



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

**“MANIFESTACIONES CARDÍACAS NO CORONARIANAS EN LA ETAPA
AGUDA EN LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI EN UN HOSPITAL DE TERCER
NIVEL EN LA CIUDAD DE MÉXICO”**

TESIS

PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DR. JAIR RAFAEL OSORIO UGARTE

TUTOR:

DR. LUIS MARTIN GARRIDO GARCÍA



CIUDAD DE MÉXICO

2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



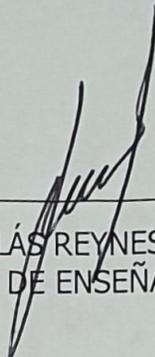
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

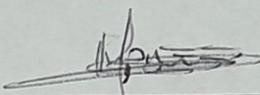
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

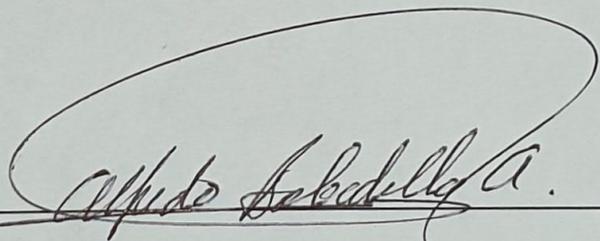
"MANIFESTACIONES CARDÍACAS NO CORONARIANAS EN LA ETAPA AGUDA EN LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL EN LA CIUDAD DE MÉXICO"



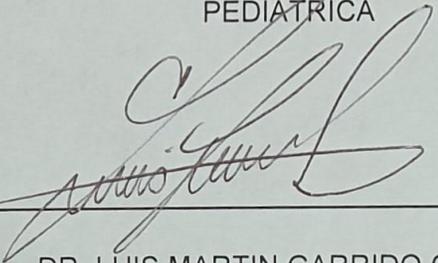
DR. JOSÉ NICOLÁS REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. ALFREDO BOBADILLA AGUIRRE
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE LA ESPECIALIDAD EN CARDIOLOGÍA
PEDIÁTRICA



DR. LUIS MARTIN GARRIDO GARCÍA
TUTOR DE TESIS

ÍNDICE

1. Marco teórico	4
1.1 Introducción	4
1.2 Epidemiología	4
1.3 Etiología y fisiopatología	6
1.4 Patología	7
1.5 Diagnóstico	8
1.6 Clasificación de la Enfermedad de Kawasaki	9
1.7 Evolución	10
1.8 Manifestaciones cardiovasculares	11
1.9 Tratamiento	17
1.10 Pronóstico	18
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	18
2.1 Pregunta de investigación	18
3. JUSTIFICACION	18
4. OBJETIVOS	19
4.1 Objetivo general	19
4.2 Objetivos específicos	19
5. MATERIAL Y METODOS	19
5.1 Tipo de Estudio	19
5.2 Población Objetivo	19
5.3 Población Elegible	19
5.4 Criterios de Inclusión	20
5.5 Criterios de Exclusión	20
5.6 Ubicación del Estudio	20
5.7 Variables, definiciones operacionales y hoja de recolección de datos	20
5.8 Recursos Humanos	21
5.9 Descripción General del Estudio	21
5.10 Tamaño de la muestra	21
5.11 Análisis Estadístico	21
6. CONSIDERACIONES ÉTICAS	21
7. RESULTADOS	22
8. DISCUSIÓN	23
9. CONCLUSIONES	24
10. BIBLIOGRAFÍA	25

1. Marco teórico

1.1 Introducción

En enero de 1961, el Dr. Tomisaku Kawasaki describió la evolución del primer caso de lo que hoy se conoce como enfermedad de Kawasaki en un paciente de 4 años que se recuperó espontáneamente y fue dado de alta con diagnóstico desconocido. Un año después describió la aparición de un segundo caso con las mismas características, integrando el diagnóstico de síndrome linfomucocutáneo. En 1974, Tomisaku Kawasaki publicó en inglés su serie original de 50 casos de pacientes que presentan una constelación de signos y síntomas de una enfermedad que ahora lleva su nombre.¹

La enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis aguda, autolimitada, de etiología desconocida, que se presenta en lactantes y preescolares principalmente y se caracteriza por la presencia de fiebre, conjuntivitis no supurativa bilateral, eritema en labios y mucosa oral, edema de extremidades exantema y adenopatía cervical. Los aneurismas o ectasias coronarios se desarrollan hasta en el 15 a 25% de los niños sin tratamiento y pueden llevar a infarto agudo al miocardio, muerte súbita o enfermedad isquémica. La enfermedad de Kawasaki es la primera causa de cardiopatía adquirida en niños tanto de Japón como de los Estados Unidos y Europa.^{2,3}

1.2 Epidemiología

En Japón, el país con mayor incidencia, se ha observado que la incidencia de EK ha ido en aumento de forma anual desde 1990, sin embargo, al ser ésta una patología de etiología desconocida, la causa de este incremento no está clara. La incidencia anual en 2012 se reportó en 264.8 por cada 100,000 niños de 0 a 4 años.⁴

La incidencia en los Estados Unidos es más baja, y depende del grupo étnico, siendo de 32.5 casos por cada 100,000 niños de origen asiático, en niños afroamericanos la incidencia es de 16.9 por cada 100,000 niños, de 11.1 por cada 100,000 niños hispanos y de 9.1 por cada 100,000 niños de origen caucásico.²

En Japón, el pico de incidencia de la enfermedad ocurre en pacientes entre 9 y 11 meses de enfermedad siendo de 485.3 por cada 100,000 niños y se reduce gradualmente a partir del año. El pico de incidencia ocurre en los meses de invierno y un segundo pico de incidencia menor en los meses de verano. El 1.5% de los casos tiene antecedente de un

hermano afectado, y el 0.89% antecedente de al menos un padre con antecedente de EK. La recurrencia se encuentra en 3.5%. La relación hombre/mujer es de 1.7:1.²

En la fase aguda en Japón en 2012, se reportó una incidencia de lesiones cardíacas del 9.3%, con el 0.18% presentando aneurismas gigantes, el 0.91% presentó aneurismas de menos de 8 mm de diámetro mientras que el 6.99% de los pacientes presentó dilataciones coronarias y 0.02% estenosis coronarias, el 1.7% de los niños presentó lesiones valvulares. En algunos pacientes se encontró coexistencia de dos o más lesiones.⁴

En México, se desconoce la incidencia de EK siendo probablemente similar a lo reportado en Latinoamérica (3 casos por 100,000 niños menores de 5 años al año). En 1991 se reportaron 16 casos en una serie entre 1986 y 1990 y en 1991 se publicó otra serie de 13 niños. Una revisión realizada en el Instituto Nacional de Pediatría reportó 209 casos que cumplieron con los criterios diagnósticos entre 2000 y 2011, siendo el 69% casos completos de la enfermedad.⁶ En otro estudio realizado desde 1995 hasta diciembre del 2013 en el Instituto Nacional de Pediatría, se encontraron 338 casos de EK. Al igual que lo reportado mundialmente se encontró un predominio de pacientes masculinos con una relación 2:1, sin embargo, en estos pacientes la edad media al diagnóstico fue de 38.94 ± 36.53 meses con un rango de 2 a 200 meses.⁵

