



11237

Universidad Nacional Autónoma de México

División de Estudios de Posgrado e Investigación

Facultad de Medicina

Hospital Infantil de México Federico Gómez

ENFERMEDAD DE KAWASAKI:
EXPERIENCIA DE 10 AÑOS EN EL HOSPITAL
INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

TESIS

Que presenta el:

DR. DANIEL RAMÍREZ BOUCHAN

SUBDIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

Para obtener el Diploma de la Especialidad de:
Pediatría Médica

Tutor:

Dr. Lorenzo Reyes de la Cruz

México, D. F.



YRPeta

0348200



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A mis padres, gracias por su ejemplo de superación y lucha constante así como su apoyo y comprensión en todo momento.

A mis hermanos, gracias por todos los momentos que hemos pasado juntos.

A Ingrid, gracias amor por todo tu apoyo y confianza, por ser el aliento que me da ánimo a seguir siempre adelante.

Al Dr. Lorenzo Reyes por todo su apoyo brindado para la realización de éste trabajo.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

ÍNDICE

	<u>Página</u>
Introducción.....	1
Antecedentes.....	1
Epidemiología.....	1
Etiología y patogénesis.....	3
Patología.....	4
Diagnóstico.....	6
Cuadro clínico principal.....	6
Otros hallazgos clínicos y de laboratorio.....	8
Alteraciones cardíacas.....	8
Alteraciones no cardíacas.....	9
Hallazgos de laboratorio.....	9
Enfermedad de Kawasaki incompleta.....	11
Claves para el diagnóstico.....	13
Escalas de riesgo para predecir la aparición de aneurismas.....	13
Criterios para el tratamiento.....	14
Hallazgos cardiológicos.....	16
Ecocardiografía.....	16
Otros estudios no invasivos.....	19
Cateterismo cardíaco y angiografía.....	20
Miocarditis.....	21
Insuficiencia valvular.....	22
Tratamiento.....	23
Aspirina.....	23

Inmunoglobulina.....	24
Esteroides.....	25
Pentoxifilina.....	26
Tratamiento en pacientes quienes ha fallado el tratamiento inicial.....	26
Prevencción de la trombosis en pacientes con enfermedad coronaria.....	28
Tratamiento de la trombosis coronaria.....	30
Intervenciones coronarias quirúrgicas o vía cateterismo.....	30
Manejo quirúrgico.....	31
Técnicas de cateterismo cardiaco.....	31
Trasplante cardiaco.....	32
Seguimiento a largo plazo.....	32
Historia natural.....	32
Estadificación de riesgo.....	34
Justificación.....	36
Objetivos.....	37
Material y métodos.....	38
Resultados.....	39
Discusión.....	43
Conclusiones.....	47
Cuadros.....	49
Figuras.....	57
Gráficas.....	59
Anexos.....	67
Referencias.....	73

ENFERMEDAD DE KAWASAKI: EXPERIENCIA DE 10 AÑOS EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GOMEZ

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Kawasaki es una vasculitis aguda, autolimitada de etiología desconocida que se presenta predominantemente en los lactantes y niños menores. Fue descrita por primera vez en Japón en 1967 por Tomisaku Kawasaki, hoy en día se sabe que se puede presentar tanto en forma endémica como epidémica en niños de todas las razas tanto en América, Europa o Asia.¹ Esta enfermedad está caracterizada por fiebre, conjuntivitis no exudativa bilateral, eritema de los labios y mucosa oral, cambios en las extremidades, exantema polimorfo y linfadenopatía cervical. Los aneurismas de arterias coronarias o ectasia se desarrollan en un 15 a 20% de los niños no tratados y pueden llevar a infarto agudo del miocardio, muerte súbita o enfermedad isquémica.^{2,3}

ANTECEDENTES

EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad de Kawasaki quizás haya sido confundida anteriormente con otras entidades patológicas y en algunos reportes previos de poliarteritis nodosa infantil se han descrito hallazgos patológicos idénticos a ésta patología.⁴ La enfermedad de Kawasaki tiene mayor prevalencia en Japón (niños japoneses) con una incidencia anual de 112 casos por 100,000 niños menores de 5 años.⁵ En los Estados Unidos de América la incidencia de la enfermedad de Kawasaki ha sido estimada en base a datos de egreso hospitalario de pacientes.⁶ Se estiman que 4248 hospitalizaciones asociadas con la enfermedad de Kawasaki han ocurrido en los Estados Unidos de América en el año 2000 con un promedio de edad de 2 años.⁶ La tasa de incidencia de acuerdo a raza se han derivado de datos administrativos e indican que la enfermedad de Kawasaki es más común en

americanos con descendencia asiática (32.5/100,000 niños <5 años de edad); incidencia moderada en americanos no hispanos-africanos (16.9/100,000 niños <5 años de edad) y en hispanos (11.1/100,000 niños <5 años); incidencia baja en raza blanca (9.1/100,000 niños <5 años).⁶

La tasa de recurrencia y de incidencia familiar de la enfermedad de Kawasaki ha sido mejor documentada en la literatura de Japón; ésta tasa quizá sea menor en otras razas. En Japón la tasa de recurrencia de la enfermedad de Kawasaki ha sido reportada en 3%.⁷ La proporción de casos con una historia familiar positiva es de un 1%.⁷ Dentro del primer año de inicio del primer caso familiar, la tasa en un hermano es de 2.1% lo cual es un riesgo relativo de 10 veces en comparación con población Japonesa no afectada; 50% de los casos secundarios inician a los 10 días del primer caso.⁸ El riesgo de ocurrencia en gemelos es de 13%.⁸ La tasa de incidencia alta de la enfermedad de Kawasaki en hermanos y gemelos sugieren una probable predisposición genética que interactúa con la exposición a uno o varios agentes etiológicos del medio ambiente.⁸ La presencia de enfermedad de Kawasaki en hijos de padres que padecieron la enfermedad en la niñez sugiere y también apoya la participación de factores genéticos.⁹

En los Estados Unidos de América la enfermedad de Kawasaki es más común durante el invierno y en los meses iniciales de la primavera; la relación en cuanto a sexo masculino y femenino es de 1.5 a 1.7:1. El 76% de los casos son en niños menores de 5 años.⁶ Se han reportado asociaciones de la enfermedad de Kawasaki con el antecedente de enfermedades de vías respiratorias y exposición a líquidos limpiadores de alfombras sin embargo no han sido consistentemente confirmadas.¹⁰

La tasa de mortalidad de la enfermedad de Kawasaki en Japón es de 0.08%.⁷ En los Estados Unidos de América la tasa de mortalidad es de un 0.17%.¹¹ El pico de mortalidad ocurre dentro de los 15 a 45 días de inicio de la fiebre; durante este tiempo está bien establecido la presencia de vasculitis coronaria concomitante a la trombocitosis y estado de hipercoagulabilidad. Sin embargo, la muerte súbita

secundaria a infarto de miocardio quizás se presente después de varios años en pacientes quienes en la niñez hayan tenido aneurismas y estenosis coronaria. Muchos casos de infartos al miocardio en jóvenes adultos se han atribuido al no diagnóstico de la enfermedad de Kawasaki en la niñez.¹²

ETIOLOGÍA Y PATOGÉNESIS

La etiología de la enfermedad de Kawasaki aún es desconocida a pesar de que datos epidemiológicos y clínicos sugieren fuertemente una causa infecciosa. Es una enfermedad autolimitada que se manifiesta con fiebre, exantema, inyección conjuntival y adenopatía cervical, todo ello sugiere una etiología infecciosa. Los hallazgos de laboratorio también sugieren una causa infecciosa. Sin embargo los esfuerzos por demostrar e identificar el agente infeccioso en la enfermedad de Kawasaki a través de medios de cultivo convencionales para virus y bacterias así como serología e inoculación en animales han fallado en identificar el agente infeccioso causal.

Una hipótesis atractiva es que la enfermedad de Kawasaki es causada por un agente infeccioso aún no identificado que produce la aparición de la enfermedad en individuos con predisposición genética, particularmente asiáticos. Dado que es raro en los primeros meses de vida y en los adultos sugiere un agente etiológico en donde a edades mayores se es inmune a él y que los lactantes menores están protegidos de éste agente por anticuerpos maternos. Debido a que existe poca evidencia de la transmisión de persona a persona, ésta hipótesis asume que la mayoría de los niños infectados experimenta una infección asintomática y que sólo un pequeño porcentaje de ellos desarrollan un cuadro clínico completo de la enfermedad de Kawasaki. La base genética de la susceptibilidad aún es desconocida.

La hipótesis de que la enfermedad de Kawasaki está relacionada con una toxina superantigénica bacteriana ha sido sugerida debido a los reportes de expresión selectiva en la familia de receptores de células T V α 2 y V α 8 pero ésta teoría aún

es controversial. ¹² Investigaciones recientes apoyan una hipótesis alternativa: que la respuesta del sistema inmune en la enfermedad de Kawasaki es oligoclonal más que policlonal y que la inmunoglobulina A (IgA) y células plasmáticas quizás jueguen un papel central en la enfermedad. ¹³

Es posible también que la enfermedad de Kawasaki resulte de una respuesta inmune provocada por uno o varios agentes microbianos diferentes. Esfuerzos por asociar la enfermedad de Kawasaki con la exposición de medicamentos o contaminantes tales como toxinas, pesticidas, químicos y metales pesados han fallado, a pesar de similitudes clínicas entre la enfermedad de Kawasaki y la acrodinia (hipersensibilidad al mercurio).

En la enfermedad de Kawasaki ocurren alteraciones en la respuesta inmune incluyendo estimulación de la cascada de las citocinas y activación de células endoteliales. La principal causa que lleva a la arteritis coronaria está aún siendo investigada pero la activación de células endoteliales, monocitos/macrófagos CD68+, linfocitos CD8+ (citotóxicos) y células plasmáticas IgA oligoclonales parecen estar involucradas.¹³ Enzimas incluyendo metaloproteinasas de la matriz celular que son capaces de dañar la integridad de la pared arterial quizás sean importantes en el desarrollo de aneurismas. ¹⁴ El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor activador quimiotáctico de monocitos (MCAF o MCP-1) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) así como varias interleucinas también parecen jugar un papel importante en el proceso de vasculitis. ¹⁵

PATOLOGÍA

A pesar de que las arterias coronarias casi siempre están involucradas en las autopsias, la enfermedad de Kawasaki es una vasculitis generalizada que involucra vasos sanguíneos de todo el organismo. Los aneurismas quizás ocurran en otras arterias musculares tales como la arteria celiaca, mesentérica, femoral, iliaca, renal, axilar y braquial. ¹⁶ Los estadios iniciales en la formación y desarrollo de arteritis en la enfermedad de Kawasaki ha sido bien estudiada

morfológicamente en arterias musculares relativamente grandes.¹⁶ La capa media de los vasos afectados presenta una disociación edematosa de las células de músculo liso, lo cual es más común hacia el exterior. Se encuentra edema endotelial y subendotelial, pero la capa laminar interna permanece intacta. Un aumento de los neutrófilos es encontrado en los estadios iniciales (7-9 días del inicio) con una rápida transición a una gran cantidad de mononucleares junto con linfocitos (predominantemente linfocitos T CD8+) y células plasmáticas IgA.¹³ La destrucción de la capa laminar elástica y la proliferación fibroblástica ocurre en este estadio. Las metaloproteinasas de la matriz celular son cruciales en el proceso de remodelación.¹⁴ La inflamación activa es remplazada después de varias semanas a meses por fibrosis progresiva con formación de costra.

La remodelación o revascularización arterial quizás se presente en la enfermedad de Kawasaki con arteritis coronaria. La estenosis progresiva en la enfermedad resulta de una remodelación activa con proliferación y neoangiogénesis de la íntima.

Durante el curso clínico de la enfermedad de Kawasaki el vómito y dolor abdominal se presenta frecuentemente. Kurashige y col. describieron los hallazgos en el tracto gastrointestinal en 31 casos mortales, pero sólo 3 pacientes tuvieron arteritis mesentérica.¹⁷ La presencia de hidrops en la vesícula biliar puede documentarse en pacientes con enfermedad de Kawasaki. Un estudio en vesículas biliares extraídas quirúrgicamente reveló un infiltrado inflamatorio perivascular severo.¹⁸

La linfadenopatía encontrada en los pacientes con enfermedad de Kawasaki usualmente desaparece en la autopsia. Los hallazgos patológicos de nódulos linfáticos incluyen arteriolitis trombótica y linfadenitis severa con necrosis.¹⁶ En la toma de biopsias de nódulos linfáticos realizadas en la primera semana de evolución de la enfermedad se encontró la presencia de hiperplasia anormal del endotelio de la vénula postcapilar e hiperplasia de las células reticulares alrededor de la vénula postcapilar.

DIAGNÓSTICO

En ausencia de una prueba diagnóstica específica o signo clínico patognomónico se han establecido criterios clínicos para establecer el diagnóstico de la enfermedad de Kawasaki. Otros hallazgos clínicos y de laboratorio encontrados en pacientes con ésta enfermedad han sido de utilidad para el diagnóstico. El **Cuadro 1** describe los hallazgos clínicos y de laboratorio de la enfermedad de Kawasaki de acuerdo a la definición de caso epidemiológico.

Cuadro clínico principal

El diagnóstico clásico de la enfermedad de Kawasaki ha sido basado en la presencia de 5 o más días de fiebre y 4 o más de los 5 criterios clínicos principales (**Cuadro 1**). Típicamente, todos los hallazgos clínicos no están presentes al mismo tiempo, y un cuidadoso seguimiento es a veces necesario para llegar al diagnóstico. Los pacientes con fiebre de 5 o más días y menos de 4 criterios clínicos pueden ser diagnosticados como enfermedad de Kawasaki cuando existe enfermedad arterial coronaria detectada por ecocardiografía bidimensional o angiografía coronaria. En presencia de 4 o más criterios clínicos principales el diagnóstico de la enfermedad de Kawasaki puede ser realizado al cuarto día de la enfermedad. La enfermedad de Kawasaki debe ser considerada como diagnóstico diferencial en todo niño con fiebre de origen desconocido por 5 o más días con cualquiera de los criterios clínicos principales mencionados.

La fiebre típicamente es alta e intermitente, generalmente con picos mayores de 39°C (102°F) y en muchos casos mayor a 40°C (104°F). En ausencia de tratamiento adecuado, la fiebre persiste en una media de 11 días, pero quizás continúe hasta por 3 o 4 semanas y raramente se prolonga más. Con el tratamiento apropiado la fiebre remite en 2 días.

La presencia de cambios en las extremidades son característicos, tales como eritema palmar y plantar, edema doloroso en manos o pies, o ambos eritema y edema ocurren frecuentemente en la fase aguda de la enfermedad. La descamación de los dedos de pies y manos generalmente inicia en la región periungüéal dentro de las 2 a 3 semanas del inicio de la fiebre y en algunas ocasiones puede extenderse a las palmas y plantas. Aproximadamente de 1 a 2 meses después del inicio de la fiebre las líneas de Beau pueden aparecer.

La presencia de un exantema polimorfo usualmente aparece a los 5 días del inicio de la fiebre. El exantema puede ser de varias formas; la más común es una erupción maculo-papular difusa inespecífica. Se observan ocasionalmente exantema con urticaria, exantema similar a la escarlatina, eritrodermia y un exantema similar al eritema multiforme y raramente la presencia de una fina erupción micropustular. Las bulas y vesículas no han sido descritas. El exantema es generalmente extenso, con involucro del tronco y extremidades y acentuado en la región perineal, donde la descamación puede ocurrir tempranamente.

La inyección conjuntival bilateral generalmente se presenta al inicio de la fiebre. Típicamente involucra la conjuntiva bulbar mucho más frecuentemente que la conjuntiva palpebral o tarsal; no está asociada a exudado, edema conjuntival o ulceración corneal; y generalmente es indolora. El hallazgo de iridociclitis o uveítis anterior leve puede ser documentado a través de una lámpara de cámara hendida; ésta se resuelve rápidamente y raramente se asocia a dolor ocular o fotofobia.

Los cambios en los labios o cavidad oral incluyen (1) eritema, resequedad, fisuras, descamación, grietas y sangrado de los labios; (2) lengua en fresa que es indistinguible a la asociada a fiebre escarlatina estreptocócica, con eritema y papilas prominentes en forma de hongos; y (3) eritema difuso de la mucosa orofaríngea. La presencia de úlceras orales y exudado faríngeo no se han descrito.

La presencia de linfadenopatía cervical es el menos común de los criterios clínicos principales. Es usualmente unilateral y confinada al triángulo cervical anterior y como criterio clásico incluye la presencia de uno o más ganglios linfáticos mayores a 1.5 cm. de diámetro. Los ganglios linfáticos generalmente son firmes y no fluctuantes así como blandos; y no están asociados a eritema de la piel. Ocasionalmente los ganglios linfáticos de la enfermedad de Kawasaki pueden ser confundidos con adenitis bacteriana.

Debido a que los criterios clínicos principales no son específicos para el diagnóstico, otras enfermedades con hallazgos clínicos similares deben ser descartadas (**Cuadro 2**).

OTROS HALLAZGOS CLÍNICOS Y DE LABORATORIO

Alteraciones cardiacas

Las manifestaciones cardiovasculares pueden predominar en la fase aguda de la enfermedad de Kawasaki y conllevan la presencia de morbilidad y mortalidad a largo plazo. Durante ésta fase, el pericardio, miocardio, endocardio, válvulas y arterias coronarias pueden estar afectados. La auscultación cardiaca en los niños con enfermedad de Kawasaki en la fase aguda frecuentemente se encuentra con precordio hiperdinámico, taquicardia, galope y un leve soplo secundario a la anemia, fiebre, y contractilidad miocárdica disminuida secundaria a miocarditis. Los niños con insuficiencia mitral significativa pueden tener un soplo pansistólico que es típico de ésta condición. Ocasionalmente los pacientes con enfermedad de Kawasaki con pobre función miocárdica pueden presentar datos de bajo gasto o choque. El electrocardiograma puede demostrar arritmias, alargamiento del intervalo PR o cambios en el intervalo ST y onda T.

