

E. González Pascual, R. Jiménez González

An Esp Pediatr 1999;51:111-119.

1. Concepto y definición

La EK también conocida como síndrome linfático mucocutáneo, es una enfermedad sistémica aguda, febril, potencialmente peligrosa, que afecta casi exclusivamente a la infancia, principalmente a lactantes y a niños pequeños. Fue descrita por primera vez, por un pediatra japonés Tomisaka Kawasaki en el año 1967⁽¹⁾, por lo cual lleva su nombre y a pesar de los años que hace desde su descripción, continúa siendo una enfermedad novedosa en muchos aspectos, sobre todo en lo referente a la etiopatogenia que en la actualidad sigue siendo desconocida. Hoy en día está identificada a nivel mundial, y afecta a niños de todas las razas, aunque siguen siendo los asiáticos, los niños más afectados.

2. Epidemiología

El conocimiento de esta enfermedad se fue extendiendo con una cierta rapidez y pronto surgieron comunicaciones en multitud de países. Sin embargo, sigue siendo bastante frecuente en Japón, según Shulman y cols⁽²⁾, se habían registrado en Japón hasta el año 1994, más de 125.000 casos de EK. Los estudios epidemiológicos realizados en este país, no han demostrado diferencias significativas de tipo geográfico, ni en relación con la altura, medio rural o urbano. Únicamente se ha observado una mayor incidencia a finales de invierno y de la primavera. Se da en pacientes menores de cinco años de edad^(3,4), siendo la proporción de varones/mujeres de 1.5:1 con máxima frecuencia desde los 12 a los 24 meses de vida⁽⁵⁾. Es rara por encima de los ocho años de edad. Existen también casos de EK descritos durante el período neonatal⁽⁶⁻⁸⁾. En Japón se comunican unos 5.000 a 6.000 casos de EK por año, con una incidencia anual de 90 casos por 100.000 niños menores de 5 años⁽⁹⁾. En EE.UU. es de 6 a 9 casos por 100.000 niños menores de 5 años, lo cual supone aproximadamente unos 2.000 casos nuevos por año, y es curioso destacar que esta incidencia es significativamente más frecuente en niños de familias asiáticas⁽¹⁰⁾. Estas diferencias raciales, han llevado a sospechar que hubiese un componente de tipo genético-constitucional ligado a determinados tipos de HLA. Sin embargo, por el momento no se ha podido demostrar una relación significativa⁽⁹⁾. En España hasta el año 1995 se habían publicado unos 161 casos de esta enfermedad⁽¹¹⁾. En nuestro hospital el promedio de niños afectados de EK, es de 3 a 5 por año.

Hospital Clínic-Hospital Sant Joan de Déu. Passeig Sant Joan de Déu nº2.
08950 Esplugues (Barcelona).

Enfermedad de Kawasaki: Su incidencia en nuestro medio

3. Etiología

Históricamente, cuando Kawasaki observó los primeros casos, pensó que se trataba de la escarlatina, sin respuesta a la Penicilina, que no tuviera efecto. Sin embargo, en 1967 llegó a la conclusión de que había descubierto una nueva entidad clínica.

En un principio se pensó que el síndrome era el resultado de un agente infeccioso, con cultivos siempre negativos. El hecho de que se presente en temporadas como primavera y finales del invierno con más frecuencia, hizo pensar que pudiera actuar como transmisor algún vector con una gran movilidad. Se ha asociado la EK con múltiples microorganismos, pero no se ha podido demostrar que ninguno de ellos sea el agente causal de la enfermedad⁽¹²⁾.

La hipótesis de un agente infeccioso, tiene importancia por una serie de factores: carácter epidémico, sintomatología clínica, edad de presentación, y ocasional repetición entre hermanos, según un estudio realizado en Japón⁽¹³⁾. Pero posiblemente no se trate de un solo agente, el que sea o sean capaces de poner en marcha la respuesta inmune⁽¹⁴⁾.

Las dos líneas de investigación más actuales sobre la etiopatogenia de la EK son:

3.1. Teoría del superantígeno bacteriano. Esta teoría defendida por Leung y cols.⁽¹⁵⁾, hace referencia a la existencia de una exotoxina bacteriana que actuaría como un superantígeno, provocando una activación del sistema inmune.

Estos autores han observado la presencia de una expansión de una región de la cadena beta de los receptores de las células T, en la fase aguda de la EK (V β 2). De todos los agentes infecciosos productores de toxinas, fundamentalmente la toxina-1 responsable del síndrome de shock tóxico (TSST-1), producida por el estafilococo y la exotoxina estreptocócica son las de mayor capacidad de actuación como superantígenos. Así, los genes que codifican la toxina responsable del síndrome de shock tóxico han sido secuenciados a partir de cultivos de cepas de *Staphylococcus aureus* en pacientes con EK. De igual manera en Japón se ha demostrado por técnicas de inmunofluorescencia que la expresión de V β 2 en las células T estaba aumentada en la mucosa del intestino delgado de pacientes con EK en fase aguda⁽¹⁶⁾. También en la literatura se refleja un caso de asociación en un mismo paciente de un síndrome de shock tóxico con EK⁽¹⁷⁾. Como consecuencia de lo anterior se deduce que las células T

desempeñan un papel muy importante en la patogénesis de la EK.

3.2. Teoría viral. Investigada por Rowley y cols⁽¹⁸⁾ con resultados negativos. Kikuta et cols⁽¹⁹⁾, han demostrado la presencia de virus Epstein-Barr en células mononucleares en 21 de 35 pacientes con EK.

Es posible que la enfermedad se produzca por una respuesta a diferentes superantígenos^(20,21). Existen trabajos que proponen que ese superantígeno es producido por la *Yersinia*⁽²²⁾ o por el *Mycoplasma*⁽²³⁾.

4. Patogenia

Actualmente se cree que existe un agente probablemente de naturaleza infecciosa que actuaría como un superantígeno, y en un paciente con una predisposición genética daría lugar a una activación del sistema inmunológico⁽²⁴⁾.

Se ha observado que durante la fase aguda de la EK se produce un desbalance inmunorregulador con: aumento y activación de los linfocitos T, activación policlonal de los linfocitos B, activación de los monocitos/macrófagos y activación e infiltración de neutrófilos^(25,26). Durante esta fase se produce un aumento de los linfocitos T4 “helper” con disminución de los linfocitos T8 y un consiguiente aumento del índice T4/T8.

Como consecuencia de los cambios mencionados se produce durante la fase aguda de la enfermedad una elevación en la sangre periférica de las citocinas incluyendo la interleukina-1 (IL-1), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interferón gamma (IFN- γ), interleukina 6 (IL-6), receptor soluble de la interleukina 2 (s-IL-2) y la interleukina 8 (IL-8)⁽¹⁵⁾. Además parece ser que los niveles de IL-6 e IL-8 durante esta fase de la EK podrían ser variables predictivas de la formación de aneurismas coronarios; pues ambas se encuentran aumentadas en aquellos pacientes con EK que presentan aneurismas coronarios⁽²⁷⁾.