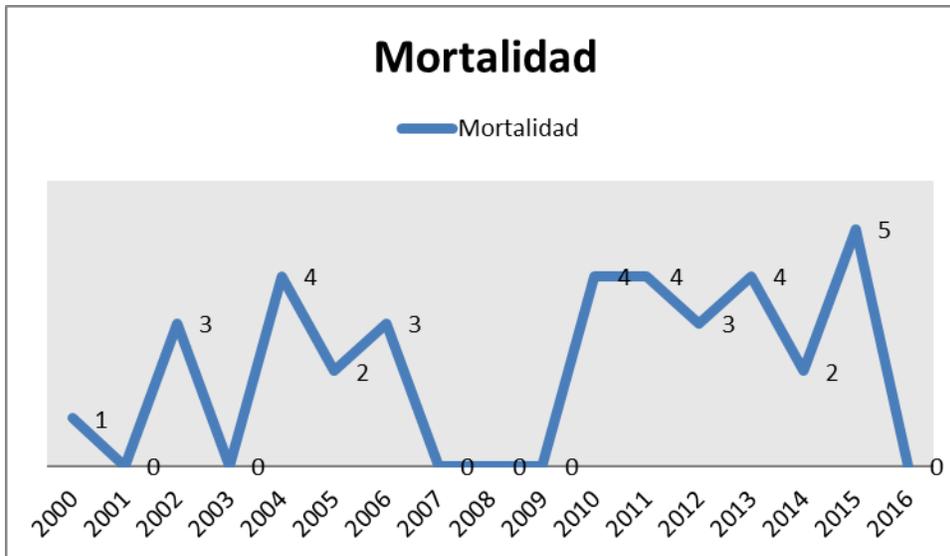
La información de la Secretaría de Salud en nuestro país ha presentado un incremento en el reporte de casos en nuestro país del año 2000 en que se reportaron 12 casos al año hasta el 2016 en que se reportaron 334 casos; aunque el registro de dicha patología aun es deficiente y en muchos casos no se identifica de manera temprana.

Gráfica 1. Egresos por año con diagnóstico de enfermedad de Kawasaki en México.



La mortalidad de la enfermedad de Kawasaki en nuestro país de acuerdo con la Secretaria de Salud ha ido disminuyendo. Esto refleja el mayor conocimiento de la patología y el poder realizar acciones de manera temprana, en el año 2000 se reportó 1 defunción de los 12 casos reportados, y en 2016 de 334 casos reportados no se registró ninguna defunción.

Gráfica 2. Defunciones reportadas por año por enfermedad de Kawasaki en México



1.3 Etiología y fisiopatología

El 80% de los casos de EK sucede en menores de 5 años lo cual sugiere que la susceptibilidad pueda estar ligada a la maduración del sistema inmune. Aunque la enfermedad se ha presentado en todos los continentes y grupos raciales, la incidencia varía enormemente entre grupos de edad, siendo la población japonesa la mayormente afectada. Una importante contribución genética a la enfermedad es sugerida por la alta incidencia de niños con ascendentes de las islas Asia/Pacífico en Hawaii y California (210 y 50.4 /100 000 respectivamente). Existe una estacionalidad a través del hemisferio norte.²

El paradigma actual es que una reacción inmunológica es despertada en huéspedes susceptibles a través de la exposición a gatillos de EK, los cuales se piensa están dispersos ampliamente en el ambiente y que entran a través del tracto respiratorio. Un

subgrupo de pacientes genéticamente susceptibles (25%), sufrirán daño coronario irreversible.

De los paradigmas potenciales 2 son los que postulan gatillos probables: 1) un agente infeccioso que se replica en las células del epitelio de superficie de la vía aérea superior; o 2) un antígeno ampliamente disperso en el ambiente.

La evidencia soporta que existe un gatillo que es transportado por vientos troposféricos de gran escala en el noreste y que es China la fuente donde se origina este gatillo que produce las epidemias anuales de EK en Japón, California y Hawaii.

En cuanto a la fisiopatología es una imagen compleja que incluye la activación de los sistemas inmune innato y adaptativo. Los neutrófilos se encuentran entre los primeros respondientes en invadir la pared arterial seguidos por Linfocitos T CD8+, células dendríticas y monocitos. Hay evidencia de la activación de la vía de la interleucina 1 (IL-1) que incluye la abundancia de transcriptasa de IL-1 y los niveles séricos elevados de dicha interleucina en pacientes con EK.⁶ También es conocido el papel del eje interleucina 6 (IL-6) linfocito ayudador 17 (LTH17), ya que la IL-6 en combinación con el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) polariza las células T núbiles a un fenotipo TH17 lo cual resulta en que estas células invadan la pared del vaso y elaboren un perfil formador de citocinas.⁶

1.4 Patología

La EK es una vasculitis generalizada que afecta los vasos sanguíneos de todo el cuerpo. Los aneurismas pueden ocurrir en otras arterias como las arterias celíacas, mesentéricas, femorales, ilíacas, renales, axilares y braquiales.

Se han descrito 5 etapas en la morfogénesis de la arteritis: 1) degeneración endotelial con incremento en la permeabilidad vascular; 2) edema y degeneración de la capa media; 3) panarteritis necrozante; 4) formación de granulomas y 5) formación de cicatrices. Los cambios histológicos están relacionados con inflamación de la íntima y destrucción de la lámina elástica interna que continua con infiltración hacia la túnica media con inflamación posterior de la adventicia con lo que se desarrolla una panvasculitis. Los aneurismas se forman con el incremento en la presión arterial sistémica y la fragmentación de las láminas elásticas internas y externas. La formación de los aneurismas se producen en las ramas coronarias donde se producen también las lesiones ateroscleróticas.⁷

1.5 Diagnóstico

El diagnóstico de la enfermedad de Kawasaki es eminentemente clínico, ya que no existen signos patognomónicos o pruebas de diagnóstico específicas para el diagnóstico de la enfermedad. Es por eso que el diagnóstico de la EK aún se basa en los criterios establecidos por Tomisaku Kawasaki, que son la presencia de ≥ 5 días de fiebre y ≥ 4 de las 5 manifestaciones clínicas principales de la enfermedad (tabla 1). Existen además otros datos clínicos y de laboratorio auxiliares para el diagnóstico de la enfermedad.

