

## Enfermedad de Kawasaki

Antonio Banfi P.<sup>1</sup>

### Resumen

La enfermedad de Kawasaki (EK) ha sido objeto de interés epidemiológico, clínico y de laboratorio desde su descripción original en 1967. No se ha podido identificar su causa, y las principales hipótesis apuntan hacia una etiología infecciosa basada en la epidemiología y clínica. Las evidencias actuales sugieren que EK podría ser causada por toxinas bacterianas que actuarían como superantígenos estimulando a grandes poblaciones de linfocitos T (LT) que provocarían la expresión de segmentos génicos variables de receptores de células T. Ciertas toxinas elaboradas por *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes* tienen propiedades de superantígenos y algunas investigaciones han entregado evidencias del rol de estas toxinas en la patogenia de EK. Desde el punto de vista patogénico, la incapacidad de recuperar un agente infeccioso en forma consistente y las evidencias anatomopatológicas y de laboratorio de una activación de la inmunidad celular y humoral, tienden a situar la EK en la categoría de una enfermedad autoinmune. Uno de los principales problemas actuales es la demora en el diagnóstico, que se correlaciona con un peor pronóstico en cuanto a las principales secuelas de la enfermedad, entre las que destaca el compromiso de los vasos coronarios. En el mundo occidental existe una tarea pendiente, cual es, implementar una vigilancia activa de EK que se ha transformado en la primera causa de cardiopatía adquirida desplazando a la enfermedad reumática. En Chile es posible concebir un sistema de notificación de EK adecuado a nuestra realidad de un sistema nacional de servicios de salud, que cubra la red asistencial pública y privada pudiendo así construir una base de datos importantes para la pediatría y la medicina del adulto. Un dilema central para el pediatra es la inexistencia de un examen diagnóstico de EK, y la posibilidad de graves consecuencias si el diagnóstico no se plantea de manera oportuna y si el tratamiento no se realiza precozmente en el curso de la enfermedad. El daño endotelial coronario encierra el mayor interrogante en el seguimiento a largo plazo de la EK debido a los fenómenos isquémicos, infarto miocárdico y muerte súbita en adultos jóvenes con antecedente de EK sin aneurismas. Surge en ellos la posibilidad de aterosclerosis acelerada. Desde hace 15 años se dispone de un tratamiento efectivo, la inmunoglobulina intravenosa (IGIV), cuya mayor contribución es la reducción significativa de la incidencia de aneurismas coronarios cuando se administra en los primeros 10 días de evolución. Junto con al ácido acetilsalicílico (AAS) es un tratamiento efectivo en la mayoría de los pacientes. En los casos refractarios deberían ensayarse otras drogas que pudiesen reducir el daño vascular como corticoides, pentoxifilina, ulinastatina, etc. Para la pediatría la EK representa un desafío y un delicado problema de manejo; es necesario establecer un protocolo de observación y seguimiento de esta enfermedad en Chile. A nuestro juicio la complejidad de este problema requiere un esfuerzo integrado de los centros hospitalarios nacionales y la autoridad de salud con el fin de obtener un registro preciso, un seguimiento adecuado y la transferencia a la medicina del adulto con la información y el enlace debidos. Dentro de esta tarea pendiente es fundamental la integración entre la pediatría y la cardiología, medidas que aportarán en nuestro medio los elementos necesarios para manejar un problema de importancia indiscutible.

**(Palabras clave:** enfermedad de Kawasaki, aneurisma coronario, infarto miocárdico, IGIV, inmunoglobulina.)

1. Departamento de Pediatría y Cirugía Infantil Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Servicio Pediatría. Hospital Luis Calvo Mackenna.

### Kawasaki's disease

*Kawasaki's disease (KD) has been of epidemiological, clinical and laboratory interest since its original description in 1967. The cause of the disease has not been identified but based on epidemiological and clinical evidence the hypothesis is of an infective aetiology. The evidence until now suggests that it is caused by bacterial toxins acting as super-antigens which stimulate T lymphocytes to express the variable gene segments of the T-cell receptor. Certain toxins elaborated by Staphylococcus aureus and Streptococcus pyogenes have properties of super-antigens, and some studies have demonstrated evidence of their role in the pathology of KD. From the pathogenic point of view, the failure to consistently identify an infectious agent along with an anatomopathological and laboratorial evidence of cellular and humoral immunological activation, tend to put KD in the category of autoimmune disease. One of the main problems is that the delay in diagnosis correlates with a poorer prognosis in terms of the sequelae of the disease, among which coronary artery involvement is highlighted. In the western world it exists the task of implementing an active supervision for KD, which has become the leading cause of acquired cardiopathy, displacing rheumatic heart disease. In Chile it is possible to conceive a notification system for KD taking into account the public and private health care networks of our national health services. Thus an important data base for paediatric and adult patients could be built. The central dilemma in paediatrics is the inexistence of a diagnostic test and the possibility of severe sequelae if an opportune diagnosis and early treatment are not instigated. Coronary epithelial damage is the major question in the long term follow up of KD owing to the presence of ischaemic events, myocardial infarction and sudden death in young adults with a history of KD but without aneurysms. It raises the possibility of an accelerated atherosclerosis. Since 15 years ago it exists an effective treatment available, intravenous immunoglobulin (IVIG) whose largest contribution is the significant reduction in the incidence of coronary aneurysms when administered in the first 10 days. Combined with aspirin it is an effective treatment in the majority of cases. In refractory cases one should prove other drugs that could reduce vascular damage e.g. steroids, pentoxifiline, ulinastatin. For the paediatrican KD represents a challenge and a delicate management problem, seeing necessary to establish a protocol of observation and follow-up of this disease in Chile. In our judgment the complexity of this problem requires an integrated force of the national hospital services and Health Authorities in order to obtain accurate records, an adequate follow-up and the transference of clinical records to general medicine when the patient become an adult. These measures could put in our grasp the necessary elements in order to manage a problem of undoubted importance.*

