

ACTUALIZACION

ACTUALIZACIÓN EN ENFERMEDAD DE KAWASAKI: DIAGNÓSTICO, ESTUDIO Y TRATAMIENTO

Natalia Cortés¹, Florencia De La Maza¹, Joaquín Díaz¹, Alejandro Domínguez¹, Sergio Bruna¹,
Dr. Alejandro Velásquez Díaz²

¹ Interno Medicina Universidad de Chile

² Pediatra Infectólogo, Hospital Roberto del Río

Resumen

La enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis aguda de vaso mediano que afecta principalmente a niños menores de 5 años, que de no ser tratada, se asocia al desarrollo de aneurismas de las arterias coronarias en aproximadamente el 25% de los casos. Típicamente la EK se presenta con fiebre, cambios mucocutáneos y linfadenopatía. Sin embargo, EK es una enfermedad excepcional en la que las formas incompletas de la enfermedad son muy comunes y a menudo asociación sintomatologías atípicas. Éstas pueden crear un desafío diagnóstico para los tratantes y retrasar el inicio de la terapia. No existe un gold standard para el diagnóstico de EK pero hay estudios de laboratorio y hallazgos ecocardiográficos que permiten apoyar el diagnóstico en casos incompletos. El estudio con ecocardiograma debe realizarse lo más pronto posible cuando se sospecha el diagnóstico, pero no debe retrasar el inicio de tratamiento. El objetivo de la terapia en EK es disminuir el riesgo de desarrollar aneurismas de las arterias coronarias y de esta forma, la morbimortalidad asociada a dicha condición. El propósito de esta revisión es conocer las características clínicas y las posibles formas de presentación de esta patología, además del tratamiento actual.

Palabras claves: Enfermedad de Kawasaki; ecocardiografía; aneurisma coronario; Kawasaki atípico.

Abstract

Kawasaki disease (KD) is an acute vasculitis of the medium vessel that mainly affects children under 5 years old, which if it's not treated, is associated with the development of coronary artery aneurysms in approximately 25% of all cases. Typically, KD presents with fever, mucocutaneous changes and lymphadenopathy.

However, EK is an exceptional disease in which incomplete forms of the disease are very common and atypical presentations often occur. These presentations may create a diagnostic puzzle for pediatricians and may delay the start of therapy. There is no specific study for the diagnosis of KD but there are laboratory studies and findings in ECG that support the diagnosis in atypical cases. The echocardiogram study should be performed as soon as possible when the diagnosis is suspected, but should not delay the treatment. The goal of treatment in KD is to reduce the risk of developing aneurysms of the coronary arteries and thereby decrease the morbidity and mortality associated with this condition.

Key Words: Kawasaki disease; Echocardiography; Coronary artery abnormalities; Unusual presentations.

Introducción

La enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis aguda de vaso mediano que afecta principalmente a niños menores de 5 años, que de no ser tratada, se asocia al desarrollo de aneurismas de las arterias coronarias (AAC) en aproximadamente el 25% de los afectados (1). A pesar de las múltiples investigaciones aún no hay certeza de la etiología de la EK. Aunque parece haber una clara sugerencia de un desencadenante infeccioso, nunca se ha establecido una relación causal definitiva. La Dra. Anne Rowley, Chicago, EE. UU detalló la "teoría infecciosa" detrás de la aparición de la EK. También hay claros vínculos genéticos con la enfermedad de EK y la evidenciado a través de la epidemiología de estudios realizados en varios países (2).

Típicamente la EK se presenta con fiebre, cambios mucocutáneos y linfadenopatía. Sin embargo, la EK es una patología excepcional, en la que las formas incompletas son muy comunes y a menudo se encuentran presentaciones atípicas. Éstas pueden generar un desafío diagnóstico para los tratantes y pueden retrasar el inicio de la terapia (3).

