

# Tratamiento de la enfermedad de Kawasaki

JORDI ANTÓN<sup>a</sup> Y ROSA BOU<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Reumatología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona. España.

<sup>b</sup>Unidad de Reumatología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Corporació Parc Taulí. Sabadell. Barcelona. España.

janton@hsjdbcn.org; rosabou@ya.com



Roger Ballabrera

## Puntos clave

- El tratamiento con gammaglobulina en la enfermedad de Kawasaki es eficaz en la reducción del desarrollo de aneurismas coronarios, y si se administra antes del día 10 de enfermedad disminuye de un 15-25% a menos de un 5%.
- Se recomienda administrar el ácido acetilsalicílico a dosis antiinflamatorias hasta 48-72 h después de la desaparición de la fiebre, y posteriormente dosis antiagregantes, hasta la normalización de las plaquetas o hasta tener el control ecocardiográfico normal entre las 6 y 8 semanas.
- Se ha discutido el uso de corticoides en la enfermedad de Kawasaki, pero podría tener un papel como tratamiento de rescate en los pacientes que no han respondido a 2 o más dosis de gammaglobulina.
- Recientemente, el infliximab se postula como tratamiento de rescate.
- El tratamiento de la enfermedad coronaria en pacientes con enfermedad de Kawasaki depende de la gravedad y la extensión de la afectación coronaria.

La enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis de vasos de pequeño y mediano calibre. Es un proceso inflamatorio agudo, de afectación sistémica, autolimitado, pero potencialmente grave por las complicaciones cardíacas que pueden ocurrir. Afecta predominantemente a menores de 5 años y se manifiesta en forma de fiebre, exantema, adenopatía, conjuntivitis, cambios en la mucosa oral y edema y descamación de extremidades distales (tabla 1).

El pronóstico de la EK depende sobre todo de la formación de aneurismas coronarios, que se reduce notablemente en los pacientes tratados tempranamente. Se recomienda realizar un ecocardiograma al diagnóstico, a las 2 semanas y a las 6-8 semanas.

Aunque el tratamiento estándar para la EK continúa siendo la gammaglobulina a dosis altas, su mecanismo de acción es poco conocido. Por otra parte, el papel de los corticoides (tratamiento habitual de otras vasculitis) ha sido discutido. En este artículo, se realiza una revisión y actualización de las recomendaciones actuales y las líneas de investigación en el tratamiento de la EK.

## Tratamiento de la fase aguda

### Gammaglobulina

El tratamiento con gammaglobulina es altamente eficaz en la reducción del desarrollo de aneurismas coronarios. Múltiples estudios han demostrado que la administración de gammaglobulina en la fase aguda de la enfermedad reduce la aparición de aneurismas de un 15-25% a menos de un 5%<sup>1-3</sup>.

Las recomendaciones actuales son administrar gammaglobulina antes del día 10 y, si es posible, antes del día 7 de enfermedad<sup>4</sup>. Iniciar el tratamiento antes del día 5 de enfermedad no parece reducir el riesgo de formación de aneurismas y, en cam-

bio, podría estar asociado a una mayor necesidad de retratamiento<sup>5</sup>. Más allá del día 10 de enfermedad, se recomienda el tratamiento con gammaglobulina en los pacientes con persistencia de fiebre o en los que se hayan detectado aneurismas coronarios y presenten parámetros de inflamación sistémica (aumento de reactantes de fase aguda)<sup>6</sup>.

En pacientes que no hayan respondido, se puede repetir una segunda o tercera dosis de gammaglobulina, aunque se sabe que aumentan progresivamente las posibilidades de no responder (del 23% a la primera dosis, del 33% a la segunda y del 75% a la tercera, según un estudio de Wallace et al<sup>7</sup>).

La gammaglobulina es más eficaz administrada a dosis altas 2 g/kg, en una infusión única de 8-12 h, que repartida en varias dosis más pequeñas<sup>8</sup>. Sin embargo, en los casos con inestabilidad hemodinámica o en cuadros de hipermeabilidad vascular puede optarse por la pauta fraccionada, con la administración de 400 mg/día durante 4 días.

El mecanismo de acción de la gammaglobulina es todavía desconocido, aunque algunas teorías son: la inmunización pasiva frente a un supuesto agente causal, el efecto antiinflamatorio o la inhibición de la activación y la proliferación endotelial, y la consecuente síntesis de moléculas de adhesión, quimocinas y citocinas<sup>9</sup>.

