



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



# ENFERMEDAD DE KAWASAKI

FERNANDO DEL CASTILLO MARTÍN

*Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Infantil La Paz. Madrid. España.*

## RESUMEN

La enfermedad de Kawasaki es una vasculitis sistémica de etiología desconocida que afecta principalmente a niños menores de 5 años. Es actualmente la primera causa de cardiopatía adquirida en la infancia en los países desarrollados, lo que la convierte en una enfermedad de suma trascendencia en el momento actual. No se conoce su etiología, aunque existen fuertes sospechas de que sea infecciosa. El diagnóstico se realiza por criterios clínicos de fiebre persistente de al menos 5 días de duración y 4 de 5 criterios clínicos: cambios en extremidades, exantemas polimorfos, inyección conjuntival no exudativa, cambios en los labios y la mucosa oral y adenopatías > 1,5 cm, habitualmente unilateral. La complicación más frecuente es la dilatación y los aneurismas de las arterias coronarias, la cual ocurre en el 20-25% de los niños no tratados. El tratamiento estándar de la enfermedad es con gammaglobulina intravenosa en dosis de 2 g/kg, antes de los 10 días del comienzo de la enfermedad, más ácido acetilsalicílico oral en dosis antiinflamatorias. El riesgo de lesión coronaria en los niños tratados es del 3-5%.

**Palabras clave:** Enfermedad de Kawasaki. Gammaglobulina. Aneurisma.

## ABSTRACT

Kawasaki disease is a systemic vasculitis of unknown etiology that occurs predominantly in children under the age of 5 years. Kawasaki disease is the most common cause of acquired heart disease in children in the developed world. The exact cause has not yet been established but there is considerable support for it to be due to an infectious agent. The diagnosis of Kawasaki disease is based in clinical criteria: fever persisting at least 5 days and the presence of at least 4 principal features: changes of extremities, polymorphous exanthem, bilateral bulbar conjunctival injection without exudate, changes in lips and oral cavity and cervical lymphadenopathy > 1.5 cm, usually unilateral. The most common complication is coronary arterial aneurysm and coronary arterial dilatation that occurs in 20-25% untreated children. Standard treatment for Kawasaki disease include intravenous immunoglobulin as a single 2 g/kg dose within the first 10 days and oral acetylsalicylic acid. The risk of coronary damage in treated patient is 3-5%.

**Key words:** Kawasaki disease. Immunoglobulin. Coronary aneurysm.

## BREVE RECUERDO HISTÓRICO

La enfermedad fue descrita por primera vez en japonés por Tomisaku Kawasaki<sup>1</sup> en 1967, con el nombre de síndrome mucocutáneo ganglionar. El primer caso visto por el autor fue en 1961 en un niño de 4 años, pero no sospechó que se tratara de una nueva enfermedad hasta un año más tarde al diagnosticar a otro paciente con iguales características<sup>2</sup>. Kawasaki comunicó la existencia de los primeros 7 enfermos en un Congreso japonés en 1962 con el nombre de "síndrome de la fiebre no escarlata con descamación", sin que tuviera reconocimiento. Éste no llega hasta 1968 con la primera publicación de 50 casos en una revista de alergología (dada la dificultad de publicación en revistas pediátricas) con el nombre de "síndrome mucocutáneo ganglionar". Sin embargo, la enfermedad no

se reconoce en el resto del mundo hasta que se publica en 1974 en lengua inglesa<sup>3</sup>.

Inicialmente, Kawasaki pensó que la enfermedad era autolimitada y sin complicaciones. Sin embargo, la autopsia de uno de los primeros casos encontró ya graves alteraciones cardíacas, que se confirmaron más tarde en un estudio nacional realizado en 1970 sobre 10 autopsias de enfermos, en las que se comprobó las terribles secuelas coronarias<sup>2</sup>. Esto hizo que en un principio se relacionara a la enfermedad con la periarteritis nudosa en su forma infantil. Sin embargo, estudios necrópsicos en ambas enfermedades pudieron demostrar que realmente la periarteritis nudosa en su forma infantil no era sino la enfermedad de Kawasaki, así que a finales de los años setenta quedó perfectamente definida como un cuadro clínico y anatomopatológico único<sup>4</sup>.



## ETIOPATOGENIA

Por sus características, se piensa que la enfermedad tiene un origen infeccioso: signos y síntomas propios de otras enfermedades infecciosas; incidencia estacional con brotes epidémicos frecuentes; enfermedad propia de niños pequeños, pero rara en los primeros meses de la vida (cuando existe aún inmunidad materna transferida) y, también, rara en niños mayores y adultos, posiblemente por adquisición de inmunidad permanente a través de formas oligosintomáticas<sup>5</sup>. Sin embargo, hasta este momento no se ha podido identificar un agente causal concreto. Se han publicado casos atribuidos a *Propionibacterium acnes*, retrovirus, diferentes virus de la familia del herpes, *Parvovirus*, *Rickettsia* y, en el último año, *Coronavirus*<sup>6</sup>, sin que se haya podido confirmar ninguno de esos agentes, especialmente el último<sup>7,8</sup>.

Sin embargo, no sólo no se conoce la etiología, sino que tampoco la patogenia. En los últimos años ha surgido una nueva hipótesis relacionada con la respuesta de superantígeno. La enfermedad por superantígeno se describe por primera vez en el síndrome del shock tóxico causado por la toxina TSST-1, producida por una cepa especial de *Staphylococcus aureus*<sup>9</sup>. Los superantígenos son agentes infecciosos, frecuentemente toxinas bacterianas, cuyo mecanismo de acción se basa en estimular una vía anómala de la respuesta inmunitaria<sup>10</sup>. Los linfocitos T reconocen los antígenos convencionales no como proteínas completas, sino como fragmentos peptídicos del antígeno inicial procesado por el macrófago para ese fin. Una vez procesado el antígeno, el fragmento es colocado en el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), pero en su surco central. Este complejo péptido-CMH es reconocido selectivamente por los linfocitos T con la misma forma alélica que el CMH, y en ese momento se produce su activación y la formación de linfocitos con capacidad específica. La vía anómala de la respuesta del superantígeno consiste en que el antígeno se expresa sin procesar en el macrófago, como proteína intacta, y se acopla en uno de sus brazos, y no en el surco del CMH, mientras que por el otro extremo libre se fija al receptor del linfocito T, pero sólo a aquellos que expresan la cadena lateral V $\beta$ , y así el linfocito queda activado. Esta activación es no sólo inespecífica, sino también masiva, ya que 1 de cada 10 linfocitos presenta la cadena lateral V $\beta$ , lo que produce una hiperrespuesta linfociti-

taria policlonal inespecífica. Esta etiopatogenia se ha confirmado en algunas enfermedades infecciosas, como el síndrome del shock tóxico causado por la toxina estafilocócica o por la estreptocócica y es posible que se encuentre en el origen de algunas enfermedades reumáticas o exantemáticas<sup>9</sup> (fiebre reumática, artritis, psoriasis, dermatitis atópica, escarlatina, escaldadura estafilocócica).

El hallazgo por algunos autores de un incremento de linfocitos T V $\beta$  en la enfermedad de Kawasaki<sup>11,12</sup> y el aislamiento de cepas de *S. aureus* de características especiales en estos enfermos<sup>13</sup> hicieron pensar a algunos investigadores en la posibilidad de que los superantígenos causaran la enfermedad de Kawasaki. Sin embargo, no todos los autores encuentran esta expansión policlonal de linfocitos V $\beta$ <sup>14-16</sup> y ninguno ha podido aislar cepas especiales de *S. aureus*. Muy por el contrario, últimamente algunos investigadores han observado una expansión oligoclonal de células plasmáticas IgA con formación de infiltrados en la pared vascular en la fase aguda de la enfermedad, lo que es propio de una respuesta antigénica convencional<sup>17,18</sup>. Ese mismo grupo ha detectado por inmunohistoquímica, en el epitelio bronquial de 4 enfermos con la enfermedad de Kawasaki en la fase aguda, inclusiones citoplásmicas compatibles con agentes virales<sup>19</sup>, lo que indica a los autores el contagio de un agente viral por la vía respiratoria. No obstante, la hipótesis del superantígeno no puede ser excluida, dado el reciente hallazgo de una expansión natural de linfocitos T con expresión del receptor  $\beta$ V2 y  $\beta$ V6S5 junto con la presencia en el suero de anticuerpos frente a la toxina estreptocócica pirogénica C en niños con la enfermedad y la expansión de estas células en la sangre de individuos sanos al ser estimulados con dicha toxina<sup>20</sup>. Todo esto ha conducido a pensar en la posibilidad de que diferentes agentes etiológicos actúen en respuestas inmunitarias diferentes<sup>21</sup>, lo que se ha atribuido, también teóricamente, a otras enfermedades. Sin embargo, como dice Anne Rowley<sup>21</sup>, “la búsqueda de esta fascinante enfermedad continúa... [mientras] la naturaleza del antígeno implicado es un misterio”. En este contexto podemos entender la discusión terminológica no resuelta de si hay que llamar a este cuadro síndrome o enfermedad. Mientras que la tradición se inclina por el término enfermedad, la más que probable etiología multifactorial hace más lógica la palabra síndrome. En este sentido, no deja de ser curioso que los mismos autores usen indis-

tintamente ambos términos según los resultados de su investigación<sup>18,19</sup>.

