

ACTUALIZACIÓN DEL PROTOCOLO DE LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI



Autora: Ascensión Cutillas García (R1)
Tutores: Dra. Maria del Carmen Vicent/Dr. Pedro Alcalá
Hospital General Universitario de Alicante (HGUA)

ÍNDICE

01

CASO CLÍNICO

02

EPIDEMIOLOGÍA,
ETIOLOGÍA Y
PATOGENIA

03

MANIFESTACIONES
CLÍNICAS Y
CRITERIOS
DIAGNÓSTICOS

04

DIAGNOSTICO
DIFERENCIAL

05

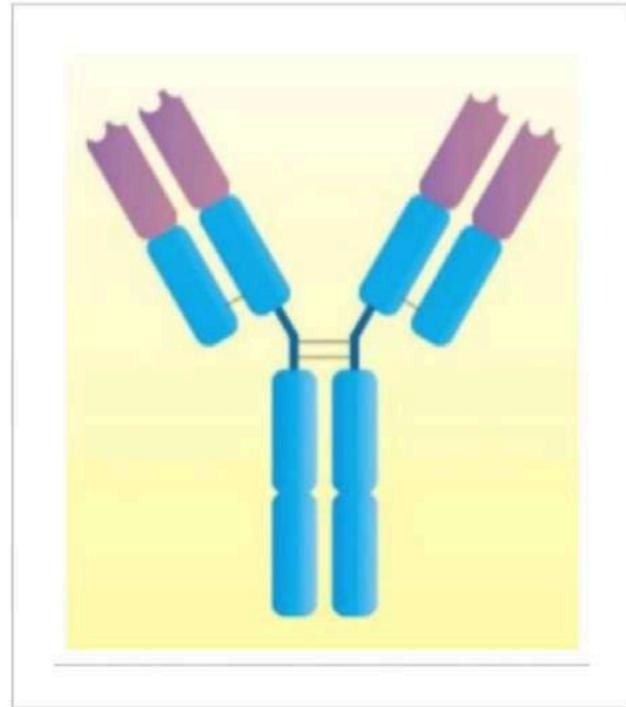
CRITERIOS DE
GRAVEDAD

06

TRATAMIENTO

07

CONCLUSIONES



Protocolo de uso de inmunoglobulina inespecífica humana en Pediatría

Fecha de aplicación: Enero de 2016
Revisión: anual (actualizado Octubre 2017)



[Enfermedad de Kawasaki]



[Módulo Hospitalización Pediatría]

Autores:

**Andrea Bailén Vergara, Macarena Reolid Pérez,
Marta Márquez de Prado y Pedro J Alcalá Minaqorre**

Fecha de elaboración: Enero 2015.
Fecha de consenso e implementación: Abril 2015 .
Fecha de última actualización: Febrero 2017
Nivel de aplicación: R2



Circulation

Volume 150, Issue 23, 3 December 2024; Pages e481-e500

<https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001295>



AHA SCIENTIFIC STATEMENTS

Update on Diagnosis and Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association

Pei-Ni Jone, MD, FAHA, Chair, Adriana Tremoulet, MD, MAS, FAHA, Nadine Choueiter, MD, FAHA, Samuel R. Dominguez, MD, PhD, FAHA, Ashraf S. Harahsheh, MD, FAHA, Yoshihide Mitani, MD, PhD, FAHA, Meghan Zimmerman, MD, MPH, FAHA, Ming-Tai Lin, MD, PhD, and Kevin G. Friedman, MD, FAHA, Vice Chair on behalf of the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Lifelong Congenital Heart Disease and Heart Health in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; and Council on Clinical Cardiology

<https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/CIR.0000000000001295>



CASO CLÍNICO

Niño de 1 año que es traído a UPED por fiebre y cuadro catarral de una semana de evolución



AP: Alergia a huevo y proteína de leche de vaca

Exploración física

- Exantema maculo-papular generalizado
- Adenopatías laterocervicales bilaterales subcentimétricas (izquierda de mayor tamaño)
- Faringe hiperémica
- Labios de aspecto fisurado y lengua de aspecto aframbuesado
- Hiperemia conjuntival bilateral



CASO CLÍNICO

Niño de 1 año que es traído a UPED por fiebre y cuadro catarral de una semana de evolución



AP: Alergia a huevo y proteína de leche de vaca

Pruebas complementarias

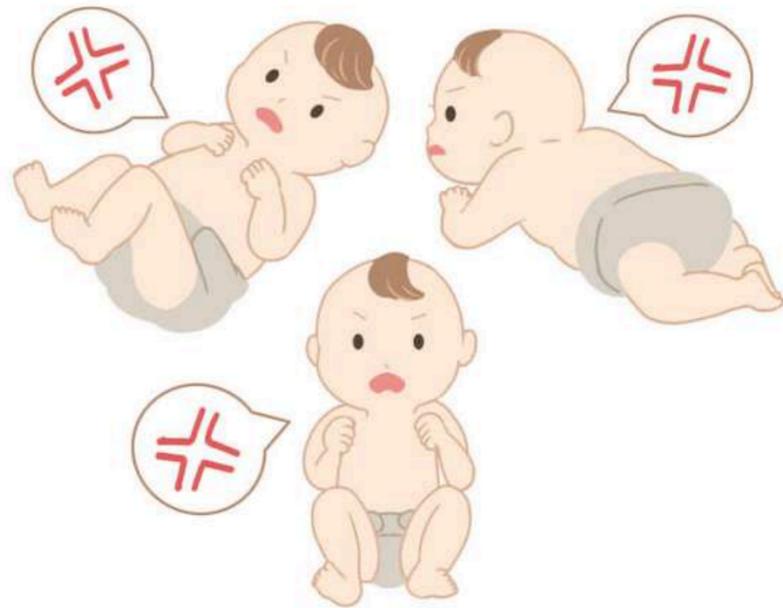
- Analítica sanguínea: PCR 5,6 mg/dL, Procalcitonina 0,48 ng/mL, LDH 442 U/L, Leucocitos 259700 con desviación izquierda
- Aspirado nasofaríngeo: **Adenovirus** y Rinovirus/Enterovirus
- Orina: Piuria estéril
- Hemocultivo y serología: negativos
- Ecografía abdominal y cardiaca: normales



Servicio de
Pediatría

DEPARTAMENTO DE SALUD
ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

CASO CLÍNICO

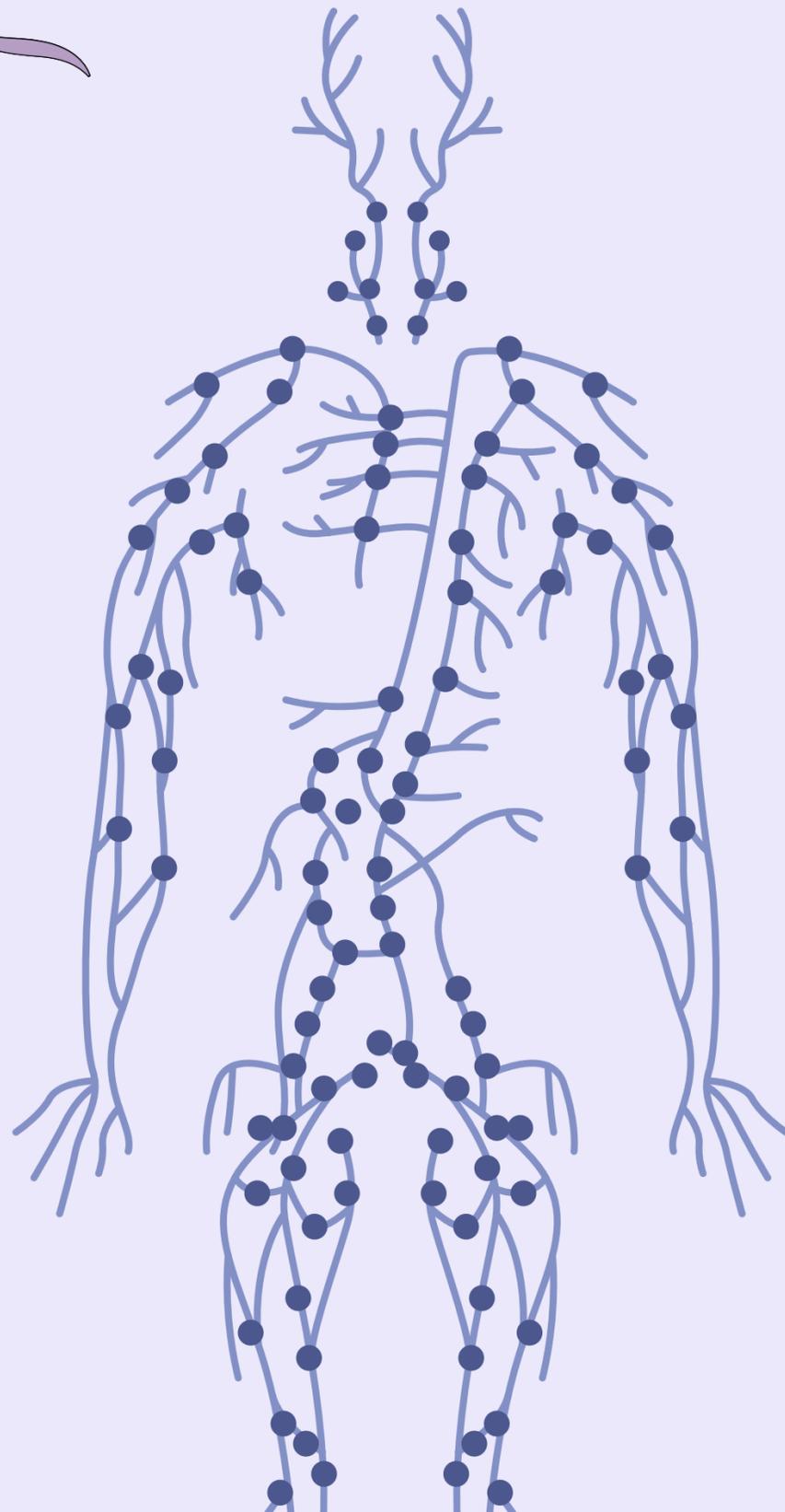
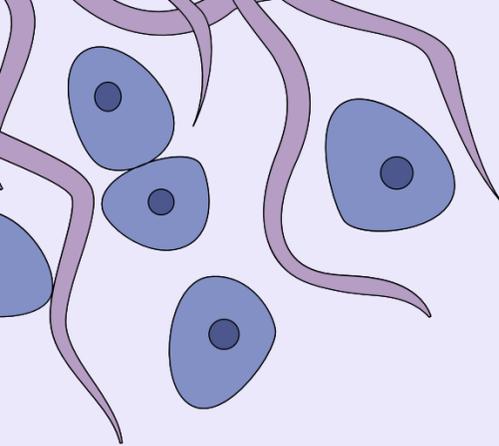


