

Enfermedad de Kawasaki: criterios de diagnóstico y tratamiento

Kawasaki disease: diagnostic and treatment criteria

EDUARDO VAINSTEIN^a y SILVIA BALEANI^b

RESUMEN

La enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis febril, aguda, multistémica y autolimitada que afecta a las arterias de mediano y pequeño calibre. Su causa es desconocida, la fisiopatología es inmunológica sobre una base genética. El 80% de los casos son menores de 5 años, con una relación varón/mujer 1,5-2/1. El diagnóstico es clínico y se basa en los criterios descritos por el Dr. Kawasaki.

El presente artículo tiene como objetivo actualizar los criterios de atención y tratamiento de la EK en nuestra institución.

Palabras clave: Enfermedad de Kawasaki, síndrome de Kawasaki, síndrome linfoganglionar mucocutáneo.

ABSTRACT

Kawasaki disease (KD) is an acute, febrile, multisystem, and self-limited vasculitis that affects medium and small caliber arteries. Its cause is unknown, the pathophysiology is immunological on a genetic basis. 80% of cases are under 5 years of age, with a male/female ratio of 1.5-2/1. The diagnosis is clinical and is based on the criteria described by Dr. Kawasaki.

The objective of this article is to update the criteria for care and treatment of KD in our institution.

Key words: Kawasaki disease, Kawasaki syndrome, mucocutaneous lymph node syndrome.

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Kawasaki (EK) o síndrome linfoganglionar mucocutáneo es una vasculitis febril aguda, multisistémica y autolimitada, que afecta a las arterias de mediano y pequeño calibre.¹⁻³

Si bien puede diagnosticarse en todas las edades, el 80 % de los afectados son niños menores de 5 años, con una edad media de 36 meses en población no oriental y un rango de 1 mes a 12 años, con una relación varón/mujer 1,5-2/1.¹⁻⁴

Se han comunicado casos en todo el mundo, afecta más a la raza oriental que a los no orientales. La mayor incidencia se encuentra en Japón con 264,8 casos/año cada 100 000 niños menores de 5 años.⁵ La mortalidad es menor al 0,1% y la morbimortalidad está relacionada al compromiso cardíaco presente en el 40% de los casos y alteraciones coronarias en un 20% de los pacientes no tratados.^{2,3} La causa es desconocida. Se presume que un agente infeccioso probablemente viral actúa como desencadenante de la enfermedad. Fue relacionada con el *Coronavirus humano NL-63, 229 E, SARS-CoV-2, Estreptococo viridans*, toxinas bacterianas estreptocócica y estafilocócica, que podrían actuar como superantígenos, *Pneumococo, Propionibacterium acnes, Adenovirus, Herpes virus, Mycoplasma, Ehrlichia chaffeensis, Rickettsias, Virus de Epstein Barr, Sarampión, Chlamydia pneumoniae, Bartonella henselae, Coxiella burnetii, Retrovirus*, entre otros.⁶⁻¹¹

La fisiopatología es inmunológica, se encuentran involucrados tanto la inmunidad innata como la adaptativa, la activación de neutrófilos, la sobreproducción de citoquinas y quimioquinas inflamatorias como el factor de necrosis tumoral α , la interleuquina IL -1, IL- 2, IL-6, IL-8, IL 10 y otras con activación de células endoteliales. Los mecanismos responsables de las respuestas inmunitarias anormales y la sobreexpresión de citoquinas inflamatorias se encuentran en constante revisión.¹²

Existe una predisposición genética, con mayor incidencia en orientales, en niños con ascendencia japonesa que residen fuera de Japón y aquellos con antecedente de EK en padres o hermanos. Se han identificado varios genes o regiones génicas

a. Médico pediatra. Jefe Unidad 5. Clínica Médica. HNRG.

b. Médica pediatra de Planta. Unidad 5. Clínica Médica. HNRG.

Correspondencia: eduovain@gmail.com

Conflictos de interés: ninguno que declarar.



y diferentes vías de señalización involucradas con la susceptibilidad, respuesta al tratamiento con gammaglobulina y riesgo de lesiones coronarias; probablemente resulte de la interacción entre varios genes.^{3,4,13,14}

El diagnóstico es clínico y se basa en los criterios descritos por el Dr. Tomisaku Kawasaki.¹ El tratamiento en los primeros 10 días de evolución reduce el riesgo de alteraciones coronarias y la morbimortalidad. La sospecha clínica es fundamental para diagnosticarla y tratarla adecuadamente.²⁻⁴

El objetivo de este artículo es actualizar los criterios de atención para el diagnóstico y tratamiento de la EK que se utilizan en el Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. La descripción epidemiológica detallada, bases genéticas, fisiopatológicas y el seguimiento a largo plazo exceden el propósito de esta presentación.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico clínico está basado en criterios principales y asociados.¹⁻⁴ La fiebre marca el comienzo del cuadro, las características clínicas pueden aparecer de forma secuencial, sin un orden predefinido y algunas incluso pueden estar ausentes en el momento de la presentación o desaparecer en el transcurso de los días, esto destaca la importancia del interrogatorio dirigido y el examen físico reiterado especialmente en niños febriles que no presentan todas las características clínicas al momento de la consulta.^{1-4,15}

Considerar la EK en el diagnóstico diferencial de lactantes menores de 6 meses de edad con fiebre prolongada e irritabilidad, lactantes o niños con síndrome febril prolongado y/o meningitis aséptica inexplicable, niños con shock con cultivos negativos o pacientes con linfadenitis cervical que no responde a antibióticos.³

Tabla 1: Enfermedad de Kawasaki. Criterios diagnósticos

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PRINCIPALES

1. Fiebre persistente por más de 5 días que no responde a antitérmicos ni a antibióticos.
2. Inyección conjuntival bilateral sin exudado.
3. Cambios en las extremidades:
 - Período agudo (0-12 días): eritema de las palmas de las manos y de las plantas de los pies, con edema indurado.
 - Período subagudo (12-45 días): descamación de las puntas de los dedos.
 - Período de convalecencia (45-60 días): líneas de Beau (estrías transversales en las uñas).
4. Cambios en la piel: exantema polimorfo, morbiliforme, escarlatiniforme, marginado, mixto.
5. Cambios en los labios y en la cavidad oral: Eritema, edema y/o fisura de los labios, lengua aframbuesada, queilitis y congestión difusa de la cavidad oral y faríngea.
6. Adenopatía cervical aguda y no purulenta, uni o bilateral. (>1.5 cm).