Otras interleukinas que desempeñan un papel importante en la patogénesis de la EK según los estudios recientes son la IL-4 y la IL-10, las cuales parecen jugar un papel regulador de la actividad de las citocinas pro-inflamatorias. Se ha demostrado que los niveles de estas dos citocinas están aumentados en la fase aguda de la EK, disminuyendo posteriormente en la fase de convalecencia^(28,29).

El FNT- α y el γ -interferón también se elevan durante la fase aguda de la EK. Existen algunas citocinas pro-inflamatorias (chemokines), como la proteína quimiotáctica monocítica 1 (MCP-1), la proteína inflamatoria macrofágica (MIP-1 β) y proteína reguladora de la activación, expresión y secreción de las células T (RANTES); cuyos niveles también están incrementados durante la fase aguda de la EK, persistiendo elevadas también durante la fase de convalecencia⁽³⁰⁾. Estas citocinas pro-inflamatorias desempeñan un papel importante en la activación y en la migración de los leucocitos⁽³¹⁾. Por lo que, se consideran importantes como moderadores de la inflamación y del desarrollo de la vasculitis en la EK.

La activación de los linfocitos B en la fase aguda de la EK provoca un incremento de la producción de inmunoglobulinas

circulantes y también de anticuerpos citotóxicos frente a las células endoteliales. La activación de los neutrófilos ocasiona un aumento de la producción de leucotrienos y sobre todo, del LT-B4. Como consecuencia de la liberación de las citocinas pro-inflamatorias, de las citocinas y de la formación de anticuerpos citotóxicos frente a las células endoteliales siendo los responsables del daño vascular.

En esta fase juegan un papel importante el MCP-1, que favorece el reclutamiento y la adherencia de los monocitos al endotelio vascular^(32,33) y dos moléculas de adhesión: molécula de adhesión intercelular tipo 1 (ICAM-1) y molécula de adhesión de los leucocitos al endotelio tipo 1 (ELAM-1). El TNF- α es el responsable de la expresión de estas dos moléculas. El ELAM-1 se relaciona con la adhesividad de los polimorfonucleares a la superficie de las células endoteliales y el ICAM-1 a la adhesión de los polimorfonucleares, monocitos y linfocitos a la superficie endotelial. El ICAM-1 está elevado en aquellos pacientes con EK que desarrollan aneurismas coronarios⁽³⁴⁾.

Como resultado de la adhesión de los leucocitos a las células endoteliales, favorecida por estas moléculas y además la formación de los anticuerpos citotóxicos frente a dichas células, se produce la lesión endotelial condicionando una vasculitis y la formación de trombos vasculares, así como el desarrollo de aneurismas, figura 1.

5. Cuadro clínico

El curso evolutivo de la enfermedad, se divide en tres fases:

A)- Fase aguda febril: dura 1-2 semanas, caracterizada por fiebre, inyección conjuntival, lesiones orofaríngeas, eritema indurado de manos y pies, exantema, adenopatía cervical, irritabilidad marcada, anorexia, afectación general, meningitis aséptica, diarrea y disfunción hepática con aumento de las transaminasas.

B) Fase subaguda: en esta fase desaparece la fiebre, el exantema y la adenopatía, aunque persisten la inyección conjuntival, la irritabilidad y la anorexia. Se inicia la descamación a nivel de los dedos de las manos y de los pies, así como en la región perianal que en ocasiones es muy típica. También se puede evidenciar la afectación articular en forma de artralgias o bien verdaderas artritis, puede aparecer la disfunción miocárdica y la trombosis. Esta fase dura aproximadamente de 2-3 semanas.

C) Fase de convalecencia: comienza cuando las manifestaciones clínicas desaparecen y durante esta fase, los reactantes de fase aguda van disminuyendo hasta alcanzar la normalidad. Se inicia entre la 6ª y 10ª semanas después del comienzo de la enfermedad.

La enfermedad presenta unas manifestaciones clínicas que son primordiales para que se cumplan los criterios diagnósticos según el (CDC) de Estados Unidos⁽³⁵⁾, reflejados en la tabla III.

5.1. Manifestaciones clínicas:

En la tabla I se resumen los síntomas clínicos de la EK, referidos a la frecuencia que nosotros los hemos encontrado en