Tabla No. 1. Criterios clínicos diagnósticos de la EK.²

Fiebre persistente por ≥ 5 días	
+ la presencia de al menos 4 de los siguientes criterios clínicos:	
1.	Cambios en extremidades:
	Etapa Aguda
	Eritema de palmas y plantas.
	Edema de manos y pies.
	Etapa Subaguda
	Descamación periungueal en manos y pies tras 2 a 3 semanas de iniciada la fiebre.
2.	Exantema polimorfo diseminado.
3.	Inyección conjuntival bilateral sin exudado.
4.	Cambios en cavidad oral:
	Eritema y/o fisuras de labios
	Lengua en fresa
	Eritema orofaríngeo difuso
5.	Adenopatía cervical usualmente unilateral ≥ 1.5 cm de diámetro.
+ Exclusión de otras enfermedades con hallazgos similares.	

Cuadro clínico

Fiebre, de 5 o más días de evolución pese a administración de antipiréticos y antibióticos, de alto grado, por arriba de 39°C y hasta 40°C , sin tratamiento adecuado dura hasta 11 días, con tratamiento adecuado se autolimita en dos días.

Cambios en las extremidades que en la fase aguda consisten en eritema de palmas y plantas, y que en ocasiones pueden llevar a induración dolorosa de las mismas, así como

edema. En la fase subaguda ocurre descamación de dedos de las manos y de los pies, de 2 a 3 semanas después de la aparición de la fiebre. Uno a dos meses después de la fiebre puede aparecer líneas de Beau (surcos transversales profundos en las uñas).

Exantema polimorfo, que usualmente aparece a los cinco días de la fiebre. Puede tener múltiples características, siendo la más común la erupción maculo papular difusa. El exantema aparece tanto en tronco como en extremidades, con acentuación en la región perineal, donde inclusive puede haber descamación.

Inyección conjuntival bulbar bilateral sin exudado que no incluye el limbo corneal. Aparece normalmente después de la fiebre. No se asocia con exudados, edema o ulceración de la córnea. Puede acompañarse además de iridociclitis y de uveítis.

Cambios en los labios y cavidad oral constituyentes en queilitis, enrojecimiento, fisuras y descamación de los labios; lengua eritematosa o en fresa y eritema difuso de orofaringe. No se acompaña de úlceras o exudados.

Linfadenopatía cervical usualmente unilateral y localizada en el triángulo cervical anterior, normalmente única, mayor de 1.5 cm, que al valorarse por ultrasonografía pueden consistir en múltiples adenopatías sin supuración. Normalmente es firme, no móvil, sin cambios de coloración de la piel y normalmente no dolorosos. Desaparecen al remitir la fiebre.²

Además del cuadro clínico clásico descrito por el Dr. Kawasaki existen otras manifestaciones dentro de la enfermedad, entre éstos encontramos artritis y artralgiás a nivel músculo esquelético. Diarrea, vómito, dolor abdominal y disfunción hepática. Meningitis aséptica, hipoacusia sensorial. Induración y eritema en el sitio de aplicación de la vacuna BCG. Además existen manifestaciones cardiovasculares que tiene la mayor importancia.⁸

1.6 Clasificación de la Enfermedad de Kawasaki

Según los criterios de la AHA se puede clasificar en:

-Enfermedad de Kawasaki completa cuando cumple con 4 de los cinco criterios diagnósticos y fiebre de más de cinco días de duración mayor a 38°C o cuando se presentan solo cuatro criterios, incluyendo la fiebre, pero se demuestra la presencia de aneurismas coronarios.

- Enfermedad de Kawasaki incompleta cuando hay presencia de dos o tres criterios diagnósticos en presencia de fiebre de más de 5 días de duración de más de 38°C. Los hallazgos de laboratorio son similares a los encontrados en la EK completa y son más frecuentes en lactantes.
- Enfermedad de Kawasaki atípica cuando los pacientes cumplen los criterios de EK completa, pero existen datos de afección a órganos normalmente no afectados como hígado y riñón.
- Enfermedad de Kawasaki recurrente cuando se presenta nuevamente tres meses después del primer episodio.²

3.7 Evolución

Se reconocen 3 etapas clínicas en la enfermedad de Kawasaki, las cuales están en relación a los datos clínicos y los hallazgos de laboratorio y gabinete.

- Fase aguda: La fase febril aguda, generalmente dura entre una a dos semanas. Se caracteriza por fiebre, adenopatía cervical, inyección conjuntival, cambios de la mucosa oral, eritema y edema de las manos y pies, meningitis aséptica, disfunción hepática y diarrea. Es frecuente la miocarditis y puede haber derrame pericárdico. Puede además existir arteritis coronaria manifestada como ectasia y de manera menos frecuente como AC.
- Fase subaguda: La fase subaguda comienza cuando la fiebre, el exantema, y la linfadenopatía se resuelven, aproximadamente de una a dos semanas después del inicio de la fiebre; pero pueden persistir la irritabilidad, la anorexia, la inyección conjuntival y los cambios de la mucosa oral. Se observa descamación ungueal. Durante esta fase que generalmente dura hasta cuatro semanas después del inicio de la fiebre, aparece trombocitosis. En esta fase es más frecuente detectar aneurismas de las arterias coronarias y es cuando el riesgo de muerte súbita es más alto.
- Fase de convalecencia: La fase de convalecencia empieza cuando todos los datos clínicos de la enfermedad han desaparecido y continúa hasta que la VSG y la PCR se normalizan, generalmente seis a ocho semanas después del inicio de la fiebre.^{2,9,10}

1.8 Manifestaciones cardiovasculares

Las manifestaciones cardiovasculares pueden ser prominentes en la fase aguda de la EK y son de gran importancia pues son la principal causa de morbi-mortalidad tardía en enfermedad de Kawasaki. En la etapa aguda existe afectación del endocardio, válvulas cardíacas, miocardio, pericardio y arterias coronarias.²

A la exploración hasta el 69% de los pacientes presenta taquicardia con ritmo de galope. En la fase aguda se ha descrito miocarditis hasta en el 50% de los pacientes, pudiendo acompañarse de arritmias, al estudio electrocardiográfico se encuentran datos sugestivos de ésta, consistentes en alteraciones del segmento ST y la onda T y bloqueos de rama derecha, en estudio no buscaremos las manifestaciones electrocardiográficas debido a que ya existe un estudio así en el instituto.³

Síndrome de choque por enfermedad de Kawasaki

Son pacientes que se presentan con inestabilidad hemodinámica y que requieren de soporte hemodinámico durante la etapa aguda de la enfermedad y que no se asocia a la administración de la inmunoglobulina humana. El diagnóstico se hace primero con los criterios antes mencionados para el diagnóstico de enfermedad de Kawasaki y que los pacientes presenten hipotensión sistólica para la edad, disminución de la presión sistólica >20% de la basal o datos clínicos de mala perfusión (taquicardia, llenado capilar retardado, extremidades frías, pulso débiles, oliguria o alteración del estado mental no justificada por otra causa) a pesar de la cifra de presión sistólica registrada.¹¹