CRITERIOS ASOCIADOS

En la auscultación: ritmo de galope o sonidos cardíacos distantes, cambios electrocardiográficos (arritmias, ondas q anormales, PR o intervalo QT prolongados, ocasionalmente bajo voltaje o cambios en la onda ST-T). Anormalidades radiológicas: tórax (cardiomegalia). Cambios ecocardiográficos (derrame pericárdico, aneurismas coronarios y disminución de la contractilidad) insuficiencia mitral o aórtica, raramente aneurismas de arterias periféricas (ej. axilares), angina de pecho o infarto agudo de miocardio.

Gastrointestinales: vómitos. Diarrea, dolor abdominal, hidrops vesicular, íleo paralítico, ictericia leve y leve aumento de las transaminasas.

Hematológicos: ESD elevada, leucocitosis con desviación a la izquierda, PCR elevada.

Orina: Piuria estéril de origen uretral, ocasionalmente proteinuria.

Dermatológicos: erupción perineal y descamación en fase subaguda. Líneas transversales en las uñas (Líneas de Beau).

Respiratorios: Tos, rinorrea, infiltrado pulmonar.

Articulares: artritis, artralgias.

Neurológicos: pleocitosis mononuclear en LCR, notable irritabilidad, raramente parálisis facial.

Descartar otras enfermedades.

CRITERIOS PRINCIPALES ²⁻⁴ (Tabla 1)

1. Fiebre: presente en el 100% de los casos, suele ser igual o mayor a 38-39 °C, continúa, en picos elevados o remitente, que no responde a antitérmicos y/o antibióticos, puede extenderse hasta 3 o 4 semanas en el paciente no tratado y ceder a las 24-36 h luego del tratamiento apropiado con gammaglobulina endovenosa (GGEV) y ácido acetil salicílico (AAS). La persistencia de la fiebre más allá de los 15 días es un factor de riesgo de compromiso coronario.

En niños con fiebre de origen desconocido se debe considerar la EK entre los diagnósticos diferenciales, en especial en menores de un año que pueden presentar formas incompletas o atípicas de la enfermedad.

Si bien los criterios diagnósticos establecen una duración de la fiebre mayor a los 5 días, el diagnóstico puede establecerse antes del quinto día de evolución con la presencia de los síntomas típicos o por pediatras experimentados.

2. Inyección conjuntival bilateral: aparece en los primeros días del comienzo de la fiebre. La hiperemia conjuntival compromete más frecuentemente la conjuntiva bulbar, **sin exuda-**

do o dolor. La presencia de secreción aleja el diagnóstico. (Foto 1)

3. Cambios en la extremidades: en la **etapa aguda** se observa eritema y/o edema indurado en manos y pies que no deja godet (Fotos 2 y 3) y luego de los 7-10 días en la **etapa subaguda** aparece una descamación en la zona periungueal que puede incluir palmas y plantas (Foto 4).

En la **etapa de convalecencia** pueden observarse líneas o estrías transversales en las uñas (líneas de Beau) que representan detención del crecimiento y pueden ser de utilidad para el diagnóstico retrospectivo (Foto 5).

Otras alteraciones ungueales son menos frecuentes.

4. Exantema: es generalmente extenso y se distribuye en tronco y extremidades, el más frecuente en los menores de un año es el exantema polimorfo, en los mayores puede encontrarse erupción escarlatiniforme, morbiliforme, urticariana o eritema marginado menos frecuentemente (Foto 6).

En los lactantes puede observarse un eritema en la región perianal que puede ser el primer sitio de descamación luego de los 10 días. La

Foto 1. Inyección conjuntival sin secreción



Foto 2. Eritema palmar



Foto 3. Edema y eritema palmar



Foto 4. Descamación periungueal



Foto 5. Líneas de Beau



Foto 6. Exantema polimorfo



Foto 7. Labios edematizados, resquebrajados, sangrantes



Foto 8. Lengua aframbuesada



Foto 9. Adenopatía cervical



Foto 10. Gangrena periférica



Foto 11. Reactivación BCG



presencia de ampollas, vesículas o bullas debe hacer sospechar otro diagnóstico.

5. **Cambios en la mucosa oral:** labios eritematosos, edematizados, secos, agrietados, fisuras, sangrado, queilitis angular, cavidad bucal con enantema en fauces y lengua aframbuesada. (Fotos 7 y 8). **La presencia de úlceras, aftas, ampollas o exudados deben hacer sospechar otro diagnóstico.**
6. **Adenopatía cervical:** suele ser unilateral aunque puede presentarse de manera bilateral, mayor a 1,5 cm, firme, puede ser ligeramente doloroso y en algunas ocasiones presentar un eritema leve y no es fluctuante. Es el signo menos frecuente, se encuentra en la mitad de los casos (Foto 9).

Crterios asociados

- **Aparato cardiovascular: Compromiso cardíaco:** el compromiso miocárdico está siempre presente con diversos grados de severidad, se encuentran afectados el endocardio, mio y pericardio (pancarditis), válvulas y la raíz aórtica, se detecta en aproximadamente el 40% de los casos.
En los primeros 7-10 días los pacientes pueden presentar pulsos saltones, taquicardia desproporcionada al grado de fiebre, precordio activo, ritmo de galope y/o ruidos cardíacos alejados.

