



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

FACTORES QUE INFLUYEN EN EL DESARROLLO DE
ANEURISMAS CORONARIOS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD
DE KAWASAKI EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ.

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA MÉDICA

P R E S E N T A :

DRA. MARÍA DE LOS ÁNGELES LÓPEZ VERA.

TUTOR DE TESIS

**DRA. MARIA DEL ROCIO MALDONADO VELÁZQUEZ
JEFA DEL SERVICIO DE REUMATOLOGIA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

ASESOR DE TESIS

**DR SALVADOR VILLALPANDO CARRIÓN
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

HOSPITAL INFANTIL *de* MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ
Instituto Nacional de Salud



MÉXICO, D. F

FEBRERO 2012



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.

Vo. Bo.

Dra. María del Rocío Maldonado Velázquez

Jefe del Servicio de Reumatología Pediátrica

Hospital Infantil de México

Vo. Bo.

Dr. Salvador Villalpando Carreón

Jefe del Departamento de Pre y Posgrado

Hospital Infantil de México Federico Gómez

Dra. María de los Ángeles López Vera

Residente de Tercer Año de Pediatría

Hospital Infantil de México Federico Gómez

Dedicatoria

A mis padres

Eugenio López Flores y María de los Ángeles Vera Valencia

Por su apoyo, cariño, paciencia e impulso en todo momento,

A mis Hermanos

Gerardo, Eric, Ricardo y Daniel

Porque gracias a ellos y sus retos he llegado a ser lo que soy

A mis sobrinos

Cuauhtli, Luis, Ángel, Valeria y Joel

Porque han sido mis pacientes, los más allegados y queridos

A mis cuñadas

Luz María y Evelin

Porque han tenido la confianza de seguir mis consejos

A los niños

Porque son mi mayor motivación y por que debido a ellos sé que la vida está llena de esperanza

Agradecimientos

Agradezco a mi tutora, Dra. María del Rocío Maldonado Velázquez, porque me ayudo a elaborar ideas, completar formas y encauzar este proyecto hasta su último detalle.

Al Dr. Salvador Villalpando Carreón, por su increíble disposición y facilidad para ayudarme a entender y elaborar la parte metodológica adicional, sin su valiosa ayuda este proyecto hubiera sido diferente.

Agradezco a mis compañeros de Generación, por que han sido verdaderos amigos y entienden perfectamente cada una de las situaciones que acontecen durante la residencia y que son el mayor apoyo durante la realización de la misma.

Agradezco especialmente a los niños del Hospital Infantil de México Federico Gómez, porque a través de sus padecimientos he llegado a entender la pediatría como la rama de la medicina que se encarga de atender a la población más vulnerable, flexible, alegre, imaginativa, juguetona y feliz de la sociedad mexicana; he comprendido que la vida y la vocación nos ubica en el lugar donde debemos estar.

INDICE

SECCIÓN	PÁGINA
I.INTRODUCCIÓN	9
II. MARCO TEÓRICO	12
1. SINONIMIA	12
2. ANTECEDENTES	12
3. EPIDEMIOLOGÍA	14
4. ETIOLOGÍA	15
- GENÉTICA	15
- SUPERANTÍGENOS	16
- AGENTES INFECCIOSOS	17
- ALTERACIONES INMUNOLÓGICAS	18
5. FISIOPATOLOGÍA	20
6. MANIFESTACIONES CLÍNICAS	24
7. HALLAZGOS DE LABORATORIO	28
8. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	30
9. ENFERMEDAD DE KAWASAKI INCOMPLETO Y ATÍPICO	31

SECCIÓN	PÁGINA
10. COMPLICACIONES	32
- CARDIACAS	32
- GASTROINTESTINALES	40
- NEUROLÓGICAS	41
- CUTÁNEAS	42
- RENALES	42
- PULMONARES	43
- MUSCULO ESQUELÉTICAS	43
- HEMATOLÓGICAS	44
- FIEBRE PROLONGADA	44
11. TRATAMIENTO	45
- INMUNOGLOBULINA	45
- ASPIRINA	48
- ESTEROIDES	49
- OTRAS TERAPIAS	50
12. SEGUIMIENTO	52

SECCIÓN	PÁGINA
13. PRONÓSTICO	54
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	56
IV. JUSTIFICACIÓN	57
V. OBJETIVOS	58
VI. HIPÓTESIS	59
VII. MATERIAL Y MÉTODOS	60
- DISEÑO	60
- POBLACIÓN	60
- CRITERIOS DE INCLUSIÓN	60
- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	60
- DATOS DE LABORATORIO	61
- ECOCARDIOGRAFÍA	61
- VARIABLES INDEPENDIENTES	61
- VARIABLES DEPENDIENTES	62
- GRUPOS DE ESTUDIO	62
- ANÁLISIS ESTADÍSTICO	62

SECCIÓN	PÁGINA
VIII. RESULTADOS	63
IX. DISCUSIÓN	69
X. CONCLUSIONES	74
XI. TABLAS Y GRÁFICOS	77
XII. ANEXO I	94
XIII. BIBLIOGRAFÍA	97

I. INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Kawasaki o Síndrome Agudo Febril Linfomucocutáneo, es una vasculitis sistémica con afección a vasos sanguíneos de mediano calibre que se manifiesta como enfermedad exantemática febril recientemente identificada de causa desconocida, que constituye la causa principal actual de cardiopatía adquirida en países desarrollados. En México, la incidencia se desconoce.

Esta enfermedad afecta predominantemente a niños menores de 5 años (80%), con un pico de incidencia entre los 9 y 11 meses, variación estacional, endemias y epidemias regionales, ser aguda, febril y autolimitada; lo que hace suponer la relación con un agente infeccioso como causa probable, sin que se haya logrado aislar un microorganismo en común en los diferentes estudios dedicados a esta patología. Otros factores etiológicos probables son: predisposición genética, liberación de superantígenos e hiperestimulación del sistema inmune.

Según las guías actuales de la Asociación Americana del Corazón (American Heart Association, AHA), reportadas en 2004, el caso epidemiológico de Enfermedad de Kawasaki se define como: fiebre persistente por más de 5 días y 4 de los siguientes criterios clínicos: 1. Conjuntivitis bilateral no exudativa, 2. Cambios en la mucosa oral (labios fisurados y rojos, enantema, lengua en fresa), 3. Cambios en las extremidades (edema, eritema y descamación), 4. Exantema polimorfo y 5. Linfadenopatía cervical unilateral con diámetro ≥ 1.5 cm. Aunque también puede haber Enfermedad de Kawasaki incompleto (cuando no cumple con los 4 criterios clínicos adicionales a la fiebre) o Atípico (cuando se presenta con otras complicaciones no habituales).

Se divide en fase aguda, subaguda y de convalecencia.

No hay hallazgos de laboratorio característicos de la enfermedad.

La principal complicación asociada a esta enfermedad es el desarrollo de aneurismas coronarios (15-25%), definido como dilatación localizada de una arteria coronaria cuyo diámetro sea 50% mayor al diámetro de un segmento coronario adyacente. Se dividen según su tamaño en pequeños, cuando miden menos de 5 mm; Medianos, con diámetro interno entre 5 y 8 mm; y Gigantes, con diámetro mayor de 8 mm. Con el tratamiento apropiado pueden tener la siguiente evolución: Regresión de los aneurismas coronarios pequeños, oclusión, revascularización o estenosis regional.

Estas alteraciones coronarias se detectan mediante ecocardiografía bidimensional transtorácica, ecocardiografía transesofágica o angiografía coronaria.

Otras secuelas cardiacas a largo plazo y con mayor mortalidad son: estenosis segmentaria, trombosis, pericarditis, miocarditis, valvulitis, infarto agudo del miocardio. Sin embargo, al tratarse de vasculitis multisistémica también afecta a otros órganos y tejidos de la economía.

El tratamiento se basa en la administración de inmunoglobulina por vía intravenosa 2 g/kg, en infusión continua única con duración de 10 a 12 horas y Acido Acetilsalicílico 80-100 mg/kg/d, hasta que la fiebre ceda con lo que disminuye la formación de aneurismas de 20 a 5%, posteriormente se da dosis de ASA de 3-5 mg/kg/d por 6 a 8 semanas y se reevalúa periódicamente en búsqueda de complicaciones coronarias o reactivación de la enfermedad.

La falla al tratamiento ocurre en 10 a 15% de los pacientes, en estos casos se requiere

administración de una segunda dosis de IGIV o bien, terapias alternativas como Corticoesteroides, Ciclosporina, Ciclofosfamida, Inhibidores de FNT- α ., etc.

El seguimiento seriado se realiza con determinaciones de reactantes de fase aguda (PCR, VSG) y biometría hemática; y ecocardiografía al inicio del tratamiento, 14 días después, a las 6-8 semanas y después 6-12 meses después dependiendo de la evolución y las complicaciones, adaptándose a los niveles de riesgo del paciente.

El pronóstico, en general, es bueno. Solo 5% de los pacientes persisten con Aneurismas coronarios a pesar del tratamiento adecuado en la fase aguda o subaguda de la enfermedad, y la tasa de mortalidad es de 0.1%.

En el presente documento, se estudio la población pediátrica del Hospital Infantil de México Federico Gómez con diagnostico de Enfermedad de Kawasaki completo e incompleto durante un periodo de 10 años, con el propósito de evaluar la asociación de factores epidemiológicos, clínicos y de laboratorio con la formación de ectasia o aneurismas coronarios y otras complicaciones cardiovasculares y en otros órganos durante la fase subaguda o de convalecencia de la enfermedad.

II. MARCO TEORICO

La Enfermedad de Kawasaki (EK), es una vasculitis multisistémica autolimitada de las arterias de mediano calibre con afección a diferentes órganos y tejidos por infiltración de células inflamatorias; afecta principalmente a niños pequeños. Se describió por primera vez por el Dr. Tomisaku Kawasaki, pediatra japonés en 1967.¹ Hoy representa la principal causa de enfermedad cardíaca adquirida en países desarrollados, sobrepasando a la fiebre reumática²⁹.

1. SINONIMIA

Síndrome agudo febril linfomucocutáneo.

2. ANTECEDENTES

En 1967, el Dr. Tomisaku Kawasaki publicó en idioma japonés una serie de 50 casos de niños con fiebre, exantema, conjuntivitis no exudativa, eritema de palmas y plantas de los pies y linfadenopatía cervical; a estos signos y síntomas él le nombro “*Síndrome Febril Mucocutáneo*”,^{27, 45} sin embargo el epónimo *Enfermedad de Kawasaki* ha sido aceptado en todo el mundo¹⁸; considerando de forma inicial que se trataba de un cuadro benigno autolimitado, realizando la misma publicación en idioma inglés en 1974.

En 1965 Tanaka y en 1968 Yamamoto describen la relación entre la EK y el compromiso cardíaco.

En 1976, Melish et al, reportaron la misma enfermedad en 16 pacientes en Hawaii. Independientemente de Kawasaki, desarrollo los mismos criterios clínicos para su diferenciación.

En 1977, Landing y Larson, manifiestan que la Poliarteritis Nodosa y la Enfermedad de Kawasaki, son indistinguibles desde el punto de vista anatomopatológico.

El primer caso clínico de Enfermedad de Kawasaki en nuestro país fue publicado en 1977, en el Hospital Infantil de México^{29, 42}, por el Dr. Rodríguez Suárez.

En 1978, Morens modifico la definición de caso basado en los criterios clínicos originales de Kawasaki, incluido en el Servicio de Investigación Epidemiológica del Centro para el Control y prevención de Enfermedades.

En 1988, el Comité de Enfermedades infecciosas de la Academia Americana de Pediatría reafirmó la administración de IGIV como tratamiento recomendado para EK⁴⁵.

En 1990, el comité de la Asociación Americana del Corazón sobre Fiebre Reumática, Endocarditis y Enfermedad de Kawasaki, considero la definición de **Caso**, que ha sido aceptada.

En 2004, la Asociación Americana del Corazón (American Heart Association, AHA), instauro las guías para el diagnostico y tratamiento de los niños con Enfermedad de Kawasaki¹.

La razón por la que hubo un reconocimiento simultaneo de esta enfermedad alrededor del mundo en la décadas de 1960-1970, se desconoce; sin embargo se considera que la EK

podría haber sido una nueva enfermedad que emergió en Japón y se difundió al mundo occidental a través de Hawaii donde la enfermedad fue más prevalente en niños asiáticos⁴⁵.

3. EPIDEMIOLOGIA.

La EK afecta principalmente a niños pequeños, lactantes y preescolares; 50% de los casos son menores de 2 años y 80% se presenta antes de los 5 años de edad. La incidencia de EK es más alta en Japón (174/100 000 por año en menores de 5 años) en comparación con otros niños de raza blanca 9/100,000, EUA y Europa con reporte de 10/100,000 y América Latina con 3/100,000 niños²⁹; en México se estima una incidencia anual de 6/100,000 niños menores de 4 años⁴⁹, y su número continua aumentando. En Japón, hay una tasa de recurrencia de 1-3.1%, que se presenta con mayor frecuencia aproximadamente a los 10 días del término del primer cuadro, y en todas durante el primer año de evolución de la enfermedad³⁰; y tasa de mortalidad de 0.04% a 0.1%. Los casos familiares secundarios son muy poco frecuentes (0.7-2.1%), y cuando suceden, el intervalo promedio entre el primer y el segundo caso familiar es ≤ 10 días ³⁵. El riesgo de ocurrencia en gemelos es de aproximadamente 13%¹.

Los niños entre 6 meses a 5 años son más susceptibles a la enfermedad de Kawasaki, con el pico de incidencia entre los 9-11 meses, con predominio en el sexo masculino en una proporción de 1.5:1¹⁷. En niños mayores de 6 años, la edad es un factor de riesgo independiente para desarrollar complicaciones cardiovasculares ²⁶. La presentación de la enfermedad en adolescentes y adultos es muy rara⁴⁰. Existen epidemias cíclicas cada 2-3 años, con periodo estacional encontrándose más frecuente final del invierno e inicio de la

primavera. En Japón hubo tres brotes epidémicos en 1976, 1982, con 15,000 casos; y en 1986, con 12,000 casos³⁰.

4. ETIOLOGÍA

A pesar de la amplia creencia de que la EK es causada por un agente infeccioso, hay controversia sobre la etiología. El consenso es que hay agentes infecciosos que provocan una respuesta inmunológica anormal en sujetos genéticamente susceptibles, conduciendo a las características de la presentación clínica de esta enfermedad.

- Genética.

La carga genética incrementa la probabilidad de adquirir EK y subsecuentemente la formación de lesiones en las arterias coronarias. La prevalencia varía entre las diferentes poblaciones étnicas, las personas de origen japonés, independientemente de su localización geográfica, son más susceptibles. Se ha sugerido que los polimorfismos genéticos diseminados geográficamente entre estas poblaciones puede influir en la susceptibilidad a EK, particularmente los polimorfismos en los genes de receptores de quimosinas, en el promotor del gen CD14 y en algunos alelos B y C de los genes de HLA clase I. El gen del ligando CD40 y el polimorfismo genético ITPKC han incrementado la tendencia a desarrollar lesiones de las arterias coronarias. Otras determinaciones probables son HLA Bw22, HLA Bw51, y más recientemente, variación genética en el gen de IL 4 o regiones unidas a ésta.

El antecedente de que alguno de los padres haya padecido la enfermedad de Kawasaki incrementa el riesgo de recurrencia, recibir dosis adicionales de inmunoglobulina y tener anomalías coronarias 1 mes después del inicio de la enfermedad, en comparación con el resto de la población¹⁶.

- Superantígenos (SAG)

Son proteínas que tienen la propiedad de activar un mayor número de células T que un antígeno normal, del cual difiere en varios aspectos: activación policlonal de células B, extensa producción de citocinas pro-inflamatorias, cambios en el número de linfocitos T circulantes hacia un receptor de superficie específico.

Recientes estudios inmunológicos y microbiológicos sugieren el papel potencial de las toxinas estafilocócicas y estreptocócicas (superantígenos) en la patogénesis de la EK. Los superantígenos, como los producidos por *Streptococcus* del Grupo A, y la toxina secretada en el síndrome de choque tóxico y la toxina exfoliativa secretada por *Staphylococcus aureus* son potentes estimuladores de las células T en los receptores V β específicos. Leung et al, sugiere que las lesiones de las arterias coronarias aumentan en la EK aguda como resultado de la estimulación de superantígenos en Células T V β 2+ y V β 8.1+, significando un posible papel para este subgrupo de células T en la patogénesis de la vasculitis sistémica y la arteritis coronaria.

La vía anómala de la respuesta del superantígeno consiste en que el antígeno se expresa sin procesar en el macrófago como proteína intacta, y se acopla en uno de los brazos y no en el surco de CMH, mientras que por el extremo libre se fija al receptor del linfocito T, pero

solo en aquellos que expresan la cadena lateral V β , y así el linfocito queda activado; esta activación es inespecífica y masiva, ya que 1 de cada 10 linfocitos presenta la cadena lateral V β , lo que produce una hiperrespuesta linfocitaria policlonal inespecífica⁴⁴.

No siempre es posible identificar SAG debido a que se mantienen circulantes por poco tiempo y sus mayores concentraciones se alcanzan en los primeros días de la enfermedad.

Se han hecho estudios para aislar bacterias capaces de liberar antígenos y desencadenar respuesta inmune exagerada, sobretodo en tracto respiratorio y aparato digestivo superior. De las documentadas hasta el momento, que tienen proteínas de choque caliente (*Heat Shock proteins, HSP*), que inducen la división de células T y producción de citocinas proinflamatorias son: *S. oralis*, *S. sanguinis* y *S. mitis*. Otras bacterias asociadas con expresión de HSP 60-70 similares a las proteínas autólogas son combinaciones de Gram negativos como *N. mucosa*⁵². Estudios recientes sugieren que la interacción entre bacterias y los anticuerpos contra HSP autólogas podrían promover la generación concomitante de citocinas antiinflamatorias como IL-10.

- **Agentes infecciosos.**

Se sospecha fuertemente de un agente infeccioso en las observaciones clínicas y en el número de características epidemiológicas. Se han observado en Japón brotes de casos de EK de forma estacional y estos, combinados con casos temporales, sugieren que la EK tiene un desencadenante ambiental. Las estaciones demuestran una distribución bimodal, con un pico de incidencia a finales de invierno y principios de primavera, con un nadir en Octubre. Los patrones temporales también influyen, existen correlaciones entre los periodos de baja

temperatura y la época de lluvias y los brotes de casos de EK. De esta manera parece probable que la EK está asociada con un agente infeccioso ampliamente distribuido. Se ha encontrado el coronavirus en análisis serológicos de secreciones corporales en más de 25% de los casos de EK, aunque no se sabe que sea la principal causa. El trabajo de Rowley et al ha mostrado que el infiltrado de células plasmáticas IgA oligoclonales en arterias coronarias y otros tejidos inflamados en EK aguda, sugestivas de respuesta mediada por antígenos. El antígeno parece estar localizado en cuerpos de inclusión citoplasmática que son consistentes con agregados de proteínas virales y asociados con ácidos nucleicos del epitelio bronquial ciliar y en un subgrupo de macrófagos, encontrándose en los tejidos con inflamación aguda en los pacientes con EK. Estos hallazgos apoyan una respuesta de agentes infeccioso ubicuo previamente no identificado. Además de considerar algunos aspectos clínicos y epidemiológicos que sugieren etiología infecciosa: naturaleza aguda, autolimitada, acompañada de fiebre, exantema y adenopatías, patrón estacional, desarrollo de epidemias²⁹.

- **Alteraciones inmunológicas**

Otros hallazgos inmunológicos son: intensa proliferación de neutrófilos, activación de monocitos, incremento de la producción de citocinas como IL 1, IL 2, IF γ , FNT α y β , incremento policlonal de inmunoglobulinas séricas (G, A y M), incremento de la fracción 3 del complemento, leucotrieno B4, anticuerpos IgG e IgM contra las células endoteliales, etc., en común con otras enfermedades del tejido conectivo.

Las células T activadas liberan gran cantidad de citocinas, apareciendo de forma temprana IL 7, Proteasa de serina producida por Leucocitos T CD4 activados induciendo la producción de IL6 en hepatocitos y fibroblastos; el cual es un factor estimulante de secreción de Inmunoglobulinas por las células plasmáticas, favorece la trombocitosis y la fiebre. El incremento de IL 1, que actúa como factor activador de leucocitos y pirógeno endógeno, eleva el FNT α , es un pirógeno endógeno e incrementa la producción de quimiocinas, metaloproteinasas y la expresión de moléculas de adherencia en el endotelio vascular, activando los polimorfonucleares y estimulando la producción del interferón β ⁶¹; bloquea la producción de óxido nítrico mediante la inhibición de fosforilación y activación de la proteína cinasa serina/treonina. Estos factores determinan la presencia de fiebre elevada, prolongada y severa. Los niveles de la matriz metaloproteinasa MMP-9, así como el inhibidor tisular de metaloproteinasas TIMP-1 se elevan durante la fase febril de la enfermedad^{10, 68}.

Los macrófagos activados producen IL-15, que induce la proliferación de Células T CD4 y CD8, la maduración de las células B y la acción de citotoxicidad de las células NK²⁹. Se ha observado una inducción selectiva de quimiocinas que facilitan la migración, reclutamiento y ubicación de las diferentes poblaciones de leucocitos, estimulan la degranulación y activan la angiogénesis. Hay una respuesta mixta de las células T CD4, con incremento de la producción de una quimiocina alfa como CXCL 10 que atrae células Th1 y NK, y de una quimiocina beta CCL2, quimioatrayente de monocitos y células Th2. Esta activación de células B y T se refleja en la afección ganglionar, la cual se manifiesta como adenopatías cervicales que muestran un incremento estructural en el endotelio de las vénulas postcapilares asociándose con una hiperplasia reticulocítica.

