ARTÍCULO DE REVISIÓN

Enfermedad de Kawasaki: un vistazo al cincuenteno

Kawasaki disease: 50 years ago in history

Luisa Berenise Gámez-González,* Marco Antonio Yamazaki Nakashimada**

* Servicio de Inmunología y Alergia, Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua, Chihuahua, México.
** Servicio de Inmunología Clínica, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, México.

RESUMEN

La enfermedad de Kawasaki es una vasculitis sistémica que afecta principalmente a niños menores de cinco años de edad. El primer caso fue visto por el Dr. Tomisaku Kawasaki en 1961 y ya para 1967 fueron publicados los primeros 50 casos por él mismo. El diagnóstico se basa aún en las manifestaciones clínicas descritas en ese entonces. Su importancia radica en las secuelas coronarias que ocasiona, actualmente es la primera causa de cardiopatía adquirida en la población infantil. A 50 años de historia se revisan los aspectos de etiología, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad.

Palabras clave. Vasculitis. Patogénesis. Diagnóstico. Tratamiento.

ABSTRACT

Kawasaki disease is a systemic vasculitis that mainly affects children under 5 years old. The first case was described by Dr. Tomisaku Kawasaki in 1961 and, later in 1967 he had published 50 cases. Nowadays, the diagnosis is based on clinical manifestations. Kawasaki diseaseis the leading cause of acquired heart disease in children. In this work we reviewed the 50-year history, etiology, clinical manifestations, diagnosis and treatment of Kawasaki disease.

Key words. Vasculitis. Pathogenesis. Diagnosis.Treatment.

INTRODUCCIÓN

Cincuenta años pasaron ya de la primera descripción de la enfermedad por el Dr. Tomisaku Kawasaki, quien, en 1964, en Japón,[1] la reconoció como una entidad clínica distinta a las antes descritas.[2] La enfermedad de Kawasaki (EK) es considerada una vasculitis aguda multisistémica de etiología aún desconocida que afecta predominantemente a niños menores de cinco años;[3] sin embargo, se puede presentar a cualquier edad. Actualmente es la primera causa de enfermedad cardiaca adquirida en la población pediátrica en países desarrollados, y aunque la afección a nivel de las arterias coronarias es la secuela clínica más importante, la EK puede afectar múltiples órganos y sistemas.

Actualmente es una enfermedad de prevalencia mundial, cuyo diagnóstico fundamentalmente sigue siendo clínico y el tratamiento oportuno conlleva a un mejor pronóstico de los pacientes. Se han expandido las facetas clínicas con las que se presenta la enfermedad, a través del tiempo nos ha mostrado que no en todos los casos el curso es benigno como en un inicio se pensaba, ya que pueden presentarse desde casos clásicos con buena respuesta a tratamiento, hasta casos severos resistentes a tratamiento convencional y con alto riesgo de secuelas coronarias.

En los 70 empezó a ser aparente que una proporción de los pacientes con síndrome linfonódulo mucocutáneo (1.7%), morían repentinamente de forma inesperada.[4] La muerte ocurría dos o tres semanas de iniciada la enfermedad y la mayoría de las veces resultado de una oclusión trombótica de una arteria coronaria, con ruptura de un aneurisma en menos de 15% de los pacientes.[5-7] Con el tratamiento oportuno se disminuye a menos de 5%

Correspondencia:

Dr. Marco Yamazaki-Nakashimada
Instituto Nacional de Pediatría
Insurgentes Sur, Núm. 3700-C. Insurgentes Cuicuilco Coyoacán. Ciudad de México
Tel.: (52) 551084-0900, Ext. 1337. Correo electrónico: yzki71@yahoo.com.mx

Fecha de recibido: octubre 13, 2015 Fecha de aceptado: diciembre 05, 2015

el riesgo de desarrollo de aneurismas coronarios en los pacientes afectados. Hoy en día la mortalidad de la enfermedad es menos de 1%.

En este artículo se presentan de forma general los diferentes aspectos clínicos de esta enfermedad, enfatizando sobre su diagnóstico y tratamiento. Para un conocimiento más a fondo de la enfermedad se recomienda un libro dedicado a esta enfermedad (editorial Editores Textos Mexicanos).

ETIOLOGÍA

A pesar de los avances de la fisiopatología de la EK, su etiología aún se desconoce. La hipótesis mayormente aceptada es que es una enfermedad causada por un agente o agentes infecciosos todavía desconocidos, con amplia distribución, o una entidad inmunológica de base que es disparada por una infección con liberación de citocinas proinflamatorias.[8] No hay duda de que la EK se encuentra mediada inmunológicamente. La lesión vascular se asocia con un infiltrado linfocítico y monocítico con activación endotelial. Una enorme variedad de agentes infecciosos han sido propuestos como disparadores de la enfermedad, incluyendo bacterias, hongos y virus. La aparición de la enfermedad en racimos, su naturaleza autolimitada, el hecho de que afecta predominantemente niños pequeños, su gran parecido con otras enfermedades exantemáticas de la infancia y su tendencia estacional, todos ellos han sido argumentos para apoyar el origen infeccioso de la enfermedad.