Alteraciones no cardíacas

Múltiples alteraciones no cardíacas quizás puedan ser observadas en pacientes con enfermedad de Kawasaki. Pueden presentarse artritis y artralgiás en la primera semana de la enfermedad y tienden a involucrar múltiples articulaciones, incluyendo las articulaciones interfalángicas así como en articulaciones de huesos largos. La artritis o artralgiás que se desarrollan después del décimo día de la enfermedad predominan en articulaciones de huesos largos tales como rodillas y codos.

Los niños con enfermedad de Kawasaki frecuentemente están más irritables que los niños con otras patologías febriles. La parálisis facial periférica unilateral y transitoria se presenta raramente. Una pérdida auditiva transitoria (neurosensorial) de alta frecuencia (20-35 dB) puede presentarse durante la fase aguda de la enfermedad, pero la persistencia de ésta es rara.¹⁹ Las alteraciones gastrointestinales incluyendo diarrea, vómito y dolor abdominal ocurren en aproximadamente un tercio de los pacientes. Raramente, la enfermedad de Kawasaki se puede presentar como un abdomen agudo. La presencia de hepatomegalia e ictericia puede ocurrir, así como la presencia de colecistitis aguda alitiásica (hidrops) ocurre en un 15% de los pacientes durante las primeras dos semanas de la enfermedad y puede ser identificada por medio de ultrasonido abdominal.²⁰ La presencia de eritema o induración en el sitio de la vacunación con el bacilo de Calmette-Guerin (BCG) es común en Japón donde la BCG es ampliamente utilizada.²¹ Raramente se pueden presentar nódulos pulmonares, infiltrados y derrames pleurales así como síndrome hemofagocítico.

Hallazgos de laboratorio

La leucocitosis es típica durante la fase aguda de la enfermedad de Kawasaki con predominio de polimorfonucleares maduros e inmaduros. Aproximadamente el 50% de los pacientes tienen leucocitosis mayor a 15,000/mm³. La presencia de

leucopenia es rara. Quizás pueda presentarse anemia, usualmente con índices corpusculares normales y particularmente en pacientes con inflamación aguda prolongada. La elevación de reactantes de fase aguda, tales como velocidad de sedimentación globular (VSG) y proteína C reactiva (PCR), es casi universal en la enfermedad de Kawasaki, y generalmente regresan a niveles normales de 6 a 10 semanas después del inicio de la enfermedad. Debido a que el grado de elevación de la VSG y PCR puede ser discrepante en algunos pacientes ambas deben ser tomadas.²² Además la elevación de la VSG (pero no PCR) puede ser causada por la infusión de inmunoglobulina (IGIV) por sí misma; por lo que la VSG no debe ser usada únicamente como determinante del grado de actividad inflamatoria en pacientes tratados con IGIV.

Un hallazgo característico en las fases tardías de la enfermedad es la trombocitosis, con rango de 500,000 a más de 1 millón/mm³. La trombocitosis raramente se presenta en la primera semana de la enfermedad, usualmente se presenta en la segunda semana de la enfermedad y presenta un pico a la tercera semana con un retorno a lo normal gradual de las semanas 4 a 8 en casos no complicados. El promedio plaquetas es de 700,000/mm³. La trombocitopenia es encontrada raramente en fases aguda y puede ser un signo de coagulación intravascular diseminada. La presencia de trombocitopenia al momento del inicio de la presentación de la enfermedad es un factor de riesgo para aneurismas coronarios. En pacientes con artritis, la artrocentesis típicamente muestra un líquido purulento con una cuenta de leucocitos de 125,000 a 300,000/mm³, glucosa normal, cultivos y gram negativos para bacterias. Los lípidos en plasma se encuentran alterados en la fase aguda de la enfermedad de Kawasaki incluyendo disminución de: colesterol plasmático, lipoproteínas de alta densidad (HDL) y apolipoproteína A1.²³

Se pueden presentar incremento de las transaminasas séricas aproximadamente en 40% de los casos e hiperbilirrubinemia leve en un 10%.²⁴ La gamaglutamil transpeptidasa sérica está elevada en aproximadamente 67% de los pacientes. La hipoalbuminemia es común y está asociada con una enfermedad

más prolongada y severa. El examen general de orina presenta piuria estéril de leve a moderada en aproximadamente 33% de los pacientes, sin embargo la punción suprapúbica generalmente no muestra piuria, lo cual sugiere uretritis. En niños a quienes se les realiza punción lumbar el 50% presenta evidencia de meningitis aséptica con predominio de células mononucleares así como niveles normales de glucosa y proteínas.²⁵

La elevación de troponina 1 sérica cardíaca, es un marcador específico de daño miocárdico, ha sido reportado en la fase aguda de la enfermedad de Kawasaki lo cual sugiere daño a células del miocardio en la fase temprana de la enfermedad, dicha elevación no ha sido confirmada en todos los estudios por lo que la toma de troponina sérica no juega un papel en el manejo de rutina de la enfermedad de Kawasaki.²⁶

Los exámenes de laboratorio aún cuando no son específicos proveen un apoyo en pacientes con hallazgos clínicos sugestivos pero no el diagnóstico de la enfermedad de Kawasaki. Una elevación moderada a severa de la VSG y PCR, se presenta casi universalmente en los niños con enfermedad de Kawasaki y es poco común en infecciones virales. Generalmente el recuento de plaquetas en pacientes evaluados después del día 7 de la enfermedad está es mayor de $450,000/\text{mm}^3$. La experiencia clínica sugiere que la enfermedad de Kawasaki es rara si las plaquetas y/o los reactantes de fase aguda (PCR y VSG) están normales después del día 7 del inicio de la enfermedad. Además la presencia de leucocitosis leve con predominio de linfocitos y trombocitopenia en ausencia de coagulación intravascular diseminada sugiere una etiología de tipo viral.

Enfermedad de Kawasaki incompleta (atípica)

Algunos pacientes que no cumplen con los criterios mencionados en el **Cuadro 1** han sido diagnosticados como enfermedad de Kawasaki “atípica” o “incompleta”, un diagnóstico que es sustentado en las alteraciones coronarias detectadas por ecocardiografía. El término “incompleto” es preferible al de “atípico” debido a que

los pacientes no cuentan con los signos clínicos suficientes para completar los criterios clásicos. La frase "enfermedad de Kawasaki atípica" debe ser reservada para pacientes que presentan una alteración, tal como insuficiencia renal, lo cual generalmente no es visto en la enfermedad de Kawasaki. Los criterios diagnósticos convencionales deben ser vistos como guías que son particularmente útiles en prevenir pasar por alto el diagnóstico, pero quizás resulten poco útiles para reconocer formas incompletas de la enfermedad. La enfermedad de Kawasaki incompleta es más común en lactantes menores que en niños mayores y es de importancia realizar un diagnóstico y tratamiento temprano para evitar el desarrollo de alteraciones coronarias. Los hallazgos encontrados en las pruebas de laboratorio en los casos incompletos parecen ser similares a aquellos de los casos clásicos. Sin embargo, a pesar de que los exámenes de laboratorio en la enfermedad de Kawasaki no son diagnósticos, quizás puedan ser útiles en aumentar o reducir la sospecha de una enfermedad de Kawasaki incompleta.

El ecocardiograma también puede ser útil al valorar los niños con persistencia de fiebre y algunos signos clínicos de la enfermedad de Kawasaki. A pesar de que los aneurismas raramente se forman antes del día 10 de la enfermedad, un incremento del contraste perivascular y la presencia de ectasia en las arterias coronarias en la fase aguda de la enfermedad quizás represente arteritis coronaria antes de la formación de aneurismas. La disminución de la contractilidad ventricular izquierda, insuficiencia valvular leve (más comúnmente insuficiencia mitral) y derrame pericárdico también pueden ser observados en un ecocardiograma de una persona con enfermedad de Kawasaki aguda.

La enfermedad de Kawasaki incompleta debe ser considerada en todo niño con fiebre de origen desconocido de 5 ó más días asociada con 2 ó 3 criterios clínicos principales de la enfermedad de Kawasaki. Debido a que los lactantes menores pueden presentar fiebre y pocos, si alguno de los criterios clínicos principales, el ecocardiograma debe ser considerado en cualquier lactante menor de 6 meses

con fiebre de 7 ó más días de duración, evidencia de inflamación sistémica por laboratorio ó si no existe explicación de la fiebre.

Claves para el diagnóstico.

Ciertas claves para el diagnóstico de la enfermedad de Kawasaki deben ser consideradas. Lo niños quizás presenten solamente fiebre y linfadenopatía cervical unilateral. El exantema y los cambios en la mucosa que le siguen, frecuentemente han sido erróneamente atribuidos a reacciones secundarias a antibióticos. La piuria estéril puede ser confundida ante una infección de vías urinarias parcialmente tratada con cultivos urinarios negativos. El lactante menor quizás presente fiebre, exantema y pleocitosis en líquido cefalorraquídeo y debe hacerse diagnóstico diferencial con meningitis viral. Ocasionalmente, puede manifestarse como abdomen agudo. La enfermedad de Kawasaki debe ser considerada como diagnóstico diferencial de todo niño con fiebre de varios días de evolución, exantema e inyección conjuntival, especialmente en niños menores de 1 año de edad y en adolescentes en los que el diagnóstico pueda pasar desapercibido.

Escalas de riesgo para predecir la aparición de aneurismas

Varias escalas se han desarrollado para identificar a los niños con mayor riesgo para alteraciones de arterias coronarias. La duración de la fiebre, se piensa que refleja la severidad aparente de la vasculitis, ha sido considerada como un factor predictor de importancia para el desarrollo de aneurismas coronarios en varios estudios.²⁷ Harada y col.²⁸ han desarrollado una escala de riesgo que se utiliza al momento en que el niño presenta enfermedad de Kawasaki para determinar el riesgo de desarrollar aneurismas en un futuro. En algunos hospitales de Japón, la escala de Harada es usada para determinar si es necesario el tratamiento con IGIV. La IGIV es administrada a niños que cumplen 4 de los siguientes criterios dentro de los 9 días del inicio de la enfermedad: (1) leucocitosis $>12,000/\text{mm}^3$; (2) plaquetas $<350,000/\text{mm}^3$; (3) PCR $> 3+$; (4) hematocrito $<35\%$; (5) albúmina <3.5

mg/dl; (6) edad menores o igual a doce meses; y (7) sexo masculino. Para niños con menos de 4 factores de riesgo pero con persistencia de síntomas se realiza una evaluación diaria. Se han elaborado otras escalas de riesgo; sin embargo debido a que son muy imprecisas todos los pacientes con enfermedad de Kawasaki deben ser tratados con IGIV.

Criterios para el tratamiento de la enfermedad de Kawasaki

Las guías originales para el diagnóstico de la enfermedad de Kawasaki fueron creadas por un comité del Departamento de Salud de Japón en 1970. En ese tiempo las complicaciones de arterias coronarias aún no se detectaban. Además, no existía tratamiento o un método no invasivo para detectar las alteraciones coronarias tempranamente. La definición de caso fue creada para fines de vigilancia epidemiológica, dicha definición fue hecha intencionadamente restrictiva con el fin de excluir pacientes con fiebre reumática y síndrome de Stevens-Johnson.

Después de tres décadas, el ámbito cambió dramáticamente. Los hallazgos por ecocardiograma de alteración en arterias coronarias, en un número importante de pacientes con enfermedad de Kawasaki no eran identificados por la definición de caso clásica.²⁹ Por lo que, a pesar de que la definición de caso provee una herramienta específica con fines epidemiológicos, quizás no sea el método ideal para guiar a los médicos en reconocer niños con vasculitis sistémica que requiere tratamiento. Debido a la gravedad de las complicaciones, junto con la eficacia y seguridad del tratamiento temprano, una alta sensibilidad de criterios para el tratamiento es más importante que una alta especificidad.

Las guías de la Asociación Americana de Cardiología de 1993, sugieren que el diagnóstico puede ser hecho en el día 4 de fiebre, tomando el día uno como el primer día de fiebre.³ En presencia de 4 o 5 criterios clásicos (**Cuadro 1**), los expertos de Estados Unidos de América y Japón concuerdan que sólo 4 días de fiebre son necesarios para iniciar el tratamiento.

También es ampliamente conocido que la enfermedad de Kawasaki puede ser diagnosticada en ausencia de todos los criterios cuando hay alteraciones coronarias. La definición de alteración en las arterias coronarias ha cambiado, en particular las dimensiones de las arterias coronarias ha sido ajustada para la superficie corporal, lo cual provee una mejor valoración del tamaño de la arteria coronaria proximal derecha y de la arteria coronaria descendente anterior.³⁰ Un valor de z igual o mayor de 2.5 en uno de los segmentos arteriales, lo cual puede ocurrir en 0.6% de la población sin enfermedad de Kawasaki, y un valor de z igual o mayor de 3.0 en 1 de los segmentos arteriales puede presentarse en 0.1% de la población sin enfermedad de Kawasaki. El tener un valor de z igual o mayor a 2.5 es muy poco común en la población general. Debido a la variación anatómica de la arteria coronaria principal izquierda su valor de z debe ser interpretada con cuidado. En algunos casos, se ha observado alteración coronaria en otro tipo de enfermedades. Sin embargo, la experiencia clínica sugiere que la alteración coronaria en otro tipo de enfermedades febriles es muy rara mientras que en la enfermedad de Kawasaki es muy común. Por lo que el valor de z de las arterias coronarias debe ser incorporado en la evaluación y tratamiento de la enfermedad de Kawasaki.

En el último consenso se propone un algoritmo para guiar al médico en decidir a cuáles pacientes con fiebre y menos de 4 criterios clásicos se debe de realizar ecocardiograma o recibir tratamiento con IGIV o ambos (**Figura 1**). En ausencia de un estándar de oro para el diagnóstico, este algoritmo no puede ser basado en evidencias pero representa una opinión de un comité de expertos (nivel de evidencia C). Se ofrece ésta opinión como guía para los médicos hasta que un algoritmo basado en evidencias o una prueba específica para el diagnóstico de la enfermedad de Kawasaki se encuentre disponible.³¹

HALLAZGOS CARDIOLÓGICOS

Ecocardiograma

Las principales complicaciones de la enfermedad de Kawasaki son las relacionadas con el sistema cardiovascular y, más específicamente, el sistema arterial coronario, por lo que la evaluación ecocardiográfica forma parte crítica en todos los pacientes con sospecha de enfermedad de Kawasaki. Debido a que no es invasiva y tiene una alta sensibilidad y especificidad para la detección de alteraciones en la arteria coronaria principal izquierda y en la arteria coronaria proximal derecha, el ecocardiograma es la modalidad de imagen ideal para la evaluación cardíaca (nivel de evidencia C). La evaluación de las complicaciones de la enfermedad de Kawasaki requiere de ecocardiogramas seriados y deben ser realizados usando un equipo con los transductores apropiados y supervisado por un médico con experiencia. El ecocardiograma inicial debe ser realizado tan pronto como el diagnóstico es sospechado y el inicio del tratamiento no debe ser retrasado hasta que se realice el estudio. El estudio inicial establece un control para el seguimiento de la morfología de las arterias coronarias, el ventrículo izquierdo (VI) y la función valvular así como la evolución y resolución de derrame pericárdico cuando se presente. Debido que la realización de un ecocardiograma detallado es difícil en un niño poco cooperador, la sedación es generalmente requerida para niños menores con hidrato de cloral 50-100 mg/kg, máximo 1000 mg u otros medicamentos sedantes de corta acción como midazolam a 100 mcg/kg/dosis.

El ecocardiograma bidimensional debe realizarse con el transductor adecuado que permita la mejor definición de la anatomía de las arterias coronarias. Los estudios deben ser grabados en un video o formato digital, debido a que el movimiento translacional del corazón facilita la imagen de la anatomía del sistema coronario. Tales grabaciones permitirán en un futuro la revisión y comparación de estudios

subsecuentes. Además de las imágenes estándar con ventanas paraesternal, apical, subcostal y supraesternal, la evaluación de pacientes con sospecha de enfermedad de Kawasaki debe estar enfocada en la imagen de la arteria coronaria principal izquierda, arteria coronaria izquierda descendente anterior, arteria coronaria izquierda circunfleja, arteria coronaria proximal derecha (en sus segmentos proximal, medial y distal) y en las arterias coronarias descendentes posteriores. Múltiples planos de imagen y posiciones del transductor son necesarios para una visualización óptima de todos los segmentos coronarios principales. En orden de mayor a menor frecuencia, los sitios más comunes para la presencia de aneurismas coronarios incluyen la arteria coronaria izquierda descendente anterior y arteria coronaria proximal derecha, seguidos por la arteria coronaria principal izquierda, luego la arteria coronaria izquierda circunfleja y finalmente la porción distal de la arteria coronaria proximal derecha y en la unión entre la arteria coronaria proximal derecha y la arteria coronaria descendente posterior.

El número y localización de los aneurismas y la presencia o ausencia de trombos intraluminales también debe ser establecido. Los aneurismas son clasificados en saculares o como fusiformes. Cuando una arteria coronaria es más amplia de lo normal (dilatada) sin aneurisma segmentario, el vaso se considera con ectasia. Se debe tener mucho cuidado en el diagnóstico de ectasia debido a que es una variación normal en la distribución y dominancia de la arteria coronaria.