Recientemente se ha enfocado la investigación en la relación de la elevación de las citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8 INF- γ y TNF- α), y los niveles séricos son paralelos a la presentación clínica de la vasculitis sistémica. La producción de IL-10 e IL-4, citocinas antiinflamatorias, también están elevadas en la fase aguda de EK. La IL-10 reduce la respuesta inflamatoria de los monocitos/macrófagos e inhibe la producción de citocinas de las células Th1; es un potente factor de crecimiento y diferenciación policlonal de las células B induciendo la producción de grandes cantidades de inmunoglobulinas⁵⁸.

Los hallazgos de la evaluación inmunológica son variados, sin demostrar ningún patrón característico, lo que manifiesta la heterogenicidad del cuadro; hasta el momento no hay un anticuerpo o marcador inmunológico diagnóstico que pueda predecir el curso de la enfermedad³⁴.

5. FISIOPATOLOGÍA.

Las células plasmáticas infiltran a nivel vascular y no vascular los tejidos. Hay vasculitis y perivasculitis de los vasos pequeños que posteriormente se extiende a los de mayor calibre, con infiltración de eosinófilos que se acumulan en las lesiones vasculares, los niveles que llegan a alcanzar son de 15% del total de células infiltradas en las zonas afectadas.

En los estadios iniciales, hay una activación de células mononucleares con expresión de diferentes moléculas de adhesión (ICAM-1, VCAM-1 y Selectina) en la superficie de las células endoteliales como respuesta al estímulo inflamatorio, esto favorece la adhesión de macrófagos, trombocitos y neutrófilos y la secreción del factor de crecimiento de células endoteliales; se observa disociación edematosa de la capa media con edema de la célula

endotelial y subendotelial, pero la capa interna elástica permanece intacta⁴⁴. Los neutrófilos son sustituidos (7-9 días) por células mononucleares y linfocitos (predominan células T CD8), hay destrucción de la elástica interna y proliferación fibroblástica hasta la necrosis fibrinoide. Durante los primeros 10 días de la enfermedad se produce una microvasculitis generalizada que persiste en las arterias medianas, sobre todo en las coronarias, y se caracteriza por edema, infiltrado celular mononuclear y fibrosis progresiva con disminución de la lámina elástica interna. En la capa adventicia se produce un infiltrado inflamatorio mixto que avanza hacia la íntima ocasionando edema y disrupción de la capa media. La sustitución de la capa muscular por tejido conectivo causa la pérdida de la elasticidad y la consistencia del vaso y su dilatación, con la posterior formación de aneurismas⁶⁶. Además, la proliferación de la íntima produce agregación plaquetaria intravascular y la creación de trombos que causan obstrucción vascular de diversos grados⁴⁴.

El factor vascular de crecimiento endotelial (VEGF) es una citocina multifuncional que tiene un papel activo en la angiogénesis y la permeabilidad vascular interactuando con las tirosinocinasas endoteliales y demostrándose un incremento en la fase aguda de la enfermedad en plasma y en tejido cardíaco.

Las moléculas de adhesión celular producen una elevación de selectinas, lectinas que seleccionan los leucocitos que viajan en el torrente sanguíneo y los aproximan al endotelio para su migración a los tejidos. La selectina E es activadora del endotelio y permite la adherencia de polimorfonucleares, eosinófilos y macrófagos, elevada en la fase aguda; luego se incrementa la selectina P que se expresa en las plaquetas y el endotelio vascular, que además estimula la trombocitosis, cuyo papel es muy importante en la etapa subaguda de la enfermedad.

La inflamación activa es reemplazada semanas a meses después por fibrosis progresiva y formación de escara. La estenosis progresiva de la enfermedad resulta en remodelado activo, proliferación de la íntima y neoangiogénesis; la íntima es marcadamente adelgazada y consisten en capa de células de músculo liso, microvasculatura y fibrosis.

En los nódulos linfáticos predominan arteriolitis trombótica, inflamación y necrosis. En la primera semana de la enfermedad se observa hiperplasia endotelial de la vénula postcapilar del ganglio inflamado.

En los primeros 10 días de la enfermedad se produce una vasculitis multisistémica, con predilección por las arterias coronarias, y pancarditis, que pueden afectar al sistema de conducción AV, miocardio, pericardio, endocardio y válvulas, especialmente mitral y aórtica. Entre los 10-40 días se produce una proliferación y destrucción de la lámina elástica interna de las arterias coronarias dando lugar a la formación de aneurismas, posteriormente hay cicatrización y fibrosis⁶⁶. La agregación plaquetaria está muy incrementada que finalmente se manifiesta como trombocitopenia y puede asociarse a un riesgo incrementado de desarrollo de aneurisma coronario e infarto de miocardio con coagulopatía de consumo. La lesión vascular coronaria es consecuencia del aumento de las respuestas proinflamatorias y protrombóticas inducidas por las citocinas y por la expresión de neoantígenos en el endotelio.

Inicialmente se encuentra un infiltrado importante de neutrófilos, que posteriormente cambia a células mononucleares, linfocitos T CD 8 y macrófagos, produciendo un rápido incremento de células plasmáticas productoras de IgA con infiltración de las células inmunes en la capa íntima y adventicia. Hay anticuerpos IgM dirigidos contra las células

endoteliales y producción de anticuerpos antiendotelio que, al reaccionar con el antígeno, inducirán una arteritis coronaria y con ello la formación de aneurismas.

La activación coordinada de células endoteliales por citocinas inflamatorias y factores de crecimiento angiogénico (Factor de necrosis tumoral, IL-6, IL-8 y proteína 1 quimioatrayente de monocitos) promueve la re-endotelización de los vasos lesionados. Estos mediadores inflamatorios parecen jugar un papel importante en la progresión y reparación de la vasculitis coronaria en EK, aunque los mecanismos precisos no se han elucidado⁵³.

En el periodo de convalecencia, se aumenta principalmente la concentración de selectina L o receptor de alojamiento de los linfocitos, que permite que se adhieran al endotelio y pasen desde la sangre a los órganos linfoides.

De esta manera, puede sintetizarse la progresión de eventos fisiopatológicos cardiovasculares: Etapa I (de 0-9 días) caracterizada por perivasculitis de pequeñas arterias, pericarditis, miocarditis, inflamación del sistema de conducción atrioventricular, endocarditis y valvulitis. Etapa II (de 12-25 días), caracterizada por panvasculitis de las arterias de mediano tamaño con formación de aneurismas y trombosis, pueden persistir la inflamación cardíaca global. En la Etapa III (28-31 días), la proliferación de la intima en las arterias coronarias y en otras arterias de mediano calibre es prominente y la inflamación aguda desaparece de la microvasculatura. En la Etapa IV (después del día 40), puede ocurrir cicatrización o estenosis⁴⁵.

En la piel se muestran cambios inespecíficos con edema y dilatación de los pequeños vasos y un discreto infiltrado mononuclear con algunos cambios degenerativos endoteliales. En

los tejidos más profundos, el proceso inflamatorio es distinto: en el tejido hepático, hay infiltrado de neutrófilos a nivel portal con degeneración o edema del epitelio de los conductillos biliares. En el intestino, se presenta un aumento de los linfocitos T CD4 y de células epiteliales, y alteraciones en los miocitos con desorganización, mostrando ramificación anormal e hipertrofia.

6. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Es una enfermedad febril, de comienzo agudo, cuyo curso se ha dividido en tres fases³⁵:

- a) **Fase I o Aguda.** Duración aproximada de 10 días, se caracteriza por la aparición de los signos clínicos que constituyen los criterios diagnósticos de la enfermedad.
- b) **Fase II o Subaguda.** Duración de 2 a 4 semanas (11 a 21 días), comienza con la resolución de la fiebre, el exantema y la linfadenopatía, puede persistir la inyección conjuntival y la irritabilidad; en ella se desarrolla la descamación de las extremidades, finaliza cuando la cuenta de plaquetas y VSG regresan a la normalidad y existe remisión de la sintomatología.
- c) **Fase III o Periodo de convalecencia o recuperación.** A partir de la tercera semana después del inicio de la enfermedad, entre 6 y 8 semanas hasta meses a años, en los que el daño coronario es la principal manifestación y se caracteriza por la desaparición de los signos clínicos de la enfermedad.

No hay pruebas diagnosticas especificas para EK, con el diagnostico basado en la presencia de los hallazgos clínicos característicos. Los criterios de la Asociación Americana del Corazón, establecidos en 1993, estado en que los pacientes deben tener²⁸ (**Tabla No. 1**):

- **Fiebre por más de 5 días:** Presente en el 100% de los casos, por lo general es elevada entre 39 y 40°C o mayor, de 2 a 4 picos por día; con duración aproximada sin tratamiento de 2 a 4 semanas, no remite con antibióticos y es resistente a antipiréticos. El primer día de fiebre se considera el primer día de la enfermedad²⁹,

35.

Acompañada por 4 de 5 de los siguientes signos:

- **Conjuntivitis bilateral no purulenta o no exudativa (85%).** Inicia poco después de la fiebre; típicamente involucra conjuntiva bulbar, no hay secreción, es autolimitada y puede aparecer solo transitoriamente o duran todo el tiempo de la fase aguda, indolora. No hay afección de la conjuntiva palpebral; excepcionalmente hay edema de conjuntiva y ulceración corneal. En el 80% de los casos, ocurre uveítis. La hiperemia conjuntival es más débil alrededor del iris formando un halo periferico²⁹.
- **Cambios en la mucosa oral (90%): Cavidad bucal eritematosa, labios fisurados, eritema difuso de la faringe y clásicamente una lengua en fresa con papilas protuberantes.** No se han descrito ulceras, pero si la presencia de uvulitis y supraglotitis como manifestaciones tempranas de la enfermedad.
- **Exantema maculopapular polimorfo (80%).** Presencia de una erupción maculopapular ocasionalmente urticarial, escarlatiforme o de tipo eritrodermia. Rara

vez es pruriginoso; es extenso, involucra cara, tronco, extremidades, perineo, región inguinal y puede semejar una dermatitis del pañal. Puede ser transitorio y aparecer en cualquier momento de la fase aguda. La descamación del exantema polimorfo ocurre primero en el periné, y no deja secuelas. Se ha reportado hasta 11% de los casos con descamación cutánea recurrente hasta varios años después del evento inicial en relación a infecciones de vías aéreas superiores.

- **Cambios superficiales de las extremidades (70%)**, en la etapa aguda presenta: Eritema y/o edema de las manos y los pies, predominio en palmas y plantas, incluso puede presentar dolor. Y en la fase subaguda: Descamación periungueal, 1 o 2 meses después se observa la formación de un surco transversal en las uñas e incluso caída de éstas; Las líneas (*Líneas de Beau*) se dan por interrupción brusca del crecimiento de la uña ante un evento estresante, no exclusivo de EK. Se han descrito otras alteraciones ungueales como: onicomadesis, deformidad en pinzas y leuconiquia parcial.
- **Linfadenopatía cervical, usualmente unilateral y > de 1.5 cm de diámetro (50-75%)³²**. Confinado al triangulo cervical anterior. Son de consistencia firme, no fluctuantes, sin eritema ni dolor. La imagen ultrasonográfica muestra un patrón característico similar a un racimo de uvas³²; la biopsia revela edema de las células endoteliales de las vénulas postcapilares e hiperplasia de las células reticulares; se ha reportado también cambios inespecíficos como áreas de necrosis focal con microtrombos en los capilares adyacentes hiperplasia de las zonas T y macrófagos que infiltran las zonas T.

En contraste, la clasificación Japonesa usa la fiebre como criterio, más como prerrequisito. La irritabilidad, posiblemente secundaria a vasculitis cerebral o a la presencia de meningitis aséptica, es un hallazgo adicional común en los niños con EK. Las alteraciones del estado de ánimo, cambios de conducta, pérdida del sensorio neural, alteraciones gastrointestinales [diarrea (20%), vómito, dolor abdominal], uretritis, dolor o afección de las grandes articulaciones (30%), hidrocolecisto (10%) y alteraciones de la función hepática y otras secuelas reportadas de la enfermedad.

Se observa eritema e induración en el sitio de aplicación de la vacuna BCG (por posible reacción cruzada con antígenos de micobacterias y proteína humana de choque término), en países donde rutinariamente se aplica esta vacuna y es más frecuente en menores de un año.

Aproximadamente 10-45% de los casos de la enfermedad de Kawasaki cursan sin adenopatías ni exantema (forma atípica o incompleta), el cuadro se etiqueta como síndrome febril inespecífico de la infancia, sin tratamiento y se evidencian las secuelas por cateterismo o autopsia tras presentar las complicaciones años después.

Además, el diagnóstico tardío de la enfermedad, considerándose como después de los 10 días de inicio de la enfermedad, puede deberse a la aparición de los signos clásicos en diferentes momentos de la evolución, sin integrar un diagnóstico definitivo o de sospecha para recibir atención médica oportuna²⁰. **(Cuadro No. 1)**

7. HALLAZGOS DE LABORATORIO (TABLA NO. 2)

Los valores de laboratorio, traducen la intensidad de la respuesta inflamatoria¹⁷. Durante la fase aguda de la enfermedad existe leucocitosis con neutrofilia (ocasionalmente neutropenia), anemia de bajo grado. En el frotis de sangre periférica puede haber granulación toxica; muy rara vez habrá leucopenia, en los primeros días puede coexistir con trombocitopenia (poco usual y más relacionado a CID).²⁸

Los reactantes de fase aguda como Velocidad de Sedimentación Globular (VSG) y Proteína C reactiva (PCR) se encuentran alterados, aunque debe considerarse que la VSG puede acelerarse con la aplicación de inmunoglobulinas.

Puede haber piuria estéril en orina (> 30%) por uretritis; Elevación de las enzimas hepáticas en 40% de los pacientes y hay leve hiperbilirrubinemia, la albúmina solo disminuye con la severidad y prolongación del cuadro clínico. En el líquido cefalorraquídeo puede haber pleocitosis mononuclear con niveles normales de glucosa y proteínas.

La característica más llamativa de la EK es la elevación del conteo de plaquetas posterior a la fase aguda, iniciando en la segunda semana de la enfermedad y su pico máximo en la tercera semana. Los valores promedio son de 700,000/mm³ o más.

Otras alteraciones descritas, como positividad a anticuerpos contra citoplasma del neutrófilo (ANCA) o contra la célula endotelial (AECA), no tienen valor diagnóstico. El perfil puede mostrar elevaciones de triglicéridos y colesterol LDL con disminución de HDL. También se ha reportado elevación del antígeno del factor Von Willebrand, que indica daño endotelial y presencia de productos de consumo de complemento, como las

fracciones C3g y C4d. Sin embargo, no hay una prueba de laboratorio con la suficiente sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de EK³⁵.

Harada, et al, desarrollaron un puntaje de riesgo (**Harada Score**^{36, 37}), se usa para predecir lesiones en las arterias coronarias en EK y decidir si se administra gammaglobulina²⁹, con 4 de 7 criterios en los primeros 9 días de la enfermedad:

1. Cuenta de Leucocitos mayor de 12,000
2. Cuenta de Plaquetas menores de 350,000.
3. PCR elevada en más de 3 determinaciones.
4. Hematocrito menor del 35%
5. Albumina menor de 3.5 mg/dl
6. Edad menor de 1 año
7. Sexo masculino.

En EE.UU.³⁸, también se elaboro una guía semejante a la de Japón para conocer el riesgo de un paciente de desarrollar coronariopatía, para ser tratado con gammaglobulina durante los primeros 10 días de la enfermedad:

1. Valores iniciales de referencia de neutrófilos.
2. Cuenta de Bandas.
3. Concentración de Hemoglobina.
4. Cuenta de Plaquetas.
5. Toma de la temperatura un día después de la aplicación del medicamento.

Sin embargo, ambas tienen limitaciones y no son del todo confiables, por lo que la aplicación de gammaglobulina se administra a todos los pacientes con sospecha de Enfermedad de Kawasaki.

8. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La EK puede, sobre todo en las etapas iniciales, ser indistinguible de otras enfermedades febriles que cursan con exantema en la edad pediátrica, principalmente en las presentaciones incompletas o atípicas²⁸. El diagnóstico diferencial debe considerarse en: enfermedades infecciosas virales como las causadas por Adenovirus, Sarampión, Parvovirus, Herpes virus (Citomegalovirus, Virus de Epstein Barr, HHV-6, HHV-7, herpes simple), dengue; o bacterias como *Leptospira*, *Estreptococo* (escarlatina) o *Estafilococo* (Síndrome de piel escaldada, síndrome de Choque tóxico). (TABLA NO. 3)

Otras consideraciones diagnósticas diferenciales como: síndrome de Steven Johnson o Enfermedad del Suero; enfermedades autoinmunes como la artritis idiopática juvenil en su presentación sistémica y poliarteritis nodosa. Fiebre de las Montañas Rocosas, Leptospirosis e hipersensibilidad al mercurio (Acrodinia).

Una de las dificultades para asegurar el diagnóstico es que las características clínicas de la Enfermedad de Kawasaki pueden aparecer secuencialmente en lugar de presentarse al mismo tiempo; y que la descamación distal de extremidades se presenta en la etapa tardía de la enfermedad, cuando las complicaciones cardíacas ya han ocurrido¹⁸.

La prevalencia de enfermedades infecciosas concurrentes a la EK (virales, sobretodo del aparato respiratorio superior y tracto gastrointestinal), es de aproximadamente 33%; sin embargo, éstas no afectan la respuesta al tratamiento⁶⁵.

9. ENFERMEDAD DE KAWASAKI INCOMPLETA Y ATÍPICO.

Algunos pacientes no cumplen con todos los criterios reconocidos para el diagnóstico de EK, por ello se denomina presentación *incompleta*, constituyen del 10 al 45% de los casos²⁵. El comité de expertos de la American Heart Association (AHA) y la American Academy of Paediatrics (AAP) recomienda reservar el término *Atípico* a pacientes con presentación inusual (p. ej, alteraciones de la función renal, síndrome febril prolongado sin otros signos o síntomas, abdomen agudo con colecistitis)⁴³. La forma incompleta debe considerarse en niños con fiebre inexplicable por más de 5 días con 2 o 3 signos de a enfermedad; o bien, con niños menores de 6 meses de edad con fiebre de más de 7 días y algún signo clínico, más los datos de laboratorio que muestran inflamación sistémica sin otra explicación⁴³. **(Cuadro No. 2)**

Se han comunicado casos de EK, en la población pediátrica que cumplen con los criterios clínicos, excepto la fiebre, y sin otros datos evidentes de inflamación, por lo que puede subdiagnosticarse⁴¹. La mortalidad en las formas incompletas es más alta (32%), en comparación con la forma clásica (2-3%), relacionado con el retraso en el diagnóstico y tratamiento en ausencia de todos los signos clínicos de la enfermedad⁴⁹.

En los últimos años, el diagnóstico de EK incompleto ha aumentado, y esto se justifica en base a que los criterios clínicos clásicos de la Enfermedad de Kawasaki no son un factor

predicador positivo para el desarrollo de aneurismas coronarios; y muchos niños desarrollan estas anomalías cardiacas aun si no completan el cuadro clínico⁶², pudiendo relacionarse al diagnostico tardío. El tratamiento temprano con IGIV está asociado con un menor riesgo de desarrollo de aneurismas⁵⁰.

La presentación de EK en menores de 60 días es anecdótica. En la literatura mundial refiere que los lactantes menores tienen secuelas cardiacas más frecuentes y con mayor morbilidad y mortalidad que otros grupos etarios.

- Anormalidades de arterias coronarias
- Menor de 4 de los criterios para la enfermedad.
- La prevalencia de las anormalidades en las arterias coronarias es mayor.
- Presentación en menores de 6 meses
- Alto riesgo de desarrollar coronariopatía grave

10. COMPLICACIONES (TABLA NO. 4)

- Cardiacas

Aneurismas coronarios.

La primera descripción de un *Aneurisma coronario* (AC) la realizo Morgagni en 1761, y Munker et al., reportó un aneurisma coronario en 1958 mediante angiografía coronaria⁶⁶. Se caracteriza por una dilatación localizada de una arteria coronaria cuyo diámetro sea al menos un 50% mayor que el diámetro de un segmento coronario normal adyacente^{4, 5}, de forma esférica, fusiforme, sacular, cilíndrica o segmentada; y aneurismas gigantes a las

dilataciones con diámetro interno mayor de 8 mm. Markies et al., usaron el término *Ectasia*, para describir este tipo de anomalía que se caracteriza por aumento del diámetro de la luz arterial sin dilatación segmentaria^{44, 49, 66}. O bien como una medida > 2 DS de un niño en relación a su superficie corporal en metros cuadrados, con diámetro máximo de 4 mm¹⁷.

Además, de acuerdo a su morfología y al número de arterias afectadas, propusieron la clasificación de los aneurismas^{6, 8}:

- **Tipo 1**, dilataciones en las 3 arterias coronarias epicárdicas;
- **Tipo 2**, Dilatación en un vaso sanguíneo acompañado de estenosis en otra arteria coronaria;
- **Tipo 3**, Dilatación limitada solo a una arteria.

Se han hecho varias clasificaciones respecto al diámetro normal interno de las arterias coronarias: ≤ 2.5 mm en niños menores de 1^a; ≤ 3 mm en niños de 1-4 años y ≤ 4 mm en niños de 5 años o más. El Ministerio de Salud Japonés, lo define como ≤ 3 mm en niños menores de 4 años y ≤ 4 mm en niños de 5 años o más. Nakato, et al, y Zorzi, et al, han propuesto: ≤ 2.5 mm si la superficie corporal es menor de 0.5 m^2 , 2.5 -3 mm si es de $0.5-1 \text{ m}^2$, y 3 mm si es de 1 m^2 o más. Otros criterios definen arterias coronarias: ≤ 2.5 mm en niños que pesan ≤ 12.5 kg, 2.5-3 mm en niños entre 12.5 y 27.5 kg, y de 3 -5 mm en niños que pesan ≥ 27.5 kg⁵⁶. **[Cuadro No. 3]**

Los aneurismas coronarios son muy raros y suelen deberse a EK. Del 15 - 25% de los pacientes que padecen esta enfermedad pueden presentar complicaciones cardiovasculares,

aunque el tratamiento precoz con gammaglobulina disminuye en gran medida su incidencia. Lo más frecuente es la aparición de AC en la 3ª y 4ª semana del proceso (del día 15 al 45); el 50% de los AC remiten, pero un 40% de los que persisten se asocian a la aparición de lesiones coronarias durante el seguimiento, 25-50%. Se producen durante la fase aguda y subaguda de la enfermedad, con una mortalidad del 1%.