Es importante destacar que muchas veces pueden coexistir procesos infecciosos de otra naturaleza al unísono que la EK.[9] Una enorme variedad de agentes infecciosos se han propuesto como factores causales de la enfermedad, incluyendo virus (Epstein-Barr, parainfluenza, parvovirus B 19, herpesvirus tipo 6, coronavirus NL-63), bacterias *(Mycoplasma*, *Leptospira*, *Yersinia*, *Rickettsia*, *Chlamydia*, *propionibacteriumacnés)*, estafilococos y estreptococos, y hongos (modelo experimental murino en ratones).[10]

También se ha sugerido que la colonización por variantes de microbiota normal induce una desregulación en el sistema inmune de niños con un defecto genético preexistente en la maduración inmunológica, dando como resultado una reacción hiperinmune y el desarrollo de EK.[11]

Adicionalmente se ha estudiado el posible papel de la microbiota intestinal en la patogénesis de la EK. Kinumaki, *et al.*, recientemente a través de análisis metagenómico evaluaron la variación de la microbiota intestinal de 28 pacientes con EK. Este análisis basado en la clasificación por especie de bacterias reveló un número de lectura de secuenciación similar a especies de estreptococos *(Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pseudopneumoniae*, *oralis*, *gordonni* y *sanguinis)*, sugiriendo un posible vínculo de esta bacteria con la patogénesis de la EK.[12]

La presencia de superantígenos también se ha implicado en la etiopatogénesis.[13] La EK muestra características clínicas similares a la fiebre escarlatina y al síndrome de choque tóxico, ambas enfermedades causadas por bacterias productoras de toxinas, mismas que actúan como superantígenos. Esta teoría se basa en un estudio de pacientes con EK, donde se encontró una activación de linfocitos T CD4 y CD8 restringidos a regiones variables Vbeta 2 y Vbeta 8.[14]

Leung, *et al.* cultivaron bacterias de faringe, recto, axila e ingle de 16 pacientes con EK no tratada y controles. Aislaron bacterias productoras de toxinas en 13 de aquellos con EK y sólo en un paciente control.[15] Así, pues, un patógeno o factores del hospedero podrían modular el comportamiento de un antígeno de manera de que se comporte como superantígeno. Otro hallazgo interesante es en relación con las proteínas de choque térmico, las cuales están aumentadas en estados inflamatorios agudos, incluyendo la EK, y son capaces de alterar el comportamiento de los superantígenos y aumentar la respuesta inflamatoria; se piensa que la reactividad cruzada entre estas proteínas es la causa de los cambios clínicos observados en la cicatriz de BCG en los pacientes.[16]

Otros investigadores han revelado la presencia de células plasmáticas productoras de IgA y respuestas oligoclonales en tejidos arteriales de pacientes con EK, sugiriendo que estas respuestas son desencadenadas por un patógeno en mucosas como el tracto respiratorio.[17-20]

Los disparadores de probable etiología infecciosa en la EK precipitarían una cascada inflamatoria compleja e incompletamente entendida en un huésped susceptible. La inflamación sistémica inicial explicaría las características clínicas y de laboratorio observadas en los pacientes, y conllevan a la inflamación vascular que provoca el daño a los vasos y su posterior remodelación.

La base genética de susceptibilidad a padecer EK es muy clara y se basa en el hecho de la alta frecuencia observada en individuos japoneses (y en menor grado coreanos y taiwaneses), y la incidencia mayor en hermanos de pacientes afectados.[21,22]

Los factores genéticos definitivamente tienen una influencia no sólo en la presencia de susceptibilidad de la enfermedad sino también en la respuesta a tratamiento y el desarrollo de alteraciones coronarias.[23] La aplicación de estudios de asociación del genoma completo ha

identificado genes candidatos a susceptibilidad de EK. Los genes identificados al momento incluyen, por ejemplo, el gen BLK en el cromosoma 8p23-22 (que codifica para la proteína tirosina cinasa BLK, expresada en células B involucrado en las señales de transducción del receptor de células B). También polimorfismos de nucleótidos de un solo gen, en el gen de CD40 en cromosoma 20q12-q13.2 y en el gen FCGR2A en cromosoma 1, se han implicado en el incremento a susceptibilidad, sobre todo en poblaciones europeas.[24,25]

Otro punto interesante es que la susceptibilidad genética no explica por sí sola las variaciones estacionales en diversos países asociados con un incremento en los números de casos de la EK, ya que se han visto epidemias de la misma sobre todo en Japón, esto ha sugerido un probable agente etiológico elusivo, variante a través del tiempo.