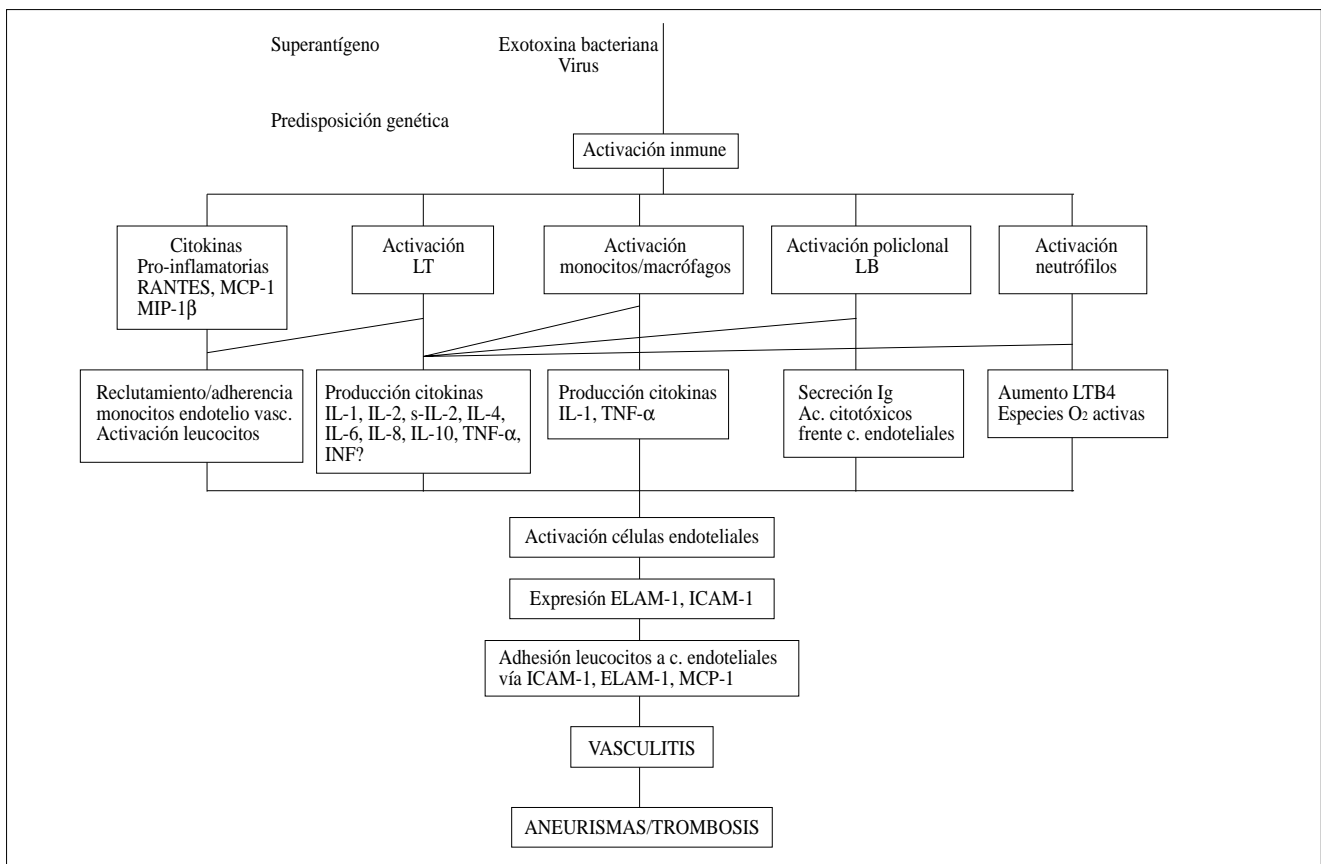


Figura 1. Esquema de la patogenia de la EK. Basado en Arav-Boger R y cols (1994).

Tabla I Características clínicas y frecuencia. (Tomada de nuestra serie sobre n=50 casos)

	Nºcasos (n50)	Frecuencia (%)
Fiebre alta ≥ 5 días	50	100
Exantema	46	92
Maculopapuloso	39	84,7
Urticariforme	5	10,8
Polimorfo	2	4,3
Afectación cavidad bucal	50	100
Enantema	42	84
Labios secos y/o fisurados	33	66
Lengua aframbuesada	28	56
Afectación extremidades	49	98
Eritema	25	51
Edema	27	55,1
Descamación	43	87,7
Linfadenopatía cervical	40	80
Inyección conjuntival bilateral	49	98

nuestros pacientes.

5.1.1.-Fiebre. Síntoma fundamental en la EK. Aparece en el periodo agudo, y siempre en el 100% de los casos, suele ser

Tabla II Características de las alteraciones analíticas. (Según nuestra propia casuística con n=50 pacientes)

	Nº (n 50)	Frecuencia
VSG (> 50 mm/h)	44	88%
PCR (>50 mg/dl)	31	62%
Leucocitosis (> 10.000/mm ³)	41	82%
Leucopenia (< 3.000/mm ³)	1	2%
Anemia (Hb < 10,5 g/dl)	23	46%
Trombocitosis (plaq/mm ³)		
• > 300.000	46	92%
• > 400.000	33	66%
• > 500.000	27	54%

elevada, a veces de 40°C. No responde a los antibióticos y sí de forma parcial a los antitérmicos. El periodo febril puede durar de 5 a 25 días con un tiempo medio de 10 días.

5.1.2. Inyección conjuntival bilateral. La afectación de la conjuntiva ocurre en el 85% de los casos. Es bilateral, de la conjuntiva bulbar, no supurativa con aumento del grosor de los vasos conjuntivales que van desde los ángulos del globo ocular hacia la córnea. A veces en esta fase se pueden observar iri-

dociclitis aguda moderada. Han aparecido algunas publicaciones en que se ha encontrado una uveítis anterior en la EK con ANA negativos^(36,37).

Puede haber una asociación de la enfermedad con marcadores genéticos de la clase HLA y ser una evidencia más de que dicha enfermedad es un proceso vascular de tipo inmunológico⁽³⁸⁾.

5.1.3. Alteraciones bucales. Las alteraciones de la mucosa bucal, aparecen en el 90% de los casos, se inician en el periodo agudo del proceso, y duran aproximadamente el mismo tiempo que las alteraciones oculares. Los labios pueden estar secos y agrietados, así como engrosados, la lengua tiene el aspecto de aframbuesada. Puede haber un enanema. Entre las lesiones orofaríngeas que pueden ser dolorosas, destacan el enrojecimiento difuso de la garganta, la sequedad y el enrojecimiento labial. Un hecho a destacar, es la ausencia de úlceras bucales o linguales.

5.1.4. Rash y edema. Son dos de las manifestaciones clínicas agudas más características y aparecen en las manos y en los pies. Sin ellas debe cuestionarse seriamente el diagnóstico. Se trata de un eritema florido de las palmas de las manos y las plantas de los pies y de un edema indurado, sin fovea, duro, en las manos y en los pies. Surge entre los días 10 a 20 después del comienzo de la fiebre, una descamación de los dedos de las manos y de los pies, que comienza por la región periungueal y se puede extender por las palmas y plantas.

El exantema de la EK es polimorfo, y puede ser maculopapuloso, escarlatiniforme o multiforme. Comienza frecuentemente en las superficies extensoras de los brazos y de las piernas, para luego extenderse por el tronco. Las máculas o maculopápulas aumentan rápidamente de tamaño y con frecuencia se unen, pero no hay vesículas, costras, ni bullas, como las que se observan en el síndrome de Stevens-Johnson. La erupción suele desaparecer en una o dos semanas, al igual que la fiebre⁽¹²⁾.

5.1.5. Linfadenopatías. Es el criterio mayor que aparece en menores ocasiones, aproximadamente en un 70%. Ocasionalmente puede haber una linfadenopatía más generalizada. La linfadenopatía cervical suele ser unilateral, con afectación de un único ganglio linfático, doloroso, duro y de más de 1,5 cm de diámetro, que remite a medida que ceden los signos febriles. Un hecho que nos gustaría resaltar es que ante una adenitis cervical que no mejora, se debe reconsiderar el proceso para descartar EK incompleto o de presentación atípica⁽³⁹⁻⁴³⁾.

5.1.6. Afectación cardíaca. La afectación cardíaca, siempre se debe pensar, buscar, y vigilar, porque puede darle la gravedad al proceso. La EK es la causa más frecuente de cardiopatía adquirida en niños en EE.UU.^(44,45). El primer caso de daño coronario fue aportado en el año 1975⁽⁴⁶⁾. Existe una gran variación en el porcentaje de pacientes afectados de complicaciones cardíacas, según las series revisadas y, sobre todo, según los países, posiblemente influya una serie de factores importantes, como raza y otros. Los aneurismas pueden apreciarse a los 3 días del inicio de la enfermedad, pero lo más frecuente, es que se produzcan a partir de los diez primeros días hasta las 4 semanas del inicio de la misma^(47,48). Las alteraciones cardiovasculares

varían desde el 13% en las series canadienses y japonesas, hasta el 28% en las series británicas⁽⁴⁹⁾. En nuestro país, varía desde un 35% en una serie publicada por el Servicio de Cardiología del Hospital de la Paz, (que podría ser sesgada por el tipo de Servicio ya dirigido), hasta un 11% en nuestra serie, que es una Unidad de Reumatología Pediátrica^(50,51).