**(Key words:** Kawasaki disease, paediatrics, coronary aneurysms, myocardial infarct, IVIG, immunoglobulin.)

La enfermedad de Kawasaki (EK) ha sido objeto de continua observación clínica y de laboratorio desde su descripción inicial en Japón en 1967. Hasta la actualidad se han desarrollado seis simposios internacionales de EK que han despertado el interés de los médicos y han congregado a las autoridades mundiales en la enfermedad encabezadas por el Dr. Tomisaku Kawasaki.

Hasta ahora no se ha podido identificar la causa de la enfermedad a partir de numerosas investigaciones que apuntan hacia una etiología infecciosa basadas en la epidemiología y clínica de EK. Por otro lado, la incapacidad de recuperar un agente infeccioso en forma consistente y las evidencias anatomopatológicas y de laboratorio de una activación de la inmunidad celular y humoral tienden a poner a EK en la categoría de una enfermedad autoinmune.

A pesar de un mayor conocimiento de sus manifestaciones y la disponibilidad de un mejor tratamiento para la fase aguda de la enfermedad, la epidemiología continúa evolucionando pues aún se denuncia en diferentes partes del mundo el retardo en el diagnóstico y por tanto en el tratamiento de EK. En Japón, donde se observa la más alta incidencia, 108/100 000 niños menores de 5 años en 1996, el diagnóstico es buscado afanosamente debido a una mayor susceptibilidad de los niños japoneses<sup>1</sup>. Estos datos se contrastan con los del mundo occidental en que la expresión de la enfermedad es menor; sin embargo, llama la atención que instituciones como el Centers for Disease Control (CDC) de los Estados Unidos de Norteamérica (EE.UU. de NA), mantenga solo una vigilancia pasiva de la enfermedad que en las condiciones habituales del traba-

jo médico implica una subnotificación<sup>1</sup>. Desde nuestro ámbito nos parece que el sistema de salud en EE.UU. de NA y en general la medicina occidental no ha tenido la misma reacción que frente a otros problemas emergentes. Una de las posibles causas de esta actitud es la diversidad y complejidad de los datos, muchas veces controversiales, que surgen de la experiencia con EK.

El sistema japonés ha establecido un sistema de notificación bianual basado en la respuesta a un cuestionario enviado a todos los hospitales de más de 100 camas, obteniendo una tasa de respuesta de 65,5%<sup>2</sup>. En Chile es posible concebir un método de notificación de EK adecuado a nuestra realidad de un sistema nacional de servicios de salud, que cubre la red asistencial pública y privada pudiendo así construir una base de datos importantes para la pediatría y la medicina del adulto, teniendo en cuenta que EK es actualmente la primera causa de cardiopatía adquirida luego de la importante reducción de la enfermedad reumática en nuestro país.

En el único intento realizado con el propósito de reunir los casos chilenos de EK, entre 1981 y 1994, se pudo estimar una incidencia de 3/100 000 niños menores de 5 años<sup>3</sup>. Han transcurrido siete años desde entonces y por tanto surge de modo importante el realizar un esfuerzo para poner a EK en la perspectiva actual. Algunas preguntas que podamos formularnos frente a esta situación apuntan a buscar una solución para un mejor registro y a una mayor cultura diagnóstica de la enfermedad.

De los datos epidemiológicos mundiales surge otra preocupación, cual es, el retardo en la formulación del diagnóstico y del tratamiento en los niños mayores de 5 años y en especial en los mayores de 10<sup>1</sup>.

Los diversos estudios encaminados a precisar la etiología de EK han explorado distintas hipótesis con el fin de establecer si la enfermedad es consecuencia de la acción de un solo agente infeccioso o de una o varias toxinas que actúan como superantígenos. El suponer que un agente infeccioso o sus antígenos es la causa de EK tiene diversos fundamentos clínicos (semejanza con ciertos exantemas), epidemiológicos (predominio de ocurrencia invierno-primavera), escasa incidencia en mayores de 5 años (inmunidad adquirida por infección asintomática) y recurrencias infrecuentes (inmunidad

adquirida). Sin embargo, hasta ahora no se ha podido relacionar causalmente a ningún patógeno.

