

Revisión bibliográfica sobre el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad de Kawasaki

Bibliographic review on
the diagnosis, treatment and
follow-up of Kawasaki disease.
Executive summary

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



JUNTA DE ANDALUCÍA
CONSEJERÍA DE SALUD

Revisión bibliográfica sobre el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad de Kawasaki

Bibliographic review on
the diagnosis, treatment and
follow-up of Kawasaki disease.
Executive summary

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA

Molina Linde, Juan Máximo

Revisión bibliográfica sobre el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad de Kawasaki / Juan Máximo Molina Linde, Soledad Benot López. — Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2018.

90 p.; 24cm (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

ISBN: 978-84-17163-09-9

1. Enfermedad de Kawasaki 2. Síndrome Mucocutáneo Linfonodular 3. Bibliografía de medicina I. Benot Lopez, Soledad II. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias III. España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad IV. España. Ministerio de Economía, Industria y Competitividad

Autores: Juan Máximo Molina Linde y Soledad Benot López.

Este documento ha sido realizado por la Agencia/ Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Andalucía en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad para el desarrollo de las actividades del Plan anual de Trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS de 8 de noviembre de 2017 (conforme al Acuerdo del Consejo de Ministros de 1 de diciembre de 2017)

Edita: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
Consejería de Salud

JUNTA DE ANDALUCÍA

Avda. de la Innovación, s/n. Edificio ARENA 1, s/n. Planta baja.
41020 Sevilla. España – Spain

ISBN: 978-84-17163-09-9

NIPO: 731-19-032-7

Este documento puede ser reproducido en todo o en parte, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia

Revisión bibliográfica sobre el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad de Kawasaki

Bibliographic review on
the diagnosis, treatment and
follow-up of Kawasaki disease.
Executive summary

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



JUNTA DE ANDALUCÍA
CONSEJERÍA DE SALUD

Conflicto de interés

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Autoría

Juan Máximo Molina Linde. Licenciado en Psicología. Máster en Bioestadística Aplicada en Ciencia de la Salud. Agencia de Evaluación de Tecnología Sanitaria de Andalucía.

Soledad Benot López. Doctora en Medicina y Cirugía. Especialista en Bioquímica clínica. Agencia de Evaluación de Tecnología Sanitaria de Andalucía.

Contribución de los autores

- Planificación del proyecto: Juan Máximo Molinao Linde y Soledad Benot López.
- Documentación: María Jesús Pérez Díaz.
- Desarrollo del proyecto.
 - Delimitación de la pregunta de investigación: Juan Máximo Molina Linde y Soledad Benot López.
 - Selección de estudios: Juan Máximo Molina Linde y María Jesús Pérez Díaz.
- Elaboración del informe.
 - Preparación del manuscrito: Juan Máximo Molina Linde.
 - Revisión interna del informe: Soledad Benot López.
- Todos los autores realizaron la revisión del informe final.

Los contenidos del informe son responsabilidad de los autores.

Agradecimientos

Este trabajo se ha beneficiado de forma importante de las aportaciones de María Jesús Pérez Díaz en la búsqueda documental, selección y localización de documentos.

Índice

Resumen ejecutivo	15
Executive summary	17
Introducción	19
Objetivo	21
Metodología	23
Resultados.....	25
Discusión.....	39
Referencias bibliográficas	41
Anexo	47

Índice de tablas y figuras

Tabla 1. Resumen de los estudios incluidos	26
Tabla 2. Pautas diagnósticas de la enfermedad de Kawasaki	84
Tabla 3. Clasificación de la gravedad de las lesiones cardiovasculares causadas por la enfermedad de Kawasaki.....	85
Tabla 4. Indicaciones de las técnicas de imagen por clasificación de gravedad de las lesiones de la arteria coronaria debidas a la enfermedad de Kawasaki	86
Tabla 5. Indicaciones del tratamiento por clasificación de la gravedad de las lesiones de las arterias coronarias debidas a la enfermedad de Kawasaki.....	87
Tabla 6. Indicaciones para el tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Kawasaki	88

Resumen ejecutivo

Título: Revisión bibliográfica sobre el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad de Kawasaki.

Autores: Juan Máximo Molina-Linde y Soledad Benot-López.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Kawasaki o síndrome mucocutáneo linfonodular es la principal causa de enfermedad cardíaca adquirida en la infancia en el mundo desarrollado. Se trata de una enfermedad compleja, debido en parte a la variedad clínica de la sintomatología que aparece, y potencialmente grave.

OBJETIVO

Realizar una revisión bibliográfica sobre el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad de Kawasaki en la infancia que permitiera dimensionar la relevancia y repercusión del abordaje de esta enfermedad.

MATERIAL Y MÉTODO

Revisión de la literatura (2012–2017). Se realizó una búsqueda en las bases de datos y páginas webs: CRD, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Biblioteca Cochrane Plus, *Pubmed Health-Reviews of clinical effectiveness research*, NICE Evidence, *PROSPERO*, *Epistemonikos database*, Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Fisterra, Orphanet, *National Guideline Clearinghouse* y *G-I-N – Guidelines International Network*.

Se seleccionaron informes de evaluación de tecnologías sanitarias, guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas, metanálisis y documentos de consenso, posicionamientos y protocolos de Sociedades Científicas.

RESULTADOS

Se incluyeron 14 documentos que respondieron al objetivo de este informe. De estos 14 documentos, 1 era un informe de evaluación de tecnologías sanitarias, 1 era una guía de práctica clínica, 2 eran revisiones sistemáticas, 5 eran metanálisis, 1 era un documento de consenso, 3 eran posicionamientos o directrices y 1 protocolo de Sociedades Científicas.

Los documentos seleccionados abordan aspectos sobre el diagnóstico, diagnóstico diferencial, opciones terapéuticas y seguimiento de pacientes pediátricos con enfermedad de Kawasaki.

CONCLUSIONES

Ante la falta de evidencia sólida sobre determinadas opciones terapéuticas y la diversidad de criterios diagnósticos, sería conveniente elaborar unos estándares que ayuden a homogeneizar los distintos aspectos, además de facilitar el acceso a los procedimientos clínicos que precisan estos pacientes y que contribuyan a mejorar la calidad asistencial, mediante el establecimiento de recursos humanos, tecnológicos y estructurales apropiados para el manejo de los pacientes con enfermedad de Kawasaki.

Executive summary

Title: Bibliographic review on the diagnosis, treatment and follow-up of Kawasaki disease.

Authors: Juan Máximo Molina-Linde and Soledad Benot-López.

INTRODUCTION

Kawasaki disease or mucocutaneous lymph node syndrome is the leading cause of childhood acquired heart disease in the developed world. It is a complex disease, due in part to the clinical variety of the symptomatology that appears, and potentially serious.

OBJECTIVE

Carry out a bibliographic review on the diagnosis, treatment and follow-up of Kawasaki disease in childhood that would allow us to assess the relevance and repercussion of the approach to this disease.

MATERIAL AND METHOD

Review of the literature (2012-2017). A search of the databases and web pages was carried out: CRD, Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Plus Library, Pubmed Health-Reviews of clinical effectiveness research, NICE Evidence, PROSPERO, Epistemonikos database, Spanish Network of Agencies for Assessing National Health System Technologies, Fisterra, Orphanet, National Guideline Clearinghouse and GIN – Guidelines International Network.

Health technology assessment reports, clinical practice guidelines, systematic reviews, meta-analysis and consensus documents, positions and protocols of Scientific Societies were selected.

RESULTS

14 documents were included that responded to the objective of this report. Of these 14 documents, 1 was a health technology assessment report, 1 was a clinical practice guidelines, 2 were systematic reviews, 5 were meta-analysis, 1 was a consensus document, 3 were positions or guidances and 1 protocol of Scientific Societies.

The selected documents address aspects of diagnosis, differential diagnosis, therapeutic options and follow-up of pediatric patients with Kawasaki disease.

CONCLUSIONS

In the absence of solid evidence on certain therapeutic options and the diversity of diagnostic criteria, it would be convenient to elaborate standards that help to homogenize the different aspects, as well as facilitate access to the clinical procedures required by these patients and that contribute to improving quality assistance, through the establishment of appropriate human, technological and structural resources for the management of patients with Kawasaki disease.

Introducción

El síndrome de nódulo linfático mucocutáneo es una vasculitis aguda descrita por primera vez por el Dr. Tomisaku Kawasaki en 1967¹. Esta afección, ahora conocida como “enfermedad de Kawasaki”, ha sido descrita en la mayoría de las sociedades²⁻⁶, incluida España⁷, pero tiene una incidencia mucho mayor en Asia, especialmente en Japón y Corea⁸. La enfermedad de Kawasaki es más común en bebés y niños pequeños menores de 5 años, aunque también se puede dar en niños más mayores y adultos⁹. Las complicaciones más graves de la enfermedad de Kawasaki son las anomalías de las arterias coronarias, que incluyen dilataciones y aneurismas. Aunque la enfermedad de Kawasaki es una enfermedad autolimitada en la mayoría de los pacientes, las anomalías de las arterias coronarias se desarrollan en aproximadamente el 25 % de los pacientes no tratados. Por lo tanto, la enfermedad de Kawasaki representa la principal causa de enfermedad cardíaca adquirida en niños en países desarrollados¹⁰.

El diagnóstico de la enfermedad de Kawasaki se basa en la presencia de determinadas características clínicas como fiebre persistente en combinación con un exantema polimorfo, linfadenopatía cervical, inyección conjuntival no exudativa, cambios en labios y cavidad oral (incluyendo lengua aframbuesada, labios agrietados, enrojecimiento de la mucosa) y cambios en las extremidades (hinchazón y enrojecimiento de las palmas, descamación en la fase subaguda)¹⁰. En la guía más reciente de la *American Heart Association* (AHA), la fiebre persistente debe aparecer durante al menos 5 días (el día de inicio de la fiebre se considera el primer día de fiebre), pero en presencia de más de 4 síntomas, particularmente cuando hay enrojecimiento e hinchazón de manos y pies, el diagnóstico puede hacerse con sólo 4 días de fiebre¹⁰.

Según el cumplimiento de los criterios diagnósticos, la enfermedad de Kawasaki se puede denominar “completa” o “incompleta”¹⁰. La “enfermedad de Kawasaki completa” estaría caracterizada por la presencia de fiebre y ≥ 4 de los 5 síntomas principales (1. Eritema y agrietamiento de los labios, lengua aframbuesada y /o eritema de la mucosa oral y faríngea; 2. Inyección conjuntival bulbar bilateral sin exudado; 3. Erupción: maculopapular, eritrodermia difusa o eritema multiforme; 4. Eritema y edema de manos y pies en fase aguda y/o descamación periungueal en fase subaguda; 5. Linfadenopatía cervical $\geq 1,5$ centímetros de diámetro, generalmente unilateral). Es importante apreciar que los criterios pueden presentarse sucesivamente en lugar de simultáneamente.

La AHA ha creado un algoritmo para facilitar el diagnóstico de la enfermedad de Kawasaki “incompleta” en el caso de que ≤ 3 síntomas estén presentes. Este algoritmo incluye anomalías de las arterias coronarias en la ecocardiografía y/o anomalías de laboratorio¹⁰. No existe una prueba diagnóstica para la enfermedad de Kawasaki, por lo que el diagnóstico puede pasarse por alto o retrasarse, lo que en parte se podría explicar por variaciones de la práctica clínica entre centros¹¹. Para mejorar la certeza diagnóstica, se han estudiado diversos biomarcadores nuevos, pero hasta el momento ninguno ha demostrado ser específico para la enfermedad de Kawasaki¹². Se han desarrollado herramientas de clasificación para ayudar en la diferenciación entre la enfermedad de Kawasaki y otras enfermedades que cursan con cuadros febriles, aunque su utilidad en el diagnóstico sigue sin estar demostrada^{13,14}.

Por otra parte, aunque se desconoce la etiología de la enfermedad de Kawasaki, las hipótesis actuales apuntan a que probablemente sea causada por un desencadenante (infeccioso) que inicie una respuesta inmune anormal en niños genéticamente predispuestos. Esta sospecha de una etiología infecciosa se debe a que la sintomatología de la enfermedad de Kawasaki se asemeja a las infecciones comunes que se originan en la infancia, la aparición única en la vida a una edad temprana (aunque se pueden producir segundas manifestaciones), la agrupación espacial y temporal, y el patrón estacional en los países con mayor incidencia^{15,16}.

En cuanto al tratamiento, el salicilato (se utiliza el ácido acetilsalicílico) y la inmunoglobulina intravenosa se usan ampliamente para tratar la enfermedad de Kawasaki, aunque se suele evitar la administración de salicilato en niños, debido al temor de ciertos efectos secundarios graves como el riesgo del síndrome de Reye que causa edema cerebral y hepático¹⁷. El objetivo principal del tratamiento es la prevención del desarrollo de aneurismas en las arterias coronarias. La hipótesis sobre los mecanismos de eficacia de la inmunoglobulina intravenosa incluye la modulación inmune de las células T reguladoras, la neutralización del agente etiológico y la reducción de la producción de citoquinas¹⁸. La inmunoglobulina intravenosa se administra preferiblemente dentro de los primeros 10 días después del inicio de la enfermedad¹⁰. Además de una dosis elevada de inmunoglobulina intravenosa para el tratamiento de la enfermedad de Kawasaki “completa” e “incompleta”, la AHA recomienda la administración conjunta con ácido acetilsalicílico¹⁰. A pesar de que los criterios diagnósticos y terapéuticos cada vez están más consensuados por distintas Sociedades^{10,19,20}, en un estudio realizado por Minich *et al.* (2007)¹¹ encontraron que los centros clínicos difirieron significativamente en la proporción de casos incompletos que se trataron con inmunoglobulina intravenosa y en la proporción de pacientes que fueron tratados después del día 10.

Objetivo

El objetivo de este informe fue realizar una revisión bibliográfica sobre el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad de Kawasaki en la infancia que permitiera dimensionar la relevancia y repercusión de esta enfermedad.

Metodología

Para la localización de documentos publicados que pudieran dar respuesta a la consulta planteada, se planteó la siguiente pregunta de investigación en formato PICO.

Población: pacientes pediátricos afectados de la enfermedad de Kawasaki.

Intervención: cualquier tratamiento.

Comparador: cualquier tratamiento.

Resultados (Outcomes): calidad de vida, duración de la estancia hospitalaria, morbilidad cardíaca y global, mortalidad y cualquier otro resultado de salud.

Para la localización de documentos, se realizó una búsqueda bibliográfica con el objetivo de localizar informes de evaluación de tecnologías sanitarias, guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas, metanálisis y documentos de consenso, posicionamientos y protocolos de Sociedades Científicas, mediante la utilización de palabras clave como *Kawasaki disease*, *enfermedad de Kawasaki*, *Kawasaki*, *Mucocutaneous Lymph Node Syndrome* y *Síndrome Mucocutáneo Linfonodular*.

La búsqueda se realizó en las siguientes bases de datos y páginas webs: CRD (*Centre for Reviews and Dissemination*): DARE (*Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness*) (solo documentos publicados hasta marzo de 2015) y HTA (*Health Technology Assessment Database*), CDSR (*Cochrane Database of Systematic Reviews*), Biblioteca Cochrane Plus, *Pubmed Health-Reviews of clinical effectiveness research*, NICE Evidence (*National Institute for Health and Care Excellence*), *PROSPERO International prospective register of systematic reviews*, *Epistemonikos database*, RedETS (Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias), Fistera, Orphanet, NGC (*National Guideline Clearinghouse*) y G-I-N — *Guidelines International Network*.

La búsqueda bibliográfica se realizó hasta noviembre de 2017.

La selección de documentos se limitó por idioma, considerándose únicamente aquellos documentos publicados en inglés y español y por fecha de publicación, considerándose los documentos publicados en los 5 últimos años. De los documentos seleccionados se realizaron, además, búsquedas manuales de referencias cruzadas. Se excluyeron aquellos documentos que no abordaban la enfermedad de Kawasaki de forma única.

Dado que se pretendía dar respuesta de forma abreviada a la pregunta planteada, no se realizó una lectura crítica de los documentos localizados.

Resultados

Se seleccionaron 14 documentos que respondieron al objetivo de este informe. De estos 14 documentos, 1 era un informe de evaluación de tecnologías sanitarias, 1 era una guía de práctica clínica, 2 eran revisiones sistemáticas, 5 eran metanálisis, 1 era un documento de consenso, 3 eran posicionamientos o directrices y 1 protocolo de Sociedades Científicas.

A continuación, en la Tabla 1 se sintetizan los aspectos más relevantes de cada uno de los estudios incluidos como son: el objetivo que los autores proponían evaluar, principales resultados y conclusiones realizadas por los autores y un comentario sobre las limitaciones (si las hubiera) o cualquier otra consideración de especial interés. Posteriormente, en el Anexo, se describen con más detalle los estudios incluidos, ordenados por tipo de estudio y por orden cronológico, comenzando por el más reciente.

Tabla 1. Resumen de los estudios incluidos			
Autor, año	Objetivo de los autores	Principales resultados/Conclusiones de los autores	Comentarios
INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS			
IETSI-EsSalud, 2016²¹	<p>Evaluar la eficacia y seguridad inmunoglobulina intravenosa como primera línea de tratamiento de pacientes con enfermedad de Kawasaki activa y con alteraciones de las arterias coronarias</p>	<ul style="list-style-type: none"> No hay evidencia sobre la eficacia y seguridad de la inmunoglobulina intravenosa en comparación al ácido acetilsalicílico. Hay evidencia sobre los beneficios del uso de la inmunoglobulina intravenosa durante la fase aguda (antes de los 10 primeros días) en términos de disminución en la aparición de anomalías de las arterias carótidas Los eventos adversos del uso de la inmunoglobulina intravenosa no se incrementaron respecto al uso solo del ácido acetilsalicílico. Solo hubo una muerte en los estudios incluidos El tratamiento conjunto del ácido acetilsalicílico e inmunoglobulina no se asocia con una disminución en la tasa de anomalías de las arterias coronarias, respecto al tratamiento solo con inmunoglobulina intravenosa. No se aconseja el uso solo de aspirina en el tratamiento o prevención de anomalías de las carótidas 	<p>Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias que selecciona guías de práctica clínica, informes de evaluación de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas ensayos clínicos aleatorizados en fase III</p> <p>No realizan una evaluación de la calidad de los documentos seleccionados</p>

Tabla 1. Resumen de los estudios incluidos (continuación)			
Autor, año	Objetivo de los autores	Principales resultados/Conclusiones de los autores	Comentarios
Instituto Mexicano del Seguro Social, 2015²² GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	<p>Identificar de forma oportuna los datos clínicos de la enfermedad de Kawasaki</p> <p>Proporcionar los criterios clínicos para realizar el diagnóstico oportuno</p> <p>Realizar diagnóstico diferencial con otras patologías de similares características clínicas</p> <p>Establecer los criterios para el inicio del tratamiento farmacológico</p> <p>Identificar las complicaciones de forma temprana en este grupo de pacientes</p> <p>Precisar los criterios de referencia a segundo y tercer nivel de atención médica</p> <p>Establecer las recomendaciones para la vigilancia</p>	<p>Las recomendaciones que obtuvieron un mayor grado de recomendación (grado A) fueron:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Administrar inmunoglobulina intravenosa a dosis de 2g/kg al realizarse el diagnóstico y preferentemente antes de los 10 días del padecimiento • Evitar el uso de esteroides de forma rutinaria en el tratamiento inicial de las/os pacientes con enfermedad de Kawasaki • Se recomienda considerar utilizar inmunoglobulina intravenosa más esteroide como tratamiento de primera línea en los casos en que se anticipe la posibilidad de resistencia a la inmunoglobulina intravenosa • El esquema recomendado en este grupo de pacientes es: 2 g/kg de inmunoglobulina intravenosa con metilprednisolona 30 mg/kg por vía intravenosa por 3 días y continuar con prednisolona oral a 2 mg/kg por día • En las/os pacientes con enfermedad de Kawasaki utilizar inmunoglobulina intravenosa más ácido acetilsalicílico, de la siguiente forma: <ul style="list-style-type: none"> ○ Dosis inicial de 80 a 100 mg/kg/día (en cuatro tomas) hasta 48 horas después de la remisión de la fiebre ○ Después de la remisión de la fiebre; utilizar dosis de 3 a 5 mg/kg/día (en una sola toma) por 6 a 8 semanas <p>Las/os pacientes con alteraciones cardíacas deben recibirlo hasta que se resuelva el aneurisma o disminuya el riesgo de trombosis</p>	<p>La principal ventaja que presenta esta guía de práctica clínica es el método empleado para su elaboración, de alta calidad metodológica, ya que sigue las recomendaciones de la herramienta AGREE II</p> <p>La guía basa la evidencia en artículos primarios, en su mayoría anteriores al año 2010, en las recomendaciones del JCS Joint Working Group, 2014¹⁹, Research Committee of the Japanese Society of Pediatric Cardiology et al., 2014²⁰, y de Newburger et al., 2004²³. No obstante, estas últimas recomendaciones han sido actualizadas por la AHA¹⁰</p>

