

Cristina Muñoz Otero¹, Ana Valeria Guerrero Varticovsky², María Clara Benítez Cardoza³

Recibido: 03/08/2019
Aceptado: 18/09/2019
Publicado: 28/11/2019

Correspondencia:

¹Pediatría Médica - Universidad Autónoma de México - Hospital Infantil de México Ciudad de México, D.F., México, cristina.munoz.otero@hotmail.com.

²Unidad Médica Radiológica Del Carmen, Residente pediatría de tercer año, Universidad Libre seccional Barranquilla

³Clínica General del Norte, Residente pediatría de tercer año, Universidad Libre seccional Barranquilla

Cómo citar:

Guerrero Varticovsky, A., Muñoz Otero, C., & Benítez Cardoza, M. (2019). NUEVOS HORIZONTES EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI. *Biociencias*, 14(2), 143-160. <https://doi.org/10.18041/2390-0512/biociencias.2.6024>

DOI: <https://doi.org/10.18041/2390-0512/biociencias.2.6024>

Resumen

La enfermedad de Kawasaki, es una inflamación de los vasos sanguíneos de todo el cuerpo. Es la segunda causa más común de vasculitis en menores de 5 años. La enfermedad se caracteriza por la presencia de un criterio mayor, el cual es la fiebre mayor o igual a 5 días y la presencia de ≥ 4 de las 5 características clínicas principales. Esta revisión está enfocada en la actualización sobre el manejo médico de la enfermedad, sin abordar el manejo quirúrgico de los aneurismas coronarios.

Palabras Clave: Kawasaki; Vasculitis; Aneurisma; Inmunoglobulina

Abstract

Kawasaki disease is a self-limited vasculitis that mainly affects young children; It is the second most common cause of vasculitis in children <5 years. The disease is characterized by the presence of a major criterion, which is a fever greater than or equal to 5 days and the presence of ≥ 4 of the 5 main clinical features. In this review, it focuses on the management update without addressing the surgical management of coronary aneurysms.

Keywords: Kawasaki; Vasculitis; Aneurysm; Immunoglobulin

Open Access



INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Kawasaki, es una vasculitis auto limitada que afecta principalmente a niños pequeños; Es la segunda causa más común de vasculitis en la edad infantil <5 años. Esta es la primera causa de enfermedad cardíaca adquirida generando riesgo de patología isquemia en el adulto. (1)

Es una enfermedad de causa desconocida, con una alta incidencia en asiáticos aunque se encuentra reportada en todo el mundo, más común en hombres, con una relación hombres-mujeres de 1.5: 1 Respectivamente y puede darse en forma de epidemias endémicas.

La enfermedad se caracteriza por la presencia de un criterio mayor, el cual es la fiebre mayor o igual a 5 días asociada a la presencia de 4 de las 5 características clínicas principales: 1. Eritema y agrietamiento de los labios, lengua en frambuesa, y / o eritema de la mucosa oral y faríngea, 2. Inyección conjuntival bulbar bilateral sin exudado 3. Erupción: eritrodermia maculopapular, difusa o eritema parecido a un multiforme 4. Eritema y edema de manos y pies en fase aguda y / o descamación periungueal en fase subaguda 5. Linfadenopatía cervical (≥ 1.5 cm de diámetro), por lo general unilateral. (1)

Es importante tener en cuenta que lo ideal es iniciar el tratamiento en los primeros 7 días de la enfermedad, con el fin de mejorar el pronóstico de la enfermedad, en caso contrario al tener un diagnóstico tardío con un manejo inapropiado aumenta el riesgo de complicaciones y morbimortalidad a corto y largo plazo, incluso comprometiendo la calidad de vida en la edad adulta.

¿Qué hacer inicialmente?

El objetivo de la terapia en la fase aguda es disminuir la inflamación y el daño arterial y para prevenir la trombosis en pacientes con anomalías coronarias. Este debe ser tan pronto como sea posible y se encuentre el curso de la enfermedad los primeros 7 días, puesto que estudios histológicos han demostrado que la arteritis se desarrolla típicamente por 8 o 9 días.