Las evidencias obtenidas hasta ahora sugieren que EK podría ser causada por toxinas bacterianas que actuarían como superantígenos estimulando a grandes poblaciones de linfocitos T (LT) que provocarían la expresión de segmentos génicos variables de receptores de células T. Como consecuencia hay una proliferación y expansión masiva de LT que da paso a la producción de citoquinas proinflamatorias. En el nivel anatomopatológico esto se traduce en el reclutamiento de células endoteliales en el proceso inflamatorio con el consiguiente daño vascular<sup>4-6</sup>.

Ciertas toxinas elaboradas por *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes* tienen propiedades de superantígenos y algunas investigaciones han entregado evidencias de un rol de estas toxinas en la patogenia de EK<sup>6</sup>. El aislamiento de *S. aureus* y *S. pyogenes* productores de toxinas que actúan como superantígenos en pacientes con EK; la expansión selectiva de LT V<sub>beta</sub> 2<sup>+</sup> y V<sub>beta</sub> 8<sup>+</sup> en sangre periférica junto con la expansión de LT V<sub>beta</sub> 2<sup>+</sup> en el intestino delgado, miocardio y coronarias, han entregado evidencias indirectas del papel de estos superantígenos en la patogenia de EK<sup>7,8</sup>.

Otros estudios, al no confirmar la expansión de LT antes mencionada han postulado que ciertos antígenos convencionales más que los superantígenos estarían involucrados en la causa de la EK<sup>9,10</sup>.

Así entonces, la hipótesis de los superantígenos como factor desencadenante de EK deberá ser confirmada en el futuro antes de su aceptación. A pesar de las objeciones científicas que han sido planteadas, esta hipótesis es seductora al explicar los hechos clínicos y epidemiológicos de EK junto con las alteraciones inmunológicas que caracterizan a la enfermedad.

Investigaciones realizadas en los últimos años han podido demostrar algunos elementos adicionales que van generando nuevas interrogantes en torno a la etiopatogenia de EK. Por ejemplo, se ha demostrado que células plasmáticas productoras de IgA infiltran los vasos sanguíneos de los casos fatales de EK tanto en Japón como EE.UU. de NA, y mediante secuenciación de los genes de las cadenas  $\alpha$  y  $\kappa$  se ha podido sugerir

fuertemente un proceso inmune de tipo IgA antígeno inducido<sup>1</sup>.

En otra línea de investigación realizada por científicos japoneses se ha podido ver una mayor tasa de portación de *S. aureus* y genes de toxinas estafilocócicas en niños menores de 5 años sin que ello tenga por el momento un significado preciso<sup>1</sup>.

La investigación de los eventos patogénicos en EK ha permitido el desarrollo de numerosas hipótesis cada una de las cuales es posiblemente parte de una compleja constelación de hechos que podrían explicar los mecanismos de la enfermedad.

Se ha descrito la participación de distintas citoquinas proinflamatorias y se han comparado controles y pacientes occidentales con controles japoneses demostrándose una mayor representación del alelo G en el *locus* TNF- $\alpha$  en los pacientes occidentales y en los controles japoneses. La relación entre esta situación y la susceptibilidad a EK será motivo de nuevas investigaciones<sup>1</sup>.

El papel de otros mediadores como selectinas, moléculas de adhesión con expresión en el endotelio, leucocitos y plaquetas está siendo investigado activamente. Los datos obtenidos últimamente en Japón ponen énfasis en el factor vascular de crecimiento endotelial (VEGF), una citoquina multifuncional que tiene un papel activo en la angiogénesis y la permeabilidad vascular interactuando con las tirosinoquinas endoteliales. Los investigadores han demostrado un nivel elevado de VEGF en el plasma de la fase aguda de la enfermedad y en el tejido cardíaco<sup>1</sup>.

También se ha estudiado la relación de estos y otros factores con la administración de inmunoglobulina intravenosa (IGIV) y se ha podido precisar un descenso generalizado de los niveles de estos factores luego de la administración de IGIV<sup>1</sup>.

Los diversos daños vasculares que provoca la EK han sido definidos e indudablemente es el compromiso de los vasos coronarios el que provoca la mayor preocupación de enfermos y médicos. La EK es una enfermedad que por la naturaleza, localización preferente y evolución del compromiso vascular plantea de inmediato la necesidad de un seguimiento a largo plazo y como consecuencia de ello una motivación al pediatra y al cardiólogo para realizar una transferencia del paciente, completamente informada, a la medicina del adulto.

Los cambios anatomopatológicos observados en EK han sido obtenidos de diferentes fuentes como la autopsia de niños que fallecen por las complicaciones derivadas de la vasculitis<sup>11</sup> y de diferentes tejidos mediante biopsia. Los estudios de las muestras superficiales han servido para confirmar que los vasos pequeños son escasamente afectados por el proceso vasculítico<sup>12-14</sup>. Las biopsias de piel muestran cambios inespecíficos con edema y dilatación de los vasos pequeños y un discreto infiltrado mononuclear y la microscopia electrónica algunos cambios degenerativos endoteliales<sup>12,13</sup>.