Tabla 1. Resumen de los estudios incluidos (continuación)			
Autor, año	Objetivo de los autores	Principales resultados/Conclusiones de los autores	Comentarios
REVISIONES SISTEMÁTICAS			
Phuong et al., 2017²⁴	Analizar la relación temporal entre inmunización mediante vacunación, independientemente del tipo de vacuna, y enfermedad de Kawasaki	<ul style="list-style-type: none"> Se sugiere una relación temporal entre inmunización y enfermedad de Kawasaki, no obstante, se precisan más estudios que corroboren que existe un mayor riesgo o que existe una asociación causal Se precisa una definición estandarizada de casos de enfermedad de Kawasaki puesto que aumentaría la confianza en los resultados y agregaría valor a los estudios futuros de seguridad en vacunas pre- y postcomercialización 	Revisión sistemática con limitaciones metodológicas y sin evaluación de la calidad de los estudios incluidos Los autores consideraron que la evidencia científica disponible es limitada
Patel et al., 2015²⁵	Analizar las opciones de tratamiento para la enfermedad de Kawasaki inicial y refractaria, incluido el papel de los esteroides y otras terapias inmunosupresoras	<ul style="list-style-type: none"> El papel de los esteroides en pacientes de alto riesgo no japoneses no está claro, y uno de los grandes desafíos la identificación temprana de pacientes con alto riesgo de desarrollar anomalías en las arterias coronarias Hay evidencia limitada en el tratamiento con otros agentes inmunosupresores que deben reservarse para pacientes que no responden a dos dosis de inmunoglobulina intravenosa Aunque los avances recientes en la investigación han ampliado la comprensión de la epidemiología, la susceptibilidad genética y la patogénesis de la enfermedad de Kawasaki, la etiología de la enfermedad de Kawasaki no está aún clara. La investigación en curso ayudará a determinar una patogénesis más precisa y puede ayudar en el desarrollo de una prueba diagnóstica que actúe como patrón de referencia, así como en la identificación de nuevos objetivos para intervenciones más precisas 	Revisión de la literatura con limitaciones metodológica Solo utiliza una base de datos para realizar la búsqueda bibliográfica y no evalúa la calidad de los estudios incluidos Se centra exclusivamente en el tratamiento inicial, refractario y en la prevención y tratamiento de trombosis en pacientes con enfermedad coronaria

Tabla 1. Resumen de los estudios incluidos (continuación)			
Autor, año	Objetivo de los autores	Principales resultados/Conclusiones de los autores	Comentarios
METANÁLISIS Wardle et al., 2017 ⁶⁸	<p>Evaluar el impacto del uso de corticosteroides sobre la incidencia de lesiones de las arterias coronarias en la enfermedad de Kawasaki como primera línea o segunda línea de tratamiento</p> <p>Los objetivos secundarios incluyen efecto de los corticosteroides sobre la mortalidad, el tiempo necesario para normalizar los parámetros de laboratorio, la duración de los síntomas agudos (como fiebre), el impacto a largo plazo del uso de corticosteroides y la evaluación de su seguridad en enfermedad de Kawasaki y su eficacia en los subgrupos de población relevantes</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Hay evidencia de calidad moderada que muestra que el uso de corticosteroides en la fase aguda de la enfermedad de Kawasaki puede asociarse con una mejora en las anomalías de las arterias coronarias [odds ratio (OR): 0,29, intervalo de confianza (IC) del 95 %: 0,18 – 0,46], una menor duración de la estancia hospitalaria (diferencia de medias: -1,41 días, IC del 95 %: -2,36 a -0,46) y una menor duración de los síntomas clínicos como la fiebre (diferencia de medias: -1,65 días, IC del 95 %: -3,31 a 0,00) • Hay evidencia de calidad alta que muestra una reducción en los niveles de los marcadores inflamatorios con el uso de corticosteroides. No hay datos suficientes disponibles con respecto a la incidencia de efectos adversos, mortalidad y morbilidad coronaria a largo plazo (> 1 año) atribuibles a los corticosteroides • Ciertos grupos, incluidos aquellos con población asiática, aquellos con puntuaciones de riesgo más altos, y aquellos que reciben un tratamiento con corticosteroides más prolongado pueden tener un mayor beneficio con el uso de corticosteroides, especialmente en la disminución del porcentaje de problemas cardíacos, pero se necesitan más estudios que avalen esta afirmación • La evidencia presentada en esta revisión sugiere se debe considerar el tratamiento con un largo ciclo de corticosteroides en todos los niños diagnosticados con enfermedad de Kawasaki, hasta que se realicen más estudios 	<p>Revisión sistemática con metanálisis en la que los autores consideraron que la evidencia científica disponible fue limitada, pero relevante</p> <p>La principal ventaja que presenta esta revisión sistemática es el método empleado para su elaboración, de alta calidad metodológica, siguiendo el sistema GRADE. No hubo limitaciones en la búsqueda y estarevisión siguió el protocolo predefinido siguiendo las pautas Cochrane</p>

Tabla 1. Resumen de los estudios incluidos (continuación)			
Autor, año	Objetivo de los autores	Principales resultados/Conclusiones de los autores	Comentarios
METANÁLISIS Yang et al., 2017^c	Resumir la efectividad y seguridad de los corticosteroides para prevenir las lesiones arteriales coronarias en la enfermedad de Kawasaki, tanto como tratamiento inicial como de rescate	<ul style="list-style-type: none"> • Hubo una reducción significativa en la incidencia de lesiones de la arteria coronaria con el uso de corticosteroides con una <i>odds ratio</i> combinada de 0.724 (IC del 95 %: 0.571 – 0.917; p: 0.01) que sin el uso de corticosteroides • En general, se observó un efecto mayor en el paciente que recibió corticosteroides como terapia primaria (OR: 0.39; IC del 95 %: 0.27 a 0.56 en el modelo de efectos fijos) que aquellos que recibieron corticosteroides como terapia de rescate • La reducción del riesgo fue estadísticamente significativa en los grupos japoneses (OR: 0.56; IC del 95 %: 0.42-0.75 en el modelo de efectos fijos) pero no significativa en los grupos no japoneses (OR: 1.45, IC del 95 %: 0.91-2.30 en el modelo de efectos fijos) 	<p>Revisión sistemática con metanálisis actualizada y con rigor metodológico</p> <p>El principal problema del metanálisis es que existe una discrepancia en los criterios de diagnóstico de la enfermedad de Kawasaki en sí misma y los criterios de diagnóstico de lesiones de las arterias coronarias por ecocardiografía entre Japón y el mundo occidental. Los criterios de diagnóstico de lesiones de las arterias coronarias en Japón usan valor absoluto en lugar de puntuaciones Z, y las diferencias entre estudios en el punto de corte de las puntuaciones Z puede causar inconsistencia entre los estudios</p> <p>La mayoría de los estudios del metanálisis (15 de 19) se realizaron en Japón, por lo que hay que ser muy cautelosos al extrapolar los resultados a otros grupos poblacionales</p>

Tabla 1. Resumen de los estudios incluidos (continuación)			
Autor, año	Objetivo de los autores	Principales resultados/Conclusiones de los autores	Comentarios
METANÁLISIS Xie et al., 2017²⁸	Análisis de la base genética de la enfermedad de Kawasaki	<ul style="list-style-type: none"> 62 genes pueden estar correlacionados con la susceptibilidad a enfermedad de Kawasaki, y 47 genes pueden estar asociados con la incidencia de lesiones de las arterias coronarias en enfermedad de Kawasaki En el metanálisis se investigaron un total de 53 polimorfismos en 34 genes para analizar el papel de los factores genéticos en la enfermedad de Kawasaki. De estos, 23 polimorfismos genéticos se correlacionaron significativamente con la susceptibilidad de presentar la enfermedad de Kawasaki, y 10 se encontraron significativamente asociados con la incidencia de lesiones de las arterias coronarias en enfermedad de Kawasaki En conclusión, nuestros hallazgos indican que los polimorfismos genéticos de <i>ACE</i>, <i>BLK</i>, <i>CASP3</i>, <i>CD40</i>, <i>FCGR2A</i>, <i>FGF</i>, <i>HLA-E</i>, <i>IL1A</i>, <i>IL6</i>, <i>ITPKC</i>, <i>LTA</i>, <i>MPO</i>, <i>PDI</i>, <i>SIMAD3</i>, <i>CCL17</i> y <i>TNF</i> pueden afectar la susceptibilidad de la enfermedad de Kawasaki. Además, las variaciones genéticas en <i>BTNL2</i>, <i>CASP3</i>, <i>FCGR2A</i>, <i>FGF23</i>, <i>FGF</i>, <i>GRIN3A</i>, <i>HLA-E</i>, <i>IL10</i>, <i>ITPKC</i> y <i>TGFBR2</i> pueden servir como biomarcadores de lesiones de las arterias coronarias en la enfermedad de Kawasaki 	Los resultados obtenidos en esta revisión sistemática con metanálisis deben interpretarse con precaución. En primer lugar, los estudios de asociación genética con la enfermedad de Kawasaki aun se encuentran en una etapa inicial, y los estudios con población distinta a asiática son muy escasos, lo que dificulta la generalización de los resultados a una población más amplia. En segundo lugar, los resultados no se pudieron ajustar por factores de confusión, como la edad y el sexo, que podrían afectar la validez de los resultados. En tercer lugar, las asociaciones entre ciertos polimorfismos genéticos y enfermedad de Kawasaki también pueden modificarse mediante las interacciones gen-gen y gen-medioambiente, sin embargo, no se analizaron los efectos de estas interacciones debido a la falta de datos relevantes

Tabla 1. Resumen de los estudios incluidos (continuación)			
Autor, año	Objetivo de los autores	Principales resultados/Conclusiones de los autores	Comentarios
METANÁLISIS			
Chen <i>et al.</i> , 2016 ²⁹	Evaluar la eficacia y seguridad de la terapia con corticosteroides en la enfermedad de Kawasaki	<ul style="list-style-type: none"> La utilización de corticoides se asoció a una importante reducción del riesgo de anomalías arteriales coronarias [odds ratio (OR): 0,424; intervalo de confianza del 95 %: 0,270 – 0,665], especialmente si el tratamiento fue inicial (OR 0,320; IC del 95 %: 0,183 – 0,560) El metanálisis de eventos adversos no mostró diferencias significativas entre los 2 grupos (8 % en el grupo de corticosteroides frente a 7,7 % en el grupo de inmunoglobulina intravenosa, OR: 1,312; IC del 95 %: 0,494 – 3,485; $p = 0,69$) El uso precoz de corticoides asociados a inmunoglobulinas intravenosas en la enfermedad de Kawasaki parece disminuir el riesgo de sufrir complicaciones coronarias La estrategia del tratamiento con corticosteroides también se asoció con una resolución más rápida de la fiebre 	<p>Esta revisión sistemática con metanálisis es una actualización de la previa de Chen <i>et al.</i>, (2013)³⁰. Los autores han intentado controlar las variables relevantes mediante análisis de sensibilidad y metarregión de los posibles factores de confusión, lo que aumenta la confianza en las estimaciones del efecto de la intervención. No obstante, hay un potencial sesgo que no se ha podido controlar por completo debido a las características intrínsecas de los estudios incluidos. La mayoría de los estudios incluidos se realizaron en Japón, donde, además, la alta conciencia sobre la enfermedad de Kawasaki puede conducir a un tratamiento más temprano que en otros países</p> <p>La selección de corticosteroides, así como la dosis y la duración del tratamiento no fueron homogéneas entre los estudios, y no fue posible realizar análisis de subgrupos debido al número limitado de estudios</p> <p>La evidencia actual del papel de los corticosteroides se basa principalmente en observaciones a corto plazo. Por lo tanto, se necesitan futuros estudios diseñados con un seguimiento a largo plazo para proporcionar más datos sobre la eficacia y, en particular, la evaluación de la seguridad</p>

Tabla 1. Resumen de los estudios incluidos (continuación)

Autor, año	Objetivo de los autores	Principales resultados/Conclusiones de los autores	Comentarios
<p>METANÁLISIS Chen et al., 2013³⁰</p>	<p>Establecer si la adición de corticoides al tratamiento habitual inicial con inmunoglobulina intravenosa en la enfermedad de Kawasaki es eficaz y segura para reducir lesiones coronarias.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • La terapia con corticoides más inmunoglobulina intravenosa frente al uso exclusivo de inmunoglobulina intravenosa tuvo un efecto global protector sobre las lesiones coronarias [odds ratio (OR): 0,30; intervalo de confianza del 95 %: de 0,20 a 0,46], efecto conservado al analizar diferentes diseños de estudio, inclusión de pacientes de riesgo alto, uso de corticoides intravenosos o de prednisona, enmascaramiento en el diagnóstico de lesiones coronarias y seguimiento mayor de cuatro semanas. Los eventos adversos en ambos grupos fueron escasos (< 1 %), sin diferencias significativas • Añadir corticoides al tratamiento inicial con inmunoglobulina intravenosa se asoció con una menor aparición de lesiones coronarias y fue seguro 	<p>El trabajo evaluó la validez metodológica de los ensayos incluidos puntuando el tipo de diseño, la explicación de los criterios diagnósticos de enfermedad de Kawasaki, la evaluación enmascarada de lesiones coronarias y la duración del seguimiento, así como la heterogeneidad global del metanálisis (con el índice I², que tuvo un valor moderado). Además, analizó posibles factores de confusión sobre el efecto de los corticoides con un estudio de sensibilidad</p> <p>La posibilidad de patrones distintos de la enfermedad de Kawasaki en poblaciones de Japón, Europa y EE. UU., y la incertidumbre existente sobre los regímenes y el momento de administración de los corticoides, limitarían la validez de los resultados. La mayoría de los pacientes incluidos en los estudios son japoneses lo que podría provocar un efecto confusor</p>

Tabla 1. Resumen de los estudios incluidos (continuación)			
Autor, año	Objetivo de los autores	Principales resultados/Conclusiones de los autores	Comentarios
DOCUMENTO DE CONSENSO			
Sociedad Argentina de Pediatría et al., 2016³¹	Elaborar un consenso basado en literatura sobre el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad de Kawasaki	<ul style="list-style-type: none"> • Los avances en las técnicas de imágenes y estudios de función miocárdica han posibilitado la mejor caracterización del compromiso coronario y pueden ser útiles para identificar a pacientes con estenosis progresiva • La gammaglobulina endovenosa y el ácidoacetilsalicílico representan la terapia de primera línea, y se reserva la utilización de una segunda infusión de gammaglobulina endovenosa y corticoides para los pacientes no respondedores. Los pacientes considerados refractarios han mostrado una respuesta exitosa con la utilización de agentes biológicos • El manejo a largo plazo debe ser delineado de acuerdo con el grado de afectación coronaria, en forma multidisciplinaria 	<p>Consenso auspiciado por la Sociedad Argentina de Pediatría y la Sociedad Argentina de Cardiología</p> <p>Para realizar las recomendaciones se han basado principalmente en estudios primarios y alguna revisión sistemática. Solo han consultado las directrices de la <i>American Heart Association</i> de 2004.²³</p>

Tabla 1. Resumen de los estudios incluidos (continuación)

Autor, año	Objetivo de los autores	Principales resultados/Conclusiones de los autores	Comentarios
POSICIONAMIENTOS O DIRECTRICES DE SOCIEDADES CIENTÍFICAS			
McCrindle <i>et al.</i> , 2017 ¹⁰	Proporcionar recomendaciones para el diagnóstico, tratamiento agudo y manejo a largo plazo en la enfermedad de Kawasaki	<ul style="list-style-type: none"> • Aunque la inmunoglobulina intravenosa es la base del tratamiento inicial, se discute el papel de la terapia primaria adicional en pacientes seleccionados. Aproximadamente del 10 % al 20 % de los pacientes no responden a la inmunoglobulina intravenosa inicial, y se proporcionan recomendaciones para terapias adicionales • El manejo inicial de las alteraciones de las arterias coronarias en evolución es esencial, lo que exige una mayor frecuencia de evaluaciones y una intensificación de la tromboprotaxis • La estratificación del riesgo para el tratamiento a largo plazo se basa principalmente en el diámetro luminal máximo de las arterias coronarias convertidas a puntuaciones Z ajustada con el área de superficie corporal, en la afectación máxima coronaria pasada y la actual, y en incorporar la presencia de características adicionales distintas de las dimensiones lumenales de las arterias coronarias • Los pacientes con aneurismas requieren un seguimiento cardiológico continuo e ininterrumpido • La única recomendación con el grado más alto de evidencia (grado A) fue: <ul style="list-style-type: none"> ○ Los pacientes con criterios completos de enfermedad de Kawasaki y aquellos que cumplen los criterios para considerarse incompletos deben tratarse con inmunoglobulina intravenosa a dosis altas (2 g/kg administrados como infusión intravenosa única) dentro de los 10 días del inicio de la enfermedad, pero tan pronto como sea posible después del diagnóstico (Clase I: Nivel de evidencia A) 	<p>Posicionamiento de la <i>American Heart Association</i> muy detallado sobre el diagnóstico y sobre todo el tratamiento C en la fase aguda y el seguimiento</p> <p>Detalla la estratificación del riesgo para implementar un tratamiento a largo plazo</p> <p>Se siguió la metodología de la <i>American College of Cardiology/AHA Task Forces</i> sobre directrices</p>

Tabla 1. Resumen de los estudios incluidos (continuación)			
Autor, año	Objetivo de los autores	Principales resultados/Conclusiones de los autores	Comentarios
Research Committee of the Japanese Society of Pediatric Cardiology et al., 2014⁶	Establecer pautas clínicas prácticas que contribuyan al diagnóstico y tratamiento apropiado de la enfermedad de Kawasaki	<p>POSICIONAMIENTOS O DIRECTRICES DE SOCIEDADES CIENTÍFICAS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Las recomendaciones con un grado más alto (A y B) y basadas en la eficacia han sido: <ul style="list-style-type: none"> ○ Tratamiento de inmunoglobulina intravenosa como primera línea: clase Ia, grado A ○ Tratamiento inicial con inmunoglobulina intravenosa más aspirina: clase Ia, grado A ○ Tratamiento adicional con inmunoglobulina intravenosa en pacientes con resistencia a inmunoglobulina intravenosa: clase III, grado B ○ Terapia combinada con inmunoglobulina intravenosa y esterooides como tratamiento de primera línea para pacientes con sospecha de resistencia a inmunoglobulina intravenosa: clase Ib, grado B ○ Tratamiento inicial de inmunoglobulina intravenosa más metilprednisolona intravenosa para pacientes con sospecha de resistencia a inmunoglobulina intravenosa: clase Ib, grado B ○ Uso de metilprednisolona intravenosa de segunda línea para pacientes resistentes a inmunoglobulina intravenosa: clase Ib, grado B ○ Tratamiento inicial de inmunoglobulina intravenosa más prednisolona para pacientes con sospecha de resistencia a inmunoglobulina intravenosa: clase Ib, grado B ○ Tratamiento de primera línea con inmunoglobulina intravenosa más ulinastatina: clase IIa, grado B 	<p>Posicionamiento de la Sociedad Japonesa de Cardiología Pediátrica. Recoge recomendaciones con su Nivel de evidencia y grado</p> <p>Las distintas opciones terapéuticas aparecen con su propósito, mecanismo de acción, indicaciones, dosis, efectividad, efectos adversos y nivel de evidencia</p> <p>En el apartado de metodología no aparecen las bases de datos consultadas, ni los años, ni si hubo limitaciones por idioma</p>