## ANATOMÍA PATOLÓGICA

La lesión propia de la enfermedad es una vasculitis sistémica con afección inicial de la capa endotelial. Esta lesión endotelial es la que otorga a la enfermedad de Kawasaki sus características especiales y su trascendencia<sup>22</sup>. Se afirma habitualmente que la lesión vascular en la enfermedad de Kawasaki es propia de arterias de tamaño mediano, especialmente las arterias coronarias. Sin embargo, en estudios necrópsicos de niños con enfermedad de Kawasaki, se han encontrado lesiones en arterias de pequeño, medio y gran tamaño, como las arterias aorta, ilíacas, pulmonares, renales, suprarrenales, hepáticas, esplénicas, pancreáticas, mesentéricas, espermáticas y testiculares, ováricas y uterinas, musculoesqueléticas y otras, así como en venas de diferentes territorios<sup>4,23</sup>. Igualmente se ha descrito casos clínicos de aneurismas arteriales periféricos con gangrena y amputación de extremidades, aunque estos aneurismas suelen ocurrir generalmente en niños menores de 1 año<sup>24</sup>. Estos hallazgos hacen suponer que la lesión vascular periférica y sistémica puede ser más frecuente de lo que actualmente se piensa y sus complicaciones y secuelas tardías podrían ir más allá de las ya conocidas cardíacas<sup>25</sup>.

La lesión vascular se origina a partir de la respuesta inflamatoria generada por la noxa hasta ahora desconocida<sup>26</sup>. La intimidad de este proceso ha empezado a conocerse recientemente. En una primera fase habría una activación de células mononucleares con expresión de diferentes moléculas de adhesión (ICAM-1, VCAM-1 y selectinas) en la superficie de las células endoteliales como respuesta al estímulo inflamatorio. Esto induciría la adhesión al endotelio de macrófagos, trombocitos y neutrófilos y la secreción del factor de crecimiento de células endoteliales. Todo ello favorece el aumento de la permeabilidad vascular y la formación de infiltrados de células inflamatorias en la pared del vaso. En una segunda fase, la producción de citocinas y enzimas proteolíticas por esas células infiltradas en la capa muscular origina su destrucción y el crecimiento de la íntima como respuesta. La sustitución de la capa muscular por un tejido conectivo causa la pérdida de la elasticidad y la consistencia

del vaso y su dilatación, con la formación de ectasias o aneurismas. Además, la proliferación de la íntima produce agregación plaquetaria intravascular y la creación de trombos que causan obstrucción vascular de diversos grados<sup>26</sup>. Existen aneurismas coronarios ya al primer mes del comienzo de la enfermedad y graves estenosis a partir del día 40<sup>27</sup>. No obstante, estudios anatomopatológicos en enfermos fallecidos en distintas fases de la enfermedad encuentran que el engrosamiento de la íntima es la lesión vascular tardía principal, independientemente de que se formen trombos o no<sup>28</sup>. Este engrosamiento de la íntima puede ser discreto y modelar la luz vascular, creando la falsa sensación de que se resuelve el aneurisma. Sin embargo, esta falta de endotelio es un factor de riesgo de futuras alteraciones vasculares<sup>29</sup>.

## FRECUENCIA

La enfermedad es propia de niños pequeños, y se presenta en un 80% de los casos en niños menores de 4 años, aunque es rara en lactantes menores de 3 meses. Sin embargo, la enfermedad puede ocurrir a todas las edades, incluso en adolescentes y adultos jóvenes. La frecuencia de la enfermedad varía mucho de unos países a otros y, especialmente, de unas razas a otras, pero es mucho más frecuente en individuos orientales que en caucásicos. La incidencia anual en niños menores de 5 años en Japón es de 60-90 casos por 100.000 menores de 5 años, mientras que en Europa y Estados Unidos es de 10-15 casos por 100.000 menores de 5 años<sup>30,31</sup>. Estudios recientes encuentran un aumento de la incidencia en Japón (111,7/100.000 menores de 5 años<sup>32</sup>) y en otros países<sup>33,34</sup>. Sin embargo, algunos autores creen que este incremento puede estar más en relación con un mejor diagnóstico de la enfermedad que con un verdadero aumento de la enfermedad. La enfermedad de Kawasaki es más frecuente en varones que en mujeres, con una relación varón:mujer de 1,5:1. Asimismo, la enfermedad se puede presentar de manera esporádica o en epidemias, con variaciones estacionales, más frecuente en invierno y primavera.

En España no existe demasiada información sobre la frecuencia de la enfermedad. Una revisión de lo publicado en nuestro país entre 1973 y 1997 encuentra 238 casos comunicados en 54 revistas españolas, con 3 grandes series de 38, 36 y 23

casos<sup>35</sup>. Hay publicaciones posteriores de casos aislados y 2 nuevas grandes series con 33 y 19 casos comunicadas en diferentes congresos pediátricos<sup>36</sup>. La mayoría de las series refieren una media de 2-3 casos por año, aunque algunas llegan hasta 6 casos/año. Sin embargo, si es cierta nuestra experiencia, creemos que esta frecuencia está por debajo de la realidad. En 1993 publicamos una serie de 38 casos diagnosticados en nuestro hospital, lo que suponía una media de 2,7 casos/año<sup>37</sup>. A partir de esa fecha, y dado el interés que originó la publicación, comenzamos una búsqueda activa de la enfermedad en el servicio de urgencias, y se diagnosticó entre 1994-1998 una media de 14 casos/año (datos no publicados). En el período siguiente (1999-junio de 2002) otra serie de nuestra área sanitaria recogió una media de 12,8 casos/año, con una incidencia de 7,1 casos/100.000 menores de 15 años y de 15,1 casos/100.000 niños de hasta 5 años<sup>36</sup>, muy parecida a la de nuestro entorno. Creemos por ello que la enfermedad de Kawasaki está infravalorada en nuestro país.

## CLÍNICA

La enfermedad presenta 3 fases<sup>38</sup>. La fase aguda tiene una duración de 1-2 semanas y está marcada por la fiebre. La segunda, o fase subaguda, tiene una duración de unas 4 semanas y se inicia con la desaparición de la fiebre y de la mayor parte de los síntomas y la aparición de la típica descamación subungueal y trombocitosis. En esta fase es cuando aparecen los aneurismas coronarios y se produce el mayor número de muertes. Finalmente, la tercera fase, o de convalecencia, se prolonga 6-8 semanas y en ella se normalizan todos los síntomas y los análisis, pero muestra la situación final e irreversible de los daños coronarios.