En ese sentido recientemente se ha encontrado una asociación con la EK en países como Japón y Estados Unidos de América (EUA), con patrones de vientos troposféricos que transportan masas de aire desde el desierto de Asia Central, hacia esas regiones. Cuando las trayectorias de estos vientos cambian, el viento sopla desde el sureste oceánico hacia Japón y la incidencia de EK disminuye. En estas investigaciones sugieren entonces que vientos troposféricos del noroeste de China traerían el agente etiológico de la EK hacia Japón. En esta región de China hay una gran cantidad de cultivos de granos (maíz, arroz), razón por la cual se sugiere como causantes de la enfermedad toxinas bacterianas o fúngicas. El estudio de la microbiota de la tropósfera de Japón durante los picos de incidencia reveló una cantidad inusual de *Candida* en comparación con aerosoles.[26]

Así, pues, estos autores han postulado la hipótesis de un agente infeccioso aerolizado a través del viento, posiblemente un hongo o especies de *Candida*, como etiología de EK.

EPIDEMIOLOGÍA

La EK ha sido reportada en más de 60 países de todos los continentes, viéndose un incremento en su reconocimiento, sobre todo, en países subdesarrollados.[27] Es importante mencionar que existen limitaciones inherentes a los reportes epidemiológicos, ya que en muchos países sigue habiendo un subdiagnóstico de la enfermedad, principalmente de los casos incompletos o atípicos.

En nuestro país, al no ser una enfermedad de notificación obligatoria, los datos epidemiológicos exactos se desconocen. Los estudios epidemiológicos en los distintos países varían ampliamente, desde expedientes de hospitalización, hasta encuestas nacionales periódicas en países de notificación obligatoria. A pesar de ello, el contexto mundial es hacia el incremento de los casos registrados, esto en parte por el mejor entendimiento y diagnóstico de la enfermedad.

La mayoría de los reportes epidemiológicos describen la incidencia de la EK en casos presentados por cada 100,000 niños menores de cinco años de edad, por lo que también se afecta la tasa real de incidencia, ya que una proporción significativa de la EK se presenta en la etapa escolar.[28]

Como sabemos, las mayores tasas de incidencia de la EK se encuentran en países asiáticos. En Japón los datos epidemiológicos se basan en encuestas nacionales realizadas regularmente desde 1970. Al momento 22 encuestas nacionales se han realizado. En este país se han reportado tres picos epidémicos de la enfermedad (1972, 1982 y 1986), y aunque no se ha presentado nuevamente un pico epidémico, la tasa de incidencia se ha duplicado desde 1990 y continúa incrementando.[29] La incidencia actual en este país es de 265 casos por 100,000 niños menores de cinco años.[30] Corea reporta la segunda incidencia más alta a nivel mundial con 13.4 casos por 100,000 niños menores de cinco años.[31]

En Norteamérica, Europa, Australia y Nueva Zelanda, parece tener una incidencia actualmente más estable, variando desde Escandinavia con las tasas más bajas; Reino Unido y países europeos con incidencia moderada, y las tasas más altas en Canadá y EUA.[32]

En EUA se tiene una incidencia actual de entre 17.5 a 20.8 casos en 100,000 niños menores de cinco años.[29] En este país existe una clara variación étnica en las tasas de incidencia, teniendo la incidencia más alta en afroamericanos e isleños del Pacífico. Japoneses americanos que viven en Hawai tienen una incidencia similar a Japón (> 200/100,000), lo cual implica una contribución genética de susceptibilidad independiente del área geográfica.[33]

La mayoría de los países europeos reportan una incidencia de 16 casos en 100,000, niños menores de cinco años.[32]

Como ya se comentó, la EK también muestra una estacionalidad distinta entre los países. Japón reporta dos picos estacionales de mayor incidencia entre enero y julio, con un nadir en octubre.[29] Corea presenta picos similares en junio-julio y en diciembre-enero. En China la estacionalidad es más variable.[34] En EUA, Canadá y Europa es más común durante los meses de invierno.[28,29]

Una hipótesis reciente trata de explicar esta estacionalidad de la EK, y se basa en la observación de los patrones

de viento troposféricos desde el norte del Pacífico que correlaciona con la alza en la incidencia en los casos en Hawai, el sur de California y Japón.[26,35,36] En Chile se han reportado resultados similares de estos vientos troposféricos.[37]

Se hipotetiza que el desencadenante etiológico de la EK pudiera ser un agente transportado por estas corrientes de viento, originado en Asia Central. Las muestras de aire de estos vientos troposféricos contienen una alta densidad de esporas de *Candida albicans;* sin embargo, sigue siendo desconocido el significado exacto de esta relación.[26]

En los países latinoamericanos no se dispone de datos globales y los informes de EK son de estudios aislados. En el 2013 se estableció la Red de Enfermedad de Kawasaki en América Latina (REKAMLATINA) por el Dr. Ulloa y la Dra. Tremoulet, con la finalidad de establecer la epidemiología y los aspectos clínicos de esta enfermedad en Latinoamérica. En este proyecto participan numerosos centros hospitalarios de 15 países de Latinoamérica, incluyendo México, Guatemala, Honduras, El Salvador, Costa Rica, Panamá, Cuba, República Dominicana, Colombia, Ecuador, Perú, Brasil, Uruguay, Chile y Argentina, con más de 120 investigadores y más de 85 centros hospitalarios. Actualmente, a través de un estudio prospectivo multinacional y multicéntrico, se están documentando datos clínicos, de laboratorio y gabinete de la EK en Latinoamérica, que contribuirán, entre otros aspectos, al mejor entendimiento de la epidemiología de la enfermedad en nuestro país. Se esperan importantes conclusiones de este gran esfuerzo internacional.[38]

