



N° 119 -2019-DG-INSN

RESOLUCION DIRECTORAL

Lima, 16 de mayo de 2019

Visto, el expediente con Registro DG-008220-2019, que contiene el Memorando N° 569-DIDAMP-INSN-2019 del Departamento de Investigación, Docencia y Atención de Medicina Pediátrica;

CONSIDERANDO:

Que, los numerales II y VI del Título Preliminar de la Ley N° 26842, Ley General de Salud, establecen que la protección de la salud es de interés público y por tanto es responsabilidad del Estado regularla, vigilarla y promoverla;

Que, los literales c) y d) del Artículo 12° del Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Nacional de Salud del Niño, aprobado por Resolución Ministerial N° 083-2010/MINSA, contemplan dentro de sus funciones el implementar las normas, estrategias, metodologías e instrumentos de la calidad para la implementación del Sistema de Gestión de la Calidad, y asesorar en la formulación de normas, guías de atención y procedimientos de atención al paciente;

Que, con Memorando N° 436-2019-DG/INSN, de fecha 02 de mayo de 2019, la Dirección General emite opinión favorable respecto a la "Guía Técnica de Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad de Kawasaki", elaborada por el Departamento de Investigación, Docencia y Atención de Medicina Pediátrica del Instituto Nacional de Salud del Niño;

Con la Visación de la Dirección Adjunta, la Dirección Ejecutiva de Investigación, Docencia y Atención en Medicina del Niño y del Adolescente, la Oficina de Gestión de la Calidad, y la Oficina de Asesoría Jurídica del Instituto Nacional de Salud del Niño;

De conformidad con lo dispuesto en la Ley N° 26842, Ley General de Salud, y el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Nacional de Salud del Niño, aprobado con Resolución Ministerial N° 083-2010/MINSA;

SE RESUELVE:

Artículo Primero. - Aprobar la "Guía Técnica de Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad de Kawasaki", que consta de (24) folios, elaborada por el Departamento de Investigación, Docencia y Atención de Medicina Pediátrica del INSN.



PERÚ Ministerio de Salud Instituto Nacional de Salud del Niño - Breña
CERTIFICO: Que la presente copia fotostática es exactamente igual al original que he tenido a la vista y que he devuelto en este mismo acto al interesado
20 MAYO 2019
Reg. N° 324 CARLOS ANTONIO CHÁVEZ PASTRANA FEDATARIO - INSN



Artículo Segundo. - Encargar a la Oficina de Estadística e Informática, la publicación de la Guía Técnica de Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad de Kawasaki" en la página web del Instituto Nacional de Salud del Niño.

Regístrese, Comuníquese y Publíquese.



MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO
[Signature]
Dr. Jorge Asdrubal Jáuregui Miranda
DIRECTOR GENERAL
C.M.R. 13616 R.N.E. 32027 - 6901



JJM/CGS

DISTRIBUCIÓN:

- () DG
- () DA
- () DEIDAEMNA
- () DIDAMP
- () OEI
- () OAJ
- () OGC

PERÚ Ministerio de Salud Instituto Nacional de Salud del Niño - Breña

CERTIFICO: Que la presente copia fotostática es exactamente igual al original que he tenido a la vista y que he devuelto en este mismo acto al interesado

20 MAYO 2019

[Signature]

Reg. N° **324** CARLOS ANTONIO CHÁVEZ PASTRANA
FEDATARIO - INSN

GUÍA TÉCNICA DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI

I) FINALIDAD:

Contribuir con el manejo adecuado de la enfermedad de Kawasaki y disminuir su morbilidad asociada.

Optimizar la atención del paciente pediátrico con enfermedad de Kawasaki basado el acto médico en la evidencia científica vigente, valorando los riesgos y beneficios de las diferentes opciones diagnósticas y terapéuticas.

II) OBJETIVO

Establecer criterios para el diagnóstico, tratamiento, alta y seguimiento adecuado de la enfermedad de Kawasaki en el paciente pediátrico.

Objetivos específicos:

- Establecer criterios para el diagnóstico del paciente pediátrico con enfermedad de Kawasaki.
- Establecer los criterios para el tratamiento de primera y segunda línea del paciente pediátrico con enfermedad de Kawasaki.
- Estandarizar los criterios de solicitud de exámenes auxiliares en el paciente pediátrico con enfermedad de Kawasaki.
- Estandarizar los criterios de alta y seguimiento en el paciente pediátrico con enfermedad de Kawasaki
- Optimizar el empleo de recursos y la calidad de atención del paciente con enfermedad de Kawasaki.

III) ÁMBITO DE APLICACIÓN:

La presente guía técnica es de aplicación en los servicios asistenciales de medicina del INSN-Breña

IV) DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI

Síndrome mucocutáneo linfonodular (Kawasaki)

M303



V) CONSIDERACIONES GENERALES:

5.1 Definición:

La enfermedad de Kawasaki (EK) o síndrome mucocutáneo linfonodular es una vasculitis aguda febril que afecta a vasos de pequeño y mediano calibre. Fue descrita por primera vez en 1967 por Tomisaku Kawasaki¹. Aunque se trata de un proceso autolimitado que ocurre principalmente en la infancia, puede producir complicaciones cardíacas con una significativa morbimortalidad ¹

5.2 Etiología:

Aunque es una enfermedad que se conoce desde hace 50 años, su etiología es todavía desconocida ^{2,5}. Parecen estar involucrados factores genéticos (países asiáticos y antecedentes familiares), inmunológicos (inicialmente se relacionó con una respuesta inmune desencadenada por un superantígeno, pero estudios actuales se decantan por una respuesta en cascada por un antígeno convencional) ^{4,5} e infecciosos (predominio invernal, con posible relación de infección por virus o bacterias tales como el parvovirus B19, retrovirus, virus de Epstein-Barr, virus del herpes humano, *C. pneumoniae* y *Mycoplasma*; así como los síndromes del *shock* tóxico estafilocócico y estreptocócico). Por todo ello, se considera la base fisiopatológica de la EK como una respuesta inmune patológica y estereotipada ante uno o varios factores ambientales o infecciosos en individuos genéticamente predispuestos. ^{2,7}

5.3 Fisiopatología:

Una de las teorías actualmente más aceptadas sugiere que la enfermedad puede ser causada por un agente infeccioso que se inhalaría e infectaría células epiteliales bronquiales ciliadas de tamaño mediano⁸. Estudios recientes, basados en el análisis de las grandes epidemias de EK en Japón, sugieren que el agente causal podría ser un agente medioambiental transportado por vientos troposféricos, posiblemente una toxina fúngica⁹. Paralelamente, la alta incidencia en las comunidades asiáticas y el mayor riesgo entre hermanos de los casos, sugieren que los factores genéticos del huésped son importantes en la patogénesis de la EK. Se han publicado algunos estudios de asociación de genoma completo (GWAS) en EK⁹ y se han identificado varios loci



biológicamente implicados en la inflamación, la respuesta inmunitaria y el estado cardiovascular. Así, una hipótesis razonablemente abierta, es que la EK está causada por un agente infeccioso aún por identificar, que produce enfermedad solo en individuos genéticamente predispuestos, particularmente asiáticos. Su rareza en los primeros meses de vida y en adultos sugiere un agente al que estos últimos son inmunes y del cual los lactantes muy pequeños están protegidos por anticuerpos maternos pasivos.

5.4 Aspectos epidemiológicos:

La enfermedad de Kawasaki es la segunda enfermedad vasculítica más común de infancia después de la púrpura de Henoch- Schönlein y la causa más común de enfermedad cardíaca adquirida en niños en los países desarrollados.^{10,11,14} La enfermedad tiene una distribución mundial con una preponderancia masculina, un sesgo étnico hacia los niños asiáticos (particularmente del Este asiático), estacionalidad y ocasional epidemias.^{11 12}

La incidencia en Japón es de 138/100 000 en niños menores de 5 años, mientras que en Estados Unidos es de 17.1 / 100 000, y en el Reino Unido de 8.1 / 100 000^{13,14,15}. Variaciones en los criterios clínicos en la enfermedad de Kawasaki, diferencias entre países y los patrones de referencia regionales pueden contribuir a explicar estas diferencias epidemiológicas,

Sin embargo, la mayoría de estas diferencias son probablemente el resultado de las diferencias étnicas y raciales en susceptibilidad y exposición a un supuesto patógeno. Aproximadamente el 85% de los niños con Kawasaki son menores de 5 años, con pico de incidencia por edad a los 18-24 meses, sin embargo se han reportado en menores de 3 meses, o con más de 5 años pero con menos frecuencia, aunque con mayor riesgo de formación de aneurismas coronarios.^{9,14,15}

5.5 Factores de riesgo asociado

5.5.1 Medio ambiente:

En los Estados Unidos la enfermedad de Kawasaki es más común durante el invierno y principios de primavera, los niños con la enfermedad superan a las niñas en 1.5–1.7/1, y el 76% de los niños afectados tienen <5 años de edad.^{16,17,18} El número mayor de casos se da en los meses de invierno y



Dr

verano en Japón. Desde una perspectiva global, las regiones en el hemisferio norte extratropical tienen picos estacionales en invierno, con menores casos a fines del verano y otoño.¹⁹ Se ha reportado carencia de ciclo estacional en los trópicos y en el hemisferio sur extratropical.