La enfermedad se define por la presencia de fiebre de al menos 5 días de duración acompañada de 4 de estos 5 criterios clínicos: inyección conjuntival, alteraciones de la boca (labios enrojecidos y agrietados y/o lengua aframbuesada y/o enantema), alteraciones de pies y manos (eritema palmoplantar y/o edema duro de pies y manos y/o descamación subungueal), exantemas polimorfos y adenopatías mayores de 1,5 cm. Si hay lesión coronaria, es suficiente que se den 3 criterios. Muy recientemente se ha considerado que se puede hacer el diagnóstico de la enfermedad con menos de 5 días de fiebre,

Tabla 1 &gt;

### Criterios diagnósticos de la enfermedad de Kawasaki

Fiebre de al menos 5 días<sup>a</sup> y 4 de estos 5 criterios<sup>b</sup>

1. Conjuntivitis
2. Alteraciones bucales (lengua aframbuesada, labios rojos o enantema)
3. Alteraciones en pies y manos (eritema palmoplantar, edema o descamación subungueal de dedos)
4. Exantemas polimorfos
5. Adenopatías > 1,5 cm

<sup>a</sup>En algunos casos se puede considerar fiebre de menos de 5 días. <sup>b</sup>Se aceptan menos de 4 criterios si hay lesiones coronarias. Tomada de Newburger et al<sup>39</sup>.

siempre que se cumplan estrictamente los criterios mencionados<sup>39</sup> (tabla 1).

### Fiebre

Suele ser el primer síntoma en aparecer y la manifestación que determina el diagnóstico. Los restantes signos y síntomas aparecen en los días siguientes, pero frecuentemente de manera sucesiva, por lo que podemos decir que la enfermedad se manifiesta a veces más como una película que como una fotografía, de ahí la importancia de una correcta anamnesis<sup>40</sup>. La fiebre es intermitente, con 2 o 3 picos al día que pueden superar los 40 °C, y se acompaña de gran afección general. La duración sin tratamiento es de 1 a 2 semanas, aunque puede prolongarse 4 o 5 semanas.

### Exantema

El exantema de la enfermedad de Kawasaki es un gran *simulador* y su interpretación exclusiva conduce frecuentemente a errores diagnósticos<sup>41</sup>. El exantema de la enfermedad de Kawasaki es muy variado (polimorfo) y cambiante. Las 2 formas de presentación más habituales son la seudourticarial y la maculopapulosa (seudosarampionosa)<sup>38</sup>. También hay erupciones que recuerdan a la escarlatina, con la que frecuentemente hay que confrontar el diagnóstico o, simplemente, exantemas de distribución y aspecto inclasificables con placas eritematosas o maculopapulosas de distribución caprichosa<sup>40</sup>. Se debe pensar en esta enfermedad ante cualquier exantema no caracterizado y de distribución arbitraria. También es propio de la enfermedad el as-

pecto cambiante del exantema, que adopta varias formas durante su evolución<sup>42</sup>, dato, según nuestra opinión, no suficientemente subrayado en la bibliografía. En los lactantes el exantema a veces se acompaña de un intenso eritema del pañal de aparición brusca y febril, y en ocasiones es la única manifestación cutánea<sup>43</sup>. No se ha descrito vesículas ni ampollas y su presencia obliga a pensar en otras enfermedades<sup>39</sup>. Las petequias son excepcionales, aunque pueden presentarse. Los exantemas, al igual que la fiebre, desaparecen en la fase subaguda.

#### *Alteraciones de la mucosa bucal*

Las 3 lesiones descritas son el enrojecimiento con sequedad y, a veces, sangrado de labios, la lengua de frambuesa y el enantema. Cualquiera de esas alteraciones labiales se debe considerar como criterio diagnóstico. Sin embargo, lo más típico es el enrojecimiento de los labios. Éstos están vivos, “como pintados”, secos, agrietados e incluso sangrantes. Aunque el enrojecimiento desaparece en la fase subaguda, pueden permanecer secos durante varios días o semanas. La lengua está roja e hiperpapilada, lengua aframbuesada. En la boca y la faringe hay un fuerte enrojecimiento sin exudado amigdalario ni lesiones ulcerativas o aftas, cuya presencia debe hacernos pensar en otras entidades<sup>39,42,44</sup>.

#### *Alteraciones de la conjuntiva*

Hay un enrojecimiento de la conjuntiva, preferentemente bulbar, no exudativo ni fotofóbico, lo que permite diferenciarlo de la conjuntivitis de otras enfermedades exantemáticas (véase “Diagnóstico diferencial”). Este enrojecimiento puede ser mínimo y pasar inadvertido si no se busca o intenso y llamativo. Igualmente se suele prolongar discretamente en la fase subaguda.

#### *Afección de pies y manos*

En la fase aguda se producen eritema palmoplantar y edema de pies y manos, y en la fase subaguda posfebril, una descamación subungueal. El enrojecimiento de palmas y plantas se manifiesta como un eritema de toda la palma o planta sin lesiones parcheadas, como si el niño se hubiera quemado, con terminación nítida en el borde con el dorso y

en el final de la muñeca<sup>42</sup>. Este detalle es muy importante, pues con frecuencia en algunas enfermedades el propio exantema de la extremidad se extiende a la mano, falseando este signo. El eritema palmoplantar es difícil de descubrir en el lactante, ya que éste tiende a cerrar fuertemente la mano. La descamación subungueal es tardía, comienza debajo de la uña, llega habitualmente hasta la segunda falange y es excepcional que afecte a la palma o la planta. Esta descamación puede ocurrir en todos los dedos o sólo en uno. Por su peculiaridad, suele ser el signo que hace pensar en la enfermedad cuando ya, desgraciadamente, las lesiones coronarias están establecidas. La descamación típica se acompaña en ocasiones de una descamación fina, discreta y troncular, de carácter inespecífico.

#### *Adenopatía*

Es el criterio menos frecuente. La adenopatía es mayor de 1,5 cm, habitualmente única y cervical, aunque también puede ser múltiple y localizada en otras regiones. Nunca supura y típicamente aparece y desaparece bruscamente. Se presenta en alrededor del 50% de los casos<sup>42</sup>, aunque en ocasiones puede ser, junto con la fiebre, el síntoma inicial y más destacado<sup>45</sup>. Por su poca frecuencia, creemos que no debería ser un criterio mayor, ya que a veces impide el diagnóstico de una enfermedad en la que la suma de criterios es esencial.

#### **Otras características asociadas**

Existe una gran variedad de manifestaciones asociadas a los criterios mayores en la enfermedad de Kawasaki, aunque su presencia no es obligada para el diagnóstico (tabla 2). La característica asociada más frecuente, a veces olvidada por no estar incluida en los criterios mayores, erróneamente según nuestra opinión, es la irritabilidad con letargo del niño enfermo<sup>42</sup>. Son niños que permanecen postrados y somnolientos, pero que se irritan fácilmente cuando se les molesta, y vuelven a su estado de postración una vez que se les deja.

La artritis se presenta en el 30% y la artralgia en el 50% de los casos no tratados, pero son muy raras los tratados<sup>42,46</sup>. La artritis es más frecuente en niñas mayores. Existen 2 formas de artritis relacionada con la enfermedad, una de aparición temprana, un

Tabla 2> Características asociadas a la Enfermedad de Kawasaki

| Características                           | Frecuencia |
|---|------------|
| Irritabilidad/letargo/meningitis aséptica | 90%        |
| Disuria                                   | 60%        |
| Alteraciones miocardio/pericardio         | 60%        |
| Hepatitis                                 | 40%        |
| Artritis                                  | 30%        |
| Dolor abdominal/diarrea                   | 25%        |
| Coronariopatía                            | 20%        |
| Hidropesía vesícula biliar                | 10%        |
| Ictericia                                 | 10%        |

Tomada de Melish<sup>42</sup>.

30-35% de los casos, y otra de aparición tardía, un 65-70% de los casos. La artritis de la fase aguda es poliarticular con afección de pequeñas y grandes articulaciones y una importante alteración del líquido articular con más de 100.000 leucocitos/ $\mu$ l, disminución de la glucosa y aumento de las proteínas. Hay otra artritis en la fase subaguda de la enfermedad, pero más oligoarticular, de las grandes articulaciones, especialmente las de carga. El volumen del líquido articular es también grande, pero con menos celularidad que la artritis de comienzo<sup>42</sup>. El pronóstico de la artritis es favorable, y se cura fácilmente con reposo y antiinflamatorios, aunque en algunos enfermos observados por nosotros la mejoría puede ser más lenta y tener manifestaciones articulares durante varias semanas. La curación de la artritis es sin secuelas. No se ha descrito reactivaciones ni lesiones tardías en la edad adulta.

