas iniciales.** No requieren tratamiento farmacológico tras 6-8 semanas de inicio de la EK. Actividad física sin restricción pasado ese plazo. Recomendaciones sobre riesgo cardiovascular cada tres años. No indicados test de esfuerzo ni estudios invasivos.

- **Nivel III. Pacientes con un aneurisma pequeño o medio, < 6 mm en uno o más arterias coronarias.** Antiagregación al menos hasta documentar el regreso de la lesión. En pacientes menores de 11 años, no restricción de actividad física tras 6-8 semanas iniciales, en mayores de esta edad, test de esfuerzo con evaluación de perfusión miocárdica cada dos años. Se desaconseja actividades con riesgo de colisión y deportes de alto impacto por riesgo de sangrado. Control cardiológico anual con ecografía y ECG y recomendaciones sobre riesgo cardiovascular. Angiografía si hay datos de isquemia miocárdica en imágenes del test de esfuerzo.
- **Nivel IV. Uno o más aneurismas grandes o gigantes o aneurismas múltiples y complejos en la misma arteria sin obstrucción.** Antiagregación. Añadir warfarina (control de INR entre 2-2,5) o heparina de bajo peso molecular si aneurisma gigante (control de Antifactor Xa). Para algunos autores asociar AAS y clopidogrel con aneurismas múltiples o complejos. Actividad física según test de esfuerzo con evaluación de perfusión miocárdica anual. Evitar actividades con riesgo de colisión y deportes de alto impacto por riesgo de sangrado. Evaluación cardiológica cada seis meses con ecografía y ECG y monitorización de factores de riesgo cardiovascular. Cateterización con angiografía coronaria selectiva cada 6-12 meses, tras enfermedad aguda y antes si está indicado. Se debe realizar en mujeres en edad fértil consejo sobre reproducción.
- **Nivel V. Pacientes con obstrucción confirmada por angiografía.** Antiagregación como en IV, considerar beta-bloqueantes para reducir consumo de oxígeno. Actividad según test de esfuerzo, evitar actividades con riesgo de sangrado, evitar sedentarismo. Ecografía y ECG cada seis meses, y test de esfuerzo con evaluación de la perfusión miocárdica anual y monitorización de factores de riesgo cardiovascular. Angiografía para evaluar opciones terapéuticas. Hay que realizar consejo reproductivo en mujeres de edad fértil.

¿CUÁL ES EL PAPEL DEL PEDIATRA DE ATENCIÓN PRIMARIA?

- Mantener un alto índice de sospecha para el diagnóstico: ante cuadros febriles sin explicación, vigilar la aparición de síntomas clásicos e incluso en ausencia de estos, si la fiebre se prolonga más de cinco días sin

causa filiada, de forma especial en menores de seis meses y mayores de cinco años.