5.5.2 Estilos de vida:

El extracto socioeconómico alto y medio alto es el más comprometido en los EE.UU, mientras que en países latinoamericanos como México, son los niveles medio y bajo²⁰. Se ha podido observar en los países industrializados, que la EK tiende a progresar en su frecuencia, desplazando a la fiebre reumática, la que disminuye, hecho corroborado en los EE.UU. desde 1984 a 1990²¹

5.5.3 Factores hereditarios:

Un factor genético relacionado a desarrollar la enfermedad de Kawasaki es sugerido por el riesgo incrementado en niños asiáticos, en particular los japoneses y los coreanos, que persiste cuando los pacientes de estas etnias migran a otros países²²; además del mayor riesgo relativo observado entre hermanos de casos índices comparados con la población general, de los estudios de gemelos y de la bien documentados multicases en familias^{23, 24, 25}

Muchos genes han sido sugeridos previamente, ya sea como genes de susceptibilidad para desarrollar la enfermedad o para aumentar el riesgo de aneurisma coronario²⁶. La mayoría de estos estudios sin embargo, no pudieron identificar asociaciones genéticas definitivas.²⁷ En contraste con el enfoque del gen específico, los estudios de asociación del genoma (GWAS) tienen la ventaja de identificar Genes asociados a enfermedades sin necesidad de conocimientos previos sobre los mecanismos involucrados.²⁷ Un número de GWAS de la enfermedad de Kawasaki han sido publicados antes.²⁸⁻³⁴ De estos estudios, varios polimorfismos de nucleótidos simples (SNP) asociados con la susceptibilidad a Kawasaki, entre ellos ITPKC, ABCC4 y FCGR2A, CD40 y una región del gen cerca de FAM167A-BLK. Además, otros genes se han asociado a la nula respuesta a la inmunoglobulina intravenosa (IgIV) y riesgo de aneurisma coronario incluyendo CASP3, FCGR3B y genes de la vía de señalización de TGF- β .^{35, 36} Es probable que muchos otros factores genéticos aún no se hayan identificado²⁷. Estudios completos de secuenciación del



exoma aplicado a casos individuales de fenotipo de enfermedad de Kawasaki tales como los aneurismas coronarios gigantes, podrían aclarar la contribución de las más raras variantes genéticas en estos casos extremos. Así, el estudio de la contribución genética en Kawasaki sigue siendo un área de intensa investigación en todo el mundo y aun esta en progreso.

VI) CONSIDERACIONES ESPECIFICAS:

6.1 Cuadro clínico:

6.1.1 Signos y síntomas:

La enfermedad de Kawasaki se caracteriza por una inflamación sistémica de los vasos de mediano calibre y de múltiples órganos y tejidos durante la fase febril aguda. La clínica es variable y depende de la afectación: gastrointestinal (dolor abdominal, vómitos, diarrea, hepatitis, pancreatitis), pulmonar (neumonitis intersticial), meníngea (meningitis aséptica, irritabilidad), cardíaca (coronariopatía, miocarditis, pericarditis, valvulopatía), urinaria (piuria estéril), musculoesquelética (artritis, artralgiyas) y nódulos linfáticos (linfadenopatía) 37,38,4. La vasculopatía se produce en tres etapas: arteritis necrotizante, un proceso autolimitado (primeras dos semanas), seguido de vasculitis subaguda o crónica, que en un pequeño porcentaje de casos puede perdurar durante meses o años y progresar a proliferación luminal miofibroblástica 4,39



6.1.2 Interacción cronológica:

El diagnóstico de enfermedad de Kawasaki se basa en la presencia de criterios clínicos^{1,4,40} que incluyen fiebre ≥ 5 días asociada al menos a cuatro de los siguientes hallazgos: *rash* polimorfo, cambios en las extremidades distales (eritema y edema de manos o pies, descamación periungueal a partir de la segunda semana), cambios en mucosa oral (lengua aframbuesada, fisuración, eritema, sequedad), conjuntivitis bilateral no exudativa o linfadenopatía cervical $> 1,5$ cm (generalmente unilateral); en caso de presentar ≥ 4 criterios clínicos (particularmente en presencia de eritema y edema de manos y pies), puede diagnosticarse enfermedad de Kawasaki con solo cuatro días de fiebre. Estas manifestaciones inflamatorias pueden presentarse de forma secuencial. Se diagnostica enfermedad de Kawasaki completa o clásica cuando se cumple la

	PERÚ	Ministerio de Salud	Instituto Nacional de Salud del Niño - Breña
CERTIFICO: Que la presente copia fotostatica es exactamente igual al original que he tenido a la vista y que he devuelto en este mismo acto al interesado			
20 MAYO 2019			
Reg. N°	324		CARLOS ANTONIO CHÁVEZ PASTRANA FEDATARIO: INSN

definición de caso, y enfermedad de Kawasaki incompleta en presencia de fiebre prolongada con menos de cuatro criterios clínicos y hallazgos ecocardiográficos o de laboratorio compatibles⁴.

A nivel cardíaco, la cronología de la afectación vascular puede describirse en cuatro fases:

- Día 0 a 9: vasculitis de la íntima coronaria con o sin pericarditis, miocarditis, endocarditis, valvulitis o afección del sistema de conducción.
- Día 10 a 25: panvasculitis con formación de aneurismas.
- Día 28 a 30: granulación y resolución a partir de vasos más pequeños.
- Día > 40: cicatrización y estenosis con fibrosis endocárdica.

6.1.3 Gráfico:

Características más prevalentes en los pacientes diagnosticados de EK	
Fiebre ≥5 días	82,6% (n = 19)
Alteración de la mucosa orofaríngea	91,3% (n = 21)
Alteración conjuntiva bulbar	82,6% (n = 19)
Rash	82,6% (n = 19)
Alteración en las extremidades	73,9% (n = 17)
Linfadenopatía cervical ≥1,5 cm	86,9% (n = 20)
Fiebre + ≥4 criterios	82,6% (n = 19)

Rev Pediatr Aten Primaria. 2018;20:15-24



6.2 Diagnóstico:

Los criterios diagnósticos de la Enfermedad de Kawasaki completo se presentan en la tabla 1.⁴¹



Tabla 1 Criterios diagnósticos para enfermedad de Kawasaki completa

Fiebre al menos durante 5 días y 4 de los 5 criterios clínicos principales. En presencia de ≥ 4 criterios clínicos principales, especialmente si eritema, edema o hinchazón de manos y pies, el diagnóstico se podrá hacer con 4 días de fiebre (en casos puntuales y por clínicos expertos incluso con 3 días de fiebre)

No todos los criterios tienen que estar presentes a la vez. Se pueden haber resuelto en el momento de la exploración. En caso de no cumplir los criterios clínicos de EK completa, la presencia de anomalías coronarias confirma el diagnóstico

Criterio principal	Descripción/ nota
1. Alteraciones de labios y/o mucosa oral	Eritema, fisuras, sangrado en los labios; lengua aframbuesada con papilas prominentes; eritema de mucosa oral o faríngea sin exudados ni ulceraciones
2. Inyección conjuntival bulbar no supurativa	Típicamente deja libre el limbo corneal. Ocasionalmente puede aparecer hemorragia subconjuntival y queratitis punteada
3. Exantema maculopapular, eritema difusa. Puede ser urticariforme o micropustuloso	Sin vesículas/bullas, petequias ni costras. Es característico que se acentúe en región perineal con descamación precoz
4. Eritema y edema de manos y pies en fase aguda y descamación periungueal en fase subaguda	A veces la induración es dolorosa. En 1-2 meses pueden aparecer líneas de Beau (ranuras transversales en la uña)
5. Linfadenopatía cervical $\geq 1,5$ cm de diámetro, generalmente unilateral	Puede asociar edema retro/parafaríngeo

Apojan el diagnóstico, marcadores de inflamación elevados (PCR, VSG, PCT, leucocitosis con neutrofilia), hiponatremia e hipoalbuminemia, transaminasas elevadas y piuria estéril. En la segunda semana desde el inicio de la fiebre es común la trombocitosis