Tabla 1. Resumen de los estudios incluidos (continuación)			
Autor, año	Objetivo de los autores	Principales resultados/Conclusiones de los autores	Comentarios
POSICIONAMIENTOS O DIRECTRICES DE SOCIEDADES CIENTÍFICAS			
JCS Joint Working Group, 2014 ¹⁹	Establecer pautas sobre el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las secuelas cardiovasculares de la enfermedad de Kawasaki durante la infancia, adolescencia y edad adulta	<ul style="list-style-type: none"> • El diagnóstico de la enfermedad de Kawasaki se realiza de acuerdo con las pautas de "Diagnostic Guidelines of Kawasaki Disease (MCLS: Infantile Acute Febrile Mucocutaneous Lymph Node Syndrome)"²² • El objetivo principal del tratamiento en la enfermedad de Kawasaki es disminuir la frecuencia y gravedad del dolor torácico, prevenir accidentes cardíacos y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Los fármacos utilizados para este fin incluyen fármacos antiplaquetarios, anticoagulantes, bloqueantes de los canales de calcio, nitratos, β-bloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueantes del receptor de la angiotensina II y estatinas • Para los pacientes que no responden a la farmacoterapia, las lesiones estenóticas progresen y no se puede controlar el riesgo de trombosis, el tratamiento no farmacológico como la intervención coronaria percutánea y la cirugía de revascularización cardíaca se debe considerar de una manera proactiva 	Aunque las presentes directrices se basan en principio en la evidencia disponible, el diagnóstico y el tratamiento de las secuelas cardiovasculares en la enfermedad de Kawasaki a menudo se basan en estudios de casos

Tabla 1. Resumen de los estudios incluidos (continuación)			
Autor, año	Objetivo de los autores	Principales resultados/Conclusiones de los autores	Comentarios
PROTOCOLO DE SOCIEDAD CIENTÍFICA			
Bou, 2014³³	Elaborar un protocolo de actuación para la enfermedad de Kawasaki	<ul style="list-style-type: none"> El diagnóstico de la enfermedad de Kawasaki requiere la presencia de fiebre de cinco o más días de evolución y, al menos, cuatro de los siguientes cinco criterios clínicos: cambios en extremidades, exantema polimorfo, inyección conjuntival bilateral, cambios en labios y mucosa oral y adenopatía cervical La gammaglobulina es el tratamiento farmacológico de primera línea ya que es altamente eficaz en la reducción de los síntomas clínicos y el desarrollo de aneurismas coronarios 	<p>Protocolo de actuación de la Asociación Española de Pediatría en el que se describen brevemente las actuaciones diagnósticas y terapéuticas</p> <p>El estudio más reciente incluido data del año 2008 (6 años hasta la publicación del protocolo), por lo que en estos casi 10 años han aparecido nuevos estudios que pueden haber cambiado la práctica clínica</p>

Discusión

La enfermedad de Kawasaki se manifiesta con una constelación de signos y síntomas clínicos sobre todo en la primera infancia ya que el 80 % de los casos ocurre entre las edades de 6 meses y 5 años con una edad mediana de 2 a 3 años³⁴. Aunque es menos común, los lactantes menores de 6 meses de edad y los adolescentes pueden presentar la enfermedad; sin embargo, el diagnóstico y el tratamiento pueden retrasarse debido a la ausencia de signos y síntomas típicos. Si no se trata, aproximadamente 20 – 25 % de los niños desarrollan aneurismas de las arterias coronarias que pueden llevar al infarto de miocardio y muerte. El pico de mortalidad por vasculitis coronaria y aneurismas es de 15 a 45 días después del inicio de la fiebre y es un resultado de un proceso inflamatorio intenso y un estado de hipercoagulabilidad. Sin embargo, ha habido casos de muerte súbita por infarto de miocardio meses después o incluso años después de la enfermedad de Kawasaki en adultos jóvenes atribuidos a la enfermedad no tratada en la infancia²⁵. Nos encontramos, por tanto, ante un paciente complejo con una situación de demanda creciente de servicios asistenciales³⁵.

Aunque la inmunoglobulina intravenosa es la base del tratamiento inicial, el papel de la terapia adicional en pacientes seleccionados sigue siendo actualmente un tema controvertido¹⁰.

El manejo clínico de los pacientes y la utilización de los procedimientos diagnósticos o terapéuticos puede llegar a variar de forma considerable entre países, entre distintas zonas geográficas de un mismo país, e incluso entre centros o médicos de la misma zona. Una forma de disminuir esta variabilidad, garantizando, a su vez, la calidad asistencial es la utilización de estándares. En los últimos años, en distintos países se han desarrollado iniciativas para la elaboración de estándares de calidad en pediatría^{36,37}. En España, también se han desarrollado estándares de calidad para la práctica de distintas especialidades^{38,39}, entre ellas pediatría⁴⁰⁻⁴². En este contexto se podrían desarrollar un protocolo clínico que describa el conjunto de procedimientos necesarios para la atención de pacientes con enfermedad de Kawasaki.

Para abordar este propósito se podría emplear metodología de consenso, por ejemplo, la técnica Delphi, con expertos en el tema del territorio nacional.

La técnica Delphi fue desarrollada en los Estados Unidos por la RAND Corporation para hacer previsiones sobre temas militares después de la II Guerra Mundial. Posteriormente se ha utilizado en muy diversas aplicaciones en todos los campos de la ciencia, no sólo para la realización de predicciones, sino también para el establecimiento de prioridades, formulación de estrategias o elaboración de estándares. El objetivo de esta técnica es mejorar los juicios y pronósticos sobre temas en los que existe incertidumbre, mediante la opinión de expertos. Se basa en la idea de que el grado de consenso obtenido entre un grupo de expertos que conozcan bien el tema a estudiar da una idea muy aproximada de la dimensión real de ese tema⁴³. Aunque no se comunican entre ellos, los expertos que componen el grupo Delphi influyen sobre la información emitida por los otros participantes, este proceso de retroalimentación manteniendo el anonimato de las respuestas es una de las fortalezas del método Delphi para establecer estándares.

En definitiva, se propone elaborar un protocolo de atención que contribuya a mejorar la calidad asistencial de los pacientes con enfermedad de Kawasaki, mediante el establecimiento de pautas de atención consensuadas y homogéneas para el Sistema Nacional de Salud.

Referencias bibliográficas

1. Kawasaki T. Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children. *Arerugi*. 1967;16:178-222.
2. Badoe EV, Neequaye J, Oliver-Commey JO, Amoah J, Osafo A, Aryee I, et al. Kawasaki disease in Ghana: case reports from Korle Bu teaching hospital. *Ghana Med J*. 2011;45:38-42.
3. Chahal N, Somji Z, Manlhiot C, Clarizia NA, Ashley J, Yeung RS, et al. Rate, associated factors and outcomes of recurrence of Kawasaki disease in Ontario, Canada. *Pediatr Int*. 2012;54:383-7.
4. Du ZD, Zhao D, Du J, Zhang YL, Lin Y, Liu C, et al. Epidemiologic study on Kawasaki disease in Beijing from 2000 through 2004. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26:449-51.
5. Shoham AB, Haklai Z, Dor M, Bar-Meir M. Rheumatic fever and Kawasaki disease among children in Israel. *Harefuah*. 2014;153:709-12,754,753.
6. Sudo D, Nakamura Y. Nationwide surveys show that the incidence of recurrent Kawasaki disease in Japan has hardly changed over the last 30 years. *Acta Paediatr*. 2017;106:796-800.
7. Prieto Tato LM, Cuesta Rubio MT, Guillén Martín S, Ruiz Jiménez M, Cortés Coto MT, Rubio Gribble B, et al. Kawasaki disease: Diagnosis and treatment. *An Pediatr (Barc)*. 2010;73:25-30.
8. Uehara R, Belay ED. Epidemiology of Kawasaki disease in Asia, Europe, and the United States. *J Epidemiol*. 2012;22:79-85.
9. Dietz SM, van Stijn D, Burgner D, Levin M, Kuipers IM, Hutten BA, et al. Dissecting Kawasaki disease: a state-of-the-art review. *Eur J Pediatr*. 2017;176:995-1009.
10. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135:e927-99.
11. Minich LL, Sleeper LA, Atz AM, McCrindle BW, Lu M, Colan SD, et al. Delayed diagnosis of Kawasaki disease: what are the risk factors? *Pediatrics*. 2007;120:e1434-40.

12. Parthasarathy P, Agarwal A, Chawla K, Tofighi T, Mondal TK. Upcoming biomarkers for the diagnosis of Kawasaki disease: A review. *Clin Biochem.* 2015;48:1188-94.
13. Hao S, Jin B, Tan Z, Li Z, Ji J, Hu G, et al. A Classification Tool for Differentiation of Kawasaki Disease from Other Febrile Illnesses. *J Pediatr.* 2016;176:114-20.
14. Ling XB, Kanegaye JT, Ji J, Peng S, Sato Y, Tremoulet A, et al. Point-of-care differentiation of Kawasaki disease from other febrile illnesses. *J Pediatr.* 2013;162:183-8.
15. Burns JC, Cayan DR, Tong G, Bainto EV, Turner CL, Shike H, et al. Seasonality and temporal clustering of Kawasaki syndrome. *Epidemiology.* 2005;16:220-5.
16. Kao AS, Getis A, Brodine S, Burns JC. Spatial and temporal clustering of Kawasaki syndrome cases. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27:981-5.
17. Baumer JH, Love SJ, Gupta A, Haines LC, Maconochie I, Dua JS. Salicylate for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(4):CD004175.
18. Burns JC, Franco A. The immunomodulatory effects of intravenous immunoglobulin therapy in Kawasaki disease. *Expert Rev Clin Immunol.* 2015;11:819-25.
19. JCS Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and management of cardiovascular sequelae in Kawasaki disease (JCS 2013). Digest version. *Circ J.* 2014;78:2521-62.
20. Research Committee of the Japanese Society of Pediatric Cardiology; Cardiac Surgery Committee for Development of Guidelines for Medical Treatment of Acute Kawasaki Disease. 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). *Pediatr Int.* 2014;56:135-58.
21. IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de la inmunoglobulina intravenosa en el tratamiento inicial de pacientes con enfermedad de Kawasaki en la fase aguda. Informe n° 052- SDEPFYOTS-DETS IETSI-2016. Lima (Perú): 2016.
22. Instituto Mexicano del Seguro Social. Guía de Práctica Clínica Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad de Kawasaki. (Síndrome Mucocutáneo Linfonodular). México: Instituto Mexicano Del Seguro Social; 2015.

23. 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. *Circulation*. 2004;110:2747-71.
24. Phuong L, Bonetto C, Buttery J, Brauchli Pernus Y, Chandler R, Felicetti P, et al. Kawasaki disease and immunisation: A systematic review. *Vaccine*. 2017; 35:1770-9.
25. Patel RM, Shulman ST. Kawasaki disease: a comprehensive review of treatment options. *J Clin Pharm Ther*. 2015;40:620-5.
26. Wardle AJ, Connolly GM, Seager MJ, Tulloh RM. Corticosteroids for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1:CD011188.
27. Yang TJ, Lin MT, Lu CY, Chen JM, Lee PI, Huang LM, et al. The prevention of coronary arterial abnormalities in Kawasaki disease: A meta-analysis of the corticosteroid effectiveness. *J Microbiol Immunol Infect*. 2017. pii: S1684-1182(17)30195-0.
28. Xie X, Shi X, Liu M. The Roles of Genetic Factors in Kawasaki Disease: A Systematic Review and Meta-analysis of Genetic Association Studies. *Pediatr Cardiol*. 2018; 39:207-25.
29. Chen S, Dong Y, Kiuchi MG, Wang J, Li R, Ling Z, et al. Coronary Artery Complication in Kawasaki Disease and the Importance of Early Intervention: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2016;170:1156-63.
30. Chen S, Dong Y, Yin Y, Krucoff MW. Intravenous immunoglobulin plus corticosteroid to prevent coronary artery abnormalities in Kawasaki disease: a meta-analysis. *Heart*. 2013;99:76-82.
31. Sociedad Argentina de Pediatría; Sociedad Argentina de Cardiología. Enfermedad de Kawasaki: consenso interdisciplinario e intersociedades (guía práctica clínica). *Arch Argent Pediatr*. 2016;114:385-90.
32. Kawasaki Disease Study Group of the Ministry of Health, Labour and Welfare. Guidelines for the Diagnosis of Kawasaki Disease (MCLS, infantile acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome), fifth revision. *J Jpn Pediatr Soc*. 2002; 106:836-7.
33. Bou R. Enfermedad de Kawasaki. *Protoc Diagn Ter Pediatr*. 2014;1:117-29.
34. Holman RC, Belay ED, Christensen KY, Folkema AM, Steiner CA, Schonberger LB. Hospitalizations for Kawasaki syndrome among children in the United States, 1997-2007. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29:483-8.

35. Álvarez Caro F, Gómez Farpón A, García González M, Taborga Díaz E, Álvarez Berciano F, Rodríguez Suárez J, et al. Manejo y características de la fiebre de origen desconocido en pediatría. *Acta Pediatr Esp.* 2007;65:496-503.
36. British Thoracic Society. Quality Standards for the Respiratory Management of Children with Neuromuscular Weakness. *British Thoracic Society Reports*, 2014;6(1).
37. Department of Health, Western Australia. Framework for the care of neonates in Western Australia. Perth: Health Networks Branch, Department of Health, Western Australia; 2009.
38. Ministerio de Sanidad y Política Social. Unidad de Cuidados Intensivos. Estándares y recomendaciones. Madrid: Ministerio de Sanidad y Política Social; 2010.
39. Muñoz Fernández S, Lázaro y De Mercado P, Alegre López J, Almodóvar González R, Alonso Ruiz A, Ballina García FJ, et al. Estándares de calidad asistencial para las consultas de enfermería en reumatología. *Reumatol Clin.* 2013;9:206-15.
40. García del Río M, Sánchez Luna M, Doménech Martínez E, Izquierdo Macián I, López Herrera M, Losada Martínez, et al. Revisión de los estándares y recomendaciones para el diseño de una unidad de neonatología. *An Pediatr (Barc).* 2007;67:594-602.
41. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Unidades de Neonatología. Estándares y recomendaciones de calidad. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2014.
42. Soler-Palacín P, Provencs AC, Martín-Nalda A, Espiau M, Fernández-Polo A, Figueras C. Indicadores de calidad asistencial para la atención de personas que viven con el virus de la inmunodeficiencia humana, adaptados a la edad pediátrica. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014;32:160-9.
43. Pineault R, Daveluy C. La Planificación Sanitaria. Conceptos, métodos, estrategias. Barcelona: Masson; 1987.
44. Oates-Whitehead RM, Baumer JH, Haines L, Love S, Maconochie IK, Gupta A, et al. Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(4):CD004000.
45. American Academy of Pediatrics- Committee on Infectious Diseases. Red Book Online. [Electronic Resource]: Elk Grove, IL: American Academy of Pediatrics; 1994.
46. Centers of Disease Control and Prevention (CDC). Case Definition- Kawasaki Disease [Internet]. Clifton Road Atlanta: CDC; 2013 [actualizado 13 Dic 2013; citado 12 Dic 2017]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/kawasaki/case-definition.html>

47. Hua W, Izurieta HS, Slade B, Belay ED, Haber P, Tiernan R, et al. Kawasaki disease after vaccination: reports to the vaccine adverse event reporting system 1990-2007. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28:943-7.
48. Ikeda K, Kobayashi T, Inoue Y, Okada Y, Tomomasa T, Shinohara M, et al. Risk stratification and effectiveness of intravenous immunoglobulin plus prednisolone as the initial treatment of kawasaki disease. *Eur J Pediatr.* 2006;165(Suppl 1):38-9.
49. Kobayashi T, Saji T, Otani T, Takeuchi K, Nakamura T, Arakawa H, et al. RAISE study group investigators. Efficacy of immunoglobulin plus prednisolone for prevention of coronary artery abnormalities in severe Kawasaki disease (RAISE study): a randomised, open-label, blinded-endpoints trial. *Lancet.* 2012;379:1613-20.
50. Newburger JW, Sleeper LA, McCrindle BW, Minich LL, Gersony W, Vetter VL, et al. Pediatric Heart Network Investigators. Randomized trial of pulsed corticosteroid therapy for primary treatment of Kawasaki disease. *N Engl J Med.* 2007;356:663-75.
51. Ayusawa M, Sonobe T, Uemura S, Ogawa S, Nakamura Y, Kiyosawa N, et al. Revision of diagnostic guidelines for Kawasaki disease (the 5th revised edition). *Pediatr Int.* 2005;47:232-4.
52. JCS Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and management of cardiovascular sequelae in Kawasaki disease (JCS 2003). Digest version. *Circ J* 2003;67(Suppl IV): 1111-74.
53. JCS Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and management of cardiovascular sequelae in Kawasaki disease (JCS 2008). Digest version. *Circ J.* 2010;74:1989-2020.

Anexo

A continuación, se describen con más detalle los documentos incluidos y resumidos anteriormente en la Tabla 1, ordenados por tipo de estudio y por orden cronológico, comenzando por el más reciente.

Informe de Evaluación De Tecnologías Sanitarias

1. Eficacia y seguridad de la inmunoglobulina intravenosa en el tratamiento inicial de pacientes con enfermedad de Kawasaki en la fase aguda. (IETSI-EsSalud, 2016)²¹.

Este informe de evaluación de tecnologías sanitarias surge para dar respuesta a la eficacia y seguridad del tratamiento con inmunoglobulina intravenosa en pacientes menores de 18 años con enfermedad de Kawasaki activa. Para ello se realizó una búsqueda de la literatura utilizando los meta-buscadores: Trip Database, Pubmed-Medline y *Health Systems Evidence*. También se revisó la *Cochrane Library*, *The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRC)*, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)* y *Scottish Medicines Consortium (SMC)*. Esta búsqueda se completó en la página web de *clinicaltrials*, para así poder identificar ensayos clínicos en elaboración o que no se hubieran publicado aún, y así disminuir el riesgo de sesgo de publicación.

No se identificaron estudios que hayan comparado los efectos del tratamiento con inmunoglobulina con los de aspirina en pacientes con enfermedad de Kawasaki en fase aguda. En su lugar, se han evaluado los efectos de la inmunoglobulina intravenosa junto con la aspirina en varios ensayos clínicos aleatorizados y controlados; pero la evidencia es insuficiente y no concluyente respecto al beneficio que ofrece la aspirina al tratamiento con inmunoglobulina intravenosa.

Los resultados del metanálisis de la revisión sistemática Cochrane de Oates-Whitehead *et al.* (2003)⁴⁴ mostraron que respecto al tratamiento solo con aspirina, el tratamiento con inmunoglobulina intravenosa y aspirina redujo la aparición de anomalías de las arterias carótidas a los 30 días en aproximadamente un 26 % (rango del 39 al 10 %), pero sin cambios en la duración de la fiebre.

En cuanto a la seguridad de la inmunoglobulina intravenosa, generalmente la administración fue bien tolerada, informándose que los eventos adversos con inmunoglobulina intravenosa no se incrementaron respecto al uso solo de ácido acetilsalicílico. Solo se informó de una muerte en los estudios incluidos, aunque pocos estudios describieran explícitamente que estaban evaluando mortalidad.

A pesar de que la aspirina ha sido utilizada habitualmente en el tratamiento de la enfermedad de Kawasaki debido a su importante actividad antiinflamatoria y antiplaquetaria, el uso de ácido acetilsalicílico junto a inmunoglobulina intravenosa no se asoció con una disminución en la tasa de anormalidades de las arterias coronarias, respecto al tratamiento solo con inmunoglobulina. Por lo que no es aconsejable el uso solo de aspirina en el tratamiento o prevención de anormalidades de las carótidas en la enfermedad de Kawasaki.

Guía de Práctica Clínica

2. Guía de Práctica Clínica Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad de Kawasaki. (Síndrome Mucocutáneo Linfonodular). *(Instituto Mexicano del Seguro Social, 2015)*²².

Esta guía de práctica clínica se realizó con el fin de ayudar a los profesionales de salud en la toma de decisiones para el diagnóstico temprano y tratamiento oportuno, con base en la mejor evidencia científica disponible. Los objetivos fueron:

- Identificar de forma oportuna los datos clínicos de la enfermedad de Kawasaki.
- Proporcionar los criterios clínicos para realizar el diagnóstico oportuno.
- Realizar diagnóstico diferencial con otros padecimientos de similares características clínicas.
- Establecer los criterios para el inicio del tratamiento farmacológico en pacientes con enfermedad de Kawasaki.
- Identificar las complicaciones de forma temprana en este grupo de pacientes.
- Precisar los criterios de referencia a segundo y tercer nivel de atención médica.
- Establecer las recomendaciones para la vigilancia de pacientes con enfermedad de Kawasaki.