¿ PRIMERA SOSPECHA CLÍNICA?
ENFERMEDAD DE KAWASAKI



Servicio de
Pediatria

DEPARTAMENTO DE SALUD
ALICANTE - HOSPITAL GENERAL



ENFERMEDAD DE KAWASAKI

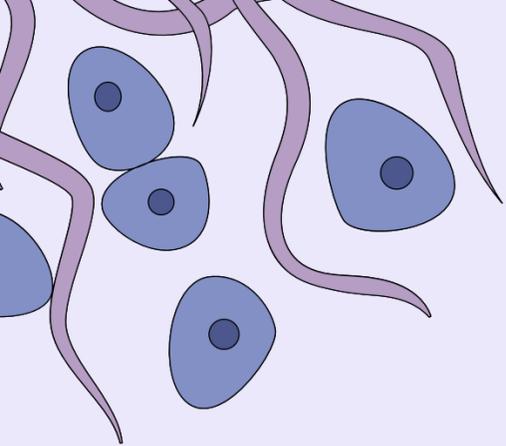
Vasculitis sistémica que afecta a vasos de pequeño y mediano calibre, aguda y autolimitada

- El 85% en menores de 5 años, con máxima incidencia entre los 18 y 24 meses de vida, aunque puede afectar a adolescentes y adultos
- Causa más común de enfermedad cardíaca adquirida en niños en países desarrollados
- Segunda causa de vasculitis en la infancia, después de la púrpura de Schönlein-Henoch
- Más prevalente en países asiáticos, especialmente en Japón (incidencia de 330/100 000 niños menores de 5 años)
- En Europa: 5,4-15/100 000 menores de 5 años



**Servicio de
Pediatria**

DEPARTAMENTO DE SALUD
ALICANTE - HOSPITAL GENERAL



¿ETIOLOGÍA?



Una de las teorías más aceptadas sugiere que puede ser causado por un **agente infeccioso** que se inhalaría e infectaría células epiteliales bronquiales ciliadas de tamaño mediano



Estudios recientes, basados en el análisis de las grandes epidemias de EK en Japón, sugieren que el agente causal podría ser un **agente medioambiental**



La alta incidencia en las comunidades asiáticas y el mayor riesgo entre hermanos de los casos, sugieren que los **factores genéticos** son importantes

CURSO EVOLUTIVO

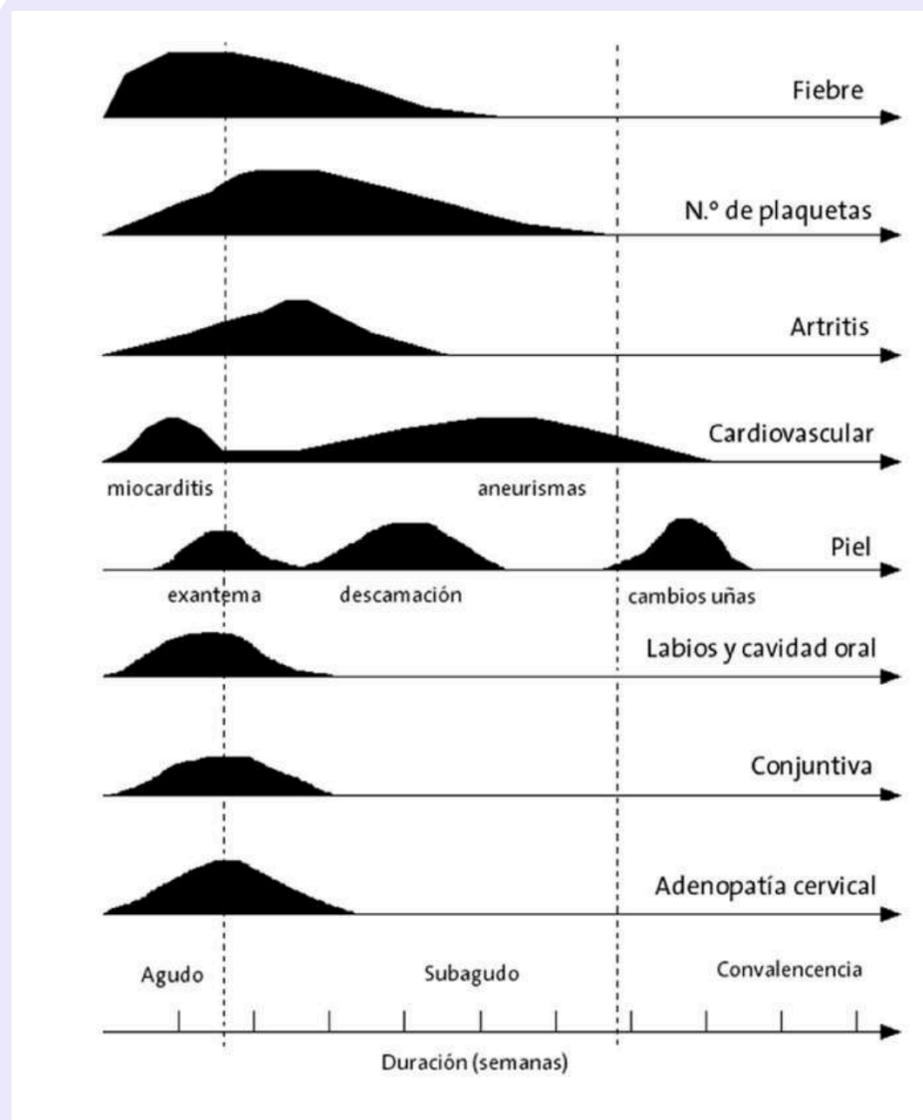
PERIODO FEBRIL AGUDO

10-25 días

PERIODO SUBAGUDO

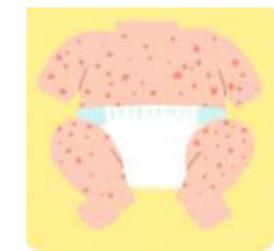
2-4 semanas

FASE DE CONVALECENCIA



CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Fiebre ≥ 5 días



A **DENOPATÍA CERVICAL.** Unilateral (a veces bilateral), dolorosa, dura y $>1,5$ cm, que remite a medida que cede la fiebre

B **OCA.** Enantema, lengua aframbuesada y/o labios fisurados

C **ONJUNTIVITIS** no supurativa bilateral. En algunos casos asocia uveítis anterior transitoria y benigna

D **EDOS.** Cambios periféricos de extremidades como edema, eritema y/o descamación

E **XANTEMA** maculo-papular que suele comenzar en superficies extensoras y después se extiende al tronco. Es característica la afectación perineal

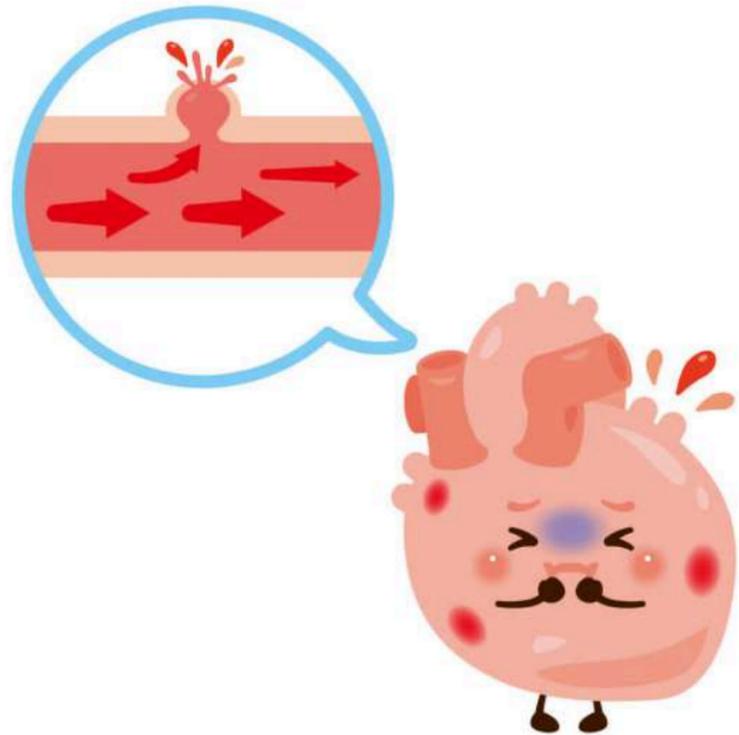
AFECTACIÓN CARDIACA

Siempre se debe *pensar, buscar, y vigilar*, porque es la afectación que puede otorgarle gravedad al proceso