Factores de riesgo de formación de aneurismas^{4,5,6}:

- Sexo masculino
- Edad menor de 1 año y mayor de 5 años
- PCR mayor de 100 mg/dl
- Leucocitosis mayor de 30,000
- Niveles de albumina bajos.
- Duración de la fiebre mayor de 16 días.
- Recurrencia de la fiebre después de haber permanecido afebril por un periodo de al menos 48 horas.
- Anemia
- Trombocitopenia.¹⁹

Schron, et al, hicieron una revisión y seguimiento de 150 casos de Enfermedad de Kawasaki que desarrollaron complicaciones cardiacas, predominantemente aneurismas coronarios, encontrando que existen otros factores de riesgo que pueden predecir su aparición: edad menor de 27 meses, fiebre prolongada mayor a 8 días, VSG > 70 mm/h y Pancarditis³³.

Es muy típico que los AC se localicen en la parte proximal del árbol coronario, principalmente en orden de frecuencia: arteria coronaria derecha, arteria descendente izquierda, arteria circunfleja izquierda y excepcionalmente la arteria coronaria izquierda; y que las lesiones coronarias coincidan con la puerta de entrada o salida del aneurisma.

De acuerdo al diámetro interno, Hiroyuki, et al, clasificaron a los aneurismas coronarios en tres grados^{1,66}:

- 1) **Pequeños**, diámetro hasta 1.5 veces del diámetro normal de la coronaria o menor de 5 mm.
- 2) **Moderados o medianos**, diámetro interno entre 1.5 y 4 veces el normal de la arteria coronaria o entre 5 y 8 mm.
- 3) **Gigantes**, diámetro superior a 4 veces el diámetro coronario normal o mayor de 8 mm.

El estándar de oro en el diagnóstico de un aneurisma coronario es la angiografía coronaria, la cual además de establecer el diagnóstico, proporciona información adicional acerca del tamaño, forma, localización y número de anomalías existentes y también una imagen del árbol coronario arterial⁶⁶.

Otras pruebas no invasivas que pueden ayudar para establecer el diagnóstico son: ecocardiografía bidimensional transtorácica y ecocardiografía transesofágica. Desafortunadamente, estos métodos solo permiten visualizar los segmentos proximales de las arterias coronarias. Se han usado la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) y

Tomografía Computarizada (TC) para visualizar patologías coronarias, pero su utilización no se ha extendido.

Las indicaciones de tratamiento invasivo de los AC son controvertidas; en general, se recomienda actuar si existe evidencia de rotura, embolización o fistulización a una cámara cardiaca continua o para prevenir su rotura. Las técnicas invasivas son múltiples: implantación de stent, exclusión con ligadura proximal y distal, endoaneurismorrafia, aneurismectomia, anastomosis coronaria termino-terminal o interposición de segmento de safena invertido.⁴

El principal determinante del pronóstico es el tamaño inicial del aneurisma; el aneurisma coronario puede evolucionar hacia la regresión o hacia la progresión.

La regresión es característica de Kawasaki, ocurre en 50% de los aneurismas de grado 1 o 2 en los 2 años posteriores al inicio de la enfermedad; se realiza a expensas de la proliferación de la íntima e hipertrofia de la media que reduce la luz del vaso y que puede culminar en obstrucción; con algunos factores asociados como: *comienzo de la enfermedad en niños menores de 1 año, sexo femenino, tipo fusiforme, diámetro < 8 mm*. Por el contrario, la progresión a lesiones obstructivas ocurre con los aneurismas gigantes.

La estenosis coronaria es la lesión más importante causante de eventos cardiacos letales de la enfermedad de Kawasaki. La incidencia, el comienzo y el curso de la formación de la estenosis en el aneurisma dependen de varios factores, como su diámetro y la arteria coronaria afectada. Los aneurismas gigantes representan aproximadamente el 4% del total y en más de la mitad de ellos se desarrolla infarto agudo de miocardio debido a lesión estenótica severa de 2 o 3 vasos.

El pronóstico de los pacientes con aneurismas gigantes es sombrío, porque en su evolución natural tienden a complicarse con trombosis coronaria o a resolverse con lesiones obstructivas severas que causan isquemia miocárdica.

Arnold et al, concluyeron que una disminución del pico diastólico de velocidad durante el ejercicio < 90 mm/s diagnostica estenosis arterial coronaria con una sensibilidad del 75% y especificidad del 64%. Sumitomo et al., tras practicar estudios electrofisiológicos a 40 niños (media de edad 10.3 ± 5.1 años), encontraron alteraciones en la velocidad de conducción de numerosas regiones exploradas y documentaron arritmias clínicas ventriculares, concluyen que la incidencia de disfunción de los nodulos sinusal y auriculoventricular es mayor que en pacientes que no tenían EK, causadas ya sea por la miocarditis inicial o por alteraciones de la microcirculación en las arterias que irrigan ambas estructuras. Además, la isquemia miocárdica puede provocar arritmias ventriculares malignas.³

La progresión de la aterosclerosis en la adolescencia y juventud, tienen relación con enfermedades subyacentes específicas como la EK. Se ha documentado que los cambios fisiopatológicos ocurren en la infancia, al presentar acumulo de ácidos grasos en macrófagos y linfocitos T que se encuentran en la íntima de las arterias, la cual puede o no progresar o tener regresión. En algunas personas, la acumulación de lípidos incrementa con el tiempo y se cubre por una capa fibromuscular, *la placa fibrosa*; ésta ultima sufre calcificación, hemorragia, ulceración, ruptura o trombosis; la oclusión por trombos precipita la enfermedad clínica como infarto del miocardio, o necrosis dependiendo de la arteria afectada^{21, 66}. La prevalencia de aneurismas en pacientes adultos con aterosclerosis es de 0.3-4.7%⁵⁵.

El infarto del miocardio (85%) es la causa principal de muerte³⁹, ocurre en 1.4 a 2.8% de los pacientes; seguidos por miocarditis, ruptura de aneurisma o arritmias. El IAM ocurre durante el primer año después del inicio de la EK, aunque su riesgo es mayor entre los días 11 y 30 de la enfermedad. Su diagnóstico puede hacerse de manera retrospectiva debido a que en el 37% de los casos no son sintomáticos, o son inespecíficos como disnea, vómito o rechazo al alimento; o bien, el niño es incapaz de referir dolor torácico y teniendo la elevación de Troponina I como marcador específico. El tratamiento inicial fibrinolítico debe ser inmediato con el fin de reducir la zona de infarto y obtener mejor perfusión coronaria, permitiendo que las células miocárdicas permanezcan viables.

La complicación de las lesiones obstructivas coronarias por estenosis coronaria o trombosis aguda es el IAM, el 73% de ellos ocurre durante el primer año de la enfermedad. La trombosis coronaria se inicia generalmente en las proximidades de un segmento afectado y puede progresar rápidamente formando un trombo que ocluye la luz arterial parcial o totalmente³⁹. La dilatación de los vasos se manifiesta en disminución de la velocidad del flujo sanguíneo con estasis relativa, lo cual predispone a la formación de trombos; por otro lado, el flujo sanguíneo se acelera ante estenosis proximales y distales formando turbulencia, que es responsable de la activación endotelial que resulta de los gradientes de tensión al que se someten¹. En un tercio de los pacientes puede cursar en forma asintomática y manifestarse por la aparición de nuevas ondas Q anormalmente profundas y ondas QS o por perfusión miocárdica anormal con talio. Cuando son sintomáticos pueden presentarse con un cuadro de choque, precordialgia, vómitos, llanto y dolor abdominal, en general ocurren en reposo o durante el sueño y es infrecuente durante el ejercicio físico.

También se puede presentar Derrame pericárdico en el 25% de los casos, generalmente leve. La miocarditis se sospecha clínicamente por taquicardia, sin relación con la fiebre y pulsos débiles, a la auscultación se encuentra ritmo de galope, en el electrocardiograma se encuentra prolongación del intervalo PR, desnivel del ST y voltajes disminuidos del complejo QRS; en el ecocardiograma se encuentra dilatación del ventrículo izquierdo y disfunción sistólica leve, que rara vez progresa a insuficiencia cardiaca y choque cardiogénico, se presenta en el 50% de los pacientes con compromiso cardiaco³⁰.

Se pueden desarrollar aneurismas en vasos celíacos, mesentéricos, femorales, iliacos, renales, axilares, arterias branquiales, paraováricas, paratesticulares, pancreáticas, hepáticas, esplénicas.

La recurrencia de la Enfermedad de Kawasaki es rara; sin embargo, el desarrollo de secuelas cardiacas es más frecuente en un episodio recurrente de Enfermedad de Kawasaki, que en el primer evento²⁴.

La evolución de las complicaciones cardiovasculares que se presentan en la fase de convalecencia de la enfermedad de Kawasaki puede ser⁶⁷:

1. **Regresión de aneurismas coronarios pequeños:** el 32 al 50% de los pacientes presentan resolución del aneurisma en un periodo de 1 a 2 años, sin secuelas posteriores
2. **Oclusión:** se observa cuando los pacientes tienen aneurismas coronarios de mediano y gigante tamaño. Se presenta en el 78% de los pacientes, en un periodo de 2 años, lo que aumenta el riesgo de infarto agudo al miocardio y muerte súbita.

3. **Revascularización:** la formación de nueva vasculatura se presenta en pacientes que presentan estenosis importante, esto ocurre en el 15%, afectando la Arteria coronaria derecha, provocando trombosis y oclusión, durante el primer año de la enfermedad.
4. **Estenosis regional:** presente en el 4.7% de los pacientes, afectando la Arteria descendente anterior izquierda, este fenómeno se presenta por remodelación a nivel de la intima durante la fase aguda de la EK; debido a un aumento de la expresión de factores de crecimiento.

Cuando hay desarrollo de nuevos aneurismas, éstos se desarrollan en la misma localización en la que estuvieron los aneurismas grandes preexistentes posteriores al periodo de regresión en sitios de lesión irreversible de la pared vascular. Muchos aneurismas se asocian a estenosis localizada severa por alteraciones del flujo sanguíneo que exagera la vasculitis con irregularidad de la pared. La mayoría de los aneurismas nuevos aparecen durante la adolescencia ya que el crecimiento de las arterias coronarias se relaciona con el crecimiento somático⁵⁵.

- **Gastrointestinales**

Los hallazgos comunes son diarrea, vomito y dolor abdominal presentes en un tercio de los casos. La disfunción hepática, con elevación de las enzimas hepáticas, la ictericia es menos común. Se ha reportado hepatomegalia en 14.5% de los pacientes. El desarrollo de un abdomen quirúrgico es menos frecuente pero bien documentado siendo el hidrops vesicular o hidrocolecisto la patología intrabdominal más frecuente, ya que ocurre en 15% de los

casos de EK. Se han reportado también pseudoobstrucción intestinal, y más raramente, pancreatitis, apendicitis, colitis isquémica e intususcepción¹⁵; la patogenia se relaciona a vasculitis de la arteria mesentérica con isquemia intestinal y disfunción del plexo mientérico. En otras ocasiones, las manifestaciones abdominales pueden ser la característica inicial de la enfermedad aun antes de desarrollar los signos físicos clásicos²⁵.

En una serie de 219 pacientes con EK, se ha reportado 4.6% de abdomen agudo. De los 10 pacientes, 9 tenían EK incompleto, sin embargo 2-4 días después, los mismos pacientes tenían los criterios diagnósticos completos.

- **Neurológicas**

Ocurren en 1-30% de los casos, e incluyen: irritabilidad, meningitis aséptica, letargo, hemiplejia transitoria, infarto cerebral, ataxia, convulsiones y encefalopatía focal. La parálisis facial es otra complicación neurológica rara, los pacientes reportados tenían entre 3 y 25 meses de edad y con predominio femenino en una proporción 1.4:1, característicamente transitoria con duración de 2 días a 3 meses. En el 54% de los casos, se asoció a aneurismas coronarios, lo cual sugiere que la parálisis facial podría ser un marcador de enfermedad más severa. En estudios histopatológicos post mortem se ha encontrado neuritis y ganglionitis de los nervios craneales y periféricos, coriomeningitis aséptica y leptomeningitis. El infarto cerebral es muy raro, y su incidencia ha disminuido con el uso de IGIV.

- **Cutáneas**

Uno de los criterios diagnósticos de EK incluye exantema polimorfo y cambios en las extremidades. El eritema de palmas y plantas ocurre en la primera semana y la descamación típica inicia a partir del día 14-21. Algunos niños presentan descamación recurrente, hasta varios años después del inicio de la enfermedad aguda. La re descamación ocurre en días de inicio de enfermedad leve y puede ser distinta de la forma recurrente, ocurre con frecuencia en pacientes con alteraciones cardíacas y está asociado con una alta tasa de aislamiento de estafilococo, lo cual sugiere que la liberación de superantígenos puede tener un papel importante.

Hay pocos reportes de Psoriasis asociado a EK; su patogénesis incluye la activación autoinmune similar a la observada en EK. Además también sugiere que los superantígenos pueden jugar un papel importante mediante la activación de las células T, incluyendo las células T $V\beta^2$, linfocitos T, etc.

Un signo clínico que parece ser específico de EK es el desarrollo de eritema e induración en el sitio de aplicación de BCG. El mecanismo sugerido es una reacción cruzada de células T entre epítomos específicos de las micobacterias y proteínas humanas del choque caliente.

- **Renales.**

La EK presenta ocasionalmente involucro renal, caracterizado por proteinuria, hematuria, piuria estéril y riñones ecogénicos; la falla renal aguda es rara. Los hallazgos histopatológicos incluyen nefropatía tubulointestinal, con glomérulos normales, expansión

mesangial, inmunofluorescencia negativa sin evidencia de involucro de los vasos endoteliales; la evolución a largo plazo es generalmente buena con recuperación de la función renal.

- **Pulmonares.**

Aproximadamente 15% de los pacientes con EK tiene alteraciones radiográficas pulmonares, principalmente en forma de neumonitis intersticial, derrame pleural y nódulos pulmonares inflamatorios. En la radiografía pulmonar se puede encontrar patrones retículo-granulares (89.5%), manguitos peribronquiales (21%), derrame pleural (15.8%), atelectasias (10.5%) y atrapamiento de aire (5.3%)⁴⁶.

- **Musculo esquelético**

La afección del sistema musculoesquelético es sumamente rara, pero se han reportado casos de rabdomiolisis. Las manifestaciones articulares han disminuido en frecuencia con el uso de Gammaglobulina; se ha descrito artritis precoz (1ª semana, 30-35%) y tardía (2ª – 3ª semana, 65-70%) que afecta predominantemente muñecas, rodillas, tobillos y caderas³⁵. La artritis de la fase aguda es poliarticular con afección de pequeñas y grandes articulaciones con alteraciones del líquido articular de más de 100.000 leucocitos/ μ l, disminución de la glucosa y aumento de las proteínas. El pronóstico de la artritis es favorable, y se cura fácilmente con reposo y antiinflamatorios⁴⁴.

- **Hematológicas**

El síndrome hemofagocítico o síndrome de activación de macrófagos²³ es una condición rara causada por la activación excesiva y proliferación de macrófagos; usualmente secundarios a una gran variedad de condiciones: infecciones, neoplasias, condiciones hematológicas y reumatológicas; y se caracteriza por fiebre prolongada, hepatoesplenomegalia, hiperferritinemia, elevación anormal de transaminasas, deshidrogenasa láctica elevada, hipofibrinogenemia, hipertrigliceridemia y disminución rápida de la concentración sérica de hemoglobina y plaquetas. En una revisión de 5 casos¹², todos los pacientes tenían fiebre, hepatoesplenomegalia y citopenia, confirmándose hemofagocitosis mediante biopsia hepática o de médula ósea. Todos los pacientes habían tenido mejoría después del tratamiento pero con deterioro subsecuente en las siguientes 4 semanas después de la enfermedad. El tratamiento del síndrome hemofagocítico incluye etopósido, esteroides y ciclosporina.

- **Fiebre prolongada**

El tratamiento estandarizado de la EK incluye la combinación de IGIV y aspirina, aunque el tratamiento con dosis altas de IGIV ha mostrado una disminución efectiva de la fiebre y la incidencia de Aneurismas coronarios, hay un grupo remanente de 10-30% de los casos que no presentan remisión o que desarrollan recrudescencia de la fiebre. Repetir la dosis de IGIV es adecuado en algunos casos con resistencia reportada en 2%²³. Algunos pacientes tratados con esteroides y aspirina no han presentado un incremento del riesgo de aneurismas coronarios.

El uso de metilprednisolona y corticoides orales ha reportado un buen efecto, predominantemente en pacientes con enfermedad refractaria, aunque también deben de considerarse otros diagnósticos alternos antes de iniciar el tratamiento.

11. TRATAMIENTO

Se orienta a controlar el proceso agudo inflamatorio, reducir la probabilidad de desarrollar aneurismas y a prevenir la trombosis (**TABLA NO. 5**). Actualmente el tratamiento aceptado para la EK es Inmunoglobulina Humana, en los primeros 10 días de la enfermedad 2g/kg, reportándose resolución de la fiebre rápidamente; si se agrega aspirina a dosis altas, presenta una resolución rápida de la fiebre y otros marcadores inflamatorios que en otros niños no tratados.

La aspirina no ha demostrado beneficio en la reducción de aneurismas. Algunos expertos opinan que las dosis altas de aspirina deben mantenerse hasta el día 14 de la enfermedad, o 48-72 hrs del cese de la caída de la fiebre, y luego disminuir la dosis hasta que se demuestre que no hay evidencia de cambios coronarios a las 6-8 semanas posteriores al inicio de la enfermedad.

- Inmunoglobulina

Este medicamento es una combinación de inmunoglobulinas humanas exógenas, usado desde hace aproximadamente 20 años para las siguientes situaciones: 1. Tratamiento de inmunodeficiencias primarias; 2. Prevención de infecciones bacterianas en pacientes con

hipogammaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes causadas por Leucemia Linfocítica Crónica de Células B; 3. Prevención de aneurismas coronarios en la Enfermedad de Kawasaki; 4. Prevención de infecciones, neumonitis y enfermedad aguda de injerto contra huésped después de trasplante de médula ósea; 5. Reducción de infecciones bacterianas serias en niños con VIH; 6. Aumento del conteo de plaquetas en púrpura trombocitopenia idiopática para prevenir o controlar el sangrado⁶⁹.

El mecanismo específico de acción de la Inmunoglobulina Intravenosa (IGIV) se desconoce; sin embargo, se sugiere que modula la producción de citocinas, neutraliza superantígenos bacterianos u otros agentes etiológicos, aumenta la actividad supresora de células T, suprime la síntesis de anticuerpos, bloquea la acción de la IL6, disminuye el ligando CD40 en células T y superficie plaquetaria, y el receptor de selectina E y P, y provee de anticuerpos anti-idiotipo^{58, 69}.

La dosis única administrada en una infusión de 10 a 12 horas a 2 g/kg en los 10 primeros días posteriores al inicio de la enfermedad, es la más ampliamente recomendada. Se ha observado que en los preparados sometidos a procesos de digestión enzimática o preparados con β -propiolactona se asocian a menor respuesta, más frecuencia de enfermedad coronaria y aneurismas gigantes.

Se han reportado casos de régimen de dosis medias de IGIV con 1 g/kg, es efectiva tanto como la dosis alta en relación del costo/beneficio⁵⁶.

Un régimen alterativo de administración de Gammaglobulina, que conduce a una resolución más lenta de los síntomas, pero puede ser beneficiosa en pacientes con disfunción cardíaca es de 400 mg/kg/d de IGIV diariamente por 5 días^{17, 69}.

Entre el 10-15% de pacientes que fallan a una respuesta inicial o fracaso terapéutico con IGIV⁵¹ (persistencia de fiebre por más de 36 horas después de la dosis inicial y persistencia de reactantes de fase aguda), podrían tener un polimorfismo V279F del factor activador de plaquetas (PAF) y la consecuente deficiencia enzimática de acetilhidrolasa del PAF, lo que los vuelve no respondedores al tratamiento^{28, 44}; y se requieren otras terapias alternativas en el manejo.

Los efectos adversos observados durante o después de la aplicación de IGIV son: fiebre, calosfríos, hipotensión, náuseas, vómitos, dolor abdominal, cefalea, meningitis aséptica, rinitis, asma, sibilancias, mialgias, etc. Otros efectos adversos menos frecuentes pero documentados en relación a la aplicación de IGIV son: Anafilaxia, Síndrome de Stevens-Johnson, hipotensión, infarto al miocardio, trombosis, citopenias, hemólisis, convulsiones, alteraciones del estado de alerta, síndrome de *distres* respiratorio agudo, edema pulmonar y lesión pulmonar asociada⁶⁹.

Algunos pacientes pueden requerir más de una dosis de IGIV y los factores considerados predictores son: sexo masculino, enfermedad diagnosticada y tratada antes de los 5 días de enfermedad, alteraciones de laboratorio (trombocitopenia, elevación de alanina amino transferasa y PCR elevada)⁵¹. En número de días con fiebre antes del tratamiento con IGIV (≥ 10 días) es un factor de riesgo independiente para la formación de Aneurismas coronarios en pacientes con EK en la fase aguda en pacientes que no responden a la terapia inicial y requieren más de una dosis de IGIV⁵⁷. Entre los niños con EK, 15% tienen fiebre persistente o recurrente a pesar de la administración de IGIV y 1% desarrolla aneurismas gigantes⁵⁹.

El empleo de Gammaglobulina antes del decimo día (entre el 5° y 9° día) de la EK ha disminuido la incidencia de dilatación coronaria a menos del 1% y la mortalidad del 2 al 0.1%⁴⁹.

Se ha asociado la administración de IGIV a alteraciones neurológicas de aparición tardía que pueden relacionarse con la vida media del medicamento que es de 18 a 32 días, las altas concentraciones de inmunoglobulinas persisten por varios días después de la infusión⁴⁷.