Las manifestaciones cardíacas son muy variables, y van desde alteraciones inespecíficas del segmento ST y de la onda T clínicamente inaparentes, hasta soplos cardíacos, ritmo de galope, pericarditis, miocarditis, insuficiencia cardíaca y aneurismas. Se aconseja practicar un ECG en la primera semana, así como un ecocardiograma en la fase inicial del proceso, y estas exploraciones se deben repetir entre la segunda y tercera semana de evolución, para investigarlo nuevamente al mes de esta segunda determinación^(52,53). Kato y cols.⁽⁵⁵⁾, realizaron un seguimiento de diez años en 594 niños afectados de EK para determinar las alteraciones coronarias o cardiovasculares posteriores, observando que el 55% de los aneurismas de la fase aguda regresan y un 4,7% de los pacientes desarrolla cardiopatía isquémica (infarto de miocardio 1,9%), con una tasa de fallecimientos del 0,8%. Parece ser que los pacientes con EK pueden posteriormente desarrollar aterosclerosis en la edad adulta, además de enfermedad isquémica.

En la búsqueda de posibles factores predictores del desarrollo de aneurismas coronarios, se ha podido demostrar que los niveles plasmáticos de IL-6 y de IL-8 durante la primera semana de la enfermedad son buenos parámetros predictores de la posible formación de aneurismas coronarios en los pacientes con EK; presentando un valor predictivo positivo del 76,92%⁽²⁷⁾; pues se ha podido constatar que los niveles de estas dos interleukinas está significativamente más elevado durante la primera semana de la enfermedad en aquellos pacientes con aneurismas coronarios, para luego descender a partir de la 4ª semana de la misma.

5.1.7. Otras manifestaciones clínicas. A veces estos niños presentan una irritabilidad muy marcada, puede ser representativa de una meningitis aséptica, como resultado de una lesión vasculítica focal neurológica. Esta meningitis aparece en el 25% de los enfermos y en la punción lumbar, se observa leve pleocitosis, con un predominio de linfocitos, siendo las proteínas y la glucosa normales.

Pueden presentar manifestaciones de tipo respiratorio, dolores abdominales acompañados de cuadros diarreicos durante el periodo febril agudo, ictericia e hidrops vesicular^(58,59), así como un leve aumento de las transaminasas séricas. Algunos pacientes pueden incluso presentar una perforación de la vesícula biliar⁽⁶⁰⁾. Un hallazgo observado en estos pacientes con hidrops vesicular es la presencia de bilibrubinuria⁽⁶¹⁾.

Antes del tratamiento con gammaglobulinas, aproximadamente una tercera parte de los pacientes presentaban artritis, ésta se ha eliminado sobre todo, en las fases tardías.

5.2. Exámenes de laboratorio:

Al hablar de las alteraciones analíticas, vamos a describirlas

Tabla III Criterios diagnósticos

I - Fiebre de más de 5 días
II - Exantema cutáneo polimorfo
III - Afectación de la cavidad bucal
• Enantema
• Lengua aframbuesada
• Labios secos y/o fisurados
IV - Afectación periférica de extremidades
• Eritema
• Edema
• Descamación
V - Linfadenopatía cervical
VI - Inyección conjuntival bilateral

**Criterios según Research Committee of MLNS. 1985*

en las tres fases por las que se desarrolla la enfermedad, porque presentan unas características determinadas en cada una de ellas.

5.2.1. En la fase febril aguda destacan: una anemia normocítica e hipocrómica. Leucocitosis importante, con cifras entre 20-30.000 / mm³ y neutrofilia con aumento de las formas inmaduras. Los reactantes de fase aguda, están elevados, tanto la velocidad de sedimentación (VSG), como la proteína C reactiva (PCR). También son hallazgos característicos de esta fase la elevación de la inmunoglobulina E así como la hipoalbuminemia. En la orina, puede aparecer una piuria estéril, de origen uretral, con proteinuria, rara vez aparece hematuria y los urinocultivos son negativos. En esta fase, pueden aparecer las alteraciones comentadas del electrocardiograma y del ecocardiograma.

5.2.2. En la fase subaguda: puede presentarse un dato característico de la enfermedad, aunque no patognomónico, como la trombocitosis, con cifras de plaquetas que a veces llegan al millón/ mm³. También existen casos descritos en la literatura con trombocitopenia^(62,63). Los anticuerpos antinucleares (ANA) y el factor reumatoide (FR) son normalmente negativos. Pueden estar presentes los antígenos anticitoplasma neutrófilo (ANCA) y los antígenos anticelulares endotelial (AECA). Finalmente en esta fase pueden darse también alteraciones en el ECG y ecocardiograma.

5.2.3. En la fase de convalecencia: las alteraciones antes mencionadas, se van normalizando y una característica a tener en cuenta, es que la PCR es la primera proteína en normalizarse, antes que la VSG, dato ya comunicado por Bouloche y cols⁽⁶⁴⁾.

En la tabla II reflejamos igualmente en frecuencia las principales alteraciones analíticas que hemos encontrado en nuestros pacientes.

6. Diagnóstico

6.1. Criterios diagnósticos:

El diagnóstico de la EK es eminentemente clínico, basado en los criterios del Centro para Control de Kawasaki (CDC) como muestra la tabla III. Cuando el paciente presenta fiebre con las características descritas en las manifestaciones clínicas, y

Tabla IV Enfermedad Kawasaki. Diagnóstico diferencial

Escarlatina	S. Lyell- S. Steven-Johnson
Síndrome Reiter	Síndrome de shock tóxico (TSST-1)
Sarampión	Leptospirosis
Mononucleosis infecciosa	Artritis crónica juvenil (ACJ)
Fiebre reumática	Acrodinia
Lupus eritematoso diseminado	Síndromes mononucleósicos
Endocarditis bacteriana	Enfermedad del suero
Reacción medicamentosa	

cumple cuatro de los cinco criterios diagnósticos, se considera diagnóstico completo de EK., cuando tienen menos de cuatro, entonces el diagnóstico es de EK incompleto. Se da en pocos casos, pero probablemente existan en nuestro medio muchos más casos de enfermedad incompleta o de presentación atípica, ya que su diagnóstico resulta infravalorado.