### Formas incompletas de la enfermedad

Desde las primeras descripciones de la enfermedad, se observó que había formas clínicas que no cumplían todos los criterios, pero que, igualmente que las formas completas, se acompañaban de coronariopatías<sup>47</sup>. Estas formas fueron conocidas inicialmente como atípicas. Sin embargo, recientemente se ha sustituido esa denominación por la más exacta formas incompletas<sup>48</sup> y se limita el concepto de atípico a los casos de la enfermedad que cumplen todos los criterios, pero que de alguna manera tienen una presentación inhabitual, como hepatopatía o nefropatía graves<sup>39,49</sup>. Las formas incompletas son de suma importancia y suponen el

Tabla 3> Definición de las formas incompletas

|  |
|--|
| - Fiebre de al menos 5 días y 2 o 3 criterios, más     |
| - Proteína C reactiva > 30 mg/l y/o VSG > 40 mm/h, más |
| - Al menos 3 criterios de laboratorio:                 |
| Albúmina $\leq$ 3 g/dl                                 |
| Anemia para la edad del niño                           |
| Elevación de alaninaminotransferasa                    |
| Plaquetas > 450.000 después de 7 días                  |
| Leucocitos $\geq$ 15.000/ $\mu$ l                      |
| Orina $\geq$ 10 células/campo                          |

Tomada de Newburger et al<sup>39</sup>.  
VSG: velocidad de sedimentación globular.

mayor reto para el clínico<sup>48</sup>, ya que se presentan más en niños menores de 12 meses, precisamente aquellos en los que la lesión coronaria es más frecuente y más grave<sup>47</sup>. No existía hasta ahora acuerdo entre los investigadores a la hora de establecer criterios diagnósticos comunes para estas formas. Sin embargo, recientemente, un grupo de expertos de la Academia Americana de Pediatría y de la Asociación Americana del Corazón han creado un algoritmo no basado en la evidencia, pero que permite racionalizar el diagnóstico de las formas incompletas<sup>37</sup> (tabla 3). Para que un caso pueda ser diagnosticado de enfermedad de Kawasaki incompleta, debe tener al menos 5 días de fiebre, 2 o 3 criterios clínicos, elevación de los reactantes de fase aguda (proteína C reactiva y/o velocidad de sedimentación) y al menos 3 de las siguientes alteraciones analíticas: albúmina  $\leq$  3 g/dl, anemia para la edad del niño, elevación de alaninaminotransferasa, plaquetas > 450.000 después de 7 días de fiebre, leucocitos  $\geq$  15.000/ $\mu$ l y en orina  $\geq$  10 células/campo. Cualquier enfermo que cumpla estos criterios debe recibir un tratamiento con gammaglobulina. Hay autores que incluso proponen un tratamiento si el niño es un lactante con fiebre sin foco de más de 5 días de duración, acompañada de aumento de la proteína C reactiva, neutrofilia y trombocitosis después de 7 días de fiebre, pero muy especialmente si tiene al menos uno de los siguientes signos: inyección conjuntival, enrojecimiento de labios o exantema<sup>48</sup>. En estos casos dudosos puede ser útil el examen oftalmológico para detectar la característica uveítis anterior.

La frecuencia de los criterios mayores en las formas incompletas varía según los autores. Una revi-

sión de 25 casos, publicados en las décadas de los ochenta y los noventa, encuentra que la fiebre se presenta en el 88% de los casos (según la nueva definición<sup>39</sup>, debería ser el 100%), mientras la frecuencia de los restantes síntomas es de alrededor del 50%, excepto la adenopatía, que sólo se observó en el 36% de los casos<sup>50</sup>. La edad media de los niños fue de 7 meses, el 95% de ellos presentó lesiones coronarias y el 32% falleció. Esa serie demuestra la importancia y la gravedad de las formas incompletas de la enfermedad de Kawasaki.

### PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

En la fase aguda hay leucocitosis moderada con neutrofilia y desviación izquierda, con un aumento de los reactantes de fase aguda, como velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva. El recuento de leucocitos aumenta progresivamente en los primeros 10 días, excepto en los enfermos tratados. En la fase aguda, las plaquetas son normales y puede haber una discreta anemia normocrómica. En el 40% de los casos se produce un aumento moderado de las enzimas hepáticas, sobre 2 veces su valor normal; en un 10%, un incremento de la bilirrubina a base de directa, y en un 60%, piuria estéril<sup>42</sup>. Los leucocitos y los otros reactantes se normalizan en la fase subaguda, mientras que las plaquetas comienzan a elevarse en el 50% de los enfermos a partir del quinto día del inicio de la enfermedad, casi el 100% en el décimo día, y alcanza su máximo (650.000-2.000.000/mm<sup>3</sup>) entre los días 10 y 20, para iniciar después un descenso<sup>42</sup>. Puede haber también hipoalbuminemia y pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo.

### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Existe una gran número de entidades que se asemejan a la enfermedad de Kawasaki (tabla 5), especialmente enfermedades exantemáticas, recogidas frecuentemente en los tratados en largas listas, muchas veces de difícil justificación. Hay un trabajo clásico sobre 42 casos que cumplían inicialmente los criterios de enfermedad de Kawasaki, y fueron finalmente diagnosticados de sarampión en 12 casos, de posible infección viral en 12 casos, reacciones medicamentosas en 6, infecciones por *Streptococcus pyogenes* en 5 y en 1 caso, respectivamente, de infección por adenovirus, virus de Epstein-Barr,

Tabla 4>

Clínica más frecuente en las formas completas e incompletas

| Clínica                 | Formas incompletas | Formas completas |
|-------------------------|--------------------|------------------|
| Fiebre de más de 5 días | 88%*               | > 95%            |
| Conjuntivitis           | 44%                | 90%              |
| Alteraciones bucales    | 52%                | > 95%            |
| Exantema                | 52%                | > 95%            |
| Cambios en extremidades | 56%                | > 95%            |
| Adenopatía              | 36%                | 50-80%           |
| Coronariopatía          | 95%                | 15-25%           |
| Mortalidad              | 32%                | 2-3%             |
| Edad media, meses       | 29,6               | 37,2             |

\*Los criterios actuales<sup>39</sup> obligan a que haya fiebre en el 100% de los casos.  
Tomada de Hansen<sup>50</sup>.

influenza A, *S. aureus*, leptospirosis, otro no definido y otro de artritis idiopática juvenil<sup>47</sup>. Los autores encuentran que los hallazgos físicos impropios de enfermedad de Kawasaki son la presencia de exudado conjuntival, lesiones ulcerativas en mucosas, faringitis exudativa y adenopatías generalizadas.

Ofrecemos un diagnóstico diferencial matizado por nuestra experiencia y por la de otros autores<sup>25,42,51,52</sup> (tabla 4).

#### Sarampión

Quizá era el diagnóstico diferencial más difícil en la época prevacunacional<sup>53,54</sup>. Los datos diferenciales más importantes son la afección respiratoria de vías bajas, el característico exantema descendente y las manchas de Koplik en el sarampión<sup>50</sup>, signos inexistentes en la enfermedad de Kawasaki.

#### Escarlatina

La escarlatina también tiene características comunes, como es la lengua aframbuesada y el exantema tipo escarlatiniforme que existe en muchos casos de enfermedad de Kawasaki. Sin embargo, la escarlatina no tiene conjuntivitis ni labios rojos y la descamación laminar palmoplantar es más rara, y si se presenta, es más extensa, hasta las palmas y las plantas<sup>25</sup>. Tampoco tiene hepatopatía, afección neurológica, uretritis ni coronariopatía.

Tabla 5&gt;

## Diagnóstico diferencial de la enfermedad de Kawasaki

|                | Enfermedad de Kawasaki | Síndrome tóxico | Escarlatina         | SEE         | SS-J       | NET     |
|----------------|------------------------|-----------------|---------------------|-------------|------------|---------|
| Edad, años     | < 5                    | > 5             | 4-6                 | < 5         | V          | V       |
| Fiebre         | V                      | > 39 °C         | V                   | V           | V          | V       |
| Estado general | R                      | M               | B                   | V           | M          | M       |
| Hipotensión    | No                     | Sí              | No                  | No          | No         | No      |
| Exantema       | V                      | Escarlatina     | Escarlatina         | Escarlatina | Multiforme | V       |
| Ampollas       | No                     | No              | No                  | Sí          | Sí         | Sí      |
| Nikolski       | No                     | No              | No                  | Sí          | Sí         | Sí      |
| Descamación    | Dedos                  | Dedos/tronco    | Tronco <sup>a</sup> | Tronco      | Tronco     | Tronco  |
| Labios         | Sí                     | Sí              | No                  | No          | Sí         | Sí      |
| Lengua         | Fresa                  | Fresa           | Fresa               | No          | No         | No      |
| Conjuntiva     | Roja                   | Roja            | No                  | No          | Pus        | Pus     |
| A. visceral    | V                      | Sí              | No                  | No          | Esófago    | Esófago |

SEE: síndrome de escaldadura estafilocócica; SS-J: síndrome de Stevens-Johnson; NET: necrólisis epidérmica tóxica. <sup>a</sup>A veces, también los dedos. V: variable; R: regular; B: bueno; M: malo. Tomada de Del Castillo<sup>25</sup>.