Las muestras de tejidos más profundos revelan un proceso inflamatorio distinto, por ejemplo las biopsias ganglionares muestran una hiperplasia del endotelio de las vénulas postcapilares que se asocia con una hiperplasia reticulocitaria<sup>12</sup>. El estudio del tejido hepático ha mostrado infiltrado neutrófilo a nivel portal con degeneración o edema del epitelio de los conductillos biliares<sup>15</sup>. En las biopsias intestinales se ha podido observar un aumento de CD4<sup>+</sup> y de células epiteliales<sup>16</sup>.

Un importante estudio de más de 200 pacientes con biopsias de ventrículo derecho realizadas entre 2 meses y 11 años luego de EK, reveló alteraciones en los miocitos con desorganización y ramificación anormal e hipertrofia<sup>17</sup>. La extensión del compromiso miocárdico no se relacionó con la severidad de la enfermedad aguda o el desarrollo de anomalías coronarias.

El examen histológico de arterias extraparenquimatosas de calibre mediano como las coronarias, hepática, renal, ilíaca interna, esplénica y braquial ha mostrado cambios acentuados a lo largo de todo el vaso<sup>18-20</sup>. El daño vascular que se aprecia inicialmente en la íntima está definido por acúmulos mononucleares, engrosamiento, y un posterior infiltrado linfocítico en su cara luminal que puede progresar hacia una necrosis fibrinoide.

Paralelamente en la adventicia se produce un infiltrado inflamatorio mixto que avanza hacia la íntima ocasionando una disrupción de la media y edema.

Finalmente, puede haber trombosis y dilatación aneurismática. En un mismo vaso se pueden apreciar lesiones en diferentes etapas de evolución que demuestran la intensidad del fenómeno inflamatorio.

Actualmente se estudia intensamente el papel de las células inflamatorias que se observan en estos vasos con el propósito de encontrar pistas que permitan identificar el o los antígenos que despiertan esta poderosa respuesta inflamatoria.

Un dilema central para el pediatra es la inexistencia de un examen diagnóstico de EK, la posibilidad de graves consecuencias si el diagnóstico no se plantea de manera oportuna, y si el tratamiento no se realiza precozmente en el curso de la enfermedad. Aparte de los signos clásicos es necesario tener en cuenta algunos hechos menos característicos pero que se manifiestan con frecuencia en el curso de EK como la uveítis presente en 80% de los casos en la primera semana de enfermedad<sup>21</sup>. Por lo tanto una consulta oftalmológica oportuna puede ser extremadamente informativa a la hora de plantear un diagnóstico.

Desde la perspectiva clínica, la necesidad de reconocer precozmente la EK ha permitido definir, cada vez más, que un número importante de casos de la enfermedad no reúnen las características clásicas y cerca de un 40% de los pacientes que desarrollan alteraciones coronarias tiene presentaciones atípicas<sup>1</sup>. Estas presentaciones atípicas son más frecuentes en los menores de un año y en los mayores de cinco, con descripción de casos aun en recién nacidos; en estos pacientes no se manifiestan criterios habituales como la adenopatía cervical, los cambios precoces en las extremidades y el enantema.

En los mayores de ocho años las manifestaciones gastrointestinales, meníngeas y articulares pueden ocupar un período precioso de tiempo en la fase aguda de la enfermedad generando una preocupante demora en el diagnóstico.

Aunque la carditis no está incluida entre los criterios diagnósticos de EK, constituye el principal motivo de preocupación y la principal fuente de morbilidad y letalidad. Hasta un 50% de los pacientes en diferentes series clínicas han presentado miocarditis que se manifiesta por alteraciones del ritmo, más frecuentemente taquicardia y ritmo de galope<sup>22</sup>.

Otros trastornos como alteraciones de la conducción, regurgitación aórtica y mitral y pericarditis son menos frecuentes en la etapa aguda de la enfermedad<sup>22</sup>.

Teniendo en cuenta lo anteriormente descrito, la EK en el medio nacional nos presenta el problema de acceso oportuno a una atención efectiva al considerar factores que pueden influir en la tardanza en la formulación del diagnóstico.

Aproximadamente un 20% de los pacientes que no reciben tratamiento oportuno tienen alteraciones coronarias que se manifiestan como dilatación y aneurismas. La presencia de estas anomalías puede ser muy precoz y la mayor frecuencia de ellas se observa en el primer mes de evolución de EK; la regresión de la mayoría de ellas ocurre entre uno y dos años del inicio de la enfermedad. La muerte súbita por trombosis coronaria ocurre en 1-2% de los pacientes no tratados<sup>22</sup>.

Un hecho relevante lo constituye el daño endotelial coronario pues aunque haya regresión de la dilatación y los aneurismas, en algunos pacientes pueden ocurrir estenosis coronaria y fenómenos de isquemia. Este daño endotelial coronario encierra el mayor interrogante en el seguimiento a largo plazo de la EK pues se han descrito fenómenos isquémicos, infarto miocárdico y la mencionada muerte súbita en adultos jóvenes con antecedente de EK<sup>23</sup>.