La etiología es desconocida, pero las explicaciones sugeridas proponen una vasculitis más intensa con fuga capilar y liberación de citocinas proinflamatorias que llevan a la disfunción miocárdica o al síndrome de fuga capilar.^{12, 13}

El síndrome de choque por enfermedad de Kawasaki parece ser infra diagnosticado, aunque su prevalencia ocurre en hasta el 5% de los episodios de esta enfermedad. Muchos estudios han descrito las características clínicas, los estudios mencionados que predomina en mujeres, con un inicio más temprano y presentación incompleta; mayores anomalías de laboratorio particularmente baja cuenta plaquetaria, niveles elevados de proteína C reactiva, hiponatremia, elevación de transaminasas, coagulopatía por consumo e hipoalbuminemia. Los pacientes presentan más comúnmente resistencia a la inmunoglobulina, así como más comúnmente desarrollan afección coronaria, insuficiencia mitral y disfunción miocárdica prolongada.^{12, 14}

Disfunción sistólica y miocarditis

Desde el punto de vista histopatológico la miocarditis es una complicación que se presenta más comúnmente que los aneurismas coronarios. En un estudio en 1978, Fujiwara reportó hallazgos histopatológicos compatibles con miocarditis en 20 especímenes de autopsia de pacientes con enfermedad de Kawasaki.¹⁵

Durante la fase aguda es muy común encontrar sintomatología cardiovascular como taquicardia fuera de proporción al grado de fiebre, precordio hiperdinámico y fiebre. En las primeras series se reportaba incluso ritmo de galope.¹⁶

De los estudios de imagen en un estudio realizado a 46 pacientes consecutivos con enfermedad de Kawasaki en etapa aguda se encontró que un 67% de ellos tenía datos de miocarditis.¹⁷

En la publicación de Kato en 2004 se reportó la prevalencia de miocarditis en los pacientes con enfermedad de Kawasaki en un 29% de 2117 en total.¹⁸

En cuanto a la evaluación ecocardiográfica existen múltiples estudios que evaluaron las alteraciones que se presentan en la etapa aguda de la enfermedad de Kawasaki. Anderson y colaboradores publicaron el seguimiento de 67 pacientes con enfermedad de Kawasaki; en este estudio solo se evaluaron los diámetros diastólicos y sistólicos del ventrículo izquierdo por modo M y se definió la disfunción sistólica cuando presentaron fracción de acortamiento anormal (<28%)¹⁹. En un estudio multicéntrico del Pediatric Heart Network se analizaron 198 casos de enfermedad de Kawasaki, de estos se encontraron datos de disfunción miocárdica en un 20% del total de casos, las definiciones que se utilizaron para disfunción miocárdica fueron incremento de los diámetros telesistólico y telediastólico, así como una fracción de acortamiento con un z score < 2 para la edad.²⁰

Recientemente se han descrito nuevas técnicas ecocardiográficas para evaluar la función ventricular, y se comenzó a evaluar la función del ventrículo derecho. El Doppler tisular es una modalidad de imagen que, a diferencia de las otras modalidades, evalúa el miocardio y cómo cambia el musculo cardíaco durante el ciclo cardíaco. Un estudio publicado en 2009 realizado en 25 pacientes en etapa aguda de enfermedad de Kawasaki demostró alteración en la onda E' septal y lateral como dato de disfunción ventricular²¹. Otro de los parámetros que se ha utilizado para evaluar la función miocárdica en etapa aguda es el índice de rendimiento miocárdico o índice de Tei, aunque en el estudio antes descrito publicado por Amoozgar et al, en 2009²¹ no se encontró una diferencia entre los pacientes

con enfermedad en etapa aguda que presentaron disfunción miocárdica y los que no. En un estudio publicado posteriormente por Ajami en 2010 en el cual se evaluó la utilidad del índice de Tei como marcador de funcionamiento miocárdico global, para detectar disfunción miocárdica en enfermedad de Kawasaki en etapa aguda, encontró una elevación de este índice (lo cual es un indicador de disfunción miocárdica global) en la etapa aguda en comparación a un grupo control de pacientes sanos.²²

Una de las técnicas más recientes para evaluar la función miocárdica es la evaluación de la deformación miocárdica mediante el seguimiento de puntos (speckle tracking), la cual evalúa la deformación miocárdica regional longitudinal y circunferencial (strain); mediante esta técnica es posible evaluar la función regional, así como la detección temprana de disfunción miocárdica, aun cuando no ha presentado alteración en la fracción de expulsión, diámetros ventriculares y fracción de acortamiento. Por convención los valores negativos representan acortamiento de las fibras y los positivos alargamiento, por lo cual los valores más negativos representan una mejor contractilidad. Se ha encontrado alteración en la mecánica ventricular en múltiples patologías, pero en la enfermedad de Kawasaki su papel aun no es claro. En un estudio realizado por Frank et al se analizó el comportamiento de la deformación en pacientes en etapa aguda, encontrando que hasta el 39% de estos pacientes tuvieron cierto grado de alteración, en comparación con el estudio que evaluó solo parámetros en modo M que reporto solo un 20%; lo cual indica que la disfunción miocárdica es infraestimada por este tipo de métodos. Aunque suena prometedor aún se aclara del todo la relación entre estudio de la deformación y el desarrollo de alteraciones coronarias, ni si tiene alguna asociación a marcadores inflamatorios.²³

Derrame pericárdico

En 1987, Gidding estudió un grupo de 43 niños con enfermedad de Kawasaki de los cuales encontró que 7 cursaban con derrame pericárdico, de estos se encontró asociación con el posterior desarrollo de aneurismas coronarios.²⁴

En 2004, Kato publicó su experiencia de enfermedad de Kawasaki durante 30 años en 2117 pacientes; en los cuales encontró derrame pericárdico en 236 casos (13.1%) y demostró que el derrame se asoció al grado de inflamación cardiaca en la etapa aguda.¹⁸

En 2009, Printz reportó una prevalencia del 2% de derrame pericárdico en 198 pacientes en el estudio del Pediatric Heart Network y no encontró asociación con el desarrollo de aneurismas coronarios.²⁰

En un estudio publicado en 2011, por Lega de la Universidad de Lyon en París, en donde se estudiaron las manifestaciones cardíacas no coronarianas, se analizaron un total de 194 casos de los cuales solo 29 (14.9%) presentaron derrame pericárdico en la presentación inicial de enfermedad de Kawasaki.²⁵