Compromiso coronario: se observa más frecuentemente al final de la primera semana con una incidencia máxima al mes de evolución. Es poco frecuente encontrar dilataciones moderadas o severas en los primeros 7-10 días de la enfermedad. (Ver ECG y ecocardiografía).

Aneurismas periféricos: suelen estar asociados a aneurismas coronarios moderados a severos, las arterias más frecuentemente afectadas son las humerales, ilíacas, femorales, renales.

Gangrena periférica: es una manifestación infrecuente y grave, se observa en la mayoría de los casos en menores de 1 año asociado a compromiso coronario severo, y más frecuentemente en población no oriental, plantea el diagnóstico diferencial con sepsis con émbolos sépticos, como en la meningococcemia.^{16,17} (Foto 10)

- **Aparato digestivo:** son frecuentes el dolor abdominal, vómitos y diarrea (complejo abdominal), hidrops vesicular, aumento de transaminasas e ictericia colestática, pancreatitis,

que resuelven con el tratamiento con GGEV.

- **Aparato Genitourinario:** uretritis, meatitis, hidrocele. En el sedimento urinario puede hallarse aumento de leucocitos y piocitos (piuria estéril) y hematuria microscópica.
- **Aparato osteoarticular:** artralgias/artritis aparece en la primera semana en los pacientes no tratados y compromete a las pequeñas articulaciones, las grandes articulaciones pueden afectarse semanas más tarde, en ambos casos con restitución ad íntegrum.
- **Sistema nervioso central:** La mayoría de los pacientes presentan irritabilidad, menos frecuentemente letargo, meningitis aséptica (LCR con pleocitosis mononuclear, glucorraquia normal y proteinorraquia normal o levemente aumentada). Se describen convulsiones, hipocusia neurosensorial y parálisis facial como manifestaciones poco frecuentes.
- **Aparato respiratorio:** tos, infiltrados intersticiales o peribronquiales.
- **Hematológicos:** leucocitosis con neutrofilia, elevación de la Eritrosedimentación (ESD) y Proteína C Reactiva (PCR). Ver laboratorio.
- **Reactivación de la cicatriz de la BCG:** con inducción y eritema su presencia debe aumentar la sospecha diagnóstica de EK. Este signo aparece cuanto más cercana es la vacunación, tal es así que es más frecuente en Japón donde se lo describe en el 30-50% de los casos y donde la media de edad de la enfermedad es de 6 a 11 meses.¹⁸ Es considerado un signo patognomónico de EK observado en niños.¹⁹ (Foto 11).

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

Deben descartarse otras enfermedades, tales como infecciones virales (mononucleosis infecciosa, sarampión, enterovirus, dengue), bacterianas (escarlatina, síndrome de shock tóxico por estafilococo, leptospirosis), colagenopatías (Artritis idiopática juvenil, Poliarteritis nodosa), Síndrome de Stevens Johnson e intoxicación con mercurio. El diagnóstico de EK no debe excluirse incluso en presencia de una infección documentada cuando están presentes las características clínicas típicas de EK.^{3,20,21}

FORMAS DE PRESENTACIÓN

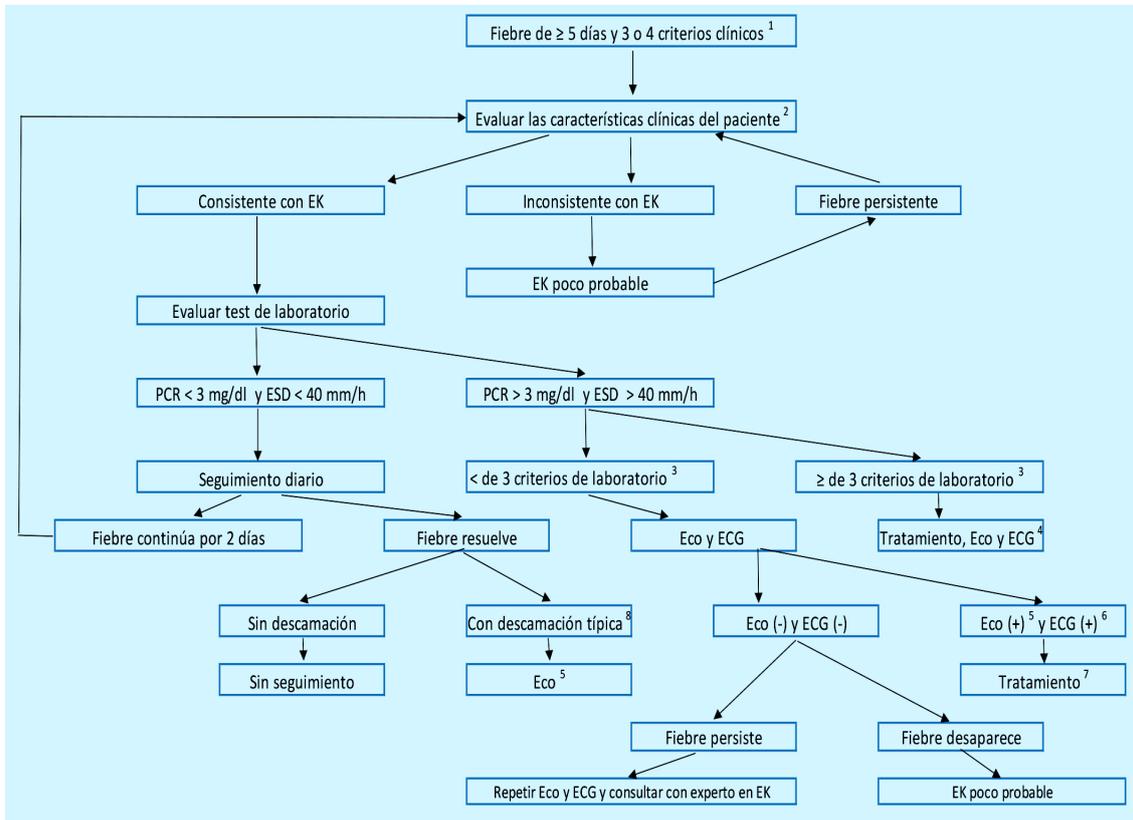
Los pacientes pueden definirse como casos **completos, incompletos o atípicos** y **formas graves menos frecuentes:** síndrome de shock por EK y síndrome de activación macrofágica.²⁻⁴



Completos: Fiebre de ≥ 5 días y ≥ 4 criterios principales con o sin compromiso cardiovascular. Sin otras enfermedades febriles agudas que justifiquen el cuadro.