- Derivación en caso de sospecha, antes de diez y preferiblemente siete días de evolución para completar estudio e instaurar tratamiento en el plazo adecuado.
- Vigilar interacciones de los tratamientos pautados.
- Corregir, en su caso, el calendario vacunal posponiendo vacunas de varicela y triple vírica hasta 11 meses tras la administración de IGIV o revacunar tras ese tiempo si por exposición precisara ponerse antes la vacuna. Recomendar vacuna antigripal a niños en tratamiento crónico con AAS, valorando la sustitución de este durante las seis semanas siguientes a la vacuna.
- Conocer los puntos en que se basa el seguimiento de estos pacientes: tratamiento farmacológico, recomendaciones sobre riesgo cardiovascular y actividad física, supervisión del seguimiento por especialistas y datos clínicos para poder dirigir al paciente a atención especializada si lo precisa.
- Consultar con un experto en caso de duda.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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; American Academy of Pediatrics. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Pediatrics* 2004;114:1708-33.
2. Rowley AH, Shulman ST. Enfermedad de Kawasaki. En: Berhman, Kliegman, Jenson (eds.). *Nelson-Tratado de Pediatría*; 17.ª edición. Madrid: Elsevier España; 2006. 823-6.
3. Baker AL, Newburger JW. Kawasaki Disease. *Circulation*. 2008;118:e110-2.
4. Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, Oki I, Kayaba K. Increasing incidence of Kawasaki disease in Japan: Nationwide survey. *Pediatrics International*. 2008;50:287-90.
5. Senzaki H. Long-Term Outcome of Kawasaki Disease. *Circulation*. 2008;118:2763-72.
6. Martínez Ruiz M, del Castillo Martín F, Borque Andrés C, García Miguel MJ, de José Gómez MI, Martínez Cortés F, et al. Incidencia y características clínicas de la enfermedad de Kawasaki. *An Pediatr (Barc)*. 2003;59:323-7.
7. Kato H, Sugimura T, Akagi T, Sato N, Hashino K, Maeno Y, et al. Long-term consequences of Kawasaki disease: a 10-to 21-year follow-up study of 594 patients. *Circulation*. 1996;94:1379-85.
8. Cimaz R, Sundel R. Atypical and incomplete Kawasaki disease. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2009;23:689-97.
9. Wilder M, Palinkas L, Kao A, Bastian J, Turner C, Burns J. Delayed Diagnosis by Physicians Contribute to the Development of Coronary Artery Aneurysms in Children With Kawasaki Syndrome. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26:256-60.
10. Nomura Y, Arata M, Koriyama Ch, Masuda K, Morita Y, Hazeki D, et al. A severe Form of Kawasaki Disease Presenting with Only Fever and Cervical Lymphadenopathy at Admission. *J Pediatr*. 2010;156:786-91.
11. Domínguez S, Friedman K, Seewald R, Anderson M, Willis L, Glodé M. Kawasaki Disease in a Pediatric Intensive Care Unit: A Case-Control Study. *Pediatrics*. 2008;122:e786-90.
12. Malnhot C, Yeung R, Clarizia N, Chahal N, McCrindle B. Kawasaki Disease at Extremes of the Age Spectrum. *Pediatrics*. 2009;124:e410-5.
13. Chang F, Hwang B, Chen S, Lee P, Meng C, Lu J. Characteristics of Kawasaki Disease in Infants Younger than Six Months of Age. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:241-4.
14. Yellen E, Gauvreau K, Takahashi M, Burns J, Shulman S, Baker A, et al. Performance of 2004 American Heart Association recommendations for Treatment of Kawasaki Disease. *Pediatrics*. 2010;125:e234-41.
15. Anderson M, Todd J, Glodé M. Delayed Diagnosis of Kawasaki Syndrome: An Analysis of the Problem. *Pediatrics*. 2005;115:e428-33.
16. Minich L, Sleeper L, Atz A, McCrindle B, Lu M, Colan S, et al. Delayed of Kawasaki Disease: What Are the Risk Factors? *Pediatrics*. 2007;120:e1434-40.
17. Uehara R, Belay E, Maddox R, Holman R, Nakamura Y, Yashiro M, et al. Analysis of Potential Risk Factors Associated With Nonresponse to Initial Intravenous Immunoglobulin Treatment Among Kawasaki Disease Patients in Japan. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27:155-60.
18. Song D, Yeo Y, Ha K, Jang G, Lee J, Lee K, et al. Risk Factors for Kawasaki disease-associated coronary abnormalities differ depending on age. *Eur J Pediatr*. 2009;168:1315-21.
19. Son MB, Gauvreau K, Ma L, Baker AL, Sundel RP, Fulton DR, et al. Treatment of Kawasaki Disease: Analysis of 27 US Pediatric Hospitals From 2001 to 2006. *Pediatrics*. 2009;124:1-8.
20. Oates-Whitehead RM, Baumer JH, Haines L, Love S, Maconochie IK, Gupta A, et al. Inmunoglobulina intravenosa para el tratamiento de la enfermedad de Kawasaki en niños (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
21. Freeman AF, Shulman ST. Refractory Kawasaki Disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:463-4.

22. Kobayashi T, Inohue Y, Takeuchi K, Okada Y, Tamura K, Tomomasa T, et al. Prediction of Intravenous Immunoglobulin Unresponsiveness in Patients With Kawasaki Disease. *Circulation*. 2006;113:2606-12.

23. Nakamura Y, Aso E, Yashiro M, Uehara R, Watanabe M, Oki I, et al. Mortality Among Persons With a History of Kawasaki Disease in Japan—Mortality Among Males With Cardiac Sequelae is Significantly Higher Than That of the General Population. *Circ J*. 2008;72:134-38.

24. Zanon G, Zucchetto P, Varnier M, Vittadello F, Milanese O, Zulian F. Do Kawasaki disease patients without coronary artery abnormalities a long-term follow-up? A myocardial single-photon emission computed tomography pilot study. *J Paediatr Child Health*. 2009;45:419-24.

25. Kavey RE, Allada V, Daniels SR, Hayman LL, McCrindle BW, Newburger JW, et al. Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: a scientific statement from the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; the Councils on Cardiovascular Disease in the Young, Epidemiology and Prevention, Nutrition, Physical Activity and Metabolism, High Blood Pressure Research, Cardiovascular Nursing, and the Kidney in Heart Disease; and the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation*. 2006; 114:2710-38.

LECTURAS RECOMENDADAS

- 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; American Academy of Pediatrics. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Pediatrics*. 2004;114:1708-33.

Se trata de una revisión completa que abarca todos los aspectos de la enfermedad y realiza recomendaciones con el nivel de evidencia correspondiente.

- Hernández Encinas MA, Díez Estrada E. Adenopatías. *Form Act Pediatr Aten Prim*. 2008;1:22-6.
Artículo en el que se desarrolla una completa revisión de las adenopatías, muy interesante para el diagnóstico diferencial de la enfermedad de Kawasaki.