FISIOPATOLOGÍA

Los estudios histopatológicos iniciales de casos fatales de EK han propuesto un modelo secuencial de vasculopatía. Este modelo propone una etapa inicial de infiltración neutrofílica de las arterias coronarias que ocurre en la semana 1 a 2 de iniciada la enfermedad, seguido de un cambio en el infiltrado neutrofílico por células mononucleares, con una resolución de la inflamación dentro de los dos meses posteriores al inicio de la fiebre.

Este proceso inflamatorio se ha asociado a destrucción de fibras de elastina y colágeno y pérdida de la integridad estructural de la arteria coronaria afectada, produciendo aneurismas de los vasos, disrupción del flujo sanguíneo laminar y formación de trombos en la superficie luminal de la arteria lesionada.[4,7,39]

Estas características llegan a la resolución espontánea en la mayoría de los pacientes, dando el carácter de arteritis autolimitada con resolución de las alteraciones coronarias 1-2 años posteriores. Sin embargo, se ha sugerido que esta regresión aneurismática en pacientes con EK puede encontrarse asociada con una etapa inicial de adelgazamiento de la arteria coronaria y proliferación de células de músculo liso.[40]

Orenstein, *et al*. han hipotetizado tres procesos principales vinculados con la fisiopatología de la EK, en vez de un proceso secuencial patológico. Los tres procesos pueden iniciar desde las primeras dos semanas después de la fiebre, pero sólo el proceso de arteritis necrotizante parece ser autolimitado. Los otros dos procesos referidos son una arteritis subaguda crónica y una proliferación miofibroblástica luminal.[41]

La arteritis necrotizante iniciaría en la fase temprana de la EK, completándose en las primeras dos semanas del inicio de la fiebre, se caracteriza por un infiltrado neutrofílico en la pared arterial que puede resultar en necrosis progresiva del endotelio, media y adventicia de las arterias de mediano calibre y producir los aneurismas gigantes. Los procesos de vasculitis subaguda crónica y de proliferación miofibroblástica iniciarían después de las dos semanas de la fiebre, y podría afectar todos los vasos principalmente arterias de medio calibre, estos dos procesos pueden persistir años después. Los aneurismas fusiformes que preservan la media de la arteria son los que principalmente sufren proliferación miofibroblástica, mientras que los aneurismas gigantes saculares, en donde la media es destruida por la arteritis necrotizante, son más propensos a sufrir de estenosis que eventualmente se vuelve oclusiva, mientras que la arteria coronaria dilatada que preserva su porción de capa media es más propensa a sufrir proliferación miofibroblástica con o sin trombosis.[41]

Este modelo teórico explicaría en mayor detalle las distintas manifestaciones clínicas que pueden llegar a presentar los pacientes años después de padecer la enfermedad. Los eventos que desencadenan la persistencia de esta inflamación subaguda-crónica y la proliferación miofibroblástica propuesta se desconocen actualmente.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El diagnóstico de la EK se basa en los criterios clínicos descritos en 1967, por el Dr. Tomisaku Kawasaki.[1-3] No existe hasta la actualidad una prueba diagnóstica patognomónica, por lo que sigue siendo un diagnóstico totalmente clínico.

Con el avance en el entendimiento de esta entidad se ha observado una amplia gama de manifestaciones clínicas, desde formas clásicas hasta formas que revisten gran severidad como el síndrome de choque en EK y el síndrome de activación de macrófagos.

Existen pacientes quienes no cumplen los criterios clínicos clásicos en su totalidad, o bien, presentan algún hallazgo poco habitual o no característico. Es en este contexto la Asociación Americana de Corazón y la Academia Americana de Pediatría señalan: El término incompleto se prefiere utilizar en aquellos pacientes quienes no cumplen todos los criterios clínicos, y recomiendan el término atípico en aquellos pacientes que presenten algún problema no habitual, como daño renal, que generalmente no es visto en la EK.[1]

Los casos de EK incompletos son más comunes en los lactantes, en ellos los hallazgos de laboratorio son similares a las formas clásicas, por lo que son de gran utilidad para apoyar el diagnóstico (trombocitosis, transaminasas elevadas, proteína-C-reactiva elevada, etc.).

Criterios principales de la EK: en ausencia de un estándar de oro, el diagnóstico de EK se establece en presencia de seis principales síntomas:

- Fiebre persistente de cinco días o más de duración.
- Cambios en las extremidades. Fase inicial: edema / eritema de palmas y plantas (Figura 1). Fase de convalecencia: descamación ungueal.
- Exantema polimorfo.
- Conjuntivitis no supurativa bilateral.
- Cambios en cavidad oral y labios: enrojecimiento de labios, lengua en fresa, eritema difuso de mucosa oral y faríngea (Figura 2).
- Linfadenopatía cervical no purulenta > 1.5 cm (Figura 3).