Incompletos: Fiebre de ≥ 5 días con menos de 4 criterios principales con o sin compromiso cardiovascular. Sin otras enfermedades agudas. Ante un caso sospechoso debe realizarse seguimiento

Figura 1. Algoritmo de seguimiento en casos incompletos o sospechosos



PCR: proteína C reactiva; ESD: eritrosedimentación; Eco: ecocardiografía bidimensional transtorácica; EK: enfermedad de Kawasaki.

Fuente: Vainstein E, Baleani S.¹⁸

- Niños ≤ 6 meses de edad, al día ≥ 7 de fiebre sin otra explicación: deben ser sometidos a estudios de laboratorio y si hay evidencias de inflamación sistémica, realizar ecocardiografía, aun si el niño no tiene criterios clínicos.
- Véase Criterios de diagnóstico. Características que sugieren otra enfermedad: conjuntivitis exudativa, faringitis exudativa, lesiones intraorales discretas, exantema vesicular o bulloso, o adenopatías generalizadas. Considerar diagnósticos alternativos.
- Criterios de laboratorio: albúmina ≤ 3 g/dl, anemia para la edad, aumento de GPT, recuento plaquetario $\geq 450\,000/\text{mm}^3$ después de 7 días, recuento de glóbulos blancos $\geq 15.000/\text{mm}^3$ y orina con ≥ 10 glóbulos blancos/campo.
- Puede tratar antes de realizar ecocardiografía.
- Ecocardiografía: Es considerada positiva: la presencia de refringencia perivasculares, diámetro interno de arterias coronarias > 3 mm en < 5 años, y > 4 mm en > 5 años de edad, o si el diámetro de un segmento mide $\geq 1,5$ veces que el segmento adyacente o en relación con la aorta, o si hay claramente irregularidad en la luz coronaria. O si se encuentran cualquiera de tres condiciones: Z score de la arteria coronaria descendente anterior izquierda o la arteria coronaria derecha $\geq 2,5$; se observan aneurismas de las arterias coronarias; o ≥ 3 otras características sugestivas incluyendo, disminución de la función ventricular, regurgitación mitral, efusión pericárdica, o Z scores de la arteria descendente anterior izquierda o arteria coronaria derecha de 2 a 2,5. Realizado por un ecocardiografista entrenado
- ECG patológico: arritmias, taquicardia, prolongación del intervalo PR, bajo voltaje de ondas R, cambios en la onda ST-T, ondas Q anormales, trastornos de la repolarización.
- Si la ecocardiografía o el ECG son positivos, se debe administrar tratamiento dentro de los 10 días del comienzo de la fiebre y más allá de los 10 días aquellos pacientes con signos clínicos y de laboratorio que indican actividad inflamatoria. (Ver laboratorio)
- Descamación típica, se inicia bajo el lecho ungueal de los dedos de las manos y luego de los pies.

clínico y de laboratorio para confirmar o descartar el diagnóstico. (Ver evaluación diagnóstica casos sospechosos o incompletos).²² (Figura 1)

Atípicos: Debe reservarse para los casos que presenten manifestaciones clínicas inusuales o infrecuentes tales como: síndrome febril prolongado como única manifestación, Síndrome Urémico Hemolítico, abdomen agudo, trombocitopenia aislada. Siempre con compromiso cardíaco y/o coronario.

Formas de EK graves:

Síndrome de shock por Kawasaki (SSEK): se observa en un 5-7 % de los casos. La mayor incidencia se encuentra en menores de 1 año y mayores de 5 años.

La presentación incompleta es la más frecuente. Presentan mayor frecuencia de miocarditis severa y compromiso coronario, síntomas gastrointestinales, resistencia a la gammaglobulina, riesgo de compromiso coronario y laboratorio con parámetros de inflamación severos y mayor aumento de IL-6, IL-10, TNF α e IFN γ respecto de la EK clásica. Fue definido por Kanegaye y col. en casos que se presentan con requerimiento de expansión de volumen, infusión de agentes vasoactivos o la necesidad de transferencia a cuidados intensivos, hipotensión sistólica por edad, disminución de la presión arterial sistólica desde el inicio $\geq 20\%$, o signos clínicos de mala perfusión –taquicardia, tiempo de llenado capilar prolongado, extremidades frías, pulsos disminuidos, oliguria o cambios en el estado mental que no se deben a otras condiciones como fiebre o temperatura ambiente– independientemente de la presión arterial medida. El shock puede ser distributivo, cardiogénico o mixto. Deben asistirse en terapia intensiva y recibir tratamiento de soporte (fluidoterapia, inotrópicos), GGEV, AAS y esteroides en el tratamiento inicial y/o agentes biológicos.^{3,4,23-25}

Síndrome de activación macrofágica: poco frecuente (1-2 % de los casos). Es una complicación potencialmente mortal asociada con trastornos autoinmunes y / o inflamatorios incluida la EK; es causado por la activación excesiva y persistente de macrófagos. Considerar este diagnóstico en pacientes con EK que presenten hepatoesplenomegalia y laboratorio con citopenias, disfunción hepática, hiperferritinemia, LDH sérica elevada, hipofibrinogenemia, hipertrigliceridemia y hemo-

fagocitosis en la punción aspiración con aguja fina de la médula ósea.^{27,28}

LA ENFERMEDAD EVOLUCIONA EN TRES ETAPAS:²⁻⁴

- 1. Etapa aguda** (0 a 12 días) comienza desde el primer día de fiebre, se encuentran presentes las manifestaciones clínicas de la enfermedad y el laboratorio muestra reactantes de fase aguda elevados.
- 2. Etapa subaguda** (12 a 45 días), se caracteriza por la mejoría de los síntomas clínicos con normalización de los parámetros de inflamación, con descamación en los dedos de las manos y pies y elevación del recuento plaquetario.
- 3. Etapa crónica o de convalecencia** (45-60 días) el paciente se encuentra asintomático, los estudios de laboratorio se normalizan, y pueden quedar las secuelas.