MEDICACIÓN ESTANDAR

Aspirina:

El ácido acetil salicílico a dosis elevadas, tiene un efecto antiinflamatorio importante en la enfermedad de Kawasaki, y a dosis bajas, tiene actividad anti plaquetaria, sin embargo, esta no ha demostrado disminuir el desarrollo de aneurismas coronarios. Pese a que se evita el uso de aspirina en la edad pediátrica y solo se suministra bajo ciertas indicaciones, la enfermedad de Kawasaki es una de estas. El uso de aspirina sumado a la inmunoglobulina tiene un efecto antiinflamatorio aditivo e inhibe la agregación plaquetaria.(1)

La aspirina se administra de 80 a 100 mg / kg por día en 6 dosis, (asociado a inmunoglobulina), consideradas dosis elevadas. Otras pautas de asa incluyen dosis altas hasta 48 a 72 horas de estado afebril del paciente y luego reducirlas o continuar dosis altas de asa hasta 14 días de la enfermedad. La dosis continuación aconsejada es de 3 a 5 mg/kg/día, pudiéndose mantener hasta las 6 a 8 semanas posterior a que el paciente no muestre evidencia de aneurismas en el ecocardiograma y posterior suspenderse, mientras que aquellos que si se encuentran anomalías coronarias podría llegar a utilizarse indefinidamente. (1)

En niños con intolerancia a la aspirina, otro agente antiplaquetario sugerido es el dypiridamol a dosis de 2-3 Mg/ kg, para prevenir la formación de trombos. En pacientes con aneurismas gigantes la adición de warfarina y/o copidogrelestá indicada. Se sugiere aspirina y/o reparación quirúrgica en caso de aneurismas gigantes (manejo de aneurisma no será tratado en esta revisión).

Síndrome de reye

Este síndrome puede presentarse en pacientes con enfermedad de Kawasaki a los cuales se les administra dosis altas de aspirina durante un periodo prolongado, y es uno de los principales efectos adversos por el uso de la aspirina. Koren et al mostró que los pacientes con enfermedad de Kawasaki tienen malabsorción y aumento del aclaramiento plasmático de aspirina, lo que disminuye los niveles totales de salicilato.

Inmunoglobulina intravenosa

Es un producto biológico, potente antiinflamatorio, derivado del plasma purificado; sus mecanismos de acción no están completamente claros, aquellos propuestos incluyen la neutralización de un antígeno o una antitoxina, un sumidero funcional para componentes del complemento activado, bloqueo del receptor Fc gamma y bloqueo de interacciones entre células endoteliales, evitando de esta forma el daño de las mismas(3)

Los mecanismos de acción también incluyen la modulación de la citosina producción, neutralización de toxinas u otros agentes patógenos, aumento de la actividad reguladora de las células T, supresión de síntesis de anticuerpos y suministro de anticuerpos antiidiotípicos; La evidencia muestra que esta reduce la prevalencia de enfermedades coronarias, anomalías arteriales como complicaciones cardiovasculares pueden estar incluidas la miocarditis, derrame pericárdico, regurgitación valvular y, raramente, arritmia en pacientes que padecen de enfermedad de Kawasaki. (3)

Las indicaciones de esta medicación dependerá de las manifestaciones clínicas y la alta sospecha de enfermedad de Kawasaki, como primera medida la inmunoglobulina es adecuada para casi todos los casos de Kawasaki aguda, es decir cuando se tiene todos los criterios de esta enfermedad y sus principales síntomas, sobre todo en los pacientes que según puntaje de harada tengan alto riesgo de desarrollar aneurismas de la arteria coronaria; para aquellos pacientes con síntomas que cumplen de manera parcial los criterios diagnósticos de Kawasaki o se trata de un Kawasaki incompleto, habiendo descartado otras enfermedades, teniendo en cuenta riesgo y beneficio del uso de esta medicación se debe tener en cuenta el uso de este medicamento con el fin de evitar complicaciones a mediano y largo plazo como la presencia de aneurismas.

En caso que el Kawasaki resuelva espontáneamente se deja a consideración del personal médico el no colocar la inmunoglobulina, dependiendo de los protocolos de su lugar de trabajo, del ministerio de salud y sobre todo de estándares de gravedad de la enfermedad y puntaje de harada.

¿Cómo la administro?

Se administra en dosis única a 2gr/kg en infusión durante 8 a 12 horas, esta debe tener una velocidad de infusión lenta. Se ha demostrado que la prevalencia de aneurismas arteria coronaria en la enfermedad al día 30 en pacientes tratados solo con aspirina en dosis variables y fue de 25.8%; con inmunoglobulina a 1g / kg, 18.1%; con IVIG 1-1,2 g / kg, 15,7%; con IVIG 1.6 g / kg, 8.6%; y con IVIG de 2 g / kg, 4.8% (R2 ajustado = 0.966, p = 0.0017).(1)(2)(15)(16)(17)(18)

¿Cuándo debo administrar una nueva dosis de inmunoglobulina y a qué dosis?

Se podría repetir la administración de IGIV, 2 g / kg, en pacientes con persistencia de picos febriles más de 36 h después de la finalización de la infusión inicial de inmunoglobulina endovenosa y habiendo excluido otras causas. La fiebre persistente después de la infusión de inmunoglobulina intravenosa se muestra como un factor de riesgo para el desarrollo de anomalías coronarias como un instrumento predictivo.