En el último consenso de la Academia Americana de Cardiología los aneurismas fueron clasificados como pequeños (< 5mm de diámetro interno), medianos (5-8 mm de diámetro interno) y gigantes (> 8 mm de diámetro interno).³ De acuerdo a los criterios del Departamento de Salud en Japón se considera la presencia de arterias coronarias anormales si el diámetro interno del lumen es > 3 mm en niños menores de 5 años ó > 4 mm en niños de 5 o más años de edad; si el diámetro interno de un segmento es igual o mayor de 1.5 veces del segmento adyacente o si el lumen coronario es claramente irregular.³² Las estadísticas actuales en la prevalencia de anomalías en arterias coronarias debido la enfermedad de

Kawasaki, están basadas en estos criterios. A pesar de que los criterios del Departamento de Salud de Japón no están basados en un tamaño corporal, el tamaño de las arterias coronarias en niños sin enfermedad de Kawasaki se ha visto que incrementa de acuerdo a índices de tamaño corporal tales como la superficie corporal o la altura del paciente.

La **Figura 2** muestra los diámetros internos de las coronarias de acuerdo a la superficie corporal en la población sin enfermedad de Kawasaki. Debido a que el uso de los criterios del Departamento de Salud de Japón quizás resulte en una subestimación de la verdadera prevalencia de la dilatación coronaria, las medidas ajustadas a la superficie corporal deben ser comparadas a aquellas en una población sin enfermedad de Kawasaki. Es de notar que el valor de z está disponible sólo para la arteria coronaria principal izquierda, la arteria coronaria descendente anterior proximal y la arteria coronaria proximal derecha, así que el criterio de "el tamaño 1.5 veces que el segmento adyacente" es aún útil en el diagnóstico de aneurismas en sitios periféricos.

A pesar que la evaluación ecocardiográfica en pacientes con enfermedad de Kawasaki está dirigida en las alteraciones de arterias coronarias, otra información puede y debe ser obtenida. Hallazgos histológicos sugieren que la presencia de miocarditis es universal en la fase aguda de la enfermedad de Kawasaki, además otros estudios han mostrado que es común en la fase aguda de la enfermedad, una disminución de la contractilidad ventricular. Por ello, la evaluación de la función ventricular izquierda debe ser parte de la evaluación de todo paciente con sospecha de enfermedad de Kawasaki. Las dimensiones al final de la diástole y al final de la sístole del ventrículo izquierdo así como la fracción de acortamiento deben ser medidas. La ventana apical permite estimar el volumen del ventrículo izquierdo al final de la diástole y al final de la sístole así como la fracción de eyección. La raíz del arco aórtico también debe ser vista, medida y comparada con las referencias para la superficie corporal correspondientes debido a que existe evidencia de que la dilatación moderada de ésta es común entre los pacientes con enfermedad de Kawasaki. Debido a que la pericarditis quizás esté

asociada con la vasculitis y la miocarditis en pacientes con enfermedad de Kawasaki, la presencia de derrame pericárdico deberá ser descartado.

La realización de ecocardiograma con Doppler color debe ser realizada para determinar la presencia y grado de insuficiencia valvular (en particular para válvulas aórtica y mitral).

Es importante reconocer las limitaciones del ecocardiograma en la evaluación y seguimiento de pacientes con enfermedad de Kawasaki. A pesar de que la detección de trombos y estenosis de arterias coronarias han sido reportadas, la sensibilidad y especificidad del ecocardiograma para identificar estas anomalías son inciertas. Además, la visualización de las arterias coronarias se hace más difícil con el crecimiento del niño así como el incremento de talla.

Para casos no complicados la evaluación ecocardiográfica debe ser realizada al momento del diagnóstico, a las 2 semanas y a las 6-8 semanas después del inicio de la enfermedad. Una evaluación ecocardiográfica más frecuente es necesaria para dirigir el tratamiento en niños con mayor riesgo (P. Ej aquellos que están persistentemente febriles o que presentan anomalías coronarias, disfunción ventricular, derrame pericárdico o insuficiencia valvular). El seguimiento con ecocardiogramas debe identificar la progresión o regresión de alteraciones coronarias, evaluar la función ventricular y valvular así como determinar la presencia o evolución del derrame pericárdico.

Otros estudios no invasivos

La resonancia magnética nuclear acompañada de angiografía o no delimitan aneurismas en segmentos proximales de arterias coronarias y proveen información acerca del flujo en las mismas (nivel de evidencia C). La tomografía computarizada ultrarrápida también ha sido utilizada para determinar la presencia de aneurismas coronarios. Es necesario realizar más estudios en pacientes con enfermedad de Kawasaki para establecer la confiabilidad de la resonancia

magnética nuclear con angiografía y la tomografía computarizada ultrarrápida en la detección de aneurismas y estenosis coronarias en segmentos distales así como la presencia de circulación colateral.³³

Las pruebas de esfuerzo para isquemia reversible están indicadas para determinar la existencia de secuelas funcionales secundarias a alteraciones cardíacas en los niños con enfermedad de Kawasaki y aneurismas coronarios (nivel de evidencia A). Los tipos de pruebas de esfuerzo reportadas y utilizadas en niños con enfermedad de Kawasaki incluyen rastreo con perfusión nuclear durante el ejercicio, ecocardiografía durante el ejercicio y ecocardiografía bajo uso de medicamentos tales como dobutamina, dipiridamol o adenosina. La perfusión miocárdica también puede ser delimitada con ecocardiografía con contraste miocárdico. Haciendo el uso adecuado de éstas pruebas se puede orientar al médico para definir que casos requieren una evaluación invasiva como cateterismo cardíaco o algún otro procedimiento.³¹

Cateterismo cardíaco y angiografía

La angiografía coronaria ofrece una definición más detallada de la anatomía de las arterias coronarias en comparación al ecocardiograma, haciendo posible la detección de estenosis coronaria, oclusión trombótica y para determinar la extensión de arterias colaterales en pacientes con enfermedad de Kawasaki. Antes de recomendar la angiografía coronaria para un paciente, el médico debe de comparar el riesgo contra el beneficio así como su costo. En pacientes con ectasia leve o aneurismas fusiformes pequeños demostrados por ecocardiograma, lo más probable es que con la angiografía coronaria no se obtenga ninguna información adicional útil por lo que no se recomienda (nivel de evidencia C). Los pacientes con lesiones de arterias coronarias más complejas quizás se beneficien de la angiografía coronaria después de que la fase inflamatoria aguda se ha resuelto. La realización del cateterismo cardíaco varía en cada centro de atención médica y generalmente se recomienda de los 6 a 12

meses después del inicio de la enfermedad o más tempranamente si existen indicaciones clínicas (nivel de evidencia C). En un seguimiento a largo plazo, la decisión para realizar una angiografía quizás deba ser guiada de acuerdo a imágenes consecutivas de ecocardiogramas, anormalidades en el movimiento de la pared ventricular y signos clínicos o estudios no invasivos que indiquen isquemia miocárdica. La falla para obtener imágenes de arterias coronarias distales en pacientes que han presentado regresión de aneurismas grandes proximales quizás sea indicación para la realización de otras modalidades de imagen, incluyendo la angiografía coronaria para valorar el uso de medicamentos antitrombóticos (nivel de evidencia C). Los pacientes que han sido sometidos a revascularización quirúrgica o intervención por cateterismo quizás tengan cateterismos repetitivos por lo que la eficacia del tratamiento puede ser evaluada a través de éste método (nivel de evidencia C).³¹

Los aneurismas pueden ocurrir en arterias fuera del sistema coronaria, más frecuentemente en la arteria subclavia, braquial, axial, iliaca o femoral; y ocasionalmente en la aorta abdominal y arterias renales. Por ésta razón la realización de una aortografía y arteriografía subclavia se recomiendan en pacientes con enfermedad de Kawasaki en quienes se vaya a realizar arteriografía coronaria de primera vez.³⁴

MIOCARDITIS

La presencia de miocarditis ha sido demostrada en autopsia y biopsias miocárdicas como un signo común de la enfermedad de Kawasaki en fases agudas. Dicha miocarditis ha sido documentada en 50% a 70% de los pacientes usando rastreos con ⁶⁷Ga (tomografía computarizada con emisión de fotones) y rastreo en células sanguíneas con ^{99m}Tc. La severidad de la miocarditis no parece estar asociada con el riesgo de aneurismas coronarios.

A pesar de que la mayoría de los pacientes con enfermedad de Kawasaki tienen una contractilidad miocárdica anormal determinada por ecocardiografía al

momento de la presentación de la enfermedad, dicha alteración mejora rápidamente posterior al tratamiento con IGIV, con una alta concordancia entre la respuesta clínica y miocárdica al tratamiento. Tal velocidad de recuperación sugiere que la contractilidad disminuida en pacientes con Kawasaki es causada por mecanismos que son rápidamente reversibles tales como aquellos que involucran toxinas circulantes o citocinas activadas.³¹

La presencia de miocarditis durante la fase aguda de la enfermedad ha causado preocupación debido a los potenciales efectos a largo plazo en la función miocárdica. A pesar de la preocupación por las alteraciones histopatológicas en las biopsias miocárdicas, la contractibilidad miocárdica y función miocárdica determinada por ecocardiografía, a largo plazo ha demostrado parecer normal, excepto aquellos pacientes con enfermedad isquémica, sin embargo es necesario la realización de más estudios en niños para determinar el impacto total de la enfermedad de Kawasaki en la función cardíaca a largo plazo.³¹

INSUFICIENCIA VALVULAR

La insuficiencia mitral quizás resulte de una disfunción transitoria del músculo papilar, infarto al miocardio o valvulitis. La presencia de insuficiencia mitral después de la fase aguda usualmente es secundaria a isquemia miocárdica a pesar de que la presencia de valvulitis tardía no relacionada con isquemia ha sido documentada.³¹

La insuficiencia aórtica ha sido documentada por angiografía en aproximadamente 5% de los niños con enfermedad de Kawasaki y fue atribuida a valvulitis. Otras investigaciones han observado una incidencia mucho menor de la insuficiencia aórtica en la fase aguda, pero la insuficiencia aórtica tardía ha sido reportada como un hallazgo extremadamente raro después de la enfermedad de Kawasaki y quizás requiera reemplazo valvular.³¹

TRATAMIENTO

Tratamiento inicial

Aspirina

La aspirina ha sido usada en el tratamiento de la enfermedad de Kawasaki por muchos años. A pesar de que la aspirina tiene efectos anti-inflamatorios importantes (a altas dosis) y actividad antiplaquetaria (a bajas dosis), no parece disminuir la frecuencia en el desarrollo de alteraciones coronarias.³⁵ Durante la fase aguda de la enfermedad la aspirina es administrada de 80-100 mg/kg por día en 4 dosis con IVIG. La administración de altas dosis de aspirina e IVIG parecen poseer efectos anti-inflamatorios aditivos. El tiempo de administración de la aspirina varía de acuerdo a cada centro hospitalario y muchos centros disminuyen la dosis de la aspirina después de que el niño ha estado afebril por 48 a 72 horas. Otros médicos continúan con altas dosis de aspirina hasta el día 14 de enfermedad. Cuando las dosis altas de aspirina son descontinuadas, los médicos comienzan dosis de 3-5 mg/kg/día y la mantienen hasta que el paciente no muestre evidencia de cambios coronarios de 6-8 semanas después del inicio de la enfermedad (nivel de evidencia C). Para niños que desarrollan alteraciones coronarias la aspirina quizás deba ser continuada indefinidamente (nivel de evidencia B). Es de notar que el uso concomitante de ibuprofeno antagoniza la inhibición irreversible plaquetaria que es inducida por la aspirina; por lo que en general, el uso de ibuprofeno en niños con aneurismas coronarios que toman aspirina debe ser evitado debido a sus efectos antiplaquetarios (nivel de evidencia B).

El Síndrome de Reye es un riesgo en niños que toman salicilatos mientras se encuentran en el proceso agudo de una infección con varicela o influenza y ha sido reportada en pacientes que toman altas dosis de aspirina por un periodo prolongado después de haber padecido la enfermedad de Kawasaki. Es incierto

si las bajas dosis de aspirina con efectos antiplaquetarios incrementan el riesgo de Síndrome de Reye.

Los padres de los niños que reciben salicilatos deben ser instruidos a contactar tempranamente a sus médicos en caso de que los niños hayan estado en contacto con varicela o influenza o presenten síntomas sugerentes de ello.

INMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA (IVIG)

La eficacia de la IVIG administrada en fase aguda de la enfermedad de Kawasaki para reducir la prevalencia de alteraciones en arterias coronarias está bien establecida.³⁵

El mecanismo de acción de la IGIV es aún desconocido. La IGIV parece tener un efecto anti-inflamatorio generalizado. Entre los posibles mecanismos de acción se incluye a una modulación en la producción de citocinas, neutralización de superantígenos bacterianos u otros agentes etiológicos, incremento de la actividad de las células T supresoras e inhibición en la síntesis de anticuerpos.

Una variedad de regímenes en cuanto al uso de la IGIV han sido usados en Estados Unidos de América y en Japón. Dos estudios de metanálisis han demostrado un efecto dosis respuesta, demostrando que a más altas dosis administradas en una infusión tiene mejor eficacia.^{35, 36} La asociación de niveles bajos de IgG con un peor pronóstico tiende a apoyar el concepto de una posible asociación entre los niveles séricos de IgG y la efectividad en cuanto al tratamiento.

Los pacientes deben ser tratados con IGIV a 2 g/kg en una infusión única (nivel de evidencia A), junto con aspirina a las dosis recomendadas previamente. Este manejo debe ser instituido dentro de los primeros 10 días de la enfermedad y si es posible en los primeros 7 días de la enfermedad. El tratamiento de la enfermedad de Kawasaki antes de los 5 días de enfermedad no parece prevenir en mayor

proporción las secuelas cardíacas comparado con el tratamiento a los 5 a 7 días de enfermedad y está asociado a un incremento en la necesidad de más dosis de IGIV.³⁷ La IGIV también debe ser administrada a los niños después de 10 días de la enfermedad (P.Ej. niños en quienes no se estableció el diagnóstico tempranamente) si tienen persistencia de fiebre sin otra explicación³⁷ o presentan aneurismas o datos de inflamación sistémica (elevación de VSG o PCR). (Nivel de Evidencia C).

La gammaglobulina es un producto biológico hecho y existen muchas presentaciones por lo que los efectos adversos parecen variar considerablemente entre las diferentes marcas. Para el Sistema de Salud de Estados Unidos de América el uso de altas dosis de IGIV es benéfico en cuanto a costo-beneficio; sin embargo en Japón algunos centros hospitalarios solo tratan a niños que tienen alto riesgo de presentar alteraciones en arterias coronarias.

Aún con el tratamiento a altas dosis de IGIV dentro de los primeros 10 días de la enfermedad, un 5% de los niños con enfermedad de Kawasaki desarrollarán al menos dilatación transitoria de arteria coronaria y un 1% desarrollarán aneurismas gigantes.³⁶

Esteroides.

A pesar de que los esteroides son el tratamiento de elección en otras formas de vasculitis, su uso ha sido limitado en niños con enfermedad de Kawasaki. A pesar de que algunos estudios han sugerido que los esteroides tienden a mejorar la enfermedad de Kawasaki, estudios subsecuentes han mostrado que no hay posibles efectos benéficos en la enfermedad.³⁸ Actualmente el uso de esteroides en el tratamiento inicial de la enfermedad de Kawasaki no está bien establecido. (Nivel de Evidencia C).³¹

Pentoxifilina

La pentoxifilina es una metilxantina que específicamente inhibe la transcripción del RNA mensajero del TNF- α . Debido a que el TNF- α parece ser importante en la cascada inflamatoria de la enfermedad de Kawasaki, la pentoxifilina ha sido utilizada como terapia adjunta a la habitual. En un ensayo clínico pequeño en los cuales todos los pacientes fueron tratados con bajas dosis de IGIV más aspirina, aquellos pacientes que recibieron pentoxifilina parecieron tener menos aneurismas y el tratamiento fue bien tolerado.³⁹ El rol de la pentoxifilina en el tratamiento inicial de la enfermedad de Kawasaki es incierto (Nivel de Evidencia C).³¹

TRATAMIENTO DE PACIENTES EN QUIENES FALLÓ EL TRATAMIENTO INICIAL.

INMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA (IVIG)

Aproximadamente 10% o más de los pacientes fallan al tratamiento inicial con IGIV.⁴⁰ La falla al tratamiento usualmente se define como la persistencia o reinicio de la fiebre a las 36 o más horas de haber completado la infusión de la IGIV. La mayoría de los expertos recomienda una nueva dosis de IGIV a 2 g/kg (Nivel de Evidencia C).³¹

Esteroides

Los esteroides también han sido usados para tratar pacientes en quienes ha habido falta de respuesta al tratamiento inicial de la enfermedad de Kawasaki.³⁸

Los estudios con esteroides tanto en el tratamiento inicial para la enfermedad de Kawasaki como para los pacientes con persistencia o reinicio de fiebre a pesar del tratamiento con IGIV y aspirina han mostrado que su administración disminuye la fiebre. Sin embargo los efectos de los esteroides en la incidencia de alteraciones coronarias aún son inciertos. Hasta que ensayos clínicos controlados y

multicéntricos estén disponibles, se recomienda que el uso de esteroides se restrinja a niños en quienes hayan tenido 2 o más infusiones de IGIV y que no hayan sido efectivas al disminuir la fiebre o inflamación aguda (Nivel de Evidencia C). El esquema de esteroide más comúnmente usado es el de bolos de metilprednisolona, 30 mg/kg para 2 a 3 horas, administrados diariamente por 1 a 3 días.³¹

Otros tratamientos

La plasmaféresis ha sido reportada en un ensayo clínico no controlado como un tratamiento efectivo para los pacientes que son refractarios al manejo con IGIV para disminuir la incidencia de aneurismas coronarios, sin embargo es necesaria una mayor cantidad de estudios para determinar su función en la enfermedad de Kawasaki.⁴¹ Debido a sus riesgos, la plasmaféresis no está en general recomendada (Nivel de Evidencia C).³¹

La ulinastatina es un inhibidor de tripsina humana purificado de la orina humana que ha sido usado en Japón como tratamiento adjunto en la enfermedad de Kawasaki. Esta glicoproteína de 67,000 Daltons inhibe la elastasa en neutrófilos así como la síntesis de la prostaglandina H2 a nivel del RNA mensajero.⁴² La ulinastatina ha sido propuesta como útil en pacientes refractarios al manejo con IGIV, pero su efectividad no ha sido probada y se requiere de mayor experiencia antes de ser recomendado (Nivel de Evidencia C).³¹

El Abciximab, un inhibidor para el receptor de la glicoproteína plaquetaria IIb/IIIa, ha sido usado para tratar pacientes en la fase aguda o subaguda de la enfermedad de Kawasaki que tienen aneurismas coronarios grandes.⁴³ Aquellos pacientes que recibieron abciximab más la terapia estándar comparados con controles tratados con solo tratamiento estándar mostraron una mayor regresión en el diámetro de los aneurismas, sugiriendo que el tratamiento con abciximab quizás promueva una remodelación vascular. Es necesario realizar más estudios prospectivos para considerar el uso de abciximab en pacientes con grandes

aneurismas en la fase aguda o subaguda de la enfermedad (Nivel de Evidencia C).³¹

Otros medicamentos que se encuentran en estudio tales como anticuerpos monoclonales para varias citocinas proinflamatorias, agentes citotóxicos (ciclofosfamida, ciclosporina) no se recomiendan hasta contar con estudios multicéntricos y aleatorizados que determinen su función en la enfermedad de Kawasaki (Nivel de Evidencia C).³¹

En resumen, debido a que poca información existe en cuanto al uso de dosis repetitivas de IGIV, esteroides, antagonistas de TNF- α , plasmaféresis, abciximab y agentes tales como la ciclofosfamida; su rol en la enfermedad de Kawasaki refractaria es aún incierta.³¹

PREVENCIÓN DE LA TROMBOSIS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD CORONARIA

El manejo de la enfermedad coronaria en pacientes con enfermedad de Kawasaki depende de la severidad y extensión de la lesión coronaria. No existe información prospectiva para guiar a los clínicos a escoger un esquema de tratamiento óptimo, así que las recomendaciones están basadas de acuerdo a la fisiopatología, estudios retrospectivos en niños con enfermedad de Kawasaki y extrapolaciones de la experiencia en la enfermedad coronaria de adultos. Los esquemas de tratamiento usados en pacientes con enfermedad de Kawasaki dependen de la severidad de la lesión coronaria e incluyen tratamiento antiplaquetario como la aspirina, con o sin dipyridamol o clopidogrel; terapia anticoagulante con warfarina o heparina de bajo peso molecular; o una combinación de los tratamientos anticoagulante y antiplaquetario, usualmente warfarina más aspirina.

La activación plaquetaria es un componente de la fase aguda de la enfermedad y persiste en las fases de convalecencia y crónica. Como resultado de ello, los medicamentos antiplaquetarios juegan un papel crítico en el manejo de pacientes

en cada estadio. Bajas dosis de aspirina quizás sean apropiadas para pacientes asintomáticos con enfermedad leve y estable. A medida que la extensión y severidad de la alteración coronaria incrementa, la combinación de aspirina con otro medicamento antiplaquetario (P.Ej. clopidogrel, dipyridamol) aunado a un antagonista de la adenosina-5' difosfato quizás sean más efectivos para suprimir la activación plaquetaria.

Cuando un aneurisma coronario se expande rápidamente, el riesgo de trombosis es particularmente alto. Por esta razón, el uso de heparina con aspirina ha sido implementado (Nivel de Evidencia C). Los objetivos del tratamiento en este grupo de pacientes incluyen la prevención de trombosis.

Dentro de los aneurismas, la dilatación del vaso resulta en una disminución de la velocidad del flujo sanguíneo y una estasis relativa del flujo, lo cual predispone a la formación de trombos crónicos. Otras anormalidades graves del flujo coronario pueden presentarse secundariamente al incremento de la estenosis proximal o distal. Esta combinación de estenosis dentro del aneurisma, en la proximidad inmediata a la dilatación (región de velocidad de flujo disminuida) es un fuerte estímulo para la formación de trombos. La turbulencia post-estenosis también es responsable de la activación endotelial. Así, la estenosis progresiva de estos segmentos crónicamente hipercoagulables aumenta los mecanismos tanto plaquetario y endoteliales para la trombosis. Finalmente la presencia de trombos crónicos en los aneurismas involucra a precursores de fibrina y otros que pueden amplificar la cadena trombótica. Los pacientes con aneurismas gigantes, con o sin estenosis, son de alto riesgo para trombosis coronaria.

El esquema de tratamiento antitrombótico más común para pacientes con aneurismas gigantes son dosis bajas de aspirina junto con warfarina, manteniendo un INR de 2.0 a 2.5 (Nivel de Evidencia C).³¹ Algunos médicos sustituyen a la warfarina por dosis terapéuticas de heparina de bajo peso molecular, aunque este tratamiento requiere la inyección dos veces al día subcutánea de dicho medicamento.

Tratamiento de la trombosis coronaria

El tratamiento de la oclusión coronaria aguda en pacientes con enfermedad de Kawasaki debe enfocarse a varios niveles de la cascada de la coagulación (**Cuadro 3**). En reportes de caso se han utilizado la estreptokinasas, urokinasa y factor activador de plasminógeno en niños y lactantes con trombosis coronaria con varias tasas de éxito (Nivel de Evidencia C).³¹ Debido a que no se han realizado estudios aleatorizados controlados en niños, el tratamiento de niños y lactantes con trombosis coronaria se deriva de los estudios en adultos con síndromes coronarios agudos. Los objetivos del tratamiento incluyen restablecer el flujo coronario, preservar el miocardio y mejorar la supervivencia. Todos los esquemas trombolíticos incluyen aspirina y ya sea heparina o heparina de bajo peso molecular.

La restauración mecánica del flujo coronario (P.Ej. el uso inmediato de angioplastia coronaria o colocación de stent) es efectiva en adultos y ha sido usada en muy pocos casos en niños (Nivel de Evidencia C).³¹ Por todo esto, la elección del método para restablecer la perfusión en los niños con enfermedad de Kawasaki y trombosis coronaria debe ser basada en la experiencia particular de cada centro hospitalario de manera oportuna.

INTERVENCIONES CORONARIAS QUIRÚRGICAS O VÍA CATETERISMO

Las siguientes recomendaciones para las intervenciones quirúrgicas o mediante cateterismo resumen la opinión actual de los expertos en el tema basado en información limitada. El consenso recomienda que las decisiones tomadas para dichas intervenciones sean individualizadas y realizadas por cardiólogos y cirujanos cardiovasculares con la mayor experiencia posible.

Manejo quirúrgico

Los intentos para la escisión o plicación de los aneurismas coronarios no han sido exitosos y se asocia a una mortalidad elevada. El manejo quirúrgico en la enfermedad de Kawasaki comprende principalmente uso de injertos en arterias coronarias como puentes para resolver lesiones obstructivas.

Las indicaciones para el injerto y puente coronario en los niños no ha sido establecido en estudios clínicos, pero tal cirugía debe ser considerada cuando se presenta isquemia reversible demostrada por pruebas de esfuerzo con imagen, cuando el miocardio a ser profundido por medio de injertos aún es viable, y cuando no existen lesiones apreciables en la porción distal al sitio del injerto (Nivel de Evidencia C).³¹ Un panel de expertos determinó que la revascularización quirúrgica debe ser considerada bajo las siguientes condiciones: oclusión severa del tronco principal de la arteria coronaria principal izquierda, oclusión severa de más de 1 arteria coronaria mayor, oclusión severa en el segmento proximal de la arteria coronaria descendente anterior, arterias coronarias colaterales en riesgo, o todas ellas.⁴⁴ La mayoría de los expertos está de acuerdo en que la cirugía está indicada después de infartos al miocardio recurrentes debido a que el pronóstico es poco favorable.⁴⁴

Técnicas de cateterismo cardiaco

Las intervenciones por cateterismo incluyendo la angioplastia por balón, colocación de stent y otros han sido realizados en un número limitado de niños con enfermedad de Kawasaki. La mayor experiencia ha sido obtenida en Japón. En general, la angioplastia con balón no ha sido exitosa aún con balones de alta presión cuando es realizada dos años después de la fase aguda de la enfermedad debido a la gran fibrosis y calcificaciones presentes en la pared arterial.⁴⁵ Las presiones tan altas en el balón que son necesarias bajo esas circunstancias puede

llevar a la formación de neoaneurismas tardíamente.⁴⁵ La colocación de puentes ha sido útil en niños mayores con leve calcificación y en niños con aneurismas gigantes.

Las recomendaciones para la intervención por cateterismo para pacientes con enfermedad de Kawasaki recientemente elaboradas por el Comité de Investigación del Departamento de Salud de Japón establece que debe ser considerada en pacientes que presenten síntomas de isquemia, pacientes sin síntomas de isquemia pero con isquemia reversible en pruebas de esfuerzo con estrés y en pacientes sin isquemia pero con 75% o más de estenosis de arteria coronaria descendente anterior izquierda (Nivel de evidencia C).³¹

Trasplante cardiaco

Un pequeño número de pacientes con enfermedad de Kawasaki han sido sometidos a trasplante cardiaco por disfunción miocárdica grave, arritmias ventriculares graves y lesiones en arterias coronarias graves en los que el cateterismo o cirugía no fue posible.⁴⁶ Este procedimiento debe ser considerado sólo en pacientes con disfunción miocárdica severa e irreversible y lesiones coronarias en las cuales los procedimientos vía cateterismo o cirugía no son posibles (Nivel de Evidencia C).³¹

SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO

Historia natural

Regresión y evolución de las lesiones coronarias

Las lesiones coronarias que resultan de la enfermedad de Kawasaki cambian dinámicamente con el tiempo. La resolución angiográfica en 1 a 2 años después del inicio de la enfermedad ha sido observada en aproximadamente 50-67% de los vasos con aneurismas coronarios.⁴⁷ La probabilidad de que un aneurisma se

resuelva parece estar determinado en gran medida por su tamaño inicial, entre más pequeños los aneurismas más probabilidad de regresión.³¹ Otros factores que están asociados a la regresión de los aneurismas incluyen la edad de inicio de la enfermedad de Kawasaki menor a 1 año, aneurismas fusiformes más que saculares, y la localización del aneurisma en segmentos coronarios distales.³¹ La ruptura de aneurismas coronarios puede ocurrir dentro de los primeros meses después de la enfermedad de Kawasaki, pero esto es extremadamente raro.

Evolución de pacientes con alteraciones coronarias persistentes

En áreas donde el tamaño del aneurisma tiende a disminuir con el tiempo, las lesiones estenóticas que son secundarias a la proliferación de la capa íntima de los vasos son frecuentemente progresivas. La prevalencia de estenosis continúa incrementando casi linealmente conforme al tiempo. La tasa más alta de progresión a estenosis ocurre entre pacientes que presentan aneurismas grandes. El peor pronóstico ocurre en niños con los llamados aneurismas gigantes con un diámetro mayor de 8mm. En éstos aneurismas la trombosis es promovida por la combinación de flujo sanguíneo lento dentro de un espacio vascular dilatado y la frecuente presentación de lesiones estenóticas en las regiones proximales o distales.³¹

El infarto al miocardio causado por oclusión trombótica en una arteria coronaria con aneurisma o estenosis es la principal causa de muerte de la enfermedad de Kawasaki.⁴⁸ El riesgo más alto de infarto al miocardio se presenta durante el primer año después del inicio de la enfermedad y la mayor mortalidad está asociada con obstrucción de la arteria coronaria principal izquierda o afección de ambas arterias coronarias proximal derecha o descendente anterior.⁴⁸ Las pruebas de estrés repetitivas y métodos de imagen miocárdica son imperativos en el manejo de pacientes con enfermedad de Kawasaki con enfermedad coronaria significativa para determinar la necesidad de realizar angiografía o para indicar el manejo quirúrgico.

Evolución de pacientes con regresión espontánea de aneurismas

Aproximadamente 50% de los segmentos vasculares con aneurismas coronarios en la enfermedad de Kawasaki muestran regresión angiográfica de los aneurismas. Esta regresión usualmente se presenta por proliferación de la íntima, aunque más raramente el mecanismo de la regresión puede ser por la reorganización y recanalización de un trombo.³¹

Evolución de la enfermedad de Kawasaki sin lesiones coronarias detectables

Aunque los aneurismas coronarios producen la mayor parte de las secuelas graves de la enfermedad de Kawasaki, la inflamación vascular durante la fase aguda de la enfermedad es difusa.

Algunos investigadores en Japón han estudiado la fisiología coronaria en pacientes sin aneurismas, reportándose que pudiesen tener una alteración endotelial. Desde el punto de vista clínico prospectivo, los niños que no presentan complicaciones cardíacas durante el primer mes de la enfermedad de Kawasaki parecen regresar a su estado de salud previo, sin signos o síntomas de alguna alteración cardíaca.²

ESTADIFICACIÓN DE RIESGO

La experiencia clínica en la enfermedad de Kawasaki permite la estadificación de los pacientes de acuerdo a su riesgo relativo de isquemia miocárdica. Estas categorías son mencionadas abajo y están resumidas en el **Cuadro 4**. Esta estadificación permite que el manejo sea individualizado con respecto al tratamiento médico para disminuir el riesgo de trombosis, frecuencia del seguimiento clínico e indicaciones para realizar cateterismo cardíaco o angiografía coronaria. Las siguientes sugerencias para el tratamiento a largo plazo están basadas en un consenso de expertos y sirve como guía para los médicos hasta

que existan estudios prospectivos a largo plazo basados en evidencia (nivel de evidencia C).³¹

JUSTIFICACIÓN

La enfermedad de Kawasaki, aunque no es una entidad frecuente en nuestro medio, una vez establecida es capaz de ocasionar una morbilidad importante a largo plazo; dado que existen pocos estudios acerca de ésta patología en nuestro país es de particular interés el conocer la incidencia y formas de presentación para determinar si existen diferencias a comparación de lo reportado en la literatura, valorando además si se está estableciendo el diagnóstico y tratamiento en forma adecuada. Dado que el Hospital Infantil de México “Federico Gómez” es un hospital de referencia para varios estados de la República Mexicana, la población estudiada resulta considerable y pudiera ser representativa en otros niveles de atención. Con el siguiente estudio es de mi interés proporcionar datos estadísticos que pudieran ser la base para estudios posteriores.

OBJETIVOS

1. Determinar la frecuencia de enfermedad de Kawasaki en pacientes en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez".
2. Determinar factores epidemiológicos asociados a la enfermedad de Kawasaki en pacientes en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez".
3. Identificar frecuencia de signos y síntomas de la enfermedad de Kawasaki en los pacientes al momento del ingreso.
4. Evaluar el abordaje diagnóstico y terapéutico de la enfermedad de Kawasaki en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez".
5. Determinar la frecuencia de complicaciones secundarias a la enfermedad de Kawasaki en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez".
6. Establecer ruta de acceso diagnóstico y terapéutico más conveniente de acuerdo a resultados del estudio.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño: Se trata de un estudio retrospectivo, observacional y descriptivo.

Población: Pacientes que ingresaron al Hospital Infantil de México “Federico Gómez” de Enero de 1994 a Diciembre del 2004 con el diagnóstico de enfermedad de Kawasaki.

Criterios de inclusión:

1. Se incluyeron a todos los pacientes que ingresaron al Hospital Infantil de México “Federico Gómez” de Enero de 1994 a Diciembre del 2004 con el diagnóstico de enfermedad de Kawasaki.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes cuyos datos no estuvieran completos.

Se revisaron expedientes clínicos en el archivo del Hospital Infantil de México “Federico Gómez” de pacientes que ingresaron al hospital de Enero de 1994 a Diciembre del 2004 con diagnóstico de enfermedad de Kawasaki, elaborándose para tal motivo una hoja de recolección de datos (**Anexo 1**).

Se realizó análisis de datos con estimación puntual y por intervalos de confianza al 95% del parámetro poblacional de interés con proporciones. Los resultados se describieron en proporciones y frecuencias representados en cuadros y gráficas.

RESULTADOS

Se revisaron un total de 55 expedientes de pacientes que ingresaron al Hospital Infantil de México "Federico Gómez" de Enero de 1994 a Diciembre del 2004 con el diagnóstico al ingreso de enfermedad de Kawasaki; se excluyeron 3 expedientes por no contar con información completa para su revisión así como 3 al contar con diagnóstico al egreso diferente (2 de ellos con diagnóstico de síndrome de Stevens-Johnson y 1 uno con diagnóstico de artritis reactiva). El total de expedientes revisados fue de 49 encontrándose los siguientes resultados:

De los 49 pacientes 10 (20.4%) correspondieron al sexo femenino y 39 (79.6%) al sexo masculino (**Gráfica 1**). En relación a la presentación de la enfermedad por grupos de edad 4 (8.2%) pacientes correspondieron a menores de un año, 14 (28.6%) de 1 a 2 años, 25 (51%) de 2 a 5 años y 6 (12.2%) de 6 a 12 años (**Gráfica 2**). El estado nutricional de los pacientes fue de 39 (79.6%) pacientes normal, 9 (18.4%) con desnutrición leve y 1 (2%) con desnutrición moderada. El promedio de días de hospitalización fue de 8.42 días (**Gráfica 3**). La distribución en cuanto a la presentación en las diferentes estaciones del año fue de 12 (24.5%) pacientes en primavera, 11 (22.4%) en verano, 17 (34.7%) en otoño y 9 (18.4%) en invierno (**Gráfica 4**). La distribución de la enfermedad de Kawasaki con respecto a los meses de presentación se encuentra resumida en la **Gráfica 5**. El estado de procedencia de los pacientes fue de 25 (51%) pacientes del Distrito Federal, 19 (38.8%) del Estado de México, 1 (2%) de Michoacán, 1 (2%) de Veracruz y 1 (2%) de Sinaloa (**Gráfica 6**).