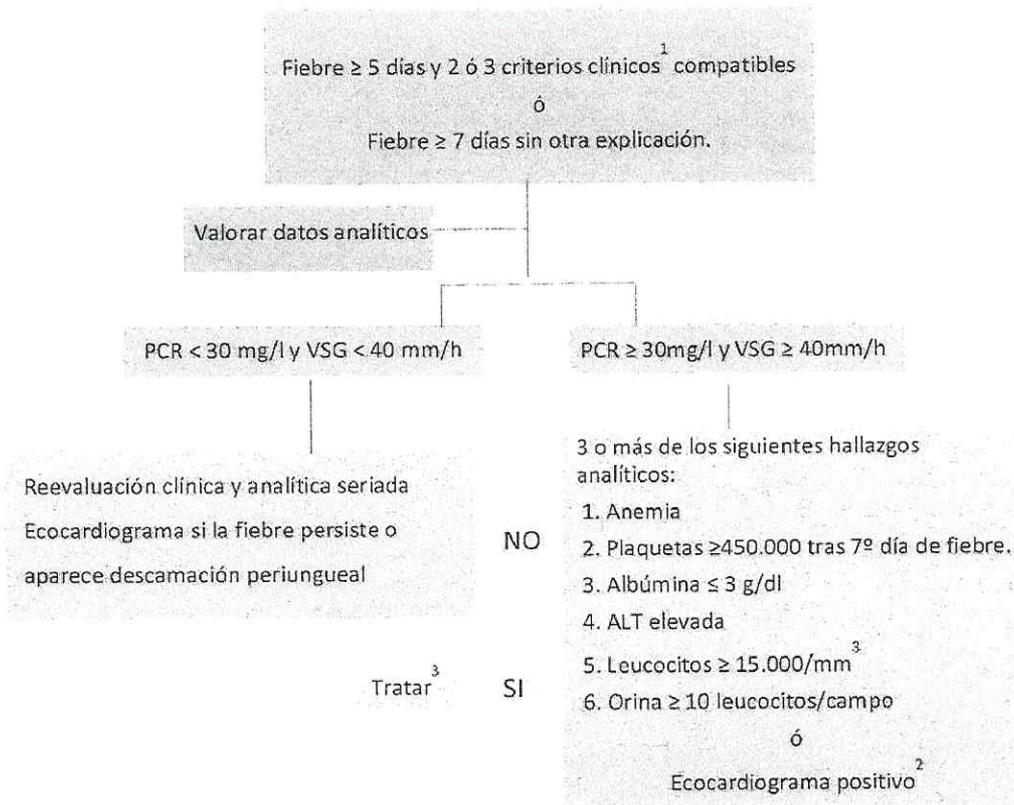
PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular.

Barrios Tascón et al, Consenso nacional sobre diagnóstico, tratamiento y seguimiento cardiológico de la enfermedad de Kawasaki. Asociación Española de Pediatría, Anales de Pediatría, 2018, 89(3)

Existen también criterios para enfermedad de Kawasaki incompleto que se presentan en la figura 1.41



Figura 1 Sospecha de enfermedad de Kawasaki incompleta.



1: criterios clínicos en tabla 1. Los siguientes hallazgos NO orientan a EK: conjuntivitis exudativa, faringitis exudativa, úlceras orales, exantema vesicular o bulloso, adenopatías generalizadas, leucopenia con linfocitosis o esplenomegalia o VSG, PCR y plaquetas normales después del 7º día de enfermedad.

2: Si cumple cualquiera de:

- Z score de descendente anterior izquierda o arteria coronaria derecha ≥ 2.5 .
- Identificación de aneurismas coronarios.
- ≥ 3 de otros datos sugestivos incluyendo disminución de la función del ventrículo izquierdo, insuficiencia mitral, derrame pericárdico, o Z score de la arteria coronaria descendente anterior o coronaria derecha de 2 a 2.5.

3. Si el ecocardiograma es positivo se debe tratar en los primeros 10 días del inicio de la fiebre o después del décimo día en caso de reactantes de fase aguda elevados.

Barrios Tascón et al, Consenso nacional sobre diagnóstico, tratamiento y seguimiento cardiológico de la enfermedad de Kawasaki. Asociación Española de Pediatría, Anales de Pediatría, 2018, 89(3)

Algunos pacientes con sospecha de enfermedad de Kawasaki no completan los criterios diagnósticos pero presentan anomalías coronarias como es el caso del "Kawasaki incompleto". Los niños menores de un año son más



frecuentemente afectados por las formas incompletas y es importante un correcto diagnóstico para iniciar el tratamiento precoz ya que tienen mayor riesgo de desarrollar aneurismas coronarios que los niños mayores.⁴²

El término de “*Kawasaki Atípico*” debería reservarse a pacientes que tienen síntomas atípicos que no son comunes al Kawasaki clásico como compromiso renal, abdomen agudo quirúrgico y efusión pleural.

6.2.2 Diagnóstico diferencial:

Diagnóstico Diferencial
Infección por Adenovirus, parvovirus o herpesvirus Sarampión Escarlatina Mononucleosis infecciosa Síndrome de Steven-Johnson Síndrome de Shock Tóxico Artritis idiopática juvenil de inicio sistémico Poliarteritis nodosa Lupus eritematoso sistémico Fiebre reumática

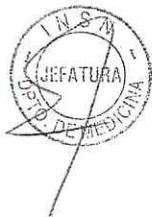
Diagnosis and classification of Kawasaki disease, Journal of autoimmunity, 2014, 1-5



6.3 EXÁMENES AUXILIARES

6.3.1 Laboratorio:

Una prueba de laboratorio específica no existe. Sin embargo algunas se realizan para ayudar al diagnóstico. El hemograma puede mostrar leucocitosis y aumento de los reactantes de fase aguda (Proteína C reactiva y VSG > 100 mm/h) y anemia normocrómica y normocítica. La trombocitosis (incluso > 1 millón/mm³) típicamente se desarrolla en la segunda o tercera semana de enfermedad. También se reporta aumento de enzimas hepáticas, alteraciones en perfil lipídico (disminución de colesterol y HDL y aumento de triglicéridos), hipoalbuminemia, hiponatremia y más infrecuente hiperbilirrubinemia. En la orina se puede encontrar piuria estéril y en LCR pleocitosis con glucosa y proteínas normales.⁴³



6.3.2 De exámenes especializados

Ecocardiograma: Es la prueba de imagen de elección de la enfermedad de Kawasaki para la evaluación de las arterias coronarias, función ventricular, derrame pericárdico/pleural y regurgitaciones valvulares en la fase aguda de la enfermedad. En la tabla 2 se plantea una guía de valoración cardiológica en esta patología teniendo en cuenta las anomalías cardiológicas más comunes.^{4,44}

Electrocardiograma: La inflamación que se produce a nivel cardiaco en la fase aguda de la enfermedad de Kawasaki afecta mayoritariamente a las coronarias, aunque también puede producirse un cuadro de inflamación miocárdica clínica o subclínica y producir cambios en el electrocardiograma relacionados con la afectación miocárdica y/o la afectación coronaria (tabla 2).

Tabla 2 Valoración cardiológica en la enfermedad de Kawasaki

En las revisiones cardiológicas realizar: historia clínica, exploración física, electrocardiograma y ecocardiograma