Enfermedad valvular cardíaca

El primer estudio que se publicó en el cual se encontró afección valvular por la enfermedad de Kawasaki fue el realizado por Gidding y cols. Estudio 47 pacientes en la etapa aguda de la enfermedad. Encontró que 12 pacientes presentaron insuficiencia mitral y no encontró alguno con insuficiencia aórtica. En los pacientes que tuvieron insuficiencia mitral, se encontró dilatación del ventrículo izquierdo como mecanismo de la incompetencia valvular; esto se correlacionó con el grado de inflamación cardíaca que presentó la enfermedad y con el desarrollo de aneurismas coronarios. 12 pacientes fueron sometidos a bypass coronario y 1 falleció por la insuficiencia mitral severa que presentó. En este estudio se reportó un caso con insuficiencia aórtica.²⁴

En el estudio de Printz en 2011 se analizaron 198 casos de pacientes con enfermedad de Kawasaki y encontró una prevalencia de insuficiencia aórtica del 1%, y se asoció a dilatación de la raíz aórtica. Esta dilatación, se tomó como un marcador de inflamación, aunque no encontró asociación con el desarrollo de aneurismas coronarios.²⁰

Dilatación de la raíz aórtica

En 1997, Ravekes publicó un estudio de 100 niños con enfermedad de Kawasaki en el Hospital de Niños de Boston, y encontró dilatación de la raíz aórtica leve acorde a medidas ajustada por superficie corporal. En 29% de los pacientes, está dilatación persistió hasta el año posterior a la evaluación; a su vez encontró 5 pacientes que presentaron insuficiencia aórtica. En el estudio de Printz que analizó 198 pacientes dentro del Pediatric Heart Network se encontró una prevalencia del 8% de dilatación de raíz aórtica, encontrándose concomitante a insuficiencia aórtica.^{26, 20}

Existen pocos reportes del seguimiento a largo plazo de la dilatación de la raíz aórtica en la enfermedad de Kawasaki, aunque hay reportes aislados de ruptura de aneurisma aórtico aún no se tiene bien definido el seguimiento que este tipo de pacientes amerita.²⁷

Aneurisma coronario (AC)

Se define como la dilatación localizada de una arteria que excede el diámetro de los segmentos adyacentes. Se dividen en saculares cuando involucran únicamente una porción de la circunferencia, con una transición aguda entre el segmento normal y el dilatado; fusiformes cuando involucran toda la circunferencia y hay un incremento gradual en el diámetro de la arteria; segmentados cuando existen múltiples segmentos dilatados unidos por áreas normales o estenóticas y ectásicos cuando hay un segmento largo uniformemente dilatado.²⁸

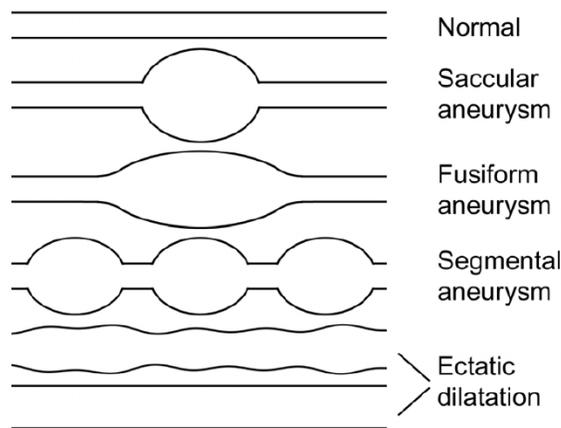


Figura 1. Anomalías coronarias en EK

En 1984 el Ministerio de Salud Japonés (JMH), estableció los primeros criterios diagnósticos de AC en pacientes con EK. De acuerdo a estos criterios se consideraba anormal un diámetro de las arterias coronarias >3 mm en niños < 5 años y un diámetro > 4 mm en niños > 5 años ó un diámetro > 1.5 veces con respecto a los segmentos adyacentes. La Asociación Americana del Corazón (AHA) propuso una clasificación de los AC de acuerdo al diámetro intraluminal de las arterias coronarias, catalogando como AC pequeños aquellos con un diámetro mayor de 3 mm y menor a 5mm; AC medianos si tenían un diámetro entre 5 y 8 mm; y ACG aquellos con un diámetro intraluminal > 8 mm.² En 1998 Zorzi y colaboradores demostraron que en los pacientes con EK en los que no se

encontraron alteraciones coronarias según los criterios del JMH, al ajustar los diámetros de las arterias en base a la superficie corporal, hasta el 27% de los casos presentó al menos una arteria con un diámetro mayor al esperado, por lo que consideraron que los criterios del JMH subestiman la prevalencia de AC.²⁹

Al realizar seguimiento en los diámetros coronarios al diagnóstico, a los 7 días y a las 5 semanas McCrindle y cols. encontraron alteraciones en todos los casos, considerando que las mediciones seriadas hacen posible evaluar la evolución de las lesiones coronarias.²⁸

Actualmente se recomienda la medición de Dallaire con adecuación del z-score, ya que es la que ha estandarizado los mayores segmentos de arterias coronarias.³⁰

Tabla No. 2 Clasificación del tamaño de lesiones coronarias en la Enfermedad de Kawasaki

JMH ²⁹	AHA ²	Manhiolt, McCrindle ³¹
Diámetro interno (mm)	Diámetro interno (mm)	z-score
> 3mm en niños < 5años ó > 4mm en niños > 5años ó > 1.5 veces con respecto a los segmentos adyacentes		
Pequeños	3 -5 mm	2.5 – 5
Medianos	5 -8 mm	
Grandes		5 – 10
Gigantes	≥ 8 mm	>10

Se ha reportado que 15-25% de los pacientes con EK que no reciben tratamiento adecuado desarrollan AC, cifra que disminuye al 3-5% en los pacientes con EK que si reciben el tratamiento dentro de los primeros 10 días de la enfermedad.

Se han descrito varios factores de riesgo para el desarrollo de aneurismas coronarios, siendo los principales la edad menor de un año, así como el retraso del diagnóstico y el

tratamiento. Otros factores de importancia son la EK incompleta, ya que se ha asociado con el retraso del diagnóstico y tratamiento, así como la persistencia de la fiebre por más de 7 días y la falta de respuesta al tratamiento. Dentro de los resultados de laboratorio se han asociado los niveles bajos de albúmina sérica al diagnóstico y la hiponatremia². Finalmente se ha asociado un mayor riesgo en pacientes de sexo masculino y en pacientes de raza oriental.

1.9 Tratamiento

El objetivo del tratamiento durante la fase aguda de la enfermedad consiste en disminuir la inflamación de las paredes coronarias y prevenir la trombosis coronaria. El tratamiento recomendado actualmente es una dosis única de gammaglobulina intravenosa (GGIV) a 2 g por Kg de peso junto con ácido acetil salicílico en dosis de 80 a 100 mg por Kg de peso al día, dentro de los primeros diez días e idealmente dentro de los primeros siete. En aquellos pacientes que persiste con fiebre o signos de inflamación más allá del décimo día de la enfermedad, está indicada una nueva dosis de GGIV.

