



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL STAR MEDICA INFANTIL PRIVADO

**ALTERACIONES MÁS FRECUENTES DE LABORATORIO Y
GABINETE EN NIÑOS CON ENFERMEDAD DE KAWASAKI DEL
HOSPITAL STAR MEDICA INFANTIL PRIVADO**

T E S I S:

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

P R E S E N T A

RAQUEL DEL SOCORRO ACEVEDO PÉREZ

ASESOR DE TESIS:

Dra. Patricia Saltigeral Simental





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.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL STAR MÉDICA INFANTIL PRIVADO**

**ALTERACIONES MÁS FRECUENTES DE LABORATORIO Y
GABINETE EN NIÑOS CON ENFERMEDAD DE KAWASAKI DEL
HOSPITAL STAR MEDICA INFANTIL PRIVADO**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN

PEDIATRÍA

PRESENTA:

DRA. RAQUEL DEL SOCORRO ACEVEDO PÉREZ.

ASESOR DE TESIS

DRA. Patricia Saltigeral Simental

AUTORIZACIONES:

Dr. Carlos García Hernández
DIRECTOR MÉDICO
HOSPITAL STAR MÉDICA INFANTIL PRIVADO

Dr. Antonio Lavallo Villalobos
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL STAR MÉDICA INFANTIL PRIVADO

Dra. Patricia Saltigeral Simental
INFECTOLOGA PEDIATRA DEL INP

COMITÉ TUTORIAL ESTADÍSTICA E INVESTIGACIÓN.

M. en C Diana Mercedes Soriano Becerril

M. en C. Pedro Manuel Acosta Granado

AGRADECIMIENTO

A Dios por todas las bendiciones que me ha dado, Gracias a mis H.E. por la luz que me guía día a día en cada paso que doy.

A mis padres, hermanos y tíos por impulsarme a superarme cada día como profesionalista y como ser humano.

A la Dra. Patricia Saltigeral Simental por ser mi modelo a seguir en Pediatría e Infectología y por contribuir en mi formación.

A todos mis amigos muy en especial a Karina Gonzalez. Con mucho cariño Para Rachel y Orlando (Q. E. P. D.) por los buenos recuerdos que conservare.

A los maestros Diana y Pedro por su paciencia, dedicación y confianza en mí para este trabajo, por las horas de trabajo dedicadas.

Gracias, gracias, gracias.

Resumen:

La enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis aguda de etiología desconocida, algunos autores postulan que puede haber relación de un agente infeccioso sin embargo a la fecha no se ha determinado alguno, ni sus factores predisponentes. Afecta principalmente a niños pequeños, el diagnóstico es principalmente clínico, puede ser autolimitado o tener como complicación la formación de aneurismas, lo que indudablemente compromete la vida del paciente. El tratamiento con inmunoglobulina intravenosa ha disminuido la prevalencia de la dilatación coronaria.

El objetivo fue identificar las alteraciones más frecuentes de laboratorio y gabinete, así como las alteraciones cardíacas encontradas en pacientes con diagnóstico de EK.

En esta revisión se analizaron los siguientes datos: edad, sexo, presentación completa o incompleta, fiebre, hiperemia conjuntival, exantema, presencia o no de lesiones faríngeas, aspecto de la lengua, presencia de descamación de piel, adenomegalias, complicaciones y los siguientes parámetros de laboratorio: proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular, biometría hemática, hemoglobina, hematocrito, diferencial de serie blanca, cuenta de plaquetas, examen general de orina, urocultivo, cultivo de exudado faríngeo, radiografía de tórax, ecocardiograma, administración de gamaglobulina, Acido acetilsalicílico y metilprednisolona.

Se utilizó estadística descriptiva, calculando medidas de tendencia central y dispersión (frecuencia, proporciones y porcentajes).

Resultados: 23 fueron femeninos y 32 masculinos, la mediana de edad fue de 1 año, la duración de la fiebre fue de 5 días con una mediana de 39 °C, predominó el exantema en tronco y extremidades, los hallazgos de laboratorio más constantes fueron la leucocitosis, elevación de VSG Y PCR, 3 pacientes presentaron derrame y 1 paciente dilatación coronaria.

Conclusión: la forma completa fue la más frecuente en los pacientes, la edad de mayor predominio fue en menores de 2 años, la elevación de VSG Y PCR, se presentó con mayor frecuencia en pacientes con forma completa de Enfermedad de Kawasaki, la elevación de VSG Y PCR estuvo relacionada en pacientes con complicaciones coronarias.

ÍNDICE:

Marco Teórico	1
Planteamiento del problema.....	12
Justificación.....	13
Pregunta de investigación	14
Objetivo general	14
Hipótesis.....	15
Tipo de estudio.....	16
Población de estudio	16
Criterios de inclusión	16
Criterios de exclusión	16
Variables independientes	16
Variables dependientes.....	16
Análisis estadístico	16
Metodología.....	17
Resultados	19
Discusión.....	22
Conclusión.....	24
Bibliografía	25

MARCO TEÓRICO:

La Enfermedad de Kawasaki es un padecimiento agudo autolimitado que se caracteriza por la presencia de fiebre y manifestaciones clínicas asociadas con vasculitis generalizada. Afecta principalmente a menores de 5 años. Actualmente es la primera causa de cardiopatía adquirida en los países industrializados.^{1, 2, 3}

Es una vasculitis de etiología aún desconocida que se caracteriza por fiebre, exantema y afección mucocutánea; afecta vasos sanguíneos de mediano calibre y su principal complicación es la formación de aneurismas de las arterias coronarias en un 20 a 25%; la muerte súbita puede ser el resultado de infarto del miocardio, de miocarditis o de ruptura de un aneurisma, por lo que se reconoce como una causa importante de morbimortalidad en niños durante la fase aguda de la enfermedad. Las secuelas cardiacas de esta patología se pueden agudizar en las etapas de adolescente o adulto, ya que hay reportes de formación de aneurismas, infarto al miocardio o muerte súbita en personas con antecedentes de haber cursado con Enfermedad de Kawasaki en la infancia.^{1, 2, 4, 6, 8, 9, 10, 11}

Los primeros casos fueron descritos en 1967 por Tomisaku Kawasaki, en Japón, a quien se le deben los primeros 50 casos descritos entre 1961 y 1967. Inicialmente se le conocía como síndrome febril agudo linfadenomucocutáneo. La enfermedad se consideraba benigna hasta 1971, cuando se publicaron los primeros casos de muerte en cuya autopsia se observaron oclusión trombótica completa y aneurismas de arterias coronarias con infarto del miocardio.^{1, 2, 12, 13}

Es más frecuente en niños pequeños, el 80% son menores de 4 años y el 50% son menores de 2 años. Es rara en niños menores de 3 meses y en mayores de 8 años, pero en éstos el diagnóstico se retrasa y puede ocurrir afectación coronaria grave. Es más frecuente en niños que en niñas, con una relación de 1.5:1. El mayor número de casos se reporta en poblaciones asiáticas; en Japón la incidencia es de 150 en 100,000 niños, publicándose en este país un total de 116 848 casos, con mayor incidencia en niños de 6 a 12 meses; en la historia de este país se tienen registradas las 3 epidemias más grandes de EK; la primera en 1979, la segunda en 1982, con 15 000 casos, y la tercera en 1985, con 12 500 casos. En Corea la incidencia varía entre 50 y 100 casos por 100,000 niños menores de 5 años siendo el segundo país con más reportes de EK. En los Estados Unidos de Norteamérica el Centro de Control y Prevención de Enfermedades notificó 2126 casos confirmados, con un promedio de 220 casos por año y una incidencia anual de 1.1 casos /100 000 niños menores de 5 años de edad, la incidencia pico se presenta entre 13 y 24 meses de edad, con base a estudios epidemiológicos se ha considerado que entre 4000 y 8000 niños son afectados cada año en los Estados Unidos, con un mayor número de casos

registrados entre los meses de invierno y primavera, así como en climas templados.