Del total de expedientes revisados 1 (2%) paciente tuvo el diagnóstico de enfermedad de Kawasaki atípico con afección de arterias no coronarias (renales) y 13 (26.5%) pacientes cursaron con enfermedad de Kawasaki incompleta (**Gráfica 7,8**).

En cuanto a la presentación de los criterios clásicos para el diagnóstico de la enfermedad de Kawasaki se documentó lo resumido en la **Cuadro 5 (Gráficas 9, 10 y 11)**.

Dentro de las alteraciones cardiovasculares encontradas, en 16 (32.7%) pacientes se documentó miocarditis, 5 (10.2%) con pericarditis, 8 (16.3%) con insuficiencia valvular; 2 (25%) pacientes presentaron insuficiencia de la válvula mitral, 5 (62.5%) insuficiencia de la válvula tricúspide y 1 (12.5%) insuficiencia de la válvula aórtica; todas ellas de grado leve. Del total de pacientes 21 (42.9%) presentaron alteraciones coronarias de los cuales 18 (85.7%) presentaron diámetros de arterias coronarias menores de 5mm y 3 (14.3%) de 5-8 mm.

Las alteraciones músculoesqueléticas documentadas fueron de 1 (2%) paciente con artritis y 10 (20.4%) con artralgias; mientras que dentro de las alteraciones gastrointestinales se presentaron 4 (8.2%) pacientes con diarrea, 11 (22.4%) con vómito, 11 (22.4%) con dolor abdominal, 22 (44.9%) con disfunción hepática, 5 (10.2%) con hidrops de vesícula biliar y 13 (26.5%) con hepatomegalia.

Las alteraciones neurológicas se encontraron en 7 (14.3%) pacientes con irritabilidad extrema y 1 (2%) con meningitis aséptica. Dentro de las alteraciones genitourinarias 1 (2%) paciente presentó uretritis y 4 (8.2%) pacientes presentaron con eritema y/o induración en el sitio de la BCG.

En relación a los exámenes de laboratorio 13 (26.5%) pacientes presentaron leucocitosis, 24 (49%) neutrofilia, 8 (16.3%) bandemia, 30 (61.2%) elevación de la velocidad de sedimentación globular, 29 (59.2%) incremento en los niveles de proteína C reactiva, 30 (61.2%) presentaron anemia, de los cuales 21 (70%) fueron microcíticas hipocrómicas y 9 (30%) fueron normocíticas normocrómicas, 13 (26.5%) alteración en el perfil de lípidos, 5 (10.2%) hiponatremia, 34 (69.4%) trombocitosis después de la semana 1, 15 (30.6%) presentaron púrra estéril, 18 (36.7%) disfunción hepática y 1 (2%) pleocitosis en líquido cefalorraquídeo.

Al examen físico cardiológico 45 (91.8%) pacientes se encontraban sin hallazgos patológicos y 4 (8.2%) pacientes presentaron soplo como única alteración (**Gráfica 12**). A la evaluación radiológica 45 (91.8%) pacientes presentaron una radiografía de tórax normal, 3 (6.1%) mostraron cardiomegalia grado I y 1 (2%) congestión venocapilar (**Gráfica 13**). En relación al electrocardiograma 29 (59.2%) pacientes tuvieron un trazo normal, 16 (32.7%) taquicardia sinusal, 2 (4.1%) prolongación del intervalo PR, 1 (2%) prolongación del intervalo QT y 1 (2%) alteraciones del intervalo ST y onda T (**Gráfica 14**).

Al ecocardiograma 48 (98%) pacientes tuvieron seguimiento completo (pre-inmunoglobulina, a la 2ª. semana y a la 6-8 semanas), en 1 (2%) paciente no se realizó seguimiento completo debido a alta voluntaria.

De los ecocardiogramas realizados de acuerdo al tiempo de evolución los hallazgos encontrados fueron: ecocardiograma pre-inmunoglobulina normal 27 (56.3%) pacientes y anormal en 21 (43.7%); ecocardiograma segunda semana normal 35 (74.5%) pacientes y anormal en 12 (25.5%); ecocardiograma de la sexta a octava semana normal en 43 (91.5%) pacientes y anormal en 4 (8.5%).

Se realizaron un total de dos coronariografías las cuales se reportaron como normales; así mismo se llevaron a cabo 20 perfusiones miocárdicas 15 (75%) de ellas normales y 5 (15%) anormales.

A 47 (95.9%) pacientes se les administró aspirina a dosis de 80-100 mg/kgd, a 1 (2%) paciente a dosis de 5 mg/kgd y a 1 (2%) paciente no se le administró. Del total de 47 pacientes a quienes se les administró aspirina 31 (66%) la recibieron en el estadio I de la enfermedad, 12 (25.5%) en el estadio 2 y 4 (8.5%) en el estadio 3.

Se administró dipiridamol en 4 (8.2%) pacientes, de los cuales a 2 (50%) fue en el estadio 1 de la enfermedad, 1 (25%) en el estadio 2 y 1 (25%) en el estadio 3.

En relación a la aplicación de IGIV fue administrada en 48 (98%) pacientes a 2 gr/kg/do y a 1 paciente (2%) no se le aplicó debido a que el paciente se diagnosticó en el estadio 3 de la enfermedad, sin sintomatología aparente ni alteración coronaria; de los cuales 34 (70.8%) fue en el estadio 1 de la enfermedad, 11 (22.9%) en el estadio 2 y 3 (6.3%) en el estadio 3. 44 (91.7%) pacientes requirieron una única dosis, 3 (6.3%) requirieron dos dosis y 1 (2%) requirió tres dosis (todos ellos ante falla al tratamiento).

De los pacientes que presentaron alteraciones coronarias al momento del diagnóstico y en aquellos donde se administró la IGIV en el estadio I, 2 (20%) pacientes persistieron con dichas alteraciones y en 8 (80%) hubo remisión total en el seguimiento posterior; a los que se administró durante el estadio 2, 2 (25%) pacientes persistieron con dichas alteraciones y 6 (75%) tuvieron remisión total; mientras que a los que se administró en el estadio 3, 1 (33.3%) persistió con aneurismas mientras que en 2 (66.7%) hubo remisión total. **(Cuadro 6, Gráfica 15)**

Dentro de los factores pronósticos observados 39 (79.6%) pacientes presentaron de 0-4 puntos, de éstos 14 (35.9%) pacientes tuvieron alteración coronaria; 9 (18.4%) pacientes tuvieron 5-8 puntos, de los cuales 7 (77.8%) pacientes tuvieron alteración coronaria y 1 (2%) paciente tuvo más de 8 puntos, el cual tuvo alteración coronaria (100%). La mortalidad en el periodo mencionado fue de 0%.

DISCUSIÓN

La incidencia de la enfermedad de Kawasaki en niños en nuestro país se desconoce dado que no existen otros reportes donde se analice ésta situación. En la revisión realizada se encontró una relación en cuanto al sexo masculino: femenino de 3.9:1 difiriendo de lo reportado³² de 1.5-1.7:1, siendo más frecuente durante la edad preescolar (51%) similar a lo reportado³² como más frecuente en menores de 5 años, ya que un 87.8% de los casos se presentó en este rango de edad. La mayor parte de los casos tuvieron un estado nutricional normal (79.6%) debido probablemente a que son pacientes sin patologías previas. La estación del año de presentación más frecuente en el estudio fue en otoño (34.7%) seguida por primavera (24.5%) difiriendo con lo reportado³² donde se menciona que es más frecuente durante el invierno e inicios de primavera. La mayor parte de los pacientes provienen del Distrito Federal (51%) seguramente debido a que el Hospital Infantil de México es de concentración así como por la cantidad de habitantes en la entidad.

Es de importancia mencionar que un 26.5% de los casos cursaron con enfermedad de Kawasaki incompleto, lo cual demuestra que aún con los criterios diagnósticos establecidos todavía es difícil hacer el diagnóstico definitivo y más aún si no cumplen con los criterios clásicos. Se debe hacer énfasis en hacer el diagnóstico diferencial en todo niño con fiebre de origen desconocido por 5 o más días con cualquiera de los criterios clínicos principales mencionados.

En la comparación de los criterios clásicos encontramos pocas diferencias en cuanto a lo reportado⁵⁰ siendo las principales la menor presentación de eritema en palmas y plantas (49% vs 80%) así como de inflamación difusa de la mucosa oral o faríngea (30.6% vs 70%), en el resto no hubo diferencia significativa. **(Cuadro 7)**

De las alteraciones encontradas por sistemas no se encuentran en todas ellas referencias en cuanto a su presentación, sin embargo los hallazgos en los que se

puede realizar comparación, demostraron que a nivel cardiovascular la presencia de miocarditis documentada como taquicardia desproporcionada al grado de la fiebre presentada fue menor a lo reportado (32.7% vs 50%), de igual manera que la presencia de pericarditis con derrame (16.3% vs 25%), ésta última probablemente debido a que sólo se presenta muy tempranamente. La afección a nivel valvular más frecuente fue en la válvula tricuspídea sin embargo dado que se puede presentar en niños normales, la afección más frecuente fue a nivel de la válvula mitral como lo reportado en la literatura.⁵⁰

Las alteraciones coronarias más frecuentes fueron las menores de 5 mm (85.7%) similar a lo reportado entre 70-80% de los casos; no hubo reportes de aneurismas gigantes mayores a 8 mm en nuestra revisión siendo poco frecuentes como lo reportado en la literatura de 1-4%.⁵⁰

A nivel musculoesquelético la artritis es poco frecuente (2%). En ésta revisión cerca de una quinta (20.4%) parte de los pacientes padecieron de artralgias. En las manifestaciones del aparato gastrointestinal se documentaron alteraciones (diarrea, vómito, dolor abdominal) hasta en un 22.4% de los pacientes, menor a lo reportado en la literatura en un 30% de los casos.³² La presencia de disfunción hepática (elevación leve a moderada de las transaminasas) e hidrops de vesícula biliar fue similar a lo reportado, 44.9% vs 40% y 10.2 vs 15% respectivamente.³²

Casi un 15% de los pacientes en esta revisión presentaron irritabilidad extrema lo cual determina en algunos pacientes sobre todo lactantes la realización de punción lumbar para descartar meningitis. La presencia de eritema y/o induración en el sitio de la aplicación de la BCG fue menor a lo reportado en un 8.2% vs 36% respectivamente, probablemente debido a que es un signo que no se ha incorporado en la revisión de rutina de niños con enfermedad de Kawasaki en nuestra institución.⁵⁰

La presencia de leucocitosis fue menor a lo reportado en un 26.2% vs 50%, mientras que en relación a la presencia de neutrofilia y bandemia no hubo diferencia a lo reportado.³² El incremento de los reactantes de fase aguda tanto

de VSG como de PCR en un 59.2% y 61.2% respectivamente, fue menor a lo reportado en la literatura (80-90%).³² La trombocitosis después de la primera semana fue menor a la reportada en la literatura en un 69.2% vs 75-85% de los casos.^{32,50} Es de llamar la atención el alto porcentaje (61.2%) de los pacientes quienes cursaron con anemia, sin embargo la mayoría (70%) fueron microcíticas hipocrómicas difiriendo a lo reportado como más frecuente normocíticas normocrómicas; seguramente debido a la mayor incidencia de anemia por deficiencia de hierro en nuestra población.^{32,50} La presencia de piuria estéril fue similar a lo reportado en la literatura 36.7% vs 33% respectivamente.⁵⁰

En relación a la exploración física cardiológica y la toma de radiografía de tórax fueron normales en un 91.8%, lo cual confirma nuevamente que no existen datos clínicos o radiológicos patognomónicos de la enfermedad de Kawasaki. Se documentó la presencia de electrocardiogramas normales en un 59.2% y taquicardia sinusal en un 32.7% (probablemente secundario a miocarditis asociada) pero sin encontrar hallazgos diagnósticos específicos para la enfermedad de Kawasaki; sin embargo se recomienda la realización de éste estudio debido a que pueden existir cambios que sugieran isquemia miocárdica lo cual empeora el pronóstico de los pacientes.

En los hallazgos encontrados a nivel ecocardiográfico se observa una relación inversamente proporcional en cuanto a la presencia de alteraciones coronarias y tiempo a la realización de los ecocardiogramas; es decir a mayor tiempo de evolución ecocardiográfica, menor presencia de alteraciones ecocardiográficas y viceversa; todo ello seguramente al inicio temprano de tratamiento con IGIV o bien a la resolución espontánea de los aneurismas coronarios.

La incidencia de alteraciones coronarias en la revisión realizada fue mayor a lo reportada en casos no tratados inicialmente, 43.7% vs 15-25% de los casos.⁵⁰ En la mayoría de los casos (70.8%) se administró la IGIV en el estadio I de la enfermedad sin embargo hasta en un 29.2% de los casos se les administró hasta el estadio 2 ó 3 de la enfermedad, debido principalmente al difícil diagnóstico de

ésta entidad. La persistencia de aneurismas en pacientes a quienes se les administró IGIV en el primer estadio de la enfermedad fue mayor a lo reportado 20% vs 5-10% en la literatura , posiblemente debido a la mayor incidencia en la revisión de alteraciones coronarias.^{32,50} Así mismo se observó similar a lo reportado en la literatura, que a mayor tiempo de evolución y administración de IGIV mayor persistencia de aneurismas y menor porcentaje de remisión, si bien en ésta revisión la diferencia es mínima entre los tres estadios, es de importancia hacer un diagnóstico temprano para iniciar el tratamiento oportunamente y evitar complicaciones.^{32,50}

En relación a los factores pronósticos se documentó una mayor incidencia de alteraciones coronarias a lo reportado en la literatura en aquellos pacientes que presentaron 0-4 puntos (36% vs 6%), en pacientes que presentaron de 5-8 puntos (77.8% vs 27%) y en pacientes con más de 8 puntos (100% vs 44%).⁵⁰ Se observó una relación directamente proporcional similar a lo reportado en cuanto a mayor puntaje, mayor presencia de alteraciones coronarias.^{32,50}

La mortalidad en ésta revisión fue del 0% similar a lo reportado en Japón de 0.08% y en la literatura anglosajona de 0.17%.^{32,50}

CONCLUSIONES

La enfermedad de Kawasaki es poco frecuente en nuestro medio aunque no existen reportes de incidencia en nuestro país debido a que no hay una fuente de información donde se reporte la presencia de casos o seguramente al desconocimiento que existe de la propia patología por parte de los médicos.

Es de importancia mencionar que en nuestro entorno cerca de un tercio de los casos fueron incompletos por lo que si bien es difícil realizar el diagnóstico al no contar con un estándar de oro, es un reto para los pediatras y sub-especialistas de ésta Institución llevar a cabo el diagnóstico para iniciar un tratamiento oportuno y evitar complicaciones secundarias.

Las formas de presentación (criterios clásicos) de la enfermedad fueron similares a lo reportado en la literatura por lo que dichos criterios deben buscarse intencionadamente en todos los niños en quienes se sospeche la enfermedad de Kawasaki.

En relación a los hallazgos de laboratorio fueron discordantes a lo reportado de la literatura por lo que el diagnóstico de la enfermedad de Kawasaki no debe basarse en ellos y es necesaria una evaluación integral individualizada de cada paciente.

Para la realización del diagnóstico no se toma en cuenta lo estandarizado en cuanto a el tamaño de las coronarias en relación a la superficie corporal, pese a ello el tratamiento se lleva a cabo en forma adecuada en nuestra Institución, siendo de elección la administración de gammaglobulina y aspirina a dosis altas tal como se describe universalmente durante el primer estadio de la enfermedad con lo que se observa menor persistencia de alteraciones coronarias. Sería conveniente implementar el uso de las percentilas del tamaño de las coronarias en base a la superficie corporal para determinar la presencia o no de alteraciones coronarias como apoyo diagnóstico.

Si bien es cierto que en países como Japón se lleva a cabo la estadificación de riesgo para iniciar o no tratamiento en base a inmunoglobulina, en nuestro medio por la alta frecuencia de alteraciones coronarias al diagnóstico es justificado iniciar tratamiento a todos los pacientes, tal como se realiza en los Estados Unidos de América.

CUADRO 1. Hallazgos clínicos y de laboratorio en la enfermedad de Kawasaki

Definición de caso epidemiológico (criterios clínicos clásicos)*

Fiebre persistente por lo menos 5 días.+

Presencia de al menos 4 de los siguientes:

Cambios en las extremidades

Agudo: Eritema de palmas o plantas, edema de manos o pies.

Subagudo: Descamación periungüeal de dedos en manos o pies en semanas 2 o 3.

Exantema polimorfo

Inyección conjuntival bulbar bilateral sin exudado

Cambios en labios y cavidad oral: eritema, fisuras labiales, lengua en fresa, hiperemia difusa oral o en mucosa faríngea.

Linfadenopatía cervical (mayor a 1.5 cm de diámetro), usualmente unilateral.