CRITERIOS DE INTERNACIÓN

Todo niño con diagnóstico de enfermedad de Kawasaki que no haya recibido tratamiento.

No se internarán los pacientes en período de convalecencia, con buen estado general, sin compromiso cardíaco o coronario, y que tengan posibilidad de un estricto seguimiento ambulatorio.

ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

Las pruebas de laboratorio son inespecíficas pero brindan apoyo al diagnóstico, especialmente en casos incompletos o atípicos.^{2-4,18,19}

• Hemograma con recuento plaquetario

Etapa aguda: leucocitosis neutrófila con formas inmaduras, anemia normocítica normocromica que normaliza con la resolución de la inflamación y recuento de plaquetas normales. La trombocitopenia es rara, puede ocurrir en las primeras dos semanas de enfermedad, es un factor de riesgo para el desarrollo de aneurismas de las arterias coronarias y es más frecuente en pacientes con SSEK.

Etapa subaguda: los glóbulos blancos y la hemoglobina se van normalizando y se produce trombocitosis alcanzando su punto máximo alrededor de los 15 días con un valor promedio de alrededor de 700 000 por mm³ con resolución a las 4 a 6 semanas después del inicio en la mayoría de los casos.

Ante leucopenia y/o linfocitosis se deben considerar diagnósticos alternativos.



- **ESD y PCR:** Se encuentran elevadas y deben realizarse en forma seriada según el cuadro clínico hasta su normalización. La PCR es útil como marcador de inflamación y para evaluar la respuesta al tratamiento ya que desciende más rápidamente que la ESD durante la resolución de la inflamación. La ESD se eleva luego del tratamiento con gammaglobulina, por lo tanto, no debe utilizarse para evaluar la respuesta al tratamiento.

Otros marcadores inflamatorios como la procalcitonina, ferritina, fibrinógeno y citoquinas plasmáticas IL-6 y 10, TNF α e IFN γ , pueden encontrarse elevados y con niveles significativamente más altos en los pacientes con SSEK.

- **Dímero D:** puede estar elevado en pacientes con SSEK.

- **Hepatograma:** elevaciones leves a moderadas de las transaminasas séricas y/o de la gammaglutamil transpeptidasa en el 40%-60% de los pacientes, hiperbilirrubinemia leve en \approx 10%.

- **Proteinograma:** La hipalbuminemia es común y está asociada con enfermedad aguda más grave y prolongada. Es un factor de riesgo de compromiso coronario.²⁹

- **Ionograma:** La hiponatremia es considerada

un factor de riesgo de compromiso coronario.³⁰

- **N-terminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP o su hormona activa Pro-BNP):** es un biomarcador útil para el diagnóstico y evolución de la EK y diferenciarlo de otras enfermedades febriles. Su elevación sugiere afectación miocárdica y/o de compromiso coronario en etapa aguda y subaguda. Sus resultados deben interpretarse con precaución en pacientes con alteraciones renales y obesos. Se recomienda utilizar los valores de corte del laboratorio de referencia de acuerdo a la edad.³¹⁻³⁶

- **Troponina I:** es un marcador específico de daño miocárdico y puede encontrarse elevada en la fase aguda y convalecencia.

- **CPK/CPK MB:** pueden encontrarse normales o elevadas, generalmente aumenta después de la Troponina.

- **Orina completa:** evaluar la presencia de piuria estéril.

- **Telerradiografía de tórax:** evaluar silueta cardíaca (índice cardiotorácico), infiltrados intersticiales.

- **Ecografía abdominal:** hidrops vesicular.

- **Examen oftalmológico con lámpara de hendidura:** Queratitis, Uveitis.

Tabla 2. Clasificación del compromiso coronario por ecocardiografía transtorácica.

Clasificación compromiso coronario

Ministerio de Salud Japonés	Utiliza medidas absolutas del diámetro interno
Pequeños	≤ 4 mm, y en niños ≥ 5 años: el diámetro interno de un segmento $< 1,5$ veces en comparación con un segmento adyacente.
Medianos	> 4 a 8 mm, y en niños ≥ 5 años: el diámetro interno de un segmento 1,5 \sim 4 veces en comparación con un segmento adyacente.
Gigantes	> 8 mm, y en niños ≥ 5 años: el diámetro interno de un segmento > 4 veces en comparación con un segmento adyacente
Asociación Americana del Corazón	Utiliza el score z, ajustando las dimensiones a la superficie corporal del paciente.
1. Sin afectación	Siempre < 2 .
2. Solo dilatación	2 a $< 2,5$; o si inicialmente < 2 , un descenso en la puntuación z durante el seguimiento ≥ 1 .
3. Aneurisma pequeño	$\geq 2,5$ a < 5 .
4. Aneurisma mediano	≥ 5 a < 10 , y una dimensión total de < 8 mm.
5. Aneurisma grande o gigante	≥ 10 , o una dimensión total de ≥ 8 mm.