*Exantema medicamentoso*

Según nuestra experiencia, es, junto al sarampión, uno de los diagnósticos diferenciales más difíciles<sup>25,40</sup>. Los exantemas medicamentosos, especialmente los causados por anticomiciales, como carbamazepina, y antiinflamatorios, pueden semejar una enfermedad de Kawasaki y puede ser muy difícil diferenciarlos de ella. Un enrojecimiento más oscuro, casi vinoso, del exantema y el antecedente de la medicación pueden servir de orientación. Estos y otros fármacos también puede producir el síndrome de Stevens-Johnson, pero las características clínicas son diferentes, pues en un caso hay eritema oscuro y en el otro, medallones en escarpela con ampollas.

*Síndrome del shock tóxico*

El síndrome del shock tóxico (SST) supone en ocasiones uno de los diagnósticos diferenciales más difíciles<sup>51</sup>. Los criterios mayores del SST son fiebre mayor de 39,5 °C, exantema eritodérmico, descamación laminar de extremidades y tronco, hipotensión o shock periférico y afección de al menos 3 sistemas: mucosas (hiperemia conjuntival, orofaríngea y genital), gastrointestinal (vómitos y diarrea), muscular (mialgias y elevación de la creatinina), renal (uremia y piuria estéril), hepática (elevación de transaminasas), hematológico (plaquetas menores de 100.000/ $\mu$ l) y nervioso central (alteración de la conciencia). El SST presenta leucocitosis con

trombocitopenia en la fase aguda y trombocitosis en la de convalecencia. Como se puede observar, hay importantes similitudes entre ambos cuadros. Hay también rasgos diferenciales: hipotensión arterial o shock periférico, obligado en el SST, excepcional en la enfermedad de Kawasaki (si la hay, es cardiogénica); la edad: habitualmente por debajo de los 5 años en la enfermedad de Kawasaki, niños mayores o adultos en el SST; trombocitopenia en la fase aguda en el SST; aneurismas coronarios en la enfermedad de Kawasaki, no descritos en el SST.

*Síndrome de la piel escaldada estafilocócica*

Esta enfermedad se manifiesta con una eritrodermia escarlatiniforme, fiebre y afección del estado general. Sin embargo, no están afectadas las mucosas, aunque puede haber costras periorificiales en boca, nariz y ojos. La eritrodermia del síndrome de la escaldadura se acompaña de ampollas y del signo de Nikolski, no presente en la enfermedad de Kawasaki. El diagnóstico diferencial más difícil de la escaldadura estafilocócica es con la necrólisis epidérmica tóxica.

*Necrólisis epidérmica tóxica (NET)*

La NET es una de las enfermedades cutáneas más graves y con mayor mortalidad. Al comienzo parece un síndrome de la piel escaldada estafilocócica,

pero con mal estado y fiebre elevada. Luego se forman grandes ampollas, semejantes a las de un enfermo quemado, y aftas en todas las mucosas, con grave esofagitis que impide al enfermo alimentarse. No hay lesiones viscerales, aunque la pérdida de proteínas, la falta de alimento y la fiebre pueden llevar al enfermo al shock.

#### *Síndrome de Stevens-Johnson*

El principal diagnóstico diferencial de esta enfermedad es con la NET. Sin embargo, las lesiones cutáneas en medallones seudourticariales, la conjuntivitis y la afección orofaríngea pueden hacer pensar en enfermedad de Kawasaki. No obstante, tal confusión resulta difícil si observamos que en este síndrome la conjuntivitis es purulenta, las lesiones bucales son aftas muy dolorosas (lo que nunca ocurre en la enfermedad de Kawasaki) y los medallones cutáneos forman escarapelas con tendencia a crear ampollas.

#### *Urticaria*

El exantema de la enfermedad de Kawasaki en ocasiones es urticarial, y puede confundirse con una urticaria infecciosa. Sin embargo, el diagnóstico diferencial no es difícil, porque la urticaria tiene fiebre poco elevada, un estado general normal, no hay afección de mucosas y su evolución es muy corta.

Existe además una larga lista de enfermedades de posible diagnóstico diferencial con la enfermedad de Kawasaki<sup>50,52</sup>, como leptospirosis, acroдинia, rubéola, exantema súbito, mononucleosis infecciosa, infecciones por adenovirus, *Mycoplasma pneumoniae* o *Parvovirus*, fiebre de la Montañas Rocosas y alguna más. No obstante, creemos que resulta difícil confundir estas entidades con la enfermedad de Kawasaki, siempre que se la conozca bien y no tenga una expresión demasiado atípica.

#### *Artritis idiopática juvenil*

También se la cita frecuentemente<sup>50,52</sup>, ya que comparte con la enfermedad de Kawasaki algunos signos como fiebre elevada, artritis, linfadenopatía y exantema. No obstante, el exantema de la artritis idiopática juvenil es muy tenue y evanescente, la

conjuntivitis es excepcional, las adenopatías son pequeñas y generalizadas, y no hay afección de mucosas, como lengua aframbuesada. Además, la ausencia de lesión coronaria permite su diferenciación con la enfermedad de Kawasaki<sup>55</sup>. Sin embargo, para complicar el problema, muy recientemente se ha descrito lesiones coronarias diagnosticadas por ecografía en 5 de 12 enfermos con artritis idiopática juvenil en su forma sistémica<sup>56</sup>. Dos de esos enfermos cumplían inicialmente criterios de enfermedad de Kawasaki. La dilatación coronaria fue superior a 2 desviaciones estándar, pero ningún enfermo presentó aneurismas coronarios y todas las lesiones se normalizaron a los 4 meses. Los autores discuten este novedoso hallazgo y señalan la posibilidad de que ambas enfermedades presenten un factor etiopatogénico común.

En cualquier caso, se debe pensar en enfermedad de Kawasaki si un enfermo presenta<sup>25</sup>:

1. Exantema febril con importante afección del estado general.
2. Exantema generalizado con fiebre que no recuerde a ninguna otra enfermedad eruptiva.
3. Cualquier exantema que se modifique o varíe de aspecto durante su evolución.
4. Ante todo eritema del pañal intenso, febril y de aparición brusca.
5. Cualquier exantema que se acompañe de leucocitosis y neutrofilia.
6. Escarlatina en un niño menor de 3 años o de cualquier edad, pero con conjuntivitis.
7. Un sarampión sin tos.

#### **COMPLICACIONES**

La enfermedad de Kawasaki actualmente es la primera causa de cardiopatías adquiridas en los países desarrollados, y supera a la lesión cardíaca de origen reumático<sup>46</sup>. Se ha encontrado en la fase aguda insuficiencia mitral en el 1,1% de los casos, insuficiencia aórtica en el 0,2%, pericarditis en el 16% y miocarditis en el 38%<sup>57</sup>. En esta fase temprana el enfermo puede entrar en shock cardiogénico,

bien por infarto de miocardio, bien por miocarditis aguda, aunque el infarto de miocardio es propio de las semanas posteriores. En este caso el diagnóstico diferencial con el síndrome del shock tóxico puede ser difícil, aunque el shock en este caso es vascular periférico<sup>58</sup>. No obstante, el infarto agudo de miocardio es más propio de la fase subaguda o del primer año, y más frecuente en varones, lactantes y niños con aneurismas gigantes. El infarto en niños puede ser asintomático en el 37% de los casos, y el dolor torácico es propio de niños mayores de 4 años. Su incidencia oscila en un 0,10-0,12% después del primer mes y es del 1,3% en años posteriores, con una mortalidad del 22-28% y una frecuencia de un segundo ataque del 16%<sup>59</sup>. Una revisión de la bibliografía nacional encuentra 6 casos de infarto agudo de miocardio en niños (4 menores de 1 año, 1 de 15 meses y 1 de 30 meses), 5 de ellos fallecidos<sup>35</sup>.