- **Aspirina**

El ácido salicílico actúa implicándose en la transcripción del factor NF-κ B, interfiriendo en el mecanismo de mediación por células inmunológicas atraídas hacia sitios de inflamación después de la extravasación y liberación de enzimas que provocan una remodelación vascular, adelgazando el endotelio y acelerando la producción de aneurismas. Disminuye y previene la formación de trombosis y disminuye la cantidad de moléculas de adhesión durante el proceso inflamatorio. Las dosis iniciales son de 80-100 mg/kg/d VO en 4 tomas (AHA) durante 14 días en que se utiliza como antiinflamatorio, y luego se disminuye la dosificación a 5 mg/kg/d como antiagregante plaquetario durante 3 meses¹.

El papel de la aspirina durante la fase aguda es incierto. En EUA se utilizan altas dosis (80-100mgkgd), mientras que en Japón, debido a la hepatotoxicidad se recomienda dosis moderadas (30-50 mg/kg/d)⁴⁴, como parte de la terapia estándar durante la fase aguda de la enfermedad. Aunque es parte de la terapéutica inicial de EK debido a sus efectos antipiréticos, antiinflamatorios y antiplaquetarios, ningún estudio prospectivo ha mostrado que la aspirina reduzca la incidencia de anomalías de las arterias coronarias⁸.

Si a las 6 a 8 semanas, los exámenes hematológicos y ecocardiograma están normales se discontinúa la aspirina; pero si el paciente sigue con compromiso de las arterias coronarias se mantiene hasta que éstas se normalicen³⁰.

- **Esteroides**

El uso se ha limitado para la EK, actualmente en asociación con IGIV muestran reducción en los días de fiebre y estancia intrahospitalaria, y rápido descenso de los parámetros de laboratorio como VSG y PCR. En los niños tratados de forma combinada hay una reducción más rápida de valores séricos de IL2, IL6, IL 8, IL 10 en las primeras 24 horas de tratamiento, con respecto a IGIV sola²⁸. Se recomienda su uso en caso de falla al tratamiento (2 dosis de IGIV). Los esteroides no disminuyen el riesgo de complicaciones coronarias. Hasta el momento hay dos pautas terapéuticas: Metilprednisolona intravenosa a 30 mg/kg en bolo durante 2-3 h y de 1 a 3 días; o Metilprednisolona oral a 2 mg/kg/d durante 2 semanas⁴⁴. Los pulsos de metilprednisolona deben ser utilizados cuidadosamente debido a los posibles efectos adversos que incluyen trombosis, inmunosupresión y exacerbación de aneurismas coronarios debido a la inhibición de la reparación vascular⁵⁹.

La utilización de IGIV y esteroides es más efectiva que la administración de IGIV como terapia única, ya que la combinación reduce los niveles circulantes de citocinas inflamatorias y de IL-10, en la fase aguda de EK⁵⁸.

La inclusión de corticoides en el régimen inicial de tratamiento en la EK, disminuye la tasa de falla terapéutica, pero no reduce significativamente la incidencia de aneurismas

coronarios o eventos adversos⁵⁴. En cambio cuando se combina con aspirina en los estadios iniciales, la formación de aneurismas puede disminuir⁶⁴.

- **Otras Terapias**

Actualmente se encuentran en estudio otras alternativas terapéuticas en EK, predominantemente en cuadros refractarios, como pentoxifilina, ciclosporina, metotrexate, ciclofosfamida, plasmaféresis, e Infliximab (bloqueador de la sobreproducción de FNT α); y recientemente uso de anticuerpos monoclonales contra el FNT.

En EUA, el uso de ticlopidina, un inhibidor selectivo de la vía de la 5-adenosina difosfato (ADP) con efecto antiplaquetario que disminuye la capacidad del ADP para inducir cambios conformacionales en la glicoproteína IIb/IIIa que permite a este complejo unirse al fibrinógeno y media la agregación plaquetaria. En conjunto con la aspirina, disminuye la incidencia de eventos cardiacos y complicaciones hemorrágicas y vasculares, en comparación con la terapia anticoagulante convencional; sin embargo, la neutropenia severa que ocurre en 1-2% de los pacientes es una de las causas por las que no se ha generalizado su uso en la población infantil²².

El infliximab se uso por primera vez en 2004 para tratar EK; la razón por la que este medicamento es efectivo se desconoce, pero reduce la activación inmune inducida por TNF α . La farmacodinamia, farmacocinética y seguridad en niños menores de 5 años no se ha establecido, ni su dosis adecuada ya que la administración de 5 mg/kg se utiliza de la extrapolación de dosis utilizadas en pacientes con artritis reumatoide juvenil y enfermedad de Crohn⁶¹. Su administración ha presentado efectos adversos importantes como:

inmunosupresión, reactivación de tuberculosis latente; y reacciones asociadas a la infusión como: urticaria, disnea y anafilaxia^{59, 60}.

El abciximab, es un anticuerpo monoclonal humano-murino que se une al receptor de la glucoproteína IIb/IIIa de la superficie plaquetaria y evita la agregación plaquetaria; tiene otras propiedades como la unión a los receptores de vitronectina impidiendo la adhesión de las citocinas a los receptores del musculo liso vascular, se une al receptor Mac-1 e interfiere en el reclutamiento de monocitos circulantes, ayuda a la remodelación de las arterias coronarias⁶³.

En pacientes con aneurismas gigantes (≥ 8 mm) en los que el flujo sanguíneo es lento con alto riesgo de trombosis, se ha asociado la utilización de anticoagulación sistémica con Warfarina, manteniendo INR (*international normalized ratio*) entre 2.0 y 2.5, con mejoría en la sobrevida⁶⁷.

El tratamiento de la estenosis se puede realizar con: Cateterismo intervencionista mediante la dilatación con balón, stent y/o rotablator; o cirugía con bypass de la zona estenosada, mediante la arteria mamaria^{30, 66}.

Un panel de expertos ha establecido que la revascularización quirúrgica debe considerarse en las siguientes condiciones: oclusión severa de la rama principal de la Coronaria Descendente anterior, obstrucción severa de más de una arteria coronaria, oclusión severa en el segmento proximal de la arteria descendente anterior, riesgo de las arterias coronarias colaterales o todas las anteriores¹. El trasplante cardiaco se ha realizado exitosamente en pacientes con EK con cardiomiopatía en etapa terminal, arritmias ventriculares severas y enfermedad arterial coronaria inoperable con múltiples estenosis. No se ha documentado

recurrencia de la enfermedad en los pacientes, las tasas de morbimortalidad se relacionan con complicaciones secundarias a la inmunosupresión⁶⁷.

12. SEGUIMIENTO

Si el paciente ha tenido una respuesta favorable al tratamiento con inmunoglobulina y aspirina, habitualmente presenta remisión de los síntomas en 24 horas; se debe mantener en hospitalización 24-48 horas después de lograda la apirexia. Los controles clínicos deben realizarse en forma semanal durante la fase subaguda y de convalecencia (Biometría hemática, VSG y PCR)¹⁷.

La ecocardiografía es la prueba diagnóstica fundamental para la detección de las anomalías coronarias (sensibilidad 100% y especificidad 97%⁴⁹). El seguimiento cardiológico recomendado consiste en realizar un primer examen al diagnóstico el cual actuara como basal a través de un seguimiento longitudinal en el mismo paciente¹, un segundo examen a los 14 días del inicio de los síntomas, un tercer examen a las 6-8 semanas y un cuarto examen 6-12 meses después. Posterior al primer año del diagnóstico depende de la afección coronaria: si no hay alteración se recomienda hacer un control cada 5 años. En caso de ectasia coronaria transitoria, cada 3-5 años; si existe un aneurisma pequeño o mediano aislado se recomienda hacer un control anual con Ecocardiografía y electrocardiograma. En niños mayores de 10 años realizar prueba de esfuerzo cada 2 años, si la prueba es positiva o se sospecha de obstrucción coronaria se debe realizar coronariografía. Si existe aneurisma gigante o múltiples pequeños o medianos, los controles se hacen cada 6 meses, con prueba de esfuerzo anual y coronariografía en caso necesario. En casos de obstrucción coronaria

confirmada con coronariografía: ecocardiograma, electrocardiograma cada 6 meses, prueba de esfuerzo anual y Holter anual para detectar arritmias malignas^{1, 29, 35, 38, 67}.

El tratamiento crónico depende de la existencia de afección coronaria. Si no hay afección coronaria o ectasia transitoria, no requieren antiplaquetarios ni restricción de la actividad física después de 6-8 semanas del inicio de los síntomas y el seguimiento puede durar hasta 12 meses. En caso de aneurisma pequeño o mediano aislado, se administra aspirina 35 mg/kg/d hasta la regresión de aneurisma. En niños menores de 1 años no es necesario la restricción de la actividad física tras 6-8 semanas; en mayores de 10 años, depende del resultado de la prueba de esfuerzo. Se recomienda evitar deportes de contacto y entrenamiento físico exhaustivo. Si existe aneurisma grande o múltiples pequeños o medianos, se administra aspirina a 3-5 mg/kg/d, asociado o no a otro antitrombótico o anticoagulante oral (clopidogrel o warfarina), se recomiendan otras actividades según el resultado de la prueba de esfuerzo anual. Si existe obstrucción confirmada con coronariografía, el tratamiento es en base a aspirina 3-5 mg/kg/d a largo plazo, con o sin anticoagulantes orales, considerar beta bloqueadores para disminuir el consumo de oxígeno miocárdico, evitar deportes de contacto, valorar ejercicio leve o moderado según la prueba de esfuerzo. El tratamiento fibrinolítico se administra en pacientes que han presentado IAM o ante la presencia de un trombo grande dentro del aneurisma.

La revascularización quirúrgica se considera cuando hay un alto grado de obstrucción al menos en 2 arterias mayores, cuando estén comprometidos severamente el tronco de la coronaria izquierda o la descendente anterior; consiste en realizar un bypass con arteria mamaria interna y la arteria gastroepiploica. La angioplastia coronaria no hay demostrado utilidad en pacientes con enfermedad de Kawasaki⁹.

13. PRONÓSTICO

En general, el pronóstico es bueno; si se hay desarrollo de aneurismas este involuciona entre uno a dos años; mientras más pequeño, más rápida es la regresión. Asociado a otros factores como: edad menor de 12 meses, aneurisma fusiforme, localización distal del segmento coronario. La terapia efectiva reduce los síntomas agudos y la incidencia de aneurismas coronarios de 20 a menos del 5%¹⁷; estos últimos, a pesar del tratamiento estandar⁵⁴. Los aneurismas coronarios gigantes (miden más de 8 mm de diámetro interno), tienen menor probabilidad de regresión espontánea, por lo que se requiere seguimiento y terapia más agresiva.

Además, se ha mencionado que los pacientes que han sufrido EK podrían tener un riesgo mayor de enfermedad aterosclerótica, probablemente relacionado al daño y alteración de la vasculatura arterial, una inflamación persistente secundaria al proceso inicial y otros factores de riesgo que predisponen a aterosclerosis.

Con el tratamiento adecuado, la tasa de mortalidad es de aproximadamente 0.1%; sin inmunoterapia, esta tasa puede aumentar hasta 1%; especialmente altas en los primeros 2 meses después de la enfermedad. Después de este periodo crítico, los pacientes con aneurisma coronario gigante tienen un riesgo mayor de infarto al miocardio en el primer año después de la enfermedad aguda⁵³. Las defunciones se deben sobre todo a complicaciones cardiacas pero pueden ser súbitas e impredecibles; más del 50% ocurren en el primer mes de inicio, 75% en el segundo mes y 95% en el sexto mes, pero puede ocurrir aun 10 años después¹⁷.

En la edad adulta, pueden manifestarse complicaciones cardíacas tardías en pacientes con EK no diagnosticada previamente por lo que la sospecha diagnóstica es fundamental para dar el tratamiento adecuado. Los estudios de imagen pueden ser útiles en la detección de estos pacientes: calcificación de la pared arterial en regiones donde se formaron aneurismas remodelados, con tejido adyacente sano y diámetro intraluminal normal es un marcador de EK y puede detectarse en radiografías de tórax, angiotomografía y angiografía.

La administración de vacunas de virus vivos atenuados (como Sarampión, rubeola y Parotiditis; y la vacuna de la Varicela) pueden aplicarse hasta 11 meses después de la administración de IGIV^{17, 19}; debido al riesgo de baja respuesta inmunitaria, por la presencia de anticuerpos antivirales específicos²⁹.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Considerando que la población pediátrica es la más afectada por esta enfermedad, la cual condiciona complicaciones vasculares principalmente coronarias a mediano y corto plazo posteriores a la fase aguda de la misma, existen casos subdiagnosticados que se tratan como exantemas febriles benignos, reacción a medicamentos, otras enfermedades exantemáticas de rápida resolución y sin aparentes complicaciones posteriores; que conlleva al desarrollo de cardiopatías en adolescentes y adultos jóvenes, lo cual se puede anticipar si existe el antecedente epidemiológico, el cuadro clínico manifiesto y la sospecha diagnóstica dirigida.

La intención del presente estudio es determinar si en los niños mexicanos, existen factores epidemiológicos, clínicos o hallazgos de laboratorio que puedan contribuir al desarrollo de aneurismas coronarios en la fase aguda, subaguda o de resolución de la Enfermedad de Kawasaki, como representación de la población que acude al Hospital Infantil de México Federico Gómez; y que se detecta Dilatación coronaria variable a su ingreso, con evolución aceptable posterior a la administración de Inmunoglobulina intravenosa.

IV.JUSTIFICACIÓN

En México, la Enfermedad de Kawasaki es un padecimiento infrecuente, y por ello no se han realizado estudios clínicos de seguimiento seriado en el abordaje inicial de la Enfermedad de Kawasaki que considere la relación de las características epidemiológicas, clínicas y los hallazgos de laboratorio como factores asociados para la formación de aneurismas coronarios detectados en los ecocardiogramas realizados en la fase aguda, subaguda y de convalecencia en niños que cumplen con criterios clínicos para la definición epidemiológica de caso o bien, sus formas incompleta y atípica, lo cual podría predecir el desarrollo de alteraciones vasculares coronarias o complicaciones cardiovasculares a mediano y largo plazo con adecuado seguimiento médico.

V. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL.

Identificar la relación existente entre los factores epidemiológicos, clínicos y datos de laboratorio valorados durante el diagnóstico inicial en pacientes con Enfermedad de Kawasaki y la formación de aneurismas coronarios, en pacientes que reciben atención médica en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Describir otras complicaciones vasculares o sistémicas presentes en el paciente con Enfermedad de Kawasaki, que se desarrollen secundarias a la enfermedad.

VI.HIPÓTESIS

La asociación entre los factores epidemiológicos (género, edad, presencia de enfermedades infecciosas previas, días de fiebre previo a la hospitalización), Clínicos (criterios clínicos de Enfermedad de Kawasaki completo e incompleto) y de laboratorio (Determinación inicial de Hemoglobina, Leucocitos, Plaquetas, Albumina, PCR y VSG) tienen relación con la formación de Aneurismas coronarios durante la fase subaguda y de convalecencia de la Enfermedad de Kawasaki.

VII. MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño

Estudio retrospectivo, observacional y comparativo. Serie de casos como estudio de corte transversal.

Población.

Se revisaron los expedientes de pacientes en seguimiento por la Consulta Externa de Reumatología desde el 01 Enero 2000 al 31 de Julio del 2010, en el Hospital Infantil de México Federico Gómez; que cumplieran con la definición de **caso de Enfermedad de Kawasaki completo, incompleto y atípico.**

Criterios de inclusión.

- Niños de ambos sexos; con diagnóstico epidemiológico de Enfermedad de Kawasaki completo, incompleto y atípico atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez durante el periodo de 01 enero 2000 al 31 Julio 2010; con determinaciones de PCR, VSG, Biometría hemática, albúmina y control ecocardiográfico seriado durante los primeros 7 a 14 días posteriores al diagnóstico.

Criterios de Exclusión:

- Niños con diagnóstico de otras enfermedades exantemáticas, expedientes clínicos incompletos.

Datos de Laboratorio

Entre los laboratorios incluidos en el estudio se consideraron las cifras iniciales de Hemoglobina, Leucocitos, Albumina, Plaquetas, proteína C reactiva y Velocidad de Sedimentación Globular; y las cifras de seguimiento de Plaquetas, PCR y VSG obtenidas entre el 3° y 7° día posterior a la aplicación de Gammaglobulina.

Ecocardiografía

Se documento revisión ecocardiográfica inicial en 66 pacientes, de los que se documento los siguientes hallazgos: sin dilatación, Ectasia y aneurismas pequeños, medianos y gigantes; se realizaron 50 ecocardiogramas de seguimiento entre el 7° y 14° día posteriores al diagnóstico clínico de Enfermedad de Kawasaki completo e incompleto y a la administración intravenosa de Inmunoglobulina.

Variables independientes

Género

Días con fiebre

Hemoglobina

Leucocitos

Conteo de Plaquetas

Albúmina

PCR

VSG

Variables dependientes

Ectasia y Aneurismas coronarios

Otras complicaciones cardiovasculares y sistémicas asociadas

Grupos de Estudio

Se dividió en 2 grupos: Grupo 1: Pacientes sin alteraciones ecocardiográficas. Se definen como pacientes con EK completo e incompleto que no mostraban en el Ecocardiograma inicial ninguna anormalidad de la vasculatura coronaria. Y Grupo 2: Pacientes con alteraciones ecocardiográficas

Análisis Estadístico

Los datos se describirán como frecuencia, medianas y rangos con desviaciones típicas o estándar. La comparación entre los pacientes que desarrollaron ectasia o aneurisma en el ecocardiograma inicial y los que desarrollaron estas alteraciones coronarias en el ecocardiograma de seguimiento se evaluó mediante la prueba de (χ^2) chi cuadrada, y la prueba Student *t*. Todos los análisis se realizaron utilizando el software del programa SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) versión 16. Los resultados se describieron en proporciones y frecuencias representados en cuadros.

VIII. RESULTADOS

Se revisaron un total de 74 expedientes durante el periodo de estudio comprendido del 01 de enero 2000 al 31 Julio 2010 con diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki, se excluyeron 6 expedientes que no contaban con información completa, y 2 cuyo diagnostico de egreso era diferente (uno con infección por Virus de Inmunodeficiencia Adquirida y otro con Eritema Polimorfo secundario a infección dérmica por *Staphylococcus aureus*). La población total fue de 66 expedientes revisados, encontrándose los siguientes resultados:

De los 66 pacientes incluidos en el estudio, 16 correspondieron al sexo femenino (24.2%) y 50 al sexo masculino (75.7%), en una proporción hombre: mujer de 3.1:1. (**Gráfico No. 1**) Las edades variaban de los 3 m a los 9 años, con media de 2.9 años, correspondiendo a 55 niños menores de 5 años (83.3%) con la siguiente distribución: 9 pacientes menores de 1 año de edad (13.6 %); de 1 a 2 años, 18 pacientes (27.2%); de 2 a 5 años, 28 pacientes (42.4%); y de 5 a 10 años, 11 pacientes (16.6%) [**Gráfico No. 2**]. La distribución de la enfermedad con respecto a los meses de presentación se describe en el grafico, predominando en Octubre y Noviembre [**Gráfico No. 3**]. Los años con más casos detectados en el Hospital fueron 2000-2002, con una media de 6 casos/ año (de 2 a 11 casos) [**Gráfico No. 4**].

Treinta y cuatro niños (50.5%) cumplían con criterios epidemiológicos de Enfermedad de Kawasaki completo y 32 niños tenían diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki incompleto (48.4%); de éstos, 9 (13.6%) tuvieron presentación atípica (1 presento paro cardiorrespiratorio al ingreso; 1 curso con acolia, coluria y hepatomegalia; 1 anasarca; 1

epistaxis activa; 1 síndrome nefrítico e hipertensión arterial; 1 meningitis; 1 varicela y dificultad respiratoria y 2 insuficiencia renal aguda y nefritis intersticial).

Los pacientes acudieron al hospital en promedio a los 10.7 días del inicio de la enfermedad (intervalo entre 3 y 30 días). La presentación fue de la siguiente manera: Fase aguda 0-10 días, 46 pacientes (69.6%); fase subaguda de 11 a 24 días, 14 (21.2%); y en la fase de convalecencia de 25 a 40 días, 6 (9.0%). **[Gráfico No. 5 y 6]**

De los 66 pacientes incluidos en el estudio, 28 (42.4%) tenían antecedente de infecciones previas en los últimos 15 días, que involucraban vías respiratorias superiores, aparato gastrointestinal y aparato urinario. **[Gráfico No. 7]**

Los criterios Epidemiológicos de Enfermedad de Kawasaki se presentaron de la siguiente manera: Fiebre en 65 pacientes (98.4%); exantema polimorfo en 59 (89.3%); inyección conjuntival en 43 (65.1%); queilitis 32 (48.4%); cambios en las extremidades 17 (25.7%), y adenopatía cervical unilateral en 10 pacientes (15.1%) **[Tabla No. 7]**.

En lo que respecta a la aplicación de Gammaglobulina, aunque no fue el principal tema de estudio, se encontraron los siguientes datos: en fase aguda, 42 casos (63.6%); fase subaguda, 16 casos (24.2%), fase de convalecencia: 3 casos (4.5%); y en 5 casos (7.5%), no se aplicó tratamiento con Gammaglobulina debido a que se encontraban entre el día 21 a 30 de inicio de la enfermedad.

Se reportaron 5 casos de Enfermedad Recurrente, después de aplicación de la primera dosis de Gammaglobulina, por lo que en 4 casos se requirió una segunda aplicación y en 1 caso incluso se requirieron 3 dosis.