En Europa el pico de incidencia por edad es entre los 18 y 24 meses, con una proporción de 5 a 10 casos por 100.000 niños, con una prevalencia mayor en personas de nivel socioeconómico medio alto. En México el primer caso que se reportó fue en 1966. En 1991 se publicaron 16 casos cuyas edades estuvieron comprendidas entre los 5 meses y 11 años con un promedio de 3 años y una relación masculino femenino de 4.3:1. En estos pacientes, 12 desarrollaron alteraciones coronarias y se presentaron 2 fallecimientos.

Este síndrome afecta a niños de diferentes nacionalidades; con un riesgo mayor en los asiáticos. En este grupo, la tasa de incidencia por raza muestra que los niños japoneses y coreanos tienen una incidencia anual de 40 a 150 casos por 100.000 niños menores de 5 años. Mientras que la raza caucásica muestra una tasa de 6 a 10 casos por 100.000 menores de 5 años. En afroestadounidenses de 1.5 en 100.000, en europeos e hispanos, de menos de 11.1 en 100.000, en blancos 9.1 de 100.000, en australianos 3.7 en 100 000, en niños chinos, filipinos y polinesios se han encontrado tasas medias, teniendo un promedio de hospitalizaciones en el 2000 de 4248 con una media de edad de 2 años. ^{1, 2, 6, 14}

Los índices más altos en niños japoneses incrementan la posibilidad de una recaída hasta en un 3%, la presentación en hermanos gemelos es de 13%, con recaídas en un 2%. Los niños afectados en el Japón tienen antecedentes familiares positivos a este padecimiento en 1% y en este país el índice de mortalidad es de 0.08%.

Hasta el momento se desconoce el agente causal y los factores predisponentes, por tal motivo no se ha determinado la fisiopatogenia de EK. Se sospecha la posibilidad de un agente infeccioso, pues así lo sugiere su comportamiento estacional, la distribución en áreas geográficas específicas en un momento dado, la aparición de epidemias con epicentro claro, su pico de presentación por edad, la similitud clínica con enfermedades exantemáticas, el curso clínico autolimitado y el inicio súbito con inflamación de la orofaringe y adenitis que podría ser la puerta de entrada. Otras posibles causas son la exposición a shampoo de alfombras, exposición a mascotas, agentes biológicos, pesticidas o exposición a metales que se encuentran en el medio ambiente; sin embargo estos últimos no se han logrado documentar. ^{1,6}

Son muchos los agentes infecciosos que se han postulado, como: *Staphylococcus aureus*, *Propionibacterium acnes*, *Streptococcus mitis*, virus herpes tipo 6 y 7, virus de Epstein Barr, *Leptospira spp*, *Streptococcus* alfa hemolítico, coronavirus,

ricketsias y *Streptococcus pyogenes*, también se ha implicado la participación de superantígenos que tengan participación en la fisiopatogenia, principalmente relacionados con una clona de la toxina 1 de *S. aureus*, la liberación de los niveles de factor de necrosis tumoral alfa, interleucina 1, interferon gama e interleucina 6. Se ha detectado la presencia de coronavirus humano New Haven en las secreciones respiratorias de pacientes con EK, por lo que también se ha propuesto a este virus como agente causal.^{1, 3, 13}

Se ha planteado la posibilidad de que el grupo de edad menor de un año sea menos susceptible ya que se encontrarían protegidos debido al paso de anticuerpos transplacentarios que confieren cierta inmunidad. Otra hipótesis controversial es la que relaciona la presentación de la enfermedad con un antígeno tóxico bacteriano, ya que en estudios de ciertas familias cuentan con receptores VB2 y VB8 de células T. Otros estudios proponen la existencia de un anticuerpo oligoclonal responsable de esta respuesta inflamatoria. Se ha encontrado un antígeno presente en el epitelio respiratorio y en los macrófagos de niños con EK, esto junto con células plasmáticas productoras de IgA en el tejido peribronquial es muy sugestivo de un agente infeccioso que ingresa a través del tracto respiratorio y es procesado por los macrófagos. Otra hipótesis es la presencia de un factor de crecimiento del endotelio vascular, el cual estaría estrechamente relacionado con edema en manos y pies, además de hipoalbuminemia. Recientemente se postula un factor de crecimiento endotelial que en un inicio favorece el aumento de la permeabilidad vascular (VEGF).^{1, 13, 14, 15}

La fisiopatología está dada por la vasculitis que afecta vasos de mediano calibre con predilección por las arterias coronarias. El examen histopatológico revela edema e infiltración de las células inflamatorias del endotelio y músculo liso de la pared vascular inicialmente por polimorfonucleares, se ha observado también aumento de IgA. La reacción inflamatoria del vaso hace que éste pierda su integridad estructural y se debilite, produciendo dilatación y aneurisma. Se postula que todo el daño endotelial activa una cascada de citocinas, de las cuales la primera en activarse es la CD8, células T, seguido de monocitos, macrófagos, los cuales también son un factor de lesión vascular. No se comprende del todo la patogenia de los cambios vasculares. En resumen, los cambios más importantes están en los linfocitos T, con una disminución de los CD8, lo cual causa estimulación de las células B y producción de las inmunoglobulinas, otra línea es la activación de la cascada de ácido araquidónico y aumento durante la fase aguda de citocinas como la IL-1, IL-6, IL-8, interferon gama, y factor de necrosis tumoral. Se ha informado de la producción de autoanticuerpos dirigidos contra antígenos, las biopsias de vasos sanguíneos han revelado la presencia de IL-1, IL-

2, IFN y FNT junto con linfocitos CD13 y CD4, por lo que se considera activación del sistema monocito macrófagos tanto a nivel sistémico como local de los vasos sanguíneos.