La inmunoglobulina también debería ser suministrada a aquellos pacientes que el diagnóstico se realiza posterior al décimodía de la enfermedad y aún persiste con datos de inflamación sistémica como elevación de reactantes de fase aguda (pcr, vsg, leucocitosis) y fiebre persistente sin otra explicación o aneurismas de la arteria coronaria. Si la fiebre resuelve, los reactantes de fase aguda en sangre han normalizado y el ecocardiograma es normal no requieren tratamiento con inmunoglobulina.

En cuanto a la terapia de rescate, algunos pacientes a pesar de la administración oportuna de inmunoglobulina iv desarrollan el 5% de los pacientes dilatación de la arteria coronaria y 1% desarrollan aneurismas gigantes, en este tipo de pacientes es útil como terapia de rescate. (4)

¿A qué le debo temer con el uso de inmunoglobulina endovenosa?

La inmunoglobulina, tiene unos efectos secundarios para nada inocuos, que deben ser explicados tanto a la familia, como al paciente y obtener su consentimiento. La presentación

dependerá del momento de la administración de esta; como síntomas predominantes durante el inicio de la infusión se incluyen la hipotensión, los temblores, escalofríos, cefalea, náuseas, sudoración, dolor lumbar, y agregados pulmonares tipo sibilancias, en otros pacientes al paso de las horas más tardíamente y más raramente podrían llegar a presentarse insuficiencia cardíaca congestiva, prurito, y reacciones anafilácticas al suero de inmunoglobulina (0.2%) por lo que se aconseja premedicar a los pacientes con antihistamínicos. (15)

¿Qué reacciones debo esperar cuando estoy administrando inmunoglobulina en pacientes con enfermedad de Kawasaki?

Como síntoma esperado de manera leve y transitoria podría hallarse, edema facial y en manos, en algunos lactantes y niños con enfermedad de Kawasaki que recibieron la inmunoglobulina. En otras ocasiones puede ocurrir cefalea intensa secundaria a la meningitis aséptica que se puede desarrollar de 24 a 48 horas posterior a la infusión de inmunoglobulina. La anemia hemolítica Coombs-positiva que complica la administración de IVIG ha sido reportada, especialmente en personas con sangre tipo AB. (1) (15)

Otras consideraciones al usar IVIG son las siguientes.

- 1) Pacientes con deficiencia de IgA: pueden ocurrir reacciones alérgicas en respuesta a IgIV en pacientes con anticuerpos anti-IgA.
- 2) Pacientes con daño renal: riesgo de mayor deterioro de la función renal.
- 3) Pacientes con daño cerebral o cardiovascular o antecedentes de estas condiciones: la viscosidad de la sangre puede aumentar cuando a dosis altas la IGIV se administra rápidamente, lo que conduce a tromboembolia y eventos tales como infarto cerebral o de miocardio.
- 4) Pacientes con anemia hemolítica, anemia por pérdida de sangre, inmunodeficiencias o trastornos inmunosupresores: la posibilidad de la infección por parvovirus humano B19 no puede ser completamente excluida. Si ocurre tal infección, efectos sistémicos severos como fiebre y anemia repentina o persistente pueden resultar graves.
- 6) Pacientes con función cardíaca reducida: dosis elevadas de IgIV pueden conducir a una disfunción cardíaca o podría empeorar el corazón existente.

Cuando se trata con regímenes de IVIG en altas dosis dentro de los primeros 10 días de la

enfermedad, el 20% de los niños desarrollar dilatación transitoria de la arteria coronaria en la parte proximal, se desarrollará un 5% aneurismas de la arteria coronaria y 1% aneurismas gigantes según el Ministerio japonés de Criterios de salud. Un porcentaje aún mayor de los pacientes (30%) se clasificará con dilatación de la arteria coronaria cuando un punto de corte Z-score de 2.0 se utiliza para definir dilatación. (10)

Vacunas y uso de inmunoglobulina en enfermedad de Kawasaki

El cronograma de vacunas vivas debe ser reajustado posterior a la administración de inmunoglobulina, que contiene la presencia de anticuerpos que pueden afectar la respuesta inmune hacia la vacuna. Por lo que deben diferirse la vacunación de estas (como el caso de la vacuna de varicela, sarampión y papera) hasta los 11 meses después de haber sido administrada la inmunoglobulina. Previo a esta podrían administrarse vacunas que impliquen alto riesgo para el paciente, como por ejemplo pacientes con alto riesgo de exposición al sarampión y papera. El resto de vacunaciones como las inactivas y toxoides no se han visto afectadas por acción de la inmunoglobulina.

