



**CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO  
CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**ENFERMEDAD DE KAWASAKI EN NIÑOS.  
PRESENTACIÓN Y EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES  
ATENDIDOS EN EL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL  
HIDALGO  
TESIS**

**PRESENTADA POR**

**Edgar Manuel Jáuregui Pérez**

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN PEDIATRIA**

**ASESORES:**

**Dra. Julieta González Palacios  
Médico especialista en cardiología pediátrica**

**Dra. Lucila Martínez Medina  
Médico especialista en infectología pediátrica**

**Aguascalientes, Ags. Enero 2013**



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA  
DE AGUASCALIENTES

EDGAR MANUEL JÁUREGUI PÉREZ  
ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA  
P R E S E N T E

Por medio de la presente se le informa que en cumplimiento de lo establecido en el Reglamento General de Docencia en el Capítulo XVI y una vez que su trabajo de tesis titulado:

**“ENFERMEDAD DE KAWASAKI EN NIÑOS.  
PRESENTACIÓN Y EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES ATENDIDOS EN EL CENTENARIO  
HOSPITAL MIGUEL HIDALGO”**

Ha sido revisado y aprobado por su tutor y consejo académico, se autoriza continuar con los trámites de titulación para obtener el grado de:  
**Especialista en Pediatría**

Sin otro particular por el momento me despido enviando a usted un cordial saludo.

**ATENTAMENTE  
“SE LUMEN PROFERRE”**

**Aguascalientes, Ags., 14 de Enero de 2013.**

**DR. RAÚL FRANCO DÍAZ DE LEÓN**  
**DECANO DEL CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD**

c.c.p. C. P. Ma. Esther Rangel Jiménez / Jefe de Departamento de Control Escolar  
c.c.p. Archivo



PROGRESO  
para  
todos

GOBIERNO DE AGUASCALIENTES

AUTORIZACIONES

**DR. FELIPE DE JESÚS FLORES PARKMAN SEVILLA**

Jefe del Departamento de Enseñanza e Investigación del Centenario Hospital Miguel  
Hidalgo

**DRA. LUCILA MARTÍNEZ MEDINA**

Jefe del Departamento de Pediatría

**DRA. OFELIA TORRES CORONADO**

Jefa de enseñanza del Departamento de Pediatría



[www.aguascalientes.gob.mx/HospitalHidalgo/](http://www.aguascalientes.gob.mx/HospitalHidalgo/)  
C. Galeana Sur 465, Colonia Obraje | Aguascalientes, Ags. | C.P. 20230  
Tel: 01 (449) 994 67 20 | Fax: 01 (449) 994 67 48

Centenario  
**HOSPITAL  
MIGUEL HIDALGO**

AUTORIZACIÓN PARA IMPRESIÓN DE TESIS

He participado con el Dr. Edgar Manuel Jáuregui Pérez en la elaboración de este trabajo de Tesis, y le autorizo para su impresión y presentación ante la Universidad Autónoma de Aguascalientes y el Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

  
Dra. Julieta González Palacios  
Asesor de Tesis



## ÍNDICE GENERAL

Introducción	1
Epidemiología	1
Etiología y patogénesis	2
Patología	3
Diagnóstico	3
Hallazgos clínicos	4
Otros hallazgos clínicos y de laboratorio	6
Kawasaki incompleto o atípico	8
Errores comunes en el diagnóstico	9
Factores de riesgo para predecir la presencia de aneurismas	11
Criterios para el tratamiento de la enfermedad de Kawasaki	11
Hallazgos cardíacos	12
Tratamiento	14
Seguimiento a largo plazo	18
Justificación	20
Objetivos	21
Material y métodos	22
Análisis estadístico	26
Resultados	27
Discusión	30
Conclusiones	31
Bibliografía	32

## ÍNDICE DE TABLAS



Tabla 1	27
Tabla 2	28
Tabla 3	28

## ENFERMEDAD DE KAWASAKI EN NIÑOS. PRESENTACIÓN Y EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES ATENDIDOS EN EL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO RESÚMEN

La enfermedad de Kawasaki es la cardiopatía adquirida más frecuente en la infancia. La falta de un diagnóstico y tratamiento oportunos condiciona secuelas cardiacas graves que comprometen la vida en estos pacientes. Con el objeto de conocer las características clínicas que permitieron establecer el diagnóstico en nuestros pacientes y la evolución de los mismos, se determinaron los datos clínicos y alteraciones ecocardiográficas en los pacientes menores a 16 años con diagnóstico de enfermedad de Kawasaki atendidos en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo. Veinticinco de los 26 pacientes evaluados (96.1%), tuvieron un estado nutricional normal y solo un paciente (3.9%) se encontraba con desnutrición leve. No hubo predominio estacional en la presentación de nuestros pacientes. En orden decreciente, la presentación de los síntomas fue: fiebre en 100%, cambios orales en 86.3%, exantema y cambios en los pies con un 69.5% conjuntivitis 65.2%; irritabilidad 59%; cambios en las manos 52.1%; Adenomegalias 39.1%; síntomas abdominales 31.8%; visceromegalias 17.4%; síntomas urinarios 13.6%; otros síntomas 8.7% y cardiológicos 4.3%. Las alteraciones de laboratorio encontradas en el estudio, en orden de presentación fueron: Leucocitosis 100% (20/20) con un promedio de 17,458 leucocitos. Elevación de la PCR 94.7% (18/19) con un promedio de 9.5. VSG elevada 75% (15/20) con un promedio de 30.2 mm/seg. Alteraciones en el EGO 63.1% (12/19). Trombocitosis 60% (12/20) con un promedio de 524,000. DHL elevada 50% (6/12) con un promedio de 282.6 mg/dl. Elevación de transaminasas 41.6% (5/12) con un promedio de 40.5 mg/dl para TGO y 38.7 mg/dl para TGP. Se realizó ecocardiograma a 20 pacientes encontrando alteraciones en arterias coronarias en 80% de los casos. Veinte de los 23 pacientes con diagnóstico de Kawasaki recibieron tratamiento con inmunoglobulina y 7 pacientes requirieron una segunda dosis. Los 23 pacientes recibieron tratamiento con Aspirina a dosis antiinflamatoria (100mg/kg/d). Quince de los 23 pacientes con Kawasaki continuaron con tratamiento con Aspirina a dosis antiplaquetaria (5mg/kg/d). El alto índice de secuelas cardiacas encontrado en nuestros pacientes, probablemente secundario a un diagnóstico y tratamiento tardíos, obliga a promover el diagnóstico oportuno de esta enfermedad entre los médicos de primer contacto de estos niños

KAWASAKI DISEASE IN CHILDREN. Presentation and course of patients seen in  
the Centenario Hospital Miguel Hidalgo

**ABSTRACT**

Kawasaki disease is the most common acquired heart disease in childhood. The lack of a diagnosis and treatment causes sequelae serious heart that compromise the life in these patients. In order to elucidate the clinical characteristics that allowed the diagnosis in our patients and their evolution were determined clinical and echocardiographic abnormalities in patients younger than 16 years diagnosed with Kawasaki disease treated at the Centenario Hospital Miguel Hidalgo. Twenty-five of the 26 patients evaluated (96.1%) had a normal nutritional status and only one patient (3.9%) was slightly malnourished. There was no seasonal predominance in the presentation of our patients. In descending order, the presentation of symptoms was: fever in 100%, oral changes 86.3%, rash, and changes in the feet with a 69.5%, conjunctivitis 65.2%, irritability 59%, hands changes 52.1%, adenomegaly 39.1%, abdominal symptoms 31.8%; visceromegalies 17.4%, urinary symptoms 13.6%, other symptoms 8.7% and cardiology 4.3%. Laboratory abnormalities found in the study, in order of presentation were: Leukocytosis 100% (20/20) with an average of 17.458 leukocytes. CRP elevation 94.7% (18/19) with an average of 9.5 mg/dl. Elevated ESR 75% (15/20) with an average of 30.2 mm / hr. Urinalysis alterations in 63.1% (12/19). Thrombocytosis 60% (12/20) with an average of 524.000 ptl/mm<sup>3</sup>. Elevated LDH 50% (6/12) with an average of 282.6 mg / dl. Elevated transaminases 41.6% (5/12) with an average of 40.5 mg / dl and 38.7 mg for AST / dl for ALT. Echocardiography was performed on 20 patients and found alterations in coronary artery in 80% of cases. Twenty of the 23 patients diagnosed with Kawasaki received immunoglobulin therapy and 7 patients required a second dose. The 23 patients were treated with anti-inflammatory dose aspirin (100mg/kg/d). Fifteen of the 23 patients with Kawasaki continued treatment with antiplatelet dose aspirin (5mg/kg/d). The high rate of cardiac sequelae found in our patients, probably due to delayed diagnosis and treatment, necessarily leads to early diagnosis of this disease among primary care physicians of these children.



## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Kawasaki es una vasculitis aguda autolimitada de etiología desconocida, que ocurre predominantemente en preescolares y lactantes. Fue descrita por primera vez en Japón en 1967 por Tomisaku Kawasaki. (35).

Esta enfermedad se caracteriza por fiebre, conjuntivitis bilateral no exudativa, eritema de labios y mucosa oral, cambios en las extremidades, exantema y linfadenopatía cervical. Quince a 25% de los casos no tratados desarrollan aneurismas o ectasia coronarios y pueden progresar a infarto al miocardio, muerte súbita o enfermedad isquémica coronaria. (35)

El tratamiento de la enfermedad de Kawasaki en la fase aguda se dirige a reducir la inflamación de la pared de la arteria coronaria y a prevenir la trombosis coronaria, mientras que el tratamiento a largo plazo en individuos que desarrollan aneurismas coronarios trata de prevenir la miocardiopatía isquémica e infarto al miocardio (35).

### **EPIDEMIOLOGÍA.**

La enfermedad de Kawasaki tiene una marcada prevalencia en niños japoneses o con ascendencia japonesa, con una incidencia anual de 112 casos por 100,000 niños menores de 5 años (9). En Estados Unidos, en el año 2000, se calculó una incidencia de 4,248 hospitalizaciones, con una edad media de 2 años (10, 11). Se presenta con mayor frecuencia en los Norteamericanos descendientes de Asiáticos. Tiene una incidencia intermedia en los Hispanos y es menos frecuente en la raza blanca.