La complicación principal es la formación de aneurismas de las arterias coronarias que se presentan en un 20% en los pacientes no tratados, el infarto del miocardio es la principal causa de muerte, sobre todo si los aneurismas son mayores de 8 mm. Provocando muerte súbita o enfermedad cardíaca isquémica crónica. Se ha documentado también la presencia de aneurismas en arterias como la mesentérica, femoral, iliaca, renal, mostrando como lesión principal daño en la capa media con edema y presencia de neutrófilos, presencia de fibroblastos, con la consecuente remodelación de la arteria cuyo resultado es una estenosis. Además de las alteraciones cardíacas, la enfermedad puede tener manifestaciones gastrointestinales, se han realizado estudios a nivel de las células de los enterocitos, en los cuales se han reportado como hallazgos HLA-DR, CD3, lo cual condiciona cambios inflamatorios a nivel de la musculatura vascular gástrica que se traducen clínicamente como edema y dolor. Otras áreas afectadas son músculos esqueléticos, neurológicas, pulmonares y oculares.^{11, 12, 13, 16}

Los vasos que se afectan son los de mediano calibre, con predilección de las arterias coronarias. La lesión provoca destrucción de la lámina elástica interna lo que condiciona que el vaso pierda su integridad estructural y se debilite produciendo una dilatación y aneurisma, se puede formar también un trombo en el lumen y obstruir el flujo sanguíneo. En los vasos más afectados se desarrolla necrosis de las células del músculo liso, en la fase de convalecencia las lesiones se vuelven fibróticas, con una proliferación de la íntima, lo cual produce estenosis del vaso.¹⁷

Durante los primeros 10 días de la enfermedad hay un infiltrado inflamatorio en la vasa vasorum de las arterias coronarias, junto con infiltración e hipertrofia de la íntima, considerándose en este momento aun sin formación del aneurisma. Hay pancarditis en el sistema de conducción auriculoventricular, el pericardio se encuentra muy inflamado y a menudo se presentan derrames. En esta etapa hay arritmias que pueden llevar a la muerte.^{2, 18}

Después de 10-14 días de fiebre, hay proliferación de polimorfonucleares, la afectación de la adventicia disminuye, sin embargo, prolifera el daño a la media, lo que da como resultado un aneurisma, después de los 40 días hay cicatrización y fibrosis de las lesiones en las coronarias, dependiendo del momento de inicio de la enfermedad aguda, puede haber trombosis, calcificación y estenosis.

Criterios diagnósticos:

La fiebre es el primer dato clínico, generalmente con una duración de 5 días o más, es de inicio súbito y usualmente es elevada, frecuentemente de 40°C o más, y es remitente, con dos o cuatro picos al día, sin tratamiento persiste con un promedio de 12 días. Si ésta se prolonga, se considera un factor de riesgo para enfermedad coronaria. Se piensa que la enfermedad se inicia el primer día de fiebre, aunque puede presentar uno o más datos clínicos, por ejemplo: tos, rinorrea, náuseas, vómito, dolor abdominal; hiperemia conjuntival (se afecta más la conjuntiva bulbar que la palpebral, en forma bilateral; no hay exudado; no hay ulceraciones o edema de la cornea, la hiperemia aparece en la primera semana de la enfermedad, habitualmente se inicia entre el segundo y quinto día y dura una o dos semanas en pacientes que no reciben tratamiento); cambios en los labios y la cavidad oral, la manifestación inicial es un eritema rojo en los labios tipo rojo cereza, que progresa en los siguientes tres días a inflamación con fisuras y sangrado; la lengua se observa roja y edematosa, con prominencia de las papilas dando la apariencia de fresa. Aparece eritema de la mucosa orofaríngea, no hay ulceraciones orales ni linguales, la lengua adquiere una apariencia aframbuesada. Otros datos son el exantema polimorfo que puede adoptar muchas formas, el más común es el maculopapular, que se inicia en el tronco y en las extremidades, en niños pequeños puede estar acentuado en periné, en fase subaguda hay una descamación periungüeal y en extremidades: característico en manos y pies, eritema limitado a las palmas y plantas, es muy evidente la descamación de los dedos de las manos y pies, abarcando palmas y plantas, se manifiesta en la fase subaguda entre el décimo y el vigésimo día después de iniciada la fiebre. Y finalmente adenopatía mayor de 1.5 cm. de diámetro generalmente unilateral. ^{2, 3, 6, 12, 18, 19}

La EK se presenta en tres fases: La fase febril que dura una a dos semanas, se caracteriza por fiebre, inyección conjuntival, cambios de la mucosa oral, eritema y edema de manos y pies, adenopatía cervical, meningitis aséptica y diarrea, es frecuente la miocarditis, puede haber derrame pericárdico. La fase subaguda empieza cuando la fiebre, el exantema y la linfadenopatía se resuelven, aproximadamente una a dos semanas después del inicio de la fiebre, se observa descamación de los dedos, dura hasta cuatro semanas después del inicio de la fiebre aparece trombocitosis, hay desarrollo de aneurismas de las arterias coronarias. La fase de convalecencia empieza cuando todos los datos clínicos han desaparecido y continua hasta que la velocidad de sedimentación y la proteína C reactiva se normalizan, generalmente seis a ocho semanas después del inicio de la fiebre. ^{2, 6, 18}

El diagnóstico es clínico y se establece en base a los siguientes criterios:

- 1) Fiebre que puede ser de 38 a 40°C, de al menos 5 días de evolución, y 4 de otros 5 criterios principales:
- 2) Hiperemia conjuntival bilateral no exudativa
- 3) Cambios de labios y boca: labios rojos secos y fisurados, eritema de la boca y faringe, lengua “en fresa”.
- 4) Cambios en las extremidades: eritema palmar y plantar, edema de manos, pies y periné.
- 5) Adenopatía cervical mayor de 1.5 cm, unilateral, única, dolorosa

Los casos que no muestran todos los criterios se diagnostican por la presencia de fiebre y menos de cuatro de los criterios descritos anteriormente, pero se acompañan de afectación coronaria, refiriéndose como de Kawasaki incompleto, aunque las guías diagnósticas identifican al paciente que reuniendo los criterios ya descritos, en ocasiones los cambios mucocutáneos y la linfadenopatía se observan con menor frecuencia, pero el riesgo de anomalías coronarias es mayor, por lo que el diagnóstico se debe considerar por fiebre prolongada y algún otro criterio ^{12, 16, 18}

Se han reportado otras manifestaciones adicionales como: irritabilidad, meningitis aséptica; en un 25% de los casos las características del citoquímico de líquido cefalorraquídeo son células de 20/mm³, con 90% de polimorfonucleares, con glucosa y proteínas normales, también se ha reportado encefalopatía y coma, manifestaciones oculares como uveítis, fotofobia, manifestaciones pulmonares: neumonitis intersticial y derrame pleural y manifestaciones urinarias como uretritis en el 50% manifestándose por piuria estéril, y en otros casos artralgias y artritis. Las manifestaciones cardiovasculares están presentes desde la fase aguda pudiendo afectar pericardio, miocardio, válvulas (de éstas la que más se afecta es la mitral, en la que muchas veces se puede percibir un soplo sistólico) y principalmente se afectan arterias coronarias ya que pueden presentar aneurismas, los cuales pueden llegar a medir hasta 8 mm con riesgo de ruptura, estenosis y trombosis. Se puede presentar en los pacientes taquicardia, ritmo de galope y soplo, el cual en ocasiones se relaciona con anemia. Las manifestaciones de artritis o artralgias pueden ocurrir en las primeras semanas de la enfermedad, involucrando pequeñas y grandes articulaciones con predominio en rodillas, cadera, tobillos y codos, que en la mayoría de los casos son unilaterales. El factor reumatoide es negativo. Se pueden presentar alteraciones gastrointestinales como vómito, diarrea, dolor abdominal, algunos pacientes presentan hepatomegalia. En Japón se ha reportado una induración en el sitio de aplicación de la vacuna BCG, siendo este hallazgo poco común en otras partes del mundo. ^{2, 3, 6, 18}