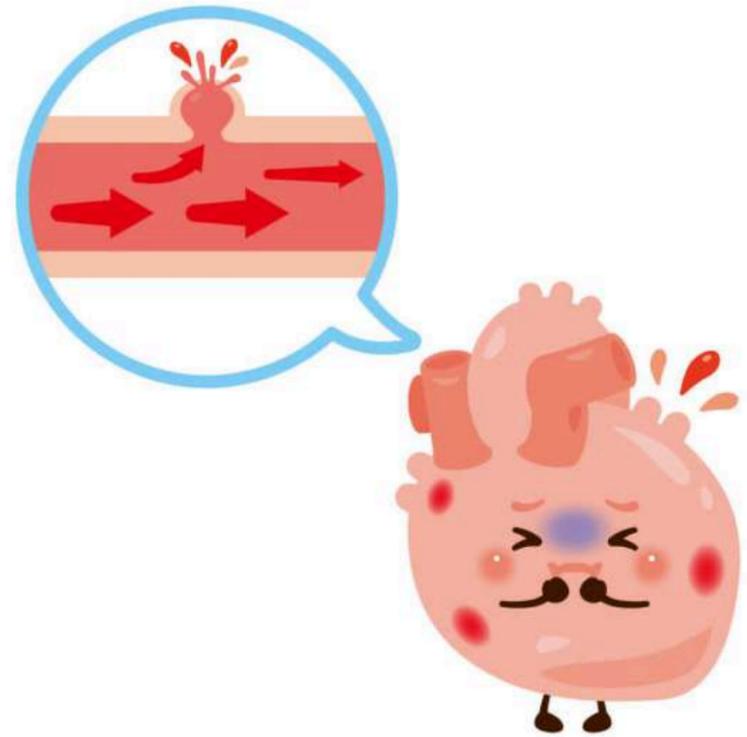
Las manifestaciones cardiacas son muy variables:

- Alteraciones inespecíficas del ECG sin repercusión clínica
- Soplos cardiacos, ritmo de galope
- Pericarditis, endocarditis, miocarditis
- Alteraciones coronarias: en los primeros días del proceso, puede detectarse arteritis de la coronaria. Pasadas entre 1 y 4 semanas se pueden detectar los aneurismas y las trombosis.

La tasa de mortalidad está entre un 1 y un 2%



AFECTACIÓN CARDIACA



Aneurismas cardiacos

- En niños no tratados el porcentaje se eleva al 25% en comparación al 5% en tratados con IgIV
- Mayor riesgo en menores de 1 año y mayores de 8 años, fiebre >10 días y en los que persiste fiebre/alteraciones analíticas después del tratamiento
- Se pueden acompañar de aneurismas de grandes arterias (iliaca, femoral, renal)
- La mayoría regresan espontáneamente en un año

3. Diagnostic criteria for incomplete KD remain unchanged, although clinicians are encouraged to diagnose KD early to prevent CA dilation and aneurysms.



ENFERMEDAD DE KAWASAKI COMPLETA

Fiebre \geq 5 días + 4 criterios clínicos o 3 criterios y afectación cardiaca compatible

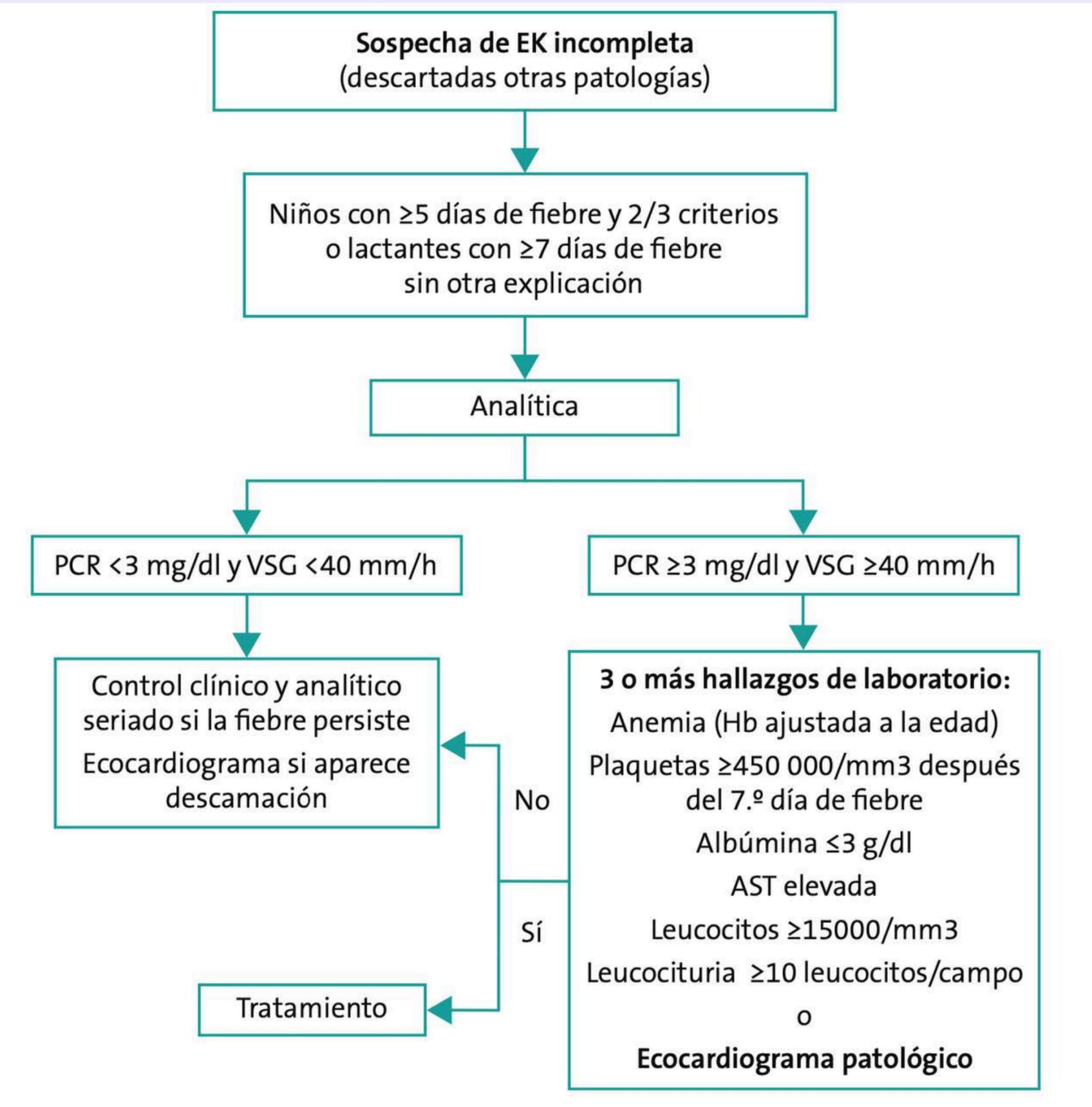
ENFERMEDAD DE KAWASAKI INCOMPLETA

Fiebre persistente junto con otros criterios clínicos, habiendo excluido otras enfermedades que pueden simular dicho proceso, o cuando se cumplen los criterios salvo la duración de la fiebre

ESTOS CASOS TAMBIÉN SERÍAN TRIBUTARIOS DE TRATAMIENTO UNA VEZ DESCARTADAS OTRAS CAUSAS MÁS FRECUENTES DE ENFERMEDAD

ENFERMEDAD DE KAWASAKI ATÍPICA

Manifestaciones asociadas que generalmente no se observan en la EK como fallo renal, hiperpermeabilidad vascular, síndrome de activación macrofágica...



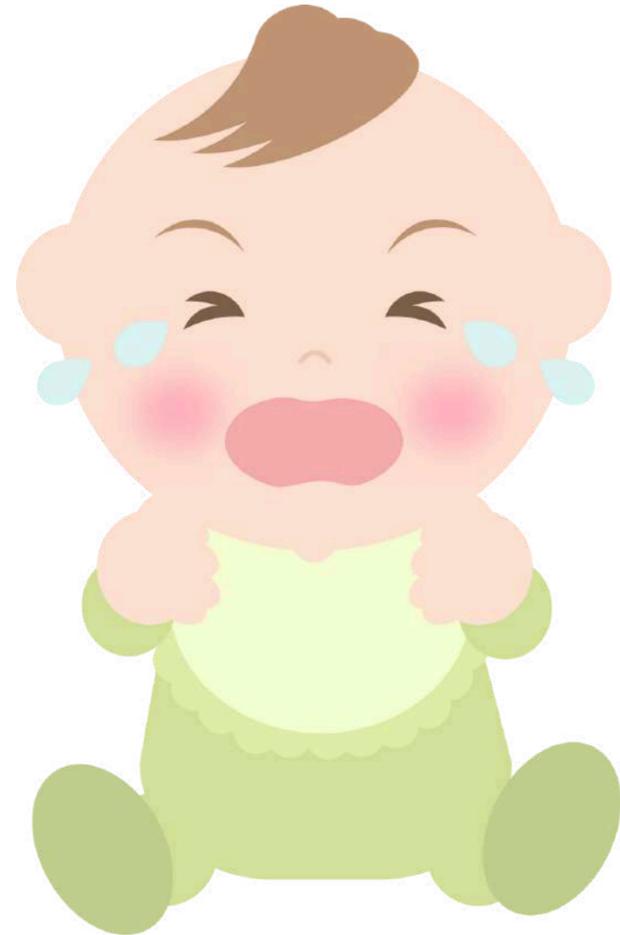
CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

NOVEDAD

En presencia de ≥ 4 características clínicas principales, el diagnóstico se puede realizar con 4 días de fiebre

2. In the presence of ≥ 4 principal clinical features, the diagnosis of complete KD can be made with 4 days of fever.

OTRAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS



- Irritabilidad
- Infección del tracto respiratorio
- Dolor abdominal acompañado o no de diarrea
- Elevación de las transaminasas
- Ictericia
- Hidrops de vesícula biliar
- Artritis
- Hipertensión intracraneal con papiledema bilateral secundario
- Hipoacusia, generalmente reversible

Al alta se citará en consulta de
ORL para evaluación y revisión

Una forma rara pero grave es un **shock vasodilatador**, con hipotensión y mala perfusión, con o sin disfunción miocárdica

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- **Viriasis:** coronavirus, **adenovirus**, sarampión, echovirus, mononucleosis infecciosa
- **Enfermedades mediadas por toxinas:** escarlatina, síndrome del shock tóxico estafilocócico o estreptocócico
- **Reacciones inmunitarias:** toxicodermias, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, enfermedad del suero
- **Enfermedades reumatológicas:** artritis idiopática juvenil de inicio sistémico, lupus eritematoso sistémico, fiebre reumática
- **Síndrome hemofagocítico**
- **Síndrome inflamatorio multisistémico infantil (MIS-C)** relacionado con COVID-19

4. MIS-C should be added to the differential diagnosis of KD, although the prevalence of this condition has decreased markedly since 2022.



PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

1. KD remains a clinical diagnosis without a pathognomonic diagnostic test.

Analítica sanguínea

- Leucocitosis $>15 \times 10^9$ con desviación a la izquierda
 - Anemia normocítica normocrómica
- Trombocitosis $>45 \times 10^9$
 - PCR >40 mg/dl
 - VSG >40 mm/h
- Elevación ALT, AST, GGT y ferritina
 - Albúmina <3 g/dl



Sedimento de orina + Urocultivo

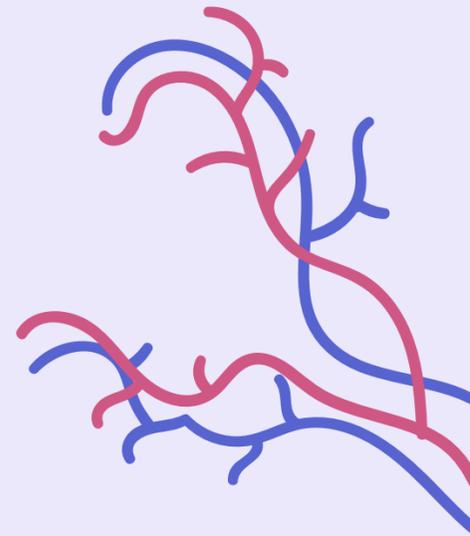
Piuria estéril
(>10 leucocitos/campo con urocultivo negativo)



Hemocultivo y serología

Descartan otros diagnósticos

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS



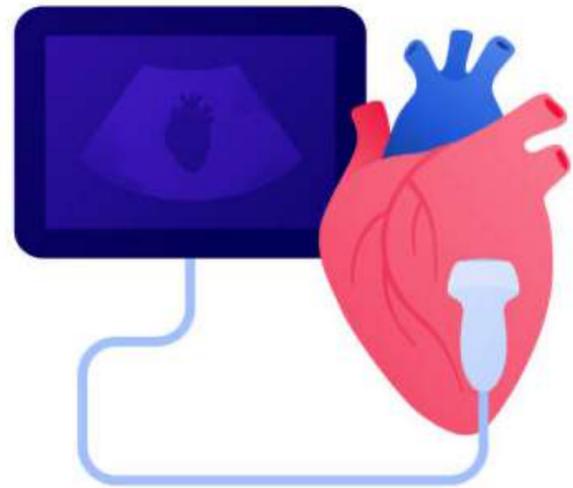
ECG

Prolongación PR y QT,
disminución de voltaje QRS
y arritmias

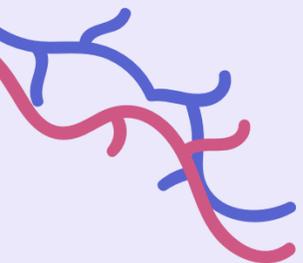
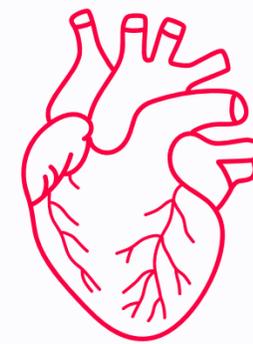


Ecocardiograma

- Anatomía coronaria
- Función ventricular
- Función valvular
- Pericardio



**Pruebas de estrés
miocardio
y coronariografía**



VALORACIÓN DE LA GRAVEDAD



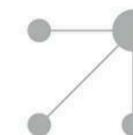
PACIENTES DE ALTO RIESGO:

mayor riesgo de desarrollar aneurismas coronarios

- **Edad menor de 12 meses (especialmente menores de 6)**
- Aumento importante de RFA (PCR >90 mg/dL, VSG >80 mm/h, trombocitosis $>900.000/mm^3$)
- Disfunción hepática: aumento x2 GOT/GPT y/o bilirrubina directa >1 mg/dL
- Albumina $<2,5$ g/dL
- Descenso de Hb >2 g/dL de límite inferior para la edad
- Na <133 mmol/l
- Presencia de afectación coronaria al diagnóstico
- Enfermedad de Kawasaki recurrente
- Shock o presencia de síndrome de activación macrofágica

analesdepediatría

www.analesdepediatría.org



ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA

Consenso nacional sobre diagnóstico, tratamiento y seguimiento cardiológico de la enfermedad de Kawasaki[☆]



Ana Barrios Tascón^{a,b,*}, Fernando Centeno Malfaz^{b,c}, Henar Rojo Sombrero^{b,d}, Elisa Fernández-Cooke^{e,f}, Judith Sánchez-Manubens^{g,h} y Javier Pérez-Lescure Picarzo^{b,i}, en representación del Grupo de Cardiología Clínica SECPCC[◇]



Servicio de
Pediatría

DEPARTAMENTO DE SALUD
ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

VALORACIÓN DE LA GRAVEDAD



PACIENTES DE ALTO RIESGO:

mayor riesgo de desarrollar aneurismas coronarios

5. Although it remains difficult to identify all children with KD at risk for developing CAA in multiethnic populations, substantial data indicate that right CA or left anterior descending Z score ≥ 2.5 at diagnosis and age < 6 months are high-risk features in multiple racial and ethnic groups, and these patients should be considered for intensification of primary therapy.

TRATAMIENTO INICIAL

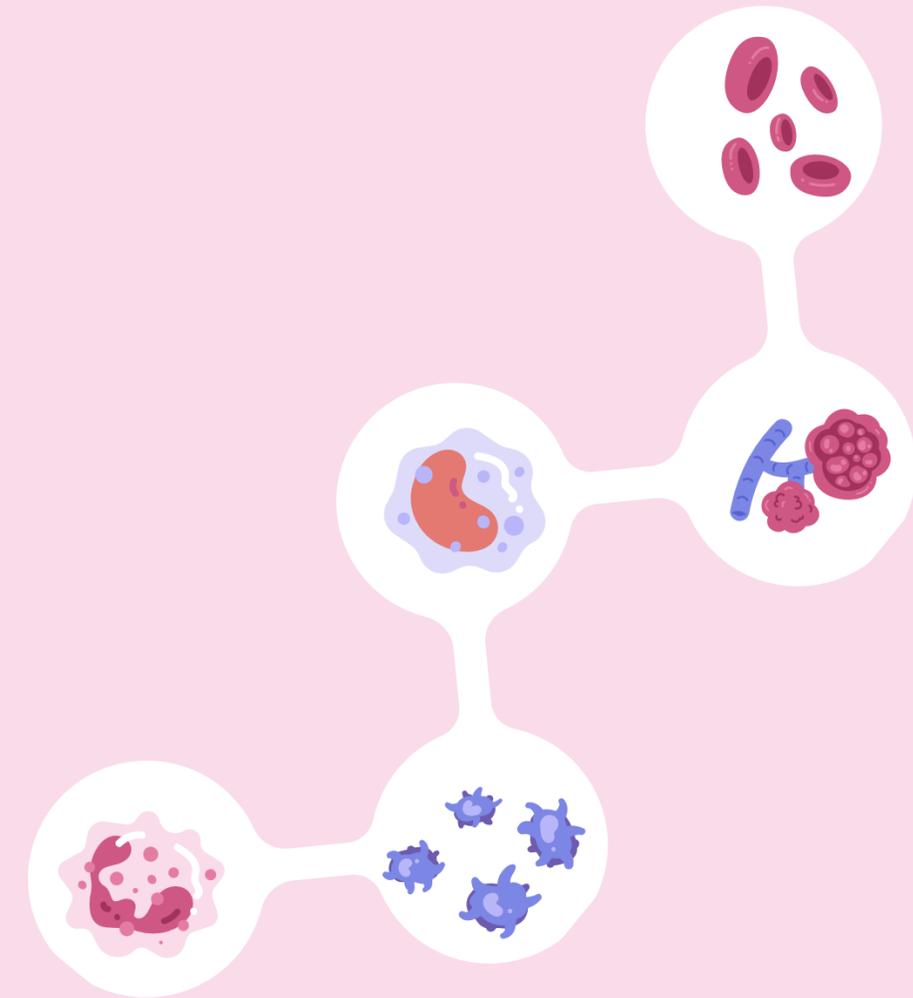
01 INMUNOGLOBULINA IV

02 OMEPRAZOL

- **BAJO RIESGO:**
ANTIINFLAMATORIOS
NO ESTEROIDEOS

03 NO ESTEROIDEOS

- **ALTO RIESGO:**
CORTICOIDES



TRATAMIENTO INICIAL

01 INMUNOGLOBULINA IV

Disminución de los días de fiebre
Mejoría del estado general
Reducción la severidad y frecuencia de los aneurismas coronarios

- **Dosis:** 2 g/kg iv a pasar en 8-12 horas

Si presenta fallo cardiaco puede considerarse la infusión de 400 mg/kg/día durante 4 días consecutivos

- **Cuándo:** antes del 1º día del proceso o bien si a pesar de llevar más de 10 días muestra una elevación en los parámetros inflamatorios o una alteración ecocardiográfica

➤ Necesidad de consentimiento informado

➤ Dosificación en pacientes con sobrepeso/obesidad ajustada al peso corporal ideal (PCI)

PCI = (percentil 50 del IMC para la edad) x (altura real en metros)

TRATAMIENTO INICIAL

01 INMUNOGLOBULINA IV



5%

Población pediátrica

Flebogamma DIF 100 mg/ml está contraindicado en niños de 0 a 2 años



10%



Iniciar Infusión 0.5ml/kg/hr
Incrementar 0.5-1ml/kg/hr cada 30 min si buena tolerancia
Máxima velocidad de infusión 5ml/kg/hora
No exceder 200ml/hr