El algoritmo diagnóstico para EK se complica aún más, por el hecho de que no hay pruebas de laboratorio confirmatorias, debiendo basarse en los signos y síntomas clínicos (4). Es por esto, que la identificación de la EK requiere una historia clínica y examen físico cuidadoso y exhaustivo. Dado que muchas otras condiciones cursan con cuadros similares a esta patología, se debe tener un alto grado de sospecha frente a cuadros clínicos sugerentes de Kawasaki, para poder iniciar un tratamiento oportuno y adecuado (5).

Epidemiología

La EK ha sido reportada en más de sesenta países a nivel mundial y se han publicado aproximadamente doce mil artículos (6). El riesgo relativo más alto está en niños asiáticos, especialmente de ascendencia japonesa. La proporción de hombres y mujeres es de 1.5: 1 (7). En Chile, la tasa de incidencia de EK entre 2001 y 2011 fue de 8,7 por 100.000 habitantes

y se observó además un aumento significativo durante esos años (8).

Diagnóstico y estudio

El diagnóstico de EK se basa en un conjunto de criterios clínicos y no existe una prueba de laboratorio patognomónica que pueda ayudar al clínico a confirmar el diagnóstico. Los criterios clínicos que se han utilizado para diagnosticar EK en Japón difieren en cierta medida de los que la Asociación Americana del Corazón (AHA) dio en 2004. La versión más reciente de los criterios de la AHA se publicó en 2017 (7).

Los criterios clínicos, corresponden a la presencia de fiebre al menos de 5 días y al menos cuatro de los siguientes signos: inyección conjuntival bilateral (no exudativa); cambios en la mucosa de la orofaringe (incluyendo faringitis, labios fisurados, eritematosos o secos, y lengua en «fresa»); alteraciones en las extremidades, como edema o eritema de manos y/o pies, así como descamación usualmente de predominio periungueal; eritema polimorfo (pero no vesicular) y linfadenopatía cervical mayor de 1.5 cm y habitualmente única (9).

El término enfermedad Kawasaki atípico (KA) se utilizaba en los niños que tenían 3 ó 4, de los 5 criterios, más arteritis de las coronarias, lo que para algunos autores es una definición restrictiva, ya que se han encontrado pacientes con anomalías coronarias, sin reunir los criterios clínicos, en los que el inicio temprano de un tratamiento apropiado evita o interrumpe el daño de las coronarias (9). Es por esto que la AHA determina que el diagnóstico de KA debe considerarse en cualquier niño con fiebre prolongada inexplicable, menos de 4 criterios clínicos y hallazgos ecocardiográficos o de laboratorio compatibles. (7)

Los lactantes, especialmente los menores de 6 meses, a menudo tienen presentaciones atípicas (incompletas) de EK y tienen mayor riesgo de desarrollar AAC. Además, existen hipótesis sobre el desarrollo más rápido de la aterosclerosis en individuos que han presentado la EK en edades tempranas, cuando el sistema cardiovascular es inmaduro, aumentando el riesgo de enfermedades

cardiovasculares y cerebrovasculares en edades avanzadas (10).

No existe examen específico para el diagnóstico de EK pero hay estudios de laboratorios que permiten apoyar el diagnóstico en casos atípicos. La experiencia clínica sugiere que es poco probable que se trate de EK si con una semana de síntomas presenta velocidad de sedimentación globular (VHS), proteína C reactiva (PCR) y recuento de plaquetas normales. (7).

En el hemograma podemos encontrar frecuentemente una anemia normocítica normocrómica, leucocitosis con predominio de formas inmaduras y trombocitosis. La trombocitosis, característica de la EK, se presenta generalmente después de la segunda semana de la aparición de síntomas, alcanzando su punto máximo a la tercera semana con valores promedios 700000 por mm³ y se normaliza a las 4-6 semanas. Además, puede cursar en un 40-60% de los casos con una elevación moderada de transaminasas y GGT y en un 10% presentar hiperbilirrubinemia moderada. Frecuentemente se presenta hipoalbuminemia que se asocia a una presentación más severa y prolongada. El examen de orina puede mostrar leucocituria en hasta 80% de los niños, con baja especificidad para EK. (7)