Algunos reportes han enfatizado la presentación de enfermedad de Kawasaki en niños mayores, quienes pueden tener una mayor prevalencia de complicaciones cardiovasculares relacionadas con el diagnóstico tardío. (19, 20).

Es más común en los meses de invierno e inicios de primavera, es más frecuente en niños que en niñas (1.5-1.7:1) y 76% de los pacientes son menores de 5 años de edad (10, 11).

La tasa de mortalidad en Japón es de 0.08% y virtualmente todas las muertes de los pacientes con enfermedad de Kawasaki son secundarias a secuelas cardíacas (17). El máximo pico de mortalidad ocurre entre 15 y 45 días después de haber iniciado la fiebre (35), periodo durante el cual ocurre una vasculitis coronaria bien establecida, y de manera concomitantemente una marcada elevación de las plaquetas y un estado de

hipercoagulabilidad, sin embargo puede presentarse muerte súbita muchos años después en individuos que de niños tuvieron aneurismas y estenosis coronarios. Muchos casos de infartos mortales y no mortales en adultos jóvenes han sido atribuidos a enfermedad de Kawasaki no diagnosticada durante la infancia (36).

La presentación familiar parece ser mayor en Japón, donde se ha informado recurrencia en aproximadamente 3% de los casos, así como antecedentes familiares positivos para enfermedad de Kawasaki en aproximadamente 1% de los casos. La mayor incidencia se encuentra en hermanos gemelos de pacientes con enfermedad de Kawasaki (13%). La presentación en niños cuyos padres tuvieron enfermedad de Kawasaki, sugiere cierta participación de factores genéticos (19, 20).

## **ETIOLOGÍA Y PATOGÉNESIS**

La etiología permanece desconocida, aunque las características clínicas y epidemiológicas sugieren una causa infecciosa. Las características epidemiológicas como la distribución por edad, predominio estacional, aparición de brotes comunitarios y los aparentes ciclos epidémicos son sugestivas de una enfermedad transmisible de la niñez. Las características de laboratorio también sugieren causa infecciosa. Sin embargo no se ha logrado identificar el agente etiológico tanto ni con cultivos convencionales virales y bacteriológicos no con métodos serológicos. (3)

Una hipótesis atractiva es que la enfermedad de Kawasaki es causada por un agente infeccioso ubicuo que produce enfermedad clínicamente evidente solo en ciertos individuos con predisposición genética, especialmente asiáticos. Su rareza en los primeros meses de vida y en los adultos sugieren cierta inmunidad que en los recién nacidos está dada por anticuerpos maternos. (3)

Investigaciones recientes sugieren una teoría alternativa: La respuesta inmune en la enfermedad de Kawasaki es oligoclonal (similar a una respuesta a un antígeno convencional), en lugar de ser policlonal (teoría del superantígeno) y la Inmunoglobulina A y las células plasmáticas desempeñan un rol central (42–44).

Aunque existen semejanzas clínicas notables entre Kawasaki y acrodinia (hipersensibilidad por mercurio), han fallado los esfuerzos para asociar la enfermedad de Kawasaki con exposición a drogas o contaminantes ambientales como toxinas, pesticidas, productos químicos y metales pesados. (3).

En la enfermedad de Kawasaki parecen estar involucrados la activación de las células endoteliales, monocitos CD 68 /macrófagos, células CD8 (citotóxicos), linfocitos, células plasmáticas IgA oligoclonales, debido a que se producen alteraciones inmunes agudas, incluyendo la cascada de citocinas, estimulación y activación de las células endoteliales, pasos clave que conducen a la arteritis coronaria (43, 45). La presencia de la IgA y células plasmáticas en las vías respiratorias, similar a la presente en infecciones respiratorias virales, sugiere una infección respiratoria como puerta de entrada. (44).

## **PATOLOGÍA**

A pesar de que las arterias coronarias casi siempre se encuentran involucradas en las autopsias de pacientes con enfermedad de Kawasaki, esta es una vasculitis sistémica que afecta vasos sanguíneos de todo el cuerpo. Los aneurismas pueden ocurrir en otras arterias como la celíaca, mesentérica, ilíaca femoral, renal, axilar, y las arterias braquiales (55).

La estenosis arterial progresiva en esta enfermedad resulta de remodelación activa con proliferación de la íntima y neoangiogénesis (57)

Durante el curso clínico de la enfermedad de Kawasaki pueden observarse vómito y dolor abdominal, aunque la arteritis mesentérica es rara (55), e hidrops de la vesícula biliar secundario a infiltración celular inflamatoria perivascular severa. (55)

La linfadenopatía, un hallazgo precoz en los pacientes con enfermedad de Kawasaki, rara vez se encuentra en las autopsias. Los hallazgos patológicos en los ganglios linfáticos son, entre otros, arteriolitis trombótica y linfadenitis graves con necrosis. Las biopsias de ganglios linfáticos durante la primera semana de la enfermedad muestran hiperplasia postcapilar anormal del endotelio de la vénula e hiperplasia de células reticulares en toda la vénula postcapilar (1).

## **DIAGNÓSTICO**

En ausencia de un examen diagnóstico específico o de características clínicas patognomónicas, se han establecido criterios clínicos para ayudar a los médicos en el diagnóstico de enfermedad de Kawasaki. (Tabla 1). (3)

## HALLAZGOS CLÍNICOS

El diagnóstico clínico de enfermedad de Kawasaki se ha basado en la presencia fiebre durante 5 días o más o más de 5 de las características clínicas enlistadas en la Tabla 1 durante 4 días. No todas las características clínicas están presentes en el mismo momento, por lo que generalmente se requiere de vigilancia cuidadosa para establecer el diagnóstico. Los pacientes con más de 5 días de fiebre y menos de 4 signos o síntomas puede diagnosticarse como Kawasaki al detectar alteraciones coronarias al ecocardiograma bidimensional o con angiografía coronaria. En presencia de 4 o más criterios clínicos al 4º día de la enfermedad puede establecerse el diagnóstico de Kawasaki. Debe considerarse como diagnóstico diferencial en niños pequeños con fiebre inexplicable por más de 5 días que se asocia a cualquiera de los datos clínicos principales de esta enfermedad. (35).

La fiebre generalmente es alta en picos, persistente, con temperaturas máximas por lo general  $>39^{\circ}\text{C}$  y en muchos casos  $>40^{\circ}\text{C}$ . En ausencia de tratamiento adecuado, la fiebre persiste en promedio 11 días, pero puede continuar durante 3 a 4 semanas y, rara vez, incluso más tiempo. Con un tratamiento adecuado, la fiebre generalmente se resuelve en 2 días. (35).

Los cambios en las extremidades son característicos. En la fase aguda de la enfermedad presentan eritema de las palmas y las plantas, en ocasiones acompañado de induración dolorosa de las manos o pies. La descamación de los dedos de manos y pies por lo general comienza en la región periungueal de 2 a 3 semanas después de la aparición de la fiebre y puede extenderse a palmas y plantas. Aproximadamente 1 a 2 meses después de la aparición de fiebre, pueden aparecer surcos transversos profundos en las uñas (líneas de Beau). (35).

El exantema generalmente aparece 5 días después del inicio de la fiebre. Puede tomar varias formas, la más común es una erupción maculopapular difusa inespecífica. De vez en cuando se ve un exantema urticarial, una erupción escarlatiniforme, eritrodermia, eritema multiforme, o, rara vez, una erupción micropustular. La erupción por lo general es extensa, y afecta tronco y extremidades y se acentúa en la región perineal. (35).

La inyección conjuntival bilateral suele comenzar poco después de la aparición de fiebre. Afecta a la conjuntiva bulbar con mucha más frecuencia que la conjuntiva palpebral o tarsal; no se asocia con exudado, edema conjuntival o ulceración de la córnea; y por lo

general no causa dolor. La Iridociclitis aguda leve o uveítis anterior puede ser observada con lámpara de hendidura, y se resuelve rápidamente, y rara vez se asocia a fotofobia o dolor ocular. (35)

**Tabla 1. Características clínicas y de laboratorio en Enfermedad de Kawasaki**

---

Definición epidemiológica de caso (criterios clínicos clásicos)

- ❖ Fiebre persistente por más de 5 días †
- ❖ Presencia de al menos 4 de las siguientes características principales
  - Cambios en las extremidades
    - Agudas: Eritema de palmas y plantas, edema de manos y pies.
    - Subagudas: Descamación de dedos de manos y pies en la segunda a tercer semana
  - Exantema polimorfo
  - Inyección conjuntival bilateral sin exudado
  - Cambios de los labios y cavidad oral: eritema, labios fisurados, lengua aframbuesada, inyección difusa de la mucosa oral y faríngea
  - Linfadenopatía cervical (>1.5 cm de diámetro) usualmente unilateral
  - Exclusión de otra enfermedad con hallazgos similares
- ❖ Otros hallazgos clínicos y de laboratorio
  - Hallazgos cardiovasculares
    - Falla cardíaca congestiva, miocarditis, insuficiencia valvular
    - Anormalidades de arterias coronarias
    - Aneurismas medianos de coronarias
    - Fenómeno de Reynaud
    - Gangrena periférica
  - Sistema musculoesquelético
    - Artritis, artralgiás
  - Tracto gastrointestinal
    - Diarrea, vómito, dolor abdominal
    - Disfunción hepática
    - Hidropesía de la vesícula biliar
  - Sistema Nervioso Central
    - Irritabilidad extrema
    - Meningitis aséptica
    - Pérdida de la audición neurisensorial
  - Sistema genitourinario
    - Uretritis, meatitis
  - Otros hallazgos
    - Eritema, induración en el sitio de inoculación de BCG
    - Uveítis anterior (media)
    - Rash inguinal descamativo
  - Hallazgos de laboratorio en la fase aguda
    - Leucocitosis con neutrofilia y formas inmaduras
    - Elevación de VSG
    - Elevación de PCR
    - Anemia
    - Dislipidemias
    - Hipoalbuminemia
    - Hiponatremia
    - Trombocitosis después de la primer semana
    - Piuria estéril
    - Elevación de transaminasas séricas
    - Elevación de gammaglutamiltranspeptidasa sérica
    - Pleocitosis en LCR
    - Leucocitosis en líquido sinovial