La utilización de corticoesteroides en el tratamiento inicial de la EK adicionados al tratamiento con GGIV aún es controversial, por lo que las guías internacionales no incluyen a los corticoesteroides dentro del esquema de tratamiento inicial; aun los meta-análisis más recientes muestran que el uso adicional de corticoesteroides en el tratamiento de la EK logran una disminución en la prevalencia de AC, pero debido a la gran heterogeneidad metodológica no existe una diferencia estadísticamente significativa en estos resultados.³²

En los pacientes quienes presentan lesiones coronarias está indicado el tratamiento a largo plazo, el tipo de tratamiento depende de la severidad de estas anomalías. Está encaminado a la prevención de trombosis coronaria en los vasos anormales. Dado que existe incremento en la actividad plaquetaria en los pacientes con AC en la EK, en pacientes con enfermedad coronaria leve se debe de utilizar ácido acetilsalicílico a dosis de 3-5 mg/kg/día. Cuando existe mayor compromiso coronario, pueden utilizarse otros agentes antiplaquetarios como dipridamol y clopidogrel. En casos de compromiso coronario severo, como presencia de aneurismas múltiples o aneurismas coronarios gigantes, se debe usar una combinación de agentes antiplaquetarios como ácido acetilsalicílico o clopidogrel y un anticoagulante como la warfarina.^{2, 32}

1.10 Pronóstico

La EK tiene un curso autolimitado, sin embargo, la afección cardíaca, en especial el desarrollo de AC se asocia a incremento en el riesgo de presentar infarto agudo al miocardio, isquemia miocárdica, secundaria a formación de trombos y muerte súbita. La enfermedad coronaria constituye la principal causa de morbi-mortalidad en pacientes con EK, por esta razón a todos los pacientes con EK se deberá realizar un ecocardiograma inicial como a las 6-8 semanas del inicio de la enfermedad.^{33,34}

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis sistémica de causa desconocida, que ocurre en lactantes y niños y que actualmente constituye la principal causa de cardiopatía adquirida en países desarrollados.

Las complicaciones cardiovasculares son parte de las principales manifestaciones de la enfermedad de Kawasaki.

Las complicaciones cardiovasculares son las principales responsables de la morbi-mortalidad en los pacientes con enfermedad de Kawasaki.

2.1 Pregunta de investigación:

¿Cuáles es la frecuencia de manifestaciones cardíacas no coronarias en la etapa aguda en los pacientes con enfermedad de Kawasaki atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría?

3. JUSTIFICACIÓN

Existen múltiples estudios sobre la evolución, pronóstico y desenlace que presentan los aneurismas coronarios, pero poco se ha estudiado sobre las otras manifestaciones cardíacas de la EK. En la literatura se encuentran pocos estudios que hablen de ello y no existe un consenso de cuáles y como se presentan. Los estudios que se han realizado son con grupos de pacientes de poblaciones distintas a la nuestra y no hay un grupo homogéneo de complicaciones definidas, por lo cual se hace necesario estudiarlo en nuestra población. El conocer la prevalencia de las complicaciones no coronarias ayudará a un mejor diagnóstico de pacientes con enfermedad de Kawasaki incompleto, y en un futuro podrá sentar las bases para nuevos estudios de investigación.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo general

Determinar la frecuencia de las manifestaciones cardíacas no coronarias en pacientes en la etapa aguda con Enfermedad de Kawasaki en el Instituto Nacional de Pediatría.

4.2 Objetivos específicos

1. Determinar la frecuencia de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo en los pacientes con enfermedad de Kawasaki en el INP.
2. Determinar la frecuencia de dilatación del ventrículo izquierdo en los pacientes con enfermedad de Kawasaki en el INP.
3. Determinar la frecuencia de insuficiencia mitral en pacientes con enfermedad de Kawasaki en el INP.
4. Determinar la frecuencia de insuficiencia aórtica en pacientes con enfermedad de Kawasaki en el INP.
5. Determinar la frecuencia de derrame pericárdico en los pacientes con enfermedad de Kawasaki en el INP.

5. MATERIAL Y METODOS

5.1 Tipo de Estudio

- Por su finalidad es: *descriptivo*
- Por su control de asignación es: *observacional*
- Por su secuencia temporal es: *transversal*
- Por su cronología es: *retroactivo*

5.2 Población Objetivo

Pacientes con antecedente de EK tratados en el Instituto Nacional de Pediatría.

5.3 Población Elegible

Pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría con antecedente de haber padecido EK entre agosto de 1995 y diciembre del 2016. (Se tiene un seguimiento protocolizado de la EK en el Instituto Nacional de Pediatría desde 1995).

5.4 Criterios de Inclusión

- Pacientes con edades de 0 a 18 años tratados en la etapa aguda de la EK en el Instituto Nacional de Pediatría.
- Pacientes de cualquier género con el antecedente de EK diagnosticado de acuerdo a los criterios establecidos por la Academia Americana de Pediatría¹ y manejado en la etapa aguda de la enfermedad en el Instituto Nacional de Pediatría.
- Pacientes que cuenten con ecocardiograma en la etapa aguda de EK.

5.5 Criterios de Exclusión

- Pacientes en quienes no se encuentre ecocardiograma realizado en la etapa aguda.

5.6 Ubicación del Estudio

- Servicio de Cardiología del Instituto Nacional de Pediatría

5.7 Variables, definiciones operacionales y hoja de recolección de datos

Variable	Definición Conceptual	Tipo de variable	Escala de medición
Edad	Tiempo transcurrido desde el momento de nacimiento hasta el momento en que se diagnosticó la EK	Cuantitativa continua	Edad en años
Género	Distinción fenotípica entre hombre y mujer	Cualitativa nominal dicotómica	Masculino Femenino
Disfunción sistólica del ventrículo izquierdo	Ecocardiograma que reporte fracción de expulsión del ventrículo izquierdo < 55% O Fracción de acortamiento < 28%	Cualitativa nominal dicotómica	Presente Ausente
Dilatación de ventrículo izquierdo	Diámetro telediastólico o telesistólico del ventrículo izquierdo con una puntuación Z mayor 2	Cualitativa nominal dicotómica	Presente Ausente
Insuficiencia mitral	Chorro regurgitante evidenciado por ecocardiograma Doppler color	Cualitativa nominal dicotómica	Presente Ausente
Insuficiencia aórtica	Chorro regurgitante evidenciado por ecocardiograma Doppler color	Cualitativa nominal dicotómica	Presente Ausente
Derrame pericárdico	Colección de líquido en el espacio pericárdico evidenciada por ecocardiograma 2D	Cualitativa nominal dicotómica	Presente Ausente

Para el ajuste de las estructuras cardíaca utilizaremos los datos del estudio de Pettersen en Detroit.³⁵

5.8 Recursos Humanos

- 1) Médico residente de segundo año de cardiología pediátrica quien realizó la captación de los pacientes y analizará las características obtenidas.