La población diana eran niños y niñas de 0 a 16 años. La guía está dirigida a médicos de familia, médicos generalistas, médicos de urgencias, pediatras, infectólogos pediatras, reumatólogos pediatras, dermatólogos y reumatólogos.

La guía se elaboró teniendo en cuenta la herramienta AGREE II. La búsqueda la literatura se realizó en sitios específicos de Guías de Práctica Clínica, la base de datos de la biblioteca Cochrane y PubMed. La búsqueda se limitó a estudios en humanos, documentos publicados durante los últimos 5 años, en idioma inglés y español. Se utilizó el (los) término(s): *Mucocutaneous Lymph Node Syndrome*, también se incluyeron los subencabezamientos (subheadings): *blood, complications, diagnosis, drug therapy, epidemiology, therapy ultrasonography*.

Las recomendaciones en cuanto al diagnóstico clínico fueron las siguientes:

1. Considerar el diagnóstico de enfermedad de Kawasaki ante la presencia de:
 - a. Fiebre persistente por 5 días o más.
 - b. Presencia de cuatro o más de los siguientes cinco criterios principales:
 - Cambios en extremidades:
 - En las primeras dos semanas: eritema en palmas y plantas, y edema de manos y pies.
 - Después de la segunda semana: descamación periungueal.
 - Exantema polimorfo.
 - Hiperemia conjuntival bulbar bilateral sin exudado.
 - Cambios en labios y cavidad oral: labios eritematosos y agrietados, lengua en frambuesa, hiperemia difusa de la mucosa oral y faríngea.
 - Linfadenopatía cervical mayor de 1,5 cm de diámetro, habitualmente unilateral.
 - c. Exclusión de otras enfermedades con características similares.

Los criterios pueden no encontrarse al inicio del padecimiento, se presentan, en la mayoría de los casos, en la segunda semana de la enfermedad.

1. Buscar intencionadamente otros signos y síntomas cardiovasculares y no cardiovasculares que pueden estar presentes en niñas/niños con enfermedad de Kawasaki, debido a que su presencia puede corroborar el diagnóstico y descartar otras posibles enfermedades.
2. Considerar el diagnóstico de enfermedad de Kawasaki en aquellos menores de 6 meses de edad y las/os adolescentes con criterios clínicos incompletos para el diagnóstico. Aunque los casos incompletos de enfermedad de Kawasaki pueden ocurrir en los otros grupos de edad en los que puede presentarse la enfermedad.

En cuanto a las pruebas diagnósticas, las recomendaciones fueron:

1. En todo paciente con sospecha de enfermedad de Kawasaki se recomienda realizar los siguientes estudios:
 - Citometría hemática completa con cuenta plaquetaria (esta última se sugiere repetir en dos semanas).
 - Velocidad de eritrosedimentación globular (VSG).
 - Proteína C reactiva (PCR).
 - Determinación de albúmina en suero.
 - Electrolitos séricos (en especial sodio).
 - Aspartato aminotransferasa (AST).
 - Alanina aminotransferasa (ALT).
 - Bilirrubinas.
2. Se recomienda realizar examen microscópico del sedimento urinario para la búsqueda de piuria. Evitar obtener la muestra por sondeo vesical y el uso de pruebas de laboratorio en tira reactiva para este fin.
3. Evitar la realización de forma rutinaria del estudio de líquido cefalorraquídeo para citoquímico o cultivo; se recomienda efectuarlo sólo en aquellos casos con sospecha de complicación infecciosa a nivel de sistema nervioso central.
4. Evitar la toma de muestra de líquido sinovial de las articulaciones inflamadas para estudio de citoquímico y cultivo, a menos de que se sospeche una complicación infecciosa.
5. Realizar un electrocardiograma inicial a todo paciente con sospecha de enfermedad de Kawasaki.
6. Realizar ecocardiograma transtorácico a todo paciente con sospecha de enfermedad de Kawasaki para detectar complicaciones cardíacas de forma temprana.
7. Se recomienda tomar radiografía de tórax como parte del estudio cardiológico integral de los pacientes con enfermedad de Kawasaki.

En cuanto al diagnóstico diferencial, las recomendaciones fueron:

1. Realizar diagnóstico diferencial de la enfermedad de Kawasaki principalmente, con las enfermedades exantemáticas (síndrome de choque tóxico, escarlatina, síndrome Stevens-Johnson, artritis idiopática juvenil sistémica y sarampión).
2. Considerar como diagnósticos diferenciales exantemas por enterovirus, escarlatina, síndrome de piel escaldada y Síndrome de Stevens-Johnson.

En cuanto al tratamiento farmacológico se recomendó:

1. En las/os pacientes con enfermedad de Kawasaki administrar: inmunoglobulina intravenosa a dosis de 2 gr/kg al realizarse el diagnóstico y preferentemente antes de los 10 días del padecimiento.
2. Se recomienda administrar inmunoglobulina intravenosa a dosis de 2 gr/kg, en las/os pacientes con más de 10 días de evolución, en las siguientes situaciones:
 - Persistencia de la fiebre.
 - Titulaciones altas de reactantes de fase aguda (proteína C reactiva o velocidad de sedimentación globular).
 - Presencia de aneurismas, detectados al momento del diagnóstico clínico.
3. Administrar inmunoglobulina intravenosa en infusión continua durante un período de 12 a 24 horas de la siguiente manera:
 - En la primera hora, vigilar signos vitales y datos de anafilaxia.
 - En caso de no presentar ninguna reacción adversa, continuar la infusión de 0,01 a 0,03 mg/kg/min.
4. Evitar el uso de esteroides de forma rutinaria en el tratamiento inicial de las/os pacientes con enfermedad de Kawasaki
Se recomienda considerar utilizar inmunoglobulina intravenosa más esteroide como tratamiento de primera línea en los casos en que se anticipe la posibilidad de resistencia a la inmunoglobulina intravenosa. El esquema recomendado en este grupo de pacientes es: 2 g/kg de inmunoglobulina intravenosa con metilprednisolona 30 mg/kg por día intravenosa por 3 días y continuar con prednisolona oral a 2 mg/kg por día.
5. En las/os pacientes con enfermedad de Kawasaki con resistencia al tratamiento inicial se recomienda una segunda dosis de inmunoglobulina intravenosa en dosis única de 1 gr/kg en infusión continua de 12 a 24 horas.
6. Se recomienda considerar el uso de esteroides en las/os pacientes con resistencia al tratamiento inicial, combinado con una segunda dosis de inmunoglobulina intravenosa. En este caso, se puede usar la metilprednisolona en pulsos de 30 mg/kg, una vez al día, hasta 3 días.
7. En las/os pacientes con enfermedad de Kawasaki refractaria al tratamiento se recomienda tratamiento complementario metilprednisolona a dosis de 30mg/kg/día por vía intravenosa en infusión de 2 a 3 horas, una vez al día por 3 días.

8. No es recomendable el uso de plasmaféresis, citotóxicos ni anticuerpos monoclonales en el tratamiento inicial de la enfermedad de Kawasaki.
9. En las/os pacientes con enfermedad de Kawasaki utilizar inmunoglobulina intravenosa más ácido acetilsalicílico, de la siguiente forma:
 - Dosis inicial de 80 a 100 mg/kg/día (en cuatro tomas) hasta 48 horas después de la remisión de la fiebre.
 - Después de la remisión de la fiebre; utilizar dosis de 3 a 5 mg/kg/día (en una sola toma) por 6 a 8 semanas.Las/os pacientes con alteraciones cardíacas deben recibirlo hasta que se resuelva el aneurisma o disminuya el riesgo de trombosis.
10. Se recomienda diferir de 6 a 11 meses la vacunación contra sarampión, parotiditis, rubeola y varicela en las/os pacientes que recibieron altas dosis de inmunoglobulina intravenosa.
11. Las/os pacientes que están recibiendo tratamiento con ácido acetyl salicílico por largo tiempo se recomienda la aplicación de vacuna contra influenza.
12. Evitar el uso de ibuprofeno en las/os pacientes con aneurismas coronarios que toman ácido acetilsalicílico, debido a sus efectos antiplaquetarios.
13. Se recomienda el uso de metilprednisolona en quienes existe persistencia de la fiebre y niveles altos de PCR y VSG posterior a la primera dosis de inmunoglobulina intravenosa.
14. En las/os pacientes con sospecha de resistencia a tratamiento inicial, se recomienda de primera línea el uso de inmunoglobulina intravenosa más prednisolona intravenosa a 2 mg/kg/día en tres dosis, después de la remisión de la fiebre se puede continuar por vía oral. Después de alcanzar valores de referencia de PCR se continúa por 5 días a 2 mg/kg/día; si remite la fiebre, se inicia descenso de esteroide de la siguiente manera:
 - 1 mg/kg/día durante 5 días.
 - 0,5 mg/kg/día por 5 días y suspender.
15. Los medicamentos alternos que podrían utilizar en las/os pacientes con enfermedad de Kawasaki refractaria son:
 - Metotrexato a dosis de 10 mg/m² subcutáneo, dosis semanal; hasta la desaparición de la fiebre.
 - Ciclosporina a dosis de 4 a 8 mg/kg/día.Al quinto día, verificar niveles séricos de ciclosporina, (rangos de referencia: 60 – 200 ng/ml).

El tiempo de administración es de 10 a 14 días o hasta alcanzar valores de referencia en PCR.

16. Actualmente, la evidencia que existe sobre infliximab en las/os pacientes con enfermedad de Kawasaki refractario, no está lo suficientemente sustentada, por lo que no se recomienda su uso generalizado.

En cuanto a las complicaciones, las recomendaciones fueron:

1. En las/os pacientes con enfermedad de Kawasaki se recomienda la búsqueda intencionada de complicaciones:
 - Aneurismas.
 - Estenosis y trombosis coronaria.
 - Isquemia e infarto miocárdico.

Y, por último, en cuanto a la vigilancia y seguimiento, las recomendaciones fueron:

1. Emplear la escala de estratificación de riesgo de isquemia miocárdica para programar el seguimiento.
2. En las/os pacientes con enfermedad de Kawasaki con clasificación de riesgo nivel I se recomienda:
 - No continuar el tratamiento con ácido acetilsalicílico después de 6 a 8 semanas.
 - No limitar la actividad física después de 6 a 8 semanas de la enfermedad.
 - Revisión cardiovascular cada 5 años.
 - No realizar angiografía coronaria.
3. En las/os pacientes con enfermedad de Kawasaki con una clasificación de riesgo nivel II se recomienda:
 - No continuar el tratamiento con ácido acetilsalicílico después de 6 a 8 semanas.
 - No limitar la actividad física después de 6 a 8 semanas de la enfermedad.
 - Revisión cardiológica cada 3 a 5 años.
 - No realizar angiografía coronaria.
4. En las/os pacientes con enfermedad de Kawasaki con una clasificación de riesgo nivel III se recomienda:
 - Terapia antiplaquetaria hasta la regresión del aneurisma.
 - No limitar la actividad física en los menores de 11 años.

- Limitar la actividad física en las y los niños de 11 años o más si tienen una prueba cardiovascular de isquemia con estrés positiva.
 - Evitar los deportes de contacto y de alto impacto.
 - Evaluación cardiológica anual con ecocardiograma y prueba cardiovascular de isquemia con estrés cada 2 años.
 - Realizar angiografía coronaria en quienes tengan evidencia de isquemia miocárdica.
5. Las/os pacientes adultos con antecedente de enfermedad de Kawasaki que presenta angina de pecho, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca o arritmia grave se recomienda una evaluación integral con procedimientos no invasivos de 3 a 4 veces al año y una angiografía coronaria, en caso de que se considere necesario.
 6. Las/os pacientes asintomáticos con aneurismas coronarios que persisten desde la infancia se recomienda cambios en el estilo de vida, tales como: llevar una dieta saludable, control de peso, evitar el tabaquismo y reducir el consumo de alcohol, así como controlar los niveles de glicemia, colesterol y triglicéridos.
 7. Las/os pacientes adultos con angina de pecho, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca o arritmia grave, se recomienda otorgar atención integral de manera similar a las/os pacientes asociados con etiologías distintas de la enfermedad de Kawasaki.
 8. Se recomienda en las pacientes embarazadas con antecedente de enfermedad de Kawasaki, realizar una valoración cardiológica durante el periodo de gestación y determinar la conducta terapéutica de acuerdo con los hallazgos encontrados.
 9. Las mujeres con disfunción cardíaca con fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) de 40 ~ < 50 %, se recomienda la monitorización continua durante el trabajo de parto.
 10. Se recomienda la realización de cesárea en embarazadas con antecedentes de enfermedad de Kawasaki y signos y síntomas de isquemia cardíaca.
 11. Las mujeres con lesiones del miocardio, disfunción cardíaca o isquemia de miocardio pueden desarrollar arritmias ventriculares durante el embarazo, se recomienda realizar un monitoreo con electrocardiograma Holter y ofrecer tratamiento en las que presenten taquicardia ventricular.
 12. Se recomienda el uso de warfarina en las/os pacientes con enfermedad de Kawasaki que presentan aneurismas medianos o gigantes, antecedente de infarto al miocardio y alto riesgo de trombosis.

La dosis es de 0,1 mg/kg/día, la cual se ajustará para mantener un *International normalized ratio* (INR) entre 2,0 a 2,5.

13. En las/os pacientes con enfermedad de Kawasaki y alto riesgo de trombosis, se recomienda el uso de la heparina no fraccionada de la siguiente forma:
 - Bolo: 50 U/kg.
 - Infusión: 20 U/kg por hora.

Realizar los ajustes en las dosis para mantener un Tiempo parcial de tromboplastina activada (TTPa) entre 60 a 85 segundos.

14. La heparina de bajo peso molecular en las/os pacientes con enfermedad de Kawasaki y alto riesgo de trombosis se recomienda:
 - a. Menores de 1 año
 - Tratamiento: 3mg/kg/día, dividido en 2 dosis.
 - Profilaxis: 1,5mg/kg/día, dividido en 2 dosis.
 - b. Niños y adolescentes
 - Tratamiento: 2mg/kg/día, dividido en 2 dosis.
 - Profilaxis: 1mg/kg/día, dividido en 2 dosis.

15. En las/os pacientes con infarto agudo al miocardio o presencia de aneurismas y trombos intra-saculares, se recomienda administrar:

Estreptoquinasa

- Bolo: 1000 – 4000 U/kg, pasar en 30 minutos.
- Infusión: 1000 – 1500 U/kg por hora.

Revisiones Sistemáticas

3. Kawasaki disease and immunisation: a systematic review. (*Phuong et al., 2017*)²⁴.

Esta revisión sistemática de la literatura tiene como objetivo conocer la evidencia disponible publicada en la literatura sobre la relación y asociación temporal entre vacunas y enfermedad de Kawasaki. Se consultaron las siguientes bases de datos: Medline (1946 – junio de 2016), EMBASE (1975 – junio de 2016), PubMed y Cochrane. Los datos fueron extraídos de ensayos clínicos controlados, estudios observacionales, series de casos y revisiones. Los autores seleccionaron 27 publicaciones, además se identificaron estudios adicionales seleccionando referencias de los documentos elegibles.

En general se detectó una ausencia de definiciones estandarizadas de casos lo que dificultó la interpretación y la comparación de los datos entre estudios. Las definiciones de casos incluyeron aquellas derivadas de las directrices de la *American Heart Association (AHA)*²³, la *American Academy of Pediatrics Red Book*⁴⁵, *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)*⁴⁶ y, una definición de caso modificada⁴⁷.

Tras el análisis de los resultados los autores sugieren una asociación temporal, aunque no hay evidencias de una asociación causal. Entre los documentos revisados se incluyen varias vacunas utilizadas en los calendarios de vacunación, siendo la vacuna antimeningocócica B recombinante y la del rotavirus, las que aportan un mayor número de publicaciones. Una definición de caso estandarizada que pudiera utilizarse en diferentes entornos y con diferentes sistemas de vigilancia mejoraría la comparabilidad de los resultados, facilitaría su interpretación y promovería la comprensión clínica y científica de los informes relacionados con las vacunas. En ausencia de una prueba de diagnóstico que actúe como patrón de referencia, una definición estandarizada de caso de enfermedad de Kawasaki debe basarse en criterios clínicos bien aceptados e investigaciones.

4. Kawasaki disease: a comprehensive review of treatment options. *(Patel et al., 2015)*²⁵.

Esta revisión resume las opciones de tratamiento para la enfermedad de Kawasaki inicial y refractaria, incluido el papel de los esteroides y otras terapias inmunosupresoras. Se realizó una búsqueda bibliográfica utilizando la base de datos PubMed para identificar estudios farmacológicos en la enfermedad de Kawasaki usando los términos *Kawasaki disease*, *intravenous immunoglobulin*, *refractory*, *corticosteroids*, *infliximab*, *cyclosporine*, *methotrexate* y *high risk* desde enero de 1988 hasta mayo de 2015. También se evaluaron las referencias bibliográficas de los estudios seleccionados. La búsqueda se limitó a los estudios publicados en inglés.

La enfermedad de Kawasaki es una vasculitis aguda infantil autolimitada diagnosticada por signos y síntomas clínicos. Actualmente, la terapia estándar consiste en dosis altas de inmunoglobulina intravenosa y aspirina. Los autores señalan que el tratamiento inicial con inmunoglobulina intravenosa da como resultado una rápida resolución de los síntomas clínicos en el 80 – 90 % de los pacientes y se ha demostrado que reduce el riesgo de enfermedad coronaria. Aunque la aspirina concomitante sigue siendo el tratamiento estándar para el tratamiento inicial de la enfermedad de Kawasaki, no hay evidencia suficiente que para respaldar su eficacia en la mejora de los resultados de las arterias coronarias. La terapia inicial con corticosteroides además de inmunoglobulina intravenosa y aspirina mejora los resultados en pacientes japoneses.

Sin embargo, la identificación de pacientes con riesgo alto y que pueden beneficiarse de corticosteroides adicionales en poblaciones heterogéneas aún es un problema sin respuesta fiable. Las opciones terapéuticas para pacientes que no responden a la terapia inicial también es un desafío dada la escasez de evidencia. Los pacientes que no responden a la primera dosis de inmunoglobulina intravenosa con mayor frecuencia recibirán una segunda dosis. Los pacientes que no responden a dos dosis de inmunoglobulina intravenosa presentan un desafío ya que el tratamiento apropiado sigue siendo dudoso. Aunque su efectividad no se ha probado, se puede considerar el tratamiento con infliximab, ciclosporina o metotrexato en aquellos pacientes que fallan con dosis múltiples de inmunoglobulina intravenosa y esteroides.

Por otra parte, el papel de los esteroides en pacientes no japoneses de riesgo alto no está claro, y el mayor desafío surge en la identificación temprana de pacientes con riesgo alto de desarrollar anomalías en las arterias coronarias. Hasta que se identifique a los pacientes de riesgo alto de una forma fiable, los esteroides no pueden recomendarse rutinariamente como un componente de la terapia inicial, pero pueden considerarse caso por caso. Se dispone de evidencia limitada que evalúa otros agentes inmunosupresores y se indica que deben reservarse para pacientes que no superen dos dosis de inmunoglobulina intravenosa. Los recientes avances en investigación han ampliado el conocimiento de la epidemiología, la susceptibilidad genética y la patogénesis de la enfermedad de Kawasaki, a pesar de ello, la etiología de la enfermedad de Kawasaki no está clara. Se han sugerido distintas hipótesis etiológicas, incluida la exposición a toxinas ambientales, la patogénesis autoinmune y un agente infeccioso. Los autores apuntan que en su institución se está trabajando para identificar un agente infeccioso específico utilizando estudios de secuenciación ultra profunda. La investigación en curso ayudará a determinar una patogénesis más precisa y puede ayudar a desarrollar una prueba de diagnóstico, así como a identificar nuevos objetivos para intervenciones más precisas y la prevención de esta importante enfermedad vascular.

Metanálisis

5. Corticosteroids for the treatment of Kawasaki disease in children. (*Wardle et al., 2017*)²⁶.

En esta revisión sistemática Cochrane con metanálisis se analizó la administración de corticosteroides en niños afectados por la enfermedad de Kawasaki para la reducción de problemas cardíacos, así como el efecto sobre la duración de la fiebre, los signos de infección en la sangre y el número de días en el hospital. Los resultados de numerosos ensayos clínicos con

corticoides son heterogéneos, hay estudios con un efecto protector^{48,49} o neutro⁵⁰ sobre marcadores de inflamación y desarrollo posterior de lesiones coronarias. En este metanálisis se intentó resolver la controversia mediante el análisis de datos agregados de los estudios incluidos.

