



Abordaje diagnóstico y terapéutico de la enfermedad de Kawasaki

Dr. Raymundo Rodríguez Herrera,* Dr. Luis Carbajal Rodríguez,** Dr. José N. Reynés Manzur,*** Dra. Rosalba Barrios Fuentes,**** Dr. Jorge Zarco Román****

RESUMEN

La enfermedad de Kawasaki es una vasculitis aguda, de etiología desconocida, en niños pequeños; la complicación principal es la formación de aneurismas de las arterias coronarias. El diagnóstico es eminentemente clínico y se establece con la presencia de fiebre por lo menos durante cinco días y cuatro de otros cinco criterios principales: 1) cambios en la cavidad oral como eritema y fisuras labiales, lengua "en fresa", hiperemia faríngea; 2) hiperemia conjuntival; 3) exantema maculopapular; 4) cambios en las extremidades como eritema, edema, descamación palmar, plantar o perianal; 5) adenopatía cervical. Los casos incompletos se diagnostican en pacientes con fiebre y menos de los cuatro criterios descritos anteriormente, asociados con afección coronaria detectada por ecocardiografía o angiografía coronaria. El tratamiento con gammaglobulina intravenosa ha disminuido la prevalencia de dilatación coronaria a menos del 5% y de aneurismas gigantes a menos del 1% y la mortalidad ha descendido del 2% al 0.3%. Sin embargo, algunos pacientes a pesar de haber recibido tratamiento oportuno desarrollan afectación cardíaca. La finalidad de esta revisión es sensibilizar al grupo médico sobre esta patología, hacer una descripción detallada de los criterios diagnósticos, ilustrando con fotografías la mayoría de estos datos; mencionar las manifestaciones adicionales que aunque no quedan incluidas en los criterios principales, son de utilidad para establecer de manera temprana el diagnóstico de Kawasaki clásico o bien de tipo incompleto. Finalmente se menciona el tratamiento actualmente aceptado; se describen los criterios para administrar gammaglobulina intravenosa después de diez días de iniciada la fiebre y qué pacientes requieren dosis mayores, dosis adicionales de gammaglobulina o ambas y determinar en qué casos se justifica administrar esteroides.

Palabras clave: enfermedad de Kawasaki, Kawasaki incompleto, aneurisma coronario, gammaglobulina intravenosa.

ABSTRACT

Kawasaki disease (KD) is an acute vasculitis, of unknown etiology of very young children. Its main complication is the formation of coronary artery aneurysms. The diagnosis is eminently clinical based on the presence of fever for a minimum of five days plus four of other five main criteria i.e., 1) erythema, lip fissures, strawberry tongue, pharyngeal hyperemia; 2) conjunctive hyperemia; 3) maculopapular exanthema; 4) extremities erythema, edema, palmar, plantar perianal exfoliation; 5) cervical adenopathy. The diagnosis of atypical or incomplete cases of KD is based on the presence of fever and less than the four criteria required, associated with coronary involvement detected by echocardiography or coronary angiography. Treatment with intravenous gammaglobulina has reduced the prevalence of coronary dilation to less than 5% and of giant aneurysms to less than 1%, while mortality has decreased from 2% to 0.3%. However, some patients who were treated early on develop heart involvement. The purpose of this review is to sensitize the medical profession on this pathology; also to give a detailed description of the diagnostic approaches, and to illustrate most of the clinical features of the disease. Additional manifestations not included in the main approaches are useful to establish an early diagnosis either of classic or of incomplete Kawasaki disease. We discuss the ideal timing to begin treatment, and the indication for the use of intravenous gammaglobulin ten days after the appearance of fever and which patients require larger and/or additional doses of gammaglobulin; to determine which patients require steroids.

Keyword: Kawasaki disease, incomplete Kawasaki, coronary aneurysm, intravenous gammaglobulin

* Jefe del Departamento de Medicina Interna. Encargado del Despacho

** Subdirector de Medicinas

*** Director de Enseñanza

**** Adscrito al Departamento de Medicina Interna Instituto Nacional de Pediatría

Correspondencia: Dr. Raymundo Rodríguez Herrera. Instituto nacional de Pediatría. Insurgentes Sur 3700 C. Col. Insurgentes Cuicuilco. México 04530 D. F.

Recibido: septiembre, 2005. Aceptado: noviembre, 2005.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

La enfermedad de Kawasaki (EK), es una vasculitis, de etiología desconocida, que se caracteriza por fiebre, exantema y afección mucocutánea; afecta vasos sanguíneos de mediano calibre, y su principal complicación es la formación de aneurismas de las arterias coronarias en 20% de pacientes no tratados; la muerte súbita puede ser el resultado de infarto del miocardio, de miocarditis, o de ruptura de un aneurisma.¹⁻³

Tomisaku Kawasaki en Japón hizo la descripción original del padecimiento en 1967; estudió 50 niños entre 1961 y 1967 en forma sistematizada y mostró sus hallazgos de manera espléndida con fotografías y dibujos; con lo cual sentó un precedente para el reconocimiento de la enfermedad en todo el mundo.¹ La enfermedad se consideraba benigna hasta 1971, cuando se publicaron varios casos de muerte¹, en cuya autopsia se observaron oclusión trombótica completa y aneurismas de arterias coronarias con infarto del miocardio.

Cuando se estudió de manera sistemática a los pacientes con ecocardiografía, se vio que 20 a 25% de los niños no tratados tenían secuelas cardiovasculares con afectación coronaria como ectasias y aneurismas gigantes.^{2,3}

Aunque las características clínicas y epidemiológicas de la enfermedad apoyan fuertemente una posibilidad infecciosa, no se ha identificado la etiología de la enfermedad.^{4,6} Los niños son afectados 50% más que las niñas, un rasgo típico de enfermedades infecciosas.

Rowley y cols^{7,8} detectaron un antígeno en el epitelio bronquial y en los macrófagos de pacientes con enfermedad de Kawasaki aguda usando un anticuerpo sintético. El anticuerpo monoclonal sintético IgA se encontró unido a un componente citoplásmico no identificado de los macrófagos dentro de las arterias coronarias de 9 de 12 casos fatales de EK, pero en ninguno de diez controles. También se encontró este antígeno en el epitelio respiratorio del bronquio proximal de 77% de casos fatales, nunca en los controles. La importancia de estos resultados es incierta, pero una interpretación es que un patógeno respiratorio particular puede asociarse con EK.^{7,9}

El diagnóstico de la EK es clínico y se basa en la presencia de fiebre por lo menos durante cinco días y

cuatro de otros cinco criterios principales: inyección conjuntival bilateral, cambios en los labios y la cavidad oral, exantema polimorfo, cambios en extremidades periféricas y adenopatía cervical no purulenta.⁹⁻¹¹

Los casos que no muestran todos los criterios se diagnostican por la presencia de fiebre y algunos de los cuatro criterios descritos anteriormente, que se acompañan de afectación coronaria detectada por ecocardiografía o por angiografía coronaria.^{12,13}

El tratamiento actual de la EK es con gammaglobulina intravenosa (GGIV) a 2g/kg en dosis única y ácido acetilsalicílico (AAS), 80 a 100 mg/kg/día, con lo cual ha disminuido la prevalencia de dilataciones de las arterias coronaria a menos del 5%; la de aneurismas gigantes a menos del 1% y la mortalidad del 2% al 0.3%.^{2,9-11,14,15} Sin embargo, algunos pacientes a pesar de haber recibido tratamiento oportuno desarrollan aneurismas coronarios. Esto indica que la terapéutica en la EK no es perfecta y es improbable mejorar el tratamiento sin conocer la etiología y patogénesis del padecimiento. Por lo anterior uno de los principales retos del pediatra es hacer el diagnóstico temprano de la EK; asimismo, reconocer en base a diferentes criterios, los pacientes que requieren dosis mayores de GGIV al momento del diagnóstico y determinar qué pacientes requieren dosis adicionales de GGIV o administración intravenosa de esteroide.