Medicamentos controversiales... ¿tendrán futuro?

Metilprednisolona

Su utilización es en pulsos, generalmente se administra por su efecto inmunosupresor poderoso. Su mecanismo de acción consiste en que, se unen a los receptores de glucocorticoides en el citoplasma y regulan la expresión nuclear de proteínas como NF- κ B que produce un efecto antiinflamatorio conocido como acción genómica. (7)

Cuando se usan para pacientes con Kawasaki, los efectos de la metilprednisolona endovenosa son muy rápidos, lo que es sugestivo que los mecanismos no genómicos estimulan actividad inmunocitológica y suprime la inflamación y efecto de las citosinas, en pacientes confirmados y sospechosos de resistencia a la inmunoglobulina (la cual también limita la producción de citoquinas involucradas en inflamación y formación de aneurismas) y para reducir la transcripción a nivel genético.

La metilprednisolona está indicada en pacientes con sospecha de resistencia a la inmunoglobulina con base a la clínica, los síntomas y los hallazgos de laboratorio. Otra indicación es en aquellos pacientes con resistencia a la inmunoglobulina iv posterior a su uso como primera línea de tratamiento. (7)

Tratamiento y dosificación

En pacientes con enfermedad renal o enfermedad del tejido conectivo, la dosis estándar de metilprednisolona iv es 20-30 mg / kg, administrada una vez al día durante un período de 2-3 h, durante 1-3 días consecutivos. Para pacientes con enfermedad de Kawasaki, estudios de metilprednisolona iv en combinación con inmunoglobulina de primera línea, describieron el uso de corticoide en dosis únicas de 30mg/kg. Otros estudios en donde fue usada la inmunoglobulina de segunda línea en paciente con resistencia a esta, pautaron utilizar la misma dosis de corticoide administrada una vez al día, durante 1-3 días. (7)(26)

Eficacia

La terapia de primera línea con IVIG más metilprednisolona endovenosa para todos los pacientes con enfermedad de Kawasaki, no ha mostrado evidencia de prevención de aneurismas de arteria coronaria. En un estudio doble ciego controlado que compararon inmunoglobulina iv mas metilprednisolona iv con inmunoglobulina más placebo, sin diferencias significativas en factores como la duración de la fiebre, la necesidad de tratamiento adicional, y la incidencia de aneurismas de la arteria coronarias y diámetros de estas. Sin embargo, se evidencio que la incidencia de aneurisma de la arteria coronaria fue significativamente menor entre los que recibieron inmunoglobulinas iv mas metilprednisolona iv, que es sugestivo que el régimen combinado ha sido efectivo entre los pacientes resistentes a inmunoglobulina endovenosa.

Prednisolona

Básicamente la prednisolona, en el uso de la enfermedad de Kawasaki tiene como objetivo el potente efecto antiinflamatorio. Esta puede resolver de manera rápida la vasculitis por enfermedad de Kawasaki y disminuir el riesgo potencial de remodelación de las arterias coronarias. (26)

Su mecanismo de acción tiene mucho que ver con que hace parte de los corticoides sintéticos que tiene una acción glucocorticoide más fuerte que la del cortisol. A través de los receptores de esteroides citoplasmáticos la prednisolona, inhibe la transcripción génica de citoquinas antiinflamatoria y suprime la inflamación inhibiendo la producción de inflamación citoquinas (por ejemplo, factor de necrosis tumoral- α [TNF- α], interleuquina[IL] -6, IL-8), quimioquinas y moléculas de adhesión celular; además se ha encontrado que estimula la producción de proteínas antiinflamatorias como lipocortina, antagonistas del receptor de IL-1, adrenérgico β -2receptores e I κ B quinasa; La prednisolona está indicada en aquellos pacientes que se tenga sospecha de resistencia a la inmunoglobulina endovenosa, basado en la evaluación de los síntomas clínicos y hallazgos paraclínicos. La segunda indicación es la resistencia a la inmunoglobulina después de haberse administrado la primera dosis de esta en una primera línea.

El tratamiento debe realizarse en combinación con IgIV inicial, 2 mg / kg por día de prednisolona dividida en 3 dosis iv. Después de la defervescencia y mejora en la condición general del paciente, la prednisolona puede ser administrado oralmente después que la PCR se normaliza, el paciente continúa por 5 días con la misma dosis en tres dosis divididas de 2 mg / kg por día. A partir de entonces, si la fiebre no se repite, la dosis de prednisolona se reduce a 1 mg / kg por día en dos dosis divididas en 5 días posteriores y luego una dosis única de 0.5 mg / kg por día en los últimos 5 días. (26)

Si la fiebre reaparece después de la reducción de la dosis, se debe realizar un tratamiento adicional, incluido un aumento de la dosis de prednisolona, retratamiento de IgIV u otros tratamientos. Los periodos más comunes de recaída son 4-5 días después del inicio de prednisolona y después de la reducción de la dosis de 2 mg / kg a 1 mg / kg.