---

Los pacientes con más de 5 días y < 4 criterios principales pueden ser diagnosticados con enfermedad de Kawasaki cuando se encuentran anomalías coronarias  
 Ante la presencia de + 4 criterios principales, el diagnóstico puede hacerse el cuarto día

Los cambios de los labios y la cavidad oral incluyen (1) eritema, sequedad, fisuras, descamación, grietas y sangrado de los labios, (2) "lengua de fresa indistinguible de la que se asocia a escarlatina, con eritema y papilas fungiformes prominentes, y (3) eritema difuso de la mucosa orofaríngea. No se observan ulceraciones orales ni faríngeas. (35)

La linfadenopatía cervical es el menos común de los otros criterios clínicos principales. Por lo general es unilateral y confinada al triángulo cervical anterior, y sus criterios clásicos incluyen un ganglio linfático >1,5 cm de diámetro. Los estudios de imagen demuestran con frecuencia múltiples ganglios sin supuración. Los ganglios generalmente son firmes y no confluentes, no se asocian con eritema de la piel que los cubre. (35)

## **OTROS HALLAZGOS CLÍNICOS Y DE LABORATORIO**

### **Hallazgos cardíacos**

Las manifestaciones cardiovasculares pueden ser prominentes en la fase aguda de la enfermedad de Kawasaki y constituyen la causa principal de morbilidad y mortalidad a largo plazo. Durante esta fase, el pericardio, miocardio, endocardio, las válvulas y las arterias coronarias pueden afectarse.

El niño con enfermedad de Kawasaki en la fase aguda a menudo presenta precordio hiperdinámico, taquicardia, ritmo de galope, y un soplo inocente asociado a anemia, fiebre y miocarditis. En ocasiones, puede haber síndrome de bajo gasto o choque. En electrocardiograma pueden mostrar arritmias, prolongación del intervalo PR, y cambios inespecíficos en la onda T o segmento ST. (35)

Hallazgos no cardíacos.

Puede haber artritis o artralgia en la primera semana de la enfermedad. Esta afección puede involucrar a múltiples articulaciones, e incluir a pequeñas y grandes articulaciones.

Suele haber mayor irritabilidad en niños con enfermedad de Kawasaki que en otras enfermedades febriles. La parálisis transitoria unilateral del nervio facial ocurre en raras ocasiones. También puede haber trastornos transitorios de la audición durante la fase aguda de la enfermedad de Kawasaki. Molestias gastrointestinales como diarrea, vómitos y dolor abdominal, ocurren en aproximadamente un tercio de los pacientes. En raras ocasiones, la enfermedad de Kawasaki puede presentarse como un abdomen agudo quirúrgico. Puede haber ictericia y hepatomegalia. Quince por ciento de los pacientes

presentan colecistitis aguda no litiásica durante las primeras 2 semanas de la enfermedad. Puede haber eritema e induración en el sitio de aplicación de la vacuna BCG. Muy rara vez pueden encontrarse ganglios testiculares, neumonitis, derrame pleural, y síndrome hemofagocítico.

### **Hallazgos de laboratorio**

La leucocitosis es típica durante la fase aguda de la enfermedad de Kawasaki, con predominio de células inmaduras y granulocitos maduros. Aproximadamente el 50% de los pacientes tienen recuentos de glóbulos blancos  $<15\,000/\text{mm}^3$ . La leucopenia es poco frecuente. Pueden desarrollar anemia, por lo general con índices normales de glóbulos rojos, principalmente cuando la fase de inflamación activa es prolongada. La anemia hemolítica severa es rara y puede estar relacionada con la infusión de inmunoglobulina intravenosa.

La elevación de reactantes de fase aguda, como velocidad de sedimentación globular (VSG) y proteína C-reactiva (PCR), es casi universal en la enfermedad de Kawasaki, por lo general vuelve a la normalidad 6 a 10 semanas después del inicio de la enfermedad. Ya que algunos pacientes muestran discrepancia entre la VSG y PCR, ambos deben medirse. Además, la elevación de la VSG (pero no de la PCR) puede ser causada por el tratamiento con inmunoglobulina per se, por lo tanto, la VSG no debe ser utilizada como el único elemento determinante del grado de actividad inflamatoria en los pacientes tratados con inmunoglobulina.

Un signo característico de las fases posteriores de la enfermedad es la trombocitosis, con recuentos de plaquetas que van de 500 000 a 1 millón/ $\text{mm}^3$ . La trombocitosis rara vez está presente en la primera semana de la enfermedad, por lo general aparece en la segunda semana, y llega al pico máximo en la tercera semana con un retorno gradual a la normalidad de 4 a 8 semanas después del inicio en los casos no complicados. En promedio, el conteo máximo de plaquetas es de 700 000/ $\text{mm}^3$ . Rara vez se observa trombocitopenia en la fase aguda y su presencia puede ser un signo de coagulación intravascular diseminada, además de ser un factor de riesgo para el desarrollo de aneurismas coronarios. En pacientes con artritis, el líquido obtenido por artrocentesis es de aspecto purulento con recuento de glóbulos blancos de 125 000 a 300 000/ $\text{mm}^3$ , un nivel normal de glucosa, y tinción de Gram y cultivos negativos

Los lípidos plasmáticos se encuentran muy alterados en la fase aguda de la enfermedad de Kawasaki, con depresión del colesterol, lipoproteínas de alta densidad (HDL) y apolipoproteína. Menos del 40% de los pacientes presentan elevaciones ligeras a moderadas de transaminasas séricas y ligera hiperbilirrubinemia en el 10%. La gammaglutamiltranspeptidasa plasmática se eleva en el 67% de pacientes. La hipoalbuminemia es frecuente y se asocia con una fase aguda más grave y prolongada.

En aproximadamente 33% de los pacientes el examen general de orina muestra piuria estéril, probablemente por uretritis pues la punción suprapúbica no lo muestra. Aproximadamente 50% de los niños con Kawasaki muestran evidencia de meningitis aséptica.

Se ha reportado que en la fase aguda de la enfermedad hay elevación de la troponina I, un marcador específico de daño miocárdico, lo que apoya la existencia de lesión de las células del miocardio en la fase temprana de la enfermedad.

Las pruebas de laboratorio, aunque no son específicos, pueden proporcionar apoyo diagnóstico en los pacientes con características clínicas sugestivas de enfermedad de Kawasaki. La elevación ligera o moderada de PCR o VSG, casi universal en los niños con Kawasaki es poco frecuente en infecciones virales. Los recuentos de plaquetas por lo general son 450 000/mm<sup>3</sup> en pacientes evaluados después del día 7 de enfermedad. La experiencia clínica sugiere que la enfermedad de Kawasaki es poco probable si el recuento plaquetario y los reactantes de fase aguda son normales después del día 7 de la enfermedad. Además, la leucopenia con predominio de linfocitos, y la trombocitopenia, en ausencia de CID sugieren una etiología viral.

### **ENFERMEDAD DE KAWASAKI INCOMPLETA (ATÍPICA).**

Algunos pacientes que no cumplen con los criterios establecidos en la Tabla 1 han sido diagnosticados con enfermedad de Kawasaki "Incompleta" o "atípica", un diagnóstico que a menudo se basa en los hallazgos de alteraciones coronarias en el ecocardiograma.

El término "incompleto" se refiere a los casos que no tiene suficientes signos clínicos clásicos de la enfermedad; y "atípicos" son los casos que tienen características que habitualmente no se ven en enfermedad de Kawasaki. El Kawasaki incompleto es más común en niños pequeños, por lo que es muy importante establecer un diagnóstico preciso y un tratamiento oportuno especialmente en estos pacientes jóvenes que tienen riesgo considerable de desarrollar anomalías coronarias (55). Los hallazgos de laboratorio



de los casos incompletos parecen ser similares a los de los casos clásicos y aunque no son diagnósticos, son útiles para apoyar o descartar el diagnóstico.

La ecocardiografía puede ser útil en la evaluación de los niños con fiebre prolongada y algunas características de la enfermedad de Kawasaki. Aunque los aneurismas rara vez se forman antes del día 10 de enfermedad, el brillo perivascular, la ectasia de las arterias y lack of tapering en la fase aguda de la enfermedad de Kawasaki pueden representar arteritis coronaria antes de la formación de aneurismas. La disminución de la contractilidad del ventrículo izquierdo, regurgitación valvular leve (más comúnmente regurgitación mitral) y derrame pericárdico también se puede ver en un ecocardiograma de una persona con enfermedad de Kawasaki en la fase aguda.