EPIDEMIOLOGIA^{2,9,10,14,15}

La EK afecta casi exclusivamente a niños pequeños; el 80% son menores de cuatro años y el 50% son menores de dos años. Es rara en niños menores de tres meses y en mayores de ocho años de edad, pero en éstos, el diagnóstico se retrasa y puede ocurrir afectación coronaria severa^{16,17}. Los niños se afectan más que las niñas en una proporción de 1.5:1. Las tasas de incidencia por razas muestran que los niños japoneses y coreanos tienen una incidencia anual de 40 a 150 casos por 100,000 en menores de cinco años, mientras que los de raza caucásica muestran tasas de 6 a 10 casos por 100,000 sujetos menores de cinco años. Se han hallado cifras intermedias en niños negros, hispanoamericanos, chinos, filipinos y polinesios. La enfermedad es más prevalente en invierno y primave-

ra. En Japón tiene un acmé al año de vida y en EE.UU. al año y medio. Los datos clínicos y epidemiológicos de comienzo súbito, exantema febril, y carácter autolimitado de la enfermedad, así como la aparición de epidemias a intervalos de 2 a 4 años, sugieren un origen infeccioso.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Enfermedad de Kawasaki clásica ^{2,9-11,15-18}

Fiebre. Es el primer dato clínico; para considerarla como criterio diagnóstico debe tener una duración mínima de cinco días. La fiebre comienza abruptamente, es elevada, frecuentemente de 40°C o más, pero remitente, con dos o cuatro picos por día. En niños no tratados persiste generalmente una a dos semanas con promedio de 12 días; en otros puede durar tres a cinco semanas. En pacientes que reciben dosis antiinflamatoria de AAS la fiebre cede en cuatro a cinco días y en 24 a 48 h en pacientes tratados con gammaglobulina.

Se considera que la enfermedad se inicia el primer día de fiebre, aunque pueden haber ocurrido uno o más datos clínicos por ejemplo tos, rinorrea, náuseas, vómito, dolor abdominal, un día antes.

Inyección conjuntival. Se afecta más la conjuntiva bulbar que la palpebral o tarsal en forma bilateral; no hay exudado; no hay ulceraciones o edema de la conjuntiva y la cornea, lo que distingue la enfermedad del síndrome de Stevens-Johnson. (Figura 1) La hiperemia conjuntival aparece en la primera semana de la enfermedad, habitualmente se inicia entre el segundo y



Figura 1. Hiperemia conjuntival, sin secreción en una paciente con enfermedad de Kawasaki, la afección predomina en la conjuntiva bulbar.

quinto día, y dura una a dos semanas en pacientes que no reciben tratamiento.

Cambios en los labios y la cavidad oral. La manifestación inicial es un eritema rojo brillante de los labios, que progresa en los siguientes tres días a inflamación, grietas, fisuras y sangrado (Figura 2). La lengua se observa enrojecida y edematosa con prominencia de las papilas lo que da la apariencia de fresa (Figura 3). Aparece eritema de la mucosa orofaríngea. No hay ulceraciones orales ni linguales.



Figura 2. Eritema rojo brillante de los labios con grietas o fisuras y sangrado.



Figura 3. Lengua enrojecida y con prominencia de las papilas lo que da apariencia de fresa.

Exantema polimorfo. El exantema puede adoptar muchas formas, no es vesicular. El más común es maculopapular, intensamente eritematoso que se inicia en el tronco y en las extremidades; muestra ligera elevación en sus márgenes, con pápulas de 2 a 3 mm de extensión o placas coalescentes de varios centímetros (Figura 4). La distribución del exantema es difusa; se observa frecuentemente en la cara formando una pseudomascara (Figura 5), aunque puede ser prominente en tronco o en las extremidades; en niños pequeños puede ser muy acentuado en el periné y en las ingles (Figura 6). En este último sitio es bastante común tanto en niños que usan pañal como en los que ya no lo requieren. Esto sucede antes de que ocurra la descamación periungueal que aparece en la fase subaguda y puede estar presente en la fase febril aguda.



Figura 4. Paciente con enfermedad de Kawasaki; el exantema maculopapular se inició en extremidades y se extendió al tronco.

El exantema no es permanente; puede desaparecer en un área y aparecer en otra durante varios días, lo que es más aparente cuando la fiebre es alta. Aunque el exantema se parece al del sarampión, difiere en su distribución y no progresa de la cara y de la zona retroauricular al tronco como en el sarampión.

También es común un exantema tipo eritema multiforme con placas pruriginosas muy elevadas como una



Figura 5. La distribución del exantema en enfermedad de Kawasaki es difusa y se observa frecuentemente en la cara formando una pseudomáscara.



Figura 6. Aunque el exantema puede ser prominente en tronco o extremidades, en niños pequeños se puede observar, como en este caso, un eritema muy acentuado en el periné y en las ingles.

eritrodermia escarlatiniforme. Se observan ocasionalmente finas pústulas sobre las superficies extensoras de las articulaciones. Este exantema aparece generalmente dentro de los primeros cinco días del inicio de la fiebre.

Cambios en extremidades periféricas. Es característico en manos y pies, el eritema limitado a las palmas y

las plantas (Figura 7). A menudo es llamativo, con un cambio abrupto de lo normal al eritema superficial. Las manos y los pies se tornan edematosos o firmemente indurados, lo cual impide que los pacientes efectúen la bipedestación, caminar o sostener objetos con las manos. Es muy evidente la descamación de los dedos de las manos y pies (Figura 8); afecta inicialmente las zonas de las uñas; puede extenderse y abarcar las palmas y plantas; puede adoptar la forma de guante o calcetín. Se manifiesta en la fase subaguda, entre el décimo y vigésimo día después de iniciada la fiebre.

Adenopatía cervical no purulenta. Es el menos constante de los datos; ocurre en 50 a 75% de los casos. Para



Figura 7. Nótese el eritema en las palmas que a menudo es llamativo, sufriendo un cambio abrupto de lo normal al eritema superficial.



Figura 8. Nótese en este paciente con enfermedad de Kawasaki descamación cutánea que se inició alrededor de las uñas y se extendió a las palmas y las plantas en forma de guante y calcetín respectivamente.

considerar este dato como criterio de la EK debe palparse por lo menos un ganglio mayor de 1.5 cm de diámetro. Aparece desde el inicio de la fiebre.¹⁵⁻¹⁸ Ocasionalmente hay ganglios linfáticos conglomerados de gran tamaño que nunca son fluctuantes; se reducen al desaparecer la fiebre.¹⁸ Todos los criterios diagnósticos, excepto la linfadenopatía cervical, se observan en más del 90% de los pacientes.

