

XLI Curso de actualización

Pediatría

saberes y argumentos compartidos **2025**
La niñez, tan diversa como nuestro país



**UNIVERSIDAD
DE ANTIOQUIA**

Facultad de Medicina

Enfermedad de Kawasaki

Daniela Cardona Ramírez

Residente de pediatría
Facultad de Medicina - Universidad de Antioquia

Mateo Estrada Ospina

Residente de pediatría
Facultad de Medicina - Universidad de Antioquia

Asesora

Ruth María Eraso Garnica

Reumatóloga pediatra - Hospital Pablo Tobón Uribe
Docente Universidad de Antioquia

Viñeta clínica

Paciente femenina de 11 meses de edad, con cuadro clínico de seis días de evolución consistente en fiebre cuantificada hasta 39,8 °C, asociado a edema palpebral, aftas o lesiones labios con eritema y edema, irritabilidad, deposiciones diarréicas y exantema de tipo papular eritematoso en extremidades. En el servicio de urgencias se realizan los siguientes paraclínicos:

- Proteína C reactiva 3,38 mg/dl.
- Hemograma: leucocitos: 23.790 x 1.000/u, neutrófilos 5.950 x 1.000/ul, linfocitos 2.140 x 1000/ul, hemoglobina 9,7 g/dl hematocrito 28,7 %, recuento plaquetario 232.000 x 1000/ul.
- Extendido de sangre periférica: Linfocitos atípicos: 17 % grandes, citoplasma muy basófilo, núcleo pleomórfico, cromatina condensada con espacios intercromatínicos.
- Albúmina 4,1 g/dl.
- Alanino aminotransferasa 68 U/l.
- Aspartato aminotransferasa 81 U/l.
- Uroanálisis: leucocituria sin bacteriuria.
- Ecocardiograma transtorácico: sin dilatación de cavidades, sin signos de hipertensión pulmonar, función ventricular conservada, mínimo derrame pericárdico, arterias coronarias sin dilataciones ni otros hallazgos anormales.

Introducción

La enfermedad de Kawasaki (EK), también denominada síndrome linfonodular mucocutáneo, se considera una condición febril, aguda y autolimitada que afecta principalmente a niños menores de 5 años; se encuentra dentro de las vasculitis de mediano vaso (1), y las arterias coronarias son frecuentemente comprometidas, con posibilidad de derivar en enfermedad cardíaca a largo plazo. Por esta razón es importante su reconocimiento oportuno ya que este impacta en la aparición de lesiones coronarias.

Epidemiología

Tiene una incidencia aproximada de 20 casos por cada 100.000 niños (2), con predilección por el grupo etario entre los 4 meses a 5 años (3) y un pico de presentación de los 2 a 3 años de edad (2). Esta condición tiene propensión a darse en el sexo masculino, quienes adicionalmente presentan mayores complicaciones. Su incidencia es más alta entre los asiáticos y los isleños del Pacífico (30,3 por cada 100.000 niños <5 años de edad) (2).

En la población latinoamericana se ha descrito que las características clínicas y demográficas son similares a los reportes mundiales; sin embargo se encontraron diferencias en cuanto a la etnicidad, ya que población identificada como mestiza e indígena presentaba una menor asociación con aneurismas coronarios durante el seguimiento (4).

Etiología

La Enfermedad de Kawasaki se ha asociado a la desregulación en el desarrollo temprano de las células B (5). Una de las propuestas apunta a la existencia de una susceptibilidad genética en personas con polimorfismos en los genes o ciertas regiones codificantes como: FCGR2A, receptor gamma Fc de baja afinidad (FcγRIIa), el antígeno leucocitario humano clase II, quinasa linfocitaria de células B (BLK), inositol 1,4,5-trisfosfato quinasa-C (ITPKC), CD40 y Caspasa 3 (CASP3) (2).

Existen ciertos factores que actúan como desencadenantes en los pacientes con predisposición genética. La etiología infecciosa es uno de los factores que frecuentemente se asocian como resultado del comportamiento epidemiológico de la enfermedad de Kawasaki, en tanto que se ha evidenciado en esta última una agrupación temporal y espacial con infecciones que se propagan por vía respiratoria (5).