Dado que la etiología del síndrome no se ha demostrado, el diagnóstico es fundamentalmente clínico, existen ciertos datos de laboratorio y gabinete que pueden estar presentes, sin embargo son inespecíficos y no confirman el diagnóstico, en ocasiones se pueden encontrar aumento en: velocidad de sedimentación globular (VSG), proteína C reactiva (PCR) y trombocitosis .^{2, 18}

La elevación de la velocidad de sedimentación globular es frecuente, se encuentra elevada al inicio de la fiebre (40 a 100) y durante 6 a 8 semanas, regresando éstas a su valor normal en la semana 10 posterior a la enfermedad. Otra alteración que se puede presentar es en las plaquetas y PCR. En la primera semana éstas suelen ser normales, aumentar en la segunda semana y alcanzar un pico máximo en la tercera semana, oscilando en una media de 800.000 plaquetas; sin embargo las cifras elevadas no son un indicador selectivo de la enfermedad, leucocitosis con cifra > 15.000 en la primera semana, con predominio de neutrófilos, es frecuente la anemia normocítica normocrómica, ocasionalmente requiere transfusión. La fosfatasa alcalina aumenta más de dos veces su nivel normal, así mismo las bilirrubinas y las transaminasas se pueden encontrar elevadas al doble del límite normal en la primera semana del padecimiento en aproximadamente el 40% de los pacientes. La hipoalbuminemia se considera factor de riesgo para complicación coronaria.

En ocasiones los pacientes pueden cursar con elevación de los niveles de colesterol y lipoproteínas de alta densidad. El examen general de orina muestra piuria estéril en el 60% de los casos, que puede ser un signo sugestivo de uretritis.^{12, 16, 17, 18}

La radiografía de tórax puede mostrar infiltrado reticulogranular, reforzamiento peribronquial o derrame pleural, la silueta cardiaca puede estar crecida, puede haber nódulos pulmonares e infiltrado o bien una radiografía normal en la mayoría de los casos.^{12, 15, 18}

En el electrocardiograma se pueden observar arritmias o trastorno de la repolarización, prolongación del intervalo PR y aunque esto no es específico puede haber depresión a nivel de segmento ST, onda T con aplanamiento o inversión, además de alargamiento del segmento QRS, los pacientes pueden cursar con insuficiencia cardiaca que puede ameritar manejo en terapia intensiva.^{2, 6, 9, 18}

La ecocardiografía detecta derrames pericárdicos, así como dilatación, los aneurismas de las arterias coronarias son detectables entre los días 10-14, se consideran pequeños cuando miden menos de 5 mm, medianos de 6 a 8 mm y gigantes más de 8 mm. Reportes del Ministerio de Salud de Japón indican que un

diámetro interno de la coronaria de 3 mm en niños mayores de 5 años y de más de 4 mm en los menores de 5 años es anormal. También lo son un lumen irregular o un segmento anterior con diámetro 1.5 veces mayor que el previo. Los aneurismas se observan en la porción proximal, el estudio es útil en la primera semana de la enfermedad, sin embargo se recomienda un control en la segunda a tercera semana así como un mes después. La resonancia magnética es un estudio no invasivo que identifica áreas de aneurismas, el cateterismo es un estudio de apoyo para identificar la zona estenótica u ocluida delimitando la extensión, también muestra áreas de dilatación aneurismática en los puntos de bifurcación de las arterias.^{6, 8, 18, 20}

Se han hecho estudios en los cuales se ha detectado un antígeno en el epitelio bronquial y en los macrófagos de pacientes con EK. El anticuerpo monoclonal sintético IgA se encontró unido a un componente citoplasmático sintético no identificado en los macrófagos dentro de las arterias coronarias. El resultado es incierto, pero pudiera estar relacionado con un patógeno respiratorio. De igual forma, durante la fase aguda de la enfermedad se ha reportado un factor de crecimiento endotelial (VEGF) el cual tiene un papel muy importante en la afectación de los vasos y una relación muy estrecha con la hipoalbuminemia que presentan los pacientes. Este factor se ha relacionado estrechamente en pacientes con recaída, ya que se observa aumento al doble del parámetro basal 231+/- 114 pg/ml de dicho factor, lo que condiciona formación de aneurismas. La manera cómo actúa este factor de inflamación se relaciona con hipoxia tisular local a nivel de la *vasa vasorum* de las arterias y tiene un papel importante en la progresión de aneurismas coronarios, el VEGF disminuye la regeneración celular e induce la permeabilidad vascular. Otro parámetro que se ha medido es el peso del paciente que puede tener un aumento de 30 a 50 gr de peso al día con respecto al peso del ingreso, esto en relación con el edema con el que cursan los pacientes, y los hace más susceptibles al desarrollo de aneurismas en comparación con pacientes en los que el peso no se modifica.^{2, 6, 15}

El diagnóstico diferencial se establece con escarlatina, choque tóxico, síndrome de piel escaldada por estafilococo, rubéola, reacción de hipersensibilidad a medicamentos como el síndrome de Stevens-Johnson, fiebre de las montañas rocallosas y enfermedades exantemáticas virales y leptospirosis.^{2, 18}

El objetivo del tratamiento es reducir la inflamación de la pared de las arterias, prevenir aneurismas coronarios y trombosis arterial, los pacientes deben ser hospitalizados para su tratamiento y observación hasta que desaparezca la fiebre y se controle la vasculitis y sus complicaciones. Dentro del tratamiento se incluye la administración de gammaglobulina durante los primeros 10 días de la enfermedad, la dosis es de 2 g/Kg/día en una infusión de 12 horas, el 90% de los