Enfermedad de Kawasaki incompleta^{2,9,12,13,19-23}

Los niños pueden tener fiebre y menos de los cuatro criterios clínicos que se requieren en la forma clásica; aún así, pueden desarrollar enfermedad arterial coronaria característica. La enfermedad en estos pacientes ha sido llamada EK atípica o incompleta.

Hay pacientes con Kawasaki incompleto en quienes el diagnóstico puede ser difícil, y que tienen un curso fatal. En la autopsia los hallazgos son idénticos a los de casos clásicos. La EK atípica ocurre sobre todo en niños pequeños quienes son los que tienen mayor riesgo para desarrollar anomalías de las arterias coronarias. Los datos de laboratorio de estos casos son similares a los de casos clásicos. La EK debe ser considerada en el diagnóstico diferencial de fiebre prolongada en los niños. Estos hechos destacan la importancia de hallar al agente etiológico de la enfermedad para tener una prueba de diagnóstico.

MANIFESTACIONES ADICIONALES^{2,9-12,17,18,21,22}

La EK causa lesiones inflamatorias en muchos tejidos; la naturaleza multisistémica de la enfermedad permite identificar signos y síntomas neurológicos, oculares, respiratorios, gastrointestinales, genitourinarios, musculoesqueléticos y cutáneos; estas manifestaciones adicionales, aunque no son criterios diagnósticos, son de utilidad para apoyar el diagnóstico de EK; pero la afectación cardiovascular es la más grave.

Manifestaciones neurológicas. Se ven desde 1 hasta en 30% de los casos. Ocurre **meningitis aséptica** en cerca del 40% de los pacientes, que se caracteriza por **irritabilidad extrema, labilidad emocional o letargo**. Afecta sobre todo a lactantes, en quienes el líquido cefalorraquídeo tiene una cuenta celular promedio de 20/mm³ con 90% de mononucleares, y niveles de glu-

cosa y proteínas normales. Otras manifestaciones pueden ser **hemiplejía transitoria**, **infarto cerebral**, **ataxia**, **crisis convulsivas** y **encefalopatía focal**. Puede ocurrir **parálisis facial** generalmente transitoria con una duración máxima de tres meses, con recuperación espontánea y completa.

Manifestaciones oculares. Muchos pacientes tienen fotofobia. En la fase aguda el examen con lámpara de hendidura puede mostrar precipitados queráticos diminutos, uveítis anterior leve y opacidades en el humor vítreo en uno o ambos ojos. La uveítis se observa hasta en 80% de los casos y se resuelve sin dejar secuelas.

Manifestaciones cardíacas. El 60% de los pacientes tiene **taquicardia** y ritmo de galope; 20% muestra signos de **insuficiencia cardíaca congestiva**; 30% tiene **derrame pericárdico e insuficiencia tricuspídea**; 25% desarrolla **insuficiencia mitral**. El electrocardiograma frecuentemente muestra **bloqueo AV** de 1er grado.

Manifestaciones pulmonares. Los síntomas respiratorios como la **tos** son leves, ocurren en la fase aguda en algunos pacientes. Existen alteraciones radiográficas pulmonares en 15% de los niños; infiltrado reticulogranular (**neumonitis intersticial**), **reforzamiento peribronquial** y **derrame pleural**. Estos datos se deben a insuficiencia cardíaca. Los **nódulos pulmonares** son consecuencia de la vasculitis²².

Manifestaciones gastrointestinales. El **dolor abdominal**, la **diarrea** y las **náuseas** son comunes; se observan en 20% de los pacientes en los primeros días de la enfermedad; ocasionalmente, son acentuados y

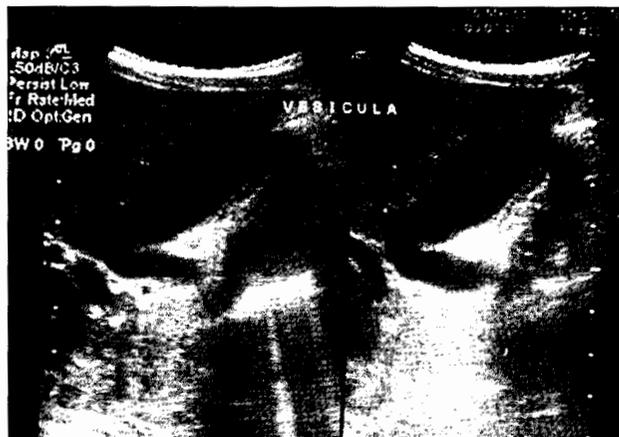


Figura 9. Ultrasonido de vías biliares que muestra dilatación no calculosa de la vesícula biliar.

pueden sugerir un **abdomen agudo** que lleva incluso a una exploración quirúrgica. El **hidrocolecisto** (Figura 9) puede ocurrir en el 60% de los pacientes; se expresa por una masa palpable en el cuadrante superior derecho; se acompaña de elevación de las bilirrubinas y de las transaminasas. Se puede confirmar por ultrasonido. Es una complicación autolimitada y se resuelve espontáneamente. Rara vez aparece **ictericia obstructiva** y **pancreatitis**.

Manifestaciones genitourinarias. La **uretritis** ocurre en 50 a 90% de los pacientes; se manifiesta por **piuria estéril**. Una pequeña proporción de varones desarrolla una mínima **ulcera meatal**. Puede ocurrir **hidrocele**.

Manifestaciones musculoesqueléticas. Las **artralgias** y **artritis** ocurren en 30% de los pacientes, sobre todo en niñas de mayor edad. La duración media es de unas dos semanas pero pueden persistir hasta tres meses. La artritis puede aparecer en la primera semana de la enfermedad, en pequeñas y grandes articulaciones frecuentemente de rodillas y codos; se acompaña de leucocitosis en el líquido sinovial de 100,000 a 300,000/mm³; puede ocurrir en la fase subaguda, con menor inflamación y afectación de grandes articulaciones.

Manifestaciones cutáneas. Se observan **eritema e induración** en el sitio de aplicación de la vacuna **BCG** seis meses a un año después de la inmunización, lo que se ha observado en 36% de 295 pacientes con EK. Este dato se ha incluido en las guías diagnósticas para la EK por el Comité Japonés de Investigación.

Se desconoce la causa de esta reacción cutánea. En el 10% de lactantes pequeños se observan eritema y descamación perianal durante la fase aguda de la enfermedad. Las líneas de Beau son surcos transversales profundos en las uñas de las manos y los pies que pueden aparecer uno o dos meses después del inicio de la enfermedad.

FASES CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI^{2,9-13,15-22}

El curso de la EK se divide en tres fases clínicas. La fase febril aguda, que generalmente dura una a dos semanas. Se caracteriza por fiebre, inyección conjuntival, cambios de la mucosa oral, eritema y edema de las manos y pies, adenopatía cervical, meningitis aséptica, y diarrea.

Es frecuente la miocarditis; puede haber derrame pericardico. La arteritis coronaria puede estar presente, pero los aneurismas todavía no son visibles por el ecocardiograma.