La división de grupos se basó en la realización inicial de Ecocardiograma con el reporte del diámetro de las arterias coronarias; En el Grupo 1, se incluyeron a los pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki que no presentaban ningún tipo de alteración del diámetro intraluminal de las arterias coronarias a su ingreso al hospital incluyéndose 23 pacientes (34.8% de la población estudiada, 12 con EK completa y 11 EK incompleta). El Grupo 2, comprendió pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki que a su ingreso se detecto mediante Ecocardiograma algún grado de dilatación coronaria, desde ectasia hasta aneurisma gigante, correspondiendo a 43 pacientes (65.1%, 24 con EK completa y 19 con EK incompleta), con la siguiente presentación: Ectasia 33 casos (76.7%); Aneurismas Pequeños < 5 mm, 2 casos (4.6%); Aneurismas medianos entre 5 y 8 mm, 4 casos (9.3%); Aneurismas Gigantes > 8 mm, 4 casos (9.3%) [**Gráfico No. 8**].

Se hicieron comparaciones entre ambos grupos para determinar si la combinación de las variables nominales y no nominales podría determinar la probabilidad de desarrollar dilatación coronaria en comparación con el Ecocardiograma de Seguimiento. Sin embargo, es importante mencionar que en estas relaciones no todos los casos contaban con cifras completas de los valores numéricos evaluados.

En ambos grupos, no hubo diferencia en la proporción de paciente con alteraciones ecocardiográficas con respecto sexo del paciente [Grupo 1: 18 niños (78.2%) y 5 niñas (21.7%); Grupo 2: 32 niños (74.4%) y 11 niñas (25.5%)]. La edad promedio entre ambos grupos fue similar (Grupo 1: 3.0 años vs Grupo 2: 2.8 años, $p > 0.05$). No se encontró diferencia importante entre el tiempo de inicio de la fiebre y el ingreso al hospital (Grupo 1: 10.3 días vs Grupo 2: 10.9 días, $p > 0.05$) con respecto al desarrollo de aneurismas. Al comparar los días de hospitalización (Grupo 1: 6.6 días vs Grupo 2: 8.1 días, $p > 0.05$) y los

días de fiebre posteriores a la administración de inmunoglobulina (Grupo 1: 1.7 días vs Grupo 2: 1.8 días, $p>0.05$), no se encontró diferencia significativa entre ambos grupos [Tabla No. 8].

En el Grupo 1, 12 niños (52.1%) cumplían con criterios de Enfermedad de Kawasaki completo y 11 niños (47.8%) tenían Enfermedad de Kawasaki incompleto. En el Grupo 2, 24 niños (55.8%) tenían EK completo y 19 niños (44.1%), EK incompleto.

Al comparar las variables numéricas entre ambos grupos, las cifras promedio de Hemoglobina (Grupo 1: 10.9 g/dl vs Grupo 2: 11.0 g/dl, $p>0.05$); Leucocitos (Grupo 1: 13.7×10^3 células/mm³, vs Grupo 2: 15.0×10^3 células/mm³, $p>0.05$); Plaquetas a su ingreso (Grupo 1: 387×10^3 /mm³ vs Grupo 2: 420×10^3 /mm³; $p>0.05$); Albumina (Grupo 1: 2.9 g/dl vs Grupo 2: 3.2 g/dl; $p>0.05$); PCR a su ingreso (Grupo 1: 9.6 mg/dl vs Grupo 2: 9.3 mg/dl; $p>0.05$); VSG inicial (Grupo 1: 27.0 mm/h vs Grupo 2: 23.2 mm/h; $p>0.05$), no se documentó diferencia significativa en relación a la presencia o no de dilatación de Arterias coronarias en el Ecocardiograma de Ingreso. [Tabla No. 9]

Si se compara estas mismas variables en el ecocardiograma de seguimiento, los datos obtenidos entre ambos grupos no demostraron ninguna diferencia significativa, llamando la atención la presencia de trombocitosis en la fase subaguda de la enfermedad y la disminución gradual del valor de la Proteína C Reactiva (Seguimiento: Conteo de Plaquetas, Grupo 1: 522×10^3 /mm³ vs Grupo 2: 519×10^3 /mm³, $p>0.05$; Albumina, Grupo 1: 2.7 g/dl vs Grupo 2: 3.2 g/dl, $p>0.05$; PCR Grupo 1: 2.9 mg/dl vs Grupo 2: 3.3 mg/dl, $p>0.05$; VSG 21.6 mm/h vs Grupo 2: 23.4 mm/h, $p>0.05$). [Tabla No. 10]

En lo que respecta a los hallazgos del Ecocardiograma de Seguimiento, en los 23 pacientes del Grupo 1, se encontró la siguiente evolución: en 11 (47.8%), no se documentó dilatación; 6 (26.0%) desarrollaron ectasia; 1 (4.3%) presentó aneurisma coronario pequeño; y en 5 (21.7%) no se realizó determinación posterior.

Por otra parte, en el Ecocardiograma de Seguimiento del Grupo 2, se encontraron los siguientes datos: de los 33 pacientes que cursaron con Ectasia a su ingreso, 18 (54.5%), tuvieron regresión completa del diámetro luminal coronario, 5 (15.1%) permanecieron con dilatación no segmentaria; 2 (6.0%) desarrollaron aneurismas pequeños y en 8 (24.2%) se desconoce por no contar con determinación posterior.

En cuanto a los 10 pacientes que a su ingreso se detectó algún grado de aneurisma coronario, mostraron la siguiente evolución: 1 (10%) tuvo regresión completa; 1 (10%) persistió con ectasia; 5 (50%) continuaron con aneurisma; y en 3 (30%) no se contó con ecocardiograma de control.

De acuerdo a la evolución mostrada en el total de la población estudiada, se documentaron los siguientes hallazgos en el ecocardiograma de seguimiento: dilatación no demostrable en 30 pacientes (45.4%); ectasia 15 pacientes (22.7%), aneurisma de grado variable 8 pacientes (12.1%). Los pacientes sin ecocardiograma posterior fueron 16 pacientes (24.2%). **[Gráfico No. 9]**. No hubo diferencia significativa al comparar las variables numéricas del ingreso hospitalario, en relación a los pacientes en los que se reportó dilatación coronaria variable en el Ecocardiograma de seguimiento. **[Tabla No. 11]**

Diez y seis niños de ambos grupos (24.4%) tuvieron alguna complicación asociada. **[Gráfico No. 10]**, siendo las siguientes, en orden de frecuencia: Aneurisma Gigante 7

pacientes (43.7%); Isquemia miocárdica 3 pacientes (18.7%); Hipertensión Arterial Secundaria 2 pacientes (12.5%); Alteraciones Renales 2 pacientes (12.5%); Trombosis Coronaria 1 paciente (6.2%), Estenosis subglótica secundaria a intubación orotraqueal 1 paciente (6.2%).

Conforme a los datos mencionados anteriormente al comparar las variables nominales en relación a la probabilidad de presentar complicaciones, se encontraron los siguientes resultados:

1. La asociación entre el sexo del paciente y la presencia de complicaciones, fue similar en ambos géneros [(Femenino: 4 (25.0%) vs Masculino: 12 (24.0%)], sin diferencia en la estimación del riesgo. **[Tablas 12 y 13].**

2. No hubo diferencias significativas al comparar los grupos que desarrollaron complicaciones y los que no en relación a los valores iniciales de Hemoglobina (10.36 g/dl vs 11.14 g/dl); Leucocitos (14.6×10^3 células/mm³ vs 14.0×10^3 células/mm³; $p > 0.05$), Plaquetas (407×10^3 /mm³ vs 397×10^3 /mm³; $p > 0.05$); Albumina (3.1 g/dl vs 3.0 g/dl, $p > 0.05$); PCR (10.3 mg/dl vs 9.2 mg/dl, $p > 0.05$) y VSG (25.3 mm/h vs 25.6 mm/h, $p > 0.05$). **[Tabla No. 14]**

IX. DISCUSIÓN

En México, la enfermedad de Kawasaki es una patología infrecuente, la incidencia no está bien establecida y su etiología aun permanece desconocida. En el presente estudio, se identificaron 66 casos en un periodo de 10 años, lo cual equivale a aproximadamente 6 casos/año, con un intervalo de 2 a 11 casos. Probablemente este en relación a la función de Centro de Referencia que cumple el Hospital Infantil de México Federico Gómez por tratarse de una institución de tercer nivel, comparado con lo reportado a nivel mundial.

El predominio del sexo masculino en relación con el sexo femenino fue de 3.1:1, lo cual difiere a lo reportado a nivel mundial (1.5:1). En lo que respecta a la edad de presentación, aunque afecto a niños menores de 5 años en una proporción de 83.3%, similar al 80% documentado en varias series; existe también casos que se presenta en otras edades más infrecuentes como los mayores de 5 años y los menores de 1 año, ambas edades fuera del rango esperado donde se sospecha que en el primer caso, puede haber ya respuesta inmune adecuada a la exposición del agente etiológico y, en el segundo caso protección por anticuerpos maternos transferidos a través de la lactancia materna.

Los meses en los que se reportaron la mayor cantidad de casos fueron octubre y noviembre, es decir a finales de otoño, en contraste con lo reportado en donde los brotes predominan en invierno y primavera.

Cerca del 70% de los caso no reporto ningún antecedente de infección localizada a ningún nivel; las que se presentaron en los 7 a 15 días previos al ingreso involucraban aparato respiratorio, digestivo y urinario, lo que hace sospechar de un periodo prodrómico inespecífico de algún agente infeccioso aun no identificado, ya que existen varias

observaciones en las que se documenta la naturaleza aguda y autolimitada de la enfermedad, la presentación con predominio en niños como exantema febril, brotes estacionales, y capacidad de diseminarse como epidemia.

El 50% de los casos mencionados cumplían con los criterios clínicos de Enfermedad de Kawasaki, y el otro 50% no, lo cual hace el diagnóstico difícil, sobre todo por que las manifestaciones clínicas no se presentan en un tiempo corto sino que son seriadas, y la sospecha diagnóstica debe realizarse en todo paciente con Fiebre de Origen Oscuro, o con duración de más de 5 días, siendo éste el criterio clínico indispensable.

Dentro de las manifestaciones clínicas la fiebre fue la más frecuente, ya que se presentó en 98.4% de los casos, muy similar a lo referido en la literatura mundial, en donde se presenta hasta en el 100% de los casos; seguido de exantema polimorfo, conjuntivitis no exudativa, queilitis, cambios en las extremidades y adenopatía cervical; estos dos últimos criterios más infrecuentes en una proporción diferente a lo reportado en la literatura (25.75 vs 70%; 15.1% vs 50-75%, respectivamente).

En general, cerca del 65% de los casos recibieron tratamiento adecuado con Gammaglobulina durante la fase aguda de la enfermedad, tuvieran o no criterios diagnósticos completos de Enfermedad de Kawasaki, considerando que este medicamento modula la reactividad inmunológica y la expresividad de superantígenos, disminuye de forma importante la actividad de la enfermedad reflejada en la disminución de la fiebre, desaparición de los signos clínicos y normalización de los reactantes de fase aguda, y podría tener un factor predictivo positivo para valorar la regresión de la dilatación segmentaria en arterias coronarias y otras localizaciones sistémicas.

Los valores numéricos relacionados muestran semejanza entre ambos grupos, considerando que la anemia, la leucocitosis, la trombocitopenia y la hipoalbuminemia son parte del puntaje de Riesgo implementado por Harada, et al, el cual se utiliza a nivel mundial, pero su principal característica es determinar si se administra IGIV en los primeros 10 días de la enfermedad, aunque también se utiliza para decidir aplicar este medicamento en la fase subaguda de la enfermedad si la presencia de más de 4 criterios sugiere actividad y con ello disminuir el riesgo de formación de aneurismas cardiacos. En el presente estudio, no hubo representación del mismo, ya que solo 12 pacientes de los 43 reportados con dilatación coronaria, presentaron más de 4 criterios.

En relación a la elevación de los reactantes de fase aguda, la proteína C reactiva y velocidad de sedimentación globular, reflejan el periodo de actividad de la enfermedad, con cifras altas en los primeros 10 días, que se correlaciona con la fiebre y la aparición de los demás signos clínicos, disminuyendo gradualmente hasta la normalidad en las siguientes 2 a 4 semanas; fue similar en ambos grupos de estudio, con lo que no hubo diferencia significativa en relación a la predicción de complicaciones vasculares; lo cual muy probablemente se deba a que estos reactantes se elevan en un sin número de eventos que alteran la homeostasis corporal, desde infecciosos, enfermedades de la colágena, autoinmunes y otros.

La trombocitosis que se presentó en la fase subaguda y de convalecencia, se toma como marcador para considerar las fases de transición de esta enfermedad, su aumento conlleva mayor riesgo de trombosis en la microvasculatura, por lo que es indispensable el tratamiento antiplaquetario durante un periodo prolongado de 6-8 semanas y considerar la suspensión dependiendo de las cifras posteriores de plaquetas.

Por otra parte, la evolución posterior a la aplicación de inmunoglobulina fue variable, sin embargo la mayor parte de los casos (30 pacientes, 45.4%), tuvieron determinación posterior con diámetro intraluminal de las arterias coronarias dentro de la normalidad, solo el 18.1% (12 pacientes), mostraron algún tipo de dilatación no segmentaria y 8 pacientes (12.1%) permanecieron con aneurismas de tamaño variable, solo ligeramente mayor a lo que se reporta en la literatura, con presencia de aneurismas coronarios posteriores a la administración de inmunoglobulina de 20 a 5% de los pacientes, con una disminución significativa de las complicaciones a largo plazo, lo cual se ha estudiado ampliamente en la población japonesa donde la prevalencia de la enfermedad es la mayor del mundo.

Las complicaciones más importantes se relacionan con alteraciones de la vasculatura coronaria, siendo más frecuente la presencia de aneurismas gigantes (> 8mm) que requieren tratamiento a largo plazo con anticoagulantes orales (warfarina, heparina, enoxaparina), con control seriado de Tiempos de Coagulación, otras más infrecuentes son la hipertensión arterial sistémica por estenosis de las arterias renales y Alteraciones renales tipo nefritis intestinal con proteinuria; otras complicaciones cardiovasculares como pancarditis, disfunción valvular o miocárdica no fueron evaluadas, en comparación con lo reportado en otras series; sin embargo, la presencia de estas manifestaciones es muy rara.

La mayor limitación para lograr un adecuado enfoque clínico es la falta de obtención de todos los datos en el ingreso y seguimiento del paciente con sospecha de Enfermedad de Kawasaki, ya que no se toman muestras seriadas de Biometría Hemática, PCR, VSG, Albumina y apoyos de gabinete como Electrocardiograma, Radiografía de Tórax y Ecocardiograma como se sugiere en el Abordaje Diagnóstico y Terapéutico de la Enfermedad de Kawasaki, sugerido por la Academia Americana del Corazón, por lo que

este estudio solo representa los primeros 7 a 14 días posteriores al inicio de la enfermedad en la población captada.

En diversas revisiones, se ha planteado la asociación entre la evolución de la Enfermedad de Kawasaki y algunos signos clínicos y para clínicos como indicadores de la severidad de la inflamación, tal como el inicio de la fiebre, pancarditis, el conteo de leucocitos y neutrófilos, VSG y PCR, transaminasas, colesterol sérico; sin embargo, los resultados han sido variados y sin aplicación clínica a los casos seriados debido a la inespecificidad de los mismos y su diversa evolución. Es necesario realizar estudios prospectivos con muestras poblacionales completas que cubran estas limitaciones.

X. CONCLUSIONES

1. La enfermedad de Kawasaki, es una vasculitis de arterias de mediano calibre que afecta predominantemente a las coronarias en la fase subaguda y de convalecencia; en nuestra Institución se presenta en menores de 5 años en el 80% de los casos y afecta predominantemente al sexo masculino.
2. Aun no se identifica ninguno agente etiológico probable, pero mundialmente se están realizando múltiples estudios con el fin demostrar la causa, en la que se involucran predisposición genética, respuesta inmune aumentada, y microorganismos infecciosos.
3. En México, no hay un reporte de prevalencia actual de la enfermedad, siendo aun infrecuente en nuestro medio. Cerca del 50% de los pacientes con Enfermedad de Kawasaki tienen criterios clínicos incompletos, lo que dificulta su diagnóstico oportuno.
4. Es probable que las cardiopatías adquiridas en la población adulta sea causa de un evento previo de Enfermedad de Kawasaki no diagnosticada durante la infancia, y que puede predisponer a trombosis, estenosis coronaria, miocarditis, insuficiencia valvular e infarto del miocardio.
5. La sospecha diagnóstica debe basarse en la presencia de fiebre por más de 5 días, así como el desarrollo de otros criterios clínicos que se presentan habitualmente de forma seriada e incompleta, lo que se debe ayudar al médico a diferenciar de otros diagnósticos con características similares.

6. Hasta el momento, no hay datos de laboratorio que se correlacionen con la severidad de la enfermedad o el riesgo de formación de aneurismas, ya que estos valores son similares en pacientes con o sin dilatación coronaria variable, como se demostró en este estudio. Sin embargo, al tener la constelación de síntomas se puede sospechar el diagnóstico y realizar estudios pertinentes en busca de complicaciones asintomáticas en este periodo.
7. El ecocardiograma es indispensable para determinar la formación de aneurismas coronarios y su evolución, realizando determinaciones seriadas y seguimiento médico como se sugiere a los 14 días, 6-8 semanas y posteriormente de 6 a 12 meses ya que un estudio cardiológico normal no excluye la posibilidad de formación posterior de aneurismas coronarios. De esta forma se previene y se da tratamiento oportuno a cardiopatías que pueden provocar lesión irreversible a la población pediátrica.
8. En el año 2005, se publicó una tesis que evalúa una población similar de 49 pacientes con Enfermedad de Kawasaki, en el periodo comprendido entre 1994 y 2004, realizada en el Hospital Infantil de México Federico Gómez por el Dr. Daniel Ramírez Bouchan, en el que los datos descriptivos de la muestra son similares a los obtenidos en el presente estudio⁷⁰.
9. En este estudio, no hubo relación entre la presencia de factores epidemiológicos, clínicos y de laboratorio que pudieran pronosticar el desarrollo de dilatación coronaria, lo cual coincide con la mayoría de los casos referidos a nivel mundial; sin embargo, se debe considerar que la muestra de pacientes en esta población es

limitada, con sesgos por falta de información completa y seguimiento; y probablemente tenga relación con factores poblacionales como la raza, ya que la mayor incidencia de la enfermedad se da en niños de ascendencia asiática.

XI. TABLAS Y GRÁFICOS

TABLA NO. 1 Criterios diagnósticos de Enfermedad de Kawasaki¹

Definición epidemiológica de caso (características clínicas clásicas)

- Fiebre persistente de más de 5 días de duración.
- Cuatro de los siguientes 5 signos:
 - Inyección Conjuntival bulbar bilateral no exudativa.
 - Exantema polimorfo.
 - Cambios en labios y boca:
 - Labios rojos, secos, fisurados.
 - Eritema en boca y faringe.
 - Lengua en fresa
 - Cambios en extremidades:
 - Agudos: Eritema de palmas y plantas; Edema de manos y pies.
 - Subagudos: Descamación de manos (periungueal), pies, periné. [en 2 a 3 semanas]
 - Adenopatía cervical:
 - Mayor de 1.5 cm, unilateral, única, dolorosa, no supurativa.

No evidencia de otra enfermedad que explique las manifestaciones clínicas.

Otros hallazgos clínicos

- Cardiovasculares
 - Falla cardíaca congestiva, miocarditis, pericarditis, regurgitación valvular
 - Anormalidades de las arterias coronarias
 - Aneurismas de arterias no coronarias de mediano calibre
 - Fenómeno de Raynaud
 - Gangrena periférica
- Sistema musculoesquelético
 - Artritis, artralgias
- Tracto Gastrointestinal
 - Diarrea, vomito, dolor abdominal
 - Disfunción hepática
 - Hidrocolecisto
- Sistema nervioso central
 - Irritabilidad extrema
 - Meningitis aséptica
 - Perdida de la audición neurosensorial
- Sistema Genitourinario
 - Uretritis/meatitis
- Otros Hallazgos
 - Eritema, induración del sitio de inoculación del Bacilo Calmette-Guerin (BCG)
 - Uveítis anterior (leve)
 - Exantema descamativo

Hallazgos de laboratorio en Enfermedad de Kawasaki aguda

- Leucocitosis con neutrofilia y formas inmaduras
- Tasa de velocidad de eritrosedimentación elevada
- Proteína C reactiva elevada
- Anemia
- Lípidos séricos anormales
- Hipoalbuminemia
- Hiponatremia
- Trombocitosis después de la primera semana
- Piuria estéril
- Transaminasas séricas elevadas
- GGT elevada
- Pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo
- Leucocitosis en el líquido sinovial

Referencia: Newburger, J; Et al.; **Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease. A Statement for Health Professionals From the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association**; Circulation; 2004; 2747-2771; Vainstein, E; Baleani, S; **Enfermedad de Kawasaki: casos incompletos y atípicos. Estrategia diagnóstica**; Rev Hosp Niños B Aires; 2007, 49(222): 93-98.

TABLA NO. 2. HALLAZGOS DE LABORATORIO¹⁹

HALLAZGOS	INCIDENCIA	COMENTARIO
Leucocitosis	Todos	$\geq 15,000/\text{mm}^3$, o desviación a la izquierda
Anemia	50-90%	Normocítica normocrómica
Hipoalbuminemia	10-50%	
Elevación de los reactantes de fase Aguda	>90%	VSG usualmente >35mm/h (Wintrobe), >80 mm/h (Westergren)
Piuria estéril	50-90%	Puede ser intermitente
Proteinuria	<10%	
Elevación de transaminasas séricas	50%	Valor medio de ALT de 50U/L
Elevación de bilirrubinas séricas	<10%	
Trombocitosis	<90%	En la fase subaguda de 500,000 a 2,000,000/ mm^3
Pleocitosis de LCR	40%	Conteo medio de 20 células/ mm^3 con 90% de neutrófilos, 10% de células mononucleares; niveles de glucosa y proteínas usualmente normales.

Referencia: Rowley, Anne; **Kawasaki Disease**; Long: Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases; 2d ed; Chapter 214: 1015-1019.