Durante la enfermedad aguda el ECG puede mostrar arritmias cardíacas como alteración del nodo sinusal y del nodo atrioventricular expresándose como intervalo PR prolongado y cambios no específicos del ST y onda T. Además, puede presentarse con bajo voltaje si hay compromiso pericárdico o miocárdico (7)

La ecografía abdominal puede ser útil en caso de dolor abdominal y vómitos donde se sospeche un hidrops vesicular que ocurre en el 15% de los enfermos durante las primeras dos semanas. (11)

Para el diagnóstico de alteraciones en las arterias coronarias se puede realizar una ecocardiografía transtorácica (TT) o una angiografía. El estudio con ecocardiograma se considera el estudio de imagen no invasivo ideal y debe realizarse lo más pronto posible

cuando se sospecha el diagnóstico, pero no debe demorar el inicio de tratamiento (7). Cabe destacar que un ecocardiograma normal en la primera semana no descarta el diagnóstico de EK. Este estudio permite informar la cantidad y localización de aneurismas, presencia de trombos intraluminales y lesiones estenóticas. La gran mayoría de pacientes con alteración en las arterias coronarias van a presentar solo una dilatación del lumen. (7)

Limitaciones del ecocardiograma

Si bien el ecocardiograma es capaz de detectar trombos y estenosis de las arterias coronarias, la sensibilidad y especificidad para identificar estas anomalías es desconocida. Además, la visualización de las arterias coronarias se torna más difícil mientras el niño crece, lo que influye principalmente en la visualización de los segmentos distales. La guía AHA 2017 sugiere que en tales casos se complemente el estudio con resonancia magnética cardíaca, angiotomografía computada o angiografía invasiva. (7) Un estudio realizado por van Stijn-Bringas (2019) comparó retrospectivamente en 70 pacientes los hallazgos ecocardiográficos con una angiotomografía computada de baja radiación de tercera generación (cCTA). Los resultados mostraron que el estudio con cCTA detectó el doble de alteraciones en arterias coronarias que el ecocardiograma (12).

Se han descrito además aneurismas arteriales sistémicos a nivel de arterias subclavias, braquiales, axilares e ilíacas. Un estudio realizado por Zhao (2019) demostró que la incidencia de aneurismas sistémicos es de un 2% y que la mayoría de ellos se asocian a aneurismas coronarios gigantes, por lo que se sugiere considerar el screening precoz con pan angiorresonancia en pacientes con AAC moderado y gigantes (13).

Tratamiento

El objetivo del tratamiento en EK es disminuir el riesgo de desarrollar aneurismas de las arterias coronarias y con ello disminuir la morbilidad asociada a dicha condición (14). El uso de inmunoglobulina intravenosa (IGIV) ha demostrado ser efectiva en prevenir anomalías de las arterias coronarias (AC), sin embargo, los beneficios de esta terapia en niños que ya han desarrollado aneurismas

coronarios no son del todo claros. Debido a esto, la importancia del inicio de tratamiento precoz (14).

Una vez hecho el diagnóstico, se debe determinar el riesgo del paciente de presentar resistencia a la terapia con IGIV, previo al inicio del tratamiento, ya que se asocia a una mayor probabilidad de desarrollar anomalías en las arterias coronarias. Dichos pacientes se beneficiarían de una terapia inicial más agresiva (15).

En niños japoneses el riesgo de resistencia a IGIV puede ser calculado utilizando el score de Kobayashi. El score de Kobayashi comprende variables demográficas y de laboratorio. Se le asignan 2 puntos por cada una de las siguientes características: sodio <133 mmol/L, menos de 4 días de enfermedad al momento del inicio de tratamiento, GOT >100 UI/L y neutrófilos $>80\%$. Se asigna 1 punto por las siguientes: PCR >10 mg/dL, edad menor a 12 meses y plaquetas $<300.000/\text{mm}^3$ (16).