Eficacia

Para pacientes resistentes a inmunoglobulina iv inicial, el régimen para segunda línea prednisolona debería, en principio, implicar las mismas dosis y tiempos especificados para la terapia de prednisolona de primera línea. Aunque los corticosteroides son el tratamiento de elección para otras formas de vasculitis, su uso ha sido limitado en enfermedad de Kawasaki. En 1975, un estudio de casos y controles mostró que los casos fatales fueron más frecuen-

tes tratados con prednisolona en comparación con casos no fatales coincidentes. Además, un estudio retrospectivo encontró que la prednisolona tenía un efecto perjudicial, cuando se usa como terapia inicial.

Finalmente, un ensayo controlado aleatorizado de tres grupos (recibieron aspirina, flurbiprofeno o prednisolona más dipiridamol) no confirmó la eficacia de prednisolona. Estos resultados llevaron a la prednisolona a ser contraindicado para enfermedad de Kawasaki en la década de 1980.

Otro estudio retrospectivo, sin embargo, en la década de 1990 evidencio que de un régimen de prednisolona más aspirina era útil en la prevención de aneurisma arteria coronaria y acortando la duración de la fiebre, lo que condujo a una reconsideración de la terapia de prednisolona. En 2006, un ensayo controlado aleatorizado prospectivo que compara la terapia inicial de inmunoglobulina iv más prednisolona, solo informó una disminución significativa en la incidencia de aneurismas de la arteria coronaria en el grupo inmunoglobulina más prednisolona.

Terapia biológica

Infliximab

La concentración sérica de TNF- α es elevada en pacientes con enfermedad de Kawasaki. El Infliximab suprime la inflamación, bloqueando la acción del TNF- α

Mecanismo de acción

El Infliximab se desarrolló originalmente en ratones como un anticuerpo de ratón con TNF- α humano. El Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico y se produce uniendo un 25% de la región V, un anticuerpo específico derivado de ratones, con 75% de la región C de la inmunoglobulina humana. Por lo tanto, entre los pacientes sometidos a un uso repetido, su eficacia disminuye y reacciones alérgicas pueden ocurrir. (23) El infliximab, suprime la activación de células inflamatorias y producción de citoquinas inflamatorias como IL-1 e IL- 6.

Indicaciones

Pacientes resistentes a IGIV, elinfiximab, puede considerarse como una alternativa a una segunda infusión de IgIV. Los puntos de preocupación cuando se administra IFX a pacientes pediátricos son altos, por estas razones, el uso adicional de IFX en pacientes pediátricos no se recomienda a los pacientes con enfermedad de Kawasaki aguda.

Intercambio de plasma

Elimina directamente las citocinas y las quimiocinas de la sangre e induce una recuperación rápida de la tormenta de citocinas.

Mecanismo de acción

Se cree que la tormenta de citoquinas, es un contribuyente importante a la enfermedad de Kawasaki. El intercambio de plasma puede reducir esta reacción inflamatoria al eliminar citoquinas solubles, incluso en pacientes resistentes a IVIG. Después del intercambio de plasma, el nivel sérico de citoquinas y quimiocinas, especialmente IL-6 y receptor de TNF soluble, se reduce notablemente. (24)

Indicaciones

Pacientes resistentes a IGIV.

Tratamiento y dosificación

La solución de reemplazo es 5% de albúmina, y el volumen total de ser intercambiado es aproximadamente 1-1.5 veces el plasma circulante volumen (mL), calculado de la siguiente manera: $[\text{peso corporal (kg)} / 13 \times (1 - \text{Hct} / 100) \times 1000]$ (Hct, hematocrito [%]). El tratamiento es a través de vena femoral, vena subclavia o yugular interna o venas externas, usando un catéter de doble luz para diálisis pediátrica de 6-7 Fr.

Durante el tratamiento, se debe usar heparina 15-30 U / kg, primero como un bolo i.v. infu-

sión y 15-30 U / kg por hora, también se pueden administrar por su efecto anticoagulante, con el tiempo de coagulación activado ajustado a 180-250 s. También es necesario mantener al paciente sedado.

Eficacia

No se han realizado ensayos aleatorizados prospectivos de intercambio de plasma, paratratamiento de enfermedades pediátricas, incluida enfermedad de Kawasaki.