5.9 Descripción General del Estudio

- 1) Del archivo institucional de pacientes con Enfermedad de Kawasaki, se seleccionaron a todos los pacientes que fueron diagnosticados en etapa aguda.
- 2) De estos pacientes se analizaron los hallazgos ecocardiográficos.

5.10 Tamaño de la muestra

Por ser una enfermedad poco frecuente, se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de EK en la etapa aguda durante el período del 1 de enero de 2013 al 31 diciembre del 2017 en el Instituto Nacional de Pediatría.

5.11 Análisis Estadístico

Se calcularon medidas de tendencia central (media, mediana) y de dispersión (desviación estándar, máximo - mínimo).

6. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Estimación del riesgo del protocolo.

Con base al Título Segundo del Capítulo I del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, este protocolo se consideró sin riesgo ya que no se realizará ninguna intervención, únicamente se hará revisión retrospectiva de la documentación del expediente.

7. Resultados

Se revisaron un total de 309 expedientes de pacientes que fueron diagnosticados con enfermedad de Kawasaki durante el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2013 y 31 de diciembre de 2017 en el Instituto Nacional de Pediatría, de los cuales fueron excluidos 15 expedientes por no contar con datos ecocardiográficos en la etapa aguda de la enfermedad.

La edad promedio de presentación fue de 38 ± 35 meses, la edad más frecuente de presentación fue de 14 meses

De los 294 expedientes revisados se encontraron 190 pacientes masculinos y 104 pacientes femeninos lo cual nos dio una relación de presentación de 1.8:1, muy similar a lo descrito en la literatura.

La fracción de eyección promedio del grupo fue de $76 \pm 8\%$. La fracción de acortamiento promedio fue de $44 \pm 8\%$. De los 294 pacientes 4 cumplieron con criterios de disfunción ventricular izquierda, representando un total del 1.3% de la población estudiada.

El diámetro telediastólico promedio de la población fue de 29 ± 5 mm, con un volumen telediastólico promedio de 34.5 ± 16 ml. El diámetro telesistólico promedio de la población fue de 16 ± 4 mm, y el volumen telesistólico de 8.3 ± 5 ml. Del total de pacientes estudiados solo encontramos 3 con dilatación del ventrículo izquierdo lo cual representó un total de 1% del total de la población estudiada.

De las insuficiencias valvulares que se revisaron, 24 pacientes presentaban insuficiencia mitral lo cual representó un 8.1% de la población, y solo un paciente presentó insuficiencia aórtica lo cual representó un 0.03%.

El derrame pericárdico se encontró en 72 pacientes lo cual representó un 24.5% de la población estudiada.

Aunque no se planteó al inicio como un objetivo analizamos del total de la población cuantos cursaron con aneurismas coronarios y buscamos si existe asociación con alguna de las manifestaciones cardíacas no coronarias durante la etapa aguda. En total 47 pacientes desarrollaron aneurismas coronarios, el 15.9% de la muestra.

Se realizó prueba de X^2 sin encontrar una asociación estadísticamente significativo entre la presentación de aneurismas coronarios y las siguientes variables: dilatación del

ventrículo izquierdo, disfunción ventricular izquierda, insuficiencia aórtica e insuficiencia mitral. Al aplicar la prueba estadística encontramos asociación estadísticamente significativa entre aneurismas coronarios y derrame pericárdico con un OR de 8.9 y un valor de $p < 0.05$. Los resultados completos se muestran en la tabla No 3.

Tabla3 . Correlación entre aneurismas coronarios y derrame pericárdico

	Valor	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Cuadrada	9.871 ^a	1	.002		
Corrección de continuidad	8.742	1	.003		
Índice de probabilidad	8.968	1	.003		
Test exacto de Fisher				.003	.002
Asociación lineal-por-lineal	9.837	1	.002		
N de Casos Validos	294				

8. Discusión

En el presente estudio, la edad de presentación y el predominio de género es muy similar a lo reportado en la literatura hasta ahora.

La prevalencia de disfunción del ventrículo izquierdo en la etapa aguda de la enfermedad que encontramos fue de 1.3% muy por debajo por lo reportado en los estudios de Anderson¹⁹ y Printz²⁰ que fue del 30 y el 20% respectivamente.

La prevalencia de dilatación del ventrículo izquierdo también fue mucho menor a lo reportado en el estudio de Anderson¹⁹.

La prevalencia de insuficiencia mitral fue de 8.1% comparado con el estudio de Kato donde fue del 1.3% pero mucho menor a lo informado en los estudios de Lega²⁵ y Printz que reportaron 9.3 y 27% respectivamente; la insuficiencia aórtica de nuestro estudio en cifras similares a las del estudio de Kato¹⁸ pero menores a la reportada por Printz²⁰. No se encontró asociación estadísticamente significativa entre la presencia de insuficiencia mitral en la etapa aguda de la enfermedad de Kawasaki y el desarrollo de aneurismas coronarios.

La prevalencia de derrame pericárdico fue más alta en los estudios revisados, el que mayor cantidad reportó fue el estudio de Lega que reportó una prevalencia de 14.9%. Se encontró asociación estadísticamente significativa entre la presencia de derrame

pericárdico en la etapa aguda y el desarrollo de aneurismas coronarios con una OR más alta que en otros estudios reportados por la literatura.

9. Conclusiones

La prevalencia de manifestaciones cardíacas no coronarianas en la etapa aguda de la enfermedad de Kawasaki es muy variable, en nuestra población la más comúnmente encontrada fue el derrame pericárdico el cual tubo una mayor prevalencia que los aneurismas coronarios. La presencia de derrame pericárdico se encontró asociada a aneurismas coronarios, aunque serán necesarios más estudios y seguimiento de estos pacientes en el transcurso de la enfermedad para poder demostrar este respecto.

10. Bibliografía

1. Burns JC, Kushner HI, Bastian JF, Shike H, Shimizu C, Matsubara T, et al. Kawasaki Disease: A Brief History. *Pediatrics*. 2000 Aug 1;106(2):e27–e27.
2. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Statement for Health Professionals From the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Pediatrics*. 2004;114(6):1708–33.
3. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: A scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(17):e927–99.
4. Makino N, Nakamura Y, Yashiro M, Ae R, Tsuboi S, Aoyama Y, et al. Descriptive Epidemiology of Kawasaki Disease in Japan, 2011-2012: From the Results of the 22nd Nationwide Survey. *J Epidemiol*. 2015;25(3):239–45.
5. Garrido-García LM, Soto-Blanquel JL, Espinosa-Rosales FJ. Enfermedad de Kawasaki: cuadro clínico, exámenes de laboratorio y lesiones coronarias. *Acta Pediatr Mex*. 2015;36:314–21.
6. Newburger JW, Takahashi M, Burns JC. Kawasaki Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(14):1738–49.
7. Eng J, Nair KK. Coronary artery aneurysm. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 1993;34(4):339–40.
8. Gámez González B, Yamazaki-Nakashimada MA. Enfermedad de Kawasaki, ¿una enfermedad exótica y rara? *Alerg e Inmunol Pediátricas*. 2012;21(1):23–35.
9. Kim SH, Kim KH, Kim DS. Clinical characteristics of Kawasaki disease according to age at diagnosis. *Indian Pediatr*. 2009;46(7):585–90.
10. Freeman AF, Shulman ST. Issues in the diagnosis of Kawasaki disease. *Prog Pediatr Cardiol*. 2004 Dec;19(2):123–8.
11. Kanegaye JT, Wilder MS, Molkara D, Frazer JR, Pancheri J, Tremoulet AH, et al.