TABLA No. 3. Diagnóstico diferencial de la enfermedad de Kawasaki^{1,19}

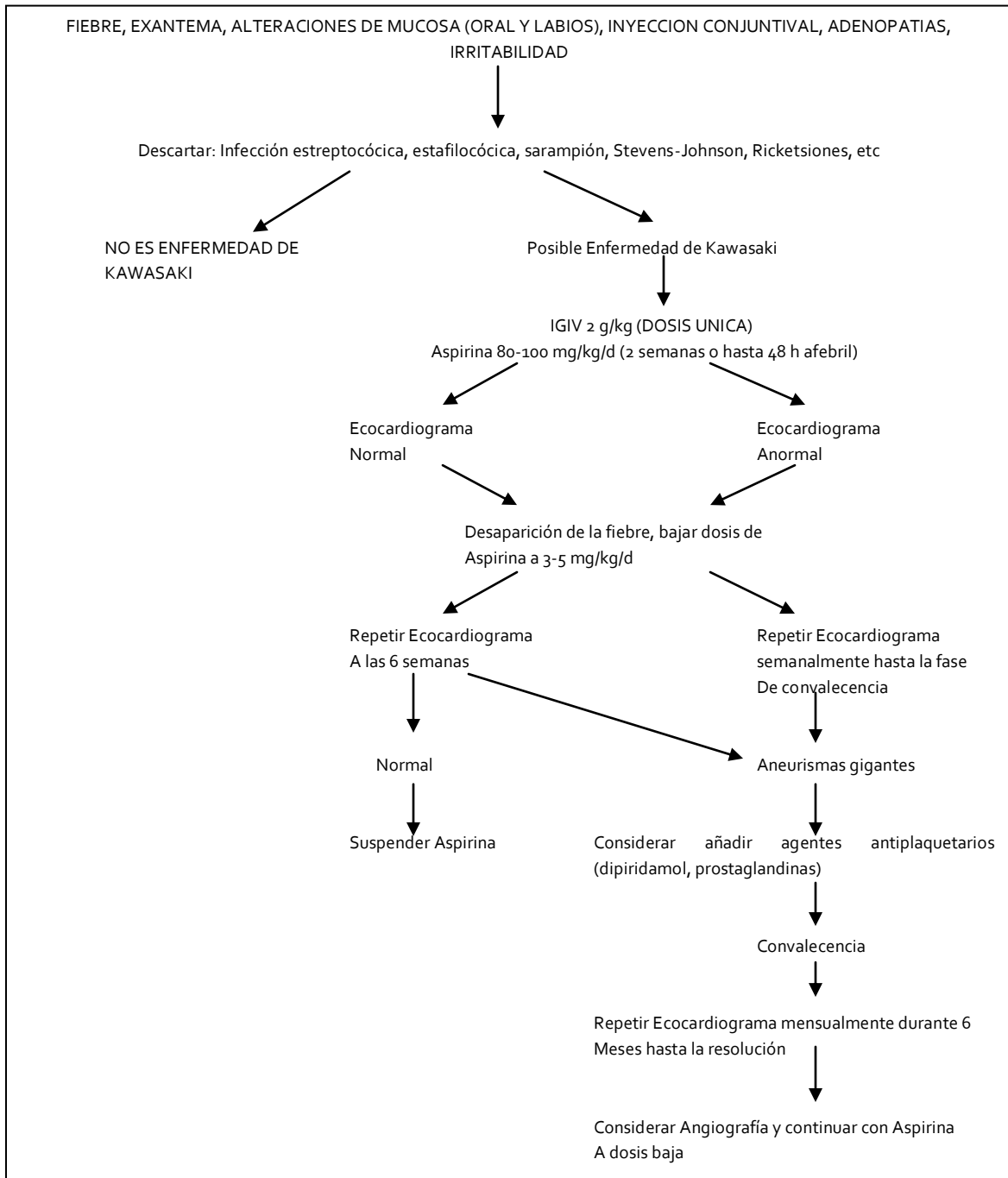
<p>Infecciones virales (p. ej. Sarampión, adenovirus, enterovirus, virus Epstein Barr)</p> <p>Fiebre escarlatina</p> <p>Síndrome estafilocócico de piel escaldada</p> <p>Síndrome de choque tóxico</p> <p>Linfadenitis cervical bacteriana</p> <p>Reacciones de hipersensibilidad a medicamentos</p> <p>Síndrome de Stevens-Johnson</p> <p>Artritis reumatoide juvenil</p> <p>Fiebre de las montañas Rocallosas</p> <p>Leptospirosis</p> <p>Reacción de hipersensibilidad al mercurio (acrodinia)</p>

Referencia: Newburger, J; Et al.; **Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease. A Statement for Health Professionals From the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association**; Circulation; 2004: 2747-2771; Rowley, Anne; **Kawasaki Disease**; Long: Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases; 2d ed; Chapter 214: 1015-1019.

TABLA NO. 4. COMPLICACIONES DE LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI	
COMPLICACIONES	INCIDENCIA
CARDIOVASCULARES	
Aneurismas de las Arterias Coronarias	25% no tratados; 4% tratados con IGIV
Otros Aneurismas en arterias Sistémicas	2%
Miocarditis	>50%
Pericarditis	25%
Enfermedades Valvulares	1%
NEUROLOGICAS	
Irritabilidad extrema	>90% en lactantes, menos común en niños
Meningitis Aséptica	40%
Parálisis Facial	<1%
GASTROINTESTINAL	
Hepatitis	50%
Ictericia Obstructiva	<10%
Pancreatitis	Desconocida, posiblemente común pero leve
Hidrocolecisto	10%
Diarrea	25-50%
GENTOURINARIO	
Uretritis	50-90%
Hidrocele	25-50%
MUSCULOESQUELETICO	
Artralgias y Artritis	33% no tratada; 8% tratada con IGIV
RESPIRATORIO	
Precedida por enfermedad respiratoria	50-90%
Neumonitis, Radiológica sin evidencia clínica	15%
OTROS HALLAZGOS	
Uveítis Anterior	25-50%
Eritema e induración en el sitio de inoculación de la vacuna BCG	36%
Gangrena periférica	<1%

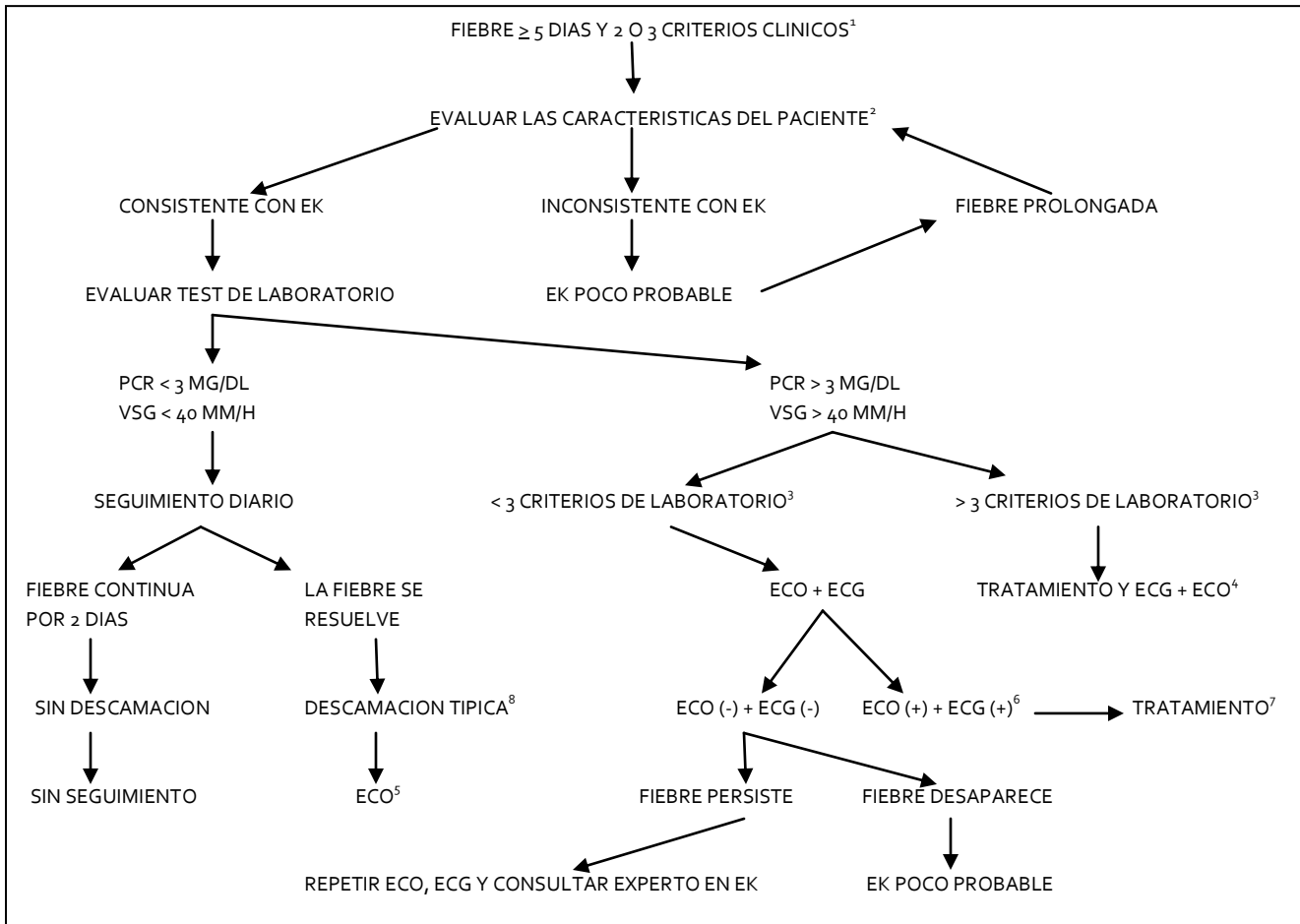
Referencia: Del Castillo M, F; **ENFERMEDAD DE KAWASAKI**; Semin Fund Esp Reumatol, 2006; 7:70-83.

Cuadro No. 1 Algoritmo para el Abordaje, Tratamiento y Seguimiento de la Enfermedad de Kawasaki³¹.



Referencia: Delgado, Alfonso; **Enfermedad de Kawasaki**; Protocolos Diagnósticos y Terapéuticos en Pediatría, Reumatología: 21-26.

Cuadro No. 2. Evaluación ante la sospecha de Enfermedad de Kawasaki incompleto (nivel de evidencia C)^{1,43,}



¹Niños ≤ 6 meses de edad, al día ≥ 7 de fiebre sin otra explicación: deben ser sometidos a estudios de laboratorio y si hay evidencias de inflamación sistémica, realizar ecocardiograma aun si el niño no tiene criterios clínicos.

²Véase Criterios de Diagnóstico. Características que sugieren otra enfermedad: conjuntivitis exudativa, faringitis exudativa, lesiones intraorales discretas, exantema vesicular o bulloso, o adenopatías generalizadas. Considerar diagnósticos alternativos.

³Criterios de laboratorio: albúmina ≤ 3 mg/dl, anemia para la edad, aumento de alaninotransferasa, recuento plaquetario $\geq 450.000/mm^3$ después de 7 días, recuento de glóbulos blancos $\geq 15.000/mm^3$ y orina con ≥ 10 glóbulos blancos/campo.

⁴Puede tratar antes de realizar la eco cardiografía.

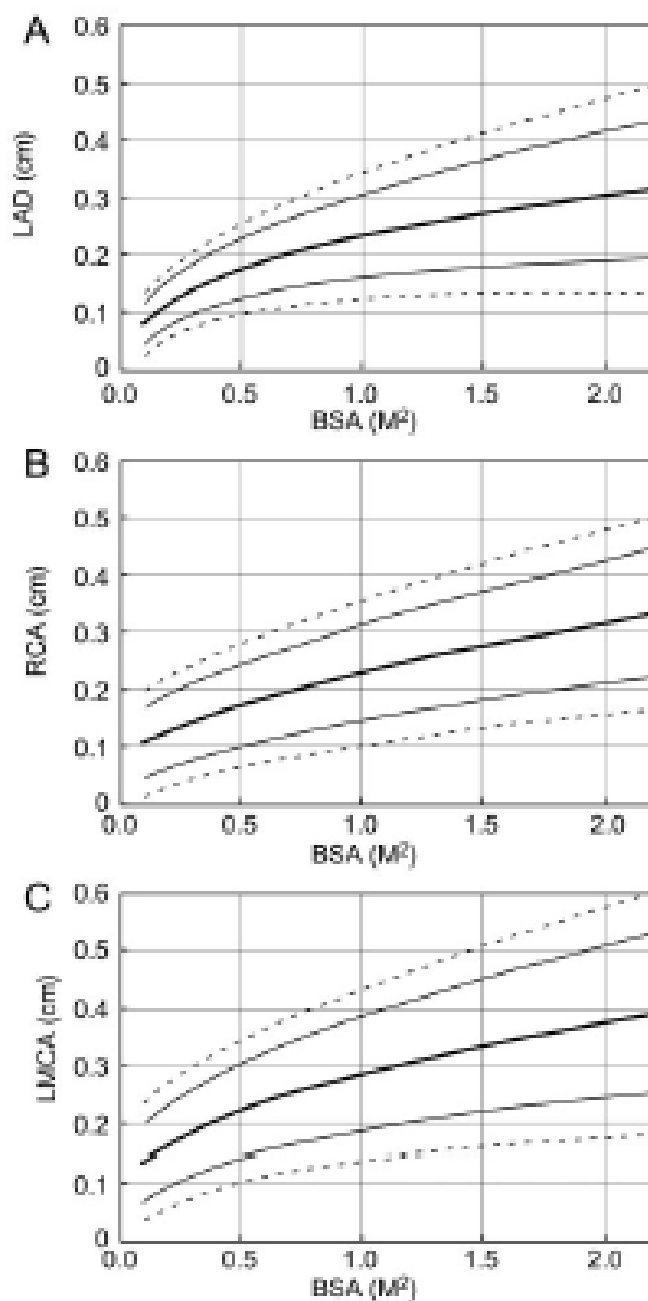
⁵Ecocardiografía: considerar positivo la presencia de refringencia perivasculares; función ventricular izquierda disminuida, regurgitación mitral, derrame pericárdico, diámetro interno de las arterias coronarias > 3 mm en < 5 años, y > 4 mm en > 5 años de edad, o si el diámetro de un segmento mide ≥ 1.5 veces que el segmento adyacente o en relación a la aorta, o si hay claramente irregularidad en la luz coronaria. Realizado por un ecocardiografista entrenado.

⁶ECG patológico: arritmias, taquicardia, prolongación del intervalo PR, bajo voltaje de Ondas R, cambios en la onda ST-T, ondas Q anormales, trastornos de la repolarización.

⁷Si la ecocardiografía o el ECG son positivos, se debe administrar tratamiento dentro de los 10 días del comienzo de la fiebre y más allá de los 10 días aquellos pacientes con signos clínicos y de laboratorio (proteína C reactiva, eritrosedimentación) que indican inflamación.

⁸Descamación típica, se inicia bajo el lecho ungueal de los dedos de las manos y luego de los pies.

Referencia: Newburger, J; Et al.; **Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease. A Statement for Health Professionals From the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association**; Circulation; 2004: 2747-2771; Vainstein, E; Baleani, S; **Enfermedad de Kawasaki: casos incompletos y atípicos. Estrategia diagnóstica**; Rev Hospi Niños B Aires; 2007, 49(222): 93-98



Cuadro No. 3 Límites de Predicción y media para 2 y 3 DS para el tamaño de Arteria Coronaria Descendente Anterior Izquierda (A), Arteria Coronaria Derecha (B) y Tronco de la Arteria Coronaria Izquierda (C) de acuerdo al área de superficie corporal en niños < 18 años.

Referencia: Newburger, J; Et al.; **Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease. A Statement for Health Professionals From the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association**; Circulation; 2004: 2747-2771

TABLA No. 5. Tratamiento de la enfermedad de Kawasaki^{11, 48}

a. Fase Aguda

1. Gammaglobulina intravenosa (IGIV) 2 g/kg en una infusión en 12 h en dosis única
2. Aspirina 30-50 mg/kg/d en 4 dosis (en EUA se recomienda dosis de 80-100 mg/kg/d en 4 dosis) hasta que se mantenga afebril por 2-3 días.

b. Fase de Convalecencia en casos no complicados

1. Aspirina 3-5 mg/kg/d una vez al día (terapia antiplaquetaria) por 6-8 semanas mínimo

c. Si la fiebre persiste después de 48 horas o hay recrudecimiento de la fiebre en 2 semanas se discute con los expertos la posibilidad de intervención, que incluye:

1. Segunda dosis de IGIV 2 g/kg o
2. Tercera dosis de IGIV 2 g/kg o
3. Metilprednisolona 30mgkg diariamente por 3 días o Prednisona 2mgkgd oralmente y basado en el mejoramiento de los marcadores clínicos/inflamatorios;

d. Enfermedad Arterial Coronaria

1. Aspirina 3-5 mg/kg/d una vez al día por 6-8 semanas
2. Dipyridamol 1 mg/kg/d, en pacientes seleccionados por 1-3 semanas
3. Pentoxifilina 5-10 mg/d, en pacientes seleccionados por 1-3 semanas
4. Terapia anticoagulante o fibrinolítica en pacientes con trombosis arterial
5. Inhibidores de adenosin-5-difosfatasa (ticlopidina)

e. Casos Refractarios

1. Opciones: Metilprednisolona 30 mg/kg/día, 3 días dos dosis una semana de intervalo
2. Ciclosporina 3 mg/kg, 3 veces al día hasta desaparecer la fiebre.
También se ha reportado la utilización de Ciclofosfamida, plasmaféresis y anticuerpos monoclonales como FNT alfa.

f. Pacientes con isquemia miocárdica crónica

1. Angioplastia transluminal
2. Cirugía para colocación de puentes coronarios
3. Trasplante cardíaco

Referencia: Aviña F, JA; López B, R; Toro C, JL; **BASES INMUNOLOGICAS ACTUALES DE LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI**; Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas, 13 (3) 2004: 104-108; Sotelo C, N; González-Ramos, LA; Gómez-Rivera, N; Manzo R, MA; **Enfermedad de Kawasaki. Experiencia en 7 niños**; Rev Mex Pediatr 2001; 68 (5): 189-195.

TABLA NO. 6. SEGUIMIENTO DEL PACIENTE CON ENFERMEDAD DE KAWASAKI ^{1, 29, 35, 38, 67}

NIVEL DE RIESGO	TRATAMIENTO	ACTIVIDAD FISICA	SEGUIMIENTO Y PRUEBAS DIAGNOSTICAS	PRUEBAS INVASIVAS
NIVEL I. Sin alteraciones en las arterias coronarias en ningún momento de la enfermedad	Ninguno después de las 6 a 8 semanas iniciales	Sin restricción después de las 6 a 8 semanas iniciales	Ninguno después del primer año, salvo que se sospeche de enfermedad cardiaca; valorar al paciente cada 5 años.	Ninguna
NIVEL II. Ectasia coronaria transitoria que desaparece durante la fase aguda	Ninguna después de las 6 a 8 semanas iniciales	Sin restricción después de las 6 a 8 semanas iniciales	Ninguno después del primer año, salvo que se sospeche enfermedad cardiaca. El médico puede elegir solicitar controles cada 3 a 5 años	Ninguna
NIVEL III. Aneurisma coronario solitario pequeño a mediano (> 4 mm y ≤ 8 mm)	3-5 mg/kg/d de AAS hasta que la anomalía se resuelva. Vacunar contra varicela e influenza; en caso de pacientes no vacunados y con exposición a estas enfermedades, puede sustituirse aspirina por dipiridamol 2-3 mg/kg/d durante 2 semanas	Para los pacientes < 10 años, sin restricción después de las 6-8 semanas iniciales; para los pacientes > 10 años, la actividad física debe ser guiada a través de pruebas de esfuerzo anuales. Las competencias atléticas con contacto y entrenamiento de resistencia, deben desaconsejarse	Seguimiento anual con ecocardiograma y/o ECG en la primera década de la vida.	Cateterismo cardiaco si el ecocardiograma sugiere estenosis.
NIVEL IV. Uno o más aneurismas coronarios gigantes o múltiples aneurismas pequeños o medianos sin obstrucción. O mujeres en edad reproductiva.	3-5 mg/kg/d de AAS en forma continua y/o warfarina para mantener INR de 2.0 a 2.5	Para los pacientes en la primera década de la vida, sin restricción después de las 6-8 semanas iniciales; para los pacientes en la segunda década, la actividad física debe ser guiada a través de pruebas de esfuerzo anuales. Los deportes enérgicos deben ser desaconsejados fuertemente. Si la prueba de esfuerzo descarta isquemia, pueden realizarse deportes recreativos sin contacto.	Seguimiento anual con Ecocardiograma y/o ECG y/o radiografía de tórax. Para los pacientes en la primera década de la vida, las pruebas de estrés farmacológico deben ser consideradas	Angiografía si el ecocardiograma sugiere estenos. La cateterización selectiva puede realizarse en algunas circunstancias: dolor precordial atípico, Prueba de esfuerzo limitante por la edad, cuando se recomienda restringir las actividades físicas y cuando la anatomía del aneurisma no puede definirse claramente por ecocardiograma.
NIVEL V. Obstrucción de la arteria coronaria	AAS en forma continua y/o warfarina. El uso de bloqueadores de los canales de calcio y bloqueadores beta adrenérgicos debe considerarse para reducir el consumo de oxígeno.	Los deportes deben evitarse. Las actividades físicas se guiarán por resultados de pruebas de esfuerzo o Scan de perfusión.	Ecocardiograma y ECG cada 6 meses, Holter anual y pruebas de esfuerzo.	Cateterismo cardiaco recomendado para algunos pacientes para ayudar a seleccionar opciones terapéuticas. Repetir si las pruebas de esfuerzo sugieren isquemia miocárdica.

Referencia: Newburger, J; Et al.; *Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease. A Statement for Health Professionals From the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association*; Circulation; 2004; 2747-2771; Carbajal-Rodríguez, L; *Recomendaciones de la Asociación Americana del Corazón (American Heart Association) en conjunto con la Academia Americana de Pediatría (American Academy of Pediatrics) para el seguimiento de pacientes con Enfermedad de Kawasaki*; Acta Pediátrica de México; 2007, 28 (6): 258-261. Gordon, JB; Kahn, AM; Burns, JC; *When Children With Kawasaki Disease Grow Up*; J Am Coll Cardiol 2009; 54: 1911-1920.