El estudio ecocardiográfico debería realizarse ante todo paciente, con alto índice de sospecha de EK, a pesar de no cumplir los criterios diagnósticos suficientes, ya que alguno de estos pacientes se ha visto que posteriormente han desarrollado alteraciones cardiovasculares. Así, Kleiman y Passo⁽⁶⁸⁾ describieron un caso de un niño, que inicialmente presentaba tan sólo 2 criterios mayores y una parálisis facial, pero que posteriormente desarrolló aneurismas de las arterias coronarias. De igual manera, Rowley y cols⁽⁴⁰⁾ observaron que en cinco de los 27 pacientes con aneurismas coronarios no se cumplían los criterios clásicos para el diagnóstico.

El hecho de que cada vez sean más frecuentes estas formas de presentación incompleta y el riesgo potencial de estos pacientes de presentar alteraciones cardiovasculares, nos hace pensar, en la necesidad de establecer una clasificación menos rigurosa para llegar al diagnóstico.

6.2. Diagnóstico diferencial:

Se puede realizar con varias entidades, y como más significativas son las que se expresan en la tabla IV.

Las principales patologías con las cuales debemos establecer un diagnóstico diferencial se reflejan en la tabla IV.

7. Tratamiento

El niño con sospecha de EK, se debe ingresar en el hospital para vigilancia, confirmación diagnóstica, observación, seguimiento del estado cardíaco y tratamiento del proceso. No es necesario el aislamiento del paciente.

La evaluación del estado cardíaco se debe hacer mediante el ECG y un ecocardiograma para detectar aneurismas de las arterias coronarias, afectación del miocardio o alteraciones del ritmo que serán repetidamente evaluadas en el caso de que aparezcan, siguiendo una pauta que hemos expuesto anteriormente en el apartado de las manifestaciones clínicas.

El tratamiento de la EK va encaminado a la disminución

de la inflamación; sobre todo a nivel de las arterias coronarias y del miocardio, y a la prevención de la trombosis coronaria evitando la agregación plaquetaria.

7.1. Aspirina: En la fase aguda de la EK se recomienda utilizar aspirina a dosis de 80-100 mg/kg/día, como dosis total y repartida cada 6 horas, mientras dure la fiebre y las plaquetas empiecen a aumentar, cuando se llega a esta situación, la dosis de aspirina deberá reducirse a 3-5 mg/kg/día en una sola dosis, considerada ésta como dosis antiplaquetaria⁽⁴⁸⁾. Este tratamiento se debe continuar hasta que las proteínas de fase activa, se normalicen, así como el número de plaquetas (esto viene a ser aproximadamente unas seis u ocho semanas después de iniciado el proceso) y previa comprobación por medio de la ecocardiografía la no existencia de anomalías coronarias. En caso de haberse presentado aneurismas, el tratamiento se debe prolongar de forma indefinida, sobre todo en aquellos pacientes con aneurismas coronarios grandes o múltiples sin obstrucción, en los que se puede añadir el dipiridamol, y algunos autores aconsejan añadir anticoagulantes (heparina o warfarina). En estos pacientes se deberá limitar la actividad física y hacer una valoración cardiológica periódicamente.

La conferencia de consenso reunida en Tokio, en diciembre de 1988 con motivo del III Simposio Internacional sobre la Enfermedad de Kawasaki sentó las bases para el seguimiento de estos pacientes, según la situación en que se encontraran las arterias coronarias^(70,71):

a) **Pacientes sin alteración coronaria:** 1)- suspender la administración de aspirina a los 2 meses del comienzo de la enfermedad una vez que la cifra de plaquetas alcance los valores normales y se normalicen los reactantes de fase aguda; 2) no restricción de actividad física; 3) se recomienda evaluación cardiovascular (ecocardiografía por experto) cada 2 años.

b) **Pacientes con aneurisma coronario solitario pequeño:** 1) medicación continuada con aspirina a razón de 3-5 mg/kg/día en una única toma hasta la resolución de las alteraciones coronarias; 2) no restricción de actividad física a menos que existan anomalías en la prueba de esfuerzo; 3) evaluación cardiovascular anual con prueba de esfuerzo; 4) la angiografía puede estar indicada si los datos clínicos y ecocardiográficos lo justifican o si la prueba de esfuerzo sugiere isquemia miocárdica.

Pacientes con múltiples aneurismas o un gran aneurisma coronario sin obstrucción: 1) medicación continuada con aspirina a 3,5 mg/kg/día asociada o no a dipiridamol y eventualmente con anticoagulantes por vía oral (dicumarínicos) durante al menos 2 años; 2) se desaconsejan los deportes de competición, con una actividad regulada según la prueba de esfuerzo y el nivel de coagulación; 3) evaluación cardiovascular cada 3 -6 meses con prueba de esfuerzo anual; 4) la angiografía está indicada en los pacientes con síntomas sugestivos de isquemia miocárdica o con test de esfuerzo positivo y deberían repetirse para valorar las alteraciones obstructivas.

Pacientes con alteraciones obstructivas en una de las arterias coronarias principales: 1) medicación continuada con aspirina a 3-5 mg/kg/día asociada o no a dipiridamol: algunos au-

tores recomiendan asociar tratamiento con anticoagulantes por vía oral (dicumarínicos) o con heparina por vía subcutánea; 2) actividad física escasa moderada regulada por la prueba de esfuerzo; 3) repetir la evaluación cardíaca incluyendo prueba de esfuerzo con talio a fin de controlar la progresión de la afectación coronaria; 4) evaluación de una posible intervención quirúrgica (by-pass arteria coronaria).

7.2. Gammaglobulina (IGIV): el empleo de las gammaglobulinas (IGIV) está avalado por numerosos estudios que demuestran una disminución de las manifestaciones clínicas; así como la disminución de las alteraciones coronarias^(73,74). Nosotros también hemos comprobado ese hecho, observando en nuestros pacientes una reducción de los días de fiebre y una mejora del estado general, sobre todo la irritabilidad que presentan estos pacientes. El mecanismo de acción de la IGIV es desconocido, pero se cree que ocasiona supresión de la síntesis y función de los anticuerpos, y puede actuar regulando la producción de citocinas⁽⁷⁵⁾.

En los pacientes que han utilizado la IGIV combinada con la aspirina, se ha podido observar una prevalencia de un 2% de anomalías coronarias, con una media de 30 meses después del comienzo de la enfermedad, por tal motivo se piensa que la IGIV disminuye la prevalencia de las anomalías coronarias a largo plazo⁽⁷⁶⁾. En nuestra serie de 50 pacientes, no hemos tenido ningún caso de aneurisma, pero sí que está descrito en otras series que se ha reducido la severidad y frecuencia de los aneurismas coronarios^(73,74,77). La dosis que se recomienda hoy en día es de 2.000 mg/kg en dosis única en infusión durante 8-12 horas⁽⁴⁸⁾; lo antes posible, porque tiene la misma eficacia que el régimen de cuatro días que se efectuaba antes, de esta forma se reducen los días de fiebre, disminuyen los reactantes de fase aguda, y consiguientemente disminuyen los días de hospitalización. El tratamiento debe ser administrado en los primeros diez días de la enfermedad, pues se ha demostrado que es más eficaz si se administra precozmente.