- Recognition of a Kawasaki disease shock syndrome. *Pediatrics*. 2009;123(5):e783-9.
12. Taddio A, Rossi ED, Monasta L, Pastore S, Tommasini A, Lepore L, et al. Describing Kawasaki shock syndrome: results from a retrospective study and literature review. *Clin Rheumatol*. 2017;36(1):223–8.
 13. Chen PS, Chi H, Huang FY, Peng CC, Chen MR, Chiu NC. Clinical manifestations of Kawasaki disease shock syndrome: A case-control study. *J Microbiol Immunol Infect*. 2015;48(1):43–50.
 14. Ma L, Zhang Y-Y, Yu H-G. Clinical Manifestations of Kawasaki Disease Shock Syndrome. *Clin Pediatr (Phila)*. 2018 Apr 14;57(4):428–35.
 15. Fujiwara H, Hamashima Y. Pathology of the Heart in Kawasaki Disease. *Pediatrics*. 1978 Jan 1;61(1):100 LP-107.
 16. Kato H, Ichinose E. Cardiovascular Involvement in Kawasaki Disease. *Pediatr Int*. 1984;26(2):132–45.
 17. Matsuura H, Ishikita T, Yamamoto S, Umezawa T, Ito R, Hashiguchi R, et al. Gallium-67 myocardial imaging for the detection of myocarditis in the acute phase of Kawasaki disease (mucocutaneous lymph node syndrome): the usefulness of single photon emission computed tomography. *Br Heart J*. 1987 Oct;58(4):385–92.
 18. Kato H. Cardiovascular complications in Kawasaki disease: coronary artery lumen and long-term consequences. *Prog Pediatr Cardiol*. 2004 Dec;19(2):137–45.
 19. Anderson TM, Meyer RA, Kaplan S. Long-term echocardiographic evaluation of cardiac size and function in patients with Kawasaki disease. *Am Heart J*. 1985 Jul;110(1):107–15.
 20. Printz BF, Sleeper LA, Newburger JW, Minich LL, Bradley T, Cohen MS, et al. Noncoronary cardiac abnormalities are associated with coronary artery dilation and with laboratory inflammatory markers in acute Kawasaki disease. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(1):86–92.
 21. Amoozgar H, Mehdizadeh S, Ajami G, Alyasin S, Borzooe M, Abtahi S, et al. Evaluation of Myocardial Function by Pulsed Tissue Doppler in Kawasaki Disease. *Pediatr Cardiol*. 2009 Oct 16;30(7):936–40.

22. Ajami G, Borzouee M, Amoozgar H, Ashnaee F, Kashef S, Nesar MS, et al. Evaluation of myocardial function using the Tei index in patients with Kawasaki disease. *Cardiol Young*. 2010;20(1):44–8.
23. Frank B, Davidson J, Tong S, Martin B, Heizer H, Anderson MS, et al. Myocardial Strain and Strain Rate in Kawasaki Disease: Range, Recovery, and Relationship to Systemic Inflammation/Coronary Artery Dilation. *J Clin Exp Cardiol*. 2016 Apr 21;7(4):432.
24. Gidding SS, Duffy CE, Pajcic S, Berdusis K, Shulman ST. Usefulness of echocardiographic evidence of pericardial effusion and mitral regurgitation during the acute stage in predicting development of coronary arterial aneurysms in the late stage of kawasaki disease. *Am J Cardiol*. 1987 Jul;60(1):76–9.
25. Lega JC, Bozio A, Cimaz R, Veyrier M, Floret D, Ducreux C, et al. Extracoronary echocardiographic findings as predictors of coronary artery lesions in the initial phase of Kawasaki disease. *Arch Dis Child*. 2013;98(2):97–102.
26. Ravekes WJ, Colan SD, Gauvreau K, Baker AL, Sundel RP, Van Der Velde ME, et al. Aortic root dilation in Kawasaki disease. *Am J Cardiol*. 2001;87(7):919–22.
27. Szalay Z, Papantchev V, Walther T. Aortic root aneurysm extending into the arch as a rare complication of Kawasaki disease: surgical management. *Eur J Cardio-Thoracic Surg*. 2017 Apr 1;51(4):799–801.
28. McCrindle BW, Li JS, Minich LL, Colan SD, Atz AM, Takahashi M, et al. Coronary Artery Involvement in Children With Kawasaki Disease: Risk Factors From Analysis of Serial Normalized Measurements. *Circulation*. 2007 Jun 25;116(2):174–9.
29. de Zorzi A, Colan SD, Gauvreau K, Baker AL, Sundel RP, Newburger JW. Coronary artery dimensions may be misclassified as normal in Kawasaki disease. *J Pediatr*. 1998;133(2):254–8.
30. Dallaire F, Dahdah N. New equations and a critical appraisal of coronary artery Z scores in healthy children. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24(1):60–74.
31. Manlhiot C, Millar K, Golding F, McCrindle BW. Improved Classification of Coronary Artery Abnormalities Based Only on Coronary Artery z-Scores After Kawasaki Disease. *Pediatr Cardiol*. 2010 Feb 19;31(2):242–9.

32. Sundel RP, Baker AL, Fulton DR, Newburger JW. Corticosteroids in the initial treatment of Kawasaki disease: report of a randomized trial. *J Pediatr.* 2003;142(6):611–6.
33. Uysal F, Bostan OM, Celebi S, Uysal B, Hamitoglu S, Cil E. Outcomes of Kawasaki disease: A single-center experience. *Clin Pediatr (Phila).* 2015;54(6):579–84.
34. Mueller F, Knirsch W, Harpes P, Pretre R, Valsangiacomo Buechel E, Kretschmar O. Long-term follow-up of acute changes in coronary artery diameter caused by Kawasaki disease: risk factors for development of stenotic lesions. *Clin Res Cardiol.* 2009;98(8):501–7.
35. Pettersen MD, Du W, Skeens ME, Humes RA. Regression Equations for Calculation of Z Scores of Cardiac Structures in a Large Cohort of Healthy Infants, Children, and Adolescents: An Echocardiographic Study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008 Aug;21(8):922–34.