Gráfico No. 1. Distribución de la Enfermedad de Kawasaki en base al Género

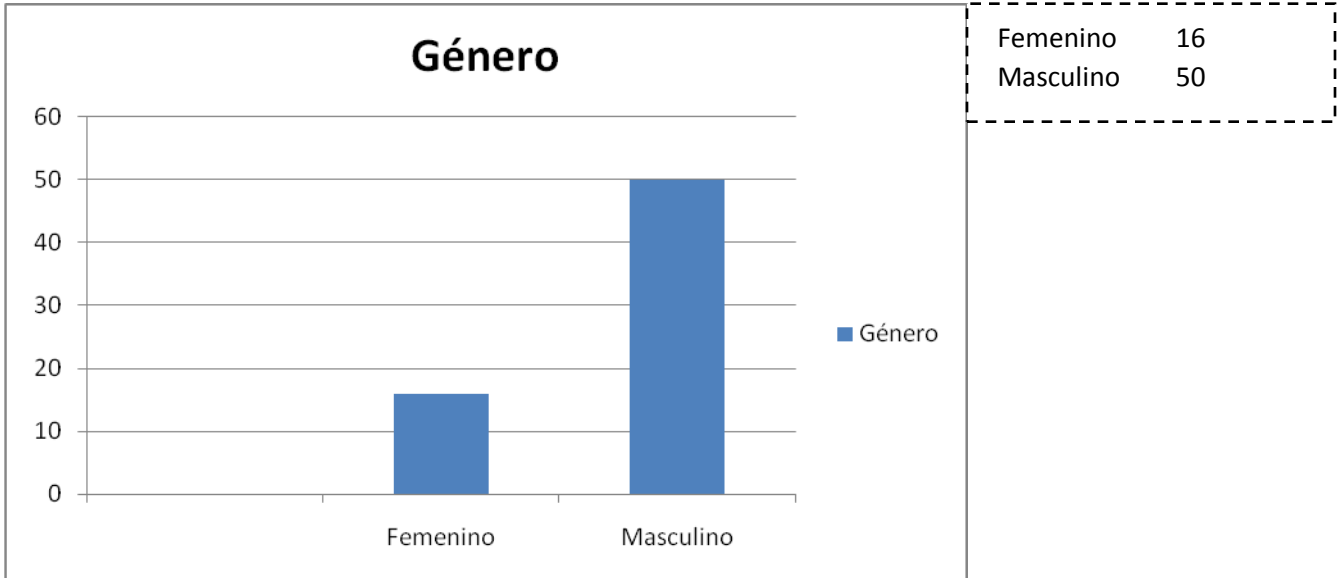


Gráfico No. 2. Distribución de la Enfermedad de Kawasaki por Grupos de Edad

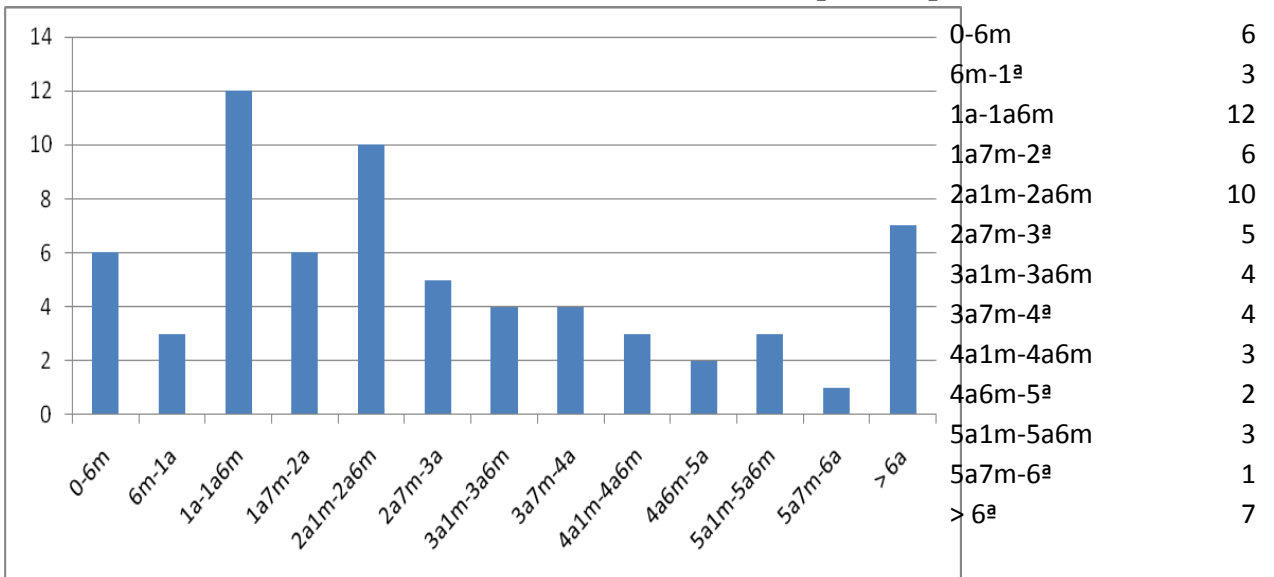


Gráfico No. 3. Distribución de la incidencia de casos por meses del año

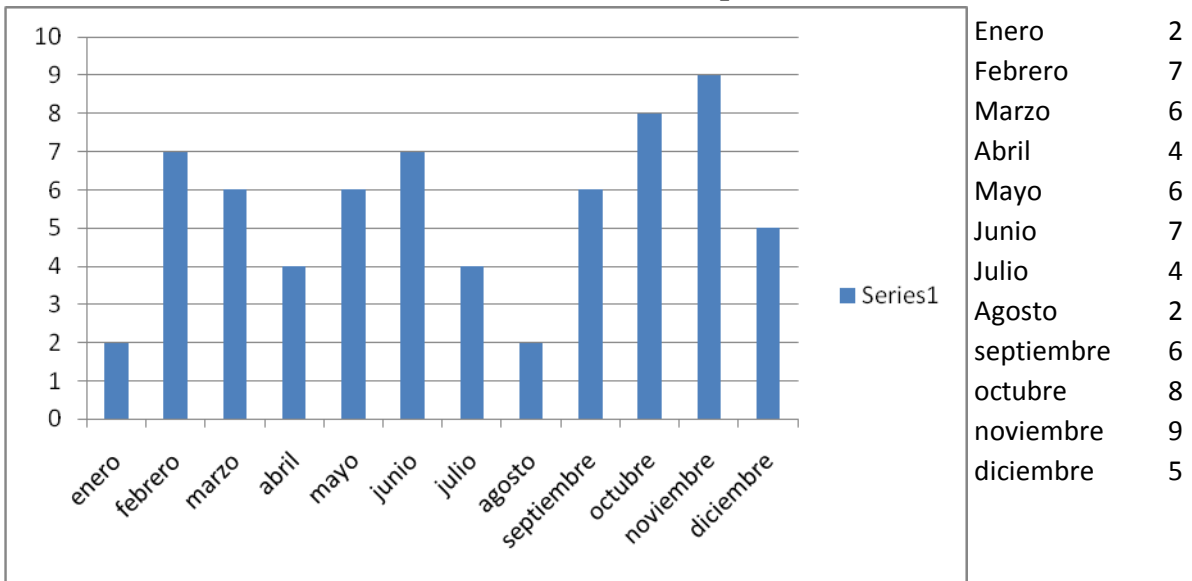


Gráfico No. 4. Distribución de Casos por Año 2000-2010

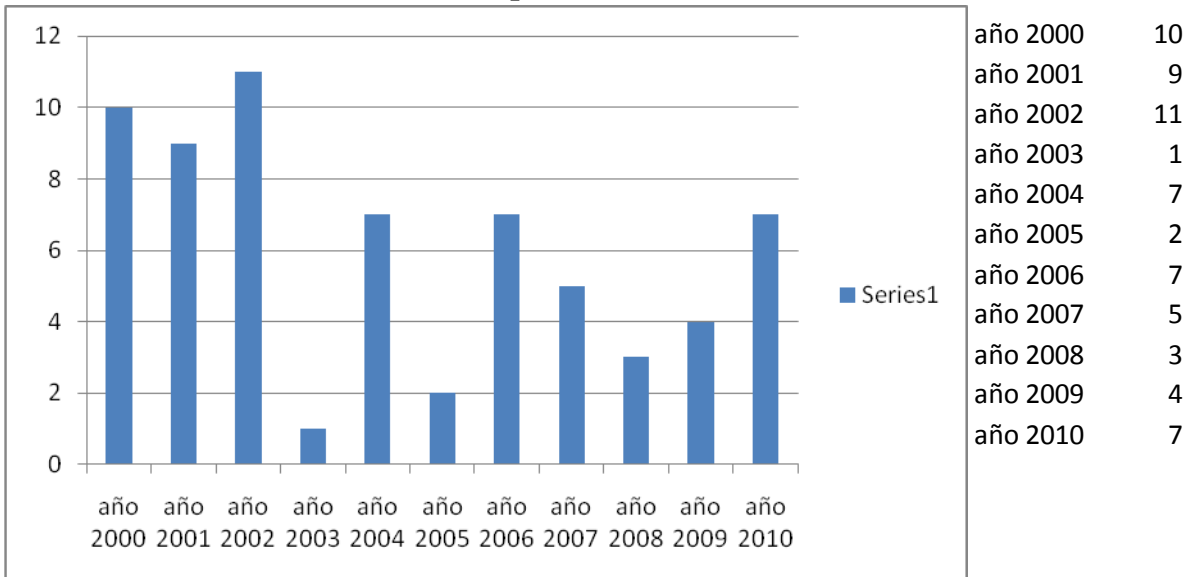


Gráfico No. 5. Días de fiebre antes del ingreso hospitalario

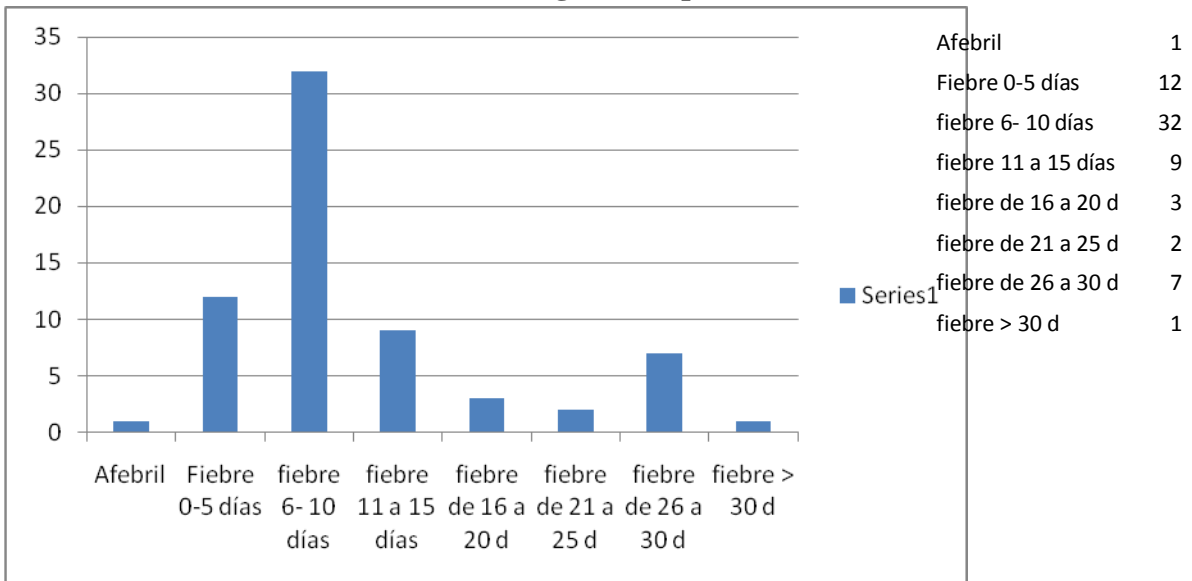


Gráfico No. 6. Presencia de Fiebre, posterior al Ingreso Hospitalario

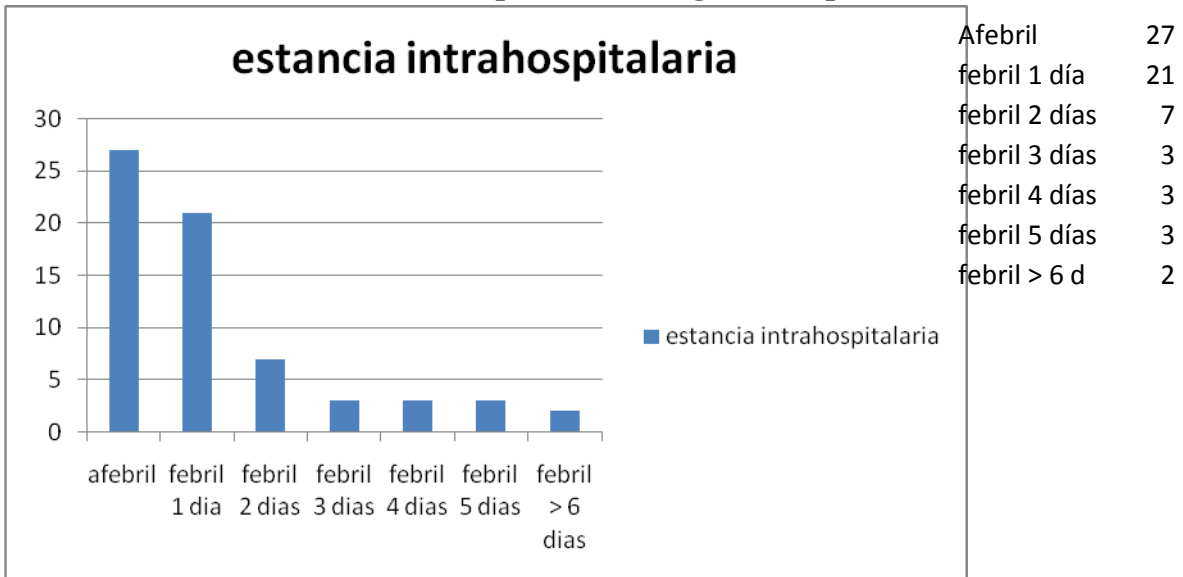


Gráfico No. 7. Pacientes con reporte de Enfermedades Previas

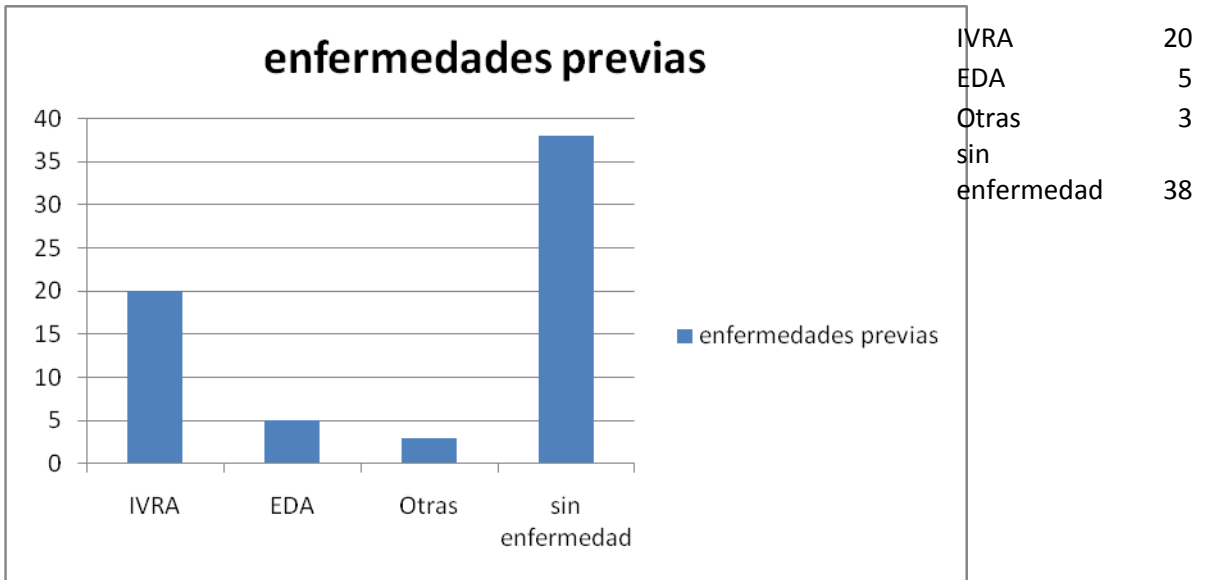


Tabla No. 7. Porcentaje de Manifestaciones Clínicas en Pacientes Con Enfermedad de Kawasaki

Manifestación Clínica	Número	Porcentaje
Fiebre	65	98.4%
Exantema Polimorfo	59	89.3%
Inyeccion Conjuntival	43	65.1%
Queilitis	32	48.4%
Cambios en las Extremidades	17	25.7%
Adenopatía cervical > 1.5cm	10	15.1%

Gráfico No. 8. Reporte de Ecocardiograma Inicial en ambos Grupos

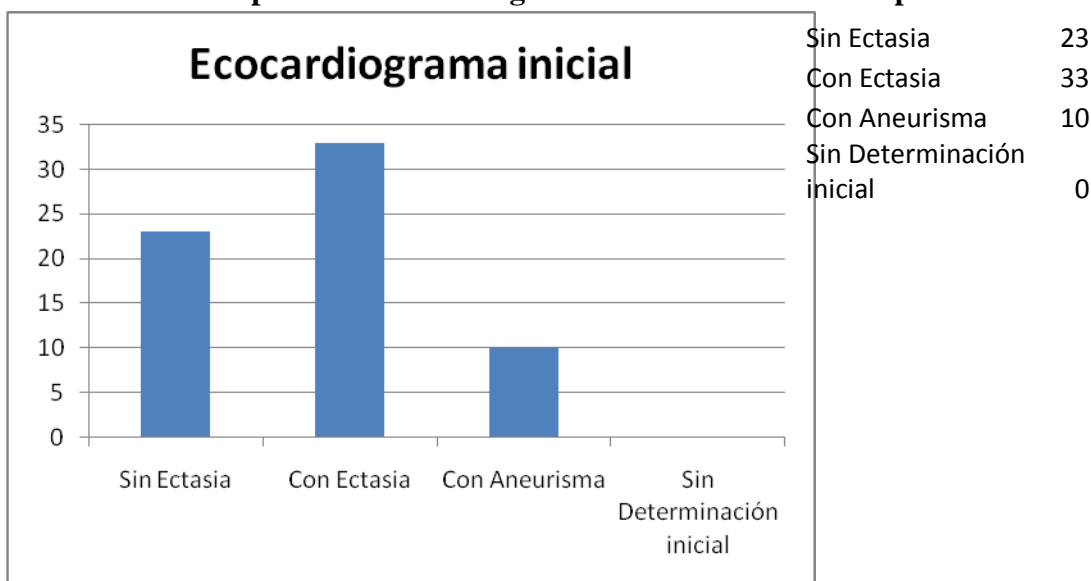


Tabla No. 8. Comparación de Variables Nominales entre los grupos de Estudio.

Parámetro	Grupo 1 (n=23)	Grupo 2 (n=43)
Sexo		
Masculino	18 (78.2%)	32 (74.4%)
Femenino	5 (21.7%)	11 (25.5%)
Edad	3.0 años	2.8 años
Cuadro clínico		
Fiebre	23 (100%)	42 (97,6%)
Exantema	21 (91.3%)	39 (90.6%)
Queilitis	17 (73.9%)	30 (69.7%)
Inyeccion Conjuntival	16 (69.5%)	32 (74.4%)
Edema de	10 (43.4%)	20 (46.5%)
Extremidades		
Adenopatía cervical	14 (60.8%)	23 (53.4%)
Enfermedades previas	7 (30.4%)	8 (18.6%)
Días de Hospitalización	8.13 ± 8.9	6.69 ± 7.7
Días con fiebre (posterior a IGIV)	1.8 ± 1.8	1.7 ± 3.4

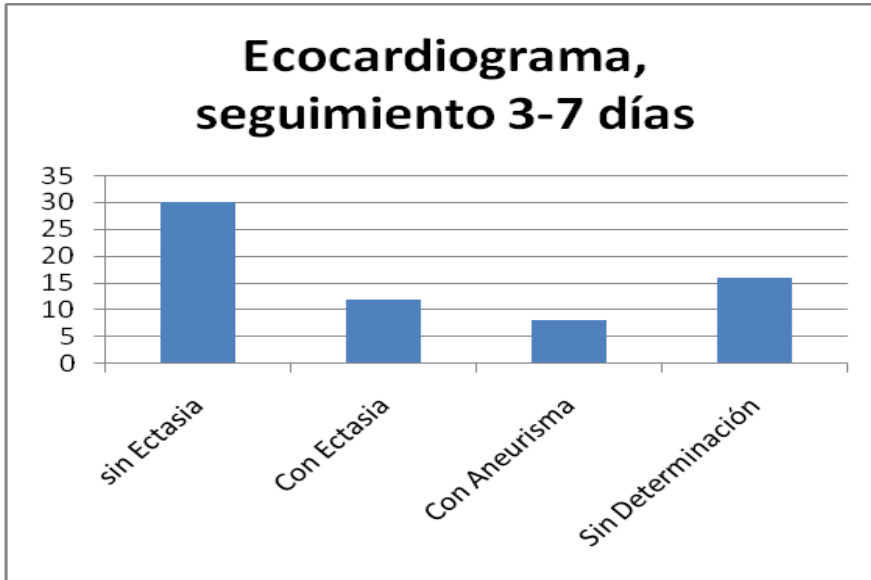
Tabla No. 9. Comparacion de las variables numéricas al ingreso hospitalario entre ambos grupos de estudio.