En el último tiempo se han estudiado posibilidades terapéuticas frente a la isquemia miocárdica y los hallazgos sugieren que el tratamiento con heparina y ejercicio programado durante 10 días puede tener un efecto dramático en disminuir la isquemia miocárdica a través de un fenómeno de revascularización no invasiva<sup>24</sup>. Este puede ser un avance importante en el manejo de los pacientes en fase crónica con fenómenos de tipo isquémico.

Los avances que ha experimentado el conocimiento de la progresión de la aterosclerosis también ha sido un punto de referencia para indagar en los aspectos vasculares de EK. La severidad de la aterosclerosis de la carótida expresada por un engrosamiento de íntima y media visible en la ecografía bimodal se correlaciona con otros factores de riesgo de enfermedad coronaria y este hecho se ha investigado recientemente en relación con EK y la progresión de la aterosclerosis en niños con alteraciones coronarias. En este estudio los pacientes con EK tenían una pared carotídea menos distensible que los controles sanos aun cuando el perfil lipídico era semejante en ambos gru-

pos y esto sugiere que el compromiso vascular difuso de EK provocaría la alteración de la pared carotídea. Estos resultados sugieren que los pacientes con EK y alteraciones coronarias podrían estar predispuestos a una aterosclerosis acelerada<sup>25</sup>.

En los últimos años se han descrito nuevos factores de riesgo en enfermedad coronaria, aparte de los clásicos, entre los cuales se incluyen la hipertrofia ventricular izquierda, niveles elevados de homocisteína, lipoproteína A y triglicéridos, estrés oxidativo, altos niveles de fibrinógeno, agentes infecciosos como *Chlamydia pneumoniae*, factores inflamatorios inespecíficos como proteína C reactiva (PCR) y factores procoagulantes como el fibrinógeno. Sin duda que en los próximos años veremos cómo estos factores se comportan en pacientes que han tenido EK.

Indiscutiblemente que la cardiología ha puesto el mayor interés en el seguimiento de la enfermedad y ha investigado diversas alternativas de intervención así como ha definido estrategias de control a largo plazo.

El patrón de oro para el análisis de las alteraciones coronarias ha sido la angiografía coronaria, pero el gran inconveniente es que no puede emplearse con frecuencia por su carácter invasor y su costo. En la actualidad se han desarrollado métodos alternativos para visualizar las coronarias y exámenes diseñados para ver la perfusión miocárdica o las características de la motilidad de la pared miocárdica<sup>26</sup>. Algunos de estos procedimientos son la resonancia magnética, la ecocardiografía bajo estrés con dobutamina, la tomografía con emisión de positrones y el ultrasonido intravascular. Todos ellos son de alto costo y requieren una gran cooperación del paciente. En nuestro medio, la ecocardiografía es posiblemente una de las técnicas más valiosas para el seguimiento de EK y además en el momento del diagnóstico de la enfermedad aporta una importante base para el control de la evolución de los pacientes.

El aporte del laboratorio al diagnóstico de EK es inespecífico con elementos de respuesta de fase aguda y alteraciones inmunológicas diversas como aumento de la producción de linfocitos activados CD4<sup>+</sup>, disminución de la poblaciones de linfocitos CD8<sup>+</sup>, una activación policlonal de linfocitos B y una producción aumentada de citoquinas proinflamatorias<sup>4</sup>. La  $\gamma$ -glutamyl trans-

ferasa está elevada en dos tercios de los pacientes en la fase aguda de la enfermedad<sup>27</sup>.

A pesar del conocimiento incompleto de la etiología y patogenia de EK, desde hace casi 15 años se dispone de un tratamiento efectivo con la administración de IGIV. Furusho en 1984 comunicó el efecto beneficioso de IGIV en pacientes con EK tratados en los comienzos de los años 80. Posteriormente, diversos estudios randomizados han demostrado la eficacia de IGIV en dosis alta reduciendo de modo sustancial la morbilidad y mortalidad asociadas<sup>28-30</sup>. Además del rápido efecto disminuyendo los indicadores de inflamación tanto clínicos como de laboratorio, la mayor contribución de IGIV es la reducción significativa de la incidencia de aneurismas coronarios cuando se administra en los primeros 10 días de evolución de EK. En los pacientes no tratados la tasa de incidencia de aneurismas coronarios es de 20% y en los tratados entre 3% y 4%<sup>28</sup>. Además, IGIV es efectiva contribuyendo a la resolución de los aneurismas establecidos previamente a su administración<sup>31</sup>.

El mecanismo o los mecanismos mediante los cuales la IGIV tiene este importante efecto antiinflamatorio continúan sin ser precisados. La IGIV es por sí misma un agente inmunomodulador muy potente y podría modificar las alteraciones inmunológicas de EK<sup>32-34</sup>.

Debido a la rapidez con que actúa surge atractiva la hipótesis de una neutralización de toxinas debido a que las presentaciones disponibles de IGIV contienen anticuerpos específicos a las toxinas microbianas que actuarían como superantígenos<sup>35</sup>.