pacientes responden a una sola dosis, el 10% restante no responde adecuadamente por lo que es necesario indicar una segunda dosis. El ácido acetilsalicílico se utiliza al inicio con un efecto antiinflamatorio a dosis de 80 a 100 mg/Kg/día en 4 dosis al día durante 48 a 72 horas sin fiebre y luego un régimen antitrombótico de 3 a 5 mg/Kg./día en una sola dosis, hasta la normalización de la velocidad de sedimentación globular (VSG) y PCR, o realización de ecocardiograma de control en 6 a 8 semanas, se recomienda continuar con la administración por tiempo indefinido si persisten las alteraciones coronarias, ya que se ha observado que este tratamiento reduce las alteraciones coronarias de 20 a 25% a 2 a 4% y de aneurismas a menos del 1% además de mejorar la función ventricular. Cabe señalar que la fiebre se resuelve dentro de 24 a 48 horas del inicio del manejo. Por otro lado, la presencia de fiebre es un indicador de un proceso inflamatorio persistente y un factor de riesgo para desarrollo de enfermedad coronaria. El retratamiento con gammaglobulina se indica en los pacientes que no responden a un tratamiento inicial. La persistencia de fiebre o recurrencia indica que continúa la vasculitis, lo que aumenta el riesgo de desarrollar aneurismas de las coronarias. Esto significa que es muy importante considerar las elevaciones leves de temperatura, ya que indican que la enfermedad no está completamente controlada. Los factores que predicen mayor riesgo de arteriopatía y mal pronóstico son; fiebre de más de 16 días, después de un periodo afebril de más de 48 horas; arritmias; género masculino; menores de un año; plaquetas y albúmina baja. Otros factores que ayudan en la decisión de una segunda dosis de gammaglobulina son PCR >10 mg/ dl, deshidrogenasa láctica de 590 UI/L, hemoglobina <10g/dl, estos parámetros tienen sensibilidad de 84% con un valor predictivo de 55%, por lo tanto podría ser positivo o negativo para identificar a los pacientes que no tendrán una respuesta adecuada a las dosis habituales. En estos casos se recomienda en algunos protocolos usar 3 ó 4 g/dl. Se ha estudiado el efecto favorable de la gammaglobulina durante los primeros 10 días, teniendo como resultado que en este tiempo los pacientes no desarrollaron afectación coronaria, quienes continúan después de 10 días con fiebre y con datos clínicos de la fase aguda tienen riesgo de desarrollar aneurismas y deben recibir una dosis de 2 g/kg. Existen estudios que demuestran que los pacientes que recibieron tratamiento con gammaglobulinas presentan un índice de desarrollo de aneurismas menor a los que no recibieron tratamiento. ^{21, 22, 23, 24}

Durante la fase aguda de la enfermedad hay elevación de citocinas inflamatorias en el torrente sanguíneo, incluyendo interleucinas 6 y 8, al usar la gammaglobulina estas citocinas disminuyen simultáneamente con el proceso inflamatorio, de igual forma se ha observado disminución en el factor de crecimiento endotelial, confirmándose en estudios la elevación de dicho factor en pacientes que no responden a tratamiento con gammaglobulina. Algunos autores han propuesto que

dosis altas de gammaglobulina se correlaciona con éstas sin embargo se han hecho estudios en los cuales se ha corroborado la relación con aumento de la viscosidad plasmática que pueden condicionar tromboembolismo atribuido al aumento de la concentración de IgG en el plasma con alteraciones en el flujo sanguíneo del capilar.^{16, 25, 26, 27}

Un subgrupo de pacientes presenta resistencia al tratamiento con gammaglobulina y tienen riesgo de desarrollar aneurismas en este grupo se recomienda el uso de esteroides como tratamiento de elección por su potente efecto antiinflamatorio y bloqueo de la mayoría de los mecanismos de daño endotelial, se indican tres pulsos de metilprednisolona (30 mg/kg), sin embargo su uso aún es muy controversial. Otra terapéutica propuesta es el uso de anticuerpos monoclonales que inhiben el receptor de la glicoproteína plaquetaria GPIIb/IIIa en la que se ha observado un efecto remodelador vascular que podría ayudar a disminuir el diámetro de los aneurismas; el uso de inmunosupresores como la ciclofosfamida o la ciclosporina en la EK están en evaluación. Se ha usado al metrotexate en pacientes que no responden al tratamiento inicial, a dosis de 10 mg/m²sc por once semanas, el mecanismo antiinflamatorio de este medicamento se basa en la inhibición de la actividad y secreción de sustancias proinflamatorias como la IL-1, IL-6. Otras terapias incluyen pentoxifilina e infliximab, sin embargo aún no se recomienda de manera sistemática.^{16, 28, 29, 30, 31}

La Academia Americana de Cardiología propone la siguiente clasificación y tratamiento de acuerdo a las alteraciones cardíacas que se encuentran en el ecocardiograma:

Nivel 1: las arterias coronarias en el ecocardiograma son normales, en este nivel está indicado el uso de aspirina por 6 a 8 semanas.

Nivel 2: se presenta una dilatación leve en las arterias, la cual remite en 8 semanas. El tratamiento es el mismo del nivel 1.

Nivel 3: presencia de aneurisma de 3 a 6 mm, se indica el uso de aspirina por 8 semanas, no se debe limitar la actividad deportiva en los primeros 10 años de vida y se recomienda control de ecocardiograma anual.

Nivel 4: presencia de aneurismas mayores a 6 mm, aquí se indica la terapia antiplaquetaria por largo tiempo, uso de warfarina o heparina de bajo peso molecular, se deben indicar actividades deportivas de bajo impacto, control de ecocardiograma cada 6 meses.

Nivel 5: igual al nivel 4, sólo que en este nivel se recomienda cirugía cardíaca con aplicaciones de bypass, angioplastía coronaria.^{32, 33, 34}

A pesar de ser un cuadro agudo, la EK puede ser autolimitada y de pronóstico bueno en general. Sin embargo, cuando los pacientes no reciben tratamiento el 20% desarrollan anormalidades coronarias, incluyendo aneurismas coronarios. El porcentaje global de mortalidad es del 0.14%, las pruebas de stress farmacológico o físico pueden ser de ayuda en niños mayores de 10 años, ya que permitirán identificar a pacientes con estenosis, los cuales son candidatos para realizar angiografía, en los pacientes con EK después del tratamiento con gammaglobulinas y dependiendo de la edad las vacunas de virus vivos deberán retrasarse por 11 meses.^{15, 34, 35, 36}

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Identificar cuáles son las alteraciones más frecuentes en las pruebas de laboratorio y gabinete en pacientes con EK atendidas en el Hospital Star Médica Infantil Privado, lo cual es importante como apoyo al diagnóstico, para brindar una atención y tratamiento oportuno, según sea el caso en el momento que se requiera.

JUSTIFICACIÓN:

La EK es una vasculitis que se presenta en lactantes y preescolares con complicaciones importantes a nivel cardiaco, en los pacientes que no recibieron tratamiento con gammaglobulina y ácido acetilsalicílico, es un reto para el médico su identificación y tratamiento oportuno, por lo tanto identificar algunas de las alteraciones de laboratorio y estudios de gabinete en la EK facilitarían el diagnóstico.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿Cuáles son las alteraciones más frecuentes en las pruebas de laboratorio y gabinete en pacientes con EK?

OBJETIVO GENERAL:

Identificar en la EK las alteraciones más frecuentes en laboratorio y gabinete de niños hospitalizados en el Hospital Star Medica Infantil Privado.

HIPÓTESIS:

- 1) Las alteraciones en plaquetas, Proteína c reactiva y velocidad de sedimentación globular son las más frecuentes en la EK.

- 2) En los pacientes con EK las lesiones cardiacas más frecuentes son los aneurismas.

TIPO DE ESTUDIO

Es un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo

POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes del Hospital Star Medica Infantil Privado que cursen con enfermedad de Kawasaki.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Todos los niños menores de 8 años atendidos en el Hospital Star Medica Infantil Privado con diagnóstico de EK, que ingresaron al hospital en periodo de 1997 a 2007.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes de los que no se encuentre expediente clínico completo

Pacientes con otras enfermedades exantemáticas.

VARIABLES INDEPENDIENTES

Enfermedad de Kawasaki

VARIABLES DEPENDIENTES

Plaquetas

Hemoglobina

Velocidad de Sedimentación Globular

Proteína C reactiva

Leucocitos

Examen General de Orina

Ecocardiograma

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

En este estudio se utilizó estadística descriptiva, calculando medidas de tendencia central y dispersión (frecuencia, proporciones y porcentajes).