Efectos secundarios

En general, los efectos secundarios del intercambio de plasma incluyen hipotensión, hipovolemia y shock. Además, la solución de reemplazo (en el caso del plasma fresco congelado) podría inducir urticaria, reacciones alérgicas, reacciones anafilácticas e hipocalcemia, así como fiebre, escalofríos, náuseas, vómitos y coagulopatías.

Pentoxifilina

La pentoxifilina es un compuesto de metilxantina, que inhibe específicamente la transcripción del ARN mensajero de TNF. Porque TNF- parece ser importante en la cascada inflamatoria en la enfermedad de Kawasaki; Ha sido evaluado como un complemento terapéutico a la terapia estándar. En un pequeño ensayo clínico en el cual todos los pacientes fueron tratados con un régimen de dosis baja de IgIV más aspirina, las personas que recibieron dosis altas de pentoxifilina parecían tener menos aneurismas y la terapia fue bien tolerada. Un reciente estudio informó la farmacocinética de un paciente pediátrico que se le suministro suspensión de pentoxifilina en enfermedad aguda de Kawasaki. La droga fue bien tolerada, y no se observaron toxicidades. Aun así, el papel de la pentoxifilina en el tratamiento inicial de la enfermedad de Kawasakies incierto

Abciximab

Es un receptor de la glicoproteína plaquetaria IIb / IIIa inhibidor, se ha utilizado para tratar pacientes eno fase subaguda de la enfermedad de Kawasaki que tienen aneurismas coro-

narios grandes. Pacientes que recibieron abciximab más terapia estándar en comparación con controles históricos tratados con terapia estándar solo mostró una mayor regresión en el aneurisma máximo diámetro, lo que sugiere que el tratamiento con abciximab podría promover la remodelación vascular. Aun se necesitan mayores estudios, pero la terapia con abciximab, puede considerarse en pacientes con aneurismas en la fase aguda o subaguda (evidencia nivel C).(29)

Otros agentes

Agentes citotóxicos como la ciclofosfamida, en conjunto con esteroides orales, se han sugerido como útil para el tratamiento de pacientes con enfermedad aguda de Kawasaki refractaria.

Esta terapia se usa ampliamente para tratar otras enfermedades graves de vasculitis. Es de destacar que los riesgos de los agentes citotóxicos exceden los beneficios para la gran mayoría de los pacientes con la enfermedad de Kawasaki (nivel de evidencia C). (31)

En resumen, debido a que faltan datos controlados, los roles relativos de las dosis repetidas de IGIV, corticosteroides, Antagonistas de TNF, intercambio de plasma, abciximab, y agentes como ciclofosfamida para pacientes con la enfermedad refractaria de Kawasaki permanecen incierto, hacen falta mayores estudios con el fin de dar una recomendación fuerte para su uso.

¿Cuál es el nivel recomendado de restricción de actividad física en pacientes que tienen o tuvieron enfermedad de kawasaki?

De acuerdo con las pautas de la AHA, no hay restricciones para la actividad física más allá de las que se recomiendan, 6 ± 8 semanas iniciales para los pacientes que nunca han tenido aneurismas de la arteria coronaria o han tenido solo ectasia transitoria de la arteria coronaria en la fase aguda. Para pacientes con documentación aneurismas de la arteria coronaria, no se recomiendan restricciones más allá de las 6 ± 8 semanas iniciales durante la primera década de la vida, a menos que haya evidencia de obstrucción. En la segunda década, sin embargo, la actividad debe guiarse por pruebas de estrés. Deportes de contacto competitivos

se desaconsejan, el entrenamiento de resistencia y en pacientes con aneurismas múltiples o uno o más aneurismas gigantes, todos los deportes extenuantes son fuertemente desaconsejados. En la presencia de obstrucción de la arteria coronaria, deportes de contacto, isometría y peso se debe evitar. Las recomendaciones de actividad física deben guiarse por el resultado de las pruebas de estrés o exploraciones de perfusión miocárdica.

¿Hacia dónde apuntamos?

La enfermedad de Kawasaki tiene en su fisiopatología una serie de moléculas complejas que aún deben ser estudiadas a profundidad, hoy por hoy teniendo en cuenta esto se ha estudiado el uso de nuevos medicamentos como el Etanercept, esta es una proteína recombinante que se une al TNF-alfa y bloquea su interacción con los receptores de TNF. Está bajo estudio como terapia adjunta para enfermedad de kawasaki primaria. (31)

La inhibición de IL-1 – en enfermedad de Kawasaki y la artritis idiopática juvenil de inicio sistémico comparten varias características fenotípicas y epidemiológicas, así como la evidencia de niveles elevados de interleucina (IL). Por esto existen varios ensayos que usan tanto anakinra, un inhibidor competitivo de acción corta de IL-1 que se une al receptor de IL-1 tipo 1 (IL-1R1), y canakinumab, un anticuerpo monoclonal contra IL-1beta. Los datos preliminares sugieren que los agentes son seguros en niños con enfermedad de kawasaki, pero los datos de eficacia aún no están disponibles.