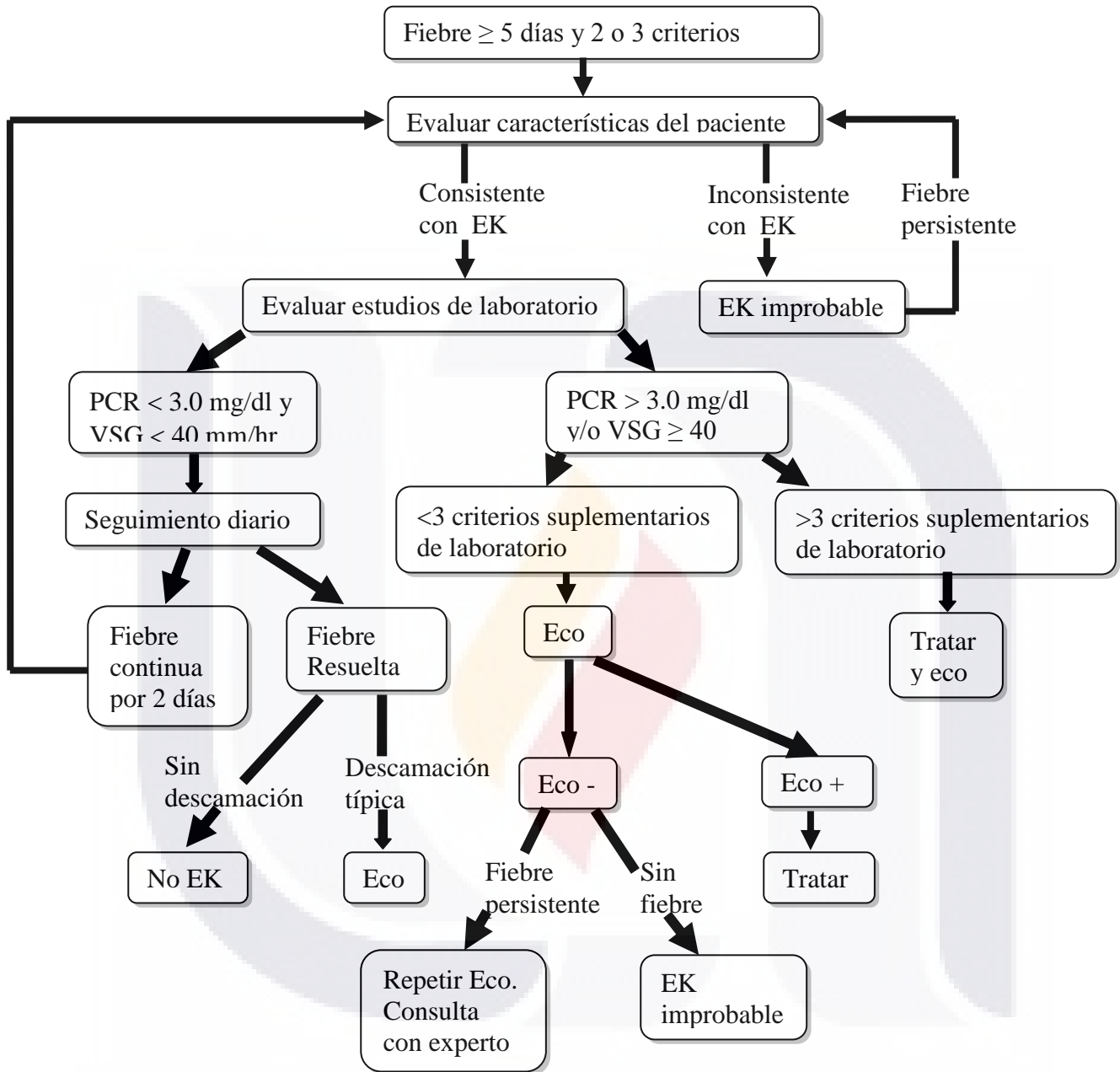
La enfermedad de Kawasaki Incompleta debe ser considerada en todos los niños con fiebre sin causa aparente durante 5 días, asociado con 2 o 3 de las principales características clínicas de la enfermedad de Kawasaki (Fig. 1). Debido a que los niños pequeños pueden presentar fiebre y pocos, o ninguna de las principales características clínicas, la ecocardiografía debe ser considerada en cualquier niño de 6 meses con fiebre de 7 días de duración.

En el año 2004 la Sociedad Americana de Cardiología, en conjunto con la Academia Americana de Pediatría propuso un algoritmo para la evaluación y tratamiento de los pacientes con sospecha de enfermedad de Kawasaki (Figura 1).

### **ERRORES COMUNES EN EL DIAGNÓSTICO.**

Los niños pueden sólo presentar fiebre y un agrandamiento unilateral de los ganglios linfáticos cervicales. La erupción de piel y mucosas, secundarias a antibióticos pueden confundirse. La linfadenitis y piuria estéril pueden ser confundidas con una infección del tracto urinario parcialmente tratadas y dar urocultivos negativos. El lactante puede presentar fiebre, erupción cutánea y líquido cefalorraquídeo con pleocitosis y ser diagnosticada como meningitis viral. La enfermedad de Kawasaki se debe considerar en el diagnóstico diferencial de todos los niños con fiebre de al menos varios días de duración, erupción cutánea, conjuntivitis no purulenta y, sobre todo en niños de 1 año de edad y en adolescentes, en quienes el diagnóstico es con frecuencia perdido.

Figura 1. Evaluación ante sospecha de enfermedad de Kawasaki incompleta



## **FACTORES DE RIESGO PARA PREDECIR LA PRESENCIA DE ANEURISMAS.**

Varios sistemas de puntuación han sido desarrollados para identificar a los niños con mayor riesgo de arteriopatía coronaria (47). La duración de la fiebre, probablemente reflejando la severidad de la vasculitis en curso, se ha confirmado como un potente factor de predicción de aneurismas de la arteria coronaria en varios estudios (49). Harada, formuló un índice de riesgo para desarrollo de aneurismas coronarios en el futuro. En algunos centros de Japón, la puntuación de Harada se utiliza para determinar si el tratamiento con inmunoglobulina intravenosa se utilizará. La gammaglobulina IV se administra a niños que cumplan 4 de los siguientes criterios, evaluados dentro de los 9 días del inicio de la enfermedad: (1) recuento de glóbulos blancos  $> 12\ 000/\text{mm}^3$ ; (2) el recuento de plaquetas  $< 350\ 000/\text{mm}^3$ , (3) PCR  $> 3$ , (4) hematocrito  $< 35\%$ , (5) albúmina  $< 3,5\ \text{g / dl}$ ; (6) edad menor o igual a 12 meses, y (7) sexo masculino. Para los niños con  $< 4$  factores de riesgo, pero que continúan con los síntomas agudos, esta puntuación se reevalúa a diario.

## **CRITERIOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI**

Las directrices originales para el diagnóstico de enfermedad de Kawasaki fueron creadas por un comité que se designó por el Ministerio japonés de Salud en 1970. En ese momento, las complicaciones de la arteria coronaria de la enfermedad de Kawasaki no se apreciaban todavía.

En presencia de 4 de 5 criterios clásicos (tabla 1), los expertos de EE.UU. y Japón coinciden en que sólo 4 días de fiebre son necesarios antes de iniciar el tratamiento. También se acordó en términos generales que la enfermedad de Kawasaki puede ser diagnosticada en la ausencia de criterios completos cuando hay anomalías coronarias.

En particular, las dimensiones de las arterias coronarias, ajustadas por área de superficie corporal, proporcionan una mayor precisión de la evaluación de la magnitud de la arteria coronaria derecha (RCA) o descendente anterior izquierda (LAD), en comparación con la esperada en el resto de la población. Un score  $z \geq 2,5$  en uno de estos segmentos arteriales se espera que ocurra en el 0,6% de la población sin

enfermedad de Kawasaki, y un score z de  $\geq 3.0$  en uno de estos segmentos se espera que ocurra en el 0,1% de la población sin enfermedad de Kawasaki.

## **HALLAZGOS CARDIACOS**

### **Aneurismas coronarios**

#### **Ecocardiografía**

Las principales secuelas de la enfermedad de Kawasaki están en relación con el sistema cardiovascular y, más concretamente, el sistema arterial coronario, por lo que un estudio de imagen es parte fundamental de la evaluación de todos los pacientes con sospecha de enfermedad de Kawasaki. Debido a que no es un método invasivo y tiene una alta sensibilidad y especificidad para la detección de anomalías de la porción proximal del tronco y RCA, la ecocardiografía es ideal para la evaluación cardíaca (nivel de evidencia C).

El ecocardiograma inicial debe realizarse tan pronto como el diagnóstico se sospecha. Este estudio inicial se establece como basal para el seguimiento longitudinal de la morfología de las arterias coronarias, VI, la función valvular izquierda, y la evolución y resolución de un derrame pericárdico cuando este está presente.

En orden de mayor a menor frecuencia, los sitios comunes de los aneurismas coronarios son la LDA proximal y RCA proximal, seguido por el tronco, y luego LCX, y finalmente la parte distal de la RCA y la unión entre la RCA y la coronaria descendente posterior.

De acuerdo a la última declaración de la Asociación Americana del Corazón (3), los aneurismas se clasificaron como pequeños (5 mm de diámetro interno), medianos (5 - 8 mm de diámetro interno), o gigante (8 mm de diámetro interno). La clasificación del Ministro de Salud Japonés dice que hay anomalías de las arterias coronarias si el diámetro de la luz interna es de  $>3$  mm en niños de 5 años o  $> 4$  mm en niños de 5 años de edad, si el diámetro interior de un segmento es 1,5 veces el de un segmento adyacente, o si la luz coronaria es claramente irregular (53).

Aunque la ecocardiografía de los pacientes con enfermedad de Kawasaki se centra en las arterias coronarias, se deben estudiar otros aspectos, ya que la evidencia histológica sugiere una miocarditis aguda en la enfermedad de Kawasaki y se han demostrado contractilidad ventricular deprimida en las primeras etapas de la enfermedad. Debido a que la pericarditis puede estar asociada con la vasculitis y la miocarditis que se

ve en pacientes con enfermedad de Kawasaki, debe tenerse en cuenta la presencia o ausencia de un derrame pericárdico.

Para casos no complicados, la evaluación ecocardiográfica debe realizarse en el momento del diagnóstico, a las 2 semanas, y de 6 a 8 semanas después del inicio de la enfermedad. Se necesita evaluación ecocardiográfica más frecuente para guiar el manejo de niños con alto riesgo (por ejemplo, aquellos que están con fiebre persistente o que presentan anomalías coronarias, la disfunción ventricular, derrame pericárdico o insuficiencia valvular) (54,55).

### **Otros estudios no invasivos**

La resonancia magnética puede delinear los aneurismas de la arteria coronaria en su segmento proximal y proporcionar datos sobre perfil de flujo (nivel de evidencia C). Una reciente serie de pacientes con la enfermedad de Kawasaki demostró que MRA coronaria diagnosticó con precisión todos los aneurismas, oclusión y estenosis coronarias presentes en angiografía. El estudio de angio-TAC también puede ser utilizado para dx de los aneurismas coronarios y estenosis de segmentos distales, así como circulación colateral.