METODOLOGÍA

A) MUESTRAS

Se analizaron las características de todos los pacientes con diagnóstico de EK que ingresaron al área de hospitalización del Hospital Star Medica Infantil Privado durante el periodo comprendido entre 1997 y 2007.

B) LABORATORIO Y GABINETE

Se consideraron biometría hemática, VSG, PCR, examen general de orina, ecocardiograma.

Para determinar las características de los pacientes ingresados al Hospital Star Medica Infantil Privado con EK, se procedió a la revisión de expedientes, haciendo énfasis en la búsqueda de los siguientes datos:

1. Edad de ingreso
2. Sexo
3. Peso
4. Clasificación del EK; completo o incompleto.
5. Presencia o ausencia de fiebre
6. Temperatura corporal, evolución y duración
7. Presencia o no de conjuntivitis, y tipo de cuadro
8. Presencia o ausencia de exantema; tipo y localización
9. Presencia o no de lesiones faríngeas
10. Aspecto físico de la lengua; aframbuesada o no
11. Dolor articular; ausencia, presencia y localización
12. Descamación de piel ausencia, presencia y localización
13. Signos adicionales como vómito,
14. Adenomegalias, ausencia, presencia, tamaño y localización
15. Complicaciones clínicas
16. Evolución clínica

Para la recopilación de los estudios de gabinete, se revisaron los siguientes;

1. Proteína C reactiva; Determinada sí, no y valor
2. Velocidad de Sedimentación Globular; Determinada sí, no y valor
3. Biometría hemática; Determinada sí, no y valor
4. Hemoglobina
5. Hematocrito
6. Diferencial de serie blanca
7. Cuenta de plaquetas
8. Examen general de orina
9. Lactato deshidrogenasa (LDH)
10. Radiografía de tórax
11. Ecocardiograma
12. Administración de gammaglobulina; si, no y número de dosis
13. Administración de ácido acetilsalicílico; si, no y número de dosis
14. Administración de metilprednisona; si, no y número de dosis

RESULTADOS:

Se estudiaron un total de 55 pacientes, 23 de los cuales eran del sexo femenino (38.2%) y 32 del sexo masculino (61.8%). Figura 1

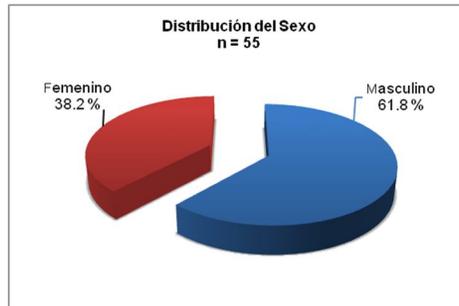


FIGURA 1. Distribución de sexos en los 55 pacientes con EK estudiados.

El rango de edad fue de 4 meses a 8 años, 18 de los pacientes se incluyeron entre el grupo de 1 a 2 años (30.9 %), 15 de los pacientes (27%) fueron mayores de 3 años.

El grupo de menores de un año representó el 20%, el comprendido entre mayores de 2 a 3 años fue de 21.8%. Figura 2

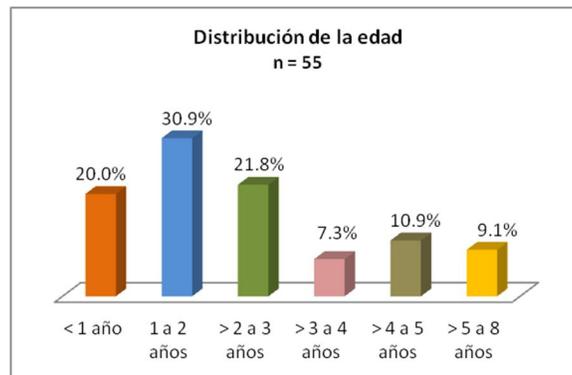


FIGURA 2. Distribución de la edad en 55 pacientes afectados con EK.

De los 55 pacientes, 52 (94.5%) presentaron un cuadro completo de EK. Sólo en 1 caso se presentó una recaída. El peso varío entre 6.5 a 40 kg, el promedio fue de 13.7 kg, con una mediana de 11.8 y una desviación estándar de +/- 6.08.

De los pacientes incluidos 53 presentaron fiebre (96.3%), 2 se reportaron sin fiebre (3.6%), con una mediana de 39 °C. Los días con fiebre variaron de 1 a 16. El 63.6% (35) de los pacientes presentaron más de 5 días con fiebre.

Dentro los problemas oculares, 52 pacientes presentaron hiperemia conjuntival bilateral (94.5%), de este grupo sólo un paciente se reportó con conjuntivitis purulenta, tres de los paciente no presentaron hiperemia conjuntival (5.4%).

El cuadro exantemático se reportó en 50 pacientes (90.9%), fue maculopapular en 39 pacientes (70.9%), 5 pacientes no presentaron exantema.

Clasificando por zonas, el exantema en tórax se presentó en 34 pacientes (66%) seguido de extremidades inferiores con un total de 10 pacientes (20%), en la zona del pañal solo se presentó en el 4% de los pacientes . FIGURA 3.

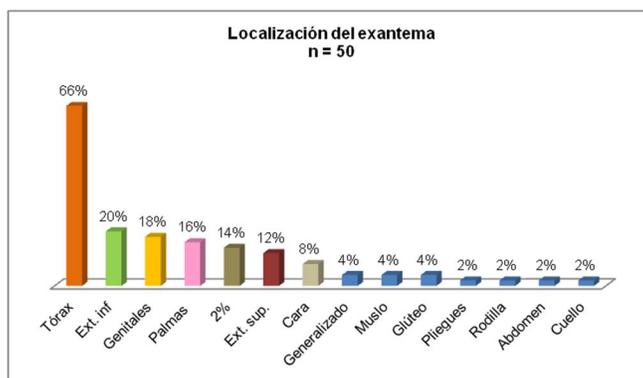


FIGURA 3. Localización del exantema en pacientes con EK.

Se encontró que 39 pacientes reportaron hiperemia faríngea (70.9%), 26 pacientes cursaron con lengua aframbuesada (47.2%). Las adenopatías estuvieron presentes en 41 pacientes (74.5%), 14 no tuvieron adenopatías (25.4%), las adenopatías fueron unilaterales en 33 pacientes (60.4%) y bilaterales en 8 pacientes (14.5%).

De las alteraciones en laboratorio, se encontró que el 50% de los pacientes presentaron leucocitosis, hemoglobina y hematocrito normales en todos los pacientes, las plaquetas se clasificaron por grupos como se puede apreciar en la FIGURA 4.