Lesión	Valoración																											
Anomalías coronarias	<p>Ecocardiograma: Utilizar sondas con la frecuencia más alta posible, disminuir la profundidad y reducir el sector del área a estudiar con foco situado en la zona interesada. Compresión entre 50-60 y Gain 60-65%. Medir bordes internos de la coronaria evitando zonas de bifurcación. La afectación coronaria, de forma característica, ocurre inicialmente en los segmentos proximales con extensión distal</p> <p>1. Según tamaño (Z-score):</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Coronarias normales</th> <th>Dilatación</th> <th>ectasia</th> <th>aneurismas pequeños</th> <th>aneurismas medianos</th> <th>aneurismas gigantes</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Z-score: +2</td> <td>Z-score: +2 y +2,5</td> <td>Z-score: +2,5 a +5</td> <td>Z-score: >5 a +10 y diámetro < 5mm</td> <td>Z-score > 10 y diámetro > 5mm</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>2. Localización: Identificar la coronaria y el segmento afectado (proximal, medio o distal)</p> <p>Planes ecocardiográficos: -Coronaria izquierda: paraesternal eje corto a nivel de la válvula aorta, paraesternal eje largo (superior tangencial), subcostal eje largo -Descendente anterior: paraesternal eje corto a nivel de la aorta, paraesternal eje largo (superior tangencial), paraesternal eje corto del ventrículo izquierdo -Circunfleja: paraesternal eje corto a nivel de la aorta, eje apical + cavidad -Coronaria derecha: paraesternal eje corto a nivel de la válvula aórtica, paraesternal eje largo (inferior tangencial), subcostal eje corto a nivel del quicio atrioventricular y subcostal coronal enfocado al tracto de salida derecho -Descendente posterior: eje apical 4 cámaras (inferior), paraesternal eje largo (inferior tangencial), subcostal (inferior)</p> <p>3. Según morfología: -Focales: cuando los diámetros axiales y laterales son casi iguales -Disiformes: cuando la dilatación coronaria es simétrica con una disminución progresiva de calibre tanto proximal como distal</p> <p>Electrocardiograma: Según el compromiso miocárdico, el infarto puede ser: - Subepicárdico: cambios en la onda T - Subendocárdico: cambios en el S-T - Transmurales: ondas Q patológicas</p> <p>En la fase aguda puede seguir la evolución de los cambios que suceden de forma habitual en este tipo de lesiones</p> <p>Localización aproximada de la arteria coronaria afectada en fase aguda:</p> <table border="1"> <tbody> <tr> <td>DEA proximal</td> <td>Proximal a la primera septal</td> <td>Elevación S-T VI-V6, aVL, BRD</td> </tr> <tr> <td>DEA medial</td> <td>Distal a la primera septal, pero proximal a la diagonal</td> <td>Elevación S-T VI-V4, aVL</td> </tr> <tr> <td>DEA distal</td> <td>Distal a la diagonal</td> <td>Elevación S-T VI-V4, aVL, aVF</td> </tr> <tr> <td>ACD o circunfleja</td> <td>Inferior moderado o grande (posterior, lateral, VD)</td> <td>Elevación S-T II, III y aVF</td> </tr> <tr> <td>ACD o rama circunfleja</td> <td>Inferior estricto</td> <td>Elevación S-T II, III y aVF</td> </tr> </tbody> </table>	Coronarias normales	Dilatación	ectasia	aneurismas pequeños	aneurismas medianos	aneurismas gigantes	Z-score: +2	Z-score: +2 y +2,5	Z-score: +2,5 a +5	Z-score: >5 a +10 y diámetro < 5mm	Z-score > 10 y diámetro > 5mm		DEA proximal	Proximal a la primera septal	Elevación S-T VI-V6, aVL, BRD	DEA medial	Distal a la primera septal, pero proximal a la diagonal	Elevación S-T VI-V4, aVL	DEA distal	Distal a la diagonal	Elevación S-T VI-V4, aVL, aVF	ACD o circunfleja	Inferior moderado o grande (posterior, lateral, VD)	Elevación S-T II, III y aVF	ACD o rama circunfleja	Inferior estricto	Elevación S-T II, III y aVF
Coronarias normales	Dilatación	ectasia	aneurismas pequeños	aneurismas medianos	aneurismas gigantes																							
Z-score: +2	Z-score: +2 y +2,5	Z-score: +2,5 a +5	Z-score: >5 a +10 y diámetro < 5mm	Z-score > 10 y diámetro > 5mm																								
DEA proximal	Proximal a la primera septal	Elevación S-T VI-V6, aVL, BRD																										
DEA medial	Distal a la primera septal, pero proximal a la diagonal	Elevación S-T VI-V4, aVL																										
DEA distal	Distal a la diagonal	Elevación S-T VI-V4, aVL, aVF																										
ACD o circunfleja	Inferior moderado o grande (posterior, lateral, VD)	Elevación S-T II, III y aVF																										
ACD o rama circunfleja	Inferior estricto	Elevación S-T II, III y aVF																										

Barrios Tascón et al, Consenso nacional sobre diagnóstico, tratamiento y seguimiento cardiológico de la enfermedad de Kawasaki. Asociación Española de Pediatría, Anales de Pediatría, 2018, 89(3)



PERÚ Ministerio de Salud Instituto Nacional de Salud del Niño - Breña

CERTIFICADO: Que la presente copia fotostática es exactamente igual al original que he tenido a la vista y que he devuelto en este mismo acto al interesado

20 MAYO 2019

324

CARLOS ANTONIO CHÁVEZ PASTRANA
 FEDATARIO - INSN

Req. Nº

05

De forma general, la ecocardiografía transesofágica, la coronariografía, la resonancia nuclear magnética cardiaca o la tomografía axial computarizada no están indicados de forma rutinaria en el diagnóstico y manejo de la enfermedad en fase aguda. Cuando el estudio ecocardiográfico está limitado, por ejemplo, por presencia de trombos o estenosis, o niños mayores y/o adolescentes en los que la resolución ecocardiográfica no es adecuada, podría ser razonable la realización de estudios de imagen más avanzados sobre todo en aquellos pacientes con anomalías coronarias graves a nivel proximal en los que es necesario definir el lecho distal para tomar decisiones médicas.^{45, 46}

6.4 MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA

6.4.1 Medidas generales y preventivas:

El tratamiento médico de primera línea en la Enfermedad de Kawasaki es la infusión de inmunoglobulina intravenosa (Ig IV)⁴. La eficacia de su uso en el periodo agudo para disminuir la prevalencia de aneurismas coronarios ha sido demostrada ampliamente.⁴⁷⁻⁴⁹

El paciente con diagnóstico o sospecha de Enfermedad de Kawasaki deberá ser estabilizado hemodinámicamente y ser transferido a un Hospital III para su evaluación y tratamiento.

6.4.2 Tratamiento y efectos colaterales:

La gammaglobulina es el tratamiento de primera elección y es un producto biológico, consistente en una concentración de inmunoglobulina G (al menos 95%) y otras inmunoglobulinas humanas. Su mecanismo de acción aún es desconocido. Se debe administrar tan pronto como sea posible en los primeros 10 días de enfermedad o incluso más tarde si se mantiene el cuadro febril de origen desconocido, persistencia de la actividad inflamatoria constatada por el aumento de PCR o VSG o la presencia de aneurismas coronarios. El tratamiento estándar es una infusión única de 2 g/kg de Ig IV⁵⁰. Se debe iniciar tratamiento conjunto con ácido acetilsalicílico (AAS)⁵¹ a dosis moderadas (30-50 mg/kg/día cada 6 h, VO) hasta que el paciente esté 48-72 h afebril, momento en que se cambia el AAS a dosis antiagregante (3-5 mg/kg/día en



96

una dosis, VO) manteniéndose esta dosis hasta 6-8 semanas del inicio de la enfermedad y hasta normalización de plaquetas, reactantes de fase aguda y ecocardiograma normal.

A pesar de su actividad antiinflamatoria, parece que el tratamiento con AAS no reduce la frecuencia de aparición de aneurismas coronarios, sin embargo, en los estudios que demostraron la eficacia de la IGIV, se utilizó como tratamiento adyuvante, por lo que clásicamente se asocia a su uso⁵². Aproximadamente entre 10-20% de los pacientes con EK, tienen fiebre persistente 36 h después del tratamiento con IGIV y AAS⁵³. En estos pacientes persiste la inflamación y la posibilidad de daño coronario.

El uso de corticoides como tratamiento adyuvante de primera línea es controvertido, pero cada vez hay más estudios que apoyan su uso ^{54,55}. En la tabla 3 se muestran los fármacos indicados en el tratamiento.

A continuación se detallan las recomendaciones con niveles de evidencia⁴

Recomendaciones para el tratamiento inicial con Inmunoglobulina endovenosa y ácido acetilsalicílico



1. Pacientes con criterios de Enfermedad de Kawasaki completos y aquellos que cumplan los criterios para Enfermedad de Kawasaki incompleto deberán ser tratado con altas dosis de Inmunoglobulina endovenosa (2 g / kg administrados como infusión endovenosa 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)**.

2. Es razonable administrar Inmunoglobulina endovenosa (Ig IV) a niños que se presentan después del décimo día de enfermedad (es decir, en quien se omitió el diagnóstico inicial) si tienen fiebre persistente sin otra explicación o con anomalías de la arteria coronaria junto con inflamación sistémica en curso, que se manifiesta por aumento de la velocidad de sedimentación globular o una Proteína C reactiva > 3.0 mg / dL. **(Clase IIa; Nivel de Evidencia B)**.

3. Administración de dosis moderadas (30–50 mg/kg/d) a dosis alta (80–100 mg mg/kg/d) de ácido acetilsalicílico es razonable hasta que el paciente esté afebril, aunque no hay evidencia de que se reduzcan los aneurismas de la arteria coronaria **(Clase IIa; Nivel de Evidencia C)**.



4. La Inmunoglobulina endovenosa en general no debe administrarse a pacientes más allá del décimo día de la enfermedad en ausencia de fiebre, elevación significativa de marcadores inflamatorios o anomalías en arteria coronaria. **(clase III; nivel de evidencia C).**

5. La velocidad de sedimentación globular aumenta con la terapia de Inmunoglobulina endovenosa y por lo tanto no debe utilizarse para evaluar la respuesta a dicho tratamiento. Una velocidad de sedimentación globular persistentemente alta como único marcador no debe interpretarse como un signo de resistencia a la Inmunoglobulina endovenosa. **(Clase III; Nivel de evidencia C).**

Recomendaciones para terapias complementarias para el Tratamiento primario

1. Un pulso de Metilprednisolona como dosis única no debe administrarse junto con Inmunoglobulina endovenosa como rutina en la terapia primaria para pacientes con Enfermedad de Kawasaki **(Clase III; Nivel de evidencia B).**

2. La administración de un curso más prolongado de corticosteroides (reduciéndolo en 2 a 3 semanas) junto con Inmunoglobulina endovenosa a 2 g / kg y ácido acetilsalicílico puede considerarse para el tratamiento de pacientes de alto riesgo con Enfermedad de Kawasaki aguda cuando el alto riesgo se puede identificar en pacientes antes del inicio del tratamiento **(Clase IIb; Nivel de evidencia B).**

Recomendaciones para terapia adicional en el paciente resistente a IVIG

1. Es razonable administrar una segunda dosis de Ig IV (2 g / kg) a pacientes con persistencia o fiebre recurrente al menos 36 horas después del final de la primera infusión de Ig IV **(Clase IIa; Nivel de la evidencia B).**

2. La administración de pulso de esteroides (por lo general, metilprednisolona 20-30 mg / kg por vía intravenosa durante 3 días, con o sin un subsiguiente curso y disminución gradual de prednisona oral) puede ser considerada como una alternativa a una segunda infusión de Ig IV o para retratamiento de



pacientes con Enfermedad de Kawasaki que han tenido recidiva o fiebre recurrente después de Ig IV adicional (**Clase IIb; Nivel de evidencia B**).