- **ECG.** Debe realizarse junto al ecocardiograma. En la etapa aguda puede observarse taquicardia sinusal, intervalo PR prolongado, cambios inespecíficos de ondas ST y T o bajo voltaje si hay afectación miocárdica o pericárdica, alteraciones de la onda q, QT prolongado, alteraciones inespecíficas de la repolarización ventricular, arritmias del nodo sinusal o auriculoventricular y signos electrocardiográficos sugestivos de dilatación del ventrículo izquierdo.

En raras ocasiones, se pueden observar arritmias ventriculares malignas en el escenario de miocarditis o isquemia miocárdica. Las alteraciones del ECG suelen normalizarse en las primeras 24-36 horas luego del tratamiento con GGEV.^{3,4}

- **Ecografía cardíaca bidimensional transtorácica:** para evaluar compromiso miocárdico y/o coronario. Debe realizarse ante la sospecha diagnóstica, como estudio basal; su normalidad no descarta el diagnóstico y la falta de disponibilidad del mismo no debe retrasar el tratamiento ante casos típicos. Se recomienda su realización por ecocardiografistas entrenados. Permite evaluar alteraciones en la función miocárdica, derrame pericárdico, insuficiencias de las válvulas Mitral o Tricuspídea y alteraciones coronarias como refringencia que representa el edema endotelial, ectasia, dilataciones leves transitorias, aneurismas pequeños, moderados o gigantes. Los aneurismas pueden ser saculares o fusiformes.^{3,37}

La clasificación de las alteraciones coronarias puede verse en la *Tabla 2*. Debe repetirse post tratamiento y a los 14-28-60 días en busca de alteraciones cardíacas y/o coronarias. Según la evolución clínica y los hallazgos ecocardiográficos en algunos pacientes pueden realizarse ecocardiogramas de control intermedio en consulta con el servicio de cardiología. Luego de los 60 días se controlará de acuerdo a las guías de seguimiento a largo plazo.³

TRATAMIENTO

Todos los pacientes deben ser tratados al momento del diagnóstico con GGEV y AAS. La máxima efectividad para prevenir la aparición de aneurismas coronarios es su administración entre los 5-10 días desde el comienzo del cuadro, este tratamiento redujo la frecuencia de alteraciones coronarias del 20-25% al 5%.^{3,4,38} Su aplicación antes del 5^{to} día puede estar asociado a mayor riesgo de resistencia a la gammaglobulina,^{39,40} sin embargo no debe retrasarse en casos típicos diagnosticados

previos al quinto día de evolución.

Luego de los 10 días es menos eficaz pero aun así debe administrarse si el paciente persiste febril, con signos clínicos de enfermedad aguda o si se encuentra afebril pero con parámetros de laboratorio de inflamación o presenta compromiso cardíaco o coronario.³

Etapa aguda:(0-12 días)³ Gammaglobulina Endovenosa (5%) a 2 g/Kg/dosis en infusión durante 10-12 h, dosis máxima de 100 gr (se recomienda premedicar una hora antes con 1 mg/kg de difenhidramina). La velocidad de infusión en las primeras dos horas, se debe realizar a la mitad del volumen calculado por hora, para evaluar la aparición de efectos adversos como: rash, hipertensión arterial o compromiso cardiovascular. En caso de efectos adversos se pueden utilizar antihistamínicos o prolongar el pasaje de la infusión en 18-24 horas, según corresponda.

En los pacientes con alteración de la función miocárdica la infusión debe realizarse preferentemente en una Unidad con monitoreo de signos vitales y dividirse en dos infusiones en días consecutivos de 1gr/kg/dosis cada una para evitar la sobrecarga de volumen.

Es razonable administrar gammaglobulina endovenosa a los niños que se presentan después de los 10 días de evolución sin diagnóstico previo si tienen fiebre persistente sin otra explicación o anomalías coronarias junto a signos de inflamación sistémica con PCR y ESD elevadas.

Se sugiere no administrar gammaglobulina después de los 10 días **en ausencia de** actividad inflamatoria (fiebre, signos clínicos de la etapa aguda o elevación significativa de marcadores inflamatorios) o compromiso coronario.

La resolución de la fiebre y la mejoría de la signo sintomatología clínica entre las 24-48 h de tratamiento con GGEV pueden considerarse como una respuesta favorable y como criterio de confirmación diagnóstica.

AAS: 50-100 mg/kg/día oral en 4 dosis para reducir signos inflamatorios.

FALLO TERAPÉUTICO

La **resistencia o refractariedad** es el fallo en la respuesta al tratamiento inicial con GGEV. Se produce en aproximadamente el 10-15% de los pacientes y se define por la presencia de fiebre persistente o recrudesciente 36 horas después de terminada de la infusión de GGEV inicial.

Se considera que la resistencia podría reflejar



la gravedad de la inflamación subyacente, lo que explica la mayor incidencia de aneurismas de las arterias coronarias en este subconjunto de pacientes.^{3,4,41,42}

En todos los casos, se deben repetir los estudios complementarios de inflamación, hemocultivos, ECG y ecocardiograma.

RETRATAMIENTO

GGEV: Se considera el pasaje una segunda serie de gammaglobulina a 1-2 grs./kg/ dosis, si reaparecen los síntomas clínicos o la fiebre persiste elevada más de 48 horas posteriores a la primer dosis, con laboratorio con persistencia o elevación de la PCR, que indican enfermedad en actividad o persistencia de la actividad inflamatoria y/o Pro BNP elevado.

La ESD se eleva por el tratamiento con gammaglobulina, no debe utilizarse para evaluar la respuesta al tratamiento. La persistencia de ESD elevada sola no debe interpretarse como resistencia a la gammaglobulina.

Corticoides: en casos refractarios a la gammaglobulina puede indicarse la administración de pulsos de metilprednisolona endovenosa a 10-30 mg/Kg/dosis por uno a tres días consecutivos (dosis máxima 1 g/dosis) con reducción gradual con prednisona oral. Puede ser considerado una alternativa a una segunda infusión de gammaglobulina en estos casos. Previa consulta con el servicio especializado.