Exclusión de otras enfermedades con hallazgos similares \$

Otros hallazgos clínicos o de laboratorio

Hallazgos cardiovasculares

Insuficiencia cardíaca congestiva, miocarditis, pericarditis, insuficiencia valvular

Alteraciones en arterias coronarias

Aneurismas de mediano tamaño en arterias no coronarias

Fenómeno de Raynaud

Gangrena periférica

Sistema musculoesquelético

Artritis, artralgia

Tracto gastrointestinal

Diarrea, vómito, dolor abdominal

Disfunción hepática

Hidrops de vesícula biliar

Sistema nervioso central

Irritabilidad extrema

Meningitis aséptica

Pérdida auditiva sensorineural

Sistema genitourinario

Uretritis/meatitis

Otros hallazgos

Eritema e induración del sitio de aplicación BCG

Uveítis anterior

Hallazgos de laboratorio en la enfermedad de Kawasaki aguda

Leucocitosis con neutrofilia o bandemia

Elevación de la VSG

Elevación de la PCR

Anemia

Alteración en perfil de lípidos

Hipoalbuminemia

Hiponatremia

Trombocitosis después de la primera semana #

Piuria estéril

Elevación de transaminasas y GGT

Pleocitosis de líquido cefalorraquídeo

Leucocitosis en líquido sinovial

Pacientes con fiebre de por lo menos 5 días y menos de 4 criterios principales pueden ser diagnosticados con enfermedad de Kawasaki cuando se presenten alteraciones coronarias detectadas por ecocardiografía o angiografía.

+ En la presencia de 4 o más criterios principales, la enfermedad de Kawasaki puede ser diagnosticada en el día cuatro de la enfermedad. Algunos médicos con experiencia quienes han tratado muchos pacientes con enfermedad de Kawasaki quizás puedan establecer el diagnóstico antes del día 4.

\$ Ver cuadro 2.

Algunos pacientes pueden presentar trombocitopenia y coagulación intravascular diseminada.

CUADRO 2 Diagnóstico diferencial de la enfermedad de Kawasaki: enfermedades y síndromes con hallazgos clínicos similares

Infecciones virales (p. Ej. sarampión, adenovirus, enterovirus, virus de Epstein Barr)

Fiebre escarlatina

Síndrome de piel escaldada estafilocócica

Síndrome de choque tóxico

Linfadenitis cervical bacteriana

Síndrome de Stevens Johnson

Artritis reumatoide juvenil

Fiebre de las montañas rocallosas

Leptospirosis

Reacción de hipersensibilidad a mercurio (acrodinia)

CUADRO 3. Medicamentos antiplaquetarios, anticoagulantes y trombolíticos

<u>MEDICAMENTO</u>	<u>VIA ADMINISTRACION</u>	<u>DOSIS</u>
Aspirina	Oral	Antiplaquetaria: 3-5 mg/kg/día
Clopidogrel	Oral	1 mg/kg/día* a un máximo (dosis adulto) 75 mg/día
Dipiridamol	Oral	2-6 mg/kg/día en 3 dosis*
Heparina no fraccionada	Intravenosa	Impregnación: 50 U/kg Infusión: 20 U/kg/hr Ajustar dosis para alcanzar niveles terapéuticos deseados, usualmente niveles de heparina = 0.35-0.7 en actividad de antifactor Xa o TTPa 60-85 segundos
Heparina de bajo peso molecular	Subcutánea	Lactantes menores 1 año: Tratamiento: 3 mg/kg/día c/ 12 hs Profilaxis: 1.5 mg/kg/día c/12 hs Niños/adolescentes Tratamiento: 2 mg/kg/día c/12 hs Profilaxis: 1-1.5 mg/kg/día c/12 hs Ajustar dosis para alcanzar niveles terapéuticos deseados, usualmente antifac tor Xa =0.5-1.0 U/ml
Abciximab	Intravenoso	Bolo: 0.25 mg/kg Infusión: 0.125 ug/kg/min para 12 hs
Estreptokinasa	Intravenoso	Bolo: 1000-4000 U/kg por 30 min Infusión: 1000-1500 U/kg/hr
tPA	Intravenoso	Bolo: 1.25 mg/kg Infusión: 0.1-0.5 mg/kg/hr para 6 hr y luego evaluar
Urokinasa	Intravenoso	Bolo: 4400 U/kg durante 10 min Infusión: 4400 U/kg/hr
Warfarina	Oral	0.1 mg/kg/día; dado cada día (0.05-0.34 mg/kg/día; ajustar dosis ara alcanzar INR usualmente entre 2.0-2.5)

No existen estudios publicados en niños

- El clopidogrel es preferido al dipiridamol, basado en estudios realizados en adultos.

Cuadro 4. Estadificación de riesgo

Nivel de Riesgo	Tratamiento farmacológico	Actividad física	Seguimiento y pruebas diagnósticas	Pruebas invasivas
Nivel de riesgo I – Pacientes sin cambios coronarios por ecocardiograma en cualquier estadio de la enfermedad.	Ninguno más allá de las primeras 6-8 semanas	Ninguna restricción más allá de las primeras 6-8 semanas	Evaluación de riesgo cardiovascular y seguimiento a los 5 años	Ninguna recomendada
Nivel de riesgo II -- Pacientes con ectasia o dilatación coronaria transitoria (la cual desaparece dentro de las 6-8 semanas después del inicio de la enfermedad).	Ninguno más allá de las primeras 6-8 semanas	Ninguna restricción más allá de las primeras 6-8 semanas	Evaluación de riesgo cardiovascular y seguimiento de 3 a 5 años	Ninguna recomendada
Nivel de riesgo III. Pacientes con aneurisma coronario de pequeño a mediano único (mayor a 3mm pero menor de 6 mm o un valor de z entre 3 y 7) en 1 o más arterias coronarias por ecocardiografía o angiografía	Bajas dosis de aspirina (3-5mg/kg/día), por lo menos hasta que se documente regresión del aneurisma	Para < 11 años ninguna restricción más allá de las primeras 6-8 semanas; de 11-20 años deberá ser basada en pruebas de esfuerzo/ perfusión miocárdica; los deportes de alto impacto o de contacto deberán ser evitados por pacientes tomando medicamentos antiplaquetarios	Seguimiento cardiológico anual con ecocardiograma (ECO) y electrocardiograma (EKG); Pruebas de esfuerzo /perfusión miocárdica cada 2 años	Angiografía si pruebas no invasivas sugieren isquemia

<p>Nivel de riesgo IV – Pacientes con 1 o más aneurismas coronarios (igual o mayores a 6 mm), incluyendo aneurismas gigantes, y pacientes en quienes presenten en una arteria coronaria aneurismas múltiples (segmentados) o complejos sin obstrucción.</p>	<p>Tratamiento antiplaquetario a largo plazo y warfarina (objetivo INR 2.0-2.5) o heparina de bajo peso molecular (objetivo nivel antifactor Xa 0.5-1.0 U/ml) debe ser combinada en aneurismas gigantes</p>	<p>Los deportes de alto impacto o de contacto deberán ser evitados por pacientes tomando medicamentos antiplaquetarios; cualquier actividad física deberá ser basada de acuerdo a pruebas de esfuerzo/perfusión miocárdica</p>	<p>Seguimiento cardiológico cada 6 meses con ECO y EKG; pruebas de esfuerzo/perfusión miocárdica cada año.</p>	<p>La primera angiografía dentro de los 6-12 meses ó antes si clínicamente está indicada; repetir angiografía si las pruebas no invasivas, hallazgos clínicos o de laboratorio sugieren isquemia.</p>
<p>Nivel de Riesgo V – Pacientes con obstrucción de arterias coronarias confirmadas por angiografía.</p>	<p>Bajas dosis de aspirina a largo plazo o heparina de bajo peso molecular si persisten aneurismas gigantes; considere el uso de beta bloqueadores para reducir el consumo de oxígeno</p>	<p>Los deportes de alto impacto o de contacto deberán ser evitados por pacientes tomando medicamentos antiplaquetarios; cualquier actividad física deberá ser basada de acuerdo a pruebas de esfuerzo/perfusión miocárdica</p>	<p>Seguimiento cardiológico cada 6 meses con ECO y EKG; pruebas de esfuerzo/perfusión miocárdica cada año</p>	<p>Angiografía recomendada para determinar opciones terapéuticas</p>

CUADRO 5. Presentación de criterios clásicos para el diagnóstico de la enfermedad de Kawasaki.

CRITERIOS	TOTAL PACIENTES	PORCENTAJE (%)
Fiebre persistente por lo menos 5 días	43	87.8%
Cambios en extremidades	47	95.9%
Eritema palmas o plantas	24	49%
Edema de manos o pies	27	55.1%
Descamación periungüeal	11	22.4%
Exantema polimorfo	47	95.9%
Conjuntivitis bulbar bilateral no exudativa	47	95.9%
Cambios en los labios o cavidad oral	48	98%
Eritema	36	73.5%
Labios partidos	32	65.3%
Lengua en fresa	27	55.1%
Inflamación difusa mucosa oral o faríngea	15	30.6%
Linfadenopatía cervical (>1.5) unilateral	18	36.7%

CUADRO 6. Hallazgos ecocardiográficos anormales

Casos	Preinmunoglobulina		2ª. Semana		6-8 Semanas		Perfusión Miocárdica	Cateterismo Cardíaco
	Tamaño (mm)		Tamaño (mm)		Tamaño (mm)			
	CI	CD	CI	CD	CI	CD		
1	3.5 (E)	3.3	3.0	2.8	2.8	2.5	No	No
2	5.0	4.8	4.3	4.0	2.9	2.7	Normal	No
3	4.2	4.0	3.6	3.2	2.6	2.5	Anormal	Sí (normal)
4	4.0	3.8	4.0	3.6	3.6	3.2*	Normal	No
5	3.4	2.4	3.0	2.3	2.8	2.3	No	No
6	3.4	3.0	3.2	3.0	3.1	3.0*	Normal	No
7	3.7	2.7	5.6	4.2	5.5	4.0*	Normal	No
8	3.2 (E)	3.0	2.9	2.8	2.6	2.5	No	No
9	3.8	3.0	3.5	3.0	2.8	2.8	Anormal	No
10	3.3 (E)	3.0	2.9	2.8	2.5	2.7	Normal	No
11	3.5	2.9	2.8	2.8	2.7	2.6	Normal	No
12	3.5	3.0	3.2	2.8	2.8	2.6	Anormal	No
13	4.3	3.2	4.3	3.4	2.9	2.8	Normal	No
14	4.0	4.0	3.5	3.8	2.8	2.9	Normal	No
15	5.0	3.5	4.3	3.3	2.9	2.7	No	No
16	3.9	2.8	3.5	2.7	2.9	2.7	No	No
17	3.4	2.9	3.5	2.1	2.7	2.1	Normal	No
18	3.1	2.8	3.0	2.8	3.1	2.8*	Normal	No
19	3.2 (E)	3.0	4.2	3.0	2.6	2.8	Normal	No
20	4.0	3.0	3.9	3.0	3.8	3.7*	Normal	No
21	3.0	2.9	3.0	2.8	2.8	2.9	No	No

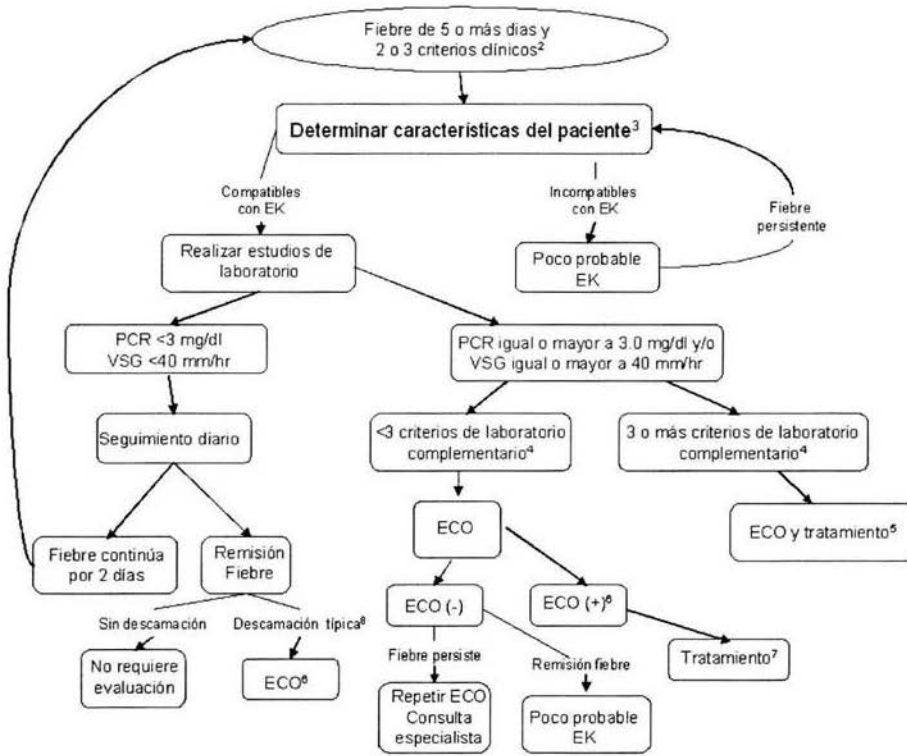
(E)=Ectasia

CUADRO 7. Comparación criterios principales en la enfermedad de Kawasaki.

CRITERIOS	PORCENTAJE REVISION	PORCENTAJE REPORTADO⁵⁰
Fiebre persistente por lo menos 5 días	87.8%	ND
Cambios en extremidades	95.9%	ND
Eritema palmas o plantas	49%	80%
Edema de manos o pies	55.1%	67%
Descamación periungüal	22.4%	29%
Exantema polimorfo	95.9%	92%
Conjuntivitis bulbar bilateral no exudativa	95.9%	94%
Cambios en los labios o cavidad oral	98%	ND
Eritema	73.5%	70%
Labios partidos	65.3%	70%
Lengua en fresa	55.1%	71%
Inflamación difusa mucosa oral o faríngea	30.6%	70%
Linfadenopatía cervical (>1.5) unilateral	36.7%	42%

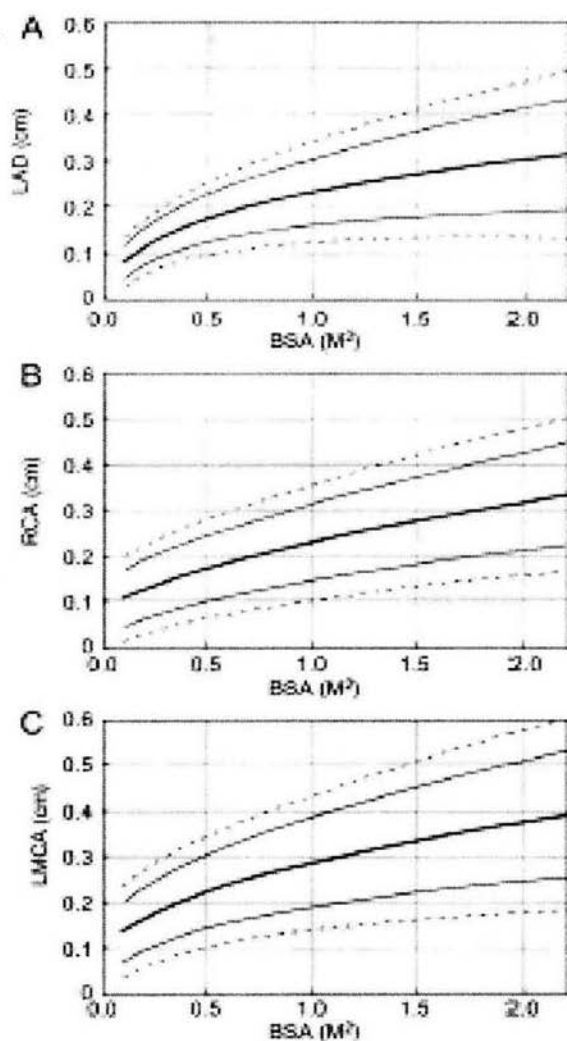
ND= no disponible

FIGURA 1. Algoritmo diagnóstico para la evaluación de la enfermedad de Kawasaki incompleta.

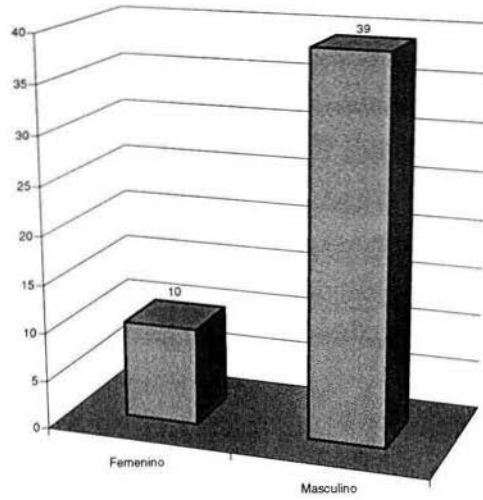


(1) En ausencia de un estándar de oro, este algoritmo no es basado en evidencia pero representa la opinión de un comité de expertos. (2) A los lactantes de 6 o menos meses en el día 7 o más de fiebre sin otra explicación se les debe de realizar exámenes de laboratorio y si hay evidencia de inflamación sistémica, un ecocardiograma debe realizarse aunque no haya criterios clínicos. (3) Las características de los pacientes con enfermedad de Kawasaki están enumeradas en el Cuadro 1. (4) Los laboratorios complementarios incluyen albúmina igual o menor de 3.0gr/dl, anemia para la edad, elevación de la TGO, plaquetas después del séptimo día igual o mayor a 450,000/mm³, leucocitos igual o mayor a 15,000/mm³ y orina con 10 o más leucocitos por campo. (5) Se puede tratar antes de realizar ecocardiograma. (6) El ecocardiograma es considerado positivo para propósitos de éste algoritmo si cualquiera de 3 condiciones son encontradas: un valor de z de la arteria coronaria descendente anterior izquierda (LAD) o de la arteria coronaria proximal derecha (RCA) igual o mayor de 2.5, si las arterias coronarias cumplen los criterios para aneurismas de acuerdo al Departamento de Salud de Japón, o si existen 3 ó mas datos sugestivos tales como aumento del contraste perivasculares, zonas de ectasia, función ventricular izquierda disminuida, insuficiencia mitral, derrame pericárdico, o valor de z de LAD y RCA de 2-2.5. (7) Si el ecocardiograma es positivo, el tratamiento debe administrarse dentro de los primeros 10 días de inicio de la fiebre y en aquellos que persistan datos de inflamación sistémica por laboratorio (VSG, PCR) después del día 10. (8) La descamación típica empieza en la proximidad de las uñas y dedos de manos y pies.