La lesión coronaria se presenta en el 20-30% de los enfermos no tratados y en alrededor del 4% de los tratados. La lesión coronaria varía desde pequeñas ectasias arteriales a aneurismas de diferentes tamaños, incluso aneurismas gigantes<sup>60</sup>. Un seguimiento angiográfico de 10 a 20 años, realizado en Japón entre 1973 y 1983 en 594 niños diagnosticados de enfermedad de Kawasaki, encontró un 24,6% de aneurismas en la primera angiografía realizada a los 3 meses, de los que la mitad persiste en el segundo control 1-2 años después, el 40% de ellos sin estenosis y el 10% con estenosis<sup>61</sup>. Un tercer control angiográfico entre 3-20 años encontró que el 60% de los aneurismas persiste, el 25% con estenosis. El 30% de los enfermos con aneurismas y estenosis tienen infarto agudo de miocardio, lo que supone el 1,9% de todos los casos iniciales, de los que fallecen la mitad. El mismo grupo en otro estudio posterior en 1.545 niños encontró que casi la mitad de los aneurismas en la fase de convalecencia seguía presentando algún tipo de alteración coronaria después de varios meses de seguimiento, el 26% de los cuales eran aneurismas gigantes, lo que representaba el 5% de todos los casos iniciales<sup>29</sup>. El seguimiento posterior encontró un 3% de enfermedad isquémica, con 21 casos de infarto de miocardio (1,3%) y 8 fallecimientos.

Esos hallazgos hacen pensar en la posibilidad de que los pacientes que han tenido la enfermedad en la infancia sufran complicaciones cardíacas en edades posteriores. En este sentido, un estudio en-

cuentra 74 individuos entre 12 y 39 años con diferentes grados de coronariopatía y el antecedente de haber tenido enfermedad de Kawasaki durante la infancia, 18 de los cuales murieron por infarto de miocardio<sup>62</sup>. La mitad de los casos no tenía ningún otro antecedente de riesgo coronario, pero el 50% restante tenía diabetes, hipercolesterolemia, tabaquismo, historia familiar e hipertensión arterial. Pero un estudio reciente en adolescentes con historia confirmada de la enfermedad y lesión coronaria encontró que no hay diferencias significativas de las cifras de colesterol total, colesterol de las lipoproteínas de baja y alta densidad y triglicéridos con relación a un grupo control, aunque hay diferencias en el engrosamiento de la íntima y la media de la arteria carótida con rigidez de la pared medida por ultrasonido de alta resolución; este inclina a los autores a afirmar que esos hallazgos pueden estar en el origen de posibles lesiones de aterosclerosis futuras<sup>62</sup>. Sin embargo, el corto lapso transcurrido desde el conocimiento de la enfermedad hace que sea necesario que pasen más años para conocer con exactitud la importancia de estos hallazgos<sup>63</sup>.

Existe la opinión generalizada de que la lesión vascular en la enfermedad de Kawasaki es casi exclusiva de las arterias coronarias. Sin embargo, en estudios tanto necrópsicos como angiográficos de niños con enfermedad de Kawasaki, se han encontrado aneurismas en arterias de todo el territorio vascular<sup>4,23,24,64</sup>. Se cree, no obstante, que la mayor participación de ciertas vasculas, como arterias coronarias u otras arterias de tamaño intermedio, puede estar más en relación con mecanismos de presión hemodinámicos que con razones de selectividad topográfica<sup>49</sup>.

Para ensombrecer aún más el pronóstico, estudios recientes de funcionalidad arterial demuestran que puede haber lesión arterial a pesar de que los estudios de imagen convencionales sean normales. Estudios de estimulación vascular con diferentes sustancias han encontrado alteraciones funcionales tanto de arterias afectadas, y posteriormente curadas, como en otras en las que no se encontró ningún daño previo<sup>65-68</sup>, por lo que no resulta arriesgado aventurar que esta enfermedad pediátrica puede estar en el origen de algunas lesiones vasculares del adulto, como aterosclerosis, diferentes tipos de isquemias centrales o periféricas e incluso hipertensión arterial esencial<sup>69</sup>.

## TRATAMIENTO

### *Fase aguda*

El tratamiento se realiza con gammaglobulina intravenosa y ácido acetilsalicílico. La dosis de gammaglobulina es de 2 g/kg de peso, administrada en perfusión continua durante aproximadamente 12 h. Dado el riesgo de fallo cardíaco por sobrecarga y la posible reacción anafiláctica, debe monitorizarse el pulso y la presión arterial del enfermo cada 1-2 h durante la perfusión. Este tratamiento es muy eficaz y habitualmente el enfermo queda apirético al final de la perfusión. La gammaglobulina debe administrarse preferiblemente en los primeros 7 días de la fase aguda<sup>39</sup>, aunque se discute cuál es el mejor momento en ese período. Algunos estudios retrospectivos encuentran mejor respuesta clínica y menos lesiones coronarias si el enfermo es tratado antes del quinto día de enfermedad<sup>70</sup>, aunque estudios prospectivos posteriores con mayor número de enfermos no encuentran diferencias<sup>71</sup>, por lo que en el momento actual se aconseja el tratamiento con gammaglobulina entre los días quinto y séptimo del inicio de la fiebre<sup>39</sup>.

La dosis apropiada de ácido acetilsalicílico no está completamente consensuada. La escuela americana recomienda 80-100 mg/kg/día en 4 veces durante el período febril, mientras que la escuela japonesa aconseja 30-50 mg/kg/día. Sin embargo, estudios comparativos del tratamiento de la enfermedad no encuentran diferencias significativas entre las diferentes dosis de aspirina<sup>72,73</sup>. Quizá lo aconsejable sea administrar la dosis antiinflamatoria tradicional de 50-60 mg/kg/día. Las altas dosis no precisan control de salicilemia, pues la eliminación del salicilato está acelerada en esta enfermedad.

### *Fase de convalecencia*

Una vez que el enfermo está asintomático, se inicia profilaxis antiagregante con ácido acetilsalicílico en dosis de 3-5 mg/kg. Esta profilaxis se mantiene 1-2 meses hasta que la cifra de plaquetas y la ecografía son normales. Para los enfermos con lesión coronaria permanente, la profilaxis es indefinidamente. En estos casos se debe evitar el uso de ibuprofeno, por su efecto antagonista con la aspirina.

### *Fracaso terapéutico*

Se considera fracaso terapéutico de la gammaglobulina la persistencia de la fiebre y de los reactantes elevados  $\geq 36$  h después de la infusión. Alrededor del 10% de los enfermos no responden clínica ni analíticamente a la primera dosis y en estos casos se aconseja repetir una segunda dosis de gammaglobulina a 1-2 g/kg<sup>39</sup>. Si después persiste la fiebre o la elevación de los reactantes, no hay un acuerdo en la conducta a seguir. Algunos autores aconsejan administrar una tercera dosis de gammaglobulina, mientras que otros recomiendan un tratamiento con corticoides.

### *Glucocorticoides*

Los primeros estudios realizados en Japón en enfermos tratados con corticoides antes de la introducción de la gammaglobulina encontraron un mayor número de complicaciones, por lo que se los ha contraindicado<sup>74</sup>. Sin embargo, un trabajo posterior en 4 niños con fracaso de la gammaglobulina encontró buena respuesta clínica con altas dosis de metilprednisolona<sup>75</sup>. Desde entonces, numerosos trabajos de escasa evidencia científica aconsejan el uso de glucocorticoides en enfermos sin respuesta al tratamiento inmunológico. Un reciente metaanálisis de 862 casos encontró una menor frecuencia de coronariopatías en los enfermos tratados con glucocorticoides, incluso aunque no recibieran gammaglobulina<sup>76</sup>. En este momento hay 2 pautas terapéuticas, metilprednisolona intravenosa a 30 mg/kg en bolo durante 2-3 h y de 1 a 3 días o metilprednisolona oral a 2 mg/kg/día durante 2 semanas. No obstante, no se conoce la indicación precisa de esta medicación, aunque hasta que haya más información sólo se recomienda la administración de corticoides si no hay respuesta clínica después de la segunda dosis de gammaglobulina<sup>39</sup>.