7.3. Corticoides: los corticoides en principio y al contrario de lo que sucede en otras vasculitis no deben utilizarse inicialmente, salvo en muy contadas ocasiones como cuando se presente una miocarditis severa o bien se mantengan unos signos clínicos muy alterados a pesar del tratamiento expuesto.

7.4. Otros fármacos: mencionar la utilización de un fármaco novedoso en la terapia de estos pacientes que es la pentoxifilina, la cual, todavía está en fase de experimentación. Ha sido usada en una serie pequeña de pacientes pediátricos en Japón asociada con la gammaglobulina, obteniendo buenos resultados en la reducción de la incidencia de aneurismas coronarios⁽⁷⁷⁾.

8. Pronóstico

Mientras la etiología y la patogenia tienen una explicación incompleta, la clínica, el tratamiento y el pronóstico a largo plazo, cada vez se definen mucho mejor. Los aneurismas de las coronarias se demuestran, como ya hemos explicado anteriormente, ecocardiográficamente, en un 20 a 40% en la fase aguda y en un 10 a 20% tienen aneurismas demostrables durante la convalecencia. La mayoría de los aneurismas, pueden regresar durante

el primer año de la enfermedad aguda. Las alteraciones coronarias graves, son más comunes en los lactantes menores de seis meses. Así, Burns y cols.⁽⁷⁸⁾ observaron que hasta seis de ocho pacientes con EK menores de 6 meses desarrollaron aneurismas coronarios. Sin embargo, un número significativo de pacientes, presentan anomalías persistentes, demostrables durante varios años.

La mortalidad por trombosis de la arteria coronaria, en las fases agudas y en el inicio de la convalecencia es de 1%, pero recientes estudios realizados en Japón, no superan el 0,14%, debido a la notable mejoría en cuanto al tratamiento y a la identificación de los casos leves.

Las complicaciones cardíacas surgen en la primera semana de la enfermedad, e incluyen la miocarditis a veces con insuficiencia congestiva o en ocasiones shock cardiogénico, pericarditis con derrame, insuficiencia mitral o aórtica y arritmias. En una tercera parte de los casos (33%) se aprecian cambios en el ECG, como son aplanamiento y depresión del segmento ST, aplanamiento o inversión de la onda T, disminución del voltaje y alteraciones de conducción que incluyen bloqueo cardíaco. Estas alteraciones van desapareciendo, pero la arteritis de la coronaria que pueda haber sucedido durante las dos primeras semanas de la enfermedad, puede ocasionar un aneurisma de esos vasos.

Si ocurre una trombosis de ese vaso alterado, puede producirse la muerte del paciente por infarto de miocardio condicionado, por la miocarditis aguda o la rotura del aneurisma coronario. Un número significativo de pacientes, también tiene infartos de miocardio asintomáticos. El pronóstico de los pacientes con anomalías de la arteria coronaria a largo plazo, no se conoce.

Se desconoce el verdadero pronóstico a largo tiempo de la EK, ya que no se han completado los estudios de seguimiento en la segunda y tercera décadas de la vida, después de haber padecido la enfermedad. Kato y cols, encuestaron a cardiólogos japoneses y encontraron 109 adultos, con aneurismas coronarios recientemente detectados, descubiertos por angiografías realizadas para evaluar infarto de miocardio o isquemia. La quinta parte de estos pacientes, tenían antecedentes de haber pasado EK o bien una enfermedad infantil compatible con la misma, de 20 a 60 años antes de descubrir los aneurismas coronarios.

Por todas estas consideraciones creemos es importante hacer un seguimiento cardiólogo de estos pacientes, y tener muy presentes estas consideraciones, porque la EK puede ser causa de enfermedad cardiológica en adultos⁽⁷⁹⁾.

De todas formas debemos decir que se trata de una enfermedad que se debe protocolizar su seguimiento durante un tiempo que nosotros hemos fijado en nuestros pacientes en un año si no hay alteraciones importantes, pero también es cierto que irá en función de las complicaciones que haya presentado durante la enfermedad, principalmente de tipo circulatorio y cardíaco.

Por todo lo expuesto, los seguimientos a largo plazo son esenciales, para saber si los enfermos que han padecido una EK sin haber presentado alteraciones coronarias detectables, o en caso

de haberlas presentado y que se hubieran resuelto, están expuestos a un riesgo mayor de padecer aterosclerosis y cardiopatía isquémica cuando sean adultos.