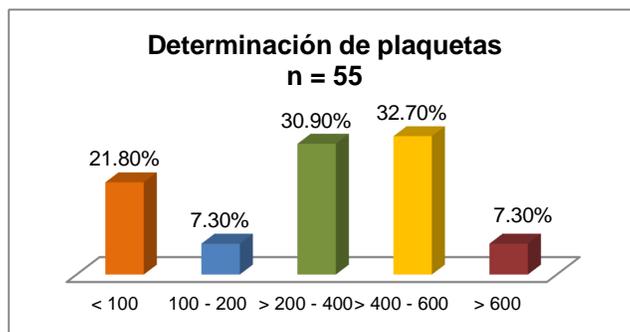


FIGURA 4. Cuenta plaquetaria en los 55 pacientes con EK estudiados.

Respecto a los reactantes de fase aguda 41.8% de los pacientes tuvieron una PCR mayor a 6 mg/dl y el 58.2 menor a 1mg/dl, 60% de los pacientes tuvieron una VSG mayor a 10 mm/h. FIGURAS 5 Y 6.

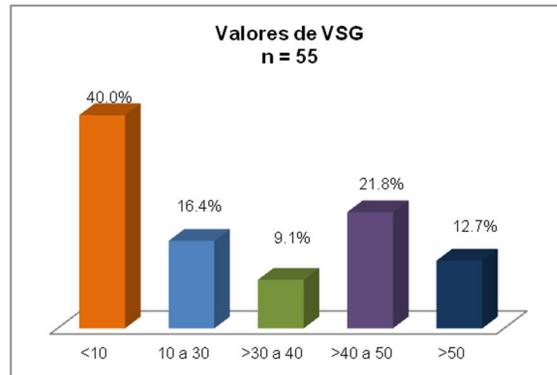


FIGURA 5. Velocidad de sedimentación globular de los 55 pacientes con EK estudiados.

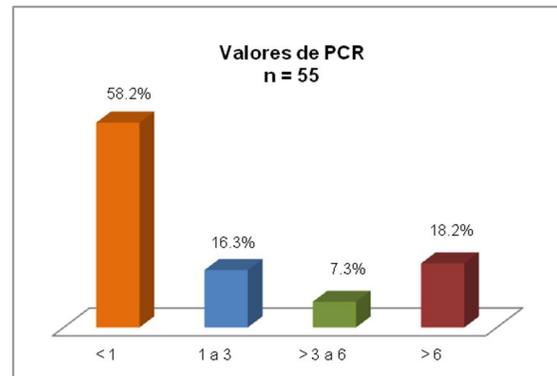


FIGURA 6. Valores de las Proteína C Reactiva presentes en los 55 pacientes con EK estudiados.

El examen general de orina fue normal en todos los casos, la radiografía de tórax normales, el ecocardiograma se realizó a los 55 pacientes, reportándose 51 estudios normales (93%), 3 con derrame pericárdico (5%) y 1 paciente con dilatación de arterias coronarias (2%). FIGURA 7.

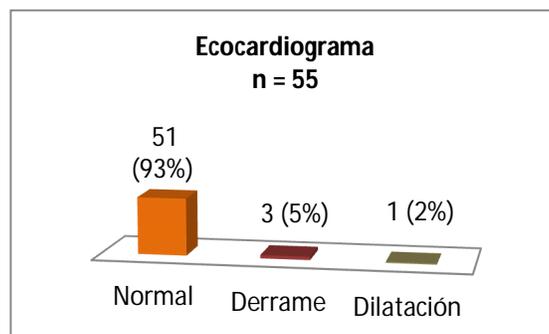


FIGURA 7. Tipo de electrocardiograma obtenido en los 55 pacientes con EK estudiados

Discusión.

La EK es una vasculitis que afecta principalmente a niños menores de 5 años, en este estudio se observó un mayor predominio en el sexo masculino con una relación 2:3, similar a lo que se reporta en otros estudios, la mediana de edad fue de 1 año, mínima 4 meses y máxima 8 años, de los 55 pacientes diagnosticados con EK, en esta revisión 94.5% presentó la forma completa. Reportes recientes han enfatizado la ocurrencia de EK en niños mayores de 5 años que pueden tener una alta prevalencia de complicaciones cardiovasculares relacionadas a un diagnóstico tardío^{7,8}

Con relación a las manifestaciones clínicas, la fiebre es el primer signo clínico de la enfermedad y se considera criterio diagnóstico cuando tiene una duración mayor de 5 días y su causa no se ha establecido, en este estudio 96.3% de los pacientes presentaron fiebre, reportándose una mediana de 39°C, la mayoría de los pacientes recibieron antipiréticos y antibióticos antes de establecer el diagnóstico de enfermedad de Kawasaki, otro signo importante es el exantema, la forma más común es maculopapular eritematoso y afecta el tronco y extremidades. En este estudio un 66% de los pacientes presentó exantema en tórax y un 20% en extremidades, en lactantes es frecuente el exantema en la zona del pañal, en esta revisión solo el 4% de los casos presentó exantema en dicha zona.³⁶

Los hallazgos más constantes en la biometría hemática son leucocitosis con cifras >16000 cel. /ml esta se presentó en un 50% de los pacientes durante la fase aguda (primera semana) similar a lo descrito en otros estudios. La trombocitosis se reporta en más del 80% de los afectados, en este estudio solo se presentó en 21 (40%) de los pacientes, quizá esta variación está en relación al diagnóstico temprano.²⁰

Respecto a la velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva, en este estudio en el 40% de los pacientes la VSG fue normal y 60% de los pacientes cursaron con VSG elevada, la PCR se mantuvo menor a 1mg/dl en el 58.2% de los pacientes y 41.8% se reportó mayor de 6 mg/dl, la elevación de ambos reactantes fue similar a lo reportado por otros autores. Los pacientes que presentaron las elevaciones de los reactantes de fase aguda tenían un cuadro clínico con más tiempo de evolución, en este grupo estuvieron los pacientes con complicaciones a nivel cardiovascular.

Las complicaciones cardiovasculares como aneurismas coronarios son las más importantes de esta enfermedad. Aproximadamente el 20% de los pacientes que no reciben tratamiento con gammaglobulina IV desarrollan alteraciones de las

arterias coronaria, en esta revisión solo en 2% de los pacientes se encontró en el ecocardiograma dilatación de arterias coronarias y 5% con derrame, la diferencia del porcentaje en complicaciones coronarias quizá esté relacionado al diagnóstico oportuno dentro de la institución privada iniciando tratamiento inmediato con gammaglobulina IV en los primeros 10 días de evolución de la enfermedad.¹²

En esta revisión el 70% de los pacientes recibieron tratamiento dentro de los primeros 7 días y la respuesta fue favorable, en la literatura se informa que un 10% puede no responder a la primera dosis con gammaglobulina en este estudio en 6 pacientes (10%) fue necesaria la administración de una segunda dosis de gammaglobulina, dentro de estos pacientes se incluyó uno con alteración cardíaca.^{35,36,37}

Los hallazgos de laboratorio que se asocian a resistencia a la gammaglobulina influye: nivel bajo de hemoglobina, neutrofilia, bandemia, hipoalbuminemia, incremento de transaminasas, PCR elevada, aumento de bilirrubinas totales y elevación de deshidrogenasa. A pesar del tratamiento con gammaglobulina IV 3 a 4% no responden, para estos pacientes se debe considerar el tratamiento con corticoesteroides, anticuerpos monoclonales y algunos inmunosupresores (metotrexato, ciclofosfamida) se reservan para los casos con escasa respuesta a la gammaglobulina, a mediano plazo se plantea como apoyo dentro del área paraclínica la posibilidad de utilizar citocinas y factor de crecimiento endotelial para modular de manera específicas la respuesta de la fase aguda de la enfermedad. Contribuyendo aún más a un tratamiento oportuno.¹³

Conclusión:

En esta revisión la forma completa fue la más frecuente.