Dentro de los posibles factores predisponentes también se encuentra la disbiosis, ya que en diferentes estudios se encontró un aumento anormal de cocos Gram positivos (*Streptococcus* y *Staphylococcus*) y una reducción de los lactobacilos en niños con Enfermedad Kawasaki en comparación con los grupos control (6). Adicionalmente se ha asociado la polución ambiental como factor predisponente. Se ha propuesto que la lactancia materna durante 6 meses o más puede ser un factor protector ya que estimula una respuesta Th1 fuerte y madura,

Pediatría

saberes y argumentos compartidos 2025

La niñez, tan diversa como nuestro país



UNIVERSIDAD
DE ANTIOQUIA

Facultad de Medicina

y reduce la respuesta predominante intrauterina intrínseca de Th2, creando una inmunidad adaptativa más equilibrada y regulada (5).

Fisiopatología

Luego de la exposición a un posible factor desencadenante se inicia una respuesta inmune innata y celular con liberación de diferentes citoquinas. Dentro de estas citoquinas se encuentran el factor de necrosis tumoral, interleuquina 1, 1b, 4 y 6, además de metaloproteinasas de tipo MMP3 y MMP9. La interleuquina 1 tiene la capacidad de promover la diferenciación de células T CD8+, las interleuquinas 4 y 6 generan la migración de células musculares lisas vasculares a nivel coronario y las metaloproteinasas favorecen la formación neointimal y por ende la aparición de aneurismas coronarios (7).

Manifestaciones clínicas

Es importante conocer a fondo las características clínicas de la Enfermedad de Kawasaki, ya que es fundamental para el diagnóstico.

Tiene 3 estadios clínicos: agudo, subagudo y convaleciente. El estadio agudo se caracteriza por la presencia de fiebre la cual es generalmente alta (39 a 40 °C), en picos, con parcial respuesta a antitérmicos y esta presente en el 100 % de los casos; exantema que puede ser de tipo maculopapular difuso, escarlatiniforme o similares a eritema multiforme, inicia de forma frecuente en superficies extensoras de los miembros y luego se extiende por el tronco, y es muy característico el compromiso perineal, las erupciones bullosas y petequiales no hacen parte de las manifestaciones. Otros signos clínicos que se presentan en la fase aguda son conjuntivitis bulbar no exudativa bilateral, y ocurre en un 85 % de los casos, miocarditis, eritema y/o induración palmoplantar y adenopatía cervical unilateral $\geq 1,5$ cm de diámetro, localizada en triángulo cervical anterior, doloroso, suele remitir conforme lo hace la fiebre y esta presente hasta en un 70 % de los casos. Esta fase tiene una duración aproximada de una a dos semanas (2,8).

En la fase subaguda aparece la descamación gruesa que inicia a nivel periungueal y que se extiende posteriormente a palmas y plantas, trombocitosis y el desarrollo de aneurismas en las arterias coronarias, tiene una duración de cuatro a seis

semanas. Finalmente, en la fase convaleciente desaparecen los signos que se expusieron previamente (2).

Hay otras manifestaciones menos comunes y que no se incluyen en los criterios diagnósticos como por ejemplo dolor abdominal, vómito o diarrea, hepatitis; parotiditis, intususcepción, dolor articular, cefalea, irritabilidad, convulsiones, meningitis aséptica, rinorrea y tos en el 20-30 %, aneurismas en vasos periféricos, insuficiencia valvular, epididimitis, orquitis o uretritis (3).

El síndrome de choque es una forma rara pero grave de la enfermedad en la que los pacientes se presentan con hipotensión y mala perfusión, con o sin disfunción miocárdica (9). Es difícil de diferenciar de otros estados de choque ya que no se asocia a hallazgos específicos, pero se debe considerar en pacientes sin otra causa evidente que explique la hipotensión.

Diagnóstico

El diagnóstico de la Enfermedad de Kawasaki es clínico y se basa en los criterios establecidos por la AHA (*American Heart Association*). Los pacientes que cursan con Enfermedad de Kawasaki completa cumplen con la definición de la enfermedad solo por hallazgos clínicos (**Tabla 1**); mientras que los pacientes que cumplen algunos criterios clínicos y presentan hallazgos en paraclínicos e imágenes sugestivos para el diagnóstico, se considera que cursan con la forma incompleta de Enfermedad de Kawasaki (2).