Fecha: _____	Peso: _____ Talla: _____ Peso Ideal: _____	Alergias: _____ Enf de base: _____			
Diagnóstico	Inmunodeficiencias primarias con déficit de anticuerpos Inmunodeficiencias secundarias Enf. de Kawasaki Púrpura Trombocitopénica Idiopática	Sd. de Guillain-Barré Polineuropatía inflamatoria desmielinizante crónica Neuropatía multifocal motora Otras: _____			
Contraindicaciones	Ausentes (Ver Tabla II)				
Consentimiento Informado	Firmado (Ver Anexo I)				
Premedicación (Ver tabla III)	Paracetamol	Antihistamínico	Corticoides		
EDAD	MENOR DE 2 AÑOS		MAYOR 2 AÑOS		
Preparados	KIOVIG® 10% 		Enf Kawasaki KIOVIG®10%	Otras indicaciones PRIVIGEN® 10%	
Dosis Total	_____ gramos		_____ gramos		
Volumen	_____ ml		_____ ml		
Tiempo de infusión	Tiempo total: _____ horas Hora inicio: _____ Hora final: _____		Tiempo total: _____ horas Hora inicio: _____ Hora final: _____		
Velocidad de infusión	Iniciar Infusión 0.5ml/kg/hr Incrementar 0.5-1ml/kg/hr cada 30 min si buena tolerancia Máxima velocidad de infusión 5ml/kg/hora No exceder 200ml/hr		Iniciar Infusión 0.5ml/kg/hr Incrementar 0.5-1ml/kg/hr cada 30 min si buena tolerancia Máxima velocidad de infusión 5ml/kg/hora No exceder 200ml/hr		
Efectos adversos	Ver tabla y actuación frente a efectos adversos				
Monitorización		Flujo ml/h	FC	TA	T°
	Previo inicio a la infusión:	-	-	-	-
	15 minutos tras inicio	-	-	-	-
	Previo a cada aumento de flujo de infusión	-	-	-	-
	Cada hora tras alcanzar la velocidad máxima infusión	-	-	-	-
Al completar la infusión 2 horas tras finalización	-	-	-	-	

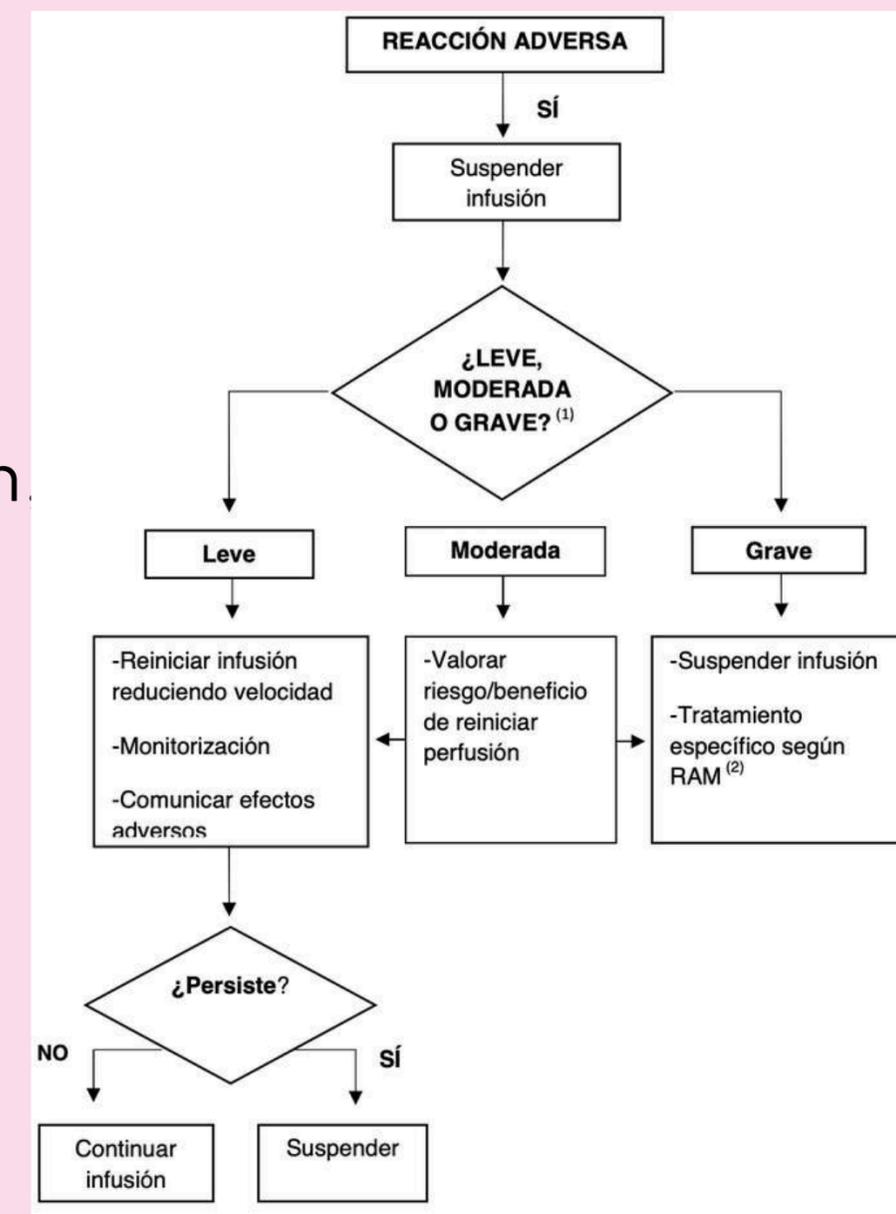
TRATAMIENTO INICIAL

01 INMUNOGLOBULINA IV

• Efectos adversos:

1. Relacionados con la perfusión (cefalea, rubefacción, escalofríos, mialgias, taquicardia, náuseas e hipotensión)
2. Anemia hemolítica: mayor frecuencia en grupos sanguíneos A, B o AB
3. Meningitis aséptica: suele ser transitoria y sin secuelas
4. Tromboembolia o edema pulmonar agudo
5. Insuficiencia renal aguda
6. Aumento de VSG, neutropenia, leucopenia

Dependientes de la dosis de administración y velocidad de perfusión



TRATAMIENTO INICIAL

01 INMUNOGLOBULINA IV

Todas las vacunas vivas deben posponerse durante 11 meses después de la administración de IgIV ya que puede reducir la eficacia

- **Precauciones:**

1. Mantener una hidratación adecuada antes del inicio de la perfusión de IgIV
2. Controlar la diuresis
3. Controlar los niveles de creatinina sérica
4. Evitar el uso concomitante de diuréticos del asa

- **Contraindicaciones:**

1. Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
2. Los pacientes con deficiencia selectiva de IgA que han desarrollado anticuerpos frente a las IgA

TRATAMIENTO INICIAL

03

Precaución con AAS en época epidémica de Gripe

• BAJO RIESGO: ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

- **Dosis:** Ibuprofeno 30-40 mg/kg/día o **ácido acetilsalicílico (AAS) dosis medias (30-50 mg/kg/día)**
 - **Cuando:** desde el inicio hasta que se encuentre afebril de 48-72 horas. AAS 3-5 mg/kg/día (dosis antiagregante) en una sola dosis al día una vez ceda la fiebre y se continúa hasta 6-8 semanas después del inicio de la enfermedad (hasta valoración cardiológica)
Se debe tener en cuenta que el ibuprofeno antagoniza el efecto antiagregante del AAS
- Alérgicos o resistentes a la aspirina: clopidogrel o dipyridamol

For patients who are allergic or resistant to aspirin, clopidogrel or dipyridamole can be used in place of aspirin.^{1,53} Dual antiplatelet therapy may be considered in patients with CA Z

TRATAMIENTO INICIAL

03

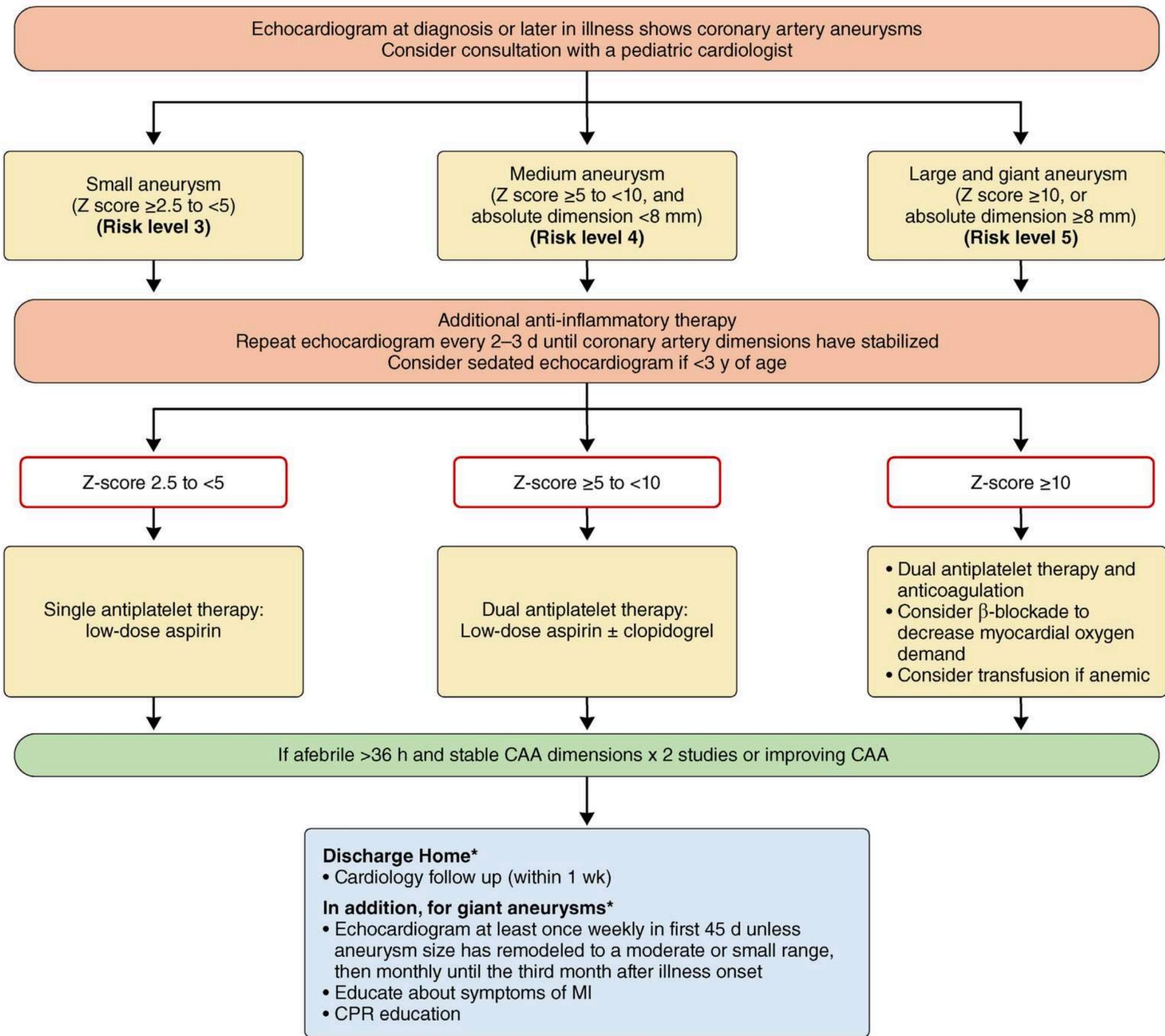
- **BAJO RIESGO: ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS**