La fase subaguda empieza cuando la fiebre, el exantema, y la linfadenopatía se resuelven, aproximadamente una a dos semanas después del inicio de la fiebre; pero pueden persistir la irritabilidad, la anorexia, la inyección conjuntival, y los cambios de la mucosa oral. Se observa descamación de los dedos. Durante esta fase que generalmente dura hasta cuatro semanas después del inicio de la fiebre, aparece trombocitosis. Los aneurismas de las arterias coronarias se desarrollan durante esta fase cuando el riesgo de muerte súbita es más alto.

La fase de convalecencia empieza cuando todos los datos clínicos de la enfermedad han desaparecido y continúa hasta que la velocidad de sedimentación y la proteína C reactiva se normalizan, generalmente seis a ocho semanas después del inicio de la fiebre.

DIAGNÓSTICO ^{2,9-13,15-23}

El diagnóstico de EK es eminentemente clínico (cuadro 1). Se considera seguro si hay fiebre y cuatro de otros cinco criterios principales (Kawasaki clásico) o en un paciente con fiebre y menos de cuatro de los otros criterios clínicos pero con aneurismas de las arterias coronarias detectados por ecocardiograma o angiografía coronaria (Kawasaki incompleto).

Cuadro 1. Principales criterios para diagnosticar enfermedad de Kawasaki

Se requieren cinco de los seis criterios para establecer un diagnóstico seguro.

Fiebre

Inyección conjuntival.

Lesiones orales:

Labios eritematosos, secos y fisurados.

Eritema orofaríngeo difuso.

Lengua de fresa.

Alteraciones en la región distal de las extremidades:

Induración de manos y pies.

Eritema de las palmas y de las plantas.

Descamación de las puntas de los dedos de manos y pies.

Surcos transversales en las uñas de las manos (líneas de Beau).

Exantema eritematoso.

Linfadenopatía cervical.

Enfermedad no explicada por otro proceso patológico conocido.

Si todos los rasgos clínicos de la EK están presentes, no es necesario esperar hasta el quinto día de fiebre para hacer el diagnóstico.

LABORATORIO ^{2,9-12,17,18,23}

Los datos que aporta son inespecíficos y no confirman el diagnóstico de EK. Los reactantes de inflamación casi siempre son anormales. La elevación de la velocidad de sedimentación globular es frecuente y permite diferenciar esta enfermedad de otras. La proteína C reactiva es positiva al inicio de la fiebre y durante seis a ocho semanas. La cifra de plaquetas suele ser normal en la primera semana de la enfermedad; aumenta en la segunda para alcanzar un máximo a las tres semanas con una media de 800,000 plaquetas/mm³; es decir, la elevación ocurre hasta la fase subaguda de la enfermedad y por consiguiente no es útil para el diagnóstico oportuno de la EK. La trombocitosis no es esencial para el diagnóstico de EK y la trombocitopenia no excluye el diagnóstico ya que hasta el 2% de los pacientes puede tener esta alteración; generalmente se acompaña de arteriopatía coronaria grave e infarto del miocardio. En la primera semana del padecimiento existe leucocitosis moderada con predominio de neutrófilos.

Es frecuente la anemia normocítica normocrómica leve a moderada sin signos de hemólisis; tiene resolución espontánea. Su intensidad se correlaciona con la gravedad de la afectación coronaria. Las bilirrubinas están elevadas en 10% de los pacientes y las transaminasas moderadamente elevadas al doble del límite normal superior en el 40% de los pacientes en la primera semana del padecimiento. La hipoalbuminemia es indicador de riesgo para enfermedad coronaria más severa. En el líquido cefalorraquídeo puede haber pleocitosis con predominio de neutrófilos; la glucosa y las proteínas son normales.

El examen general de orina muestra piuria estéril en el 60% de los casos que puede ser intermitente.

GABINETE ^{2,9-12,17,18,22,23}

Se pueden observar alteraciones electrocardiográficas como arritmias o trastornos de la repolarización. La radiografía de tórax puede mostrar infiltrado reticulogranular, reforzamiento peribronquial o derrame pleural. La silueta cardiaca puede estar crecida. La

ecocardiografía bidimensional (ECOBD) detecta derrames pericárdicos, así como dilatación y aneurismas coronarios; tiene sensibilidad del 100% y especificidad de 97% para estos últimos. Los aneurismas de las arterias coronarias se pueden detectar por ecocardiografía en los primeros 10 a 14 días en 20% a 25% de los pacientes que no recibieron gammaglobulina y en cerca del 5% los que sí la recibieron.

Según el Ministerio de Salud de Japón, un diámetro interno de la coronaria de 3 mm en niños menores de cinco años y de más de 4 mm en los mayores de cinco años, es anormal. También lo son un lumen irregular, o un segmento anterior con diámetro 1.5 veces mayor que el previo. Sin embargo, actualmente se toma en consideración la superficie corporal para establecer los valores porcentuales del diámetro de las coronarias. Los aneurismas coronarios se consideran pequeños si miden menos de 5 mm; medianos de 6 a 8 mm y gigantes más de 8 mm de diámetro interno. Las arterias coronarias proximales se visualizan mejor por ecocardiografía que las distales, (Figura 10) pero frecuentemente los aneurismas se observan en la porción proximal y dicha técnica permite diagnosticar más del 90% de los aneurismas que se detectan por angiografía. El ECOBD puede ser útil en la primera semana de la enfermedad; conviene repetirlo entre la segunda y tercera semanas y un mes después. Es raro que aparezcan aneurismas después de la sexta semana, salvo que persistan las manifestaciones clínicas. Si los datos de estos estudios son normales, pueden no requerirse más ecocardiogramas. Si se detectan anor-



Figura 10. Obsérvese la región proximal de las arterias coronarias por ecocardiografía en un paciente con enfermedad de Kawasaki sin aneurismas.

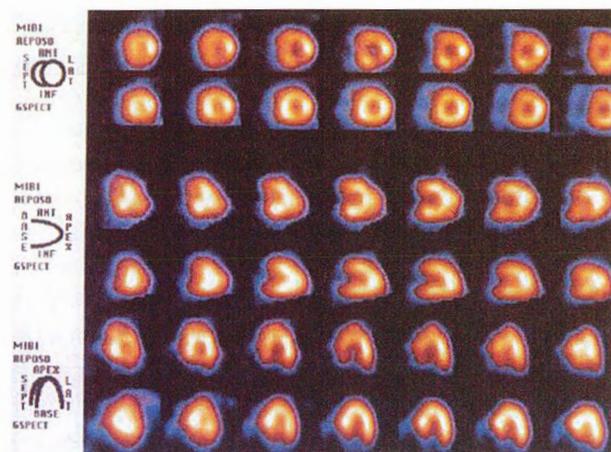


Figura 11. Gammagrama de perfusión miocárdica normal en un paciente con enfermedad de Kawasaki

malidades coronarias en cualquiera de los estudios ecocardiográficos, se requieren más investigaciones, como la gammagrafía cardíaca (Figura 11) y la coronariografía. Esta última debe realizarse tomando en cuenta el riesgo que conlleva. En un paciente con ectasia coronaria o con aneurismas fusiformes, en quien probablemente no ocurran más alteraciones coronarias no se justifica la coronariografía. En cualquier caso la angiografía coronaria no debe realizarse hasta que hayan pasado 6 a 12 meses del inicio de la enfermedad y cuando no exista proceso inflamatorio.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ^{2,9-13,15-23}

El diagnóstico diferencial de la EK incluye escarlatina, síndrome de Stevens-Johnson y otras reacciones medicamentosas, sarampión, síndrome estafilocócico de la piel escaldada, síndrome de choque tóxico, y artritis reumatoide juvenil.