### *Otros fármacos*

En este momento hay diversos fármacos con posibilidades terapéuticas en la enfermedad de Kawasaki, como el anticuerpo monoclonal frente al factor de necrosis alfa (TNF $\alpha$ ) infliximab, el citotóxico ciclofosfamida o el inhibidor del receptor de la glucoproteína plaquetaria IIb/IIIa abciximab<sup>39</sup>. Todos estos fármacos sólo han sido utilizados en enfermos con fracaso terapéutico.

## SEGUIMIENTO

Se debe seguir a los pacientes durante un largo período. Existen diferentes guías para el seguimiento de los enfermos, con algunas pequeñas diferencias<sup>39,60</sup>.

### *Ecografía cardíaca*

La ecografía se repetirá en la segunda semana y entre las 6 y 8 semanas. Actualmente no se aconseja realizar más controles si la ecografía es normal, pero si hay lesión coronaria, el seguimiento es de por vida. La escuela japonesa considera anormal el diámetro de la luz vascular cuando es mayor de 3 mm en menores de 5 años y mayor de 4 mm en niños de 5 o más años. No obstante, algunos autores creen que esta consideración debe hacerse según la superficie corporal del niño, y para ello se propone unas tablas<sup>39</sup>. Se denomina ectasia al aumento del diámetro de la luz arterial sin dilatación segmentaria y aneurisma a las dilataciones segmentarias. Las aneurismas se dividen en pequeños (< 5 mm), medianos (5-8 mm) y gigantes (> 8 mm). Se puede detectar las alteraciones coronarias desde el tercer día de enfermedad, aunque con mayor frecuencia éstas se desarrollan entre los 10 días y

las 4 semanas; su aparición después de la sexta semana de enfermedad es excepcional.

### *Angiografía coronaria*

Permite la detección de lesiones coronarias que no se ha visto por ecografía. Su utilidad está limitada por su invasividad, así como por su incapacidad para detectar lesiones intramurales, aunque la utilización de la ecografía intravascular ha permitido obviar esta limitación. Su indicación se establece en casos con graves lesiones coronarias para valorar con más exactitud el grado y la extensión de éstas. El momento de su realización varía según los autores, aunque un momento adecuado está entre los 6 y los 12 meses de la fase aguda.

Se debe realizar también tanto ecografía Doppler como angiografía si hay datos clínicos de aneurismas o lesiones vasculares en cualquier otro territorio. Estas lesiones vasculares, sin embargo, son difíciles de detectar si se encuentran en territorios vasculares internos, a no ser que existan graves alteraciones con clínica importante. Más frecuente es encontrar aneurismas periféricos, especialmente en arterias de miembros superiores, donde no es raro apreciar una dilatación pulsátil.

## Bibliografía

1. Kawasaki T. Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of fingers and toes. *Jpn J Allerg*. 1967;16:178-222.
2. Burns JC, Kushner HI, Bastian JF, et al. Kawasaki disease: a brief history. *Pediatrics*. 2000;106:e27.
3. Kawasaki T, Kosaki F, Okawa, et al. A new infantile acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome (MLNS) prevailing in Japan. *Pediatrics*. 1974;54:271-6.
4. Landing BH, Larson EJ. Are infantile periarteritis nodosa with coronary artery involvement and fatal mucocutaneous lymph node syndrome the same? Comparison of 20 patients from North America with patients with Hawaii and Japan. *Pediatrics*. 1977;59:651-62.
5. De Inocencio Arocena J, Del Castillo Martín F. La enfermedad de Kawasaki. Actualización en 14 preguntas. *Rev Esp Pediatr*. 2003;59:315-24.
6. Esper F, Shapiro ED, Weibel C, et al. Association between a novel human Coronavirus and Kawasaki disease. *J Infect Dis*. 2005;191:499-502.
7. Shimizu C, Shike H, Baker SC, et al. Human Coronavirus NL63 is not detected in the respiratory tracts of children with acute Kawasaki disease. *J Infect Dis*. 2005;192:1767-71.
8. Chang LY, Chiang BL, Kao CL, et al. Lack of association between infection with a novel human Coronavirus (HCoV), HCoV-NH, and Kawasaki disease in Taiwan. *J Infect Dis*. 2006;193:283-6.
9. Schlievert PM. Role of superantigens in human disease. *J Infect Dis*. 1993;167:997-1002.
10. Sissons JGP. Superantigens and infectious disease. *Lancet*. 1993;341:1627-9.
11. Abe J, Kotzin BL, Jujo KC, et al. Selective expansion of T cells expressing T-cell receptor variable region V $\beta$ 2 and V $\beta$ 8 in Kawasaki disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992;89:4066-70.
12. Abe J, Kotzin BL, Meissner C, et al. Characterization of T cell repertoire changes in acute Kawasaki disease. *J Exp Med*. 1993;177:791-6.
13. Leung DYM, Meissner HC, Fulton DR, et al. Toxic shock syndrome toxin-secreting *Staphylococcus aureus* in Kawasaki syndrome. *Lancet*. 1993;342:1385-7.
14. Pietra BA, De Inocencio J, Giannini EH, et al. T cell receptor V $\beta$  family repertoire and T cell activation markers in Kawasaki disease. *J Immunol*. 1994;153:1881-8.
15. Melish ME, Parsonett J, Marchette N. Kawasaki syndrome (KS) is not caused by toxic shock syndrome toxin-1 (TSST-1)+*Staphylococci*. *Pediatr Res*. 1994;35 Suppl:A187.
16. Mancia L, Wahlström J, Schiller B. Characterization of the T-cell receptor V- $\beta$  repertoire in Kawasaki disease. *Scand J Immunol*. 1998;48:443-9.