En presencia de fiebre más cuatro de los cinco restantes criterios se realiza diagnóstico de EK clásica, excluyéndose otro diagnóstico. Sin embargo, pacientes con cuatro criterios principales se pueden diagnosticar con EK cuando existen dilataciones o aneurismas coronarios en ecocardiograma o angiografía.

El diagnóstico se basa en la presencia de fiebre de cinco o más días de duración, y cuatro de cinco del resto de los criterios específicos. En Japón el diagnóstico de enfermedad de Kawasaki se puede establecer incluso cuando la fiebre tenga una duración menor de cinco días.

En 1993 las guías de la Asociación Americana de Corazón sugirieron que el diagnóstico de EK puede realizarse en el día 4 de fiebre, en presencia de más de cuatro criterios principales, y es ampliamente aceptado que la enfermedad se puede diagnosticar sin necesidad de anormalidades coronarias.

Como se mencionó previamente, el espectro clínico de la EK se ha ampliado conforme avanza la experiencia para establecer su diagnóstico. En ese sentido, se han comunicado casos excepcionales de EK que cumplen con los hallazgos clínicos característicos, excepto la fiebre, por lo que se debe tener gran índice de sospecha de la enfermedad aún sin presencia de fiebre, ya que el diagnóstico puede pasar desapercibido con las complicaciones conocidas, principalmente las cardiovasculares.[42,43]

Existen otros datos clínicos que orientan hacia el diagnóstico sin ser considerados parte de los criterios mayores, así tenemos: irritabilidad, uveítis, meningitis aséptica, dolor abdominal, artralgias, artritis, elevación de enzimas hepáticas, hipoalbuminemia y falla cardiaca.[44,45]

Es de destacar que la experiencia clínica ha enseñado que ciertos datos, originalmente no descritos por el Dr. Kawasaki, son muy útiles y específicos de la enfermedad: eritema en el sitio de aplicación de la vacuna BCG (Figura 4) y el eritema perineal (Figura 5).[46]

En Japón, de 15,524 pacientes con EK que recibieron vacuna BCG, 49.9% presentaba eritema en el sitio de aplicación. Este dato clínico es de particular relevancia en nuestra población donde la aplicación de BCG se hace de manera rutinaria y podemos observar desde eritema del sitio hasta formación de costra y descamación.[47]

Otras manifestaciones importantes en la EK son a nivel gastrointestinal. Una situación a mencionar es la presencia de hidrops vesicular, que se presenta en 5 a 20% de los pacientes, generalmente visto en las primeras dos semanas de inicio de la enfermedad, la patogenia sigue siendo desconocida, siendo la vasculitis reactiva y la inflamación de la pared vesicular un posible mecanismo. Este hallazgo es importante tenerlo en mente en pacientes con dolor abdominal y EK.[46] También existen hallazgos atípicos de la enfermedad de Kawasaki (Tabla 1).

Resultado de un gran número de estudios epidemiológicos, la incidencia de casos incompletos o atípicos de la EK es de alrededor de 15 a 20%, sugiriendo que estos pacientes son un grupo de riesgo para el desarrollo de secuelas cardiacas más severas, sobre todo a nivel de aneurismas coronarios, este riesgo elevado se atribuye precisamente a un retraso en el diagnóstico y la instauración de tratamiento.

Lesiones vasculares extracoronarias

Al ser la EK una vasculitis sistémica puede afectar vasos sanguíneos predominantemente de mediano calibre en cualquier territorio. Los aneurismas arteriales sistémicos se han reportado en 2% de los pacientes, usualmente asociado a aneurismas coronarios.[48]

Figura 1. Edema de pies con eritema plantar.

Figura 2. Fisuras y eritema labial característicos de la enfermedad, obsérvese el rash.

Figura 3. Adenomegalia cervical, el menos frecuente de los datos clínicos.

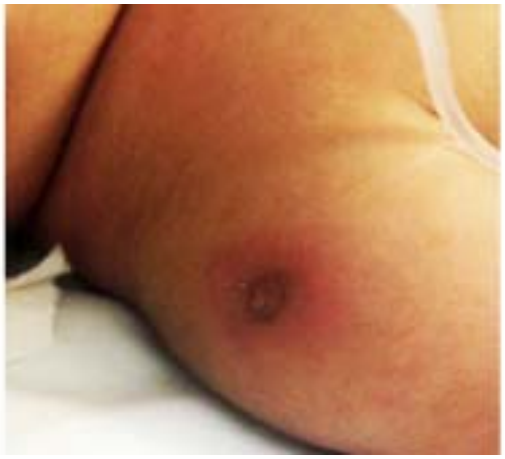

Figura 4. Eritema en el sitio de vacunación de BCG.

Figura 5. Eritema y descamación en región perineal, dato sugestivo de la enfermedad.