Desde las primeras descripciones de EK se estableció como una base importante del tratamiento el empleo de ácido acetilsalicílico (AAS) como droga antiinflamatoria en dosis altas (80-100 mg/kg/día) hasta la resolución de la fase aguda, habitualmente los primeros 14 días. En la evolución posterior de EK, la utilidad de AAS está asociada a su efecto antiagregante plaquetario (3-5 mg/kg/día) durante la fase de trombocitosis y en el mediano y largo plazo ante la persistencia de aneurismas coronarios<sup>36</sup>.

El grupo de estudio multicéntrico de los EE.UU. de NA informó que el tratamiento con altas dosis de IGIV (1,6-2,0 g/kg) asociado a altas dosis de AAS (80-100 mg/kg) era efectivo en dos aspectos: reducción de

la fiebre y los signos clínicos en el 85% de los pacientes y en reducir la prevalencia de alteraciones coronarias hasta un 3% a 5%.

Un criterio establecido en los diversos estudios es el empleo de IGIV más AAS antes de los 7 días de evolución de EK, pues este uso precoz es más eficaz que si se emplea posteriormente<sup>37</sup>.

Algunos ensayos presentados en el último simposio de EK mostraron nuevamente el interés en el beneficio potencial de la administración de corticoides, específicamente metilprednisolona más IGIV más AAS, comparado con el esquema IGIV más AAS, demostrándose como una propuesta segura y bien tolerada abriendo de este modo la posibilidad de un estudio prospectivo a mayor escala<sup>1</sup>. Este planteamiento mantendrá por el próximo tiempo la controversia iniciada por el estudio prospectivo de Kato<sup>38</sup>.

El mejor manejo de un paciente con EK que no responde al tratamiento inicial es aún motivo de controversia y además de una segunda administración de IGIV se plantea la posibilidad de un tratamiento con altas dosis de metilprednisolona<sup>1</sup>.

Hasta ahora todos los datos sugieren que IGIV más AAS son efectivos en la mayoría de los pacientes y que en los casos refractarios deberían ensayarse otras drogas que pudiesen reducir el daño vascular como corticoides, pentoxifilina, ulinastatina y otras<sup>1</sup>.

Uno de los problemas a los cuales se enfrentan pediatras y cardiólogos es el pronóstico de los pacientes sin alteraciones coronarias luego de EK. Hasta ahora el criterio es considerar que estos pacientes no están sujetos a un mayor riesgo a lo largo de su vida.

Un seguimiento de 10 a 21 años de un grupo de 594 pacientes japoneses demostró angiografías normales y ausencia de signos y síntomas de insuficiencia coronaria<sup>39</sup>. Sin embargo, otros estudios han señalado que a pesar de ecocardiografías normales en algunos pacientes se aprecia disfunción endotelial años después de EK<sup>40,41</sup>.

Con el fin de dilucidar este importante aspecto en Japón se ha desarrollado un estudio prospectivo de una cohorte de 6 500 niños y luego de 10 años de observación no se ha demostrado un exceso de mortalidad en este grupo<sup>42</sup>.

Es indudable que este es el camino correcto de salud pública que, posiblemente, en dos décadas más podría entregar un

cuerpo sólido de información en el grupo mayoritario de pacientes que han sufrido EK. En el mundo occidental aún no se presenta ningún estudio que refleje una actitud semejante a la japonesa lo que es altamente alarmante si se tiene en cuenta la posible relación entre la disfuncionalidad endotelial en EK y la mayor frecuencia de aterosclerosis en la población occidental.

El pronóstico de los pacientes con aneurismas coronarios está sustentado en un proceso dinámico en que alrededor de la mitad de ellos normaliza los vasos coronarios en el primer año post EK<sup>39,43</sup>. No obstante, otros estudios sostienen que estos vasos permanecen disfuncionales y son incapaces de dilatarse normalmente en respuesta a una mayor demanda de oxígeno por parte del miocardio<sup>44</sup>. Surge entonces la duda razonable acerca de si existe una curación o resolución real de los aneurismas.

En la actualidad el control de los niños con secuelas coronarias es sobre una base individual que contempla el empleo de terapia antiagregante plaquetaria y posibilidades de recanalización o revascularización quirúrgica<sup>45</sup>.

Resulta evidente que un cierto número no despreciable de niños con EK llegarán a adultos con alteraciones anatómicas y/o funcionales de sus coronarias y por lo tanto será necesario buscar activamente las manifestaciones isquémicas especialmente durante el ejercicio.

Si se tiene en cuenta que hay un período de más o menos 10 años entre la fase aguda de EK y la aparición de síntomas isquémicos, la interrelación entre pediatras y cardiólogos debe ser estrecha con el fin de establecer la mejor estrategia para cada niño.

Para la pediatría la EK representa un desafío y un delicado problema de manejo; es desilusionante no saber la causa precisa de la enfermedad y por tanto carecer de exámenes de diagnóstico imperiosamente necesarios particularmente en los casos atípicos.

Un diagnóstico preciso podría orientar acerca del mejor tratamiento con drogas más activas que puedan regular el proceso inmune y disminuyan la respuesta inflamatoria.

Las posibilidades de nuevos exámenes no invasivos para ver el estado de las arterias coronarias y otras y la difusión amplia de un estilo de vida saludable para los pa-

cientes de EK son tareas inmediatas para la medicina.