3. La administración por un período más largo con reducción (por ejemplo, 2-3 semanas) de prednisolona o prednisona, junto con Ig IV (2 g / kg) y Ácido acetilsalicílico, puede ser considerado en el retratamiento de pacientes con Enfermedad de Kawasaki que han tenido recurrencia o recrudecimiento de la fiebre después del tratamiento inicial con Ig IV (Clase IIb; Nivel de evidencia B).

4. La administración de infliximab (5 mg / kg) puede ser considerado como una alternativa a una segunda infusión de Ig IV o corticosteroides para pacientes resistentes a Ig IV (**Clase IIb, Evidencia Nivel C**).

5. Se puede considerar la administración de ciclosporina en pacientes con Enfermedad de Kawasaki refractaria en quienes una segunda infusión de Ig IV, infliximab, o un curso de esteroides ha fallado (Clase IIb; Nivel de Evidencia C).

6. La administración de inmunomoduladores monoclonales, terapia de anticuerpos (excepto los bloqueadores de TNF- α), agentes citotóxicos o (raramente) recambio plasmático (plasmaferesis) puede ser considerado en pacientes altamente refractarios que no han respondido a una segunda infusión de Ig IV, a un curso extendido de corticosteroides o al infliximab (**Clase IIb; Nivel de Evidencia C**).



18

Tabla 3 Fármacos en la enfermedad de Kawasaki

Tratamiento fase aguda		
Fármacos de primera línea		
Fármacos	Dosis	Reacciones adversas/precauciones
IGIV	Dosis única: 2g/kg IV	Relacionados con una alta velocidad inicial de infusión, 5-15% de los casos: fiebre, escalofríos, cefalea, mialgias, náuseas, vómitos. Durante o hasta 1-2 días tras la infusión. Puede aparecer una reacción anafiláctica en niños con déficit de IgA debido a la formación de anticuerpos anti-IgA por el receptor en una administración previa de IGIV. En estos casos debería elegirse un preparado con la menor cantidad posible de IgA. La vacunación frente a varicela, sarampión, parotiditis y rubeola debería posponerse hasta 11 meses tras administración IGIV Ritmo de infusión: monitorizar siempre la primera infusión de IGIV en los primeros 30 min. Velocidad inicial si el preparado es al 5%: 0,5 ml/kg/hora en los primeros 30 min. Si es al 10%: 0,25 ml/kg/hora. Se podrá incrementar el ritmo de forma progresiva hasta alcanzar un máximo que depende del preparado comercial (consultar prospecto). Habitualmente se administra en 12 h. La primera vez que se administra IGIV a un paciente debe ser con un preparado al 5%
AAS	Antiinflamatorio: 30-50 mg/kg/día cada 6 h, VO Antiagregante: 3-5mg/kg/día en una dosis, VO	A dosis antiinflamatorias puede producir salicilismo crónico leve que se caracteriza por tinnitus y sordera. Interrumpir tratamiento si aparecen estos síntomas. Hipoprotrombinemia, rinitis, espasmo bronquial paroxístico, alteraciones y hemorragia gastrointestinales. La administración concomitante con ibuprofeno antagoniza el efecto de inhibición irreversible plaquetaria de AAS, por lo que el ibuprofeno no debe utilizarse en estos pacientes Precaución si paciente presenta infección activa por virus varicela o gripe por riesgo de síndrome de Reye. Si infección por virus de la gripe en fase aguda EK se debe evitar aspirina (utilizar paracetamol como antipirético y otro antiagregante p. ej. clopidogrel durante al menos 2 semanas). Se debe administrar la vacuna de gripe con virus inactivos en niños > de 6 meses. En caso de contacto con varicela se debe suspender el AAS e iniciar otro antiagregante. Después de la vacuna de varicela se debe valorar sustituir el AAS por otro antiagregante durante 6 semanas. No obstante, la dosis de 3-5mg/kg/d de AAS no se ha relacionado con síndrome de Reye Acné, hipopotasemia, retención hidrosalina, alcalosis, debilidad, miopatía con atrofia muscular, cataratas, aumento presión intracraneal, HTA, osteoporosis, síndrome de Cushing, supresión suprarrenal, úlcera péptica, intolerancia a la glucosa, hirsutismo, amenorrea, infecciones, retraso crecimiento
Corticoides	Diversas pautas: - Metilprednisolona 30/mg/kg/día IV durante 3 días, posteriormente metilprednisolona, prednisolona o prednisona 2mg/kg/día IV o VO con retirada progresiva según evolución -Metilprednisolona 2mg/kg/día IV hasta que desaparezca fiebre y descenso PCR con retirada progresiva según evolución	
<i>Fármacos de segunda línea (se recomienda supervisión por experto)</i>		
Infliximab	6mg/kg IV en 2 h 1-2 dosis (si 2 dosis administrar una dosis por semana)	Muy frecuentes (> 1/10): riesgo de infecciones, cefalea, náuseas, dolor abdominal. Frecuentes (entre 1/10-1/100): neoplasias, neutropenia, leucopenia, anemia, linfadenopatías, síntomas alérgico respiratorio, depresión, insomnio, conjuntivitis, hipotensión, hipertensión, equimosis, sofocos, enrojecimiento facial, disfunción hepática, urticaria, erupción, prurito, hiperhidrosis, sequedad, cutánea, dermatitis fúngica, eczema, alopecia, artralgias, mialgia, dolor de espalda
Ciclosporina	3 mg/kg/día IV cada 12h 4-8 mg/kg/día VO cada 12h	Muy frecuentes (> 1/10): hiperlipidemia, hipercolesterolemia, HTA, temblores, cefalea, insuficiencia renal Frecuentes (entre 1/10-1/100): erupción cutánea, edemas, convulsiones, hirsutismo, hiperpotasemia, hipomagnesemia, hiperuricemia, diabetes, colestasis, hiperplasia gingival, síndromes linfoproliferativos, alteraciones hepáticas, gastrointestinales



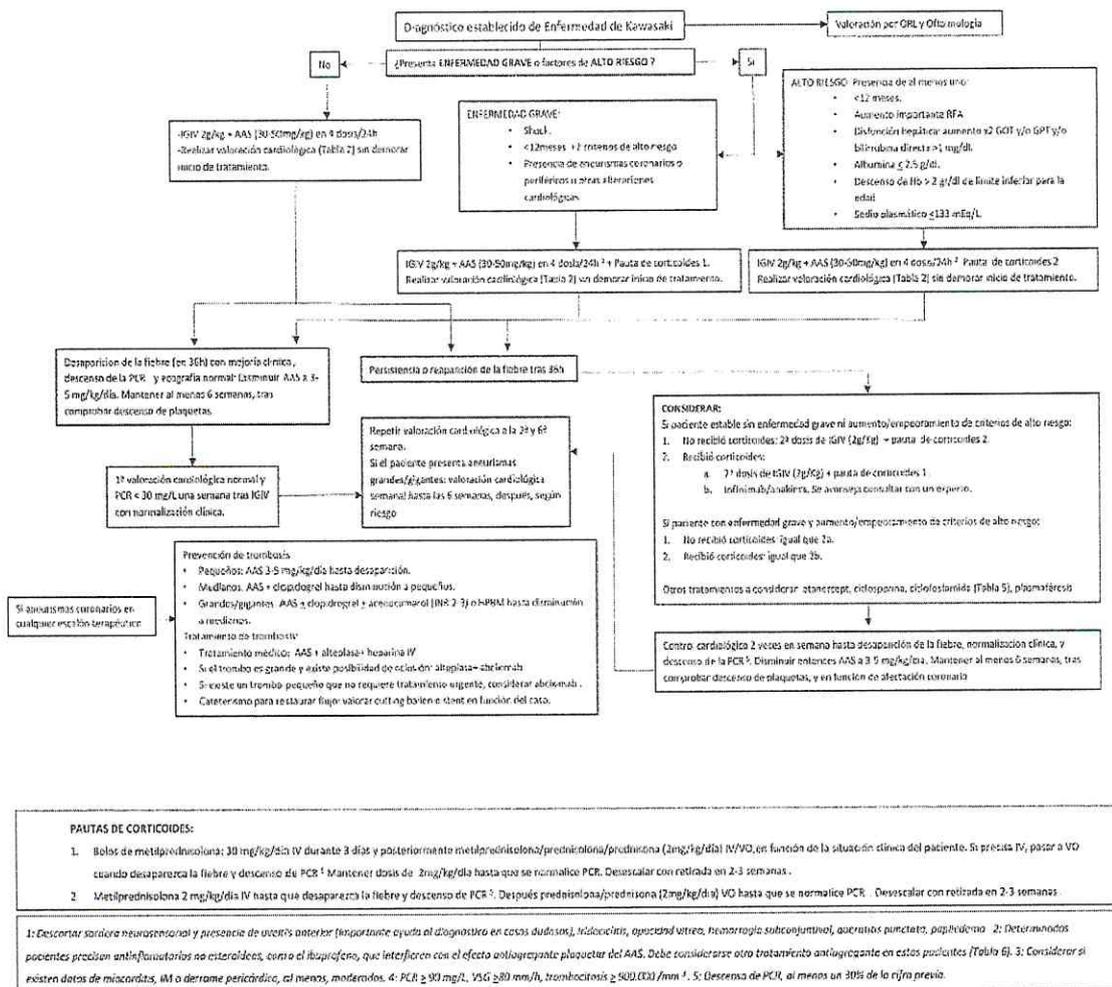
Barrios Tascón et al, Consenso nacional sobre diagnóstico, tratamiento y seguimiento cardiológico de la enfermedad de Kawasaki. Asociación Española de Pediatría, Anales de Pediatría, 2018, 89(3)