Aspirin is given during the acute period of KD, but its activity on platelets is inhibited by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Aspirin traditionally has been administered at a moderate (30–50 mg/kg per day) or high (80–100 mg/kg per day) dose as anti-inflammatory therapy and for its antipyretic effect until the patient is afebrile for 48 to 72 hours.¹ Low-dose aspirin (3–5 mg/kg per day) once a day has been used for its antiplatelet effect after defervescence and is continued until 6 to 8 weeks after onset of illness.¹ There is increasing evidence that medium- or high-dose aspirin in the acute phase is likely not associated with improved CA outcomes. Several retrospective cohort studies show no difference in CAA rate between patients treated with moderate- compared with high-dose aspirin.^{45,46} Two

TRATAMIENTO INICIAL

- **Aneurismas de pequeño tamaño (Z score $\geq 2,5$ a < 5):** monoterapia con dosis bajas de AAS (3-5 mg/kg/día)
- **Aneurismas de tamaño moderado (Z score ≥ 5 a < 10 y diámetro máximo < 8 mm):** AAS (3-5 mg/kg/día) + clopidogrel 0,2-1,0 mg/kg/día
- **Aneurismas gigantes (Z score ≥ 10 o diámetro máximo > 8 mm) o de rápido crecimiento:** AAS (3-5 mg/kg/día) + clopidogrel 0,2-1,0 mg/kg/día + warfarina (INR 2-3)

1. Echocardiography remains the primary noninvasive imaging method for assessing the CAs, and accurate measurement of the CAs is crucial in patients with KD.
2. Centers should use the same Z score equation for comparison over time in patients with KD; using different Z score equations will change the CA risk classification.



TRATAMIENTO INICIAL

3

• INTENSIFICACIÓN EN ALTO RIESGO: CORTICOIDES

Intensification therapy for intravenous immunoglobulin-resistant or high-risk patients with KD			
Prednisolone	Corticosteroids as per RAISE	IV, 2 mg/kg per d divided every 8 h for 5 d (maximum 60 mg/d) while hospitalized; then PO prednisolone 2 mg/kg per d divided every 8 h; slow tapering over 15 d (maximum 30 mg/dose) once CRP normalized	Famotidine is given to prevent gastric ulcer
Methylprednisolone	Corticosteroids as per North American studies	IV, 2 mg/kg per d divided every 12 h for 5 d (maximum 60 mg/d) while hospitalized; then PO prednisone 2 mg/kg per d divided every 12 h; once CRP <1 mg/dL, corticosteroids are tapered over 2–4 wk with the dose cut in half every 5 d	Famotidine is given to prevent gastric ulcer

Uso tradicional:

Metilprednisolona 30/mg/kg/día (máximo 1 g) iv durante 3 días

NOVEDAD: Nueva recomendación

Metilprednisolona o prednisolona 2 mg/kg/día con descenso progresivo según evolución

TRATAMIENTO INICIAL

03

• INTENSIFICACIÓN EN ALTO RIESGO: CORTICOIDES

Corticosteroids Scoring systems to predict IVIg-resistant patients have been established in Japan,⁵⁵ but these scoring systems have not performed well in North American cohorts.⁵⁶ Using the Kobayashi risk score in Japanese patients, RAISE (Randomized Controlled Trial to Assess Immunoglobulin Plus Steroid Efficacy for Kawasaki Disease; <https://www.umin.ac.jp/ctr>; unique identifier: UMIN000000940) demonstrated that IVIg plus prednisolone (2 mg/kg per day) for 5 days followed by an oral taper resulted in a lower incidence of CA abnormalities than IVIg alone (4 patients [3%] versus 28 patients [23%]; risk difference, 0.20 [95% CI, 0.12–0.28]; $P < 0.0001$).⁵⁷ The post-RAISE study of 724 patients with KD, predicted to be at high risk for IVIg resistance using the Kobayashi score, also demonstrated that IVIg plus prednisolone therapy reduced the IVIg resistance rate and decreased the incidence of CA abnormalities to 5.9% using the AHA criteria and 3.8% using the Japanese criteria.⁵⁸ The RAISE results are compelling, but have not been validated in a non-Japanese population.

Fiebre persistente ≥ 36 horas después de completar la infusión inicial de IgIV
Tienen un mayor riesgo de desarrollar aneurismas

TRATAMIENTO EN RESISTENTES A IG

- 01 REPETIR DOSIS DE INMUNOGLOBULINA IV
- 02 CORTICOIDES
 - INICIAR EN **BAJO RIESGO**
 - CONTINUAR EN **ALTO RIESGO**

OTRAS ALTERNATIVAS

- 03 **ALTO RIESGO:** BIOLÓGICOS: INFLIXIMAB, ANAKINRA O ETANERCEPT (*a veces en bajo riesgo*)
- 04 OTRAS ALTERNATIVAS

TRATAMIENTO EN RESISTENTES A IG

③ BIOLÓGICOS: INFLIXIMAB, ANAKINRA O ETANERCEPT

- **Infliximab:** 6 mg/kg iv en una o dos dosis (separadas por una semana). Seguro y efectivo para reducir los días de fiebre y los síntomas en pacientes resistentes a IGV, aunque no se han observado diferencias en cuanto al pronóstico cardiológico
- **Anakinra:** 2-4 mg/kg/día subcutáneo durante 2-4 semanas. Buena evolución en algunos casos clínicos aislados y existen dos ensayos clínicos en marcha para probar su efectividad y seguridad
- **Etanercept:** poca evidencia

TRATAMIENTO EN RESISTENTES A IG

03 BIOLÓGICOS: INFLIXIMAB, ANAKINRA O ETANERCEPT

Infliximab and Etanercept The KIDCARE trial (Kawasaki Disease Comparative Effectiveness; <https://www.clinicaltrials.gov>; unique identifier: NCT03065244) compared infliximab (10 mg/kg IV), a monoclonal antibody against tumor necrosis factor α , with a second IVIg infusion in IVIg-resistant patients. This study showed shorter duration of fever, reduced need for additional therapy, less severe anemia, and shorter hospitalization in the infliximab group.⁵⁹ Because this study excluded patients who received primary intensification therapy for CAA, the power of this study to detect differences in CA outcomes was limited.

Etanercept, a soluble tumor necrosis factor α receptor used as adjunctive therapy with IVIg, was studied in a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial to assess efficacy in reducing IVIg resistance.⁶⁰ Whereas there was no significant overall difference in IVIg resistance between the 2 arms, in secondary analyses, there was a lower rate of IVIg resistance in the etanercept group in children >1 year of age, and reduced progression of CA enlargement among patients with baseline CA enlargement.

Anakinra Interleukin-1 pathway genes are markedly upregulated in patients with KD during the acute phase of illness; therefore, interleukin-1 blockers have been used in patients with KD.⁶¹ A phase II open-label study in 16 IVIg-resistant patients with KD demonstrated that anakinra (ranging from 2 to 6 mg/kg per day subcutaneously), a recombinant interleukin-1b receptor antagonist, was well tolerated and associated with cessation of fever.⁶²

TRATAMIENTO EN RESISTENTES A IG

04 OTRAS ALTERNATIVAS

- **Fármacos inmunosupresores como la ciclosporina (inhibidor específico de las células T que bloquea la vía calcineurina-NFAT):**
4-6 mg/kg/día durante 5-10 días

Cyclosporine Cyclosporine, a specific T-cell inhibitor that blocks the calcium-driven calcineurin–NFAT (nuclear factor of activated T cells) pathway, has also been explored as a therapeutic option in KD. Polymorphisms in calcium pathway and calcium channel genes are risk factors for KD susceptibility, which underscores the importance of the calcineurin–NFAT pathway.⁶³ In the randomized, placebo-controlled KAICA (Kawasaki Disease Study to Assess the Efficacy of Immunoglobulin Plus Cyclosporine A; unique identifier: JMA-ILA00174), Japanese patients at high risk for IVIg resistance on the basis of the Kobayashi score were randomly assigned to either IVIg plus cyclosporine (5 mg/kg per day for 5 days) or IVIg.⁶⁴ Whereas there was a higher rate of treatment resistance in those treated with cyclosporine, the incidence of CA abnormalities was lower in the IVIg plus cyclosporine group than with IVIg alone at the 2-week time point (although not at the 1- and 4-week time points), and there was no difference in the incidence of adverse events between the groups. There was a higher rate of relapse in the cyclosporine-treated arm, requiring additional therapy. A longer course of cyclosporine is typically used in North America (Table 3). Oral magnesium supplementation (eg, magnesium protein complex) is important during cyclosporine use to reduce the risk of hypomagnesemia, and the brand of cyclosporine used must be considered, given variable absorption with generic formulations.