La prueba de esfuerzo cardíaco con isquemia reversible está indicada para evaluar las consecuencias de la existencia y funcionamiento de anomalías en las arterias coronarias en los niños con enfermedad de Kawasaki y aneurismas coronarios (nivel de evidencia A) (41).

### **Cateterismo cardíaco y angiografía**

La angiografía coronaria ofrece una definición más detallada de la anatomía de las arterias coronarias que el ecocardiograma, ya que es posible detectar estenosis u oclusión trombótica y determinar la extensión de la formación de colaterales en los pacientes con enfermedad de Kawasaki (55).

### **Miocarditis**

La miocarditis se ha demostrado en autopsia y biopsia del miocardio y es una característica común en pacientes con enfermedad de Kawasaki (19). La inflamación del miocardio se ha documentado en 50% a 70% de pacientes post mortem. La gravedad de la miocarditis no parece estar asociada con el riesgo de aneurismas de la arteria

coronaria. La velocidad de recuperación sugiere que la depresión de la contractilidad en pacientes con enfermedad de Kawasaki es causada por mecanismos rápidos, reversibles, como pueden ser toxinas o citocinas. También es posible que el infiltrado inflamatorio encontrado entre las fibras musculares en el examen post mortem al inicio de la enfermedad puede resolver rápidamente (50, 54).

## **TRATAMIENTO**

### **Tratamiento inicial**

#### **Aspirina**

Aunque la aspirina tiene importante acción antiinflamatoria (en dosis altas) y antiagregante plaquetario (a dosis bajas), no parece disminuir la frecuencia del desarrollo de enfermedad coronaria. Durante la fase aguda de la enfermedad, La aspirina se administra de 80 a 100 mg / kg por día en 4 dosis. Muchos centros recomiendan reducir la dosis de aspirina después de que el niño no presente fiebre por 48 a 72 horas. Otros médicos continúan altas dosis de aspirina hasta el día 14 de la enfermedad y 48 a 72 horas después del cese la fiebre. Una vez que se suspenden las altas dosis de aspirina, se dejan dosis bajas (3 a 5 mg / kg por día) y se mantiene hasta que no hay evidencia de cambios coronarios en 6 a 8 semanas después del inicio de enfermedad (nivel de evidencia C). Para los niños que desarrollan anomalías coronarias, la aspirina puede continuar de forma indefinida (nivel de evidencia B). Es de destacar que el uso concomitante de ibuprofeno antagoniza de manera irreversible la inhibición plaquetaria inducida por aspirina, por lo que en general, el ibuprofeno se debe evitar en los niños con aneurismas coronarios quienes toman aspirina como antiagregante plaquetario (nivel de evidencia B).

El síndrome de Reye es un riesgo en los niños que toman salicilatos, principalmente si están cursando con una infección activa como la varicela o la gripe. Se han reportado casos de pacientes con enfermedad de Kawasaki quienes continúan con dosis altas de aspirina y posteriormente cursan con infección viral desarrollando Síndrome de Reye. Los fabricantes de vacunas recomiendan que deban evitarse los salicilatos durante 6 semanas después de la administración de vacuna contra la varicela (49).

## **Inmunoglobulina**

La eficacia de la inmunoglobulina intravenosa administrada en la fase aguda de la enfermedad de Kawasaki en cuanto a reducción de la prevalencia anomalías de la arteria coronaria está bien establecida. El mecanismo de acción de la inmunoglobulina intravenosa en el tratamiento de la enfermedad de Kawasaki es desconocida. La IGIV parece tener un efecto anti-inflamatorio generalizado. Los posibles mecanismos de acción incluyen la modulación de la producción de citocinas, la neutralización de superantígenos bacterianos u otros agentes etiológicos, el aumento de la actividad de las células T supresoras, la supresión de la síntesis de anticuerpos y la provisión de anticuerpos antiidiotípicos.

Los niveles séricos de IgG son más bajos entre los pacientes que posteriormente desarrollan anomalías de las arterias coronarias y son inversamente proporcionales a la duración de la fiebre y de laboratorio los índices de inflamación aguda (54, 55).

Los pacientes deben ser tratados con inmunoglobulina intravenosa, 2 g / kg en un sola infusión (nivel de evidencia A), junto con la aspirina (ver sección anterior) (13). Esta terapia debe iniciar en el plazo de los primeros 7 a 10 días de la enfermedad. El tratamiento antes del día 5 de la enfermedad no parece tener más posibilidades de evitar secuelas cardíacas que el tratamiento en los días 5-7, pero puede ser asociada con una mayor necesidad de repetir el tratamiento con IGIV. También debe ser administrada a niños que se presentan después de los 10 días de la enfermedad (es decir, los niños en que el diagnóstico fue pasado por alto) si tienen o persisten con fiebre sin otra explicación o presentan aneurismas e inflamación sistémica manifestada por elevación de la VSG o PCR (prueba nivel C).

Incluso cuando son tratados con regímenes de dosis altas de IGIV en los primeros 10 días de la enfermedad, 5% de los niños con la enfermedad de Kawasaki desarrollan, por lo menos, la dilatación transitoria de la arteria coronaria y el 1% desarrollar aneurismas gigantes.

## **Los esteroides**

Si bien los corticosteroides son el tratamiento de elección en otras formas de vasculitis, su uso ha sido limitado en niños con enfermedad de Kawasaki. En un estudio, los niños a los que se administraron corticoides e Inmunoglobulina intravenosa, en comparación con los que recibieron IgIV sola, redujeron los niveles de citoquinas, como

la interleucina-2 (IL-2), IL-6, IL-8 e IL-10- dentro de las 24 horas de la administración de IgIV. Actualmente, la utilidad de los esteroides en el tratamiento inicial de la enfermedad de Kawasaki no está bien establecida (nivel de evidencia C).

Los corticosteroides también se han utilizado para tratar a los pacientes que no han respondido al tratamiento inicial de la enfermedad de Kawasaki. Varias series pequeñas de casos han descrito niños con la enfermedad de Kawasaki con fiebre persistente a pesar de reinicio del tratamiento con IGIV en los cuales la administración de la terapia con esteroides se asoció con una mejoría de los síntomas y la ausencia de una progresión significativa de anomalías coronarias. Estudios de esteroides en el tratamiento inicial de la enfermedad de Kawasaki, así como en la terapia para los pacientes con fiebre persistente o reemergentes, a pesar del tratamiento con IGIV y aspirina, han demostrado que los corticosteroides reducen la fiebre. Los efectos de los esteroides en las anomalías de las arterias coronarias son todavía inciertos, sin embargo, hasta que los ensayos multicéntricos controlados estén disponibles, se recomienda que el tratamiento con esteroides se limitará a los niños en los cuales dos infusiones de inmunoglobulina intravenosa han sido ineficaces para aliviar la fiebre y los reactantes de inflamación aguda (pruebas nivel C). El régimen más comúnmente usado de esteroides intravenosos son pulsos de metilprednisolona, 30 mg / kg en 2 a 3 horas, administrado una vez al día durante 1 a 3 días.

### **Pentoxifilina**

La pentoxifilina es un compuesto metilxantina, inhibe específicamente el TNF-a la transcripción de ARN mensajero. Debido a que el TNF-a parece ser importante en la cascada inflamatoria en la enfermedad de Kawasaki, la pentoxifilina ha sido evaluada como un complemento en la terapia estándar. En un pequeño ensayo clínico en el que todos los pacientes fueron tratados con un régimen de dosis bajas de IGIV y aspirina, las personas que recibieron altas dosis de pentoxifilina parecen tener menos aneurismas y la terapia fue bien tolerada (53).



## **Tratamiento de los pacientes que no respondieron a la terapia inicial con IGIV.**

Aproximadamente el 10% de los pacientes con enfermedad de Kawasaki no responden con la terapia de inmunoglobulina intravenosa inicial. La falta de respuesta por lo general se define como reaparición o persistencia de la fiebre 36 horas después de la finalización de la primera infusión de IGIV. La mayoría de los expertos recomienda repetir el tratamiento con inmunoglobulina intravenosa, 2 g / kg (pruebas nivel C). El supuesto efecto dosis-respuesta de la inmunoglobulina intravenosa constituye la base teórica de este enfoque.

### **Abciximab**

Se necesitan ensayos controlados, pero la terapia con abciximab puede ser considerada en pacientes con grandes aneurismas en la fase aguda o subaguda (nivel C). La eficacia en la reducción de la prevalencia de aneurismas de la arteria coronaria no se ha demostrado. La terapia con los agentes de infliximab o de otro tipo dirigidas a T F- $\alpha$  podría ser considerado en pacientes que son resistentes a la IVIG y esteroides (nivel de evidencia C)

Los agentes citotóxicos como la ciclofosfamida, en conjunción con esteroides orales, se han sugerido como útiles para el tratamiento de pacientes con enfermedad de Kawasaki en la fase aguda, particularmente en casos refractarios. Esta terapia se utiliza ampliamente para el tratamiento de otras graves vasculitis.

En resumen, ya que se carece de control, la importancia relativa de dosis repetidas de IGIV, corticoides, los antagonistas del TNF, el intercambio de plasma, abciximab, y los agentes como la ciclofosfamida para los pacientes con la enfermedad de Kawasaki refractario permanecen inciertos.

### **Prevención de trombosis en pacientes con enfermedad coronaria.**

El régimen terapéutico que se usa en pacientes con enfermedad de Kawasaki dependerá de la gravedad de la afección coronaria e incluyen la terapia antiplaquetaria con aspirina, con o sin dipyridamol o clopidogrel, anticoagulantes, terapia con warfarina o heparina de bajo peso molecular; o una combinación de anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios, por lo general la warfarina y aspirina.

El Clopidogrel en combinación con aspirina ha demostrado ser más eficaz que cada agente por separado en la prevención de eventos vasculares en territorios de ambas coronarias y cerebrales en los adultos.

El régimen antitrombótico más común para los pacientes con aneurismas gigantes es dosis bajas de aspirina junto con warfarina, manteniendo el INR de 2,0 a 2,5 (nivel de evidencia C).