La búsqueda bibliográfica incluyó estudios hasta noviembre de 2016, con población pediátrica y con diagnóstico de enfermedad de Kawasaki. Sólo se seleccionaron ensayos clínicos con asignación aleatoria. Los ensayos compararon la administración de corticosteroides con el no uso de corticosteroides. Esta revisión incluyó siete ensayos con un total de 922 participantes. Los estudios variaron de 32 a 242 participantes.

Los resultados obtenidos parecen indicar que los corticosteroides reducen el riesgo de problemas cardíacos después de la enfermedad de Kawasaki [*odds ratio* (OR): 0,29, intervalo de confianza (IC) del 95 %: 0,18 – 0,46; 907 participantes; 7 estudios; I^2 : 55 %] sin causar ningún efecto secundario importante (no eventos en 737 participantes) ni mortalidad (sin eventos en 915 participantes). También reducen la duración de los síntomas (fiebre y erupción cutánea) [diferencia de medias (DM): -1,65 días, IC del 95 %: -3,31 a 0,00, con 210 participantes de 2 estudios, I^2 : 88 %], la duración de la estancia hospitalaria (DM: -1,41 días, IC del 95 %: -2,36 a -0,46, con 39 participantes de 1 estudio) y los marcadores sanguíneos asociados con el malestar [velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva (DM): -2,80 días, IC del 95 %: -4,38 a -1,22, con 178 participantes de 1 estudio]. Algunos grupos (como los residentes en Asia, los que presentan puntuaciones de riesgo más altas y lo que reciben tratamiento con corticosteroides por más tiempo) pueden obtener más beneficios con los corticosteroides, sobre todo en cuanto a una tasa más baja de problemas cardíacos, aunque se necesitan más estudios que aporten una evidencia más sólida. Ningún estudio detalla los resultados más allá de 24 semanas. Se necesitan también más estudios para obtener un marcador más exacto del riesgo de efectos secundarios graves y determinar si hay menores tasas de muerte cuando se usan los corticosteroides. La evidencia presentada en esta revisión indica que se debe considerar el tratamiento con un ciclo prolongado de corticosteroides para todos los niños con diagnóstico de enfermedad de Kawasaki hasta que se realicen más estudios.

La calidad de la evidencia se clasificó según el sistema GRADE. Las pruebas se consideraron de alta calidad para los eventos adversos graves, la mortalidad y el tiempo hasta la normalización de los parámetros de laboratorio. Las pruebas se consideraron de calidad moderada para el riesgo de problemas cardíacos en un futuro, la duración de los síntomas clínicos (fiebre, erupción cutánea) y la duración de la estancia hospitalaria.

6. The prevention of coronary arterial abnormalities in Kawasaki disease: A meta-analysis of the corticosteroid effectiveness. (Yang et al., 2017)²⁷.

Dada la controversia sobre el tratamiento con corticosteroides en la enfermedad de Kawasaki, se realizó esta revisión sistemática con metanálisis para medir la efectividad general de los corticosteroides en la prevención de anomalías de las arterias coronarias.

Esta revisión sistemática con metanálisis se realizó de acuerdo con las directrices de la declaración PRISMA. Se seleccionaron los estudios que tenían disponible información suficiente para permitir la evaluación de la validez y la incidencia de lesiones coronarias arteriales. Para ser elegible, el estudio debe cumplir los siguientes criterios: (1) el estudio siguió criterios diagnósticos establecidos de la enfermedad de Kawasaki para todos los pacientes, (2) el estudio incluyó corticosteroides como tratamiento, dentro de un mes desde el diagnóstico, (3) hubo un tratamiento explícito, y (4) el estudio había establecido la definición de lesiones de las arterias coronarias y la utilización del ecocardiografía o cateterismo cardíaco para detectarlas.

Se realizaron búsquedas en las bases de datos de Medline (mediante Pubmed), EMBASE, *Google scholar*, *Cochrane Register of Controlled Trials*, *ClinicalTrials.gov* y *Japanese Institutional Repositories Online* hasta el 31 de marzo de 2017. Se utilizaron los siguientes términos de texto libre y MeSH para buscar en todos los registros de ensayos y bases de datos: *mucocutaneous lymph node syndrome*, *Kawasaki disease*, *adrenal cortex hormones*, *corticosteroid*, *methylprednisolone* y *dexamethasone*. La calidad de los estudios incluidos se evaluó mediante la evaluación de la ocultación de la asignación, la generación de la secuencia de asignación y la inclusión de todos los participantes aleatorizados. La evaluación del riesgo de sesgo se realizó mediante el Manual Cochrane para Revisiones Sistemáticas de Intervenciones.

Diecinueve estudios publicados entre 1999 y 2016 cumplieron con los criterios de selección. Se incluyeron 3591 pacientes para el análisis.

La *odds ratio* agrupada por el modelo de efectos fijos para el efecto de los corticosteroides sobre la incidencia de lesiones en las arterias coronarias en pacientes con enfermedad de Kawasaki fue 0,724 (IC del 95 %: 0,571 – 0,917; *p*: 0,007), lo que indica una reducción significativa en la incidencia de pacientes tratados con corticosteroides que aquellos tratados sin corticosteroides. Con una incidencia inicial estimada de lesiones en las arterias coronarias del 5 % en pacientes con enfermedad de Kawasaki, se evitarían 13,3 casos (IC del 95 %: 4 – 20,8) lesiones de las arterias coronarias por cada 1000 pacientes, lo que da un número necesario para tratar de 75,2 pacientes.

Hubo una disminución estadísticamente significativa de la duración de la fiebre tras el tratamiento con corticosteroides: 0,85 días (IC del 95 %: 0,67 – 1,02) siendo más corto en el grupo de corticosteroides con un modelo de efectos fijos y 1,17 días (IC del 95 %: 0,66 – 1,67) más corto en el modelo de efectos aleatorios.

Se realizó un metanálisis de la diferencia de riesgo para los eventos adversos, porque hubo 5 estudios con cero eventos adversos en un grupo. La diferencia de riesgo fue de 0,01 (IC del 95 %: 0,01 – 0,04) en el modelo de efectos fijos y 0,01 (IC del 95 %: 0,01 – 0,03) en el modelo de efectos aleatorios. Ambos no son estadísticamente significativos.

Se analizó el uso de corticosteroides en la enfermedad de Kawasaki según su objetivo: terapia primaria o rescate. La terapia de rescate se administró a aquellos pacientes no respondedores a inmunoglobulina intravenosa. La reducción del riesgo de lesiones de las arterias coronarias fue mucho mayor en el grupo de terapia primaria (OR: 0,39; IC del 95 %: 0,27 a 0,56 en el modelo de efectos fijos y OR: 0,4; IC del 95 %: 0,23 – 0,71 en el modelo de efectos aleatorios). Por otro lado, hubo una tendencia al aumento de lesiones de las arterias coronarias en el grupo de rescate, aunque no fue estadísticamente significativa (OR: 1,26; IC del 95 %: 0,91 – 1,76 en el modelo de efectos fijos y OR: 1,69; IC del 95 %: 0,66 – 0,43 en el modelo de efectos aleatorios).

Se separaron los estudios en 2 subgrupos según la etnia debido a la notoria diferencia epidemiológica entre pacientes japoneses y no japoneses. La reducción del riesgo fue estadísticamente significativa en el grupo de japonés (OR 0,56; IC del 95 %: 0,42 – 0,75 en el modelo de efectos fijos y OR: 0,63; IC del 95 %: 0,31 – 1,31 en el modelo de efectos aleatorios). Por el contrario, los corticosteroides tendieron a aumentar las lesiones de las arterias coronarias en grupos no japoneses, aunque con resultados no estadísticamente significativos (OR: 1,45; IC del 95 %: 0,91 – 2,30 en el modelo de efectos fijos y OR: 1,37; IC del 95 %: 0,72 – 2,60 en el modelo de efectos aleatorios).

Los autores concluyeron que había una reducción general en la incidencia de lesiones de las arterias coronarias con el uso de corticosteroides como tratamiento inicial y adyuvante para la enfermedad de Kawasaki. Los corticosteroides, cuando se usan como adyuvantes de la inmunoglobulina en pacientes japoneses, no fueron perjudiciales y pueden disminuir el porcentaje de lesiones de las arterias coronarias, pero no tuvieron un efecto beneficioso sobre el porcentaje de lesiones de las arterias coronarias en pacientes no japoneses, en quienes se debe usar con precaución corticosteroides.

7. The Roles of Genetic Factors in Kawasaki Disease: A Systematic Review and Meta-analysis of Genetic Association Studies. (Xie et al., 2017)²⁸.

Esta revisión sistemática y metanálisis tuvo como objetivo analizar el papel de los factores genéticos en la enfermedad de Kawasaki y determinar los posibles biomarcadores genéticos de la enfermedad de Kawasaki. La revisión sistemática se realizó de acuerdo con los criterios de la declaración PRISMA para realizar revisiones sistemáticas y metanálisis.

Se realizó una búsqueda sistemática de literatura en PubMed, Medline, Embase, *Web of Science* y *China National Knowledge Infrastructure* (CNKI) que identificó a 164 estudios que se incluyeron en la revisión. Las palabras clave utilizadas en la búsqueda fueron: “*Kawasaki disease*”, “*mucocutaneous lymph node syndrome*”, “*polymorphism*”, “*variant*”, “*mutation*”, “*genotype*” y “*allele*”. La búsqueda se realizó sin limitación por idioma ni por años.

Para evaluar la calidad de los estudios incluidos se empleó la escala *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS).

En general, se investigaron 101 genes por sus posibles asociaciones con la susceptibilidad a la enfermedad de Kawasaki, y se encontraron resultados positivos para 62 genes. Además, se analizaron 79 genes por sus posibles correlaciones con la incidencia de lesiones en las arterias coronarias en la enfermedad de Kawasaki, y se detectaron asociaciones significativas en 47 genes.

En el metanálisis se investigaron un total de 53 polimorfismos en 34 genes para analizar el papel de los factores genéticos en la enfermedad de Kawasaki. Para la mayoría de los polimorfismos genéticos, todos los estudios seleccionados se realizaron con población asiática y, por lo tanto, no se pudieron realizar análisis de subgrupos basados en etnia. Sin embargo, si los análisis globales involucraban a una población heterogénea o mixta, los subsiguientes análisis estratificados se realizaron con base en las distintas etnias. Los análisis realizados con el metanálisis se realizaron principalmente con un modelo de efectos fijos ya que la heterogeneidad existente era leve o moderada entre los estudios incluidos. Los resultados globales y de subgrupos revelaron que 23 polimorfismos de genes se correlacionaron significativamente con la susceptibilidad a la enfermedad de Kawasaki (*ACE* rs4340, *BLK* rs2618476, *BLK* rs2736340, *CASP3* rs2720378, *CASP3* rs72689236, *CASP3* rs113420705, *CD40* rs1535045, *CD40* rs1569723, *CD40* rs4810485, *CD40* rs4813003, *FCGR2A* rs1801274, *FG* rs1800787, *HLA-E* rs2844724, *IL1A* rs1800587, *IL6* rs1800795, *ITPKC* rs28493229, *LTA* rs909253, *MPO* rs2333227, *PDI* rs41386349, *SMAD3* rs1438386,

TARC/CCL17 rs223895, *TARC/CCL17* rs223899 y *TNF* rs361525). Además, 10 polimorfismos génicos se asociaron significativamente con la incidencia de lesiones de arterias coronarias en la enfermedad de Kawasaki (*BTNL2* rs2395158, *CASP3* rs113420705, *FCGR2A* rs1801274, *FGF23* rs3832879, *FG* rs1800787, *GRIN3A* rs7849782, *HLA-E* rs2844724, *IL10* rs1800872, *ITPKC* rs28493229 and *TGFBR2* rs1495592).

Los autores concluyeron que los resultados indican que los polimorfismos génicos de *ACE*, *BLK*, *CASP3*, *CD40*, *FCGR2A*, *FG*, *HLA-E*, *IL1A*, *IL6*, *ITPKC*, *LTA*, *MPO*, *PDI*, *SMAD3*, *CCL17* y *TNF* pueden afectar la susceptibilidad de la enfermedad de Kawasaki. Además, las variaciones genéticas en *BTNL2*, *CASP3*, *FCGR2A*, *FGF23*, *FG*, *GRIN3A*, *HLA-E*, *IL10*, *ITPKC* y *TGFBR2* pueden servir como biomarcadores de lesiones de las arterias coronarias en la enfermedad de Kawasaki. Estos hallazgos también sugieren que las respuestas inmunitarias sobre-activadas, la remodelación vascular, la disfunción de la coagulación y el estrés oxidativo excesivo pueden desempeñar papeles relevantes en la patogénesis de la enfermedad de Kawasaki, y las terapias dirigidas a estos procesos pueden inhibir la progresión de la enfermedad. Sin embargo, los estudios en este ámbito todavía se encuentran en la etapa inicial y se precisan otros estudios bien diseñados, especialmente en población distinta a la asiática, para confirmar los resultados.

8. Coronary Artery Complication in Kawasaki Disease and the Importance of Early Intervention: A Systematic Review and Meta-analysis. (Chen et al., 2016)²⁹.

En esta revisión se evaluó y comparó, mediante la realización de un metanálisis de ensayos clínicos, el efecto del tratamiento de corticosteroides más inmunoglobulina intravenosa con el tratamiento con inmunoglobulina intravenosa sola en pacientes con enfermedad de Kawasaki. Se incluyeron estudios que usaban los corticosteroides como terapia inicial o como terapia de rescate.

Este metanálisis se realizó teniendo en cuenta las directrices de la declaración PRISMA. Se consultaron las bases de datos de Medline, *Cochrane Library* y la página web de *Clinical trials.gov* hasta julio de 2015. Se usaron las palabras clave “*Kawasaki disease*”, “*steroid*” y “*corticosteroid*” para recuperar estudios potencialmente relevantes. No se limitó la búsqueda por idioma.

En esta revisión sistemática se analizan 17 estudios (2.746 pacientes), aleatorizados y no aleatorizados, en los que se comparaba la aparición de anomalías arteriales coronarias.

El análisis de metarregresión mostró que el momento de iniciar la terapia con corticosteroides durante el curso de la enfermedad influyó significativamente, correlacionando negativamente, en la eficacia de los corticosteroides en la prevención de anomalías arteriales coronarias ($p < 0,001$).

Los autores también encontraron que la duración de la enfermedad antes del tratamiento con corticosteroides fue significativamente más corta en el subgrupo inicial de corticosteroides que en el subgrupo de corticosteroides de rescate. La utilización de corticosteroides adyuvantes se asoció a una importante reducción del riesgo de anomalías de las arterias coronarias en comparación con el tratamiento con inmunoglobulina intravenosa [*odds ratio* (OR): 0,424; intervalo de confianza del 95 %: 0,270 – 0,665]. El análisis de subgrupos, incluidos los estudios que usaron corticosteroides más inmunoglobulina intravenosa como tratamiento inicial, mostró un efecto más ventajoso que la inmunoglobulina intravenosa sola en la prevención de anomalías de las arterias coronarias (OR: 0,320; IC del 95 %: 0,183 – 0,560), mientras que este beneficio no se encontró en un subgrupo de estudios que usaron corticosteroides como terapia de rescate. Un análisis posterior encontró que los pacientes pronosticados al inicio del estudio con riesgo alto de resistencia a la inmunoglobulina intravenosa parecían obtener mayor beneficio del tratamiento con corticosteroides adyuvantes con respecto a la prevención de anomalías de las arterias coronarias (OR: 0,240; IC del 95 %: 0,123 – 0,467). La duración de la fiebre se redujo significativamente en el grupo de corticosteroides en comparación con el grupo de inmunoglobulina intravenosa sola (media: 0,66; desviación estándar: 1,08 días en el grupo de corticosteroides frente a 2,18 (desviación estándar: 2,55) días en el grupo de inmunoglobulina intravenosa sola; diferencia estándar de medias: -1,804; IC del 95 %: -2,700 a -0,909; $p < 0,001$, con un modelo de efectos aleatorios). El metanálisis de eventos adversos no mostró diferencias significativas entre los 2 grupos (8 % en el grupo de corticosteroides frente a 7,7 % en el grupo de inmunoglobulina intravenosa, OR: 1,312; IC del 95 %: 0,494 – 3,485; $p = 0,69$, con un modelo de efectos aleatorios). Según los registros individuales de los estudios, la mayoría de los eventos adversos fueron transitorios, y no se informó de muertes en los estudios.

Los autores concluyeron que el tratamiento inicial de corticosteroides combinados con inmunoglobulina intravenosa parece disminuir el riesgo de sufrir complicaciones coronarias en comparación con la terapia de inmunoglobulina intravenosa convencional, y la eficacia fue más pronunciada en pacientes de riesgo

alto al inicio de la intervención. Esto indicaría que una terapia antiinflamatoria inicial temprana y potente para pacientes de riesgo alto podría ser beneficiosa para mejorar los resultados coronarios. La estrategia del tratamiento con corticosteroides también se asoció con una resolución más rápida de la fiebre, adjudicando el mérito a los corticosteroides sin un mayor riesgo de eventos adversos en relación con el tratamiento con inmunoglobulina intravenosa. Estos hallazgos sugieren un papel efectivo de los corticosteroides en el tratamiento de la enfermedad de Kawasaki como estrategia terapéutica inicial en pacientes de riesgo alto.

9. Intravenous immunoglobulin plus corticosteroid to prevent coronary artery abnormalities in Kawasaki disease: a meta-analysis. (Chen et al., 2013)³⁰.

Si bien el uso de la inmunoglobulina intravenosa como tratamiento inicial se ha establecido en la enfermedad de Kawasaki, el papel de los corticosteroides es controvertido. Así, esta revisión sistemática y metanálisis tratan de analizar el beneficio potencial de los corticosteroides en la enfermedad de Kawasaki.

La revisión sistemática se realizó según las directrices de la declaración PRISMA. Se realizaron búsquedas en las bases de datos de Medline, *Cochrane Library*, *The Clinical Trials* y Embase se buscaron ensayos clínicos publicados hasta el 31 de marzo de 2012. Se seleccionaron los estudios que comparaban la eficacia y seguridad de la terapia con inmunoglobulina intravenosa más corticosteroides y la terapia con inmunoglobulina intravenosa sola, para el tratamiento inicial de la enfermedad de Kawasaki. Mediante metanálisis se evaluó la incidencia de anomalías de las arterias coronarias y los eventos adversos.

Se incluyeron nueve estudios, con 536 pacientes que recibieron corticoides más inmunoglobulina intravenosa y 475 pacientes con inmunoglobulina intravenosa. El metanálisis de los 9 estudios mostró que el tratamiento con inmunoglobulina intravenosa más corticosteroides redujo significativamente el riesgo de anomalía coronaria (OR: 0,3; IC del 95 %: 0,20 a 0,46). Se observaron resultados similares en los análisis de subgrupos con ensayos controlados aleatorizados (OR: 0,3; IC del 95 %: 0,18 a 0,5), estudios centrados en pacientes con un riesgo alto de resistencia a inmunoglobulina intravenosa (OR: 0,2; IC del 95 %: 0,1 a 0,36) y estudios con cegamiento del evaluador (OR: 0,32; IC del 95 %: 0,19 a 0,55). No hubo diferencias significativas en la incidencia de eventos adversos graves entre el grupo de inmunoglobulina intravenosa más corticosteroides y el grupo de inmunoglobulina intravenosa (OR: 1,24; IC del 95 %: 0,33 a 4,67). La aparición de eventos adversos en los ensayos clínicos fue rara y, en algunos casos, dudosamente atribuible. De los 536 pacientes que recibieron corticoides,

solo se documentaron cinco eventos adversos (0,93 %): hipotensión, disfunción respiratoria, dos hipercolesterolemias y neutropenia.

Los autores concluyeron que la combinación de corticosteroides con el régimen convencional de inmunoglobulina intravenosa como una estrategia de tratamiento inicial podría reducir el riesgo de anomalía coronaria. Aunque no se recomendó explícitamente el uso sistemático de corticoides, sí la realización de un estudio multicéntrico internacional que pudiera eliminar el sesgo producto de muestras de pacientes mayoritariamente japoneses. De esta forma, la respuesta ofrecida en el metanálisis podría plantear problemas sobre la aplicabilidad a nuestra población y cómo se utilizarían los corticoides.