El diagnóstico diferencial entre la EK y la escarlatina puede ser difícil; ambas enfermedades comienzan de modo brusco y cursan con fiebre elevada, pero la escarlatina se acompaña de vómito y odinofagia; en ocasiones de cefalea, escalofríos y malestar general. En la escarlatina la fiebre es súbita, tiene elevaciones límites de 39.5°C a 40°C y se caracteriza por la aparición de exantema y enantema. Sin tratamiento, desciende al quinto o sexto días; con tratamiento, a las 24 horas. En la EK la fiebre no cede con antitérmicos ni antibióticos. En la escarlatina el enantema aparece con la mayor

alza térmica; se produce gran congestión faringoamigdalina, que tiene exudado membranoso en amígdalas y lesiones petequiales en paladar blando y pilares anteriores en casos graves; en cambio en la EK, sólo se observa hiperemia de la faringe. Ambas enfermedades muestran "lengua en fresa". El exantema de la escarlatina aparece en las primeras 24 horas, es maculopapular y de aspecto punteado, que dan a la piel una apariencia áspera como "papel de lija" o "piel de gallina". Se generaliza rápidamente (en menos de 24 horas); desaparece a la presión. La frente y las mejillas están rojas, lisas y calientes, con palidez perinasal y perioral. El exantema es más intenso en los pliegues de flexión con hiperpigmentación y lesiones petequiales en las fosas antecubitales (signo de Pastia). En la EK el exantema es maculopapular, intensamente eritematoso; se inicia en el tronco y las extremidades; en la cara forma una seudomáscara y en niños pequeños puede ser muy acentuado en el periné y en las ingles. Una característica tardía de la escarlatina es la descamación, que comienza en la cara al final de la primera semana en forma de escamas finas; se extiende al tronco y luego a las extremidades; las manos y los pies suelen ser las últimas zonas en descamarse; a diferencia de lo que ocurre en la EK.

Los pediatras con experiencia pueden distinguir entre las reacciones medicamentosas y la EK por las características del exantema y rasgos como el edema periorbital (común en las reacciones medicamentosas pero no en la EK) y las úlceras orales que son comunes en el síndrome de Stevens-Johnson pero no en la EK. La velocidad de sedimentación globular es menor en pacientes con reacciones medicamentosas en contraste con la de la EK que es muy elevada. La identificación de la enfermedad de Kawasaki en áreas donde el sarampión sigue siendo epidémico es difícil.

Diferencias importantes entre el sarampión y la enfermedad de Kawasaki: En el sarampión hay conjuntivitis exudativa, manchas de Koplik, y tos intensa; el exantema generalmente empieza en la cara y en la región retroauricular; se torna confluyente y cuando cede deja lesiones residuales de un color pardusco distintivo. En la EK el exantema maculopapular es intensamente eritematoso; comienza en el tronco y las extremidades y generalmente cede en forma abrupta sin dejar lesiones residuales. La acentuación perineal

del exantema es típica de la EK pero no del sarampión. El edema de las manos y pies ocurre en ambas enfermedades. La cifra de leucocitos y la velocidad de sedimentación en pacientes con sarampión no complicado son bajas; en la EK los dos son generalmente altos. Cuando es difícil distinguir entre las dos enfermedades, son útiles los títulos de IgM contra sarampión.

La EK también muestra similitudes clínicas con las enfermedades estafilocócicas y estreptocócicas.

La EK difiere del síndrome de choque tóxico en que la hipotensión y la afección renal son raras. La creatinfosfoquinasa elevada también es común en el síndrome de choque tóxico pero no en la EK.

La artritis reumatoide juvenil sistémica puede parecerse a la EK. La hepatosplenomegalia, la linfadenopatía y un exantema evanescente, asalmonado hacen pensar en artritis reumatoide juvenil.

TRATAMIENTO ^{2,3,9,10,12,13,16,23-37}

Los objetivos del tratamiento son disminuir la inflamación del miocardio y de la pared de las arterias coronarias y evitar la trombosis, inhibiendo la agregación plaquetaria. Los pacientes deben ser hospitalizados para su tratamiento y observación hasta que desaparezca la fiebre y se controle la vasculitis o sus complicaciones.

Gammaglobulina intravenosa (GGIV).

El tratamiento actual para la EK es la administración de GGIV antes del décimo día de la enfermedad con una dosis de 2 g/kg y ácido acetilsalicílico, 80 a 100 mg/kg/día, con lo que se obtiene una respuesta clínica más rápida que con el régimen de cuatro dosis; se reducen las complicaciones coronarias, de 20 a 25% a 2 a 4% y de aneurismas gigantes a menos del 1%.

Ácido acetilsalicílico (AAS).

Aunque el AAS no reduce la frecuencia de dilatación de las coronarias, se administra por sus efectos antiinflamatorio y antiagregante plaquetario; este último efecto parece reducir la frecuencia de infarto miocárdico fatal debido a trombosis.

Durante la fase aguda de la enfermedad se administra AAS, de 80 a 100 mg/kg/día cada seis horas. Después de la etapa aguda, cuando ha desaparecido la fiebre, se reduce la dosis hasta niveles antitrombóticos,

de 3 a 5 mg/kg/día en una sola dosis; debe continuarse hasta la normalización de la proteína C reactiva, de la velocidad de sedimentación globular y de la cifra de plaquetas; se suspende entre seis y ocho semanas de iniciado el padecimiento si los ecocardiogramas no muestran alteraciones coronarias. En pacientes con varicela o influenza que reciben AAS debe suspenderse temporalmente para reducir el riesgo de síndrome de Reye. Una alternativa es el **dipiridamol**, 4 a 6 mg/kg/día en dos o tres dosis.

Tratamiento adicional con gammaglobulina intravenosa en pacientes que no responden a la GGIV

Desafortunadamente, no todos los pacientes con EK responden al tratamiento inicial con GGIV. En 10 a 15 % de los pacientes la fiebre persiste o retorna 48 horas después del tratamiento inicial con GGIV. La persistencia de fiebre o su recrudescencia es motivo de preocupación porque indica que continúa la vasculitis lo que eleva el riesgo de desarrollar aneurismas de las coronarias (12.2% contra 1.4% en un análisis). En otro estudio la fiebre persistente fue el único factor que permitió predecir el desarrollo de aneurismas.

Esto significa que es muy importante tomar en cuenta las elevaciones leves de temperatura; indican que la enfermedad no está completamente controlada si no hay otra causa de la fiebre. En este caso, los pacientes deben recibir una segunda e incluso una tercera dosis de GGIV de 2 g/kg en infusión en un lapso de 10 a 12 h, en base a la dosis-respuesta de la GGIV.

Sin embargo, los niños no deben recibir nuevo tratamiento antes de 48 horas de haber terminado la infusión de GGIV inicial, pues la fiebre antes de ese tiempo puede deberse a una reacción a la infusión.