Hay afección a vasos extracoronarios a nivel de arterias aorta, cerebrales, subclavias, mesentéricas, iliacas, hepáticas y renales.[49,50]

En cuanto al involucro del sistema nervioso central podemos tener desde meningitis aséptica como la más frecuente de este tipo, hasta enfermedad cerebrovascular con infartos cerebrales, hematomas subdurales, parálisis facial y ataxia.[51] En cuanto a la presencia de aneurismas cerebrales existen poco casos reportados; sin embargo, estos pacientes revisten un grado de severidad que

Tabla 1. Hallazgos atípicos de la enfermedad de Kawasaki.

Sistema	Manifestación
Neurológicos	Meningitis aséptica con rigidez de nuca, parálisis VII par, pérdida. auditiva neurosensorial e infarto cerebral.
Renal	Piuria estéril, proteinuria, nefritis e insuficiencia renal.
Musculoesquelético	Artritis, gangrena.
Pulmonar	Derrame pleural, infiltrado pulmonar.
Gastrointestinal	Dolor abdominal, ictericia, hidrops vesicular, pancreatitis y pseudoobstrucción intestinal.
Genital	Vulvitis, uretritis y piuria estéril.
Oftalmológico	Uveítis anterior.

obliga a tener en cuenta esta posible complicación de la EK.[51-55]

Otro punto interesante lo constituyen aquellos pacientes que se presentan con características clínicas que se sobreponen a más de una vasculitis, como es el caso reportado de un femenino con datos de poliarteritis nodosa y EK, y otros casos reportados de presencia poco frecuente de púrpura de Henoch Schonlein y posteriormente EK.[56,57] Estos pacientes conllevan a un verdadero reto terapéutico, el cual debe estar dirigido de acuerdo con la severidad y persistencia de las manifestaciones clínicas.

Hallazgos de laboratorio

Como se comentó, los pacientes se presentan con datos de inflamación sistémica, por lo que los estudios de laboratorio están encaminados a demostrar esta situación.

- **Biometría hemática.** Los leucocitos totales se elevan de forma progresiva en los primeros 10 días, alcanzan un pico en los días 7 a 12, esta leucocitosis con neutrofilia se observa en aproximadamente 50% de los pacientes frecuentemente con una desviación a la izquierda y con presencia de granulaciones tóxicas. La cuenta plaquetaria se eleva en la segunda semana de la enfermedad (arriba de 450,000 en 50% de los pacientes), inclusive llegando a cifras de 1,000,000/mm^3. Frecuentemente se observa anemia normocítica normocrómica. Por otro lado, se ha determinado que la trombocitopenia, al estar presente, es un factor de riesgo para el desarrollo de aneurismas coronarios.[58]
- **Reactantes de fase aguda.** La proteína C reactiva (> 35 mg/L) se puede observar elevada en aproximadamente 80% de los casos, y la velocidad de sedimentación globular (> 60 mm/h) en 60%.
- **Pruebas de función hepática.** La elevación de enzimas hepáticas, así como cierto grado de hipoalbuminemia, se ha asociado a EK al igual que con cierto grado de severidad de la misma.
- **Examen general de orina.** Es posible encontrar piuria, frecuentemente de origen uretral, pudiendo ser negativa si se obtiene la orina mediante sonda.
- **Electrólitos séricos.** La hiponatremia (< 135 mEq/l) se asocia a un riesgo de desarrollar aneurismas coronarios. El desarrollo de hiponatremia en los pacientes con EK pudiese tener varios mecanismos. Los mediadores inflamatorios, incluyendo interleucina-1 y factor de necrosis tumoral, reducen la expresión y función del canal de sodio apical epitelial y la ATPasa de sodio potasio en la membrana basolateral de las células epiteliales renales, además de existir síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética. En pacientes con manifestaciones neurológicas, se ha realizado estudio de líquido cefalorraquídeo, en el cual podemos encontrar pleocitosis mononuclear sin hipoglucorraquia o proteinorraquia.

Como se ha mencionado, el diagnóstico de la EK se basa en la clínica; sin embargo, los estudios de laboratorio pueden orientar, sobre todo, en casos atípicos o incompletos. En conclusión, la elevación de la velocidad de sedimentación globular, la proteína-C-reactiva, la leucocitosis con neutrofilia, trombocitosis después del séptimo día de fiebre, piuria estéril, anemia, transaminasas elevadas, y la hipoalbuminemia apoyarían el diagnóstico de la EK.[59]

Complicaciones coronarias

Las manifestaciones cardiacas son uno de los hechos más importantes en la EK. Aproximadamente 15-25% de los niños no tratados desarrollan anomalías coronarias,[1] incluyendo dilatación difusa y formación de aneurismas. La dilatación coronaria puede detectarse a partir de los 7-10 días de iniciada la enfermedad, pero es entre la

tercera y cuarta semanas en que se detectan la mayoría de los aneurismas coronarios.