Tabla 1 Criterios para Enfermedad de Kawasaki completa

Fiebre > 5 días + 4 de los siguientes
1. Eritema y agrietamiento de labios, lengua de fresa y/o eritema de la mucosa oral y faríngea
2. Inyección conjuntival bulbar bilateral sin exudado
3. Erupción: maculopapular, eritrodermia difusa o eritema multiforme
4. Eritema y edema de las manos y los pies en fase aguda y/o descamación periungueal en fase subaguda
5. Linfadenopatía cervical ($\geq 1,5$ cm de diámetro), generalmente unilateral

Si bien en los criterios se expone como primera condición para el diagnóstico la presencia de 5 días de fiebre, para la AHA se hacen ciertas excepciones ya que si un paciente presenta ≥ 4 características clínicas son suficientes 4 días de fiebre para el diagnóstico (2).

En aquellos pacientes que cumplen con los días de fiebre y dos a tres de los criterios clínicos complementarios o fiebre prolongada (> 7 días) inexplicada, se debe considerar la posibilidad de EK incompleta. En este caso para confirmar el diagnóstico se toma en consideración alteraciones en paraclínicos (PCR, hemoglobina, recuento plaquetario, transaminasas, albúmina, VSG y citoquímico de orina) (**Tabla 2**), además de ecocardiográficos (**Tabla 3**), ya que la presencia de aneurismas coronarias confirma la enfermedad pero es importante resaltar que se pueden presentar de forma tardía, especialmente en la fase subaguda y que el hecho de no encontrarlos en la primera semana de enfermedad no descarta el diagnóstico.

Tabla 2 Criterios para Enfermedad de Kawasaki incompleto

1. Fiebre >5 días + 2 o 3 criterios clínicos ó fiebre $\geq$ 7 días sin explicación en lactantes
2. PCR >3,0 mg/dl ó VSG >40 mm/hr
3. 3 de los siguientes laboratorios ó ecocardiograma positivo:
- Anemia para la edad
- Conteo plaquetario >450.000 luego de 7 días de fiebre
- Albúmina <3 gr/dl
- Niveles de ALT elevados
- Recuento leucocitario >15.000 mm ³
- Leucocitos urinarios >10 x campo

En cuanto a los laboratorios se debe tener en cuenta que es poco probable que el paciente curse con EK si los reactantes de fase aguda (VSG y PCR) y el recuento plaquetario son normales luego del día 7 de fiebre.

Los inmunocomplejos circulantes en EK pueden promover la agregación plaquetaria y el aumento de la permeabilidad vascular, esto genera disminución del aclaramiento plaquetario por saturación del sistema retículo endotelial y explica la trombocitosis, si esta persiste luego de las 2-3 primeras semanas existe mayor riesgo de resistencia a la terapia con inmunoglobulina y desarrollo de aneurismas coronarios (10). Por otra parte, la trombocitopenia es infrecuente y se puede presentar en contexto de coagulación intravascular diseminada o síndrome de shock por enfermedad de Kawasaki (2).

Se considera que la leucocitosis en EK se presenta durante la fase aguda, con predominio de granulocitos tanto maduros como inmaduros.

El compromiso hepático se puede manifestar por elevación de transaminasas leve a moderado sin un valor límite claro,

aumento de gamma glutamil transpeptidasa y en algunas ocasiones hiperbilirrubinemia.

La piuria se puede detectar en el 80 % de los pacientes, sin embargo, la esterasa leucocitaria de la cintilla reactiva suele ser negativa ya que la piuria es generada por monocitos y no por polimorfonucleares.

En el electrocardiograma se pueden evidenciar hallazgos inespecíficos como disfunción de los nodos SA y AV, prolongación del intervalo PR. En caso de compromiso del miocardio o del pericardio se puede ver alteraciones específicas en el segmento ST y la onda T, así como disminución del voltaje. Las arritmias ventriculares malignas se pueden presentar en el contexto de miocarditis o isquemia miocárdica.