Se ha demostrado que el uso de IGIV con glucocorticoides, como terapia inicial en pacientes con un score de Kobayashi mayor o igual a 5, disminuye la incidencia de anomalías de AC, sin aumentar significativamente el riesgo de efectos adversos asociados (17).

En niños no japoneses no existe evidencia suficiente que valide el uso de scores como el de Kobayashi, ya que presentan una baja sensibilidad y un pobre valor predictivo negativo fuera de la población japonesa (18). Se han identificado ciertos factores de riesgo en estos pacientes, que los hacen susceptibles a desarrollar anomalías de las AC, a pesar del tratamiento con IGIV, tales como: dilatación de arterias coronarias al ecocardiograma, previo al inicio de tratamiento, niños menores de 1 año de edad, en especial menores de 6 meses, EK asociada a shock, EK asociada a síndrome de activación de macrófagos. Estos pacientes se beneficiarían de una terapia inicial con IGIV asociado a glucocorticoides ya que los potenciales beneficios superarían a los potenciales riesgos asociados a esta terapia (7).

La recomendación de terapia inicial en todos los pacientes con diagnóstico de EK, basado en las guías de la AHA y la AAP, consiste en la administración de IGIV 2 g/kg en infusión única continua por 8 a 12 horas, siendo su mayor efectividad si se inicia dentro de los primeros 7 - 10 días de enfermedad, especialmente dentro de los primeros 7 días, ya que luego del noveno día, la tasa de desarrollo de aneurismas coronarios aumenta significativamente (7, 19). El tratamiento con IGIV se administra luego de los 10 días de enfermedad en pacientes con fiebre persistente, signos de inflamación sistémica y/o anomalías de AC al ecocardiograma. Además, se recomienda el uso de aspirina en dosis antiinflamatoria de 80-100 mg/kg día en Estados Unidos y dosis de 30-50 mg/kg día en Japón y Europa occidental (7).

En pacientes que evolucionan 48 - 72 horas afebriles, se cambia a dosis de 3 a 5 mg/kg día, para efecto antiagregante plaquetario, por 6 a 8 semanas, como prevención de trombosis coronaria. Si luego de este periodo, el paciente no presenta anomalías de AC detectadas por ecocardiografía, se puede suspender el tratamiento (7, 19).

En pacientes con alto riesgo de resistencia a IGIV, se recomienda asociar a la terapia inicial glucocorticoides. Dentro de los esquemas propuestos se puede utilizar prednisolona/prednisona, en esquemas de 5 días, en dosis de 2 mg/kg, 1 mg/kg y 0.5 mg/kg respectivamente, iniciando por vía intravenosa y cambiando a vía oral 12 a 24 horas previo al alta. También se puede utilizar un solo pulso de metilprednisolona en dosis de 30 mg/kg intravenosa (7, 19). Existe cierta evidencia que sugiere el uso de ciclosporina o de ulinastatin en este tipo de pacientes, pero se requieren mayores estudios para respaldarlo (20, 21).

Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico con alta afinidad por TNF-alfa.

Un estudio realizado en 2 centros, randomizado, con doble ciego, comparó placebo versus infliximab más IGIV en reducir la resistencia al tratamiento. Las tasas de resistencia fueron idénticas en ambos grupos, pero se demostró que aquellos niños tratados con infliximab más IGIV no presentaron reacciones adversas a la infusión de IGIV. En

conclusión, infliximab más IGIV como terapia inicial es seguro pero no previene la resistencia. (7)

El mecanismo por el cual genera beneficios la terapia con IGIV aún no está dilucidado. Aparentemente generaría un efecto antiinflamatorio sistémico, disminuyendo la fiebre y los reactantes de fase aguda (7). Además, tendría un rol modulando la producción y niveles de citokinas pro inflamatorias, aumentando la actividad supresora de células T, regulando la síntesis de anticuerpos y generando anticuerpos antiidiopáticos (7). Respecto a la aspirina, su uso se basa en su rol antiinflamatorio y antiagregante plaquetario (22). No está claro si su adición a la terapia con IGIV genere un mayor efecto antiinflamatorio y algunos metanálisis han demostrado que no incide en la formación de aneurismas coronarios, sin embargo todos los estudios prospectivos que han demostrado la efectividad del uso de IGIV en EK, es asociado a dosis moderadas a altas de aspirina (23).