Documento de Consenso

10. **Enfermedad de Kawasaki: consenso interdisciplinario e intersociedades (guía práctica clínica).** (*Sociedad Argentina de Pediatría; Sociedad Argentina de Cardiología et al., 2016*)³¹.

Para facilitar al pediatra el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de la enfermedad de Kawasaki, un grupo de expertos de la Sociedad Argentina de Pediatría y de la Sociedad Argentina de Cardiología realizaron un consenso para elaborar recomendaciones de acuerdo con la evidencia.

Se realizó una búsqueda de la literatura utilizando Pubmed y LILACS, realizando un análisis crítico de los documentos incluidos según el nivel de evidencia. Se formaron distintos grupos de especialistas que elaboraron un documento con el tema afín y se envió, vía correo electrónico, a todos los expertos para su conocimiento, análisis y aportes. Luego, en una reunión presencial, en la que se invitó a todos los integrantes, se presentó un único documento elaborado previamente para su discusión y consenso. La redacción final del documento estuvo a cargo de los coordinadores del consenso y luego se elevó para el consentimiento de todos los participantes.

El diagnóstico clínico se realizaría en base con fiebre, presente en el 100 % de los casos, cambios en las extremidades, exantema, afectación ocular, afectación de labios y cavidad bucal, y linfadenopatía cervical.

Se proponen realizar estudios complementarios como pruebas de laboratorio para determinar una leucocitosis con neutrofilia, elevación de la velocidad de sedimentación globular y de la proteína C reactiva, anemia normocítica normocrómica progresiva, trombocitosis, disminución de lipoproteínas de alta densidad, elevación de las transaminasas, bilirrubina y gammaglutamil transpeptidasa, hipoalbuminemia, alteraciones del líquido

cefalorraquídeo y elevación de la troponina cardíaca. Además, se deberían evaluar determinados estudios radiológicos (por ejemplo: ecografía o radiografía abdominal, tomografía de tórax, etc.).

La evaluación de las manifestaciones cardiovasculares debe realizarse en el momento del diagnóstico un electrocardiograma, ya que resulta especialmente útil en la primera semana de enfermedad. No debe retrasarse la administración de la gammaglobulina endovenosa a la espera del ecocardiograma. En la primera semana, no es esperable encontrar cambios en las coronarias debidos a la enfermedad de Kawasaki.

En la actualidad, la tomografía axial computarizada multicorte es utilizada de forma complementaria y adicional al ecocardiograma doppler color en la evaluación de la anatomía y enfermedad coronaria, que podría reemplazar al cateterismo cardíaco. La resonancia magnética nuclear cardíaca se puede utilizar como forma alternativa.

En caso de realizarse una angiografía coronaria, se recomienda, en el mismo estudio, realizar un aortograma en búsqueda de lesiones periféricas (axila, subclavia, iliaca).

Los SPECT de reposo y estrés están indicados para la detección de isquemia miocárdica secundaria a la presencia de alteraciones vasculares hemodinámicamente significativas (aneurismas, estenosis, oclusiones o tortuosidad anormal del vaso) y permiten la intervención temprana, en especial, en pacientes con antecedentes de enfermedad de Kawasaki y asintomáticos.

En cuanto al tratamiento farmacológico, seguimiento y control se presentaron una serie de recomendaciones con el grado de recomendación y el nivel de evidencia emparejado. Estas recomendaciones son las siguientes:

- La gammaglobulina endovenosa se infunde en dosis de 2 g/kg (durante 10 – 12 horas) entre los días 5 y 10 del inicio de la enfermedad (clase de recomendación I; Nivel de evidencia A), con 1 mg/kg de difenhidramina como premedicación (1 hora antes de la infusión).
- Si el diagnóstico de la enfermedad de Kawasaki se realiza superados los 10 días de enfermedad, puede considerarse utilizar un tratamiento con gammaglobulina endovenosa en pacientes con fiebre y reactantes de fase aguda persistentemente elevados o ante la presencia de aneurismas coronarios (clase de recomendación I; Nivel de evidencia C).
- El ácido acetilsalicílico se utiliza por su efecto antiinflamatorio en dosis altas de 80 – 100 mg/kg/día por vía oral (cada 6 horas) entre los días 5 y 10 del inicio de la enfermedad (dosis máxima de 2,5 g), concomitantemente a gammaglobulina endovenosa (clase de recomendación I; Nivel de evidencia A). Esta dosis se mantiene

hasta 72 h después de que el paciente ha permanecido afebril y desciende a 3 – 5 mg/kg/día (cada 24 h) durante 6 – 8 semanas en pacientes sin evidencia de compromiso coronario (clase de recomendación I; Nivel de evidencia C). Si, por el contrario, los niños desarrollan aneurismas coronarios, mantienen la antiagregación hasta la resolución del aneurisma (clase de recomendación I; Nivel de evidencia B).

- En los pacientes que no muestran mejoría luego de 36 – 48 horas de la primera dosis de gammaglobulina endovenosa (persistencia o recurrencia de fiebre o descenso insuficiente de proteína C reactiva < 50 %), se recomienda una segunda dosis de gammaglobulina endovenosa de 2 g/kg (en 12 horas) (clase de recomendación I; Nivel de evidencia C).
- Los corticoides utilizados al inicio del tratamiento no han demostrado eficacia para disminuir las complicaciones cardíacas (clase de recomendación I; Nivel de evidencia C).
- En casos de niños que no responden satisfactoriamente a las 2 dosis consecutivas de gammaglobulina endovenosa, evaluados como refractarios al tratamiento estándar, se utiliza metilprednisolona en dosis de 30 mg/kg/dosis (infusión endovenosa durante 3 h) por 3 días consecutivos (clase de recomendación I; Nivel de evidencia C).
- Infliximab, como inhibidor del factor de necrosis tumoral, se utiliza en dosis única de 5 mg/kg (infusión endovenosa en 2 h) (clase de recomendación II a, Nivel de evidencia C).
- La utilización de plasmaféresis se ha evaluado en estudios no controlados, en niños refractarios a gammaglobulina endovenosa, antes del desarrollo de lesiones de las arterias coronarias. Actualmente, no se recomienda (Nivel de evidencia C).
- En cuanto a la prevención de trombosis, el régimen antitrombótico más común, para pacientes con aneurismas gigantes, es dosis bajas de ácido acetilsalicílico junto con anticoagulantes orales (warfarina o acenocumarol), manteniendo el INR de 2,0 – 2,5 (clase de recomendación II; Nivel de evidencia C).
- Abciximab puede asociarse a tratamiento estándar (clase de recomendación II; Nivel de evidencia C).
- En el tratamiento de trombosis coronarias, los trombolíticos, como estreptoquinasa, uroquinasa y activador del plasminógeno tisular, han sido administrados a niños con trombosis coronaria con diferentes tasas de eficacia (clase de recomendación II; Nivel de evidencia C).

- Se aconseja que los pacientes sin afectación coronaria durante la enfermedad de Kawasaki continúen con controles cardiológicos quinquenales que incluyan la evaluación de los factores de riesgo cardiovascular (clase de recomendación IIb, Nivel de evidencia C).
- La calcificación de la pared arterialaneurismática es característica de la enfermedad de Kawasaki (clase de recomendación II a, Nivel de evidencia C) y se puede observar en una simple radiografía de tórax.
- En cuanto al embarazo, la sola presencia de aneurismas no constituye una indicación de cesárea (clase de recomendación IIb, Nivel de evidencia C).
- Referente a la intervención de las coronarias, la aterectomía rotacional es el procedimiento de elección en los aneurismas calcificados que tienen lesiones estenóticas, aunque la experiencia en esta población es muy limitada (clase de recomendación II a, Nivel de evidencia C).
- La cirugía de revascularización coronaria también ha sido realizada con éxito en un grupo de pacientes con cardiopatía isquémica secundaria a enfermedad de Kasasaki, en los que se utilizaron, preferentemente, puentes arteriales (clase de recomendación II a, Nivel de evidencia B).

Posicionamientos o Directrices de Sociedades Científicas

11. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. (McCrindle et al., 2017)¹⁰.

Se convocó a un grupo multidisciplinar de expertos para revisar y actualizar las pautas anteriores de la *American Heart Association*²³. Se evaluó la evidencia disponible y se contó con la opinión basada en la práctica, para proporcionar recomendaciones actualizadas para el diagnóstico, tratamiento de la enfermedad aguda y control a largo plazo. Aunque la etiología aún es desconocida, en estas directrices se aportan nuevos conocimientos sobre epidemiología, genética, patogénesis, patología, historia natural y resultados a largo plazo.

El diagnóstico de enfermedad de Kawasaki clásico se basa en criterios clínicos como la presencia de fiebre durante ≥ 5 días (el primer día de fiebre es el día 1 de la enfermedad) y la presencia de ≥ 4 de las 5 siguientes características clínicas principales: (1) Eritema y agrietamiento de los labios, lengua de fresa y/o eritema de la mucosa oral y faríngea, (2) Inyección conjuntival bulbar bilateral sin exudado, (3) Erupción: maculopapular, eritrodermia difusa o eritema multiforme, (4) Eritema y edema de manos y pies en fase aguda y/o descamación periungueal en fase subaguda, y (5) Linfadenopatía cervical ($\geq 1,5$ cm de diámetro), generalmente unilateral. En presencia de > 4 criterios clínicos principales, particularmente cuando hay enrojecimiento e hinchazón de manos y pies, el diagnóstico puede hacerse con solo 4 días de fiebre. Típicamente, las características clínicas no están todas presentes en un solo punto en el tiempo, y generalmente no es posible establecer el diagnóstico de forma muy temprana. Igualmente, algunas características clínicas pueden haber disminuido en pacientes después de 1 a 2 semanas de fiebre, y una revisión cuidadosa de signos y síntomas previos puede ayudar a establecer el diagnóstico.

Se dice que los pacientes que cumplen con la definición de caso según los principales hallazgos clínicos tienen una enfermedad de Kawasaki completa (también conocida como enfermedad de Kawasaki típica o clásica). Los pacientes que no tienen suficientes hallazgos clínicos principales pueden ser diagnosticados con una enfermedad de Kawasaki incompleta (también conocida como enfermedad de Kawasaki atípica). En ausencia de una prueba diagnóstica específica, otros hallazgos clínicos, de laboratorio y ecocardiográficos pueden apoyar el diagnóstico de la enfermedad de Kawasaki incompleta en un paciente cuya presentación clínica sugiere una enfermedad de Kawasaki, pero cuyas características clínicas no cumplen con la definición de caso epidemiológico.

En cuanto al tratamiento, aunque la inmunoglobulina intravenosa es la base del tratamiento inicial, se discute el papel de la terapia primaria adicional en pacientes seleccionados. Aproximadamente del 10 % al 20 % de los pacientes no responden a la inmunoglobulina intravenosa inicial, y se proporcionan recomendaciones para terapias adicionales. El tratamiento inicial de las alteraciones de la arteria coronaria en evolución es esencial, lo que exige una mayor frecuencia de las evaluaciones y una intensificación de la trombopprofilaxis. Los pacientes con aneurismas requieren un seguimiento cardiológico continuo e ininterrumpido.

Según los autores, las recomendaciones que se proporcionan en estas directrices están basadas en la evidencia para los profesionales que diagnostican y tratan la enfermedad de Kawasaki, pero la toma de decisiones clínicas debe individualizarse según las circunstancias específicas del paciente.

Por razones prácticas, a continuación, presentamos las recomendaciones con un mayor grado de evidencia (A –proviene de múltiples ensayos clínicos aleatorizados o metanálisis– y B –derivan de ensayos clínicos únicos o estudios no aleatorizados–). Las recomendaciones con un nivel de evidencia C –proviene de opiniones de expertos mediante consensos, estudios de casos o estándares de cuidados– son mayoritarias (cerca de 150) y pueden consultarse con más detalle en McCrindle *et al.*, (2017)¹⁰.

Recomendaciones para la evaluación cardiovascular para el diagnóstico y el control durante la enfermedad aguda

- La ecocardiografía debe realizarse cuando se considera el diagnóstico de enfermedad de Kawasaki, pero la no disponibilidad o las limitaciones técnicas no deben retrasar el tratamiento (Clase I; Nivel de evidencia B).
- Se deben tomar imágenes de las arterias coronarias, y se debe realizar una evaluación cuantitativa de las dimensiones lumbales, como puntuaciones normalizadas y Z ajustadas para la superficie corporal (Clase I; Nivel de evidencia B).
- Para los pacientes no complicados, la ecocardiografía debe repetirse en 1 a 2 semanas y 4 a 6 semanas después del tratamiento (Clase I; Nivel de evidencia B).
- Para pacientes con anomalías coronarias importantes y en evolución (puntuación $Z > 2,5$) detectadas durante la enfermedad aguda, se debe realizar una ecocardiografía más frecuente (al menos dos veces por semana) hasta que las dimensiones lumbales hayan dejado de progresar para determinar el riesgo y la presencia de trombosis (Clase I; Nivel de evidencia B).

Recomendaciones para el tratamiento inicial con inmunoglobulina intravenosa y ácido acetilsalicílico

- Los pacientes con criterios de enfermedad de Kawasaki completos y aquellos que cumplen los criterios del algoritmo para la enfermedad de Kawasaki incompleta deben tratarse con inmunoglobulina intravenosa a dosis altas (2 g/kg administrados como infusión intravenosa única) dentro de los 10 días del inicio de la enfermedad, pero tan pronto como sea posible después del diagnóstico (Clase I; Nivel de evidencia A).
- Es razonable administrar inmunoglobulina intravenosa a los niños que se presentan después del décimo día de la enfermedad (es decir, en quienes el diagnóstico no se realizó antes) si tienen fiebre persistente sin otra explicación o anomalías de las arterias

coronarias junto con inflamación sistémica continua, como se manifiesta por la elevación de la tasa de sedimentación eritrocítica o proteína C reactiva (proteína C reactiva > 3,0 mg/dL) (Clase IIa; Nivel de evidencia B).

Recomendaciones para terapias adyuvantes para el tratamiento primario

- El pulso de metilprednisolona de dosis única no se debe administrar con inmunoglobulina intravenosa como tratamiento primario de rutina para pacientes con enfermedad de Kawasaki (Clase III; Nivel de evidencia B).
- La administración de un ciclo más prolongado de corticosteroides (p. ej., disminución gradual durante 2–3 semanas), junto con inmunoglobulina intravenosa a 2 g/kg y ácido acetilsalicílico, se puede considerar para el tratamiento de pacientes con enfermedad de Kawasaki aguda de riesgo alto, cuando se puede identificar dicho riesgo en pacientes antes del inicio del tratamiento (Clase IIb; Nivel de evidencia B).

Recomendaciones para la terapia adicional en el paciente resistente a inmunoglobulina intravenosa

- Es razonable administrar una segunda dosis de inmunoglobulina intravenosa (2 g/kg) a pacientes con fiebre persistente o incrementada al menos 36 horas después del final de la primera infusión de inmunoglobulina intravenosa (Clase IIa; Nivel de evidencia B).
- La administración de pulsos de esteroides a dosis altas (generalmente metilprednisolona 20–30 mg/kg por vía intravenosa durante 3 días, con o sin un curso posterior y reducción de la prednisona oral) puede considerarse como una alternativa a una segunda infusión de inmunoglobulina intravenosa o para retratamiento de pacientes con enfermedad de Kawasaki que han tenido fiebre recurrente o incrementada después de inmunoglobulina intravenosa adicional (Clase IIb, Nivel de evidencia B).
- La administración de un curso con reducción gradual (p. ej. 2–3 semanas) de prednisolona o prednisona, junto con inmunoglobulina intravenosa 2 g/kg y ácido acetilsalicílico, se puede considerar en el retratamiento de pacientes con enfermedad de Kawasaki con fiebre recurrente o incrementada después del tratamiento inicial con inmunoglobulina intravenosa (Clase IIb; Nivel de evidencia B).

Recomendaciones para la prevención de la trombosis durante la enfermedad aguda

- Para los pacientes con aneurismas de la arteria coronaria que se expanden rápidamente o una puntuación Z máxima de ≥ 10 , es razonable la anticoagulación sistémica con heparina de bajo peso molecular o warfarina (INR objetivo de 2,0 a 3,0) además de ácido acetilsalicílico a dosis bajas (Clase IIa; Nivel de evidencia B).
- El ibuprofeno y otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos con participación conocida o potencial de la vía de la ciclooxigenasa pueden ser perjudiciales en pacientes que toman ácido acetilsalicílico por sus efectos antiplaquetarios (Clase III; Nivel de evidencia B).

Recomendaciones para la estratificación del riesgo de anomalías de las arterias coronarias

- Es razonable usar las dimensiones lumbales ecocardiográficas de las arterias coronarias convertidas a puntuaciones Z ajustadas con el área de superficie corporal para determinar la estratificación del riesgo (Clase IIa; Nivel de evidencia B).

Recomendaciones estratificadas por riesgo para evaluación y atención a largo plazo

No presente (puntuación Z siempre < 2)

Actividad física:

- Es razonable proporcionar asesoramiento sobre actividad física en cada visita sin restricciones ni precauciones en cualquier momento (Clase IIa; Nivel de evidencia B).

Asesoramiento reproductivo:

- Es razonable proporcionar asesoramiento adecuado a la edad con respecto a la anticoncepción y el embarazo sin modificación (Clase IIa; Nivel de evidencia B).

Solo dilatación (puntuación Z ≥ 2 pero < 2,5, o una disminución en la puntuación Z durante el seguimiento ≥ 1)

Actividad física:

- Es razonable proporcionar asesoramiento sobre actividad física en cada visita sin restricciones ni precauciones en cualquier momento (Clase IIa; Nivel de evidencia B).

Asesoramiento reproductivo:

- Es razonable proporcionar asesoramiento adecuado a la edad con respecto a la anticoncepción y el embarazo sin modificación (Clase IIa; Nivel de evidencia B).

Pequeños aneurismas (puntuación $Z \geq 2,5$ a < 5)

Aneurismas actuales pequeños o persistentes

Frecuencia de evaluación cardiológica (para incluir historia y examen físico, ecocardiografía, electrocardiografía):

- Los pacientes deben ser atendidos entre 4 y 6 semanas después del episodio agudo de la enfermedad de Kawasaki, luego es razonable evaluarlos después de 6 meses y 1 año. Es razonable el seguimiento continuo cada año a partir de entonces (Clase IIa; Nivel de evidencia B).

Tipo y frecuencia de evaluación cardiológica adicional (otras pruebas de cardiología):

- Es razonable evaluar la isquemia miocárdica inducible (ecocardiografía de estrés, estrés con resonancia magnética, prueba nuclear de esfuerzo, tomografía por emisión de positrones) cada 2 a 3 años o si el paciente tiene síntomas que sugieren isquemia o signos que sugieren disfunción ventricular (Clase IIa; Nivel de evidencia B).

Asesoramiento reproductivo:

- Es razonable proporcionar asesoramiento adecuado a la edad con respecto a la anticoncepción y el embarazo sin modificación (Clase IIa; Nivel de evidencia B).

Regresión a la puntuación Z o solo dilatación

Frecuencia de evaluación cardiológica (para incluir historia y examen físico, ecocardiografía, electrocardiografía):

- Es razonable evaluar cada 1 a 3 años. Es razonable no realizar ecocardiografía a menos que exista evidencia de isquemia miocárdica inducible o que el paciente presente síntomas que sugieren isquemia o signos que sugieren disfunción ventricular (Clase IIa; Nivel de evidencia B).

Tipo y frecuencia de evaluación cardiológica adicional (otras pruebas de cardiología):

- Es razonable evaluar la isquemia miocárdica inducible (ecocardiografía de estrés, estrés con resonancia magnética, imágenes de perfusión de

medicina nuclear de estrés, tomografía por emisión de positrones) cada 3 a 5 años o si el paciente tiene síntomas que sugieren isquemia o signos que sugieren disfunción ventricular (Clase IIa; Nivel de evidencia B).

Asesoramiento reproductivo:

- Es razonable proporcionar asesoramiento adecuado a la edad con respecto a la anticoncepción y el embarazo sin modificación (Clase IIa; Nivel de evidencia B).