PERÚ **Ministerio de Salud** **Instituto Nacional de Salud del Niño - Breña**
CERTIFICO: Que la presente copia fotostática es exactamente igual al original que he tenido a la vista y que he devuelto en este mismo acto al interesado
20 MAYO 2019
Reg. N° 321
CARLOS ANTONIO CHÁVEZ PASTRANA
FEDATARIO - INSN

6.4.3 Signos de alarma:

Los pacientes con Enfermedad de Kawasaki son estratificados en varios grupos según el grado de afectación coronaria en cualquier momento de la enfermedad. Los factores de riesgo de isquemia a tener en cuenta aparte del tamaño del aneurisma son: Mayor longitud del aneurisma y localización distal, ausencia de colaterales y obstrucción, antecedentes de trombosis, infarto agudo de miocardio, revascularización o presencia de disfunción ventricular. En la figura 2 se establecen los criterios de *Enfermedad Grave* y *Enfermedad de Alto Riesgo*.

Figura 2



Barrios Tascón et al, Consenso nacional sobre diagnóstico, tratamiento y seguimiento cardiológico de la enfermedad de Kawasaki. Asociación Española de Pediatría, Anales de Pediatría, 2018, 89(3)



Los sistemas de puntuación evalúan un alto riesgo de falta de respuesta al tratamiento con Ig IV. Cuando estos puntajes se usan en la población japonesa, se caracterizan por una alta sensibilidad y especificidad.

La puntuación de Kobayashi⁵⁶ es la más desarrollada e incluye factores de pronóstico desfavorables donde falta de respuesta al tratamiento se relaciona con un aumento del riesgo de anomalías de las arterias coronarias debido a una inflamación persistente.

SCORE DE KOBAYASHI	PUNTAJE
≤ 4 días de enfermedad	2
Alanina aminotransferasa (TGP) ≥ 100 U/L	1
Recuento de plaquetas ≤ 300,000	1
PCR ≥ 10 mg/dl	1
Edad ≤ 12 meses	2
Sodio ≤ 133 mmol/L	2
≥ 80% neutrófilos	2
Riesgo de Resistencia a Inmunoglobulina	≥ 5 puntos

6.4.5 Criterios de alta:

A mayor afectación coronaria, mayor riesgo de presentar isquemia por lo que el tratamiento, alta y seguimiento será diferente en los diferentes grupos como se detalla en la tabla 4. Este calendario se inicia cuando finaliza la fase aguda (4-6 semanas) y el diámetro de las coronarias no progresa.⁴⁴



6.4.6 Pronóstico:

El pronóstico está determinado en gran medida por las secuelas cardíacas. Las perspectivas para los pacientes con Enfermedad de Kawasaki que tienen ecocardiografía coronaria normal o solo leve dilatación en la evaluación seis semanas después del inicio de la enfermedad, es generalmente bueno. Sin embargo, aquellos pacientes con dilatación coronaria persistente y aneurismas están en riesgo de estenosis de la arteria coronaria o trombosis.^{11,12} Se observa resolución angiográfica en 1 a 2 años después del inicio de la enfermedad en 50 a 70% de pacientes con aneurismas coronarios, sin embargo los aneurismas gigantes nunca se resuelven completamente.^{57,58}



Tabla 4 Seguimiento cardiológico en función del riesgo en pacientes con EK

Riesgo	Seguimiento cardiológico	Pruebas en el seguimiento	Tratamiento farmacológico	Tratamiento no farmacológico y recomendaciones de ejercicio físico
1. Nunca alteraciones coronarias (Zscore siempre <2)	No precisa. Alta a las 6 semanas del inicio de la enfermedad. Puede considerarse revisión a los 12 meses	- No necesarias. - Prevención factores riesgo cardiovascular	AAS (3-5 mg/kg) hasta las 6 semanas del inicio de la enfermedad Posteriormente no precisa	No se recomienda limitar la actividad física más allá de 6-8 semanas
2. Ectasia (ZS siempre de 2 a <2,5)	Alta a los 12 meses (Si persiste ectasia revisión cada 2-5 años)		Valorar continuar con AAS (3-5 mg/kg) si persiste ectasia	
3. Aneurisma pequeño (Z score $\geq 2,5$ a <5)				
3.1 Persisten	6 y 12 meses (primer año), posteriormente una vez al año	- Pruebas de estrés miocárdico cada 2-3 años o si síntomas de isquemia o signos de disfunción ventricular - Valorar angiografía cada 3-5 años - Prevención factores riesgo cardiovascular	AAS (3-5 mg/kg) hasta regresión de aneurismas Considerar estatinas	< 11 años: No se recomienda limitar la actividad física más allá de 6-8 semanas > 11 años: valorar limitar la actividad física en función de los resultados de las pruebas de estrés miocárdico y de la capacidad funcional del paciente
3.2 Disminuyen a dilatación o normal	1-3 años	- Pruebas de estrés miocárdico cada 3-5 años o si síntomas de isquemia o signos de disfunción ventricular - Valorar angiografía si isquemia inducible - Prevención factores riesgo cardiovascular		
4. Aneurisma mediano (Z score ≥ 5 a <10 y diámetro máximo < 8 mm)				
4.1 Persisten	3-6-12 meses (primer año). 6-12 meses	- Pruebas de estrés miocárdico cada 1-3 años o si síntomas de isquemia o signos de disfunción ventricular - Valorar angiografía cada 2-5 años - Prevención factores riesgo cardiovascular	AAS (3-5 mg/kg) Considerar anticoagulación (acenocumarol/HBPM) o doble antiagregación (clopidogrel) si persisten	< 11 años: No se recomienda limitar la actividad física más allá de 6-8 semanas > 11 años: valorar limitar la actividad física en función de los resultados de las pruebas de estrés miocárdico y de la capacidad funcional del paciente
4.2 Disminuye a pequeño	1 año	- Pruebas de estrés miocárdico cada 2-3 años o si síntomas de isquemia o signos de disfunción ventricular - Valorar angiografía cada 3-5 años - Prevención factores riesgo cardiovascular	Considerar doble antiagregación (añadir clopidogrel) si disminuyen Considerar estatinas	Si anticoagulación evitar deportes de contacto
4.3 Disminuye a dilatación o normal	1-2 años	- Pruebas de estrés miocárdico cada 2-4 años o si síntomas de isquemia o signos de disfunción ventricular - Angiografía si isquemia inducible - Prevención factores riesgo cardiovascular		
5. Aneurisma gigante (Z score ≥ 10 y/o ≥ 8 mm)				
5.1. Persisten	1-2-3-6-9-12 meses (primer año). 3-6 meses	- Pruebas de estrés miocárdico cada 6-12 meses o si síntomas de isquemia o signos de disfunción ventricular - Valorar angiografía a los 6-12 meses y cada 1-5 años - Prevención factores riesgo cardiovascular	AAS (3-5 mg/kg). Anticoagulación con acenocumarol o HBPM si persistentes o disminuyen a medianos Considerar si disminuyen a pequeños, con retirada si regresan	Limitar la actividad física en función de los resultados de las pruebas de estrés miocárdico y de la capacidad funcional del paciente
5.2. Disminuyen a medianos	6-12 meses	- Pruebas de estrés miocárdico cada año o si síntomas de isquemia o signos de disfunción ventricular - Valorar angiografía cada 2-5 años - Prevención factores riesgo cardiovascular	Considerar doble antiagregación (AAS + clopidogrel) + anticoagulación si persisten, y en lugar de anticoagulación si disminuyen de tamaño o regresan	Si anticoagulación evitar deportes de contacto
5.3 Disminuyen a pequeños	6-12 meses	- Pruebas de estrés miocárdico cada 1-2 años o si síntomas de isquemia o signos de disfunción ventricular - Valorar angiografía cada 2-5 años - Prevención factores riesgo cardiovascular	Considerar tratamiento con betabloqueantes Considerar estatinas	