Otro agente es la pentoxifilina, un compuesto de metilxantina que se usa en el tratamiento de la enfermedad vascular periférica su mecanismo de acción preciso en diversas condiciones no está claro, pero inhibe la fosfodiesterasa de los eritrocitos, lo que lleva a un aumento de la actividad del adenosínmonofosfato cíclico (cAMP), y también inhibe la transcripción del ARN mensajero del TNF-alfa. Un informe de 1994 comparó pacientes tratados inicialmente con IGIV y aspirina solos con aquellos en los que se añadió pentoxifilina en dosis bajas (10 mg / kg por día) o en dosis altas (20 mg / kg por día). Se detectaron aneurismas coronarios en 3 de 18 pacientes (17 por ciento) que recibieron IgIV y aspirina solos, 2 de 18 pacientes (11 por ciento) que también recibieron pentoxifilina en dosis bajas y ninguno de los 22 pacientes que también recibieron dosis altas de pentoxifilina. No se observaron efectos adversos. Es de destacar que, desde este estudio, no se han notificado ensayos adicionales

de pentoxifilina en enfermedad de kawasaki.

Muchos otros agentes, incluidos los antioxidantes y los inhibidores de la neutrófila-elastasa se encuentran en evaluación para el tratamiento de la enfermedad de kawasaki refractaria, pero su eficacia sigue sin estar clara. La caracterización genética más precisa de los niños que desarrollan la enfermedad, así como una mejor comprensión de los factores que median la inflamación persistente y afectan los resultados, algún día pueden permitir a los médicos adaptar la terapia a las necesidades de cada niño. (24)

CONCLUSIÓN

La enfermedad de Kawasaki es una enfermedad que debe diagnosticarse clínicamente, debe pensarse siempre que el paciente presente sintomatología sugestiva y ante la sospecha que se podría estar frente a una enfermedad de Kawasaki típica o atípica con criterios completos o incompletos. Siendo la importancia de su diagnóstico oportuno antes de los primeros 10 días, por el alto riesgo de formación de aneurismas coronarios posteriores, y requerirá sí inicio temprano de inmunoglobulina y utilización de asa, mediaciones que se han observado tienen una evidencia científica fuerte de eficacia en la prevención de las complicaciones. Es importante tener en cuenta cuando se está indicada una segunda dosis de inmunoglobulina, y cuando se puede reducir las dosis de aspirina. Se apunta hacia nuevas terapias inmunológicas para controlar la enfermedad de Kawasaki que aún se encuentran en estudio

REFERENCIAS

- 1) Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease- A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association- *Circulation*. 2017.
- 2) Jane W. Newburger, MD, MPH- 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 Vol. 114 No. 6 December 2004.
- 3) Guidelines for Diagnosis and Management of Cardiovascular Sequelae in Kawasaki Disease-

se (JCS 2013)- Circulation Journal Official Journal of the Japanese Circulation Society- (Circ J 2014)

4) Guidelines for medical treatment of acute Kawasaki disease: Report of the Research Committee of the Japanese Society of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery (2012 revised version) 2014 Japan Pediatric Society.

5) Margarita cardozo-lopez¹, enfermedad de kawasaki: diagnóstico y tratamiento - revista ces medicina volumen 26 no. 2 julio - diciembre / 2012

6) Rolando cimaza- an update on kawasaki disease 2003 elsevier

7.a multicenter prospective randomized trial of corticosteroids in primary therapy for kawasaki disease: clinical course and coronary artery outcome .jped.s.2006

8) Controversies in the management of kawasaki disease- elsevier science vol 16 num 3-2002

9) Mary Beth F. Son, Kawasaki Disease, ivision of Immunology, Department of Cardiology, Boston Children's Hospital, Boston, MAPediatrics in Review February 2018, VOLUME 39 / ISSUE 2

10) Dr. Raymundo Rodríguez Herrera, Abordaje diagnóstico y terapéutico de la enfermedad de Kawasaki, Acta PediatrMex 2006

11) Kamleshun Ramphul 1 y Stephanie Gonzalez Mejias Enfermedad de Kawasaki: una revisión exhaustiva. ArchMedSciAtherosclerDis 2018; 3: e41-e

12) Rakesh Kumar Pilia, controversias en el diagnóstico y manejo de la enfermedad de Kawasaki World J Clin Pediatr, 8 de febrero de 2018.

13) Modesti AM, Plewa MC. Kawasaki Disease. Updated 2019 Feb 18, NCBI.