Agentes biológicos: Infliximab 5 mg/kg/EV, en pacientes que no responden a las terapias previas. Otros: anakinra, etanercept. Siempre con consulta en el servicio especializado.

Otros tratamientos: ciclosporina o plasmáferesis pueden ser considerados en pacientes con EK refractaria en quienes una segunda infusión de GGEV, infliximab, o un curso de esteroides ha fallado. Se recomienda consultar con el servicio especializado.

Gangrena periférica: Cuando se evidencian trastornos en la perfusión distal de manos y pies (Raynaud), se debe considerar el uso de anticoagulantes (heparina de bajo peso molecular), pulsos de Metilprednisolona, Infliximab o Prostaciclina. (Consultar con especialista).

Etapas subaguda y convalecencia (12 - 60 días): El AAS debe reducirse a dosis antiagregante cuando el paciente se encuentre afebril 48 horas y/o luego de los 10-12 días de evolución.

Sin compromiso cardiológico: AAS 3-5 mg/Kg/día, durante 2 meses en 1 sola toma matinal (efecto antiagregante).

Con compromiso cardiológico: AAS 3-5 mg/Kg/día. De acuerdo a la evolución se continuará con su administración por tiempo indeterminado.

En pacientes con enfermedad coronaria grave o hiperplaquetosis severa (>700 000 de plaquetas) puede administrarse dipiridamol 1-5 mg/Kg/día en 2-3 tomas asociado a AAS, o clopidogrel a 0.2-1 mg/Kg/día en una o dos tomas.

RECAÍDAS Y RECURRENCIAS

Recaída o 2^{do} brote se define como la reaparición de signos y síntomas clínicos después de 7 días de apirexia. Se deben repetir los estudios complementarios. Aumenta el riesgo de compromiso coronario.

Recurrencia o recidiva: reaparición de síntomas de EK típica o incompleta después de la resolución completa del episodio anterior y luego de un intervalo de al menos dos meses desde el inicio de la primera enfermedad hasta el nuevo episodio, se estima en alrededor del 2 al 3,5 % de los casos, el riesgo es más alto en los primeros dos años de evolución, puede asociarse a mayor riesgo de aneurismas de las arterias coronarias y deben recibir tratamiento estándar con GGEV y AAS.^{2-4,43,44}

VACUNAS

Recordar que debido a que la GGEV a la dosis administrada puede interferir con la respuesta inmunitaria frente a las vacunas con virus vivos, las vacunas del sarampión-parotiditis-rubéola y varicela deberían retrasarse hasta 11 meses después de su administración. No es necesario retrasar otras vacunas de microorganismos muertos.

SEGUIMIENTO

Los pacientes deben ser seguidos de acuerdo a recomendaciones de seguimiento a largo plazo que clasifica a los pacientes en niveles de riesgo según la mayor alteración de las arterias coronarias pasado y actual, y recomienda la frecuencia para el seguimiento clínico y cardiológico, indicaciones sobre el tratamiento antitrombótico, estudios complementarios cardiológicos, asesoramiento sobre actividad física y evaluación de factores de riesgo cardiovascular (sedentarismo, tabaquismo, obesidad).³

CONCLUSIÓN

El diagnóstico de la EK es clínico y debe ser considerado entre los diagnósticos diferenciales en niños febriles. El tratamiento con GGEV en los primeros 10 días reduce el riesgo de compromiso coronario y la morbimortalidad de la enfermedad. Los pacientes deben ser tratados y seguidos por equipos multidisciplinarios.