Kawasaki Disease Evaluation and Management

A LABORATORY TESTING

- CBC with manual differential, ESR, CRP, basic metabolic panel, ALT, GGT, TBili; bagged or clean-catch UA + microscopy

B CARDIAC EVALUATION

- ECG and Echo

C COMPLETE KD DIAGNOSTIC CRITERIA

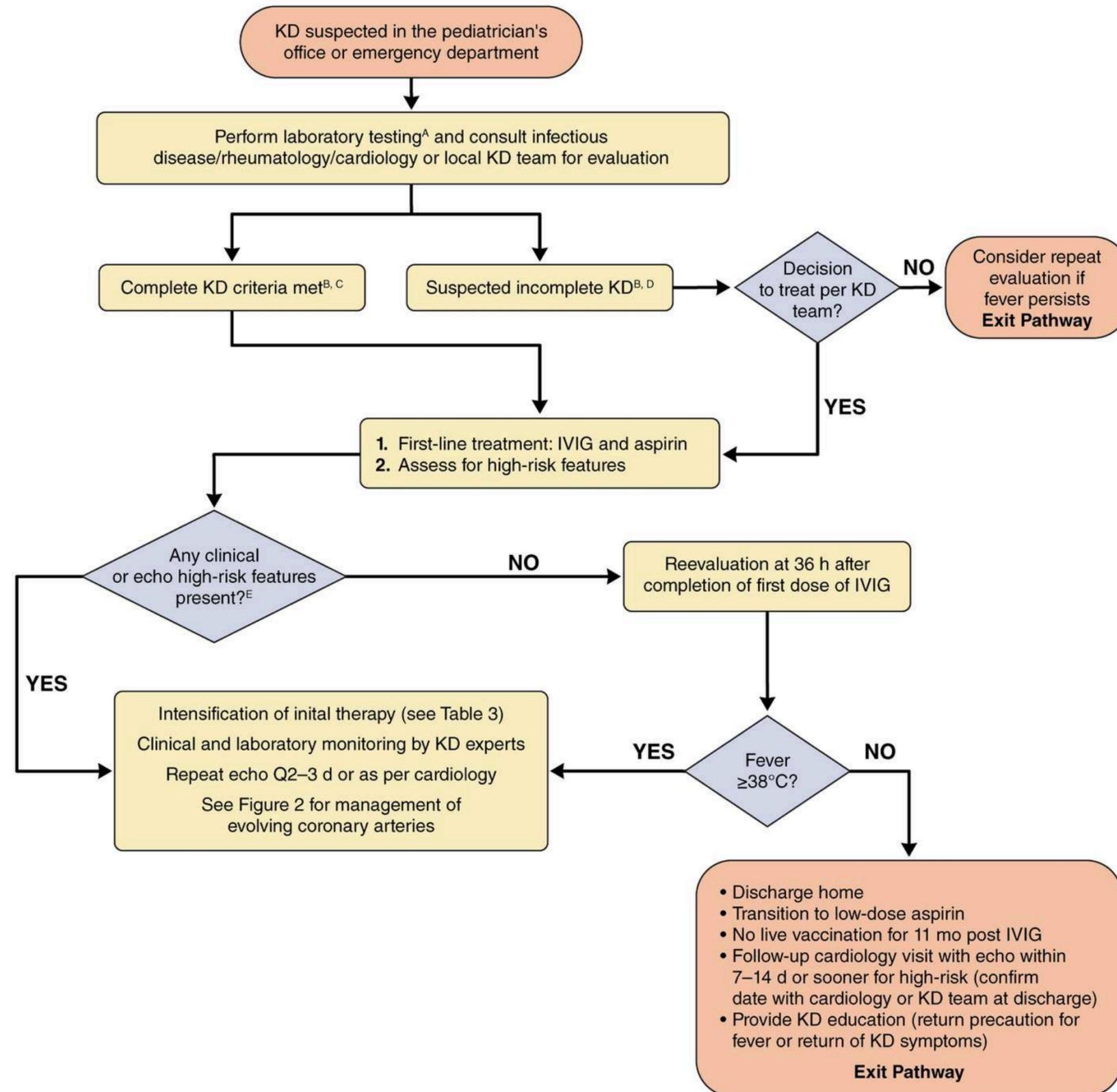
- Fever for at least 4 d (the day of fever onset = day 1 of fever) + at least 4/5 principal clinical features at any point during the illness (does not need to be concurrent):
 - Polymorphous rash
 - Bulbar conjunctival injection without exudate; bilateral
 - Oral changes: Erythema and cracking of lips, strawberry tongue, or erythema of oral and pharyngeal mucosa, or all of these
 - Palmar and plantar erythema: usually accompanied by swelling; resolves with subsequent periungual desquamation in the subacute phase
 - Cervical adenopathy: usually unilateral, cluster of nodes ≥ 1.5 cm in diameter
 - Illness not explained by known alternative disease process

D SUSPECTED INCOMPLETE KD DIAGNOSTIC CRITERIA

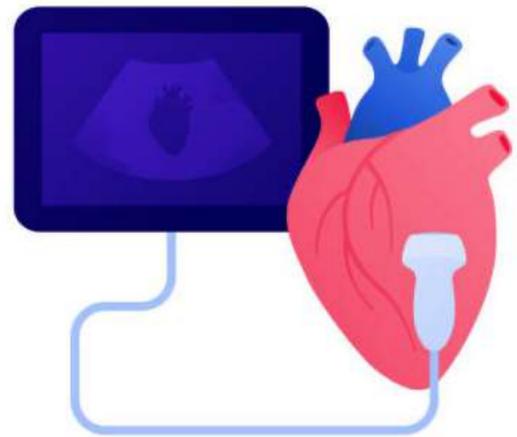
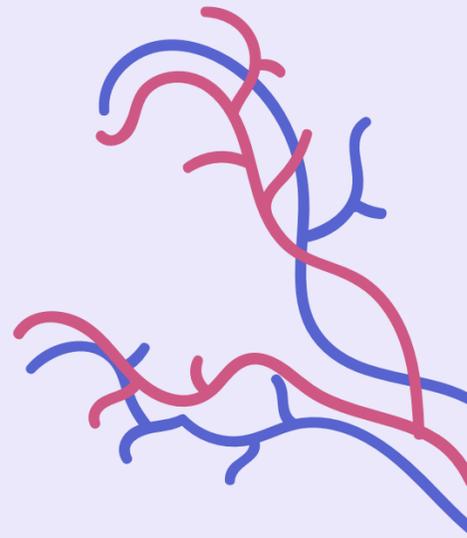
- Prolonged unexplained fever and 2–3/5 clinical criteria OR infants with unexplained fevers 7 d (day 1 = day of the onset of fever) AND compatible laboratory or echocardiographic findings:
 - CRP ≥ 3 mg/dL or ESR ≥ 40 mm/h, or both; +3 or more of the following:
 - Anemia for age
 - Platelets $\geq 450,000$
 - Albumin ≤ 3 g/dL
 - Elevated ALT
 - Elevated WBCs $\geq 15,000/\text{mm}^3$
 - Urine WBCs $\geq 10/\text{hpf}$
 - Z score of LAD CA or RCA ≥ 2.5
 - Or ≥ 3 other suggestive features exist, including decreased left ventricular function, mitral regurgitation, pericardial effusion or Z scores in LAD or RCA 2–2.5

E HIGH-RISK CRITERIA

- ≤ 6 mo of age
- LAD or RCA CA z-score ≥ 2.5 on baseline echo

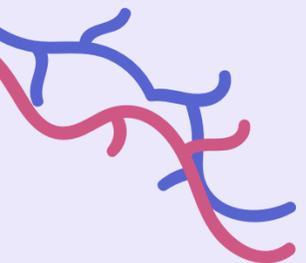


SEGUIMIENTO CARDIOLÓGICO



Ecocardiograma

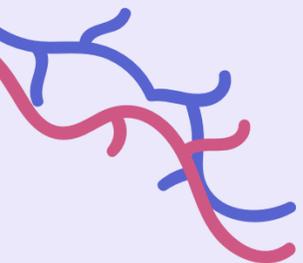
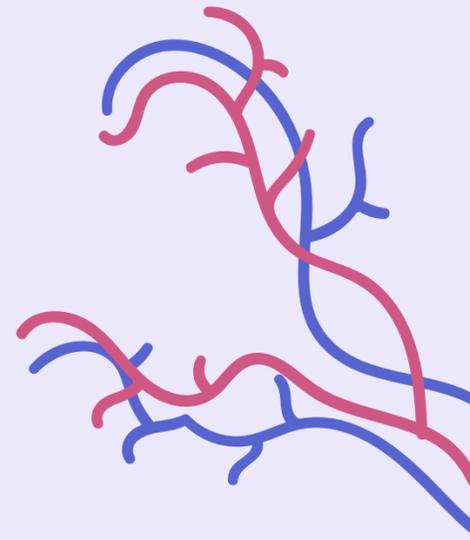
- 1° En cuanto se sospeche la enfermedad
- 2° A los 14 días del inicio de los síntomas, pues algunas alteraciones pueden aparecer posteriormente
- 3° A las 6-8 semanas del inicio, cuando los síntomas hayan remitido
- 4° Al año



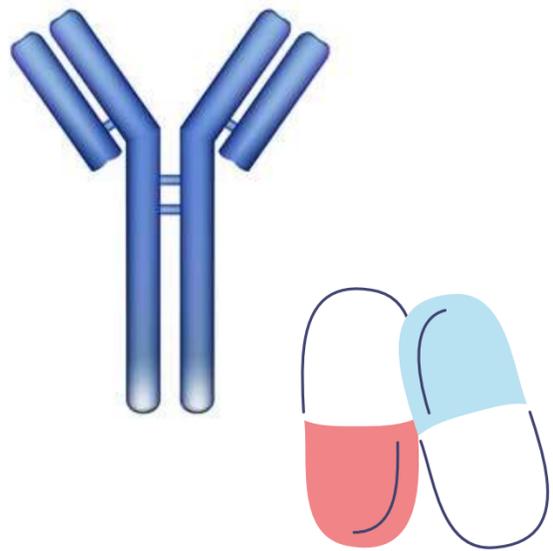
SEGUIMIENTO CARDIOLÓGICO

- **Nivel 1:** Sin afectación coronaria
- **Nivel 2:** Ectasia coronaria transitoria
- **Nivel 3:** Aneurisma pequeño o mediano aislado
- **Nivel 4:** Aneurisma grande o varios pequeños/medianos
- **Nivel 5:** Obstrucción coronaria confirmada con coronariografía