**Tabla 2.** Tratamiento antiplaquetario, anticoagulante y trombolítico

Medicamento	Administración	Dosis
Aspirina	VO	Antiplaquetario: 3-5 mg/kg/d
Clopidogrel	VO	1 mg/kg/d max. 75 mg/d
Dipiridamol	VO	2-6 mg/kg/d dividido en 3 dosis ‡
Heparina no fraccionada	IV	Carga: 50 U/Kg Infusión: 20 U/Kg/hr
Heparina de bajo peso molecular	SC	Ajustar la dosis hasta obtener TP 60-85 s Niños < 12 meses Tratamiento: 2mg/kg/d dividido c/12 hrs Profilaxis: 1.5 mg/kg/d dividido c/12 hrs Niños y adolescentes Tratamiento: 2mg/kg/d dividido c/12 hrs Profilaxis: 1-1.5 mg/kg/d dividido c/12 hrs
Abciximab	IV	Bolo: 0.25mg/kg Infusión: 0.125mcg/kg/min durante 12 hrs
Estreptoquinasa	IV	Bolo: 1000.4000 U/Kg para 30 min Infusión: 1000-1500 U/Kg/hr
tPA	IV	Bolo: 1.25 mg/Kg Infusión: 0.1-0.5 mg/kg/hr durante 6 hrs. Después evaluar
Uroquinasa	IV	Bolo: 4400 U/Kg para 10 min Infusión: 4400 U/Kg/hr
Warfarina	VO	0.1 mg/kg/d. Ajustar dosis hasta obtener INR entre 2.0-2.5

‡ Se prefiere Clopidogrel sobre dipiridamol, basado en evidencias en adultos

## SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO

### Historia Natural

### Regresión y la evolución de las lesiones coronarias

Las lesiones de la arteria coronaria como resultado de los cambios por enfermedad de Kawasaki, con controles de angiografías, tienen resolución de 1 a 2 años después de la aparición de la enfermedad en 50% a 67% de los casos con aneurismas o enfermedad coronaria (26).

La ruptura de un aneurisma coronario puede ocurrir dentro de los primeros meses después de la enfermedad de Kawasaki, pero es extremadamente raro.

El IAM causado por la oclusión trombótica de un aneurisma, un tipo estenótico, o ambos de la arteria coronaria es la principal causa de muerte en pacientes con enfermedad de Kawasaki. El mayor riesgo de infarto de miocardio se produce en el primer año después del inicio de la enfermedad, y la mayoría de los casos mortales se asocian con obstrucción, ya sea en el tronco o las dos la ACD y ACI.

### Evolución de los pacientes con regresión espontánea de aneurismas

Aproximadamente el 50% de los aneurismas de las arterias coronarias en la enfermedad de Kawasaki muestran una regresión angiográfica total (19).

Desde una perspectiva puramente clínica, los niños sin secuelas cardiacas durante el primer mes de la enfermedad de Kawasaki parecen volver a su anterior (por lo general excelente) estado de salud, sin signos o síntomas de disfunción cardiaca significativa.

**Tabla 3.** Estratificación de riesgo

Nivel de riesgo	Terapia farmacológica	Actividad física	Seguimiento	Estudios invasivos
I (Sin cambios en coronarias ni otro estadio de la enfermedad)	Ninguno más allá de las primeras 6-8 semanas	Sin restricción más allá de las primeras 6-8 semanas	Evaluación del riesgo cardiovascular y seguimiento c/5 años	No se recomienda ninguno
II (Ectasia de coronaria que desaparece dentro de las primeras 6-8 semanas)	Ninguno más allá de las primeras 6-8 semanas	Sin restricción más allá de las primeras 6-8 semanas	Evaluación del riesgo cardiovascular y seguimiento c/3-5 años	No se recomienda ninguno
III aneurisma pequeño-mediano o artria coronaria mayor	Dosis baja de Aspirina (3-5mg/kg/d al menos hasta documentar la regresión del aneurisma)	Pacientes < 11 años sin restricción más allá de las primeras 6-8 semanas. Pacientes entre 11 y 20 años y > de 20 años: Actividad física determinada por prueba de esfuerzo, evaluación de la perfusión miocárdica. No se aconsejan deportes de alto impacto para pacientes que toman antiplaquetarios	Seguimiento cardiológico anual con ecocardiograma y ECG. Prueba de esfuerzo y perfusión miocárdica c/2 años	Angiografía si los estudios no invasivos sugieren isquemia
IV (Aneurisma coronario grande o gigante, múltiples o complejos aneurismas sin obstrucción)	Tratamiento antiplaquetario a largo plazo y warfarina o heparina de bajo peso molecular	Debe suspenderse deportes de contacto o de alto impacto debido al elevado riesgo de sangrado. Otras actividades físicas guiadas por prueba de esfuerzo y perfusión miocárdica	Ecocardiograma y ECG c/2 años. Prueba de esfuerzo y perfusión miocárdica c/año	Angiografía 6-12 meses o antes si clínicamente está indicado. Repetir angiografía si hay datos sugestivos de isquemia
V (Obstrucción de arteria coronaria)	Tratamiento a largo plazo con dosis bajas de aspirina; warfarina o heparina de bajo peso molecular. Si persisten los aneurismas, considerar betabloqueadores.	Debe suspenderse deportes de contacto o de alto impacto debido al elevado riesgo de sangrado. Otras actividades físicas guiadas por prueba de esfuerzo y perfusión miocárdica	Ecocardiograma y ECG c/2 años. Prueba de esfuerzo y perfusión miocárdica c/año	Angiografía para determinar las opciones terapéuticas

## JUSTIFICACIÓN

Conocer las alteraciones cardiovasculares clínicas, electrocardiográficas y ecocardiográficas secundarias a enfermedad de Kawasaki, su evolución en relación a la gravedad y modalidades de tratamiento, para poder establecer guías de vigilancia cardiológica y mejores opciones de terapéuticas en estos niños.



## OBJETIVOS

Determinar las características clínicas, ecocardiográficas y del tratamiento y su relación con la presentación y complicaciones con la enfermedad de Kawasaki

Determinar las principales alteraciones cardiovasculares anatómicas y funcionales en los niños con enfermedad de Kawasaki.



## MATERIAL Y MÉTODOS

Se determinaron los datos clínicos y alteraciones ecocardiográficas, en niños menores a 16 años con diagnóstico de enfermedad de Kawasaki atendidos en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo

### DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

La enfermedad de Kawasaki es la cardiopatía adquirida más frecuente en la infancia. La falta de un diagnóstico y tratamiento oportunos condiciona secuelas cardiacas graves que comprometen la vida en estos pacientes.

### TIPO DE ESTUDIO

Retrospectivo y prospectivo  
Observacional y descriptivo  
Longitudinal

### DISEÑO

Retrospectivo y prospectivo  
Longitudinal

### DEFINICIÓN DEL UNIVERSO

Niños menores de 16 años de edad, atendidos por el Departamento de Pediatría del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, de Enero del 2000 a Diciembre del 2012.

### CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Niños de 0 años a 16 años, con diagnóstico confirmado de enfermedad de Kawasaki, con evaluación cardiológica, clínica y ecocardiográfica al momento del diagnóstico; previo y posterior al inicio del tratamiento

### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Todo paciente que no cumplió con los requisitos anteriores, pacientes con

malformación cardiaca.

## MÉTODOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Se identificaron a todos los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión, tanto en los registros del archivo clínico del hospital, como del Servicio de Cardiología Pediátrica.

## VARIABLES INDEPENDIENTES

**Edad:** Edad al momento del diagnóstico de enfermedad de Kawasaki

**Sexo**

**Peso:** Peso en kilogramos al momento del diagnóstico de enfermedad de Kawasaki

**Estado nutricional:** De acuerdo al déficit ponderal se consideró

Desnutrición leve (déficit del 16 al 25%)

Desnutrición moderada (déficit del 26 al 39%)

Desnutrición severa (déficit mayor o igual al 40%)

**Época del año:** Estación del año en que se diagnosticó la enfermedad.

**Cuadro clínico:** Datos clínicos presentados durante el curso de la enfermedad:

**Síntomas:**

Fiebre

Inicio en relación a fecha de dx

Duración

Intensidad

Respuesta a antitérmicos

Hiperemia conjuntival

Cambios orales.

Eritema de manos y pies.

Edema de manos y piés

Descamación de manos y pies

Exantema polimorfo

Linfadenopatía

Dolor abdominal

Nauseas

Vómito.

Otros síntomas

**Signos:**

- Exantema
- Inyección conjuntival
- Adenomegalis
- Cambios en pies y manos
- Lengua
- Taquicardia
- Ritmo de galope
- Soplo cardiaco

**Laboratorio**

- Piuria esteril
- Plaquetas

Edad	Plaquetas (x1000)
1 m	180-327
6 m	180-327
6m-2a	150-350
2-6a	150-350
6-12a	150-350
12-18a	150-350

Leucocitos

Edad	Leucocitos totales (x1000) Media (intervalo)
1 m	10.8 (5 - 19.5)
6 m	11.9 (6 - 17.5)
6m-2a	10.6 (6 - 17.0)
2-6a	8.5 (5 - 15.5)
6-12a	8.1 (4.5-13.5)
12-18a	7.8 (4.5-13.5)



Diferencial

<b>Formula diferencial leucocitaria específica para la edad</b>		
<b>Edad</b>	<b>Neutrófilos % (intervalo) X 1000</b>	<b>Linfocitos % (intervalo) X 1000</b>
1 m	35 (1-8.5)	56 (2.5-16.5)
6 m	32 (1-8.5)	61 (4-13.5)
1 a	31 (1.5-8.5)	61 (4-10.5)
2 a	33 (1.5-8.5)	59 (3-9.5)
4 a	42 (1.5-8.5)	50 (2-8)
6 a	51 (1.5-8)	42 (1.5-7)
8 a	53(1.5-8)	39 (1.5-6.8)
10 a	54 (1.5-8.5)	38 (1.5-6.5)
16 a	57(1.8-8)	35 (1.2-5.2)

Velocidad de Sedimentación Globular (VSG). Rango normal de 4 a 20 mm/hr.