Bibliografía

- 1 Kawasaki T: Acute febril mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific descamación of the fingers and toes in children (in Japanese). *Jpn J Allergy* 1967; **16**:178-222.
- 2 Shulman ST, De IJ, Hirsch R: Kawasaki disease. *Pediatr Clin North Am* 1995; **42**:1205-1222.
- 3 Curtis N: Kawasaki disease. *BMJ* 1997; **315**:322-323.
- 4 Jacobs JC: Kawasaki disease. *Curr Opin Rheumatol* 1996; **8**:41-43.
- 5 Rosenfeld EA, Corydon KE, Shulman ST. Kawasaki disease in infants less than one year of age. *J Pediatr* 1995; **126**:524-529.
- 6 Krapf R, Zimmerman A, Stocker F. Lethal vasculitis of coronary arteries in a neonate and two infants: possible neonatal variant of the MLNS/IPN complex? *Helv Paediatr Acta* 1981; **36**:589-598.
- 7 Hassink SG, Long SS, Fisher MC, Goldsmith PP. Angiitis with digital gangrene in three infants. *Arthritis Rheum* 1983; **26**:567.
- 8 Tsuchida S, Yamanaka T, Tsuchida R, Nakamura Y, Yashiro M, Yanagawa H: Epidemiology of infant Kawasaki disease with a report of the youngest neonatal case ever reported in Japan. *Acta Paediatr* 1996; **85**:995-997.
- 9 Yanagawa H, Yashiro M, Nakamura Y, Kawasaki T, Kato H. Results of 12 Nationwide Epidemiological incidence Surveys of Kawasaki Disease in Japan. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995; **149**:779-783.
- 10 Taubert KA, Rowley AH and Shulman ST. Seven year survey of Kawasaki syndrome and acute rheumatic fever. *Pediatr Infect Dis J* 1994; **13**:704-708.
- 11 Martín Ibáñez M, Sotto D, Urgellés E, Del Castillo F. "Revisión de 161 casos de enfermedad de Kawasaki publicados en España". XIX Congreso Nacional de la Asociación Española de Pediatría. *An Esp Pediatr* 1995; **43**:466 (Libro Abstracts).
- 12 Nadel S, Levin M: Kawasaki disease. *Curr Opin Pediatr* 1993; **5**:29-34.
- 13 Levin M, Tizard EJ, Dillon MJ: Kawasaki disease: recent advances. *Arch Dis Child* 1991; **66**:1369-1372.
- 14 Leung DYM: Immunologic aspects of Kawasaki syndrome. *J Rheumatol* 1990; **17**:15-18.
- 15 Leung DYM, Meissner HC, Fulton DR, Murray DL, Kotzin BL, Schlievert PM: Toxic shock syndrome toxin-secreting *Staphylococcus aureus* in Kawasaki syndrome. *Lancet* 1993; **342**:1385-1388.
- 16 Yamashiro Y, Nagata S, Oguchi S, Shimizu T: Selective increase of V beta 2+ T cells in the small intestinal mucosa in Kawasaki disease. *Pediatr Res* 1996; **39**:264-266.
- 17 Davies HD, Kirk V, Jadavji T, Kotzin BL. Simultaneous presentation of Kawasaki Disease and toxic shock syndrome in an adolescent male. *Pediatr Infect Dis J* 1996; **15**:1136-1138.
- 18 Rowley AH, Sambol SP, Wolinsky SM, Shulman ST: Search for highly conserved viral and eubacterial nucleic acid regions to detect an etiologic agent of Kawasaki disease. Proceedings of the 4th International Symposium on Kawasaki Disease 1991; Dalla: American Heart Association: 1993:90-94.
- 19 Kikuta H, Ishikawa N, Matsumoto S: Detection of Epstein-Barr virus DNA in patients with Kawasaki disease by means of the polymerase chain reaction. Proceedings of the 4th International Symposium on Kawasaki Disease 1991. Dallas: American Heart Association 1993; 87-89.

- 20 Curtis N, Chan B, Levin M: Toxic shock syndrome toxin-secreting Staphylococcus aureus in Kawasaki syndrome. *Lancet* 1994; **343**:299.
- 21 Curtis N, Chan B, Levin M: Is Kawasaki disease caused by a novel superantigen toxin? In Kawasaki disease. Edited by Kato H. Amsterdam: Elsevier Science 1995; 133-138.
- 22 Konishi N, Baba K, Abe J, et al: A case of Kawasaki disease with coronary artery aneurysms documenting Yersinia Pseudotuberculosis infection. *Acta Paediatr* 1997; **86**:661-664.
- 23 Leen C, Ling S: Mycoplasma infection and Kawasaki disease (letter). *Arch Dis Child* 1996; **75**:266-267.
- 24 Leung DY, Giorno RC, Kazemi LV, Flynn PA, Busse JB: Evidence for superantigen involvement in cardiovascular injury due to Kawasaki syndrome. *J Immunol* 1995; **155**:5018-5021.
- 25 Leung DYM: Immunologic aspects of Kawasaki disease implications for pathogenesis and therapy. *Clin Cardiol* 1991; (suppl 2)**14**:11-15.
- 26 Barron KS, De Cunto C, Montalvo J, Orson F, Lewis D: Abnormalities of immunoregulation in Kawasaki syndrome. *J Rheumatol* 1988; **15**:1243-1249.
- 27 Lin CY, Lin CC, Hwang B, Chian BN: Cytokines predict coronary aneurysm formation in Kawasaki disease patients. *Eur J Pediatr* 1993; **152**:309-312.
- 28 Kim DS, Lee HK, Noh GW, Lee SI and Lee KY: Increased serum interleukin-10 level in Kawasaki disease. *Yonsei Med J* 1996; **37**:125-130.
- 29 Hirao J, Hibi S, Andoh T, Ichimura T: High levels of circulating interleukin-4 and interleukin-10 in Kawasaki disease. *Int Arch Allergy Immunol* 1997; **112**:152.
- 30 Wong M, Silverman DE, Fish EN: Evidence for RANTES, Monocyte Chemoattractant Protein-1, and Macrophage Inflammatory Protein-1 Expression in Kawasaki Disease. *J Rheumatol* 1997; **24**:1179-1185.
- 31 Schall TJ: The chemokines. In: The Cytokine Handbook, 2nd ed New York: Academic Press, 1994:419-460.
- 32 Li YS, Shyy YJ, Wright JG, Valente AJ, Cornhill JF, Kolattukudy PE: The expression of monocyte chemoattractant protein (MCP-1) in human vascular endothelium in vitro and in vivo. *Mol Cell Biochem* 1993; **126**:61-68.
- 33 Wick G, Schett G, Amberger A, Kleindienst R, Xu Q: Is atherosclerosis an immunologically mediated disease? *Immunol Today* 1995; **16**:27-33.
- 34 Furukawa S, Matsubara T, Motohashi T, Tsuda M, Sugimoto H, Yabuta K: Immunological abnormalities in Kawasaki disease with coronary artery lesions. *Acta Paediatr Jpn* 1991; **33**:745-751.
- 35 Rauch AM, Hurwitz E: Centers for Disease Control (CDC) case definition for Kawasaki syndrome. *Ped Infect Dis J* 1985; **4**:702-703.
- 36 Germain BF, Moroney JD, Guggino GS, et al: Anterior uveitis in Kawasaki Disease. *J Pediatr* 1980; **97**:780-781.
- 37 Smith LBH, Newburger JW, Burns JC: Kawasaki syndrome and the eye. *Pediatr Infect Dis J* 1989; **8**:116-118.
- 38 Roberts KB: Kawasaki syndrome in the eye of the beholder. *Contemporary Pediatrics* 1991; **8**:1205-1222.
- 39 Stamos JK, et al: Lymphadenitis as the dominant manifestation of Kawasaki disease. *Pediatrics* 1993; **93**:525-528.
- 40 Rowley A, González-Crussi F, Gidding S, Duffy E: Incomplete Kawasaki disease with coronary artery involvement. *J Pediatr* 1987; **110**:409-413.
- 41 Giesker DW, Krause PJ, Pastuszak W: Lymph node biopsy for early diagnosis in Kawasaki disease. *Am J Surg Pathol* 1982; **6**:493-501.
- 42 April MM, Burns JC, Newburger JW: Kawasaki disease cervical lymphadenopathy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1989; **115**:512-514.
- 43 Calvo Rey C, Borque Andrés C, Del Castillo Martín F: Enfermedad de Kawasaki: complicaciones y evolución. A propósito de 38 casos. *An Esp Pediatr* 1993; **39**:423-427.
- 44 Duerinckx AJ, Troutman B, Allada V, Kim D: Coronary MR Angiography in Kawasaki disease. *AJR* 1997; **168**:114-116.
- 45 Dajani AS, Taubert KA, Takahashi M, et al: Guidelines for long-term management of patients with Kawasaki disease. Report from the Committee on Rheumatic fever, endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation* 1994; **89**:916-922.
- 46 Kato H, Kolke S, Yamamoto M, Ito Y, Yano E: Coronary aneurysms in infants and young children with acute febrile MCLNS. *J Pediatr* 1975; **86**:892-898.
- 47 Duerinckx AJ, Urman M: Two-dimensional coronary MR angiography analysis of initial clinical results. *Radiology* 1994; **193**:731-738.
- 48 Dajani AS, Taubert KA, Gerber MA, Shulman ST, Ferrieri P, Freed M, Takahashi M, Bieman FZ, Karchmer AW, Wilson W, Rahimtoola SH, Durack DT, Peter G: Diagnosis and therapy of Kawasaki disease in children. *Circulation* 1993; **87**:1776-1780.
- 49 Dhillon R, Newton L, Rudd PT: Management of Kawasaki disease in the British isles. *Arch Dis Child* 1993; **69**:631-638.
- 50 Madrigal Terrazas A, Sanchez Bayle M, Tamariz Martel A: Complicaciones y evolución de la enfermedad de Kawasaki en 23 pacientes. *An Esp Pediatr* 1997; **46**:549-554.
- 51 González Pascual E, Ruiz España A, García Peláez C, Ros Viladoms J: Enfermedad de Kawasaki. Presentación de treinta y seis casos. *Rev Esp Pediatr* 1995; **51**:137-142.
- 52 Suzuki A, Kamiya T, Arakaki Y, Kinoshita Y, Kimura K: Fate of coronary arterial aneurysms in Kawasaki disease. *Am J Cardiol* 1994; **74**:822-824.
- 53 Paridon SM, Ross RD, Kuhns LR, Pinsky WW: Myocardial performance and perfusión during exercise in patients with coronary artery disease caused by Kawasaki disease. *J Pediatr* 1990; **116**:52-56.
- 54 Kato H, Ichinose E, Yoshioka F, et al: Fate of coronary aneurysms in Kawasaki disease: serial coronary angiography and long-term follow-up study. *Am J Cardiol* 1982; **49**:1758-1766.
- 55 Kato H, Sugimura T, Akagi T, Sato N, Hashino K, Maeno Y, Kazue T, Esto G, Yamakawa R: Long-term consequences of Kawasaki disease. A 10- to 21 year follow-up study of 594 patients. *Circulation* 1996; **94**:1379-1385.
- 56 Melish ME: Síndrome de Kawasaki. *Pediatrics in review* 1996; **17**:212-223.
- 57 Feit LR: Keeping up with Kawasaki syndrome. *Contemporary Pediatrics* 1995; **12**:37-49.
- 58 Suddleson EA, Reid B, Woolley MM, Takahashi M: Hydrops of the gallbladder associated with Kawasaki syndrome. *J Pediatr Surg* 1987; **22**:956-959.
- 59 Grisoni E, Fischer R, Izant R: Kawasaki syndrome: report of four cases with acute gallbladder hydrops. *J Pediatr Surg* 1984; **19**:9-11.
- 60 Sty JR, Starshak RJ, Gorenstein L: Gallbladder perforation in case of Kawasaki disease. Image correlation. *J Clin Ultrasound* 1983; **11**:381-384.
- 61 Friesen GA, Gamis AS, Riddell LD, Roberts CC, Jackson MA: Bilirubinuria: An early indicator of gallbladder hydrops associated with Kawasaki disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 1989; **8**:384-386.
- 62 Venglarcik JS, Mouhab A: Severe thrombocytopenia as a presenting manifestation of Kawasaki disease. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995;