Tratamiento adicional con gammaglobulina intravenosa en pacientes con factores de riesgo para afectación coronaria

Aunque la GGIV reduce la frecuencia de lesiones coronarias, es deseable que ningún paciente con EK desarrolle afectación coronaria. Por esta razón se han elaborado puntuaciones para predecir qué pacientes requieren dosis mayores o adicionales de GGIV. Los factores que predicen mayor riesgo de arteriopatía coronaria y mal pronóstico son fiebre de más de 16

días; su recurrencia después de un periodo afebril de más de 48 horas; arritmias; género masculino; edad menor de un año; cardiomegalia; cuenta de plaquetas, hematocrito y albúmina sérica bajos durante la primera evaluación. Sin embargo, estos factores de riesgo no son útiles para indicar dosis mayores o adicionales de GGIV porque puede no haber tales factores, a pesar de lo cual, los niños con puntuaciones de bajo riesgo pueden desarrollar enfermedad cardiovascular grave.

Fukunishi y cols.²⁵ mencionan algunos parámetros que sirven para identificar al momento del ingreso, qué pacientes con EK no tendrán una respuesta favorable a la GGIV a las dosis habituales. Observaron que los pacientes que no respondieron a la GGIV tenían proteína C reactiva > 10 mg/dL y deshidrogenasa láctica 590 UI/L, muy elevados; hemoglobina < 10 g/dL. Estos parámetros tienen sensibilidad de 84.6% y especificidad de 87%, con valor predictivo positivo de 55% y valor predictivo negativo de 96.8%. Por lo tanto, son auxiliares para identificar a los pacientes que no tendrán respuesta adecuada a la GGIV a dosis habituales, incluso si se administra antes del décimo día de evolución de la enfermedad. En estos casos se sugiere administrar 3 o 4 g/kg de GGIV como terapia inicial. Algunos datos sugieren que los pacientes que desarrollan afectación coronaria a pesar de haber recibido GGIV y AAS tienen dilataciones coronarias menores y pronta resolución comparados con los pacientes que no recibieron GGIV.

Administración de GGIV después del décimo día de la enfermedad.

Se ha estudiado el efecto favorable de la GGIV durante los diez primeros días de la EK, pero casi 10% de estos pacientes, que reciben tratamiento oportuno desarrolla aneurismas de las coronarias. Quienes continúan con fiebre después del décimo día, con datos clínicos de la fase aguda y vasculitis coronaria, sistémica o ambas, tienen riesgo de desarrollar complicaciones como aneurismas coronarios gigantes y de las arterias periféricas; deben recibir GGIV a 2 g/kg. En general, los pacientes que tienen antecedentes compatibles con EK y descamación, sin fiebre por muchos días no requieren tratamiento con GGIV, porque es difícil prevenir enfermedad de las coronarias después que ha cedido la reacción inflamatoria aguda.

Esteroides

Un subgrupo de pacientes con EK parece ser resistente al tratamiento con GGIV, incluso después de varias dosis; tienen mayor riesgo para desarrollar aneurismas de las arterias coronarias y secuelas tardías. Los tratamientos eficaces que se emplean en otras formas de vasculitis, como el uso de corticosteroides, de pentoxifilina; la plasmaféresis y la inmunosupresión, se han usado en algunos casos de EK.

Los esteroides son el tratamiento de elección en todos los tipos de vasculitis en pediatría, excepto en la EK. Puesto que la lesión de la pared arterial se debe a una respuesta inmunológica, el tratamiento con esteroides en la EK, en teoría puede ser benéfico por su potente efecto antiinflamatorio y bloqueo de la mayoría de los mecanismos de daño endotelial. Sin embargo, no se ha confirmado su utilidad en la EK. Los esteroides deben reservarse para pacientes que no han respondido a la administración de dos dosis de GGIV. La mayoría de los especialistas trata a los niños que no han respondido a la GGIV y todavía persisten con EK activa, con uno a tres pulsos de metilprednisolona (30 mg/kg). Si este tratamiento no controla la actividad puede ser benéfico administrar una dosis única de **infiximab**³⁸, a 5 mg/kg.

Abciximab

Los niños con EK grave que desarrollan oclusión coronaria pueden sufrir infarto del miocardio, arritmias o muerte súbita; los que desarrollan oclusión arterial periférica pueden complicarse de isquemia o gangrena de extremidades inferiores. Se han intentado varios tratamientos para restaurar la circulación, pero el control de la inflamación vascular con dosis suficientes de GGIV o esteroides es un prerrequisito indispensable para la reperfusión arterial. Enseguida, los tratamientos pueden incluir trombolíticos o vasodilatadores para arterias obstruidas, si la viabilidad de los tejidos está comprometida por vasoespasmo. El abciximab es un anticuerpo monoclonal, que inhibe el receptor de la glicoproteína plaquetaria IIb/IIIa³⁹. Un grupo de investigadores observó mayor número de resolución de los aneurismas en pacientes tratados con abciximab comparados con los que recibieron tratamiento convencional³⁹.

Inmunosupresores

El uso de inmunosupresores más potentes como la ciclofosfamida o la ciclosporina en la EK no ha sido justificado. Estos medicamentos son relativamente tóxicos; su efecto es tardío. Debido a que la fiebre generalmente dura menos de tres semanas, incluso en los casos más severos de EK, pocos pacientes continúan enfermos, lo cual sugiere que no se requieren inmunosupresores cuando el tratamiento habitual ha sido agotado. Cuando los síntomas se prolongan más de tres a cuatro semanas, se debe pensar en una vasculitis crónica como la poliarteritis nodosa.

COMPLICACIONES^{2,3,9,10,12,13,18,23-38}

Aproximadamente 20% de los pacientes con EK no tratados desarrollan alteraciones de las arterias coronarias, como dilatación difusa y formación de aneurismas. La dilatación coronaria se detecta en promedio diez días después del comienzo de la enfermedad; la frecuencia máxima de dilatación coronaria o aneurismas ocurre en las primeras cuatro semanas. Los aneurismas saculares y fusiformes se desarrollan entre 18 y 25 días después del ataque. La miocarditis ocurre en más de 50% de niños con EK; la pericarditis con derrame pericárdico aproximadamente en 25% de los casos. La frecuencia de secuelas coronarias graves es de 2 a 3% de los pacientes; pueden ocurrir después de un infarto del miocardio; la mortalidad es hasta de 22% en el primer infarto.

El infarto del miocardio es más frecuente en casos con aneurismas coronarios gigantes, de 8 mm o mayores, en el primer año de la EK.⁴⁴ Kato⁴⁵ y colaboradores describen que los síntomas comunes del infarto del miocardio en EK son choque y vómito. No se menciona el dolor retroesternal, salvo niños de más de cuatro años de edad, pues fueron asintomáticos 37% de los pacientes. Se han descrito casos de infarto del miocardio y muerte súbita por anomalías de una arteria coronaria en niños con el antecedente de un padecimiento que en retrospectiva fue compatible con EK.

En niños pequeños la sintomatología es inespecífica y puede pasar inadvertida; los niños mayores pueden tener dolor torácico, disnea, letargo o síncope. Debe darse tratamiento rápidamente con un fibrinolítico, estreptocinasa, urocina, o con un activador del plasminógeno.

Los aneurismas de las arterias sistémicas (Figura 12) ocurren en 2% de los pacientes, generalmente en quienes tienen aneurismas de las arterias coronarias. Las arterias que más se afectan son las renales, paraováricas, paratesticulares, mesentéricas, pancreáticas, iliacas, hepáticas, esplénicas y axilares.