Aneurismas medianos (puntuación $Z \geq 5$ a < 10 , con una dimensión luminal absoluta < 8 mm)

Aneurismas medianos actuales o persistentes

Frecuencia de evaluación cardiológica (para incluir historia y examen físico, ecocardiografía, electrocardiografía):

- Los pacientes deben ser vistos a las 4 a 6 semanas después del episodio agudo de enfermedad de Kawasaki; entonces es razonable evaluar después a los 3 meses, 6 meses y 1 año. Es razonable el seguimiento continuo cada 6 a 12 meses a partir de entonces (Clase IIa; Nivel de evidencia B).

Tipo y frecuencia de evaluación cardiológica adicional (otras pruebas de cardiología):

- Es razonable evaluar la isquemia miocárdica inducible (ecocardiografía de estrés, estrés con resonancia magnética, imágenes de perfusión de medicina nuclear de estrés, tomografía por emisión de positrones) cada 1 a 3 años o si el paciente tiene síntomas que sugieren isquemia o signos que sugieren disfunción ventricular (Clase IIa; Nivel de evidencia B).

Actividad física:

- Para los pacientes que tomen terapia antiplaquetaria dual, las actividades que impliquen un riesgo de contacto corporal, traumatismo o lesión deben restringirse o modificarse (Clase I; Nivel de evidencia B).

Asesoramiento reproductivo:

- Es razonable desalentar el uso de anticonceptivos orales que aumenten el riesgo de trombosis, recomendar que el embarazo sea supervisado por un equipo multidisciplinario que incluya un cardiólogo y modificar el control de la trombo profilaxis durante el embarazo y el parto (Clase IIa; Nivel de evidencia B).

Volver a presentar pequeños aneurismas

Frecuencia de evaluación cardiológica (para incluir historia y examen físico, ecocardiografía, electrocardiografía):

- Es razonable el seguimiento continuo cada año (Clase IIa; Nivel de evidencia B).

Tipo y frecuencia de evaluación cardiológica adicional (otras pruebas de cardiología):

- Es razonable evaluar la isquemia miocárdica inducible (ecocardiografía de estrés, estrés con resonancia magnética, imágenes de perfusión de medicina nuclear de estrés, tomografía por emisión de positrones) cada 2 a 3 años o si el paciente tiene síntomas que sugieren isquemia o signos que sugieren disfunción ventricular (Clase IIa; Nivel de evidencia B).

Actividad física:

- Para los pacientes que tomen terapia antiplaquetaria dual, las actividades que impliquen un riesgo de contacto corporal, traumatismo o lesión deben restringirse o modificarse (Clase I; Nivel de evidencia B).

Asesoramiento reproductivo:

- Es razonable desalentar el uso de anticonceptivos orales que aumenten el riesgo de trombosis, recomendar que el embarazo sea supervisado por un equipo multidisciplinario que incluya un cardiólogo y modificar el control de la trombotilaxis durante el embarazo y el parto (Clase IIa; Nivel de evidencia B).

Regresión a la puntuación Z o solo dilatación

Frecuencia de evaluación cardiológica (para incluir historia y examen físico, ecocardiografía, electrocardiografía):

- Es razonable el seguimiento continuo cada 1 o 2 años. No se debe considerar la ecocardiografía 2D de rutina a menos que exista evidencia de isquemia miocárdica inducible o que el paciente presente síntomas que sugieran isquemia o signos que sugieran disfunción ventricular (Clase IIb; Nivel de evidencia B).

Tipo y frecuencia de evaluación cardiológica adicional (otras pruebas de cardiología):

- Es razonable evaluar la isquemia miocárdica inducible (ecocardiografía de estrés, estrés con resonancia magnética, imágenes de perfusión de medicina nuclear de estrés, tomografía por emisión de positrones) cada 2 a 4 años o si el paciente tiene síntomas que sugieren isquemia o signos que sugieren disfunción ventricular (Clase IIa; Nivel de evidencia B).

Asesoramiento reproductivo:

- Es razonable proporcionar asesoramiento adecuado a la edad con respecto a la anticoncepción y el embarazo sin modificación (Clase IIa; Nivel de evidencia B).

Aneurismas grandes y gigantes (puntuación Z \geq 10 o dimensión absoluta \geq 8 mm)

Aneurismas grandes y gigantes actuales o persistentes

Tipo y frecuencia de evaluación cardiológica adicional (otras pruebas de cardiología):

- Es razonable evaluar la isquemia miocárdica inducible (ecocardiografía de estrés, estrés con resonancia magnética, imágenes de perfusión de medicina nuclear de estrés, tomografía por emisión de positrones) cada 6 a 12 o si el paciente tiene síntomas que sugieren isquemia o signos que sugieren disfunción ventricular (Clase IIa; Nivel de evidencia B).

Tromboprofilaxis:

- Es razonable el uso de warfarina para alcanzar un INR objetivo de 2 a 3 (Clase IIa; Nivel de evidencia B).

Actividad física:

- Las actividades que impliquen un riesgo de contacto corporal, traumatismo o lesión se deben restringir o modificar si el paciente está bajo tratamiento antiagregante plaquetario dual o anticoagulante (Clase I; Nivel de evidencia B).

Asesoramiento reproductivo:

- Es razonable desalentar el uso de anticonceptivos orales que aumenten el riesgo de trombosis, recomendar que el embarazo sea supervisado por un equipo multidisciplinario que incluya un cardiólogo y alterar el manejo de la tromboprofilaxis durante el embarazo y el parto (Clase IIa; Nivel de evidencia B).

Volver a presentar aneurismas medianos

Tipo y frecuencia de evaluación cardiológica adicional (otras pruebas de cardiología):

- Es razonable evaluar la isquemia miocárdica inducible (ecocardiografía de estrés, estrés con resonancia magnética, imágenes de perfusión de medicina nuclear de estrés, tomografía por emisión de positrones) cada año o si el paciente tiene síntomas que sugieren isquemia o signos que sugieren disfunción ventricular (Clase IIa; Nivel de evidencia B).

Actividad física:

- Las actividades que impliquen un riesgo de contacto corporal, traumatismo o lesión se deben restringir o modificar si el paciente está bajo tratamiento antiagregante plaquetario dual o anticoagulante (Clase I; Nivel de evidencia B).

Asesoramiento reproductivo:

- Es razonable desalentar el uso de anticonceptivos orales que aumenten el riesgo de trombosis, recomendar que el embarazo sea supervisado por un equipo multidisciplinario que incluya un cardiólogo y cambiar el control de la trombotilaxis durante el embarazo y el parto (Clase IIa; Nivel de evidencia B).

Volver a presentar pequeños aneurismas

Tipo y frecuencia de evaluación cardiológica adicional (otras pruebas de cardiología):

- Es razonable evaluar la isquemia miocárdica inducible (ecocardiografía de estrés, estrés con resonancia magnética, imágenes de perfusión de medicina nuclear de estrés, tomografía por emisión de positrones) cada 1 a 2 años o si el paciente tiene síntomas que sugieren isquemia o signos que sugieren disfunción ventricular (Clase IIa; Nivel de evidencia B).

Actividad física:

- Las actividades que impliquen un riesgo de contacto corporal, traumatismo o lesión se deben restringir o modificar si el paciente está bajo tratamiento antiagregante plaquetario dual o anticoagulante (Clase I; Nivel de evidencia B).

Asesoramiento reproductivo:

- Es razonable proporcionar asesoría adecuada a la edad con respecto a la anticoncepción. Es razonable recomendar que el embarazo sea supervisado por un equipo multidisciplinario que incluya un cardiólogo y cambiar el control de la trombofilaxis durante el embarazo y el parto (Clase IIa; Nivel de evidencia B).

Regresión a la puntuación Z o solo dilatación

Tipo y frecuencia de evaluación cardiológica adicional (otras pruebas de cardiología):

- Es razonable evaluar la isquemia miocárdica inducible (ecocardiografía de estrés, estrés con resonancia magnética, imágenes de perfusión de medicina nuclear de estrés, tomografía por emisión de positrones) cada 2 a 5 años o si el paciente tiene síntomas que sugieren isquemia o signos que sugieren disfunción ventricular (Clase IIa; Nivel de evidencia B).

Actividad física:

- Las actividades que impliquen un riesgo de contacto corporal, traumatismo o lesión se deben restringir o modificar si el paciente está bajo tratamiento antiagregante plaquetario dual o anticoagulante (Clase I; Nivel de evidencia B).

Asesoramiento reproductivo:

- Es razonable proporcionar asesoría adecuada a la edad con respecto a la anticoncepción. Es razonable recomendar que el embarazo sea supervisado por un equipo multidisciplinario que incluya un cardiólogo y cambiar el control de la trombofilaxis durante el embarazo y el parto (Clase IIa; Nivel de evidencia B).

Recomendaciones para la prueba de isquemia inducible

- Es razonable usar ecocardiografía de estrés o resonancia magnética cardíaca, prueba nuclear de esfuerzo, técnica de imagen de perfusión miocárdica o tomografía por emisión de positrones para la evaluación de la isquemia miocárdica inducible (Clase IIa; Nivel de evidencia B).

Nota: El objetivo es minimizar el riesgo para el paciente, particularmente la dosis acumulada de radiación, y esto debería guiar la selección de la modalidad de prueba en función de las características del paciente y de la institución.

Recomendación para la evaluación de pacientes con isquemia miocárdica inducible

- Los pacientes con evidencia de isquemia miocárdica inducible en la prueba deben someterse a una angiografía coronaria invasiva (Clase I; Nivel de evidencia B).

Recomendaciones para las estrategias de revascularización

- La cirugía de revascularización miocárdica es preferible a la intervención percutánea coronaria en pacientes con enfermedad de Kawasaki con enfermedad de la arteria coronaria principal izquierda, enfermedad de las arterias coronarias multivaso con función ventricular izquierda reducida, enfermedad de las arterias coronarias multivaso con lesiones no susceptibles de intervención percutánea coronaria y enfermedad de las arterias coronarias multivaso en pacientes diabéticos (Clase I; Nivel de evidencia B).
- La cirugía de revascularización miocárdica se debe realizar con injertos arteriales torácicos internos bilaterales cuando sea posible (Clase I; Nivel de evidencia B).

12. 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). *(Research Committee of the Japanese Society of Pediatric Cardiology et al., 2014)²⁰.*

En julio de 2003, el Comité Científico de la Sociedad Japonesa de Cardiología Pediátrica y Cirugía Cardíaca publicó “*Treatment Guidelines for Acute Kawasaki Disease*”. Estas pautas se han actualizado según la evidencia disponible y se han recogido en estas directrices.

El diagnóstico de enfermedad de Kawasaki sigue los criterios descritos en la quinta edición de las pautas de diagnóstico para enfermedad de Kawasaki⁵¹, que requiere que al menos cinco de los siguientes seis síntomas principales estén presentes: (1) fiebre persistente ≥ 5 días (incluida fiebre que desaparece antes del quinto día en respuesta a la terapia); (2) congestión conjuntival bilateral; (3) cambios en los labios y la cavidad oral: enrojecimiento de los labios, lengua de fresa, inyección difusa de la mucosa oral y faríngea; (4) exantema polimorfo; (5) cambios en las extremidades periféricas: enrojecimiento de palmas y plantas, edema indurativo (etapa inicial); descamación membranosa de las yemas de los dedos (etapa convaleciente); y (6) linfadenopatía cervical aguda no purulenta. No obstante, el diagnóstico de enfermedad de Kawasaki es

posible incluso si cinco o más de los principales síntomas no están presentes, si se pueden excluir otras afecciones y si se sospecha de enfermedad de Kawasaki, una condición conocida como enfermedad de Kawasaki incompleta.

El objetivo principal en el tratamiento de la enfermedad de Kawasaki aguda es minimizar el riesgo de desarrollar lesiones de las arterias coronarias. Excepto en casos de enfermedad de Kawasaki muy leve, la inmunoglobulina intravenosa debe iniciarse antes del séptimo día de la enfermedad. En pacientes con enfermedad de Kawasaki incompleta, la inmunoglobulina intravenosa también debe comenzarse tan pronto como sea posible después de un diagnóstico de enfermedad de Kawasaki, especialmente si hay fiebre presente.

Debido a que pocos estudios han evaluado la eficacia de otros medicamentos aparte del retratamiento con inmunoglobulina intravenosa, es imposible asignar un orden objetivo a las distintas opciones de tratamiento. Las presentes pautas, sin embargo, ofrecen niveles o clases y grados de evidencia para ayudar a seleccionar alternativas apropiadas. Estos se definen de la siguiente manera: clase Ia, revisiones sistemáticas, metanálisis; clase Ib, ensayos controlados aleatorios; clase IIa, ensayos controlados no aleatorizados; clase IIb, otros estudios cuasi experimentales; clase III, informes no experimentales (estudios comparativos, estudios de correlación, estudios de casos); y clase IV, opiniones de comités de expertos. Y en cuanto a los grados: grado A, altamente recomendado; grado B, recomendado; grado C, recomendado, pero la evidencia es incierta; y grado D, contraindicado.

Teniendo en cuenta esto, el tratamiento de inmunoglobulina intravenosa es de primera línea (clase Ia, grado A). El tratamiento adicional con inmunoglobulina intravenosa en pacientes resistentes al tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (clase III, grado B). La terapia combinada con inmunoglobulina intravenosa y esteroides como tratamiento de primera línea para pacientes con sospecha de ser resistentes al tratamiento con inmunoglobulina intravenosa: clase Ib, grado B.

La metilprednisolona intravenosa generalmente se administra debido a su potente y rápido efecto inmunosupresor. Según la evidencia, uso de inmunoglobulina intravenosa inicial más metilprednisolona intravenosa para todos los pacientes con enfermedad de Kawasaki (clase Ib, grado C). Uso de inmunoglobulina intravenosa inicial más metilprednisolona intravenosa para pacientes sospechosos de ser resistentes a inmunoglobulina intravenosa: clase Ib, grado B. Uso de metilprednisolona intravenosa como segunda línea para pacientes resistentes a inmunoglobulina intravenosa: clase IIb, grado B.

El objetivo principal del tratamiento con prednisolona es aprovechar sus poderosos efectos antiinflamatorios. La prednisolona puede resolver rápidamente la vasculitis de la enfermedad de Kawasaki y suprimir el riesgo potencial de remodelación de las arterias coronarias. Según la evidencia, uso de inmunoglobulina intravenosa inicial más prednisolona para pacientes sospechosos de ser resistentes a inmunoglobulina intravenosa (clase Ib, grado B). Y la prednisolona como tratamiento de segunda línea para pacientes resistentes a inmunoglobulina intravenosa: clase Iib, grado C.

La concentración sérica de TNF- es elevada en pacientes con enfermedad de Kawasaki, y varios estudios han demostrado una asociación significativa entre la gravedad de la enfermedad de Kawasaki y la incidencia de aneurismas de las arterias coronarias. Infliximab suprime la inflamación bloqueando la acción de TNF-. El uso de infliximab para la enfermedad de Kawasaki es *off-label*. La evidencia muestra que cuando se usa infliximab para pacientes resistentes a la inmunoglobulina intravenosa: clase Iib, grado C.

La acción principal de la ulinastatina es reducir las lesiones vasculares inflamatorias causadas por la proteólisis, el edema, la necrosis y la hemorragia. La evidencia muestra que el tratamiento de primera línea con inmunoglobulina intravenosa más ulinastatina: clase Iia, grado B. Y en pacientes resistentes a inmunoglobulina intravenosa: clase Iib, grado C.

Dentro del grupo de inmunosupresores, la ciclosporina A ha mostrado ser segura y bien tolerada en pacientes resistentes a inmunoglobulina intravenosa (clase III, grado C). Por otra parte, se ha informado que el metotrexato reduce la fiebre y suprime la inflamación en pacientes con resistencia a inmunoglobulina intravenosa: clase III, grado C.

El intercambio plasmático elimina directamente las citocinas y las quimiocinas de la sangre e induce la recuperación rápida de la tormenta de citoquinas. Se utiliza en pacientes resistentes a inmunoglobulina intravenosa: clase II, grado C.

En cuanto a antiagregantes plaquetarios/anticoagulantes, la aspirina se administra a dosis de media-alta para tratar la enfermedad de Kawasaki en la fase febril, debido a la disminución de la absorción y la hipoalbuminemia, para obtener los beneficios antiinflamatorios esperados. Sin embargo, generalmente se administran dosis bajas para inhibir la agregación plaquetaria después de la fase febril, cuando el riesgo de aneurisma de las arterias coronarias es mucho menor. Así, el tratamiento inicial con inmunoglobulina más aspirina: clase Ia, grado A.

Dentro de otros agentes cardiovasculares como los anticoagulantes nos encontramos a la warfarina que se usa ampliamente como anticoagulante oral, pero, entre los pacientes que requieren tratamiento urgente, la heparina no fraccionada intravenosa luego cambiada a warfarina es el tratamiento de elección. La warfarina está indicada en pacientes con aneurisma coronario mediano-gigante, pacientes con antecedentes de infarto agudo de miocardio y pacientes con antecedentes de trombogénesis en un aneurisma de las arterias coronarias (clase IIb, grado C). En cuanto a la heparina no fraccionada, no hay pruebas suficientes de su efectividad cuando se administra a pacientes con enfermedad de Kawasaki aguda. Sin embargo, para los pacientes con aneurisma de las arterias coronarias con un riesgo muy alto de formación de trombos, la heparina no fraccionada debe administrarse en forma de infusión intravenosa continua, después de lo cual puede cambiarse a warfarina oral después de que se haya confirmado el efecto anticoagulante inducido por la heparina no fraccionada (clase III, grado C). Por otra parte, la heparina de bajo peso molecular logra su efecto anticoagulante a lo largo de la misma vía que la heparina no fraccionada. En comparación con la heparina no fraccionada, su inhibición de la trombina es más débil. Además, las incidencias de efectos secundarios como trombocitopenia y osteoporosis son más bajas. Se encontró que la enoxaparina, una heparina de bajo peso molecular, es segura y efectiva para la intervención coronaria / terapia trombolítica en pacientes adultos con síndrome coronario agudo (clase III, grado C).

Otros agentes cardiovasculares como los fármacos trombolíticos están indicados en pacientes con infarto agudo de miocardio o trombos intra-aneurisma, en pacientes con agrandamiento súbito de un trombo en una arteria coronaria, mientras que en pacientes con enfermedad de Kawasaki su uso es *off-label* (clase IIb, grado C).

Por último y dentro de otros agentes cardiovasculares, los antianginosos y vasodilatadores coronarios como los bloqueadores beta, los antagonistas del calcio y los nitrovasodilatadores pueden ser útiles en la angina para reducir la frecuencia cardíaca (lo que reduce la carga de trabajo cardíaco), disminuir la precarga y la poscarga e incrementar el flujo de la arteria coronaria (clase IIb, grado C). No obstante, los síntomas de angina son extremadamente raros durante la fase aguda de la enfermedad de Kawasaki y los pacientes con tales síntomas suelen tener entre 1 y 2 años y, por lo tanto, no pueden explicar fácilmente sus síntomas a los cuidadores.

13. Guidelines for diagnosis and management of cardiovascular sequelae in Kawasaki disease (JCS 2013). Digest version. (JCS Joint Working Group, 2014)¹⁹.

Estas directrices son una actualización de las ya publicadas anteriormente por la *Japanese Circulation Society*^{52,53}.

La presente guía incluye descripciones detalladas de la fisiopatología de las secuelas cardiovasculares para proporcionar información importante para el diagnóstico y tratamiento de las secuelas de la enfermedad de Kawasaki, y describe los antecedentes genéticos de las secuelas coronarias y la hemodinámica coronaria.

La Tabla 2 resume los criterios clínicos para el diagnóstico de la enfermedad de Kawasaki.

Un 9,3 % (11,0 % en hombres y 7,1 % en mujeres) experimentaron complicaciones cardiovasculares en la fase aguda, y un 3,0 % (3,6 % en hombres y 2,1 % en mujeres) experimentaron secuelas cardiovasculares.

En cuanto al tratamiento, la primera administración de inmunoglobulina intravenosa se administró con mayor frecuencia el día 5 después del inicio de la enfermedad, en la que el 37,4 % de los pacientes recibió el tratamiento. Entre los pacientes menores de 2 años, el 72,8 % de ellos comenzaron la terapia con inmunoglobulina intravenosa el día 5 después del inicio.