Se define arteria coronaria normal como la medida < 2 desviaciones estándar (DS) de un niño sano con similar superficie corporal. Ectasia coronaria se define como una medida > 2 DS de un niño sano con similar superficie corporal, con un diámetro máximo de 4 mm. Aneurisma coronario se define como una medida entre 4 a 8 mm de diámetro, y aneurisma gigante si mide más de 8 mm de diámetro.

La medición de la arteria coronaria por ecocardiografía al inicio del padecimiento ha mostrado guardar una relación importante para el pronóstico de lesión coronaria (score Z > 2.5 mm).

También se pueden encontrar datos como derrame pericárdico durante la primera semana de la enfermedad, insuficiencia tricuspídea y mitral, y hasta 60% de los pacientes presentan taquicardia con ritmo de galope y un 20% datos de insuficiencia cardiaca que varía en gravedad.[60]

Se recomienda realizar ecocardiograma en el momento del diagnóstico, ya que nos establece una línea de base para el seguimiento de estos pacientes.

En el seguimiento, hasta 50% de los pacientes con aneurismas < 8 mm presentan regresión después de uno a dos años del inicio del padecimiento, quienes no presentan regresión, pueden desarrollar estenosis hasta en 20% con riesgo de infarto agudo al miocardio, principal causa de muerte en EK.

Cambios vasculares escleróticos se observan frecuentemente en forma tardía en pacientes con antecedente de EK, inclusive en aquellos que no desarrollaron alteraciones coronarias en etapa aguda. Asimismo, la disfunción endotelial y factores de riesgo para el desarrollo de aterosclerosis como dislipidemia, disminución de la elasticidad vascular, estrés oxidativo, y citocinas proinflamatorias, son factores vistos en la EK. Por ello los pacientes con EK ameritan seguimiento cardiológico, generalmente basado en estadios de grupos de riesgo, de acuerdo con el grado de afección coronaria y de isquemia.[61,62]

Formas severas de la enfermedad

Dentro de las formas severas se encuentra el síndrome de choque en enfermedad de Kawasaki (SCEK).[63-67] A partir de su reconocimiento se ha podido estimar una frecuencia de 3 a 7% de todos los pacientes, y de manera constante se ha documentado que estos pacientes tienen mayor resistencia al tratamiento con gammaglobulina intravenosa (GGIV), por lo que es muy probable que desarrollen mayor compromiso coronario.[64-66] En estos pacientes precisamente un estado de choque es la manifestación clínica más importante, el cual puede estar asociado al mismo fenómeno de vasculitis sistémica, sin estar relacionado con la aplicación de GGIV. Este estado de choque en EK puede mimetizar un choque séptico o un síndrome de choque tóxico, sobre todo en sus formas incompletas o atípicas.

El SCEK empezó a referirse en 2008 en EUA, cuando se observó que pacientes con EK requerían apoyo hemodinámico y estancia en la Unidad de Terapia Intensiva (UTI) por un estado de choque.[64,65] El mecanismo fisiopatológico exacto se desconoce, siendo muy probablemente multifactorial. El estado proinflamatorio y los datos de coagulopatía de consumo sugieren una vasculitis más intensa con fragilidad capilar y disfunción miocárdica en estos pacientes.[66]

Kanegaye, *et al*. recopilaron prospectivamente datos de todos los pacientes con la enfermedad, durante un periodo de cuatro años en una única institución (2003-2007).[64] Definieron choque en la EK con base en los siguientes factores clínicos que ameritaran tratamiento mediante expansión de volumen y/o agentes vasoactivos o transferencia a la UTI: hipotensión sistólica para edad (recién nacido de 0 a 28 días, TA sistólica < 60 mmHg; lactantes de 1 a 12 meses, < 70 mmHg; niños de uno a 10 años de edad, < 70 + [edad x 2] mmHg; niños mayores de 10 años, < 90 mmHg), descenso en la presión sistólica > 20% de la basal para edad, o signos clínicos de perfusión insuficiente: taquicardia, prolongación de llenado capilar, disminución de los pulsos, oliguria, cambios en estado neurológico no atribuidos a otra causa). Estos investigadores identificaron un total de 187 pacientes con la patología; de ellos, 13 (7%) cursaron con SCEK.

Domínguez, *et al*. observaron pacientes con EK quienes ingresaban a la UTI debido a un estado de choque, presuntamente con diagnóstico de choque tóxico o choque séptico y que posteriormente fueron diagnosticados con EK.[65] A causa de estas observaciones llevaron a cabo un estudio de casos y controles para comparar las manifestaciones clínicas y el curso de pacientes con EK que ameritaron cuidados intensivos y de pacientes con EK sin admisión a esa área. De 1995 a 2007 identificaron un total de 423 pacientes; de ellos, 14 (3.3%) fueron admitidos a UTI. La mayoría de los pacientes era del sexo femenino, tuvieron niveles más altos de proteína C reactiva y bandas, niveles más bajos de albúmina y plaquetas.