Generalmente, la gammaglobulina se tolera bien, aunque puede dar cefalea, como efecto secundario, dentro de las siguientes 72 h. Después de recibir gammaglobulina, debido a la presencia de anticuerpos que podrían disminuir la eficacia de vacunas de virus vivos (triple viral y varicela), éstas deberían retrasarse unos 11 meses.

### Ácido acetilsalicílico

El ácido acetilsalicílico (AAS) tiene un efecto antiinflamatorio (a dosis altas) y antiagregante (a dosis bajas), pero no parece influir en la prevención de desarrollo de los aneurismas coronarios<sup>10</sup>.

Hasta el momento, las recomendaciones sobre el uso del AAS en la EK son administrar dosis antiinflamatorias (80-100 mg/kg/día), repartidas en 3-4 tomas, hasta 48-72 h después de la desaparición de la fiebre; y posteriormente dosis antiagregantes (3-5 mg/kg/día) en una sola dosis diaria, hasta la normalización de las plaquetas y hasta tener el control ecocardiográfico normal entre las 6 y las 8 semanas<sup>4</sup>. En los pacientes que hayan desarrollado aneurismas, el AAS debe continuarse hasta la desaparición de éstos.

De todas maneras, se ha cuestionado el papel de las dosis altas de AAS en la fase aguda de la EK, y cada vez más se indica que quizá sería suficiente con dosis más bajas<sup>11</sup>. Probablemente el beneficio del AAS en la fase aguda de la EK está confinado a su efecto analgésico y antipirético, efectos que podrían conseguirse con otros fármacos más seguros, como ibuprofeno o naproxeno. Algunos autores indican el uso de AAS a dosis antiagregantes desde el inicio del tratamiento<sup>12</sup>.

### Corticoides

Aunque los corticoides son el tratamiento de elección en muchas otras formas de vasculitis, su uso en la EK es limitado.

Los corticoides se utilizaron como tratamiento inicial de la EK años antes de que se escribiera sobre la eficacia de la gammaglobulina.

**Tabla 1.** Criterios diagnósticos de la enfermedad de Kawasaki

Fiebre de 5 días o más*, y la presencia de al menos 4 de los 5 signos clínicos siguientes:
1. Cambios en las extremidades
Fase aguda: eritema de palmas y plantas; edema de manos y pies
Fase subaguda: descamación periungueal en las semanas 2 y 3
2. Exantema polimorfo
3. Inyección conjuntival bulbar bilateral, sin exudado
4. Cambios de labios y cavidad oral: labios eritematosos y fisurados, lengua aframbuesada, hiperemia oral y faríngea
5. Linfadenopatía cervical ( $\geq 1,5$ cm de diámetro), generalmente unilateral
Deben excluirse otros diagnósticos

Los pacientes con fiebre de al menos 5 días y < 4 síntomas principales pueden diagnosticarse de enfermedad de Kawasaki cuando se detecten anomalías en las arterias coronarias por ecografía o angiografía.

\*En presencia de las  $\geq 4$  criterios principales, el diagnóstico de enfermedad de Kawasaki puede realizarse en el día 4 de enfermedad. Clínicos experimentados pueden establecer el diagnóstico antes del día 4.

Posteriormente, un estudio de Kato et al<sup>13</sup> indicó que el uso de corticoides en la EK podría ser perjudicial por el aumento del riesgo de formación de aneurismas. Y aunque su diseño se ha cuestionado metodológicamente, este estudio ha influido en que durante muchos años no se hayan considerado los corticoides como una opción terapéutica en la EK.

Más recientemente, han aparecido otros estudios en los que el uso de corticoides añadido al tratamiento convencional reduce los días de fiebre, la estancia hospitalaria, y los valores de inflamación sistémica; no se hallan diferencias significativas en la formación de aneurismas coronarios<sup>14</sup>. Esto no se ha podido corroborar en un reciente estudio multicéntrico aleatorizado, en el que el hecho de añadir los corticoides al tratamiento clásico inicial de la EK no muestra mejoría<sup>15</sup>.

Es por ello que el papel de los corticoides está todavía por establecer, y las recomendaciones actuales se dirigen a su uso como tratamiento de rescate, en los pacientes que no han respondido a 2 o más dosis de gammaglobulina. El régimen más utilizado para la administración de corticoides es en forma de bolo de 30 mg/kg de metilprednisolona, una vez al día, durante 1-3 días.

### Infliximab

El infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico contra el factor de necrosis tumoral, utilizado para el tratamiento de otras enfermedades. Se ha observado un aumento de factor de necrosis tumoral en la fase aguda y subaguda de la EK, sobre todo en los pacientes que desarrollan aneurismas coronarios<sup>16</sup>, y aunque todavía son escasos los casos publicados sobre el tratamiento de la EK con infliximab<sup>17</sup>, cada vez más se indica como tratamiento de rescate en lugar, o además, de los corticoides.

des. Las dosis utilizadas son 5 mg/kg por vía intravenosa, en una infusión de 2-3 h.