Dentro de los efectos adversos reportados en el uso de IGIV se encuentran: meningitis aséptica, anemia hemolítica y transmisión de patógenos sanguíneos (hepatitis C, por ejemplo) (17). En cuanto a la aspirina, los riesgos de presentar efectos adversos son bajos, pero destacan los siguientes: hepatitis química con elevación de transaminasas, sordera transitoria, anemia hemolítica y muy rara vez síndrome de Reye (7, 24). Respecto al uso de glucocorticoides, de los efectos adversos reportados, el más común es la bradicardia (25). Otros efectos incluyen leucocitosis (mayor a 40.000/mm³), hepatomegalia, transaminitis y en algunos casos sangrado gastrointestinal en combinación con aspirina (26, 27).

Discusión

El diagnóstico de EK es fundamentalmente clínico y se basa en el reconocimiento de las características clínicas que cumplan los criterios de esta enfermedad. Sin embargo, las formas incompletas y atípicas de la EK pueden verse en hasta el 50% de los pacientes, sobre

todo en lactantes menores de 1 año, quienes tienen mayor riesgo de presentar la forma atípica de Kawasaki. No existe una prueba de laboratorio para el diagnóstico confirmatorio de esta condición. Por esta razón es importante, que a todo niño con fiebre que se prolonga por más de cinco días, sin ser explicada por algún proceso infeccioso común, se le soliciten pruebas de laboratorio dirigidos a descartar el KA; además se debe solicitar un ecocardiograma para detectar tempranamente anomalías cardíacas.

Es crucial realizar un diagnóstico temprano, para así iniciar un tratamiento oportuno y de esta forma evitar complicaciones graves, como el compromiso de las arterias coronarias, asociadas a importante morbimortalidad. El pilar fundamental del tratamiento se basa en IGIV con aspirina como terapia inicial, siendo fundamental previo al inicio de esta, evaluar el riesgo de resistencia a IGIV, para asociar glucocorticoides de ser necesario y siempre tener presente los posibles efectos adversos asociados al tratamiento de Kawasaki. Por último, recalcar la importancia de considerar la enfermedad de Kawasaki como diagnóstico diferencial en pacientes pediátricos, con fiebre de más de cinco días de evolución, sin otra manifestación clínica evidente.

Referencias

1. Fuller, M. Kawasaki disease in infancy. *Advanced emergency nursing journal*. 2019; 41.3: 222-228.
2. Rowley A. Is Kawasaki disease an infectious disorder?. *International journal of rheumatic diseases*, 2018. 21(1), 20-25.
3. Pilania R, Bhattarai D, Singh S. Controversies in diagnosis and management of KAwasaki disease. *World Journal of Clinical Pediatrics*, 2018. 7(1), 27-35.
4. Kawasaki, T., & Singh, S. Kawasaki disease - the journey over 50 years: 1967-2017. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 2017. 21(1), 7-9.
5. Jindal A, Pilania R, Prithvi A, et al. Kawasaki disease: characteristics, diagnosis, and unusual presentations. *Expert review of clinical immunology*. 2019;1-16.