Un aspecto no menos importante derivado de EK es el impacto psicosocial que la enfermedad tiene en los padres de los niños que presentan alteraciones coronarias permanentes. Este es un aspecto que también debe ser sistematizado en el seguimiento de la enfermedad para ofrecer el mejor apoyo posible al paciente y su familia.

El análisis clínico-epidemiológico de Schonhaut y colaboradores<sup>46</sup>, publicado recientemente, pone su atención en la vasculitis coronaria y la oportunidad del tratamiento con inmunoglobulina intravenosa y señala que el uso de ácido acetilsalicílico en los pacientes estudiados, no se ciñó a las recomendaciones establecidas internacionalmente en cuanto a la duración del tratamiento.

Este análisis nos muestra, una vez más, la necesidad de establecer un protocolo de observación y seguimiento de esta enfermedad en Chile. A nuestro juicio la complejidad de este problema que ha pasado a ser la principal causa de cardiopatía adquirida en la infancia en los países desarrollados, requiere un esfuerzo integrado de los centros hospitalarios nacionales y la autoridad de salud con el fin de obtener un registro preciso, un seguimiento adecuado y la transferencia a la medicina del adulto con la información y el enlace debidos.

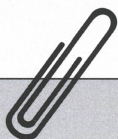
Desde las primeras descripciones de EK en Chile se han desarrollado iniciativas académicas por parte de distintas entidades, incluida la Sociedad Chilena de Pediatría, que han influido en la difusión del conocimiento de EK, pero se advierte que tenemos una tarea pendiente cual es la integración entre la pediatría y la cardiología tanto intra como intercentros junto con la creación de un registro nacional epidemiológico.

Estas medidas podrán poner en nuestro medio los elementos necesarios para manejar un problema de importancia indiscutible.

## REFERENCIAS

1. McCrindle BW, Shulman ST, Burns JC, Kato H, Gersony WM, Newburger JW: Summary and Abstracts of the Sixth International Kawasaki Disease Symposium. *Pediatr Res* 2000; 47: 544-70.
2. Yanagawa H, Nakamura Y, Ojima T, Koyanagi H, Kawasaki T: Update of the epidemiology of Kawasaki disease in Japan-from the results of 1993-94 survey. *J Epidemiol* 1996; 6: 148-157.
3. Cordero J, Banfi A, Wu E, Enríquez G: Epidemiologic and clinical characteristics of Kawasaki disease in Chile. In: *Kawasaki Disease*. Editor H. Kato. Elsevier Science B.V. 1995: 53-61.
4. Leung DYM: Immunologic aspects of Kawasaki syndrome. *J Rheumatol* 1990; 17 (suppl 24): 15-8.
5. Leung DYM, Meissner C, Fulton DR, et al: Superantigens in Kawasaki syndrome. *Clin Immunol Immunopathol* 1995; 77: 119-26.
6. Drake CG, Kotzin BL: Superantigens: Biology, immunology, and potential role in disease. *J Clin Immunol* 1992; 12: 149-62.
7. Leung DYM, Giorgio RC, Kazemi LV, et al: Evidence for superantigen involvement in cardiovascular injury due to Kawasaki syndrome. *J Immunol* 1995; 155: 5018-21.
8. Yamashiro Y, Nagata S, Oguchi S, et al: Selective increase of V $\beta$ 2\* T cells in the small intestinal mucosa in Kawasaki disease. *Pediatr Res* 1996; 39: 264-6.
9. Pietra BA, De Inocencio J, Giannini EH, et al: TCR V $\beta$  family repertoire and T cell activation markers in Kawasaki disease. *J Immunol* 1994; 153: 1881-8.
10. Choi IH, Chwae YJ, Shim WS, et al: Clonal expansion of CD8<sup>+</sup> T cells in Kawasaki disease. *J Immunol* 1997; 159: 481-6.
11. Fujiwara H, Hamashima Y: Pathology of the heart in Kawasaki disease. *Pediatrics* 1978; 61: 100-7.
12. Kawasaki T, Kosaki F, Okawa S, Shigematsu I, Yanagawa H: A new infantile acute mucocutaneous lymph node syndrome (MLNS) prevailing in Japan. *Pediatrics* 1974; 54: 271-6.
13. Hirose S, Hamashima Y: Morphological observation on the vasculitis in the mucocutaneous lymph node syndrome: A skin biopsy study of 27 patients. *Eur J Pediatr* 1978; 129: 17-27.
14. Burns JC, Wright JD, Newburger JW, et al: Conjunctival biopsy in patients with Kawasaki Disease. *Pediatr Patol* 1995; 15: 547-53.
15. Bader-Meunier B, Hadchouel M, Fabre M, et al: Intrahepatic bile duct damage in children with Kawasaki disease. *J Pediatr* 1992; 120: 750-2.
16. Nagata S, Yamashiro Y, Maeda, et al: Immunohistochemical studies on small intestinal mucosa in Kawasaki disease. *Pediatr Res* 1993; 33: 557-63.
17. Yutani C, Go S, Kamiya T, et al: Cardiac biopsy of Kawasaki disease. *Arch Pathol Lab Med* 1981; 105: 470-3.
18. Landing BH, Larson EJ: Are periarthritis nodosa with coronary artery involvement and fatal mucocutaneous lymph node syndrome the same? Comparison of 20 patients of North America with patients from Hawaii and Japan. *Pediatrics* 1976; 59: 651-62.
19. Tanaka N, Naoe S, Masuda H, et al: Pathological study of sequelae of Kawasaki disease (MCLS): With special reference to the heart and coronary arterial lesions. *Acta Pathol Jpn* 1986; 36: 1513-27.
20. Naoe S, Takahashi K, Masuda H, et al: Kawasaki disease with particular emphasis on arterial lesions. *Acta Pathol Jpn* 1991; 41: 785-97.
21. Burns JC, Joffe L, Sargent RA, et al: Anterior uveitis associated with Kawasaki syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 4: 258-61.
22. Rose V: Kawasaki syndrome-cardiovascular manifestations. *J Rheumatol* 1990; 17 (Suppl 24): 11-4.