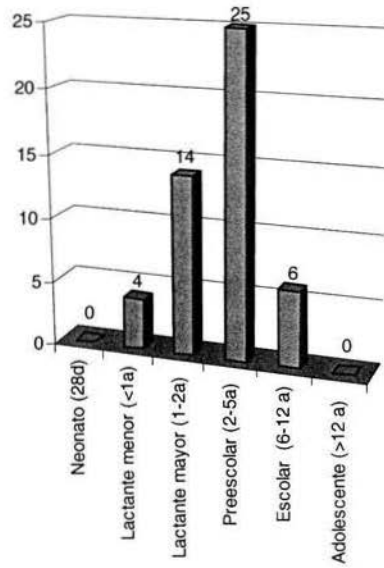
FIGURA 2. Media y límites de 2 a 3 desviaciones estándar para el tamaño de la arteria coronaria descendente anterior izquierda (LAD) [A], arteria coronaria proximal derecha (RCA) [B] y arteria coronaria principal izquierda (LMCA) [C] de acuerdo la superficie corporal en niños menores de 18 años de edad. BSA= superficie corporal.



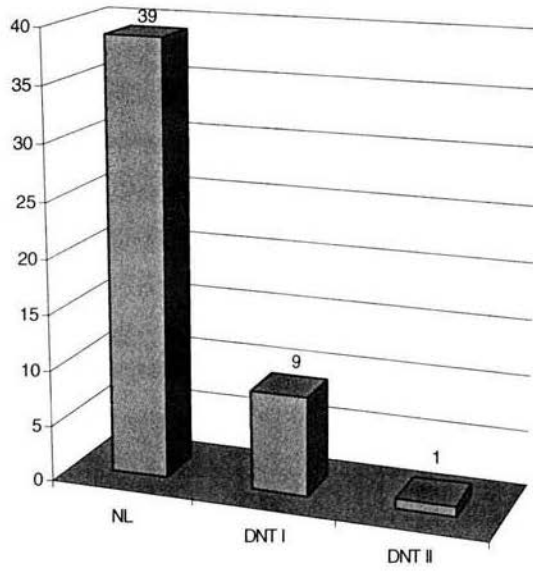
GRAFICA 1
SEXO



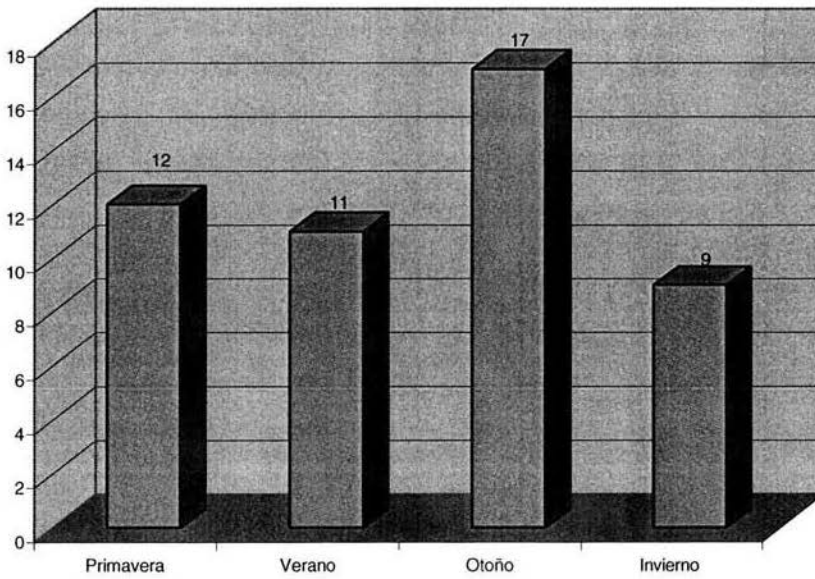
GRAFICA 2
DISTRIBUCION DE EDAD



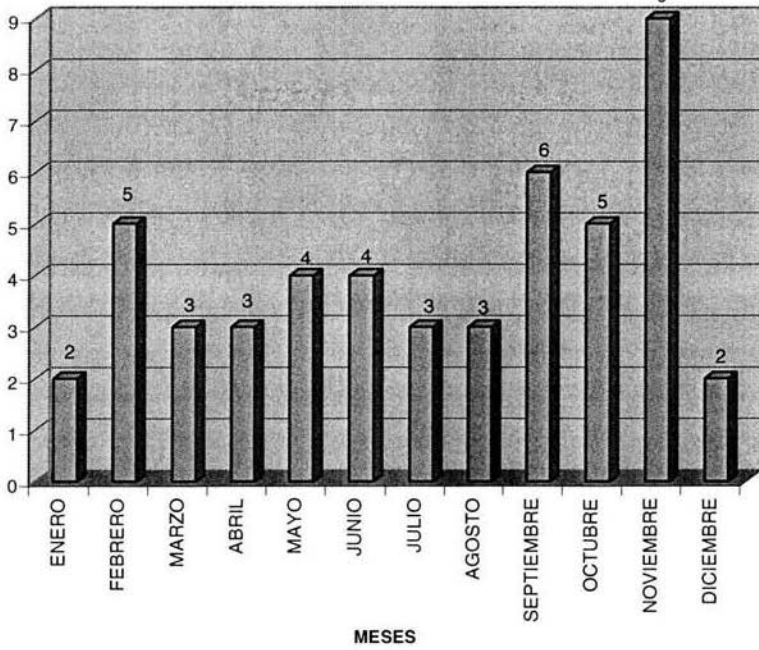
GRAFICA 3
ESTADO NUTRICIONAL



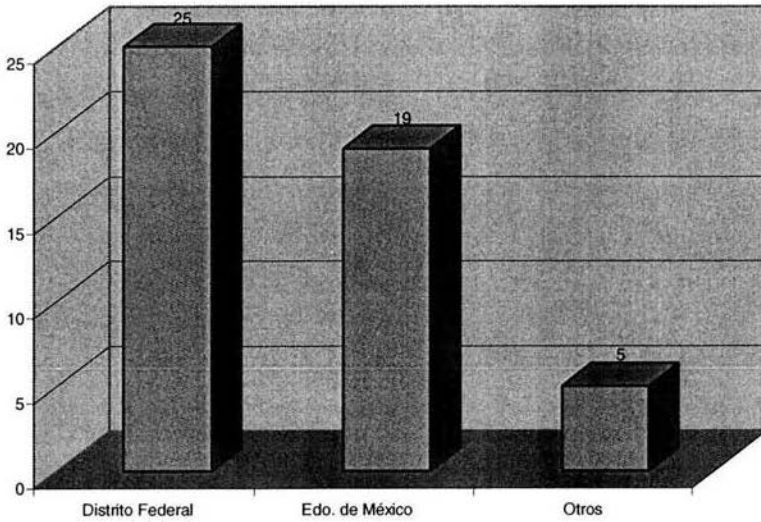
GRAFICA 4
ESTACIONES DEL AÑO



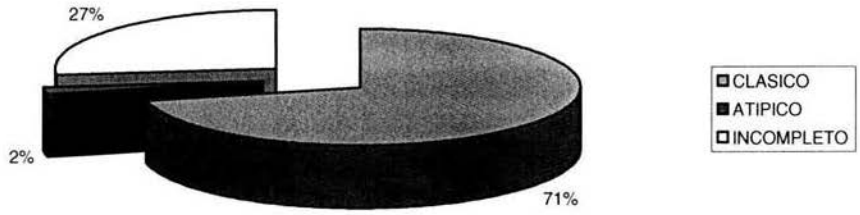
GRAFICA No. 5
DISTRIBUCION DE LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI



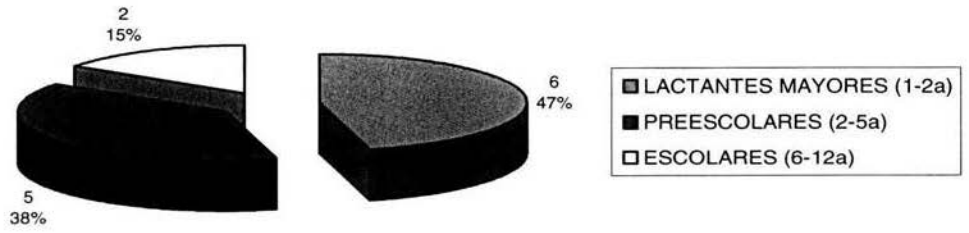
GRAFICA 6
PROCEDENCIA



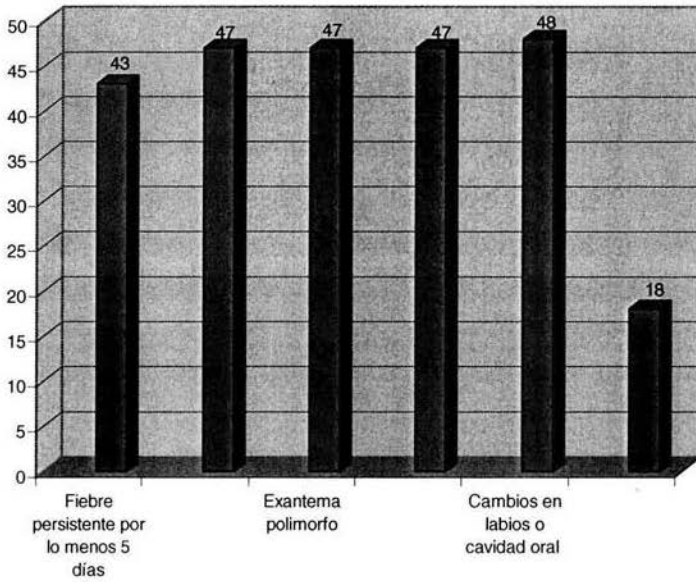
GRAFICA 7
ENFERMEDAD DE KAWASAKI



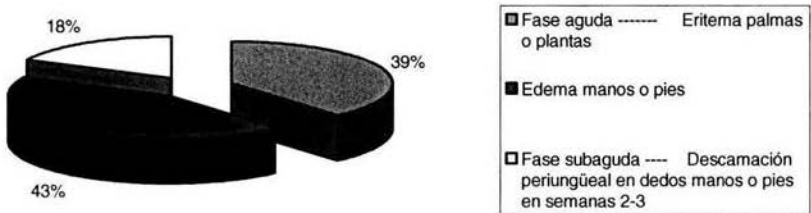
GRAFICA No. 8
DISTRIBUCION POR EDAD DE CASOS DE ENFERMEDAD DE KAWASAKI INCOMPLETA



GRAFICA 9
CRITERIOS CLASICOS

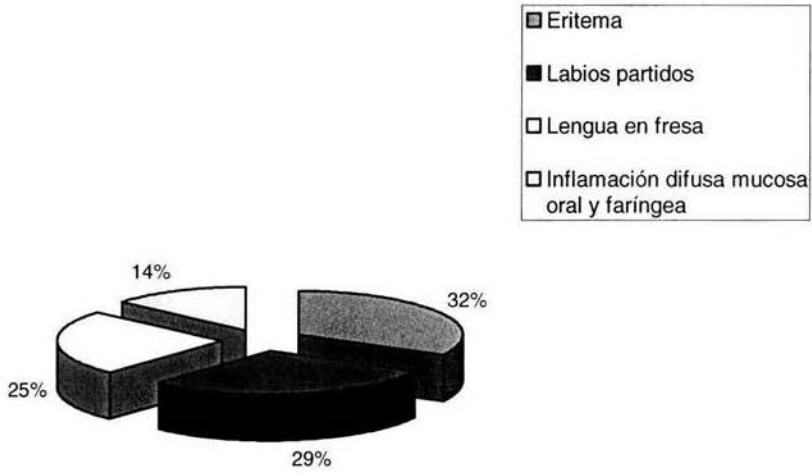


GRAFICA 10
CAMBIOS EN EXTREMIDADES



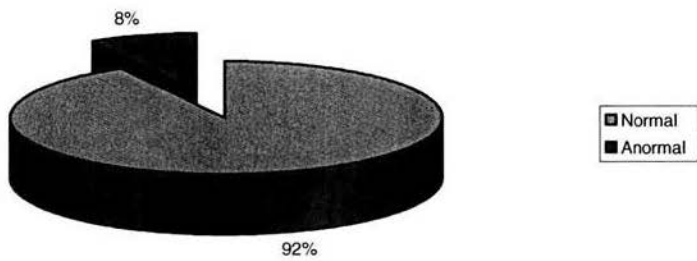
GRAFICA 11

CAMBIOS EN LABIOS O CAVIDAD ORAL



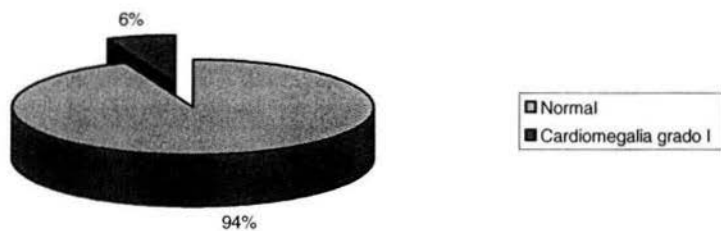
GRAFICA 12

EXPLORACION FISICA



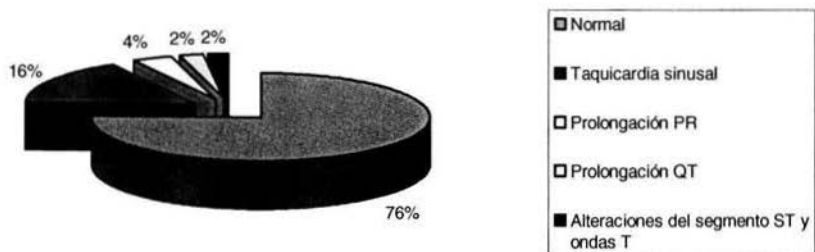
GRAFICA 13

RADIOGRAFIA DE TORAX



GRAFICA 14

ELECTROCARDIOGRAMA

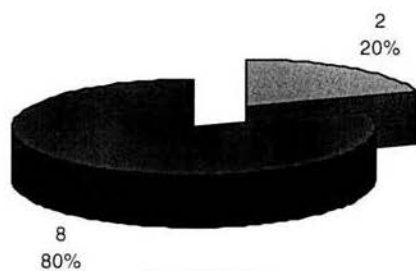


GRAFICA 15

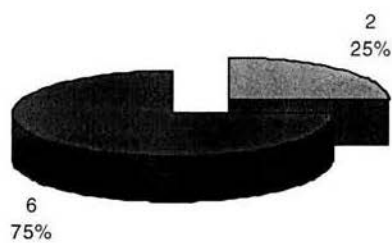
PERSISTENCIA Y REMISION DE ANEURISMAS EN RELACION A ESTADIOS ADMINISTRACION DE IGIV

ESTADIO 1

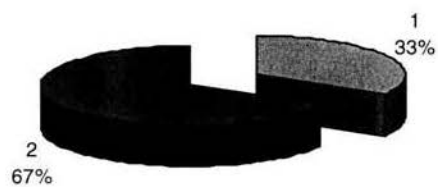
■ PERSISTENCIA ■ REMISION



ESTADIO 2



ESTADIO 3



ANEXO 1. Hoja de recolección de datos

FOLIO: _____

**HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
DR. FEDERICO GOMEZ
ENFERMEDAD DE KAWASAKI**

NOMBRE: _____

REGISTRO: _____

SEXO:

Femenino ----- () Masculino ----- ()

EDAD: ____ a ____ m ____ d | **PESO:** ____ kg **TALLA:** ____ cm

Neonato (28d)----- () Lactante menor (<1a)---- () Déficit ____ %

Lactante mayor (1-2a)----- () Preescolar (2-5a)----- () NL ----- () DNT I ---

- ()

Escolar (6-12 a) ----- () Adolescente (>12 a) ---- () DNT II --- () DNT III---

()

FECHA INGRESO: ____/____/____ **FECHA DE EGRESO:** ____/____/____ **DIAS HOSP:** ____

FECHA DIAGNOSTICO: ____/____/____

Primavera --- () Verano --- () Otoño --- () Invierno --- ()

[21 Mar-20 Jun] [21 Jun-21 Sep] [22 Sep-20 Dic] [21 Dic-20 Mar]

PROCEDENCIA

Distrito Federal () Edo. de México () Otros ---- () _____

CRITERIOS CLASICOS

1. Fiebre persistente por lo menos 5 días ----- () _____ °C

2. Cambios en extremidades ----- ()

a) Fase aguda ----- Eritema palmas o plantas---- ()

Edema manos o pies ----- ()

b) Fase subaguda ---- Descamación periungüéal --- ()

en dedos manos o pies en semanas 2-3

3. Exantema polimorfo----- () Tipo: _____

4. Conjuntivitis bulbar bilateral no exudativa----- () Tipo: _____

5. Cambios en labios o cavidad oral ----- ()

Eritema ----- ()

Labios partidos ----- ()

Lengua en fresa ----- ()

Inflamación difusa mucosa

oral y faríngea ----- ()

6. Linfadenopatía cervical (>1.5 cm) usualmente

unilateral ----- ()

ALTERACIONES CARDIOVASCULARES

1. Insuficiencia cardiaca----- ()

2. Miocarditis ----- ()

3. Fenómeno de Raynaud ----- ()

4. Anormalidades coronarias ----- ()

a. < 5 mm ----- ()

b. 5-8 mm ----- ()

c. > 8 mm ----- ()