Proteína C Reactiva (PCR). Rango normal (0-0.5 mg/dl)

Transaminasas

<b>TGO (AST)</b>	<b>U/L</b>	<b>TGP (ALT)</b>	<b>U/L</b>
<b>Edad</b>	<b>Rango normal</b>	<b>Edad</b>	<b>Rango normal</b>
1-12m	15-60	1-12m	13-45
1-3a	20-60	1-3a	13-45
4-6a	15-50	4-6a	13-45
7-9a	15-40	7-9a	13-45
10-11a	10-60	10-11a	13-45
12-19a	15-45	12-19a	13-45

Troponina

Niveles séricos de DHL.

<b>Edad</b>	<b>Rango normal (U/L)</b>
10d-24m	180-430
2-12 <sup>a</sup>	110-295
>12 <sup>a</sup>	100-190

## **VARIABLES DEPENDIENTES**

### **Hallazgos ecocardiográficos**

Dilatación coronaria: ectasia o aneurismas coronarios: número, diámetro, localización  
Obstrucciones coronarias  
Valvulitis  
Miocarditis  
Otras alteraciones.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se utilizó estadística descriptiva para registrar las diferentes variables estudiadas. Se expresan como porcentaje la frecuencia de las variables categóricas, y como promedio y desviación estándar las variables continuas.

La comparación entre grupos se analizó mediante estadística inferencia utilizando la prueba de Ji cuadrada para variables categóricas y la prueba t de Student para variables continuas.

Para establecer la fuerza de asociación entre diferentes variables se utilizó la razón de momios (RM).

## RESULTADOS

Se revisaron los expedientes de 26 pacientes menores a 16 años de edad con diagnóstico de enfermedad de Kawasaki atendidos en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo durante los últimos 12 años

Se excluyeron a 16 pacientes referidos de otras instituciones y que no cuentan con expediente en nuestro hospital.

Todos los pacientes incluidos fueron evaluados clínicamente por cardiología pediátrica y/o con ecocardiografía bidimensional para confirmar el diagnóstico cardiológico.

**TABLA 1.** Distribución demográfica de 26 pacientes evaluados con diagnóstico de enfermedad de Kawasaki

Sexo (femenino/masculino)	8/18
Edad (meses)	34 (5-213)
Peso (kg)	14.8 (6.5-64)

De los 26 pacientes incluidos, 8 (30.7%) fueron mujeres y 18 (64.3%) hombres, con un promedio de edad de 34 meses (5 a 213 meses), un peso promedio de 14.8 kg (6.5-64 kg). (Tabla 1).

Veinticinco de los 26 pacientes evaluados (96.1%), tuvieron un estado nutricional normal y solo un paciente (3.9%) se encontraba con desnutrición leve.

En 6 de los 26 pacientes (23%), la enfermedad se presentó en invierno; en otoño otros 6 pacientes (23%), en primavera otros 6 (23%) pacientes y los 8 restantes (31%) la presentaron en verano.

En orden decreciente, la presentación de los síntomas fue: fiebre 100% de los pacientes; cambios orales 86.3%; exantema y cambios en los pies con un 69.5% cada uno; conjuntivitis 65.2%; irritabilidad 59%; cambios en las manos 52.1%; Adenomegalias 39.1%; abdominales 31.8%; visceromegalias 17.4%; urinarios 13.6%; otros síntomas 8.7% y cardiológicos 4.3% (Tabla 2).

**Tabla 2.** Distribución de los síntomas.

Fiebre	22/22 (100.0%)
Cambios orales	19/22 (86.3%)
Cambios en los pies	16/23 (69.5%)
Exantema	16/23 (69.5%)
Conjuntivitis	15/23 (65.2%)
Irritabilidad	13/22 (59.0%)
Cambios en las manos	12/23 (52.1%)
Adenomegalias	9/23 (39.1%)
Abdominales	7/22 (31.8%)
Visceromegalias	4/23 (17.4%)
Urinarios	3/22 (13.6%)
Otros	2/23 (8.7%)
Cardiológicos	1/23 (4.3%)
Vesícula biliar	

Las alteraciones de laboratorio encontradas en el estudio, en orden de presentación fueron: Elevación de la PCR 100% (19/19) con un promedio de 9.5 mg/dl. VSG elevada 75% (15/20) con un promedio de 30.2 mm/hr. Trombocitosis 70% (14/20) con un promedio de 524,000 ptl/mm<sup>3</sup>. Alteraciones en el EGO 63.1% (12/19). Leucocitosis 60% (12/20) con un promedio de 17,458 leucocitos/mm<sup>3</sup>. Elevación de transaminasas 41.6% (5/12) con un promedio de 40.5 para TGO y 38.7 para TGP y DHL elevada 25% (3/12) con un promedio de 282.6. (Tabla 3)

**Tabla 3.** Alteraciones de laboratorio

Parámetro de laboratorio.	No. Paciente	%	Promedio
PCR	19/19	100	9.5 mg/dl
VSG	15/20	75	30.2 mm/hr
Trombocitosis	14/20	70	524,000 ptl/mm <sup>3</sup>
EGO	12/19	63.1	
Leucocitosis	12/20	60	17,458
Transaminasas	5/12	41.6	TGO 40.5 U/L TGP 38.7 U/L
DHL	3/12	25	282.6 U/L

De los 26 pacientes, se les realizó ecocardiograma a 20. A 2 pacientes no se les realizó porque se descartó el diagnóstico clínicamente. Un paciente continuó el tratamiento en el IMSS y en 3 pacientes más no se cuenta con la información en el

expediente. De los 20 ecocardiogramas que se realizaron, se encontraron alteraciones a nivel de arterias coronarias en 16 (80%) y solo 4 estudios se reportaron como normales (20%).

De los 23 pacientes con diagnóstico confirmado de enfermedad de Kawasaki, 20 recibieron tratamiento con inmunoglobulina. En 3 pacientes no se cuenta con la información en el expediente y solo 1 paciente no recibió este tratamiento. 7 pacientes tuvieron recaída de la enfermedad requiriendo una segunda dosis de inmunoglobulina.

Los 23 pacientes con diagnóstico confirmado de Kawasaki recibieron tratamiento con Aspirina a dosis antiinflamatoria (100mg/kg/d). 15 de los 23 pacientes con Kawasaki continuaron con tratamiento con Aspirina a dosis antiplaquetaria (5mg/kg/d). 7 pacientes no cuentan con esta información en el expediente y solo 1 paciente no recibió este tratamiento debido a que no tenía alteraciones coronarias.

La duración del cuadro fue en promedio de 19 días (8-35 días).

Veintiuno de los 23 pacientes con diagnóstico confirmado, cuentan con adecuado seguimiento posterior al egreso hospitalario, de los cuales, 9 aun presentan alteraciones a nivel de coronarias.

## DISCUSIÓN

Al analizar los expedientes de 23 pacientes con Diagnóstico de Kawasaki atendidos en nuestro hospital encontramos un predominio importante en el sexo masculino (2.25 a 1). La edad de nuestros pacientes coincide con lo reportado en la literatura mundial excepto en un paciente de 17 años, encontrando un predominio importante en los lactantes.

No encontramos factores predisponentes como desnutrición ni predominio estacional en la presentación de los casos.

La gran mayoría de los pacientes cumplieron con los criterios clínicos y de laboratorio necesarios para establecer el diagnóstico de Kawasaki. Tres casos se consideraron Kawasaki incompleto. En el 80% de los casos, el ecocardiograma permitió confirmar el diagnóstico al encontrar alteraciones coronarias.

A pesar de que la gran mayoría recibió tratamiento con inmunoglobulina a dosis adecuadas, la incidencia de pacientes que requirió una segunda dosis fue alta (30.4%), así como la persistencia de alteraciones coronarias (39.1%) probablemente por haber iniciado el tratamiento tardíamente.

Aun se requiere mayor tiempo de seguimiento de nuestros pacientes para conocer el alcance real y a largo plazo de las secuelas cardiacos en estos pacientes.

## CONCLUSIONES

Las características clínicas de los pacientes con Enfermedad de Kawasaki atendidos en nuestro hospital concuerda con lo reportado en la literatura mundial, sin embargo no encontramos el predominio estacional reportado en la literatura.

El alto índice de secuelas cardíacas encontrado en nuestros pacientes, probablemente secundario a un diagnóstico y tratamiento tardíos, obliga a promover el diagnóstico oportuno de esta enfermedad entre los médicos de primer contacto de estos niños.