17. Rowley AH, Eckerley CA, Jäck HM, et al. IgA plasma cells in vascular tissue of patients with Kawasaki syndrome. *J Immunol.* 1997;159:5946-55.
18. Rowley AH, Shulman ST, Spike BT, et al. Oligonal IgA response in vascular wall in acute Kawasaki syndrome. *J Immunol.* 2001;166:1334-43.
19. Rowley AH, Baker SC, Shulman ST, et al. Cytoplasmic inclusion bodies are detected by synthetic antibody in ciliated bronchial epithelium during acute Kawasaki disease. *J Infect Dis.* 2005;192:1757-66.
20. Yoshioka T, Matsutani T, Toyosaki-Maeda T, et al. Relation of streptococcal pyrogenic exotoxin C as a causative superantigen for Kawasaki disease. *Pediatr Res.* 2003;53:403-10.
21. Rowley AH. The etiology of Kawasaki disease: superantigen or conventional antigen? *Pediatr Infect Dis J.* 1999;18:69-70.
22. Takahashi M. The endothelium in Kawasaki disease: the next frontier. *J Pediatr.* 1998;133:177-9.
23. Canter CE, Bower RJ, Strauss AW. Atypical Kawasaki disease with aortic aneurysm. *Pediatrics.* 1981;68:885-7.
24. Tomita S, Chug K, Mas M, et al. Peripheral gangrene associated with Kawasaki disease. *Clin Infect Dis.* 1992;14:121-6.
25. Del Castillo Martín F. Enfermedad de Kawasaki. En: Casado Flores J, Serrano A, editores. Urgencias y tratamiento del niño grave. Madrid: Ergon; 2000. p. 421-26.
26. Burn JC, Glodé MP. Kawasaki syndrome. *Lancet.* 2004;364:533-44.
27. Fujiwara H, Hamashima Y. Pathology of Kawasaki disease. *Pediatrics.* 1978;61:100-7.
28. Sasaguri Y, Kato H. Regression of aneurysms in Kawasaki disease: a pathological study. *J Pediatr.* 1982;100:225-31.
29. Kato H. Long-term consequences of Kawasaki disease: pediatrics to adults. En: Kato H, editor. Proceedings of the 5<sup>th</sup> International Kawasaki disease symposium. Fukuoka, Japón, 1995. Amsterdam: Elsevier Science; 1995. p. 557-66.
30. Yanagawa H, Nakamura Y, Yashiro M, et al. Results of the nationwide epidemiologic survey of Kawasaki disease in 1995 and 1996 in Japan. *Pediatrics.* 1998;102:e65.
31. Barron KS, Shulman ST, Rowley A, et al. Report of the National Institutes of Health workshop on Kawasaki disease. *J Rheumatol.* 1999;26:170-90.
32. Yanagawa H, Nakamura Y, Yashiro M, et al. Incidence survey of Kawasaki disease in 1997 and 1998 in Japan. *Pediatrics.* 2001;107:e3.
33. Chang RR. Epidemiologic characteristics of children hospitalized for Kawasaki disease in California. *Pediatr Infect Dis J.* 2002;21:1150-5.
34. Harnden A, Alves B, Sheikh A. Rising incidence of Kawasaki disease in England: analysis of hospital admission data. *BMJ.* 2002;324:1424-5.
35. De Sotto Esteban D, Del Castillo Martín F, Martín Delgado M, et al. Enfermedad de Kawasaki en España: revisión de la literatura nacional. *Pediatrka.* 1999;19:42-8.
36. Martínez Ruiz M, Del Castillo Martín F, Borque Andrés C, et al. Incidencia y características clínicas de la enfermedad de Kawasaki. *An Pediatr (Barc).* 2003;59:323-7.
37. Calvo Rey C, Borque Andrés C, Del Castillo Martín F, et al. Enfermedad de Kawasaki: complicaciones y evolución. A propósito de 38 casos. *An Esp Pediatr.* 1993;39:423-7.
38. Rowley AH. Kawasaki syndrome. En: Gershon AA, Hotez PJ, Katz SL, editores. *Krugman's infectious disease of children.* 11.<sup>a</sup> ed. Philadelphia: Mosby; 2004. p. 323-35.
39. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professional from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on cardiovascular disease in young, American Heart Association. *Pediatrics* 2004;114:1708-33. [También publicado en *Circulation.* 2004;110:2747-71.]
40. Del Castillo Martín F. Síndrome de Kawasaki. *Pediatr Integral.* 2000;5:153-62.
41. Makhene MK, Diaz PS. Clinical presentations and complications of suspected measles in hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J.* 1993;12:863-40.
42. Melish ME. Kawasaki syndrome. *Pediatr Rew.* 1996;17:153-62.
43. Guerrero Vázquez J, Garcés Ramos A, Olmedo San Laureano S. Erupción del área del pañal en la enfermedad de Kawasaki. *An Esp Pediatr.* 1990;32:246-8.
44. Burns JC, Mason WH, Glode MP, et al. Clinical and epidemiologic characteristics of patients referred for evaluation of possible Kawasaki disease. *J Pediatr.* 1991;118:680-6.
45. Stamos JK, Corydon K, Donaldson J, et al. Lymphadenitis as the dominant manifestation of Kawasaki disease. *Pediatrics.* 1994;93:525-8.
46. Shulman ST, De Inocencio J, Hirsch R. Kawasaki disease. *Pediatr Clin North Am.* 1995;42:1205-22.
47. Burns JC, Wiggins JW, Toews WT, et al. Clinical spectrum of Kawasaki disease in infants younger than months of age. *J Pediatr.* 1986;109:759-63.
48. Rowley AH. Incomplete (atypical) Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J.* 2002;21:563-5.
49. Rowley AH, Shulman ST. Kawasaki syndrome. *Clin Microbiol Rev.* 1998;11:405-14.
50. Mason WH, Takahashi M. Kawasaki syndrome. *Clin Infect Dis.* 1999;28:169-87.
51. Hansen RC. Staphylococcal scalded skin syndrome, toxic shock syndrome, and Kawasaki disease. *Pediatr Clin North Am.* 1983;30:533-44.
52. Maconochie IK. Kawasaki disease. *Arch Dis Child Educ Prac Ed.* 2004;89:ep3-8. Disponible en: [www.archdischild.com](http://www.archdischild.com)
53. Whitby D, Hoad JG, Tizard EJ, et al. Isolation of measles virus from child with Kawasaki disease. *Lancet.* 1991;338:1215.
54. Makhene MK, Diaz PS. Clinical presentations and complications of suspected measles in hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J.* 1993;12:836-40.
55. Dajani A, Taubert KA, Gerber MA, et al. Diagnosis and therapy of with Kawasaki disease in children. *Circulation.* 1993;87:1776-80.
56. Binstadt BA, Levine JC, Nigrovic PA, et al. Coronary artery dilatation among patients presenting with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Pediatrics.* 2005;116:e89-93.
57. Rowley AH, Shulman ST. Kawasaki syndrome. *Pediatr Cardiol.* 1999;46:313-29.
58. Davies HD, Kirk V, Jadavji T, et al. Simultaneous presentation of Kawasaki disease and toxic shock syndrome in an adolescent male. *Pediatr Infect Dis J.* 1996;15:1136-8.
59. Kato H, Ichinose E, Kawasaki T. Myocardial infarction in Kawasaki disease: Clinical analyses in 195 cases. *J Pediatr.* 1986;108:923-7.
60. Dajani A, Taubert KA, Takahashi M, et al. Guidelines for long-term management of patients with Kawasaki disease. *Circulation.* 1994;89:916-22.
61. Kato H, Sugimura T, Akagi T, et al. Long-term consequences of Kawasaki disease. A 10- to 21- year follow-up study of 594 patients. *Circulation.* 1996;94:1379-85.
62. Burn JC, Shike H, Gordon JB, et al. Sequelae of Kawasaki disease in adolescents and young adults. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28:253-7.
63. Noto N, Okada T, Yamasuge M, et al. Noninvasive assessment of the early progression of atherosclerosis in adolescents with Kawasaki disease and coronary artery lesions. *Pediatrics.* 2001;107:1095-99.
64. Mercer S, Carpenter B. Surgical complications of Kawasaki disease. *J Pediatr Surg.* 1981;16:444-8.
65. Yamakawa R, Ishii M, Sugimura T, et al. Coronary endothelial dysfunction after Kawasaki disease: evaluation by intracoronary injection of acetylcholine. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31:1074-80.
66. Furuyama H, Odagawa Y, Katoh C, et al. Assessment of coronary function in children with a history of Kawasaki disease.

- se using (15) O-warwe positron emission tomography. *Circulation*. 2002;105:2878-84.
67. Deng YB, Li TL, Xiang HJ, et al. Impaired endothelial function in the brachial artery after Kawasaki disease and the effects of intravenous administration of vitamin C. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:34-9.
68. Furuyama H, Odagawa Y, Katoh C, et al. Altered myocardial flow reserve and endothelial function late after Kawasaki disease. *J Pediatr*. 2003;142:149-54.
69. Meissner HC, Leung DYM. Kawasaki syndrome: where are the answers? *Pediatrics*. 2003;112: 672-5.
70. Tse SML, Silverman ED, McCrindle BW, et al. Early treatment with intravenous immunoglobulin in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr*. 2002;140:450-5.
71. Muta H, Ishii M, Egami K, et al. Early intravenous gamma-globulin treatment for Kawasaki disease: the Nationwide Surveys in Japan. *J Pediatr*. 2004;144:496-9.
72. Durongpisitkul K, Gururaj VJ, Park JM, et al. The prevention of coronary artery aneurysm in Kawasaki disease: a meta-analysis on the efficacy of aspirin and immunoglobulin treatment. *Pediatrics*. 1995;96:1057-61.
73. Terai M, Shulman ST. Prevalence of coronary artery abnormalities in Kawasaki disease is highly dependent on gamma-globulin dose but independent of salicylate dose. *J Pediatr*. 1997;131:888-93.
74. Kato H, Koike S, Yokoyama T. Kawasaki disease: effect of treatment on coronary involvement. *Pediatrics*. 1979;63:175-9.
75. Wright DA, Newburger JW, Baker A, et al. Treatment of immune globulin-resistant Kawasaki disease with pulse doses of corticosteroids. *J Pediatr*. 1996;128:146-9.
76. Wooditch AC, Aronoff SC. Effect of initial corticosteroid therapy on coronary artery aneurysm formation in Kawasaki disease: a meta-analysis of 862 children. *Pediatrics*. 2005; 116:989-95.