### Otros tratamientos

En pacientes refractarios al tratamiento convencional de la EK, se han descrito casos de mejoría con ciclofosfamida intravenosa<sup>7</sup>.

La ulinastatina es un inhibidor de la tripsina que se ha utilizado en Japón como tratamiento coadyuvante a la gammaglobulina. También, la pentoxifilina, un componente de una metilxantina que inhibe la transcripción del ARN del factor de necrosis tisular alfa, se ha utilizado en combinación con gammaglobulina<sup>18</sup>.

### Tratamiento de las secuelas coronarias

El tratamiento de las secuelas coronarias en pacientes con EK depende de la gravedad y la extensión de la afectación coronaria. El grupo de estudio de la EK de la Asociación Americana de Cardiología<sup>4</sup> ha establecido unos valores de riesgo, con unas recomendaciones de tratamiento para cada valor que se resumen en la tabla 2.

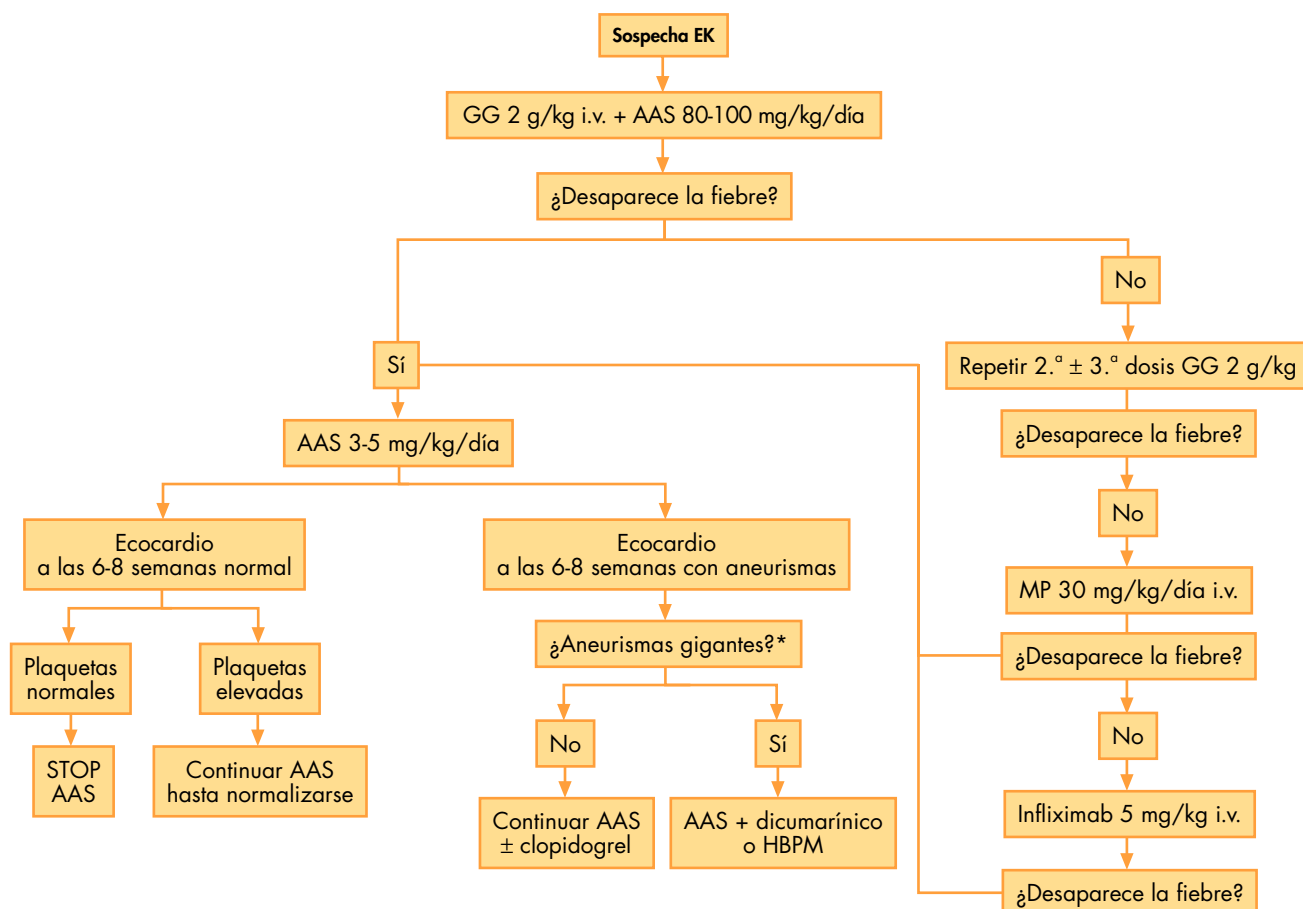
### Clopidogrel

El clopidogrel es un inhibidor plaquetario, que se ha empezado a utilizar en niños a partir de estudios en adultos. Se puede utilizar en la EK, en los pacientes con aneurismas de tamaño moderado o grande (> 4 mm)<sup>19</sup>, juntamente con AAS. La dosis en adultos es de 1 mg/kg, pero en estudios recientes parece ser que en niños sería suficiente con dosis de 0,2 mg/kg.

**Tabla 2.** Tratamiento de la enfermedad coronaria en la enfermedad de Kawasaki

Nivel de riesgo	Tratamiento	Controles y seguimiento	Actividad física
I (sin cambios coronarios)	AAS a dosis bajas hasta la semana 6-8	Control cardiológico cada 5 años	AF normal a partir de semana 6-8
II (dilatación o ectasia coronaria transitoria, desaparece en 6-8 semanas)	AAS a dosis bajas hasta la semana 6-8	Control cardiológico cada 3-5 años	AF normal a partir de la semana 6-8
III (aneurisma único de 3-6 mm, en ≥ 1 arteria coronaria)	AAS a dosis bajas hasta que el aneurisma regrese. Puede asociarse a clopidogrel	Control cardiológico anual > 11 años: prueba de esfuerzo cada 2 años Angiografía si hay signos de isquemia	< 11 años: AF normal a partir semana 6-8 > 11 años: AF adaptada a los resultados prueba de esfuerzo Deportes de contacto no recomendados si tratamiento con AAS