Parametro	GRUPO 1	GRUPO 2	P
Hemoglobina (g/dl)	N= 23 11.03 ± 1.37	N= 42 10.90 ± 1.5	0.372
Leucocitos (celulas/mm ³)	N= 23 15.01 ± 7.56	N= 42 13.77 ± 6.13	0.195
Plaquetas (células/mm ³)	N= 23 420.26 ± 213.04	N= 41 387.95 ± 243.30	0.426
Albumina (g/dl)	N= 21 3.24 ± 0.44	N= 34 2.92± 0.42	0.469
Proteina C Reactiva (mg/dl)	N= 17 9.37 ± 7.62	N=17 9.69 ± 7.10	0.566
Velocidad de Sedimentacion Globular (mm/h)	N= 9 23.22 ± 9,56	N= 14 27.07 ± 8.65	0.559

Tabla No. 10. Comparación entre las variables numéricas en el Seguimiento, de ambos grupos de estudio

Parametro	Grupo 1	Grupo 2	P
Plaquetas (celulas/mm ³)	N= 22 519.31 ± 259.01	N= 34 522.42 ± 237.71	0.586
Albumina (g/dl)	N= 3 3.20 ± 0.36	N= 10 2.73 ± 0.59	0.526
Proteina C Reactiva (mg/dl)	N= 11 3.36 ± 5.67	N= 22 2.96 ± 4.50	0.751
Velocidad de Sedimentacion Globular (mm/h)	N= 10 23.40 ± 8.09	N= 17 21.64 ± 11.45	0.109

Gráfico No. 9. Reporte de Ecocardiograma de Seguimiento en Ambos Grupos



sin Ectasia	30
Con Ectasia	12
Con Aneurisma	8
Sin	
Determinación	16

Tabla No.11. Comparación de las variables numericas entre los pacientes que desarrollaron algun tipo de dilatacion coronaria.

Parametro	Si	No	P
Hemoglobina (g/dl)	N=20 10.50 ± 1.69	N= 46 11.13 ± 1.33	0.070
Leucocitos (Células/mm ³)	N= 20 15.08 ± 8.81	N= 46 13.87 ± 5.64	0.027
Plaquetas (Células/mm ³)	N= 20 430.22 ± 257.79	N= 46 387.56 ± 222.53	0.686
Albumina (g/dl)	N= 20 2.40 ± 1.34	N= 46 2.59 ± 1.17	0.391
Proteina C Reactiva (mg/dl)	N= 20 5.65 ± 7,62	N= 46 4.61 ± 6.87	0.607
Velocidad de Sedimentacion globular (mm/h)	N= 20 11.00 ± 13.50	N= 46 8.06 ± 13.33	0.368

Tabla No. 12. Complicaciones

Resumen de procesamiento de datos

	Recuento	Porcentaje
presencia de complicaciones si	16	24.2%
complicaciones no	50	75.8%
Global	66	100.0%
Excluido	0	
Total	66	

Tabla No. 13. Comparación de presencia de complicaciones en relación al sexo

Tabla de contingencia

			presencia de complicaciones		Total
			si	no	
Sexo	masculino	Recuento	12	38	50
		Frecuencia esperada	12.1	37.9	50.0
		% de Sexo	24.0%	76.0%	100.0%
	femenino	Recuento	4	12	16
		Frecuencia esperada	3.9	12.1	16.0
		% de Sexo	25.0%	75.0%	100.0%
Total		Recuento	16	50	66
		Frecuencia esperada	16.0	50.0	66.0
		% de Sexo	24.2%	75.8%	100.0%

Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para Sexo (masculino / femenino)	.947	.257	3.492
Para la cohorte presencia de complicaciones = si	.960	.360	2.562
Para la cohorte presencia de complicaciones = no	1.013	.734	1.400
N de casos válidos	66		

Gráfico No. 10. Reporte de Complicaciones

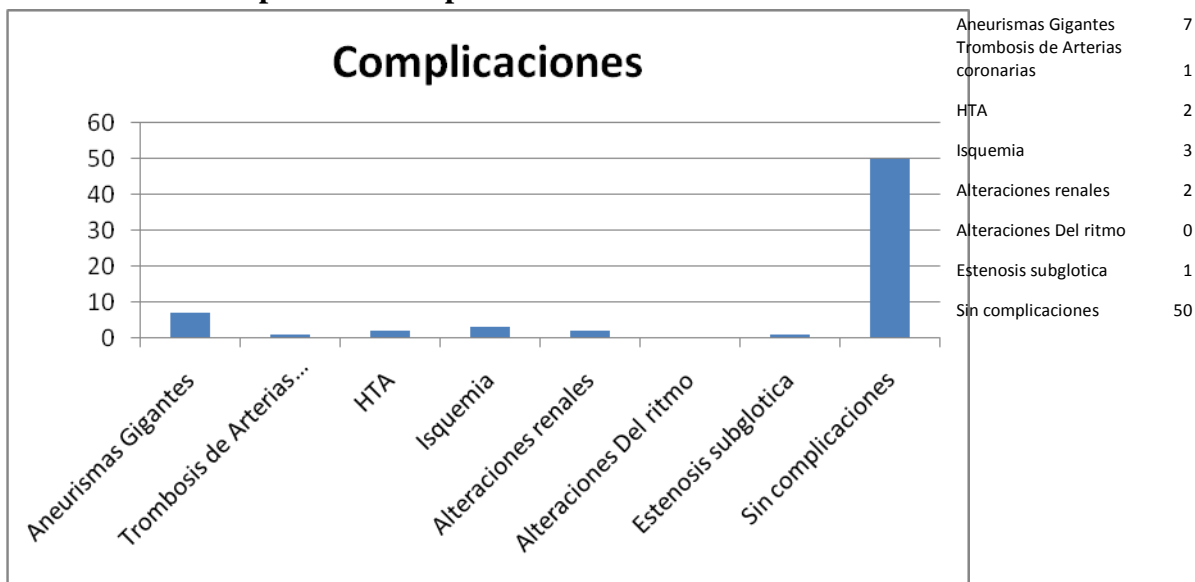


Tabla No. 14. Comparación entre las variables numéricas iniciales y los pacientes que presentaron complicaciones.

Parámetro	Si	No	P
Hemoglobina (g/dl)	N= 16 10.36 ± 1.49	N= 50 11.14 ± 1.41	0.016
Leucocitos (Células/mm ³)	N= 16 14.65 ± 8.98	N= 50 14.08 ± 5.83	0.082
Plaquetas (Células/mm ³)	N= 15 407.40 ± 242.62	N= 49 397.16 ± 230.77	0.799
Albumina (g/dl)	N= 14 3.15 ± 0.55	N= 41 3.00 ± 0.42	0.120
Proteina C Reactiva (mg/dl)	N= 9 10.30 ± 10.05	N= 25 9.25 ± 6.19	0.119
Velocidad de Sedimentacion globular (mm/h)	N= 6 25.33 ± 3.55	N= 17 25.64 ± 10.37	0.024

XII. ANEXO 1, HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre: _____

Registro: _____

Edad: _____ Fecha de nacimiento: _____ Sexo: _____

Fecha de ingreso: _____ Fecha de Egreso: _____

Procedencia: _____

Días de estancia intrahospitalaria: _____

Criterios Diagnósticos:

Fiebre: Si () No () Días _____ Cuantificación: _____, duración _____, picos _____

Inyección conjuntival: Si () No () días _____

Cambios en la mucosa oral: Si () No () días _____, tipo _____

Cambios en las extremidades: Si () No () días _____, tipo _____

Exantema polimorfo: Si () No () días _____

Linfadenopatía cervical > 1.5 cm: Si () No () días _____ lado _____

Otros: _____

Enfermedades Previas: Si () No () Cual _____ Días: _____

Tratamiento previo:

Signos Vitales al Ingreso

FC _____ FR _____ TA _____ T° _____ Peso _____ Talla _____

Exploración Física

Cabeza: _____

Cuello: _____

Tórax: _____

Abdomen: _____

Perine: _____

Extremidades: _____

Laboratorios al ingreso: Fecha ()

Biometría Hemática	QS	ES	PFH	TIEMPOS	EGO	PCR	VSG	OTROS

Laboratorios de seguimiento. Fecha ()

Biometría Hemática	QS	ES	PFH	TIEMPOS	EGO	PCR	VSG	OTROS

**VALORACIÓN POR CARDIOLOGÍA
ECOCARDIOGRAMA:**

XIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Newburguer J; Et al.; **Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease. A Statement for Health Professionals From the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association**; Circulation; 2004: 2747-2771
2. Wood LE; Tulloh MR; **KAWASAKI DISEASE IN CHILDREN**, Heart 2009 (95): 787-792
3. Cimaz R; **ACTUALIZACION EN REUMATOLOGIA PEDIATRICA**; An Pediatr 2005; 63 (4): 293-298.
4. Medrano L; Guia T., JM; Rueda N. F; Moruno T., A; **ACTUALIZACIÓN EN CARDIOLOGIA PEDIATRICA Y CARDIOPATIAS CONGÉNITAS**; Rev Esp Cardiol. 2009; 662 (Supl 1): 39-52.
5. Mongolu E; Castedo E; Cabo R; Maicas C; Serrano S; Et al; **ANEURISMA CORONARIO GIGANTE Y ENFERMEDAD DE DOS VASOS EN UN ADULTO JOVEN**; Anales de Cirugia cardiaca y cardiovascular, 2005; 11(2): 111-114.
6. Schroh A; González D; Laghezza L; Domínguez P; Vergani L; **ANEURISMAS GIGANTES DE LAS ARTERIAS CORONARIAS EN LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI**, Revista Argentina de Cardiología; 71(3); mayo-junio 2003: 206-209.
7. Martínez R, M; Del Castillo M, E; Borque A, C; et al; **Incidencia y características clínicas de la enfermedad de Kawasaki**; An Pediatr Barc 2003; 59 (4): 323-327.
8. Rodríguez H., R; Carbajal R.; Reynes M.; Mora T; Zarco R. **ENFERMEDAD DE KAWASAKI COMPLICADA CON ANEURISMAS GIGANTES E INFARTO DEL MIOCARDIO. INFORME DE UN CASO**. Acta Pediatr Mex 2006; 27(3): 128-132
9. Hsieh K; Weng K; Lin CH; Huang T; Lee CH; Huang S. **TREATMENT OF ACUTE KAWASAKI DISEASE: ASPIRIN'S ROLE IN THE FEBRILE STAGE REVISITED**; PEDIATRICS, 114 (6) December 2004: 689-693.
10. Delgado CN; Suárez CP; Antunez JM Falcon GH. **ANEURISMA CORONARIO GIGANTE Y ENFERMEDAD DE KAWASAKI: A PROPOSITO DE UN CASO**; Can Ped Vol 32 (3); 2008: 181-184.
11. Aviña FJA; López BR; Toro CJ; **BASES INMUNOLOGICAS ACTUALES DE LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI**; Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas, 13 (3) 2004: 104-108.

12. Tizard EJ. **COMPLICATIONS OF KAWASAKI DISEASE**, Current Pediatr (2005); **15**, 62-68.
13. Palazzi DL, McClain KL, Kaplan SL. **HEMOPHAGOCYTIC SYNDROME AFTER KAWASAKI DISEASE**. Pediatric Infect Disease J 2003; 22(7):663–5.
14. Pinna G, et al.; **ENFERMEDAD DE KAWASAKI: Una Visión General**; Curr Op Infect Dis 2008; 21: 263-270.
15. Hussain RN; Ruiz G. **Kawasaki Disease presenting with intussusception: a case report**; Italian Journal of Pediatr 2010; 36-37.
16. Uehard R, Yoshiro M, et al; **Clinical Features of Patients with Kawasaki Disease Whose Parents Had the Same Disease**; Arch Pediatr Adolesc Med 2004 (138): 1166-1169.
17. Prego PJ. **Enfermedad de Kawasaki**; Arch Pediatr Urug 2003; 74 (2): 99-113.
18. Maconochie I. **KAWASAKI DISEASE, Best Practice**; Arch Dis Child Educ Pract 2004; 89: ep3-ep8.
19. Rowley A. **Kawasaki Disease**; Long: Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases; 2d ed; Chapter 214: 1015-1019.
20. Anderson M; Tood J K; Glodé MP. **Delayed Diagnosis of Kawasaki Syndrome: An Analysys of the Problem**, Pediatr 2005, 115 (4): 428-433.
21. Hong YM. **Atherosclerotic Cardiovascular Disease Beginning in Childhood**; Korean Society of Cardiology 2010: 1-8.
22. O'Brien M; Pames I; et al; **Ticlopidine Plus Aspirin for Coronay Thrombosis in Kawasaki Disease**, Pediatr 2000, 105 (5): 1-2.
23. Muise A; Tallett SE; Silverman, Earl D. **Are Children With Kawasaki Disease and Prolonged Fever at Risk for Machophage Activation Syndrome?**; Pediatr 2000; 112 (6).: 495-497.
24. Nakamura Y; Oki I; Tamihara S; et al; **Cardiac Sequelae in Recurrent Cases of Kawasaki Disease: A Comparison Between the Initial Episode of the Disease and a Recurrence in the Same Patients**; Pediatrics 1998, 102 (6):1-5.
25. Akikusa J; Laxer R; Friedman J. **Intestinal Pseudoobstruction en Kawasaki Disease**; Pediatr 2004,113 (5): 504-506.
26. Muta H; Ishii M; Sakaue T, et al; **Older Age Is a Risk Factor for the Development of Cardiovascular Sequelae in Kawasaki Disease?**; Pediatrics, 2004; 114 (3): 751-754.

27. Kawasaki T. **Pediatric Acute Mucocutaneous Lymph Node Syndrome: Clinical Observation of 50 cases**; Jnp J Allergy 1967; 16: 178-222
28. Alegría M; **ENFERMEDAD DE KAWASAKI: Revisión Actualizada**; Rev Arch Col Med 2008; 1 (1): 15-24.
29. Estrella R, Ana L; **Enfermedad de Kawasaki. Revisión Bibliográfica**; Revista Mexicana de Enfermería Cardiológica 2005; 13 (3): 82-87.
30. Enríquez G; **Síndrome de Kawasaki**; Reumatología 2001; 17(3):129-132.
31. Delgado A; **Enfermedad de Kawasaki**; Protocolos Diagnósticos y Terapéuticos en Pediatría, Reumatología: 21-26.
32. Tashiro N; Matsubara T; et al; **Ultrasonographic Evaluation of Cervical Lymph Nodes in Kawasaki Disease**; Pediatrics 2002; 109 (5): 1-5
33. Schron A; Domínguez P; et al; **Enfermedad de Kawasaki: afección cardiaca durante la infancia**; Rev Esp Cardio 2006, 59 (4): 387-389.
34. Krasovec S; Bezrodnik L. **Enfermedad de Kawasaki: Evaluación Inmunológica de 26 casos**; Medicina 2001; 61: 8-14.
35. Obando I; Lovillo M; León JA; **Vasculitis Crónicas. Enfermedad de Kawasaki**. Pediatr Integra 2004; VIII (9): 749-760.
36. Harada K, Yamaguchi H, Kato H, et al; **Indication for Intravenous Gammaglobulin Treatment for Kawasaki Disease; Proceedings of the Fourth International Symposium on Kawasaki Disease; Dallas, Te; Am Heart As 1993: 459-62.**
37. Harada K; **Intravenous gamma-globulin treatment in Kawasaki Disease**; Acta Paediatr Jpn, 1991; 33: 605-10.
38. Carbajal RL; **Recomendaciones de la Asociación Americana del Corazón (*American Heart Association*) en conjunto con la Academia Americana de Pediatría (*American Academy of Pediatrics*) para el seguimiento de pacientes con Enfermedad de Kawasaki**; Acta Pediátrica de México; 2007, 28 (6): 258-261.
39. Martínez BJA; Martínez OA; Garzaran TA; et al; **Muerte súbita en un niño de 2 años con Enfermedad de Kawasaki**; Emergencias, 2007; 19: 154-156.
40. Pérez-Rodón, J; Aboal J; Morales M; Masiè R; **Enfermedad de Kawasaki con afección coronaria en el Adulto**; Rev Esp Cardiol. 2006; 59 (11): 1202-5.
41. Saltigerral SP; Garrido GLM, Camacho RL; et al; **Enfermedad de Kawasaki. ¿La Fiebre debe ser un criterio obligatorio?**; Revista Alergia México, 2008; 55 (4): 176-179.

42. Rodríguez-Suárez R. **Síndrome Linfomucocutáneo: Presentación de un caso**; Bol Med Hosp Infant Mex 1977; 34: 53-57.
43. Vainstein E; Baleani S; **Enfermedad de Kawasaki: casos incompletos y atípicos. Estrategia diagnóstica**; Rev Hosp Niños B Aires; 2007, 49(222): 93-98.
44. Del Castillo MF; **ENFERMEDAD DE KAWASAKI**; Sem Fund Esp Reumatol, 2006; 7:70-83.
45. Burns J; Kushner HI; Bastia JF; et al; **Kawasaki Disease: A Brief History**; Pediatr 2000; 106 (2): 1-8.
46. Jaramillo JC; Aguirre CA; **Enfermedad de Kawasaki, Reporte de casos**; Infect 2006; 10 (1): 30-36.
47. Wada Y; Kamil A; et al; **CEREBRAL INFARCTION AFTER HIGH-DOSE INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULIN THERAPY FOR KAWASAKI DISEASE**; J Pediatr 2006; 148: 399-400.
48. Sotelo CN; González-Ramos LA; Gómez-Rivera N; Manzo RMA; **Enfermedad de Kawasaki. Experiencia en 7 niños**; Rev Mex Pediatr 2001; 68 (5): 189-195.
49. Del Ángel AR; Rodríguez HR; Díaz LJL; et al; **Enfermedad de Kawasaki. Experiencia en un hospital de Segundo Nivel**; Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría, 2009; 22 (87): 70-75.
50. Witt MT; Minich LA; Bohnsack JF; Young PC; **Kawasaki Disease: More Patients Are Being Diagnosed Who Do Not Meet American Heart Association Criteria**; Pediatr 1999; 104 (1): 1-5
51. Wallace CA; French JW; Kahn SJ; Sherry DD; **Initial Intravenous Gammaglobulin Treatment Failure in Kawasaki Disease**; Pediatr; 2000, 105 (6): 1-4.
52. Nagata S; Yamashiro Y; Ohtsuka Y; et al; **Heat shock proteins and superantigenic properties of bacteria from the gastrointestinal tract of patients with Kawasaki Disease**; Immunology, 2009; 128: 511-520.
53. Higashi K; Terai M; Hamada H; et al; **Impairment of Angiogenic Activity in the Serum From Patients With Coronary Aneurysms Due to Kawasaki Disease**; Circulation Journal, 2007; 71: 1052-1059.
54. Athappan G; Gale S; Ponniah T; **Corticosteroid therapy for primary treatment of Kawasaki disease – Weight of evidence: a meta-analysis and systematic review of literature**; Cardiovascular Journal of Africa; 2009; 20 (4): 233-236.

55. Tsuda E; Kamiya T; Ono Y; et al; **Dilated coronary arterial lesions in the late period after Kawasaki disease**; Heart, 2005; 91: 177-182.
56. Yeo JS; Choi JW; **Effectiveness of Medium-Dose Intravenous Immunoglobulin (1g/kg) in the Treatment of Kawasaki Disease**; The Korean Society of Cardiology, 2010; 40: 81-85.
57. Miura M; Ohki H, Tsuchihashi T; et al; **Coronary risk factors in Kawasaki Disease treated with additional gammaglobulin**; Arch Dis Child 2004; 89: 776-780.
58. Okada Y; Shinohara M; Kobayashi T; et al; **EFFECT OF CORTICOSTEROIDS IN ADDITION TO INTRAVENOUS GAMMA GLOBULIN THERAPY ON SERUM CYTOKINA LEVELS IN THE ACUTE PHASE OF KAWASAKI DISEASE IN CHILDREN**; J of Pediatr, 2003; 143: 163-167.
59. Gishi T; Fujieda M; Shiraishi T; **Infliximab Treatment for Refractory Kawasaki Disease With Coronary Artery Aneurysm**; Circulation Journal 2008; 72: 850-852.
60. Brogan RJ; Eleftheriou D; Gnanapragasam J; et al; **Infliximab for the treatment of intravenous immunoglobulin resistant Kawasaki Disease complicated by coronary artery aneurysms: a case report**; Pediatr Rheumatol 2009; 7: 1-5.
61. Burns JC; Masson H; Haucer S; et al; **INFLIXIMAB TREATMENT FOR REFRACTORY KAWASAKI DISEASE**; Journal of Pediatr 2005; 146: 662-667.
62. Heuclin T; Dubos F; Hue V; et al; **Increased Detection Rate of Kawasaki Disease Using New Diagnostic Algorithm, Including Early Use of Echocardiography**; The Journal of Pediatrics 2009; 155: 695-699.
63. Williams RV; Wilke VM; Tani LY; Minich LA; **Does Abciximab Enhance Regression of Coronary Aneurysms Resulting From Kawasaki Disease?**; Pediatr 2002; 109 (1): 1-5.
64. Wooditch,AC; Aronoff SC; **Effect of Initial Corticosteroid Therapy on Coronary Artery Aneurysm Formation in Kawasaki Disease: A Meta-analysis of 862 Children**; Pediatr 2005; 116 (4): 989-994.
65. Benseler SA; McCrindle BW; Silverman ED; et al; **Infections and Kawasaki Disease: Implications for Coronary Artery Outcome**; Pediatr 2005; 116 (6) 760- 766.
66. Gziut AI; Gil RJ; **Coronary Aneurysms**; Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej; 2008; 118 (12): 741-745.
67. Gordon JB; Kahn AM; Burns JC; **When Children With Kawasaki Disease Grow Up**; J Am Coll Cardiol 2009; 54: 1911-1920.

68. Sent H; **The Pathophysiology of coronary artery aneurysms in Kawasaki Disease: role of matrix metalloproteinases**; Arch Dis Child 2006; 91: 847-851.
69. Orange JS; Hossny EM; Weller CR; et al; **Use of Intravenous Immunoglobulin in human disease: A review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology**; J Allergy Clin Immunol 2006; 117: 525-553.
70. Ramírez B, D; **Enfermedad de Kaasaki: Experiencia de 10 años en el Hospital Infantil de México Federico Gómez**; 2005.