Barrios Tascón et al, Consenso nacional sobre diagnóstico, tratamiento y seguimiento cardiológico de la enfermedad de Kawasaki.
Asociación Española de Pediatría, Anales de Pediatría, 2018, 89(3)

PERÚ Ministerio de Salud Instituto Nacional de Salud del Niño - Niña

CERTIFICO: Que la presente copia fotostática es exactamente igual al original que he tenido a la vista y que he devuelto en este mismo acto al interesado

20 MAYO 2019

Reg. N° 324

CARLOS ANTONIO CHÁVEZ PASTRANA
FEDATARIO - INSN

23

6.5 COMPLICACIONES ⁵⁹

La estenosis coronaria secundaria a proliferación de la íntima es una complicación progresiva en pacientes con aneurismas secundarios a Enfermedad de Kawasaki. **(Nivel de evidencia IV)**

La prevalencia de estenosis sigue un crecimiento lineal en el tiempo, la mayor proporción de progresión de la estenosis ocurre en aquellos pacientes cuyos aneurismas son más grandes. **(Nivel de evidencia IV)**

El flujo turbulento causado por las lesiones vasculares facilita la trombosis coronaria. **(Nivel de evidencia IV)**

El infarto al miocardio causado por una oclusión trombótica, estenótica o ambas, es la principal causa de muerte. El riesgo más alto de infarto ocurre en el primer año a partir del inicio de la enfermedad. **(Nivel de evidencia IV)**

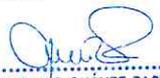
Se han observado secuelas cardíacas tardías en individuos adultos con antecedente de Enfermedad de Kawasaki como son: aneurismas coronarios en ausencia de enfermedad aterosclerótica generalizada. **(Nivel de evidencia IV)**

Pueden presentarse aneurismas en otras localizaciones diferentes a las coronarias, las más comunes son las arterias subclavia, braquial, axilar, ilíaca, femorales y ocasionalmente las renales y la aorta abdominal. **(Nivel de evidencia IV)**

En un estudio realizado en Japón (2009-2010) se reportó un total de 23,730 casos nuevos (10,215 femeninos y 13,515 masculinos). Entre los pacientes evaluados, el 9.3% presentaron complicaciones agudas en las que se encontró dilatación coronaria en 7,26%, lesiones valvulares en 1.19%, aneurismas en 1.04%, aneurismas gigantes en 0.24%, estenosis coronaria en el 0,03%, e infarto de miocardio en el 0.01%. Secuelas cardiovasculares incluida la dilatación coronaria en 1.90%, aneurismas en 0,78%, lesiones valvulares en 0.29%, aneurismas gigantes en el 0,22%, estenosis coronaria en el 0,03%, y el infarto de miocardio en el 0,02%. La tasa de incidencia de aneurismas gigantes era aproximadamente tres veces mayor en hombres que en mujeres.⁶⁰

Complicaciones no cardiovasculares observados en pacientes evaluados fueron, la bronquitis / neumonía en 2.58%, , la encefalitis/encefalopatía en 0.09% y hematuria macroscópica en 0,04%. Las tasas de incidencia de encefalitis/encefalopatía, miocarditis severa, vómitos, y diarrea fueron mayores en pacientes mujeres que en hombres.⁶⁰



PERÚ	Ministerio de Salud	Instituto Nacional de Salud del Niño · Breña
CERTIFICO: Que la presente copia fotostática es exactamente igual al original que he tenido a la vista y que he devuelto en este mismo acto al interesado		
20 MAYO 2019		
Reg. N° 324	 CARLOS ANTONIO CHÁVEZ PASTRANA FEDATARIO - INSN	

En un estudio realizado por Kato y colaboradores encontraron que 55% de los casos con aneurismas coronarios tenían regresión de los mismos. La isquemia miocárdica se observó en 4.7% y el infarto en 1.9%. La mortalidad fue de 0.8% de los casos.⁶¹

En pacientes con Enfermedad de Kawasaki se recomienda la búsqueda intencionada de complicaciones como aneurismas, estenosis y trombosis coronaria, Isquemia e infarto miocárdico.⁶¹

6.6 CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA ⁵⁹

6.6.1 Criterios de referencia al III nivel de atención:

Referir al III nivel de atención al paciente con Enfermedad de Kawasaki en los siguientes casos:

- Caso refractario.
- Caso de resistencia a Inmunoglobulina endovenosa.
- Detección de aneurismas coronarios gigantes o múltiples.
- Clasificación de riesgo miocárdico nivel III, IV y V.
- Comorbilidad (inmunosupresión, cardiopatías, nefropatías, neoplasias).
- Antecedente de alergia a inmunoglobulina G no modificada intravenosa.
- Cuando no se cuente con las medidas de tratamiento específico de la enfermedad (IGIV).

6.6.2 Contrarreferencia al I y II nivel de atención:

- Contrareferir del II al I nivel de atención a pacientes con Enfermedad de Kawasaki resuelto sin evidencia de aneurisma coronario.
- Contrareferir de III a II nivel de atención cuando se compruebe resolución de los aneurismas y las complicaciones (estenosis, trombosis, isquemia o infarto).



BIBLIOGRAFÍA

- 1 Kawasaki T. Acute febrile mucocutaneous síndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children. *Arerugi*. 1967; 16:178-222.)
- 2 Sundel R. Kawasaki disease: epidemiology and etiology. En: UpToDate [en línea] [consultado el 27/01/ 2019]. Disponible en www.uptodate.com/contents/kawasaki-disease-epidemiology-and-etiology
- 3 Holman RC, Belay ED, Christensen KY, Folkema AM, Steiner CA, Schonberger LB. Hospitalizations for Kawasaki síndrome among children in the United States, 1997-2007. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29:483-8.
- 4 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; 135:927-99.
- 5 Takahashi K, Oharaseki T, Yokouchi Y. Pathogenesis of Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol*. 2011;164:20-22.
- 6 Matsubara T, Ichiyama T, Furukawa S. Immunological profile of peripheral blood lymphocytes and monocytes/ macrophages in Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol*. 2005;141:381-7.
- 7 Burgner D, Harnden A. Kawasaki disease: what is the epidemiology telling us about the etiology? *Int J Infect Dis*. 2005;9:185-94.
- 8 Rowley AH, Baker SC, Orenstein JM, Shulman ST. Searching for the cause of Kawasaki disease—cytoplasmic inclusion bodies provide new insight. *Nat Rev Microbiol*. 2008;6:394---401.
- 9 Rodó X, Curcoll R, Robinson M, Ballester J, Burns JC, Cayan DR, et al. Tropospheric winds from northeastern China carry the etiologic agent of Kawasaki disease from its source to Japan. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111:7952---7.
- 10 Gardner-Medwin JM, Dolezalova P, Cummins C, et al. Incidence of Henoch-Schonlein purpura, Kawasaki disease, and rare vasculitides in children of different ethnic origins. *Lancet* 2002;360:1197-202.
- 11 Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, et al. Diagnosis, treatment, and longterm management of Kawasaki disease. *Circulation* 2004;110:2747-71
- 12 Brogan PA, Bose A, Burgner D, et al. Kawasaki disease: an evidence based approach to diagnosis, treatment, and proposals for future research. *Arch Dis Child* 2002;86:286-90.
- 13 Furusho K, Nakano H, Shinomiya K, et al. High-dose intravenous gammaglobulin for Kawasaki disease. *The Lancet* 1984;324:1055-8.
- 14 Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, et al. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan: results from the nationwide survey in 2005-2006. *J Epidem* 2008;18:167-72.
- 15 Holman RC, Curns AT, Belay ED, et al. Kawasaki syndrome hospitalizations in the United States; 1997 and 2000. *Pediatrics* 2003;112:495.
- 16 Chang RK. The incidence of Kawasaki disease in the United States did not increase between 1988 and 1997. *Pediatrics*. 2003;111(pt 1):1124-1125.
- 17 Holman RC, Curns AT, Belay ED, Steiner CA, Schonberger LB. Kawasaki syndrome hospitalizations in the United States, 1997 and 2000. *Pediatrics*. 2003;112(pt 1):495-501