El ecocardiograma es la imagen más importante para evaluar la anatomía coronaria, así como la función ventricular, el diámetro aórtico, la presencia de insuficiencia valvular y el compromiso pericárdico, que pueden verse afectados en los pacientes con EK.

La frecuencia de afección de las arterias coronarias en orden descendente es el siguiente: descendente anterior izquierda, coronaria derecha, tronco principal izquierdo, tercio proximal de la coronaria derecha, seguido del tercio distal de la

coronaria derecha y la descendente posterior. Se debe repetir la valoración ecocardiográfica luego de 6-8 semanas del tratamiento (2).

Tabla 3. Ecocardiograma positivo

Puntuación Z de la arteria coronaria descendente anterior izquierda o arteria coronaria derecha $\geq 2,5$
Aneurisma de la arteria coronaria
≥ 3 otras características sugestivas
- Disminución de la función ventricular izquierda
- Regurgitación mitral
- Derrame pericárdico
- Puntuaciones Z en la arteria coronaria descendente anterior izquierda o arteria coronaria derecha de 2 a 2,5

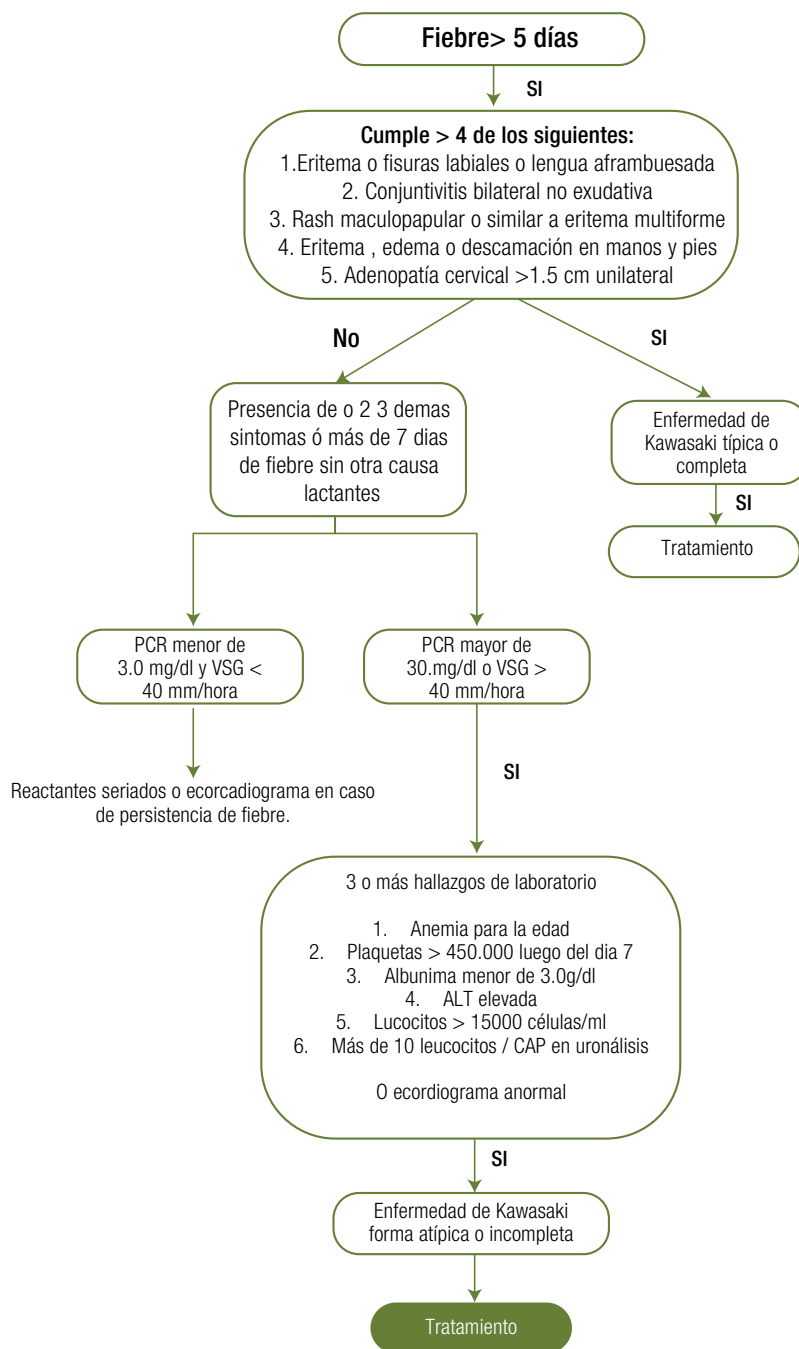


Figura 1. Algoritmo diagnóstico en enfermedad de Kawasaki incompleta.