149:215-216.

- 63 Hara T, Mizuno Y, Akeda H, et al. Thrombocytopenia: a complication of Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 1988; **147**:51-53.
- 64 Bouloche J, Mallet E, Pollet F, Guillot M, Sauger F: C reactive protein in Kawasaki disease. European Society for Paediatric Infectious Diseases. Padova (Italy) 1988. Abstrac 18.
- 65 Hichs RV, Melish MA. Síndrome de Kawasaki. *Clin Ped North Am De Iberoamericana*. Madrid 1986; **5**:1205-1230.
- 66 Tizard EJ, Suzuki A, Levin M, Dillon MJ: Clinical aspects of 100 patients with Kawasaki disease. *Arch Dis Child* 1991; **66**:185-188.
- 67 Wright DA, Newburger JW, Baker A, Sundel RP. Clinical and laboratory observations. *J Pediatr* 1996; **128**:146-149.
- 68 Kleiman MD, and Passo MH. Incomplete Kawasaki syndrome with facial nerve paralysis and coronary artery involvement. *Pediatr Infect Dis* 1988; **7**:301-302.
- 69 Rowley AH, González-Grussi F, Shulman ST. Kawasaki disease. *Rev Infect Dis* 1988; **10**:1-15.
- 70 Delgado Bueno A. Enfermedad de Kawasaki. XXVI Reunión Anual de la Asociación Española de Pediatría. Santiago de Compostela 1996. Libro Abstracts: 278-284.
- 71 Management of Kawasaki syndrome. A consensus atatment prepared by North American participants of the third International Kawasaki Disease Symposium. Tokyo. Japan. December 1988. *Pediatr Infect Dis J* 1989; **8**:663-665.
- 72 Newburger JW, Takahashi M, Burns JC, et al. The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gammaglobulin. *N Engl J Med* 1986; **315**:341-347.
- 73 Newburger JW, Takahashi M, Beiser AS, et al. A single intrevenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome. *N Engl J Med* 1991; **324**:1633-9.
- 74 Yanagawa H, Nakamura Y, Sdaka K, Yashiro M. Use of intravenous -Globulin for Kawasaki disease: Effects on Cardiac Sequelae. *Pediatr Cardiol* 1997; **18**:19-23.
- 75 Melish ME, Takakashi M, Shulaman ST, et al. Comparison of low dose aspirin vs high dose aspirin as an adjunct to intravenous gamma-globulin (IGIV) in the treatment of Kawasaki syndrome. *Pediatr Res* 1992; **31**:170A.
- 76 Sasaguri Y, Kato H. Regression of aneurysms in Kawasaki disease: a pathological study. *J Pediatr* 1982; **100**:225-231.
- 77 Furukawa S, Matsubara T, Umezawa Y, Motohashi T, Ino T, Yabuta K. Pentoxifylline and intravenous gamma globulin combination therapy for acute Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 1994; **153**:663-667.