	Nivel 1	Nivel 2	Nivel 3	Nivel 4	Nivel 5
Antiagregantes plaquetarios a largo plazo	No	No	Sí	Sí y/o anticoagulantes	Sí y/o anticoagulantes
Actividad física recomendada	No restricción	No restricción	Restringir deporte de contacto y entrenamiento duro	Restringir deporte de contacto y entrenamiento duro. Realizar test de estrés	Valorar ejercicio leve o moderado según test de estrés
Seguimiento cardiológico	No indicado pasado 1 año	Cada 3 años	Anual	Semestral	Semestral
Coronariografía selectiva	No indicada	No indicada	Sólo indicada si los test de estrés son positivos	Indicada si los test de estrés son positivos y si hay sospecha clínica o subclínica de isquemia	Indicada para valorar posibilidades terapéuticas



RESOLUCIÓN CASO CLÍNICO



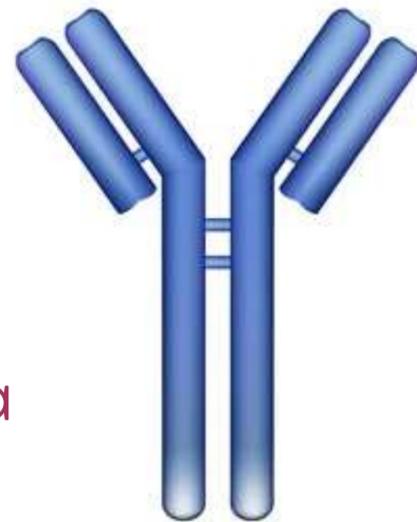
1º CICLO DE IG
+ IBUPROFENO

DÍA 1



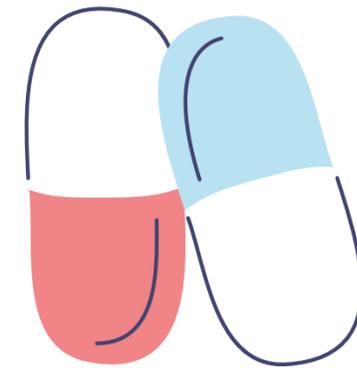
Persistencia
de fiebre

DÍA 2



2º CICLO DE IG +

DÍA 3



AAS
DOSIS MEDIA



DÍA 4



METILPREDNISOLONA
30 MG/KG DOS DÍAS



Servicio de
Pediatria

DEPARTAMENTO DE SALUD
ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

RESOLUCIÓN CASO CLÍNICO



Desaparece
la fiebre

Se detectan cifras
TA >p(90)

DÍA 4



**PREDNISOLONA
2 MG/KG**

DÍA 5



**AAS
DOSIS ANTIAGREGANTE**

DÍA 6



- CORTICOIDES PAUTA DESCENDENTE
- AAS
- OMEPRAZOL

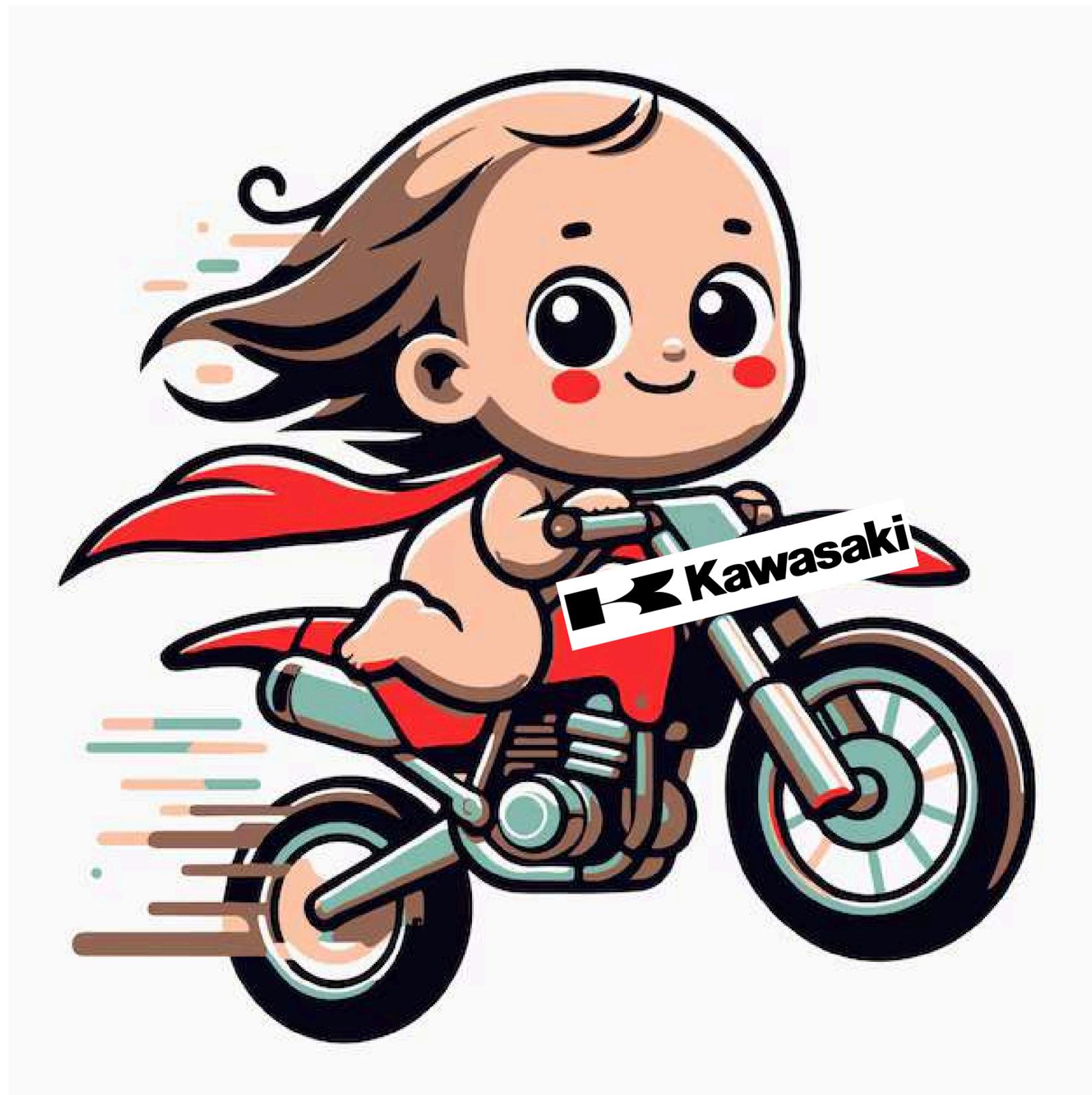
ALTA

DÍA 7



**Servicio de
Pediatria**

DEPARTAMENTO DE SALUD
ALICANTE - HOSPITAL GENERAL



**Servicio de
Pediatría**

DEPARTAMENTO DE SALUD
ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

CONCLUSIONES

01

A pesar de los muchos avances, todavía existen incógnitas sobre la patogenia, las pruebas diagnósticas, el tratamiento y el manejo a largo plazo de esta enfermedad

02

En presencia de ≥ 4 características clínicas principales, el diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki completa se puede realizar con 4 días de fiebre

03

Se han desarrollado criterios de riesgo tanto para la resistencia a la IgIV como para el desarrollo de aneurismas coronarios que pueden mejorar los resultados al permitir una terapia complementaria dirigida

04

La administración de IgIV 2 g/kg durante 8-12 horas sigue siendo el tratamiento estándar para la enfermedad de Kawasaki aguda

05

La pauta de corticoterapia recomendada recientemente para pacientes de alto riesgo o resistencia a IgIV en pacientes de bajo riesgo es 2 mg/kg/día iv u oral con descenso progresivo según evolución

BIBLIOGRAFÍA

- Jone PN, Tremoulet A, Choueiter N, Dominguez SR, Harahsheh AS, Mitani Y, et al. Update on Diagnosis and Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2024; 150(23): 481-500
- Sánchez-Manubens J. Enfermedad de Kawasaki [Internet] [Consultado: 4 Marzo 2025]. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/19_kawasaki.pdf
- Barrios Tascón A, Centeno Malfaz F, Rojo Sombrero H, Fernández-Cooke E, Sánchez-Manubens J, Pérez-Lescure Picarzo J. Consenso nacional sobre diagnóstico, tratamiento y seguimiento cardiológico de la enfermedad de Kawasaki. *An Pediatr (Barc)*. 2018; 89(3): 1–22
- Dimpna C, Brotons C. Cardiología pediátrica y cardiopatías congénitas del niño y del adolescente Volumen II R E A L I D A D A U M E N T A D A [Internet] [Consultado: 8 Marzo 2025]. Disponible en: http://video.grupocto.com/videosespecialidades/TratadoCpediatrica/CARDIOLOGIA_PEDIATRICA_Vol_II.pdf
- Netea SA, Giske Biesbroek, Stijn D van, Nagelkerke SQ, Kuipers IM, Kuijpers TW. Kawasaki Disease Diagnosis and Treatment in over 1000 Patients: A Continuum of Dysregulated Inflammatory Responses. *Biomedicines* [Internet] [Consultado: 10 Marzo 2025]. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2227-9059/12/9/2014>

ACTUALIZACIÓN DEL PROTOCOLO DE LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI



Autora: Ascensión cutillas García
Correo: ascen.cutillas@gmail.com