BIBLIOGRAFÍA

- Kawasaki T, Kosaki F, Okawa S, et al. A new infantile acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome (MLNS) prevailing in Japan. *Pediatrics*. 1974 Sep; 54(3):271-6.
- Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *American Academy of Pediatrics. Circulation* 2004; 110(17):2747-71.
- McCord B, Rowley A, Newburger J, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease. *Circulation* 2017; 135 (17): e927-e999.
- Sociedad Argentina de Pediatría, Sociedad Argentina de Cardiología. Enfermedad de Kawasaki: Consenso interdisciplinario e intersociedades (guía práctica clínica). *Arch Argent Pediatr*. 2016; 114(4):385-90.
- Makino N, Nakamura Y, Yashiro M, et al. Descriptive epidemiology of Kawasaki disease in Japan, 2011-2012: from the results of the 22nd nationwide survey. *J Epidemiol*. 2015; 25(3):239-245.
- Esper F, Shapiro ED, Weibel C, et al. Association between a novel human coronavirus and Kawasaki disease. *J Infect Dis*. 2005; 191(4):499-502.
- Dominguez SR, Anderson MS, Glodé MP, et al. Blinded case-control study of the relationship between human coronavirus NL63 and Kawasaki syndrome. *J Infect Dis*. 2006; 194(12):1697-701.
- Burgner D, Harnden A. Kawasaki disease: what is the epidemiology telling us about the etiology? *Int J Infect Dis*. 2005; 9(4):185-94.
- Xu S, Chen M, Weng J. COVID-19 and Kawasaki disease in children. *Pharmacol Res*. 2020; 159:104951.
- Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet* 2020; 395(10239):1771-1778.
- Vainstein E, Baleani S, Urrutia L, et al. Multicentre observational study on multisystem inflammatory syndrome related to COVID-19 in Argentina. *Pediatr Int*. 2022:e15431.
- Menikou S, Langford PR, Levin M. Kawasaki Disease: The Role of Immune Complexes Revisited. *Front Immunol*. 2019; 10:1156.
- Dergun M, Kao A, Hauger SB, et al. Familial occurrence of Kawasaki syndrome in North America. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005; 159(9):876-881.
- Fujita Y, Nakamura Y, Sakata K, et al. Kawasaki disease in families. *Pediatrics* 1989; 84(4):666-9.
- Manlhiot C, Yeung RS, Clarizia NA, et al. Kawasaki disease at the extremes of the age spectrum. *Pediatrics* 2009; 124(3):e410-5.
- Vainstein E, Baleani S, Sardella A, et al. Enfermedad de Kawasaki con gangrena periférica: Complicación infrecuente y grave. *Revista del Hospital de Niños (B. Aires)* 2007; 49 (221):11-16.
- Zhang N, Yu L, Xiong Z, et al. Kawasaki disease complicated by peripheral artery thrombosis: a case report and literature review. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2022; 20(1):77.
- Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, et al. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan: results of the 2009-2010 nationwide survey. *J Epidemiol*. 2012; 22(3):216-21.
- Gamez-Gonzalez LB, Hamada H, Llamas-Guillen BA, et al. BCG and Kawasaki disease in Mexico and Japan. *Hum Vaccin Immunother*. 2017; 13(5):1091-1093.
- Pilania RK, Bhattarai D, Singh S. Controversies in diagnosis and management of Kawasaki disease. *World J Clin Pediatr*. 2018; 7(1):27-35.
- Sundel RP. Kawasaki disease. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015; 41(1):63-73.
- Vainstein E, Baleani S. Enfermedad de Kawasaki casos incompletos o atípicos. Estrategia diagnóstica. *Revista del Hospital de Niños (B. Aires)* 2007; 49(222): 93-98.
- Kanegaye JT, Wilder MS, Molkara D, et al. Recognition of a Kawasaki disease shock syndrome. *Pediatrics* 2009; 123:e783-e789.
- Li Y, Zheng Q, Zou L, et al. Kawasaki disease shock syndrome: clinical characteristics and possible use of IL-6, IL-10 and IFN- γ as biomarkers for early recognition. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2019; 17(1):1.
- Gamez-Gonzalez LB, Moribe-Quintero I, Cisneros-Castolo M, et al. Kawasaki disease shock syndrome: Unique and severe subtype of Kawasaki disease. *Pediatr Int*. 2018; 60(9):781-790.
- Lin Y, Shi L, Deng YJ, et al. Kawasaki disease shock syndrome complicated with macrophage activation syndrome in a 5-month old boy: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(4):e14203.
- Wang W, Gong F, Zhu W, et al. Macrophage activation syndrome in Kawasaki disease: more common than we thought? *Semin Arthritis Rheum*. 2015; 44(4):405-10.
- García-Pavón S, Yamazaki-Nakashimada MA, Báez M, et al. Kawasaki Disease Complicated With Macrophage Activation Syndrome: A Systematic Review. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2017; 39(6):445-451.
- Son MBF, Gauvreau K, Tremoulet AH, et al. Risk Model Development and Validation for Prediction of Coronary Artery Aneurysms in Kawasaki Disease in a North American Population. *J Am Heart Assoc*. 2019; 8(11):e011319.



30. Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, et al. Use of laboratory data to identify risk factors of giant coronary aneurysms due to Kawasaki disease. *Pediatr Int.* 2004; 46(1):33-8.
31. Reddy M, Singh S, Rawat A, et al. Pro-brain natriuretic peptide (ProBNP) levels in North Indian children with Kawasaki disease. *Rheumatol Int.* 2016; 36(4):551-9.
32. Jung J, Ham E, Kwon H, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and prediction of coronary artery dilatation in hyperacute phase of Kawasaki disease. *Am J Emerg Med* 2019; 37 (3): 468-471.
33. Lin K-H, Chang S-S, Yu C-W, et al. Usefulness of natriuretic peptide for the diagnosis of Kawasaki disease: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2015; 5:e006703.
34. Adjagba PM, Desjardins L, Fournier A, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in acute Kawasaki disease correlates with coronary artery involvement. *Cardiol Young.* 2015; 25(7):1311-8.
35. Kwon H, Lee JH, Jung JY, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide can be an adjunctive diagnostic marker of hyper-acute phase of Kawasaki disease. *Eur J Pediatr.* 2016; 175(12):1997-2003.
36. Dionne A, Meloche-Dumas L, Desjardins L, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide diagnostic algorithm versus American Heart Association algorithm for Kawasaki disease. *Pediatr Int.* 2017; 59(3):265-270.
37. McCrindle BW, Li JS, Minich LL, et al. Coronary artery involvement in children with Kawasaki disease: risk factors from analysis of serial normalized measurements. *Circulation.* 2007; 116(2):174-9.
38. Broderick C, Kobayashi S, Suto M, et al. Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023 Jan; 1(1):CD014884.
39. Li X, Chen Y, Tang Y, et al. Predictors of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease in children: a meta-analysis of 4442 cases. *Eur J Pediatr.* 2018; 177(8):1279-1292
40. Ho CL, Fu YC, Lin MC, Jan SL. Early Immunoglobulin Therapy and Outcomes in Kawasaki Disease: A Nationwide Cohort Study. *Medicine (Baltimore).* 2015; 94(39):e1544.
41. Yan F, Pan B, Sun H, et al. Risk Factors of Coronary Artery Abnormality in Children With Kawasaki Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pediatr.* 2019; 7:374.
42. Rowley AH. The Complexities of the Diagnosis and Management of Kawasaki Disease. *Infect Dis Clin North Am.* 2015; 29(3):525-37.
43. Nakamura Y, Oki I, Tanihara S, Ojima T, Yanagawa H. Cardiac sequelae in recurrent cases of Kawasaki disease: a comparison between the initial episode of the disease and a recurrence in the same patients. *Pediatrics.* 1998; 102:E66.
44. Maddox RA, Holman RC, Uehara R, et al. Recurrent Kawasaki disease: USA and Japan. *Pediatr Int.* 2015; 57(6):1116-20.

Cómo citar: Eduardo Vainstein, Silvia Baleani. Enfermedad de Kawasaki: criterios de diagnóstico y tratamiento. *Rev. Hosp. Niños (B. Aires)* 2022;64 (287):198-209.