Los pacientes que recibieron inmunoglobulina intravenosa representaron el 89,5 % de los pacientes evaluados en la 21^a Encuesta Nacional Japonesa, y el 16,6 % de los pacientes no respondieron al tratamiento. Entre los pacientes que recibieron terapia con inmunoglobulina intravenosa durante la fase aguda, el 6,5 %, el 0,9 % y el 0,8 % de los pacientes recibieron esteroides, infliximab e inmunosupresores como la ciclosporina, respectivamente.

Entre los pacientes que no respondieron a la terapia con inmunoglobulina intravenosa, el 29,0 %, 4,3 % y 3,7 % de ellos fueron tratados con esteroides, infliximab e inmunosupresores, respectivamente. La plasmaféresis se realizó en el 2,2 % de los pacientes.

La enfermedad de Kawasaki se considera grave cuando las lesiones de las arterias coronarias se desarrollan en asociación con la enfermedad. A medida que han aumentado las opciones de tratamiento para la enfermedad de Kawasaki, se han propuesto diferentes sistemas de puntuación para predecir el pronóstico de los pacientes con lesiones arteriales coronarias de acuerdo con las características del paciente, los resultados de las pruebas de sangre y el curso clínico.

Tabla 2. Pautas diagnósticas de la enfermedad de Kawasaki

Esta es una enfermedad de etiología desconocida que afecta con mayor frecuencia a bebés y niños pequeños menores de 5 años. Los síntomas pueden ser clasificados en dos categorías, síntomas principales y otros síntomas o hallazgos significativos

A. Síntomas principales

1. Fiebre persistente durante 5 días o más (incluidos aquellos casos en los que la fiebre ha remitido antes del 5º día en respuesta a la terapia)
2. Congestión conjuntival bilateral
3. Cambios en los labios y la cavidad oral: enrojecimiento de los labios, lengua de fresa, inyección difusa de la mucosa oral y faríngea
4. Exantema polimorfo
5. Cambios de extremidades periféricas:
(Fase aguda): enrojecimiento de palmas y plantas, edema indurativo
(Fase de Convalecencia): descamación membranosa de las yemas de los dedos
6. Linfadenopatía cervical no purulenta aguda

Se deben satisfacer al menos cinco ítems de los descritos anteriormente del 1 a 6 para el diagnóstico de la enfermedad de Kawasaki. Sin embargo, los pacientes con cuatro ítems de los síntomas principales pueden ser diagnosticados como enfermedad de Kawasaki cuando hay aneurisma o dilatación coronaria evaluadas por ecocardiografía bidimensional (2D) o angiografía coronaria

B. Otros síntomas o hallazgos significativos

Deben considerarse los siguientes síntomas y hallazgos en la evaluación clínica de pacientes sospechosos:

1. Cardiovascular: auscultación (soplo cardíaco, tercer ruido “ritmo de galope”, sonidos cardíacos distantes), cambios en el electrocardiograma (intervalos prolongados de PR/QT, onda Q anormal, complejo QRS de bajo voltaje, cambios ST-T, arritmias), hallazgos radiográficos de tórax (cardiomegalia), hallazgos eco 2D (derrame pericárdico, aneurismas coronarios), aneurisma de arterias periféricas distintas de las coronarias (p. ej., axilar), angina de pecho o infarto de miocardio
2. Tracto gastrointestinal: diarrea, vómitos, dolor abdominal, hidropesía de la vesícula biliar, íleo paralítico, ictericia leve, aumento leve de transaminasa sérica
3. Sangre: leucocitosis con cambio a la trombocitosis, aumento de la tasa de sedimentación globular, proteína positiva C reactiva, hipoalbuminemia, aumento de α 2-globulina, disminución leve de los niveles de hemoglobina y eritrocitos
4. Orina: proteinuria, aumento de leucocitos en el sedimento de orina
5. Piel: enrojecimiento y costra en el sitio de inoculación de la vacuna contra la tuberculosis, pústulas pequeñas, surcos transversales de las uñas de los dedos
6. Respiratorio: tos, rinorrea, sombra anormal en la radiografía de tórax
7. Articulación: dolor, hinchazón
8. Neurológico: pleocitosis del líquido cefalorraquídeo, convulsiones, pérdida del conocimiento, parálisis facial, parálisis de las extremidades

Observaciones

1. Para el ítem 5 bajo de los síntomas principales, la fase convaleciente se considera importante
2. La linfadenopatía cervical no purulenta se encuentra con menor frecuencia (aproximadamente 65 %) que otros síntomas principales durante la fase aguda
3. Relación hombre:mujer= 1,3 ~ 1,5; 1, pacientes menores de 5 años:80 ~ 85 %, mortalidad: 0,1 %
4. Tasa de recurrencia: 2 ~ 3 %, proporción de casos hermanos: 1 ~ 2 %
5. Aproximadamente el 10 % del total de casos no cumple con cinco de los seis síntomas principales, en los que se pueden excluir otras enfermedades y se sospecha la enfermedad de Kawasaki. En algunos de estos pacientes se ha confirmado el aneurisma coronario o la dilatación

En la Tabla 3 se describe la clasificación de los aneurismas coronarios durante la fase aguda y la clasificación de la gravedad de las lesiones cardiovasculares.

Tabla 3. Clasificación de la gravedad de las lesiones cardiovasculares causadas por la enfermedad de Kawasaki

A. Clasificación de los aneurismas coronarios durante la fase aguda

- Aneurismas pequeños o dilatación: dilatación localizada con diámetro interno ≤ 4 mm.
En niños ≥ 5 años, el diámetro interno de un segmento mide $< 1,5$ veces que el de un segmento adyacente
- Aneurismas medianos: aneurismas con un diámetro interno > 4 mm a < 8 mm.
En niños ≥ 5 años, el diámetro interno de un segmento mide $1,5 \sim 4$ veces más que el de un segmento adyacente
- Aneurismas gigantes: aneurismas con un diámetro interno de ≥ 8 mm.
En niños ≥ 5 años, el diámetro interno de un segmento mide > 4 veces que el de un segmento adyacente

B. Clasificación de gravedad

La gravedad de la enfermedad de Kawasaki se clasifica en los siguientes 5 grados sobre la base de los hallazgos de la ecocardiografía y la angiografía coronaria selectiva u otros métodos:

- I. Ausencia de dilatación coronaria: pacientes sin dilatación coronaria, incluidos aquellos en fase aguda
- II. Dilatación coronaria transitoria durante la fase aguda: pacientes con dilatación coronaria leve y transitoria que generalmente desaparece 30 días después del inicio
- III. Regresión: pacientes que aún presentan aneurismas coronarios y cumplen los criterios de dilatación o cambios más severos tras el día 30 desde el inicio, a pesar de la desaparición completa de los cambios de las arterias coronarias durante el primer año después del inicio, y aquellos que no cumple con los criterios para la clase V
- IV. Aneurisma coronario permanente: pacientes en los que se detectan aneurismas coronarios unilaterales o bilaterales por angiografía coronaria en el segundo año o más tarde y que no cumplen los criterios para la clase V
- V. Lesiones estenóticas coronarias: pacientes con lesiones estenóticas coronarias detectables por angiografía coronaria
 - (a) *Pacientes sin hallazgos isquémicos: pacientes sin signos/síntomas isquémicos detectables mediante pruebas de laboratorio u otros exámenes*
 - (b) *Pacientes con hallazgos isquémicos: pacientes con signos/síntomas isquémicos detectables mediante exámenes de laboratorio u otros exámenes*

Otros síntomas o hallazgos clínicos

Quando los pacientes tienen enfermedad valvular moderada o grave, insuficiencia cardíaca, arritmia severa u otra enfermedad cardíaca, tales condiciones deben ser descritas juntamente con la gravedad de la enfermedad de Kawasaki

En la situación actual en la que se han establecido los beneficios del tratamiento inicial con inmunoglobulina intravenosa, los pacientes con mayor riesgo de lesiones de la arteria coronaria son aquellos que no responden a la terapia con inmunoglobulina intravenosa.

Los pacientes con gravedad de clase III ~ V de las lesiones de la arteria coronaria deben someterse periódicamente a los exámenes enumerados en la Tabla 4 para seguir estas lesiones a lo largo del tiempo.

En la Tabla 4 junto con la gravedad de las lesiones aparecen los niveles de recomendación. Así, la clase I corresponde a condiciones para las cuales hay evidencia y/o acuerdo general de que el procedimiento o el tratamiento es útil y

efectivo; la clase II para condiciones para las cuales hay pruebas contradictorias y/o una divergencia de opiniones con respecto a la utilidad/eficacia de un procedimiento o tratamiento; y, la clase III para condiciones para las cuales hay evidencia y/o acuerdo general de que el procedimiento o tratamiento no es útil/efectivo y en algunos casos puede ser dañino.

Tabla 4. Indicaciones de las técnicas de imagen por clasificación de gravedad de las lesiones de la arteria coronaria debidas a la enfermedad de Kawasaki

Examen de sangre (biomarcadores de isquemia de miocardio, infarto de miocardio y arteriosclerosis)	
Clasificación de gravedad IV, V	Clase I
Clasificación de gravedad I, II, III	Clase II
Ninguna	Clase III
Ecocardiografía en reposo, electrocardiograma de 12 derivaciones	
Clasificación de gravedad I, II, III, IV, V	Clase I
Ninguna	Clase II
Ninguna	Clase III
Electrocardiograma de esfuerzo	
Clasificación de gravedad III, IV, V	Clase I
Clasificación de gravedad I, II	Clase II
Ninguna	Clase III
Radiografía de tórax	
Clasificación de gravedad III, IV, V	Clase I
Clasificación de gravedad I, II	Clase II
Ninguna	Clase III
Holter electrocardiográfico, electrocardiograma con señal promediada	
Clasificación de gravedad IV, V	Clase I
Clasificación de gravedad I, II, III	Clase II
Ninguna	Clase III
Mapeo de la superficie corporal, electrocardiograma de estrés farmacológico, magnetocardiografía	
Clasificación de gravedad IV, V	Clase I
Clasificación de gravedad I, II, III	Clase II
Ninguna	Clase III
Ecocardiografía de estrés, ecocardiografía de contraste miocárdica	
Clasificación de gravedad IV, V	Clase I
Clasificación de gravedad I, II, III	Clase II
Ninguna	Clase III
Angioresonancia magnética de las arterias coronarias, tomografía computerizada multidetector o multicorte	
Clasificación de gravedad IV, V	Clase I
Clasificación de gravedad I, II, III	Clase II
Ninguna	Clase III
Imágenes de perfusión miocárdica, imágenes de perfusión miocárdica de esfuerzo	
Clasificación de gravedad IV, V	Clase I
Clasificación de gravedad I, II, III	Clase II
Ninguna	Clase III
Cateterización cardiaca	
Clasificación de gravedad IV, V	Clase I
Clasificación de gravedad III	Clase II
Clasificación de gravedad I, II	Clase III

En general, el tratamiento de la isquemia miocárdica se realiza para:

- Aumenta el flujo sanguíneo coronario.
- Prevenir o aliviar el espasmo coronario.
- Prevenir la formación de trombos.
- Disminuir el trabajo cardíaco.
- Proteger el miocardio.

En la Tabla 5 se recogen las indicaciones de tratamiento según la gravedad de las lesiones de las arterias coronarias.

Tabla 5. Indicaciones del tratamiento por clasificación de la gravedad de las lesiones de las arterias coronarias debidas a la enfermedad de Kawasaki	
Medicamentos antiplaquetarios (aspirina, dipiridamol, ticlopidina)	
Clasificación de gravedad IV, V	Clase I
Clasificación de gravedad III	Clase II
Clasificación de gravedad I, II	Clase III
Medicamentos anticoagulantes (warfarina)	
Clasificación de gravedad IV, V	Clase I
Clasificación de gravedad III	Clase II
Clasificación de gravedad I, II	Clase III
Vasodilatadores coronarios (p. ej., bloqueantes de los canales de calcio, betabloqueantes, nitratos)	
Clasificación de gravedad V	Clase I
Clasificación de gravedad IV	Clase II
Clasificación de gravedad I, II, III	Clase III
Fármacos para la insuficiencia cardíaca (inhibidores de la encima convertidora de angiotensina, bloqueantes de los receptores de angiotensina II, betabloqueantes)	
Clasificación de gravedad V	Clase I
Clasificación de gravedad IV	Clase II
Clasificación de gravedad I, II, III	Clase III
Intervención coronaria percutánea	
Clasificación de gravedad V (b)	Clase I
Clasificación de gravedad V (a)	Clase II
Clasificación de gravedad I, II, III, IV	Clase III
Cirugía de revascularización miocárdica	
Clasificación de gravedad V (b)	Clase I
Clasificación de gravedad V (a)	Clase II
Clasificación de gravedad I, II, III, IV	Clase III

La Tabla 6 enumera los criterios para las indicaciones del tratamiento quirúrgico de las secuelas cardiovasculares en la enfermedad de Kawasaki. La naturaleza de las lesiones de las arterias coronarias con indicación para el tratamiento quirúrgico en población pediátrica incluye: (1) lesiones oclusivas graves en el tronco coronario principal izquierdo; (2) lesiones oclusivas graves en vasos múltiples (2 o 3 vasos); (3) lesiones oclusivas

graves en la porción proximal de la arteria descendente anterior izquierda; y (4) colaterales en peligro. En población pediátrica, la progresión de la isquemia miocárdica a menudo puede ocurrir de manera asintomática, y la gravedad de los hallazgos angiográficos coronarios a menudo es inconsistente con los síntomas clínicos. En consecuencia, los candidatos para cirugía de revascularización miocárdica deben evaluarse exhaustivamente sobre la base de signos y síntomas clínicos, así como los hallazgos de la angiografía coronaria, electrocardiograma de esfuerzo, ecocardiografía, gammagrafía de estrés de miocardio, ventriculografía izquierda y otras técnicas para especificar la ubicación y viabilidad del miocardio isquémico.

Tabla 6. Indicaciones para el tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Kawasaki

La cirugía de revascularización miocárdica puede ser efectiva en pacientes que tienen lesiones oclusivas graves en las arterias coronarias principales (especialmente en las porciones centrales de estas arterias) o lesiones que progresan rápidamente con evidencia de isquemia miocárdica. Es preferible realizar cirugía de revascularización miocárdica utilizando injertos de arterias mamarias internas del pedículo autólogo independientemente de la edad. Se debe considerar la cirugía de la válvula mitral cuando la insuficiencia mitral no responde al tratamiento médico, aunque tales casos son raros.

Cirugía de revascularización miocárdica

La cirugía de revascularización miocárdica está indicada para pacientes con lesiones oclusivas graves angiográficamente evidentes de las arterias coronarias y la viabilidad del miocardio en el área afectada. La viabilidad debe evaluarse exhaustivamente, en función de la presencia/ausencia de angina y los hallazgos del electrocardiograma de esfuerzo, gammagrafía miocárdica con talio, ecocardiografía bidimensional, ventriculografía izquierda (movimiento de la pared regional) y otras técnicas

- Hallazgos de angiografía coronaria:

Los siguientes hallazgos son los más importantes. Cuando uno de los siguientes hallazgos está presente, se debe considerar el tratamiento quirúrgico

1. Lesiones oclusivas graves en el tronco coronario principal izquierdo
2. Lesiones oclusivas graves en vasos múltiples (2 o 3 vasos)
3. Lesiones oclusivas graves en la porción proximal de la arteria descendente anterior izquierda
4. Colaterales en peligro

Además, las siguientes condiciones también deben considerarse al determinar la estrategia de tratamiento:

- (1) Cuando el evento se considera un segundo o tercer infarto debido a la presencia de lesiones crónicas de infarto, puede estar indicada la cirugía. Por ejemplo, se puede considerar la cirugía para tratar lesiones limitadas a la arteria coronaria derecha.
- (2) Deben evaluarse cuidadosamente las lesiones asociadas con la recanalización de la arteria coronaria ocluida o la formación de vasos colaterales. Se puede considerar el tratamiento quirúrgico para pacientes con hallazgos de isquemia miocárdica grave.
- (3) Si se indica la cirugía de revascularización miocárdica se debe considerar cuidadosamente en niños más pequeños basándose en la permeabilidad a largo plazo de los injertos. En general, los niños pequeños que se puedan controlar con tratamiento médico se deben seguir cuidadosamente con angiografía coronaria periódica para permitirles crecer, mientras que los pacientes con hallazgos graves han de someterse a cirugía a los 1 o 2 años. Se recomienda que los injertos de la arteria mamaria interna del pedículo también se utilicen en tales casos.

- Hallazgos de la prueba de función ventricular izquierda:

Es deseable que los pacientes con función ventricular izquierda favorable sean tratados con cirugía, aunque para los pacientes con hipocinesia regional puede estar también indicada la cirugía. Los pacientes con hipocinesia difusa grave deben evaluarse con especial cuidado y de forma exhaustiva con los hallazgos de las arterias coronarias y otros datos disponibles. El trasplante de corazón puede estar indicado en casos raros

Tabla 6. Indicaciones para el tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Kawasaki (continuación)

Cirugía de válvula mitral

La valvuloplastia y el reemplazo valvular pueden estar indicados en pacientes con insuficiencia mitral grave de larga duración que no responden al tratamiento

Otra cirugía

En casos raros, en los que la enfermedad de Kawasaki se ha complicado por taponamiento cardíaco, aneurisma del ventrículo izquierdo, aneurismas de las arterias periféricas o lesión oclusiva, puede estar indicada la cirugía

Protocolo de Sociedad Científica

14. Enfermedad de Kawasaki. (Bou, 2014)³³.

Este protocolo auspiciado por la Asociación Española de Pediatría aborda sucintamente aspectos de epidemiología, etiología y patogenia, clínica, exámenes complementarios, curso de la enfermedad, Kawasaki atípico/incompleto, diagnóstico diferencial, tratamiento, tratamiento de las secuelas coronarias y un esquema de tratamiento de la enfermedad de Kawasaki.

Se proponen los siguientes criterios clínicos:

Fiebre de ≥ 5 días (Los pacientes con 5 días de fiebre y < 4 criterios principales pueden diagnosticarse de enfermedad de Kawasaki en presencia de anomalías coronarias en la ecocardiografía) y presencia de ≥ 4 de los 5 criterios principales siguientes (en presencia de ≥ 4 criterios principales, se puede diagnosticar de enfermedad de Kawasaki al cuarto día de enfermedad o incluso antes, por médicos experimentados que hayan tratado muchos pacientes con enfermedad de Kawasaki):

1. Cambios en extremidades:
 - Fase aguda: eritema de palmas y plantas; edema de manos y pies.
 - Fase subaguda: descamación de dedos de manos y/o pies.
2. Exantema polimorfo.
3. Inyección conjuntival bilateral.
4. Cambios en labios y mucosa oral: labios fisurados y eritematosos, lengua aframbuesada e hiperemia faríngea.
5. Adenopatía cervical ($> 1,5$ cm diámetro).

Exclusión de otras enfermedades con clínica similar.

Si bien no existe ninguna prueba de laboratorio específica para el diagnóstico, algunos exámenes complementarios se pueden realizar para ayudar al diagnóstico: análisis de sangre y orina, líquido cefalorraquídeo y ecocardiograma.

El curso de la enfermedad puede dividirse en tres fases: fase aguda febril (primera-segunda semanas), fase subaguda (tercera-sexta semanas) y fase de convalecencia.

El término “Kawasaki atípico” debería reservarse para aquellos casos en que la presentación de la enfermedad tiene una clínica atípica (por ejemplo, con afectación renal, abdomen agudo, derrame pleural...).

El tratamiento farmacológico apunta a la gammaglobulina como altamente eficaz en la reducción de los síntomas clínicos y el desarrollo de aneurismas coronarios. El ácido acetilsalicílico tiene un efecto antiinflamatorio (a dosis altas) y antiagregante (a dosis bajas), pero no parece influir en la prevención del desarrollo de aneurismas coronarios. El papel de los corticoides está todavía por establecer, y las recomendaciones actuales se dirigen a su uso como tratamiento de rescate en aquellos pacientes que no han respondido a dos o más dosis de gammaglobulinas. El infliximab cada vez más se indica como tratamiento de rescate en lugar o además de los corticoides.

En pacientes refractarios al tratamiento convencional de la enfermedad de Kawasaki, se han descrito casos de mejoría con ciclofosfamida endovenosa. La ulinastatina se ha utilizado como tratamiento coadyuvante a la gammaglobulina. También, la pentoxifilina se ha utilizado en combinación con la gammaglobulina.