14) Ramphul K, Mejias SG. Kawasaki disease: a comprehensive review. Arch Med SciAthe-

roscler Dis. 2018;3:e41–e45. Published 2018 Mar 21. doi:10.5114/amsad.2018.74522

15) McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al. Diagnóstico, tratamiento y manejo a largo plazo de la enfermedad de Kawasaki: una declaración científica para profesionales de la salud de la American Heart Association. *Circulación*. 2017; 135 : e927–99.

16) Burns JC, Franco A. Los efectos inmunomoduladores de la terapia de inmunoglobulina intravenosa en la enfermedad de Kawasaki. *Experto RevClinImmunol*. 2015; 11 : 819-25.

17) Dietz SM, van Stijn D, Burgner D, et al. Disección de la enfermedad de Kawasaki: una revisión de vanguardia. *Eur J Pediatr*. 2017; 176 : 995–1009

18) Harada K. Tratamiento intravenoso de gammaglobulina en la enfermedad de Kawasaki. *Acta PaediatrJaponica*. 1991

19) Niveles Yamazaki-Nakashimada MA, Gámez-González LB, Murata C, Honda T, Yasukawa K, Hamada H. IgG en la enfermedad de Kawasaki y su asociación con los resultados clínicos. *Clin. Reumatol*. 2019 mar; 38

20) Denby KJ, Clark DE, Markham LW. Manejo de la enfermedad de Kawasaki en adultos. *Corazón*. Noviembre de 2017; 103 (22): 1760-1769.

21) Tsuda E, Singhal M. Papel de los estudios de imagen en la enfermedad de Kawasaki. *Int J RheumDis*. 2018 enero; 21 (1): 56-63

22) Vervoort D, Donné M, Van Gysel D. Errores en el diagnóstico y manejo de la enfermedad de Kawasaki: una actualización para el dermatólogo pediátrico. *PediatrDermatol*. Noviembre de 2018; 35 (6): 743-747.

23) Matsubara T. Infliximab para el tratamiento de la enfermedad de Kawasaki. *PediatrInt*. Septiembre de 2018; 60 (9): 775.

24) Sundel RP. La enfermedad de Kawasaki. *Reuma. Dis. Clin. North Am*. 2015; 41 (1): 63-

73, viii.

25) Nolan BE, Wang Y, Pary PP, Luban NLC, Wong ECC, Ronis T. La inmunoglobulina intravenosa en dosis altas está fuertemente asociada con anemia hemolítica en pacientes con enfermedad de Kawasaki. *Transfusión*. Noviembre de 2018; 58 (11): 2564-2571. [

26) Miyata K, Kaneko T, Morikawa Y, Sakakibara H, Matsushima T, Misawa M, Takahashi T, Nakazawa M, Tamame T, Tsuchihashi T, Yamashita Y, Obonai T, Chiga M, Horii N, Komiyama O, Yamagishi H, Miura M., Publicar grupo de ELEVACIÓN. Eficacia y seguridad de la terapia de inmunoglobulina intravenosa más prednisolona en pacientes con enfermedad de Kawasaki (Post RAISE): un estudio de cohorte prospectivo y multicéntrico. *LancetChildAdolescHealth*. 2018 dic; 2 (12): 855-862.

27) Isidori C, Sebastiani L, Cardellini MC, Di Cara G, Rigante D, Esposito S. Eritema perineal de descamación temprana en un lactante febril: una característica clínica característica de la enfermedad de Kawasaki. *Int J Environ Res Salud Pública*. 2017; 14 : E710

28) Garrido-García LM, Castillo-Moguel A, Vázquez-Rivera M, Cravioto P, Fernando G. Reacción de la cicatriz BCG en la fase aguda de la enfermedad de Kawasaki en niños mexicanos. *PediatrInfectDis J*. 2017; 36 : e237 – e241

29) Salgado AP, Ashouri N, Berry EK, Sun X, Jain S, Burns JC, Tremoulet AH. Alto riesgo de aneurismas de la arteria coronaria en lactantes menores de 6 meses de edad con enfermedad de Kawasaki. *J Pediatr*. 2017;

30) Singhal M, Singh S, Gupta P, Sharma A, Khandelwal N, Burns JC. Angiografía coronaria por tomografía computarizada para la evaluación de niños con enfermedad de Kawasaki. *CurrProbl Diagnóstico Radiol*. 2017

31) Dallaire F, Fortier-Morissette Z, Blais S, Dhanrajani A, Basodan D, Renaud C, Mathew M, De Souza AM, Dionne A, Blanchard J, et al. Dosis de aspirina y prevención de anomalías coronarias en la enfermedad de Kawasaki. *Pediatría*. 2017