La edad de mayor predominio fue en menores de 2 años.

La elevación de PCR Y VSG se presentó con mayor frecuencia en pacientes con forma completa de enfermedad de Kawasaki.

La evolución fue para la mayoría favorable con remisión de la fiebre 2 días después de la aplicación de gamaglobulina

BIBLIOGRAFÍA

1. Alexandra F. American Heart Association Guidelines. 2006;7:1141.1149.
2. Kai-S, Ken P, Chu C. Treatment of acute Kawasaki disease: aspirin's role in the febrile stage revisited. *Pediatrics*. 2004;114:689.693.
3. Benseler S, Crandle B, Silverman E. Infection and Kawasaki disease: Implication for coronary artery outcome. *Pediatrics*. 2005;116:760.766.
4. Newburger J, Takanashi M, Gerber M. Diagnostic, treatment, and long term management of Kawasaki disease. *Pediatrics*. 2004;114:1708.1733.
5. Rodríguez R, Carbajal L, Reynes J. Enfermedad de Kawasaki complicada con aneurismas gigantes e infarto del miocardio. *Acta Pediatr Mex*. 2006; 27(3):128.132.
6. Kobayashi T, Kimur H, Okada Y. Increased CD11b expression on polymorphonuclear leucocytes and cytokine profiles in patients with Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol*. 2007;148:112.118.
7. Garrido E, Martin A, Natera I. Síndrome de Kawasaki enfoque clínico integral en cuatro centros del área de Caracas. *Arch Venez Pueri Pedia*. 2006; 60(1):11.18.
8. Jaramillo J, Aguirre C. Enfermedad de Kawasaki. *Infect, Bogota* 2006; 10(1):30.36.
9. Belay, E. Kawasaki Syndrome and risk factors for coronary artery abnormalities. *Pediatr Infec Dis J* .2006;25(3):245.249.
10. Gatorno M. Sudden death in an infant revealing atypical Kawasaki disease. *Pediatr Emer Care*. 2006;22(1):35.37.
11. 5. Reizo B, Atzuko S. Single high dose intravenous immunoglobulin therapy for Kawasaki disease increases plasma viscosity. *Circulation* 2005;69:962.964.
12. Rodríguez R, Carvajal L, Reynes M. Abordaje diagnóstico y terapéutico de la enfermedad de Kawasaki. *Acta Pediatr Méx*. 2006;27(1):36.39.
13. Kobayashi D, Yoshinari I, Takeushi K. Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patient with Kawasaki disease. *Circulation*. 2006;113(22):2606.2612.
14. Masaru T, Takafumi H, Kumi Y. Prognostic impact of vascular leakage in acute Kawasaki disease. *J Amer Heart Assoc*. 2003;108:325.330.
15. Kim D. Kawasaki Disease. *Yonsei Medical Journal*. 2006; 47(6): 759.772.
16. Nigrovic L. Extreme thrombocytosis predicts Kawasaki disease in infants. *Clin Pediatr*. 2006;45(5):446.452.
17. Sung R, Yin M, Choi K. Lack of association lymphadenopathy and coronary artery complication in Kawasaki disease. *Pediatr Infec Dis J*. 2006;25(6):521.525

18. Shike J, Chisato S, Kanegaye J. Adenovirus associated and Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24(11):2011.2014.
19. Koichi S, Kenji H, Ayumi N. A randomized prospective study on the use of 2 g-IVIG or 1 g-IVIG as therapy of Kawasaki disease. *Eur J Pediatr.*2007; 166:565.571.
20. Chan F, Hwang B, Chen S. Characteristics of Kawasaki disease in infants younger than six months of age. *Pediatr Infect Dis J.* 2006; 25(3): 241.244.
21. Yoshinari I. Treatment of Kawasaki Disease. *N Engl J Med.* 2007;27: 2746.2747.
22. Zhong D, Zhao D. Epidemiologic study on Kawasaki disease in Beijing from 2000 through 2004. *Pediatr Infec Dis J* 2007; 26(5):449-451
23. Falcini F. Kawasaki disease. *Curr Opin Rheumatol.* 2006;18(1):33.38.
24. Mc Mahon C, Jason D, Taylor M. Detection of active coronary arterial vasculitis using magnetic resonance imaging in Kawasaki disease. *Circulation.* 2005;112: 315.316.
25. Abuhammour W. Kawasaki disease hospitalization in a predominantly African American population. *Clin Pediatr.* 2005;44(8):721.725.
26. Yeung R. Pathogenesis and treatment of Kawasaki disease. *Curr Opin Rheumatol.* 2005;17(5):617.623.
27. Kuo H, Liang Y, Bong C. The relationship of eosinophilia to intravenous immunoglobulin treatment failure in Kawasaki disease. *Pediatr Allergy Immunol,*2007;18: 354.359.
28. Kalepu R, Sudaker G, Rao S. Kawasaki disease. *Pediatr Res.* 2005; 58(2): 38.40.
29. Takeshita S, Kawamura Y, Nakatani K. Standard dose and short term corticosteroid therapy in immunoglobulin resistant Kawasaki disease. *Clin Pediatrics.* 2005;44(5): 423.426.
30. Zhao C, Shuke N, Yamamoto N. Impaired cardiac sympathetic nerve function in patient with Kawasaki disease: comparison with myocardial perfusion. *Pediatr Res.* 2005; 57(5):744.748.
31. Sensaki, H, Kobashi T, Sasai N. Arterial hemodynamic in patient after Kawasaki disease. *Circulation.* 2005;111(16): 2119.2125.
32. Mitani, Yoshihide, Sawada . Elevated levels of high sensitivity C reactive protein and serum Amyloid-A late after Kawasaki disease: Association between inflammation and late coronary secuele in Kawasaki disease. *T Pediatr infect Dis J.* 2005;111(1):38.43.
33. Karisayon H, Ohno T. Association of vascular endothelial grown factor(VGF) and VEGF receptor gene polymorphism with coronary artery lesion of Kawasaki disease. *Pediatr Res* 2004;56(6):53.959.

34. Cheung T, Yun. Increased high sensitivity C reactive protein concentration and increased arterial stiffness in children with history of Kawasaki disease. *Br Heart J* 2004 ;90(11):1281.1285.
35. Fukasawa R, Sonobe T, Hamamomo K. Possible synergic effects of angiotensine –I converting enzyme gene insertion/ deletion polymorphism and angiotensin-II tipe-I Receptor 1166A /c gene polymorphism on ischemic heart disease in patient with Kawasaki disease. *Pediatr Res* 2004;56 (4):597.601.
- 36.- Gonzalez JD, Alcantara CL, Jimenez TS, Ramos PE, Bousoño GC. Enfermedad de Kawasaki en nuestro hospital, *Bol Pediatr* 2010;50:4.10.