Adaptado (2)

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de esta patología debe hacerse con múltiples entidades dentro de las cuales se resaltan infecciones virales y bacterianas con manifestaciones mucocutáneas, además del síndrome inflamatorio multisistémico (MIS-C) el cual comparte varios signos clínicos con la enfermedad de Kawasaki, sin embargo, ambos tienen criterios diagnósticos diferentes y se ha descrito que en el MIS-C predomina el compromiso multiorgánico con una mayor severidad, asociado a la detección de infección por SARS COV 2 (11).

El encontrar conjuntivitis exudativa, lesiones intraorales, erupción vesicular o ampollosa, adenopatías generalizadas o megalias debe hacer considerar al clínico los diagnósticos diferenciales mencionados previamente ya que estas características no son comunes para la enfermedad de Kawasaki (2).

Tratamiento

El objetivo del tratamiento es controlar la inflamación sistémica y el daño arterial. Los pilares del tratamiento son la inmunoglobulina IV a dosis altas y el ácido acetil salicílico. El tratamiento se debe de iniciar inmediatamente se establezca el diagnóstico.

Durante la fase aguda, se utiliza inmunoglobulina en infusión única a 2 g/kg durante 8-12 horas, con vigilancia estrecha. Si el niño persiste febril luego de 36 horas de la aplicación de inmunoglobulina se considera que es resistente a la terapia con inmunoglobulina y deben ser remitidos a un centro en donde se disponga de reumatología y cardiología pediátrica

o a un centro de cuarto nivel de atención en donde haya experiencia con pacientes con enfermedad de Kawasaki.

Algunos efectos secundarios del uso de inmunoglobulinas son el desarrollo de anemia hemolítica y la meningitis aséptica. Los pacientes que reciben esta terapia deben diferir la vacunación con vacunas vivas hasta 11 meses después de la aplicación.

El ASA (ácido acetil salicílico) se utiliza en dosis moderadas de 30-50 mg/kg por 48-72 horas. No existe evidencia que dosis altas de aspirina (80-100 mg/kg) estén asociadas a mejores desenlaces en cuanto a aneurismas coronarios. Luego de la desaparición de la fiebre se continúa ASA con dosis de 3-5 mg/kg por 6-8 semanas. En caso de aneurismas coronarios se continúa ASA de forma indefinida. Siempre se debe considerar el riesgo de síndrome de Reye en niños expuestos a dosis altas de salicilatos en contexto de infección por influenza y varicela. Todos los niños mayores de 6 meses y sus familias deben ser vacunados contra la influenza con la vacuna inactiva.

En la última actualización del año 2024 de las guías AHA se incluyó una nueva clasificación para establecer pacientes que se deben considerar de alto riesgo para el desarrollo de aneurismas coronarios y para los cuales se indica una intensificación de la terapia. Estos pacientes incluyen menores de 6 meses y aquellos con un Z score >2.5 en el ecocardiograma inicial. La terapia de intensificación se realiza inicialmente con antiinflamatorios como se describe en la **Tabla 4**, sin embargo, también se encuentran dentro de las opciones terapéuticas inhibidores de TNF o antagonistas de IL-1 que se reservan para el manejo por especialidades como reumatología pediátrica en centro de alta complejidad.

Tabla 4. Intensificación de la terapia

Metilprednisolona	Intravenoso 2 mg/kg por día dividido cada 12 h durante 5 días (máximo 60 mg/d) durante la hospitalización; luego prednisona 2 mg/kg vía oral por día dividido cada 12 h; una vez PCR <1 mg/dL, los corticosteroides se reducen durante 2-4 semanas con la dosis a la mitad cada 5 días.
-------------------	---

Se han utilizado modelos de predicción como el puntaje de Kobayashi (**Tabla 5**) para determinar qué paciente se podría beneficiar de inmunoglobulina + esteroides como terapia

inicial, sin embargo no se ha validado esta herramienta de predicción en población diferente a la japonesa (2).