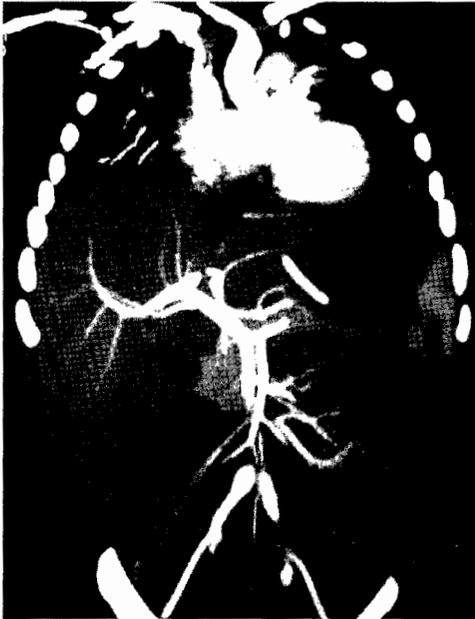


Figura 12. Angiotomografía que muestra aneurisma de arterias iliacas.

Una complicación rara, grave durante la fase febril aguda es la isquemia periférica severa causante de gangrena. Se ve en pacientes menores de siete meses de edad, no asiáticos; tienen aneurismas gigantes de las arterias coronarias con enfermedad sistémica grave y afectación vascular difusa. Esta complicación se ha tratado con infusión de 0.03 mg/kg/min de prostaglandina por varios días en una unidad de cuidados intensivos con vigilancia hemodinámica constante; puede ser con heparina intravenosa y pulsos de metilprednisolona, con lo que se han logrado algunos éxitos. No existen estudios controlados para estos dos métodos.

TRATAMIENTO A LARGO PLAZO ^{2,3,9,12,18,23,32-36}

Depende de la estadificación del riesgo coronario de cada paciente de acuerdo a la clasificación de la Asociación Americana del Corazón. Aproximadamente el

50% de los aneurismas coronarios muestran regresión: el diámetro de la arteria coronaria se normaliza. Una quinta parte de los pacientes desarrolla obstrucciones de las arterias coronarias.

En pacientes con ecocardiograma normal en las tres fases de la enfermedad se administra AAS por seis a ocho semanas; no se requiere restringir la actividad física. Los aneurismas fusiformes de pequeño o mediano calibre (<8 mm de diámetro), tienden a la regresión, mientras que los aneurismas grandes, sobre todo los saculares o de morfología más compleja, tienden a persistir. Los pacientes con un aneurisma solitario pequeño o mediano deben recibir AAS 3 a 5 mg/kg una vez al día hasta que se resuelvan las anomalías de la arteria coronaria de preferencia por tiempo indefinido. No es necesario limitar las actividades, a menos que haya datos de isquemia en las pruebas de esfuerzo. Los pacientes deben controlarse cada año y someterse a pruebas de esfuerzo a partir de los cinco años de edad. Los ecocardiogramas se repetirán cada año o con más frecuencia hasta que se demuestre una regresión estable.

La angiografía coronaria se realiza si la prueba de esfuerzo o el estudio de perfusión miocárdica sugiere isquemia o si el ultrasonido cardíaco sugiere estenosis de las arterias coronarias. Los pacientes con aneurismas gigantes (8 mm o mayores) deben recibir AAS 3 a 5 mg/kg/día una vez al día por tiempo indefinido, con o sin dipyridamol: 3 a 4 mg/kg/día en tres tomas. Se pueden añadir anticoagulantes por vía subcutánea, warfarina, heparina o ambas, sobre todo durante los primeros dos años después del comienzo de la enfermedad. Se hace una valoración cardíaca cada seis meses; pruebas de esfuerzo periódicas; ecocardiogramas anuales o más frecuentes para controlar el tamaño de los aneurismas.

Debe hacerse una angiografía para definir la extensión de la enfermedad al menos en una ocasión si los síntomas o las pruebas de esfuerzo indican isquemia miocárdica. La actividad física se regula de acuerdo a los resultados de las pruebas de esfuerzo y el nivel de anticoagulación. Los pacientes con lesiones obstructivas o signos de isquemia pueden requerir tratamiento quirúrgico.

Los pacientes con aneurismas coronarios gigantes tienen mayor riesgo de trombosis coronaria tardía que quienes tienen alteraciones más pequeñas.

MORTALIDAD 1,2,10,12,13,19,20,25,26,32,33,36

La tasa de mortalidad depende del reconocimiento y el tratamiento adecuado oportuno de la enfermedad. Inicialmente en los años setenta del siglo XX la tasa de mortalidad, que era del 2% en Japón, descendió a menos de 0.1% debido al diagnóstico y tratamiento tempranos con GGIV. La muerte generalmente ocurre cuando los síntomas del paciente parecen haber mejorado, dos a 12 semanas después del ataque.

La causa de muerte más común que ocurre hasta en 22% es el infarto del miocardio por trombosis de un aneurisma de la arteria coronaria. La segunda causa de muerte en la fase subaguda es la ruptura de un aneurisma coronario gigante. La muerte en pacientes sin infarto del miocardio o ruptura de un aneurisma puede ser debida a arritmias secundarias a la miocarditis; otra causa es la insuficiencia cardíaca congestiva.