23. Burns JC, Shike H, Gordon JB, Malhotra A, Schoenwetter M, Kawasaki T: Sequelae of Kawasaki disease in adolescents and young adults. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 253-7.
24. Tateno S, Terai M, Niwa K, et al: Alleviation of myocardial ischemia after Kawasaki disease by heparin and exercise therapy. *Circulation* 2001; 103: 2591-7.
25. 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: 1095-9.
26. Takahashi M: Kawasaki disease. *Curr Opin Pediatr* 1997; 9: 523-9.
27. Ting EC, Capparelli EV, Billman GF, et al: Elevated gamma glutamyl-transferase concentrations in patients with acute Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis* 1998; 17: 431-2.
28. Furusho K, Kamiya T, Nakano H, et al: High-dose intravenous gammaglobulin for Kawasaki disease. *Lancet* 1984; 2: 1055-8.
29. Newburger JW, Takahashi M, Burns JC, et al: The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. *N Engl J Med* 1986; 315: 341-7.
30. Newburger JW, Takahashi M, Beiser AS, 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.
31. Saalouke MG, Venglarick JS, Baker DR, et al: Rapid regression of coronary dilatation in Kawasaki disease with intravenous gamma globulin. *Am Heart J* 1991; 121: 905-9.
32. Dwyer JM: Manipulating the immune system with immune globulin. *N Engl J Med* 1992; 326: 107-16.
33. Leung DYM, Burns JC, Newburger JW, et al: Reversal of lymphocyte activation in vivo in the Kawasaki syndrome by intravenous gammaglobulin. *J Clin Invest* 1987; 79: 468-72.
34. Saulsbury FT: The effect of intravenous immunoglobulin on lymphocyte populations in children with Kawasaki syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1992; 10: 617-620.
35. Takei S, Arora YK, Walker SM: Intravenous immunoglobulin contains specific antibodies inhibitory to activation of T cells by staphylococcal toxin superantigens. *J Clin Invest* 1993; 91: 602-7.
36. Rowley AH, Shulman ST: Current therapy for acute Kawasaki syndrome. *J Pediatr* 1991; 118: 987-91.
37. Sundel RP, Newburger JW: Management of acute Kawasaki disease. *Progress Pediatr Cardiol* 1997; 6: 203-9.
38. Kato H, Koike S, Yokoyama T: Kawasaki disease: Effect of treatment on coronary artery. *Pediatrics* 1979; 63: 175-9.
39. 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.
40. Mitani Y, Okuda Y, Shimpo H, et al: Impaired endothelial function in epicardial coronary arteries after Kawasaki. *Circulation* 1997; 96: 454-61.
41. Dhillon R, Clarkson P, Donald AE: Endothelial dysfunction late after Kawasaki disease. *Circulation* 1996; 94: 2103-6.
42. Nakamura Y, Yanagawa H, Kato H, et al: Mortality among patients with a history of Kawasaki disease: The third look. *Acta Pediatr Jpn* 1998; 40: 419-23.
43. Suzuki A, Kamiya T, Kuwahara N, et al: Coronary arterial lesions of Kawasaki disease: Cardiac catheterization findings of 1.100 cases. *Pediatr Cardiol* 1986; 7: 3-9.
44. Paridon SM, Galioto FM, Vincent JA, et al: Exercise capacity and incidence of myocardial perfusion defects after Kawasaki disease in children and adolescents. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1420-4.
45. Kitamura S, Kameda Y, Seki T, et al: Long-term outcome of myocardial revascularization in patients with Kawasaki coronary artery disease: a multicenter study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 663-74.
46. Schonhaut L, Herrera P, Acevedo K, Alvarez P: Enfermedad de Kawasaki en el Hospital Roberto del Río: análisis clínico epidemiológico. *Rev Chil Pediatr* 2001; 72: 319-27.



## AVISO A LOS AUTORES

Se comunica que los Becados de Pediatría y profesionales de la salud pueden suscribirse a la Revista Chilena de Pediatría por un valor anual de \$ 35.000, previa acreditación de su condición.