Tabla 5. Puntaje de Kobayashi.

Sodio <133 mmol/L	2 puntos
4 días de enfermedad previo al inicio de tratamiento	2 puntos
AST >100 IU/L	2 puntos
% neutrófilos >80 %	2 puntos
PCR >10 mg/dL	1 puntos
Edad <12 meses	1 puntos
Recuento plaquetario <300.000	1 puntos

> 4 puntos

Seguimiento

El seguimiento y tratamiento a largo plazo de estos pacientes depende de los hallazgos ecocardiográficos; para los pacientes sin dilatación o aneurisma coronario se debe realizar un segundo ecocardiograma entre 1 - 2 semanas luego del inicio de la fiebre, este seguimiento puede incluir examen físico, electrocardiograma o ecocardiograma y de acuerdo con resultados cada año evaluar la posibilidad de realizar una evaluación del riesgo cardiovascular.

En los pacientes que sí presentaron alguna alteración coronaria el seguimiento y tratamiento a largo plazo dependerá del tamaño y de su persistencia en el tiempo (2).

Viñeta clínica (desenlace)

Por la presencia de fiebre mayor de 5 días, eritema y edema en labios, rash en extremidades además de elevación de PCR, leucocitosis, piuria esteril y elevación de transaminasas se consideró el diagnóstico de enfermedad de Kawasaki incompleta, sin aneurismas coronarios en primer ecocardiograma y sin criterios de alto riesgo, por lo que al momento del diagnóstico recibe manejo con inmunoglobulina G 2 mg/kg por 12 horas, además de ASA 50 mg/ kg por 48 horas. A las 36 horas el paciente no presentó recurrencia de picos febriles, motivo por el cual no requirió terapias adicionales. El paciente fue egresado con manejo ambulatorio con ASA 5 mg/kg/día y orden de ecocardiograma de control en 8 semanas.

Bibliografía

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* enero de 2013;65(1):1-11.
2. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 25 de abril de 2017 [citado 8 de noviembre de 2024];135(17). Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000484>
3. Owens AM, Plewa MC. Kawasaki Disease. 2023 Jun 26. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan—. PMID: 30725848.
4. Narayan HK, Lizcano A, Lam-Hine T, Ulloa-Gutierrez R, Bainto EV, Garrido-García LM, et al. Clinical Presentation and Outcomes of Kawasaki Disease in Children from Latin America: A Multicenter Observational Study from the REKAMLATINA Network. *J Pediatr.* diciembre de 2023;263:113346.
5. Aggarwal R, Piloni RK, Sharma S, Kumar A, Dhaliwal M, Rawat A, et al. Kawasaki disease and the environment: an enigmatic interplay. *Front Immunol.* 18 de diciembre de 2023;14:1259094.
6. Esposito S, Polinori I, Rigante D. The Gut Microbiota-Host Partnership as a Potential Driver of Kawasaki Syndrome. *Front Pediatr.* 5 de abril de 2019;7:124.
7. Burns JC. The etiologies of Kawasaki disease. *J Clin Invest.* 1 de marzo de 2024;134(5):e176938.
8. Sánchez-Manubens J. Enfermedad de Kawasaki. *Asociación Española de Pediatría.* 2020;2:213–24.
9. Jone PN, Tremoulet A, Choueiter N, Dominguez SR, Harahsheh AS, Mitani Y, et al. Update on Diagnosis and Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 3 de diciembre de 2024 [citado 15 de enero de 2025];150(23). Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000001295>
10. Noval Rivas M, Arditi M. Kawasaki disease: pathophysiology and insights from mouse models. *Nat Rev Rheumatol.* julio de 2020;16(7):391-405.
11. Harwood R, Allin B, Jones CE, Whittaker E, Ramnarayan P, Ramanan AV, et al. A national consensus management pathway for paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS): results of a national Delphi process. *Lancet Child Adolesc Health.* febrero de 2021;5(2):133-41.