PREVENCIÓN

Es imposible prevenir la enfermedad de Kawasaki mientras no se conozca su causa y se identifique su patogenia. La EK es una enfermedad fascinante de los niños pequeños que ocurre en todo el mundo; se ha convertido en la causa más frecuente de cardiopatía adquirida en niños de EE.UU. y Asia; afecta seriamente las arterias coronarias, lo que puede causar un infarto del miocardio y muerte súbita. El mayor desafío para el pediatra consiste en establecer tempranamente el diagnóstico y la institución del tratamiento efectivo para impedir el desarrollo de anomalías de las arterias coronarias.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kawasaki T, Kosaki F, Okawa S, Shigematsu I, Yanagawa H. A new infantile acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome (MLNS) prevailing in Japan. *Pediatrics* 1974;54:271-6
2. Rowley AH, Shulman ST. Síndrome de Kawasaki. *Clin Pediatr Nort Am* 1999;34:1-59.
3. Kato H, Sugimura T, Akagi T. Long-term consequences of Kawasaki disease: a 10 to 21-year follow-up study of 594 patients. *Circulation* 1996;94:1379-85
4. Leung DYM, Meissner HC, Fulton DR, et al. Toxic shock syndrome toxin-secreting *Staphylococcus aureus* in Kawasaki syndrome. *Lancet* 1993;342:1385-8.
5. Melish ME, Parsonett J, Marchette N. Kawasaki syndrome (KS) is not caused by toxic shock syndrome toxin-1 (TSST-1)+ staphylococci. *Pediatr Res* 1994;35:187A.
6. Terai M, Miwa K, Williams T, et al. The absence of evidence of Staphylococcal toxin involvement in the pathogenesis of Kawasaki disease. *J Infect Dis* 1995;172:558-61.
7. Rowley AH, Shulman ST, Spike BT, et al. Oligoclonal IgA response in the vascular wall in acute Kawasaki disease. *J Immunol* 2001;166:1334-43.
8. Rowley AH. The etiology of Kawasaki disease: superantigen or conventional antigen. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:69-70
9. Mason NH, Takahashi M. Kawasaki Syndrome. *Clin Infect Dis*. 1999;28:169-87.
10. Rodríguez HR, Carbajal RL, Reynés MJ, García PC, Barrios FR, Zarco RJ, Belmont ML, Flores DJ. Enfermedad de Kawasaki. *Acta Pediatr Mex* 2001;22:97-103
11. Rodríguez HR. Enfermedad de Kawasaki *Rev Enf Infec Ped*. 2001;57:1-2
12. Rodríguez HR, Carbajal RL, Barrios FR, Zarco RJ. Síndrome de Kawasaki. Paciente de menor edad reportado en la casuística del Hospital Infantil de México Federico Gómez y Revisión de la literatura. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2002;59:752-4.
13. Rowley A. Incomplete (atypical) Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21:563-4
14. Durongpisitkul K, Gururaj VJ, Park JM, Martin CF. The prevention of coronary artery aneurysm in Kawasaki disease: a meta-analysis on the efficacy of aspirin and immunoglobulin treatment. *Pediatrics* 1995;96:1057-61
15. Carbajal RL, Zarco RJ, Luna FM, Rodríguez HR, Barrios FR, Reynés MJ. Las vasculitis. Frecuencia en un hospital de tercer nivel. *Acta Pediatr Mex*. 2003;24:269-78
16. Rodríguez HR Kawasaki Disease. In Gonzalez SN, Saltigeral SP, Gómez BD Atlas of Infectious Diseases in Latin American Children. Editorial Prado México. 2005;pp88-91
17. American Heart Association. AHA Scientific Statement: Diagnostic Guidelines for Kawasaki Disease. *Circulation* 2001;103:335-6.
18. Gedalia A. Kawasaki disease: An update. *Curr Rheumatol Rep* 2002;4:25-
19. Rosenfeld EA, Corydon KE, Shulman ST. Kawasaki disease in infants less than one year of age. *J Pediatr* 1995;126:524-9.
20. Muta H, Ishii M, Sakaue T, Egami K, Furui J, Sugahara Y, Akagi T, Nakamura Y, Yanagawa H, Matsuishi T. Older age is a risk factor for the development of cardiovascular sequelae in Kawasaki disease. *Pediatrics* 2004;114:751-4
21. Larralde M, Santos MA, Rutiman R. Kawasaki disease with facial nerve paralysis. *Pediatric Dermatology*. 2003;20:511-13
22. Freeman A, Crawford S, Finn L, López AJ, Ferrando MS, Perez TD, Cornwall M, Shulman S, Rowley A. Inflammatory pulmonary nodules in Kawasaki disease. *Pediatric Pulmonology* 2003;36:102-6
23. Pallasch TJ, Falace DA, Taubert KA et al. Diagnosis, treatment and long-term management of Kawasaki disease: A Statement for Health Professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association *Pediatrics* 2004;114:1708-33
24. Han RK, Silverman ED, Newman A, et al. Management and outcome of persistent or recurrent fever after initial

- intravenous gammaglobulin therapy in acute Kawasaki Disease. Arch Pediatr Adolesc Med 2000;154:694-9.
25. Fukunishi M, Kikkawa M, Hamana K, Onodera T, Matsuzaki K, Matsumoto Y, Hara J. Prediction of non-responsiveness to intravenous high-dose gammaglobulin therapy in patients with Kawasaki disease at onset. J Pediatr 2000;137:172-6
 26. Mori M, Imagawa T, Yasui K, Kanaya A, Yokota S. Predictors of coronary lesions after intravenous gammaglobulin treatment in Kawasaki disease. J Pediatr 2000;137:177-80
 27. Burns JC, Glode MP. Kawasaki syndrome. Lancet 2004;364:533
 28. Beiser AS, Takahashi M, Baker AL, et al. A predictive instrument for coronary artery aneurysms in Kawasaki disease. US Multicenter Kawasaki Disease Study Group. Am J Cardiol 1998;81:1116
 29. Newburger JW, Taubert KA, Shulman ST, et al. Summary and abstracts of the Seventh International Kawasaki Disease Symposium; December 2001, Hakone, Japan. Pediatr Res 2003;53:153
 30. Burns JC, Capparelli EV, Brown JA, et al. Intravenous gamma-globulin treatment and retreatment in Kawasaki disease. US/Canadian Kawasaki Syndrome Study Group. Pediatr Infect Dis J 1998;17:1144
 31. Silva A, Maeno Y, Hashimi A, Smallhorn J, Silverman E, McCrindle B Cardiovascular risk factors after Kawasaki disease: A case control study. J Pediatr 2001;138:400-5
 32. Dedeoglu F, Sundel RP. Vasculitis in children. Pediatr Clin North Am 2005;52:547-57
 33. Shinohara M, Sone K, Tomomasa T, Morikawa A. Corticosteroids in the treatment of the acute phase of Kawasaki disease. J Pediatr 1999;135:465-9
 34. Dale RC, Saleem MA, Daw S, Dillon MJ. Treatment of severe complicated Kawasaki disease with oral prednisolone and aspirin. J Pediatr 2000;137:723-6.
 35. Sundel R, Baker A, Fulton D, Newburger J. Corticosteroids in the initial treatment of Kawasaki disease: report of a randomized trial. J Pediatr 2003;142:611-16
 36. Shulman S. Is there a role for Corticosteroids in Kawasaki disease? J Pediatr 2003;142:601
 37. Okada Y, Ahnohara M, Kobayashi T, Inoue Y, Tomomasa T, Kobayashi T, Morikawa A. Effect of corticosteroids in addition to intravenous gamma globulin therapy on serum cytokine levels in the acute phase of Kawasaki disease in children. J Pediatr 2003;143:363-7
 38. Weiss JE, Eberhard BA, Chowdhury D, et al. Infliximab as a novel therapy for refractory Kawasaki disease. J Rheumatol 2004;31:808
 39. Williams RV, Wilke VM, Tani LY, et al. Does abciximab enhance regression of coronary aneurysms resulting from Kawasaki disease? Pediatrics 2002;109:E4
 40. Fulton DR, Newburger JW. Long-term cardiac sequelae of Kawasaki disease. Curr Rheumatol Rep 2000;2:324-9
 41. Akagi T, Ogawa S, Ino T, et al. Catheter interventional treatment in Kawasaki disease: a report from the Japanese Pediatric Interventional Cardiology Investigation Group. J Pediatr 2000;137:181-6.
 42. Kitamura S. The role of coronary bypass operation on children with Kawasaki disease. Coron Artery Dis 2002;13:437-47
 43. Zhang T, Yanagawa H, Oki I, Nakamura Y. Factors relating to the cardiac sequelae of Kawasaki disease one month after initial onset. Acta Paediatr 2002;91:517-20
 44. Nakano H, Saito A, Veda k, et al: Clinical characteristics of myocardial infarction following Kawasaki disease. J Pediatr 1986;315:341-7
 45. KatoH, Ichinose E, Kawasaki T: Myocardial infarction in Kawasaki disease: Clinical analyses in 195 cases. J Pediatr 1986;108:923-7

Consulte *Acta Pediátrica de México* en Internet:

www.imbiomed.com.mx
www.actapediatrmed.entornomedico.org
www.intramed.net

E-mail:

actapediatrmed@entornomedico.org