6. Singh S, Newburger JW, Kuijpers T, Burgner, D. Management of Kawasaki Disease in resource limited settings. *Pediatr Infect Dis J*. 2015; 34: 94-6.
7. McCrindle B, Rowley A, Newburger J, et al. Diagnosis, Treatment, and Long -Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(17):e927.
8. Hoyos R, García A, Morales P, et al. Distribución geográfica de la enfermedad de Kawasaki en Chile. *Rev. chil. infectol*. 2016; 33(1):12-18.
9. Coria L, et al. Características clínicas de niños con Kawasaki atípico en un hospital de alta especialización. *Revista Mexicana de Pediatría*. 2007;74.1: 9-15.
10. Uribe, A. Kawasaki atípico, descripción de un caso. *Revista Navarra Médica*. 2018; 4(2):35-41.
11. Sociedad Argentina de Pediatría, Sociedad Argentina de Cardiología. Enfermedad de Kawasaki: consenso interdisciplinario e intersociedades (Guía práctica clínica). 2016.
12. van Stijn-Bringas Dimitriades D, Planken R, Groenink M, et al. Coronary artery assessment in Kawasaki disease with dual-source CT angiography to uncover vascular pathology. *European radiology*, 2019, 1-10.
13. Zhao Q, Chu C, Wu L, et al. Systemic Artery Aneurysms and Kawasaki Disease. *Pediatrics*. 2019. doi: 10.1542/peds.2019-2254. [Epub ahead of print]
14. Burns J. Kawasaki syndrome. *Lancet*. 2004; 364 (9433): 533.
15. Uehara R, Belay E, Maddox R, et al. Analysis of potential risk factors associated with nonresponse to initial intravenous immunoglobulin treatment among Kawasaki disease patients in Japan. *Pediatr Infect Dis J*. 2008; 27 (2): 155.
16. Kobayashi T, Inoue Y, Takeuchi K, et al. Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with kawasaki disease. *Circulation*. 2006; 113 (22): 2606.
17. Kobayashi T, Saji T, Otani T, et al. Efficacy of immunoglobulin plus prednisolone for prevention of coronary artery abnormalities in severe Kawasaki disease (RAISE study): a randomised open-label, blinded-endpoints trial. *Lancet*. 2012;379(9826):1613.
18. Sleeper L, Minich L, McCrindle B, et al. Evaluation of Kawasaki disease risk-scoring systems for intravenous immunoglobulin resistance. *J Pediatr*. 2011;158(5):831-835.
19. American Academy of Pediatrics. Kawasaki disease. 2018. Report of the Committee on Infectious Diseases.
20. Hamada H, Susuki H, Onouchi Y, et al. Efficacy of primary treatment with immunoglobulin plus ciclosporin for prevention of coronary artery abnormalities in patients with Kawasaki disease predicted to be at risk of non-response to intravenous immunoglobulin (KAICA): a randomised controlled, open label, blinded-endpoints, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;393(10176):1128.
21. Kanai T, Ishiwata T, Kobayashi T, et al. Ulinastatin, a urinary trypsin inhibitor, for the initial treatment of patients with Kawasaki disease: a retrospective study. *Circulation*. 2011;124(25):2822.
22. Kusakawa S, Tatara K. Efficacies and risk of aspirin in the treatment of the Kawasaki disease. *Prog Clin Biol Res*. 1987;250:401.
23. Terai M, Shulman S. Prevalence of coronary artery abnormalities in Kawasaki disease is highly dependent on gamma globulin dose but independent of salicylate dose. *J Pediatr*. 1997;131(6):888.
24. Berard R, Whittemore B, Scuccimarri R. Hemolytic anemia following intravenous immunoglobulin therapy in patients treated for Kawasaki disease: a report of 4 cases. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2012;10(1):10.
25. Nagakura A, Morikawa Y, Sakakibara H, et al. Bradycardia Associated with Prednisolone in Children with Severe Kawasaki Disease. *J Pediatr*. 2017;185:106.
26. Huscher D, Thiele K, Gromnica-Ihle E, et al. Dose-related patterns of glucocorticoid-induced side effects. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(7):1119.

27. Matsubara T, Mason W, Kashani I, et al. Gastrointestinal hemorrhage complicating aspirin therapy in acute Kawasaki disease. J Pediatr. 1996;128(5 Pt 1):701-3.