## BIBLIOGRAFIA

1. Kawasaki T. Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children [in Japanese]. *Arerugi*. 1967;16:178
2. Kato H, Sugimura T, Akagi T, et al. Long-term consequences of Kawasaki disease. A 10- to 21-year follow-up study of 594 patients. *Circulation*. 1996;94:1379–1385
3. Dajani AS, Taubert KA, Gerber MA, et al. Diagnosis and therapy of Kawasaki disease in children. *Circulation*. 1993;87:1776–1780
4. Taubert KA, Rowley AH, Shulman ST. Nationwide survey of Kawasaki disease and acute rheumatic fever. *J Pediatr*. 1991;119:279–282
5. Landing BH, Larson EJ. Are infantile periarteritis nodosa with coronary artery involvement and fatal mucocutaneous lymph node syndrome the same? Comparison of 20 patients from North America with patients from Hawaii and Japan. *Pediatrics*. 1977;59:651–662
6. Gee SJ. Cases of morbid anatomy: aneurysms of coronary arteries in a boy. *St Bartholomew's Hosp Rep*. 1871;7
7. Yanagawa H, Yashiro M, Nakamura Y, Kawasaki T, Kato H. Results of 12 nationwide epidemiological incidence surveys of Kawasaki disease in Japan. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1995;149:779–783
8. Burns JC, Kushner HI, Bastian JF, et al. Kawasaki disease: a brief history. *Pediatrics*. 2000;106(2). Available at: [www.pediatrics.org/cgi/content/full/106/2/e27](http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/106/2/e27)
9. Yanagawa H, Nakamura Y, Yashiro M, et al. Incidence survey of Kawasaki disease in 1997 and 1998 in Japan. *Pediatrics*. 2001;107(3). Available at: [www.pediatrics.org/cgi/content/full/107/3/e33](http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/107/3/e33)



10. Holman RC, Curns AT, Belay ED, Steiner CA, Schonberger LB. Kawasaki syndrome hospitalizations in the United States, 1997 and 2000. *Pediatrics*. 2003;112:495–501
11. Chang RK. The incidence of Kawasaki disease in the United States did not increase between 1988 and 1997. *Pediatrics*. 2003;111:1124–1125
12. Davis RL, Waller PL, Mueller BA, Dykewicz CA, Schonberger LB. Kawasaki syndrome in Washington State. Race-specific incidence rates and residential proximity to water. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1995;149:66–69
13. Bronstein DE, Dille AN, Austin JP, Williams CM, Palinkas LA, Burns JC. Relationship of climate, ethnicity and socioeconomic status to Kawasaki disease in San Diego County, 1994 through 1998. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19:1087–1091
14. Stockheim JA, Innocentini N, Shulman ST. Kawasaki disease in older children and adolescents. *J Pediatr*. 2000;137:250–252
15. Chang RK. Hospitalizations for Kawasaki disease among children in the United States, 1988–1997. *Pediatrics*. 2002;109(6). Available at: [www.pediatrics.org/cgi/content/full/109/6/e87](http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/109/6/e87)
16. Momenah T, Sanatani S, Potts J, Sandor GG, Human DG, Patterson MW. Kawasaki disease in the older child. *Pediatrics*. 1998;102(1). Available at: [www.pediatrics.org/cgi/content/full/102/1/e7](http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/102/1/e7)
17. Yanagawa H, Nakamura Y, Yashiro M, Ojima T, Tanihara S, Oki I, Zhang T. Results of the nationwide epidemiologic survey of Kawasaki disease in 1995 and 1996 in Japan. *Pediatrics*. 1998;102(6). Available at: [www.pediatrics.org/cgi/content/full/102/6/e65](http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/102/6/e65)
18. Hirata S, Nakamura Y, Yanagawa H. Incidence rate of recurrent Kawasaki disease and related risk factors: from the results of nationwide surveys of Kawasaki disease in Japan. *Acta Paediatr*. 2001;90:40–44

19. Fujita Y, Nakamura Y, Sakata K, et al. Kawasaki disease in families. *Pediatrics*. 1989;84:666–669
20. Harada F, Sada M, Kamiya T, Yanase Y, Kawasaki T, Sasazuki T. Genetic analysis of Kawasaki syndrome. *Am J Hum Genet*. 1986;39:537–539
21. Yanagawa H, Yashiro M, Nakamura Y, Kawasaki T, Kato H. Epidemiologic pictures of Kawasaki disease in Japan: from the nationwide incidence survey in 1991 and 1992. *Pediatrics*. 1995;95:475–479
22. Quasney MW, Bronstein DE, Cantor RM, et al. Increased frequency of alleles associated with elevated tumor necrosis factor-alpha levels in children with Kawasaki disease. *Pediatr Res*. 2001;49:686–690
23. Newburger JW, Taubert KA, Shulman ST, et al. Summary and abstracts of the Seventh International Kawasaki Disease Symposium: December 4–7, 2001, Hakone, Japan. *Pediatr Res*. 2003;53:153–157
24. Kaneko K, Obinata K, Katsumata K, Tawa T, Hosaka A, Yamashiro Y. Kawasaki disease in a father and daughter. *Acta Paediatr*. 1999;88:791–792
25. Bruckheimer E, Bulbul Z, McCarthy P, Madri JA, Friedman AH, Hellenbrand WE. Images in cardiovascular medicine: Kawasaki disease: coronary aneurysms in mother and son. *Circulation*. 1998;97:410–411
26. Uehara R, Yashiro M, Nakamura Y, Yanagawa H. Kawasaki disease in parents and children. *Acta Paediatr*. 2003;92:694–697
27. Bell DM, Brink EW, Nitzkin JL, et al. Kawasaki syndrome: description of two outbreaks in the United States. *N Engl J Med*. 1981;304:1568–1575
28. Rauch AM. Kawasaki syndrome: review of new epidemiologic and laboratory developments. *Pediatr Infect Dis J*. 1987;6:1016–1021

29. Rauch AM, Glode MP, Wiggins JW Jr, et al. Outbreak of Kawasaki syndrome in Denver, Colorado: association with rug and carpet cleaning. *Pediatrics*. 1991;87:663–669
30. Treadwell TA, Maddox RA, Holman RC, et al. Investigation of Kawasaki syndrome risk factors in Colorado. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21:976–978
31. Brosius CL, Newburger JW, Burns JC, Hojnowski-Diaz P, Zierler S, Leung DY. Increased prevalence of atopic dermatitis in Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J*. 1988;7:863–866
32. Rauch AM, Kaplan SL, Nihill MR, Pappas PG, Hurwitz ES, Schonberger LB. Kawasaki syndrome clusters in Harris County, Texas, and eastern North Carolina. A high endemic rate and a new environmental risk factor. *Am J Dis Child*. 1988;142:441–444
33. Nakamura Y, Yanagawa H, Harada K, Kato H, Kawasaki T. Mortality among persons with a history of Kawasaki disease in Japan: the fifth look. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002;156:162–165
34. Fujiwara H, Hamashima Y. Pathology of the heart in Kawasaki disease. *Pediatrics*. 1978;61:100–107
35. Burns JC, Glode MP, Clarke SH, Wiggins J Jr, Hathaway WE. Coagulopathy and platelet activation in Kawasaki syndrome: identification of patients at high risk for development of artery aneurysms. *J Pediatr*. 1984;105:206–211
36. Burns JC, Shike H, Gordon JB, Malhotra A, Schoenwetter M, Kawasaki T. Sequelae of Kawasaki disease in adolescents and young adults. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28:253–257
37. Abe J, Kotzin BL, Jujo K, Melish ME, Glode MP, Kohsaka T, Leung DY. Selective expansion of T cells expressing T-cell receptor variable regions V beta 2 and V beta 8 in Kawasaki disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992;89:4066–4070

38. Yamashiro Y, Nagata S, Oguchi S, Shimizu T. Selective increase of V<sub>2</sub> T cells in the small intestinal mucosa in Kawasaki disease. *Pediatr Res*. 1996;39:264–266
39. Leung DY, Giorno RC, Kazemi LV, Flynn PA, Busse JB. Evidence for superantigen involvement in cardiovascular injury due to Kawasaki syndrome. *J Immunol*. 1995;155:5018–5021
40. Leung DY. Superantigens related to Kawasaki syndrome. *Springer Semin Immunopathol*. 1996;17:385–396
41. Leung DY, Meissner HC, Shulman ST, et al. Prevalence of superantigen-secreting bacteria in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr*. 2002;140:742–746
42. Rowley AH, Eckerley CA, Jack HM, Shulman ST, Baker SC. IgA plasma cells in vascular tissue of patients with Kawasaki syndrome. *J Immunol*. 1997;159:5946–5955
43. Rowley AH, Shulman ST, Spike BT, Mask CA, Baker SC. Oligoclonal IgA response in the vascular wall in acute Kawasaki disease. *J Immunol*. 2001;166:1334–1343
44. Rowley AH, Shulman ST, Mask CA, et al. IgA plasma cell infiltration of proximal respiratory tract, pancreas, kidney, and coronary artery in acute Kawasaki disease. *J Infect Dis*. 2000;182:1183–1191
45. Brown TJ, Crawford SE, Cornwall ML, Garcia F, Shulman ST, Rowley AH. CD8 T lymphocytes and macrophages infiltrate coronary artery aneurysms in acute Kawasaki disease. *J Infect Dis*. 2001;184:940–943
46. Takeshita S, Tokutomi T, Kawase H, et al. Elevated serum levels of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol*. 2001;125:340–344
47. Yasukawa K, Terai M, Shulman ST, et al. Systemic production of vascular endothelial growth factor and fms-like tyrosine kinase-1 receptor in acute Kawasaki disease. *Circulation*. 2002;105:766–769

48. Maeno N, Takei S, Masuda K, et al. Increased serum levels of vascular endothelial growth factor in Kawasaki disease. *Pediatr Res*. 1998;44:596–599
49. Asano T, Ogawa S. Expression of monocyte chemoattractant protein-1 in Kawasaki disease: the anti-inflammatory effect of gamma globulin therapy. *Scand J Immunol*. 2000;51:98–103
50. Freeman AF, Crawford SE, Finn LS, et al. Inflammatory pulmonary nodules in Kawasaki disease. *Pediatr Pulmonol*. 2003;36:102–106
51. Eberhard BA, Andersson U, Laxer RM, Rose V, Silverman ED. Evaluation of the cytokine response in Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J*. 1995;14:199–203
52. Furukawa S, Matsubara T, Umezawa Y, Okumura K, Yabuta K. Serum levels of p60 soluble tumor necrosis factor receptor during acute Kawasaki disease. *J Pediatr*. 1994;124:721–725
53. Lin CY, Lin CC, Hwang B, Chiang B. Serial changes of serum interleukin- 6, interleukin-8, and tumor necrosis factor alpha among patients with Kawasaki disease. *J Pediatr*. 1992;121:924–926
54. Ohno T, Yuge T, Kariyazono H, et al. Serum hepatocyte growth factor combined with vascular endothelial growth factor as a predictive
55. 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. Jane W. Newburger, Masato Takahashi, Michael A. Gerber, Michael H. Gewitz, Lloyd Y. Tani, Jane C. Burns, Stanford T. Shulman, Ann F. Bolger, Patricia Ferrieri, Robert S. Baltimore, Walter R. Wilson, Larry M. Baddour, Matthew E. Levison, Thomas J. Pallasch, Donald A. Falace and Kathryn A. Taubert. *Pediatrics* 2004;114;1708-1733