- 18 Maddox RA, Holman RC, Uehara R, Callinan LS, Guest JL, Schonberger LB, Nakamura Y, Yashiro M, Belay ED. Recurrent Kawasaki disease: USA and Japan. *Pediatr Int.* 2015;57:1116–1120.
- 19 Burns JC, Herzog L, Fabri O, Tremoulet AH, Rodó X, Uehara R, Burgner D, Bainto E, Pierce D, Tyree M, Cayan D; Kawasaki Disease Global Climate Consortium. Seasonality of Kawasaki disease: a global perspective. *PLoS One.* 2013;8:e74529.
- 20 González-Galnares M Urbán-Vásquez H, Santa Mana-Díaz H, Gorbea Robles C Enfermedad de Kawasaki en México: análisis de 13 casos. *Bol Hosp Infant Mex* 1991, 48: 409-16.
- 21 Taulbert KA, Rowley AH, Shulman ST Seven year national survey of Kawasaki disease and acute rheumatic fever *Pediatr Infect Dis* 1994, 13 704-8.
- 22 Holman RC, Christensen KY, Belay ED, et al. Racial/Ethnic Differences in the Incidence of Kawasaki Syndrome among Children in Hawai'i. *Hawaii Medical Journal* 2010;69:194.
- 23 Fujita Y, Nakamura Y, Sakata K, et al. Kawasaki disease in families. *Pediatrics*, 1989;84:666–9.
- 24 Weng KP, Hsieh KS, Hwang YT, et al. IL-10 polymorphisms are associated with coronary artery lesions in acute stage of Kawasaki disease. *Circ Journ* 2010;74:983.
- 25 Weng KP, Ho TY, Chiao YH, et al. Cytokine genetic polymorphisms and susceptibility to Kawasaki disease in Taiwanese children. *Circ Journ* 2010;74:2726.
- 26 Onouchi Y. Molecular genetics of Kawasaki disease. *Pediatr Res* 2009;65:46R–54R.
- 27 Onouchi Y. Genetics of kawasaki disease. *Circul J* 2012;76:1581.
- 28 Burgner D, Davila S, Breunis WB, et al. A genome-wide association study identifies novel and functionally related susceptibility Loci for Kawasaki disease. *PLoS Genetics*, 2009;5:e1000319.
- 29 Onouchi Y, Ozaki K, Burns JC, et al. A genome-wide association study identifies three new risk loci for Kawasaki disease. *Nat Genet* 2012;44:517–21.
- 30 Lee YC, Kuo HC, Chang JS, et al. Two new susceptibility loci for Kawasaki disease identified through genome-wide association analysis. *Nat Genet* 2002;44:522–5.
- 31 Onouchi Y, Gunji T, Burns JC, et al. ITPKC functional polymorphism associated with Kawasaki disease susceptibility and formation of coronary artery aneurysms. *Nat Genet* 2007;40:35–42.
- 32 Khor CC, Davila S, Breunis WB, et al. Genome-wide association study identifies FCGR2A as a susceptibility locus for Kawasaki disease. *Nat Genet* 2011;43:1241–6.
- 33 Khor CC, Davila S, Shimizu C, et al. Genome-wide linkage and association mapping identify susceptibility alleles in ABCC4 for Kawasaki disease. *J Med Genet* 2011;48:467–72.
- 34 Kim JJ, Hong YM, Sohn S, et al. A genome-wide association analysis reveals 1p31 and 2p13. 3 as susceptibility loci for Kawasaki disease. *Hum Genet* 2011;129:487–95.



- 35 Onouchi Y, Suzuki Y, Suzuki H, et al. ITPKC and CASP3 polymorphisms and risks for IVIG unresponsiveness and coronary artery lesion formation in Kawasaki disease. *Pharmacogenomics J* 2011;13:52–9.
- 36 Shimizu C, Jain S, Davila S, et al. Transforming Growth Factor- α Signaling Pathway in Patients With Kawasaki Disease Clinical Perspective. *Circ Cardio Gen* 2011;4:16–25.
- 37 Sundel R. Kawasaki disease: epidemiology and etiology. En: UpToDate [en línea] [consultado el 27/10/ 2017]. Disponible en www.uptodate.com/contents/kawasaki-disease-epidemiology-and-etiology
- 38 Amano S, Hazama F, Kubagawa H, Tasaka K, Haebara H, Hamashima Y. General pathology of Kawasaki disease: on the morphological alterations corresponding to the clinical manifestations. *Acta Pathol Jpn.* 1980;30:681-94.
- 39 Orenstein JM, Shulman ST, Fox LM, Baker SC, Takahashi M, Bhatti TR, et al. Three linked vasculopathic processes characterize Kawasaki disease: a light and transmission electronmicroscopic study. *PloS One.* 2012;7: e38998
- 40 Council on Cardiovascular Disease in the Young; Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease; American Heart Association. Diagnostic guidelines for Kawasaki disease. *Circulation.* 2001;103:335-6.
- 41 Barrios Tascón A, Centeno Malfaz F, Rojo Sombrero H, Fernández-Cooke E, Sánchez-Manubens J, Pérez-Lescure Picarzo J; en representación del Grupo de Cardiología Clínica SECPCC. Consenso nacional sobre diagnóstico, tratamiento y seguimiento cardiológico de la enfermedad de Kawasaki. *Asociación Española de Pediatría, Anales de Pediatría,* 2018, 89(3)
- 42 Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, et al. Diagnosis, treatment and long-term differential diagnosis of KD. Management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the committee on rheumatic fever, endocarditis and Kawasaki disease, council on cardiovascular disease in the young. *American heart association. Pediatrics* 2004;114(6): 1708-33
- 43 Chiang AN, Hwang B, Shaw GC, Lee BC, Lu JH, Meng CC, et al. Changes in plasma levels of lipids and lipoprotein composition in patients with Kawasaki disease. *Clin Chim Acta* 1997;260 (1): 15-26
- 44 Joint Working Group JJW. Guidelines for Diagnosis and Management of Cardiovascular Sequelae in Kawasaki Disease(JCS 2008). *Circ J.* 2010;74:1989-2020.
- 45 Carbone I, Cannata D, Algeri E, Galea N, Napoli A, de Zorzi A, et al. Adolescent Kawasaki disease: usefulness of 64-slice CT coronary angiography for follow-up investigation. *Pediatr Radiol.* 2011;41:1165---73.
- 46 Prsa M, Hussain T, McCrindle BW, Grosse-Wortmann L. Comprehensive evaluation of a patient with Kawasaki disease and giant coronary aneurysms with cardiac magnetic resonance. *Congenit Heart Dis.* 2014;9:E195---8.
- 47 Newburger JW, Takahashi M, Burns JC, Beiser AS, Chung KJ, Duffy CE, et al. The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. *N Engl J Med.* 1986;315:341---7.



	PERÚ	Ministerio de Salud	Instituto Nacional de Salud del Niño - Breña
CERTIFICADO: Que la presente copia fotostática es exactamente igual al original que he tenido a la vista y que he devuelto en este mismo acto al interesado			
20 MAYO 2019			
Reg. N°	324	 CARLOS ANTONIO CHAVEZ PASTRANA FEDATARIO - INSN	

28

- 48 Terai M, Shulman ST. Prevalence of coronary artery abnormalities in Kawasaki disease is highly dependent on gamma globulin dose but independent of salicylate dose. J Pediatr. 1997;131:888---93.
- 49 Furusho K, Kamiya T, Nakano H, Kiyosawa N, Shinomiya K, Hayashidera T, et al. High-dose intravenous gammaglobulin for Kawasaki disease. Lancet (London, England). 1984;2:1055---8.
- 50 Durongpisitkul K, Gururaj VJ, Park JM, Martin CF. The prevention of coronary artery aneurysm in Kawasaki disease: a meta-analysis on the efficacy of aspirin and immunoglobulin treatment. Pediatrics. 1995;96:1057--61.
- 51 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. Baumer JH, ed. Cochrane database Syst Rev. 2003:CD004000.
- 52 Dallaire F, Fortier-Morissette Z, Blais S, Dhanrajani A, Basodan D, Renaud C, et al. Aspirin dose and prevention of coronary abnormalities in Kawasaki disease. Pediatrics. 2017;139:e20170098.
- 53 Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, Oki I, Watanabe M, Yanagawa H. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan: results from the nationwide survey in 2005-2006. J Epidemiol. 2008;18:167---72.
- 54 Kobayashi T, Saji T, Otani T, Takeuchi K, Nakamura T, Arakawa H, et al. 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 (London, England). 2012;379:1613---20.
- 55 Miura M. Role of glucocorticoids in Kawasaki disease. Int J Rheum Dis. 2018; Jan;21(1):70-75.
- 56 Kobayashi T, Inoue Y, Takeuchi K, et al. Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. Circulation. 2006; 113(22): 2606--2612.
- 57 Sasaguri Y, Kato H. Regression of aneurysms in Kawasaki disease: a pathological study. J Pediatr 1982;100:225--31.
- 58 Takahashi M, Mason W, Lewis AB. Regression of coronary aneurysms in patients with Kawasaki syndrome. Circulation 1987;75:387--94.
- 59 Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Kawasaki en el primero, segundo y tercer nivel de atención (síndrome mucocutáneo linfonodular), Secretaria de Salud de Mexico, 2015 (consultado 04 de abril del 2019) disponible <http://www.cenetec.salud.gob.mx/interior/catalogoMaestroGPC.html>
- 60 JCS Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and management of cardiovascular sequelae in Kawasaki disease. Circ J. 2014;78(10):2521-62.)
- 61 Kato H, Sugimura T, Akagi T, Sato N, Hashino K, Maeno Y, et al. Long-term Consequences of Kawasaki Disease A 10- to 21-Year Follow-up Study of 594 Patients. Circulation. 1996; 94:1379-1385.