IV (≥ 1 aneurisma de ≥ 6 mm o múltiples aneurismas en una misma arteria coronaria)	AAS a dosis bajas + dicumarínico (INR 2-2,5) o HBPM	Control cardiológico cada 6 meses. Prueba esfuerzo anual Angiografía a los 6-12 meses o antes si clínicamente indicada	Deportes de contacto no recomendados AF adaptada a los resultados de la prueba de esfuerzo
V (obstrucción coronaria en la angiografía)	AAS a dosis bajas + dicumarínico o HBPM	Control cardiológico cada 6 meses. Prueba esfuerzo anual Angiografía recomendada para establecer opción terapéutica más correcta	Deportes de contacto no recomendado AF adaptada a los resultados de la prueba de esfuerzo

AAS: ácido acetilsalicílico; AF: actividad física; HBPM: heparina de bajo peso molecular; INR: International Normalized Ratio.



**Figura 1.** Algoritmo de tratamiento de la enfermedad de Kawasaki. AAS: ácido acetilsalicílico; EK: enfermedad de Kawasaki; GG: gammaglobulina; HBPM: heparina de bajo peso molecular; i.v.: intravenosa; MP: metilprednisolona. \*Ver tabla 2.

## Anticoagulantes

En los pacientes con aneurismas grandes o múltiples, se debería asociar un anticoagulante al AAS, ya sea vía oral con un dicumarínico (Sintrom®), manteniendo un cociente internacional normalizado entre 2 y 2,5; o bien con heparina de bajo peso molecular.

## Otros tratamientos

- Abciximab: es un inhibidor del receptor de la glucoproteína IIb/IIIa plaquetaria, que en algún estudio se ha utilizado en la fase subaguda de la EK, en la que se ha observado un efecto remodelador vascular que podría ayudar a disminuir el diámetro de los aneurismas<sup>20</sup>. También se ha utilizado en aneurismas con trombosis, juntamente con un antiagregante o heparina de bajo peso molecular, o con un trombolítico (como el activador tisular del plasminógeno) en trombos más grandes.

Las dosis utilizadas son un bolo de 0,25 mg/kg en 30 min, seguido de una infusión de 0,125 µg/kg/min durante 12 h<sup>19</sup>.

- Activador tisular del plasminógeno: se utiliza en las trombosis coronarias, a veces asociado a abciximab, y juntamente con AAS o heparina de bajo peso molecular. Las dosis habituales son en infusión de 0,1-0,6 mg/kg/h durante 6 h<sup>19</sup>.

En la figura 1 se describe una propuesta de algoritmo terapéutico de la EK, que resume la revisión expuesta en este artículo.

## Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Metaanálisis

■ Ensayo clínico controlado

1. Durongpisitkul K, Gururaj VJ, Park JM, Martin CF. 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.
2. Nagashima M, Matsushima M, Matsuoka H, Ogawa A, Okumura N. High-dose gammaglobulin therapy for Kawasaki disease. *J Pediatr*. 1987;110:710-2.
3. Newburger JW, Takahashi M, Burns JC, Beiser AS, Chung KJ, Duffy CE, et al. The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. *N Engl J Med*. 1986;315:341-7.
4. ●● Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Pediatrics*. 2004;114:1708-33.
5. Muta H, Ishii M, Egami K, Furui J, Sugahara Y, Akagi T, et al. Early intravenous gamma-globulin treatment for Kawasaki disease: the nationwide surveys in Japan. *J Pediatr*. 2004;144:496-9.
6. Marasini M, Pongiglione G, Gazzolo D, Campelli A, Ribaldone D, Caponnetto S. Late intravenous gamma globulin treatment in infants and children with Kawasaki disease and coronary artery abnormalities. *Am J Cardiol*. 1991;68:796-7.
7. Wallace CA, French JW, Kahn SJ, Sherry DD. Initial intravenous gammaglobulin treatment failure in Kawasaki disease. *Pediatrics*. 2000;105:E78.
8. Newburger JW, Takahashi M, Beiser AS, Burns JC, Bastian J, Chung KJ, et al. A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome. *N Engl J Med*. 1991;324:1633-9.



9. Xu C, Poirier B, Van Huyen JP, Lucchiarri N, Michel O, Chevalier J, et al. Modulation of endothelial cell function by normal polyspecific human intravenous immunoglobulins: a possible mechanism of action in vascular diseases. *Am J Pathol.* 1998;153:1257-66.
10. 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.
11. Lang B, Duffy CM. Controversies in the management of Kawasaki disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2002;16:427-42.
12. Hsieh KS, Weng KP, Lin CC, Huang TC, Lee CL, Huang SM. Treatment of acute Kawasaki disease: aspirin's role in the febrile stage revisited. *Pediatrics.* 2004;114:e689-e693.
13. Kato H, Koike S, Yokoyama T. Kawasaki disease: effect of treatment on coronary artery involvement. *Pediatrics.* 1979;63:175-9.
14. Sundel RP, Baker AL, Fulton DR, Newburger JW. Corticosteroids in the initial treatment of Kawasaki disease: report of a randomized trial. *J Pediatr.* 2003;142:611-6.
15. Newburger JW, Sleeper LA, McCrindle BW, Minich LL, Gersony W, Vetter VL, et al. Randomized trial of pulsed corticosteroid therapy for primary treatment of Kawasaki disease. *N Engl J Med.* 2007;356:663-75.
16. Weiss JE, Eberhard BA, Chowdhury D, Gottlieb BS. Infliximab as a novel therapy for refractory Kawasaki disease. *J Rheumatol.* 2004;31:808-10.
17. Burns JC, Mason WH, Hauger SB, Janai H, Bastian JF, Wofhrley JD, et al. Infliximab treatment for refractory Kawasaki syndrome. *J Pediatr.* 2005;146:662-7.
18. Furukawa S, Matsubara T, Umezawa Y, Motohashi T, Ino T, Yabuta K. Pentoxifylline and intravenous gamma globulin combination therapy for acute Kawasaki disease. *Eur J Pediatr.* 1994;153:663-7.
19. Newburger JW, Fulton DR. Kawasaki Disease. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2007;9:148-58.
20. Williams RV, Wilke VM, Tani LY, Minich LL. Does Abciximab enhance regression of coronary aneurysms resulting from Kawasaki disease? *Pediatrics.* 2002;109:E4.

## Bibliografía recomendada

Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Pediatrics.* 2004;114:1708-33.

*Revisión de la patología y diagnóstico de la enfermedad de Kawasaki, y recomendaciones detalladas del comité de la enfermedad de Kawasaki de la Asociación Americana de Cardiología, sobre el tratamiento tanto de la fase aguda como del tratamiento de las complicaciones.*

Newburger JW, Fulton DR. Kawasaki Disease. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2007;9:148-58.

*Reciente actualización del tratamiento de la enfermedad de Kawasaki, con principales indicaciones, dosis de los fármacos y posibles efectos secundarios.*

Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB. *Textbook of Pediatric Rheumatology.* 5th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2005.

*Libro de referencia en reumatología pediátrica. Capítulo de la enfermedad de Kawasaki con una descripción detallada de la clínica, con sus diferentes fases, y una aproximación al tratamiento y el seguimiento de estos pacientes.*