5. Pericarditis ----- ()

6. Insuficiencia valvular ----- ()
 - a. Mitral ----- () Leve ----- ()
 - b. Tricúspide ---- () Moderada--- ()
 - c. Aórtica ----- () Severa ----- ()
 - d. Pulmonar ---- ()
 7. Gangrena periférica ----- ()
 8. Otros ----- ()
-

ALTERACIONES MUSCULOESQUELETICAS

1. Artritis ----- ()
 2. Artralgias ----- ()
 3. Otros ----- ()
-

ALTERACIONES GASTROINTESTINALES

1. Diarrea ----- ()
 2. Vómito ----- ()
 3. Dolor abdominal----- ()
 4. Disfunción hepática ---- ()
 5. Hidrops vesícula biliar--- () Diámetro _____
 6. Hepatomegalia ----- ()
 7. Esplenomegalia ----- ()
 8. Otros ----- ()
-

ALTERACIONES SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

1. Irritabilidad extrema----- ()
 2. Meningitis aséptica ----- ()
 3. Disminución audición neurosensorial ---- ()
 4. Otros ----- ()
-

ALTERACIONES GENITOURINARIAS

1. Uretritis/meatitis ----- ()
 2. Otros ----- ()
-

OTROS

1. Eritema y/o induración sitio BCG ----- ()
 2. Uveítis anterior leve ----- () OFT ---- ()
 3. Otros ----- ()
-

EXPLORACION FISICA

1. Normal ----- ()
 2. Anormal ----- ()
 - Soplo ----- () Tipo: _____
 - Galope ----- ()
 - Otros ----- ()
-

LABORATORIOS

1. Leucocitosis ----- () _____
 - Neutrofilia --- () _____ %
 - Bandemia----- () _____ %
2. Aumento VSG ---- () _____
3. Aumento PCR ---- () _____
4. Anemia ----- () _____ mg/dl
5. Alteración lípidos--- () Dism. Ch, Dism HDL Dism. APO A1
Ch _____ HDL _____ APOA1 _____

6. Hipoalbuminemia- () _____
 7. Hiponatremia ----- () _____
 8. Trombocitosis después semana 1 ----- () Ing _____ 1ª. Sem _____
 9. Piuria estéril ----- () _____
 10. Disfunción hepática ----- () Aumento TGO, TGP, GGT
TGO _____ TGP _____ GGT _____
 11. Pleocitosis LCR - () _____
 12. Leucocitosis líquido sinovial --- () _____
 13. Coagulación intravascular diseminada con disminución plaquetas --- ()
Fibrinógeno _____ Dímero D _____
Plaquetas _____
 14. Otros ----- () _____
-
-

RADIOGRAFIA DE TORAX

1. Normal ----- ()
 2. Cardiomegalia grado I ----- ()
 3. Cardiomegalia grado II ----- ()
 4. Cardiomegalia grado III ----- ()
 5. Cardiomegalia grado IV ----- ()
 6. Otros ----- ()
-

ELECTROCARDIOGRAMA

1. Normal ----- ()
 2. Taquicardia sinusal ----- ()
 3. Prolongación PR ----- ()
 4. Prolongación QT ----- ()
 5. Alteraciones del segmento ST y onda T ----- ()
 6. Otros ----- ()
-

CORONARIOGRAFIA

1. SI ----- ()
 - a. Normal ----- ()
 - b. Anormal ----- ()

2. NO ----- ()

PERFUSION MIOCARDICA

1. SI ----- ()
 - a. Normal ----- ()
 - b. Anormal ----- ()

2. NO ----- ()

ECOCARDIOGRAMA

1. SEGUIMIENTO COMPLETO (ECO DX, 2ª SEM, 6-8 SEM)
SI ----- () NO ----- ()

**ESTA TESIS NO SALI
DE LA BIBLIOTECA**

2. AL DIAGNOSTICO (PRE-INMUNOGLOBULINA) FECHA: ___/___/___
 SI ----- ()
 a. Normal ----- ()
 b. Anormal ----- () _____
 NO ----- () _____
3. SEGUNDA SEMANA (POSTINMUNOGLOBULINA) _____ d
 SI ----- () FECHA: ___/___/___
 a. Normal ----- ()
 b. Anormal ----- () _____
 NO ----- () _____
4. SEXTA A OCTAVA SEMANA FECHA: ___/___/___
 SI ----- ()
 a. Normal ----- ()
 b. Anormal ----- () _____
 NO ----- () _____

SEGUIMIENTO A LOS:

TRATAMIENTO

1. Aspirina
 a. SI ----- ()
 a.1.a Fase inicio dosis
 Estadio 1 (<10 d) ----- ()
 Estadio 2 (12-28d) ----- ()
 Estadio 3 (29-45d) ----- ()
 Estadio 4 (>50 d) ----- ()
 a.2.a. Dosis 80-100 mgkgd ----- ()
 a.2.b. Otra dosis -----() _____
 b. NO ----- ()
2. Dipiridamol
 a. SI ----- ()
 a.1.a Fase inicio dosis
 Estadio 1 (<10 d) ----- ()
 Estadio 2 (12-28d) ----- ()
 Estadio 3 (29-45d) ----- ()
 Estadio 4 (>50 d) ----- ()
 Dosis: _____
 b. NO ----- ()
3. INMUNOGLOBULINA
 a. SI ----- ()

- a.1.a Fase inicio dosis
 Estadio 1 (<10 d) ----- ()
 Estadio 2 (12-28d) ----- ()
 Estadio 3 (29-45d) ----- ()
 Estadio 4 (>50 d) ----- ()
- a.2.a. Dosis 400 mg/kgdo ----- ()
 1 --- () 2 --- () 3 --- () 4 --- () 5 --- ()
- a.2.b. Dosis 2 gr/kgdo ----- ()
 1 --- () 2 --- () 3 --- ()
- b. NO ----- ()
4. ESTEROIDE
- a. SI ----- ()
- a.1.a Fase inicio dosis
 Estadio 1 (<10 d) ----- ()
 Estadio 2 (12-28d) ----- ()
 Estadio 3 (29-45d) ----- ()
 Estadio 4 (>50 d) ----- ()
- a.2.a. Tipo _____
 a.2.a. Dosis _____
- b. NO ----- ()

FACTORES PRONOSTICOS

1. Masculino ----- () (1)
2. Edad <1ª ----- () (1)
3. Duración fiebre
 - a. >16 d ----- () (2)
 - b. 14-15 d ----- () (1)
 - c. Otros ----- () Duración: _____ d
5. Rebote febril ----- () (2)
6. Exantema ----- () (1)
7. Hb <10 mg/dl ----- () (1)
8. Leucocitosis
 - a. >30,000 ----- () (2)
 - b. 26,000- 30,000-- () (1)
9. VSG
 - a. >101 mm/hr----- () (2)
 - b. 60-100 mm/hr--- () (1)
10. PCR o VSG anormal >1 m ----- () (2)
11. Rebote PCR o VSG ----- () (2)
12. Cardiomegalia ----- () (1)
13. Arritmia ----- () (1)
14. Q/R anormal II, III, AVF ----- () (2)
15. Infarto miocárdico ----- () (2)
16. Recaída ----- () (1)

PUNTOS _____

- | | | |
|-------------------------|-----|------------|
| 1. 0-5 puntos ----- () | 6% | aneurismas |
| 2. 5-8 puntos ----- () | 27% | aneurismas |
| 3. Más 8 puntos --- () | 44% | aneurismas |

ALTERACION CORONARIA

SI ----- () NO ----- ()

HARADA SCORE (dentro primeros 9 días inicio enfermedad)

- 1. Leucocitos $>12,000/\text{mm}^3$ ----- ()
- 2. Plaquetas $<350,000/\text{mm}^3$ ----- ()
- 3. PCR $>3+$ ----- ()
- 4. Hto $< 35\%$ ----- () _____%
- 5. Albúmina $<3.5 \text{ gr/dl}$ ----- ()
- 6. Edad $< \text{o igual } 12 \text{ meses}$ ----- ()
- 7. Sexo masculino ----- ()

Cuatro criterios:
SI --- () NO --- ()
Inmunoglobulina:
SI --- () NO --- ()

MORTALIDAD

- 1. SI ----- ()
 - 1.a.1 Causa: _____

 - 1.a.2. Estadio Estadio 1 ($<10 \text{ d}$) ----- ()
 Estadio 2 ($12-28\text{d}$) ----- ()
 Estadio 3 ($29-45\text{d}$) ----- ()
 Estadio 4 ($>50 \text{ d}$) ----- ()

2. NO ----- ()

ND= NO DISPONIBLE

/DR. DANIEL RAMIREZ BOUCHAN

REFERENCIAS

1. Kawasaki T. Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children [in Japanese]. *Arerugi*. 1967;16:178.
2. Kato H, Sugimura T, Akagi T, et al. Long-term consequences of Kawasaki disease. A 10- to 21-year follow-up study of 594 patients. *Circulation*. 1996;94:1379–1385.
3. Dajani AS, Taubert KA, Gerber MA, et al. Diagnosis and therapy of Kawasaki disease in children. *Circulation*. 1993;87:1776–1780
4. Burns JC, Kushner HI, Bastian JF, et al. Kawasaki disease: a brief history. *Pediatrics*. 2000;106(2). Available at: www.pediatrics.org/cgi/content/full/106/2/e27.
5. Yanagawa H, Nakamura Y, Yashiro M, et al. Incidence survey of Kawasaki disease in 1997 and 1998 in Japan. *Pediatrics*. 2001;107(3). Available at: www.pediatrics.org/cgi/content/full/107/3/e33
6. Holman RC, Curns AT, Belay ED, et al. Kawasaki syndrome hospitalizations in the United States, 1997 and 2000. *Pediatrics*. 2003;112:495–501.
7. Yanagawa H, Nakamura Y, Yashiro M, et al. Results of the nationwide epidemiologic survey of Kawasaki disease in 1995 and 1996 in Japan. *Pediatrics*. 1998;102(6). Available at: www.pediatrics.org/cgi/content/full/102/6/e65.
8. Fujita Y, Nakamura Y, Sakata K, et al. Kawasaki disease in families. *Pediatrics*. 1989;84:666–669.
9. Uehara R, Yashiro M, Nakamura Y, et al. Kawasaki disease in parents and children. *Acta Paediatr*. 2003;92:694–697
10. Rauch AM, Glode MP, Wiggins JW Jr, et al. Outbreak of Kawasaki syndrome in Denver, Colorado: association with rug and carpet cleaning. *Pediatrics*. 1991;87:663–669
11. Chang RK. Hospitalizations for Kawasaki disease among children in the United States, 1988–1997. *Pediatrics*. 2002;109(6). Available at: www.pediatrics.org/cgi/content/full/109/6/e87.
12. Burns JC, Glode MP, Clarke SH, et al. Coagulopathy and platelet activation in Kawasaki syndrome: identification of patients at high risk for development of artery aneurysms. *J Pediatr* 1984;105:206–211.

13. Yamashiro Y, Nagata S, Oguchi S, et al. Selective increase of V α 2+ T cells in the small intestinal mucosa in Kawasaki disease. *Pediatr Res*. 1996 ;39:264–266.
14. Rowley AH, Shulman ST, Spike BT, et al. Oligoclonal IgA response in the vascular wall in acute Kawasaki disease. *J Immunol*. 2001;166:1334–1343.
15. Takeshita S, Tokutomi T, Kawase H, et al. Elevated serum levels of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol*. 2001;125:340–344.
16. Yasukawa K, Terai M, Shulman ST, et al. Systemic production of vascular endothelial growth factor and fms-like tyrosine kinase-1 receptor in acute Kawasaki disease. *Circulation*. 2002;105:766–769.
17. Naoe S, Takahashi K, Masuda H, et al. Kawasaki disease. With particular emphasis on arterial lesions. *Acta Pathol Jpn*. 1991;41:785–797.
18. Kurashige M, Naoe S, Masuda H, et al. A morphological study of the digestive tract in Kawasaki disease: 31 autopsies [in Japanese]. *Myakkangaku*. 1984;24:407–418.
19. Suddleson EA, Reid B, Woolley MM, et al. Hydrops of the gallbladder associated with Kawasaki syndrome. *J Pediatr Surg*. 1987;22:956–959.
20. Knott PD, Orloff LA, Harris JP, et al. Kawasaki Disease Multicenter Hearing Loss Study Group. Sensorineural hearing loss and Kawasaki disease: a prospective study. *Am J Otolaryngol*. 2001;22:343–348
21. Suddleson EA, Reid B, Woolley MM, Takahashi M. Hydrops of the gallbladder associated with Kawasaki syndrome. *J Pediatr Surg*. 1987;22:956-959
22. Kuniyuki S, Asada M. An ulcerated lesion at the BCG vaccination site during the course of Kawasaki disease. *J Am Acad Dermatol*. 1997;37:303–304
23. Andersson MS, Burns J, Treadwell TA, et al. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein discrepancy and high prevalence of coronary artery abnormalities in Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20:698–702.
24. Newburger JW, Burns JC, Beiser AS, et al. Altered lipid profile after Kawasaki syndrome. *Circulation*. 1991;84:625–63.
25. Burns JC, Mason WH, Glode MP, et al. Clinical and epidemiologic characteristics of patients referred for evaluation of possible Kawasaki disease. United States Multicenter Kawasaki Disease Study Group. *J Pediatr*. 1991;118:680–686

26. Dengler LD, Capparelli EV, Bastian JF, et al. Cerebrospinal fluid profile in patients with acute Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:478–481.
27. Kim M, Kim K. Elevation of cardiac troponin I in the acute stage of Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol*. 1999;20:184–188.
28. Koren G, Lavi S, Rose V, et al. Kawasaki disease: review of risk factors for coronary aneurysms. *J Pediatr*. 1986;108:388–392.
29. Beiser AS, Takahashi M, Baker AL, et al. A predictive instrument for coronary artery aneurysms in Kawasaki disease. United States Multicenter Kawasaki Disease Study Group. *Am J Cardiol*. 1998;81:1116–1120
30. Witt MT, Minich LL, Bohnsack JF, et al. Kawasaki disease: more patients are being diagnosed who do not meet American Heart Association criteria. *Pediatrics*. 1999;104(1). Available at: www.pediatrics.org/cgi/content/full/104/1/e10
31. Kurotobi S, Nagai T, Kawakami N, et al. Coronary diameter in normal infants, children and patients with Kawasaki disease. *Pediatr Int*. 2002;44:1–4.
32. Newburger J, Takahashi M, Gerber MA, et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Statement for Health Professionals From the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Pediatrics* 2004;114:1708-1733.
33. Research Committee on Kawasaki Disease. *Report of Subcommittee on Standardization of Diagnostic Criteria and Reporting of Coronary Artery Lesions in Kawasaki Disease*. Tokyo, Japan: Ministry of Health and Welfare; 1984
34. Kondo C, Hiroe M, Nakanishi T, et al. . Detection of coronary artery stenosis in children with Kawasaki disease. *Circulation*. 1989;80:615–624
35. Suzuki A, Kamiya T, Kuwahara N, et al. Coronary arterial lesions of Kawasaki disease: cardiac catheterization findings of 1100 cases. *Pediatr Cardiol*. 1986;7:3–9
36. Durongpisitkul K, Gururaj VJ, Park JM, et al. The prevention of coronary artery aneurysm in Kawasaki disease: a meta-analysis on the efficacy of aspirin and immunoglobulin treatment. *Pediatrics*. 1995;96:1057–1061
37. 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;131:888–893.

38. Marasini M, Pongiglione G, Gazzolo D, et al. Late intravenous gamma globulin treatment in infants and children with Kawasaki disease and coronary artery abnormalities. *Am J Cardiol.* 1991;68:796–797
39. Shulman ST. Is there a role for corticosteroids in Kawasaki disease? *J Pediatr.* 2003;142:601–603
40. Furukawa S, Matsubara T, Umezawa Y, et al. Pentoxifylline and intravenous gamma globulin combination therapy for acute Kawasaki disease. *Eur J Pediatr.* 1994;153:663–667.
41. Wallace CA, French JW, Kahn SJ, et al. Initial intravenous gammaglobulin treatment failure in Kawasaki disease. *Pediatrics* 2000;105(6). Available at: www.pediatrics.org/cgi/content/full/105/6/e78.
42. Takagi N, Kihara M, Yamaguchi S, et al. Plasma exchange in Kawasaki disease. *Lancet.* 1995;346:1307
43. Zaitso M, Hamasaki Y, Tashiro K, et al. Ulinastatin, an elastase inhibitor, inhibits the increased mRNA expression of prostaglandin H2 synthase-type 2 in Kawasaki disease. *J Infect Dis.* 2000;181:1101–1109.
44. Williams RV, Wilke VM, Tani LY, et al. Does abciximab enhance regression of coronary aneurysms resulting from Kawasaki disease? *Pediatrics.* 2002;109(1). Available at: www.pediatrics.org/cgi/content/full/109/1/e4.
45. Kitamura S, Kameda Y, Seki T, et al. Long-term outcome of myocardial revascularization in patients with Kawasaki coronary artery disease. A multicenter cooperative study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994;107: 663–674.
46. Ishii M, Ueno T, Akagi T, et al. Guidelines for catheter intervention in coronary artery lesion in Kawasaki disease. *Pediatr Int.* 2001;43:558–562.
47. Checchia PA, Pahl E, Shaddy RE, et al. Cardiac transplantation for Kawasaki disease. *Pediatrics.* 1997;100:695–699.
48. Takahashi M, Mason W, Lewis AB. Regression of coronary aneurysms in patients with Kawasaki syndrome. *Circulation.* 1987;75:387–394.
49. Kato H, Ichinose E, Kawasaki T. Myocardial infarction in Kawasaki disease: clinical analyses in 195 cases. *J Pediatr.* 1986;108:923–927
50. Burns JC. University of California, San Diego. Kawasaki Disease Program. www.pediatrics.ucsd.edu/divisions/Immunology-Allergy/outline.asp