De los reportes actuales se resumen las siguientes características en común: los pacientes con SCEK y admisión a UTI fueron en su mayoría del sexo femenino, presentaron datos de laboratorio compatibles con mayor

inflamación confirmada por mayor cantidad de bandas, menores cifras plaquetarias, niveles más altos de proteína C reactiva y menores niveles de albúmina. Estos sujetos tuvieron mayor resistencia a la GGIV y mayor índice de alteraciones coronarias, lo que conlleva a mayor gravedad de la enfermedad.

El último estudio reportado al respecto por Lyn, *et al.*, refirió que la presencia de anemia, trombocitosis y alteraciones en ecocardiograma (como valvulitis o lesiones coronarias), son características clínicas útiles en distinguir entre SCEK y síndrome de choque tóxico.[68]

En nuestra población se estudió esta faceta de la EK, a través de un estudio retrospectivo durante 12 años. Se obtuvo un total de 214 registros de EK; de éstos, 11 (5%) cumplieron la definición de SCEK. En el momento de su ingreso, siete (64%) de ellos tenían una presentación incompleta de la enfermedad, en comparación con 29% en el grupo sin choque. De los pacientes con choque, 20% (tres pacientes) desarrolló aneurismas coronarios gigantes y 0% del grupo sin choque. La resistencia al tratamiento con GGIV fue de 60% en el grupo de choque y de 12% en pacientes sin inestabilidad hemodinámica. De manera importante se observó que en la fase aguda de la enfermedad las manifestaciones gastrointestinales estuvieron presentes en 91% de los pacientes con síndrome de choque, en comparación con 30% en el grupo sin choque. Como conclusión, los pacientes con síndrome de choque en EK tienen mayor gravedad, confirmada por la resistencia a GGIV y complicaciones coronarias más graves.[66]

Otra de las formas severas de la EK es aquella que precede, coincide o se presenta posterior a un síndrome hemofagocítico, el cual se caracteriza por una proliferación y activación descontrolada histiocítica, y criterios clínicos diagnósticos. Existe una gran sobreposición de síntoma clínicos entre EK y síndrome de activación de macrófagos, por lo que se debe prestar atención a pacientes que en contexto de EK sumen datos clínicos de linfohistiocitosis hemofagocítica (esplenomegalia, hipertrigliceridemia, hipofibrinogenemia).[69-74]

El tratamiento de las formas severas en la UTI no difiere en cuanto al manejo convencional de la EK, aunado a medidas terapéuticas propias de las manifestaciones que se presenten.

TRATAMIENTO

En pacientes con EK que no reciben tratamiento las complicaciones coronarias se presentan hasta en 25% de los casos.[1,75]

El tratamiento convencional en la etapa aguda de la enfermedad es la combinación de ácido acetil salicílico (AAS) y GGIV (2 g/kg/dosis), demostrado desde los finales de los 80 la eficacia de este tratamiento en reducir los síntomas de inflamación y en prevenir el desarrollo de alteraciones coronarias.[76] Se ha demostrado que una única dosis de GGIV (2 g/kg) mas AAS, es superior a dosis diarias de GGIV (400 mg/kg), en cuanto a prevención de alteraciones coronarias y normalización de marcadores inflamatorios.[77-78] El AAS a dosis alta tiene efecto antiinflamatorio (60-80 mg/kg/d) y a bajas dosis tiene efecto antiagregante plaquetario (3-5 mg/kg/d); sin embargo, su uso no parece tener ningún efecto a nivel de la prevención de aneurismas coronarios; es decir, la presencia de alteraciones coronarias es inversamente proporcional al empleo GGIV, pero es independiente de la dosis de AAS (EUA 80-100 mgk/kg; Japón 30-50 mg/kg).[79]

El mecanismo exacto de acción de la GGIV en EK se desconoce. Sin embargo, parece estar relacionada con su efecto antiinflamatorio directo y su actividad específica antigénica. El clopidrogel puede ser un sustituto potencial (dosis máxima 1 mg/kg/d hasta 75 mg/día) en niños con alergia al AAS o con varicela o influenza concomitante con riesgo de desarrollar síndrome de Reye, o pacientes con predisposición a anemia hemolítica por deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa. El AAS debe ser continuado por 6-8 semanas con seguimiento cardiológico estrecho, dependiendo de afección coronaria o no, se determina su continuación o suspensión. En caso de detectarse aneurismas gigantes se recomienda warfarina.

El uso de corticoesteroides en EK ha sido motivo de estudio en los últimos años.[80] Un punto a discutir son aquellos pacientes en quienes se detectan factores de riesgo para aneurismas coronarios; es decir, aquellos pacientes clasificados como de alto riesgo basados en criterios predictivos que se han establecido para la enfermedad; en estos casos se recomienda que deben recibir un tratamiento más agresivo.[80] Estudios actuales sugieren que pulsos de esteroide junto con la GGIV disminuye la posibilidad de desarrollar aneurismas coronarios y recurrir a terapéuticas de tercera línea.[81]

El estudio RAISE realizado en Japón involucró a 248 pacientes en un estudio prospectivo aleatorizado y ciego, basado en el score de Kobashi se incluyeron pacientes con riesgo alto a no responder a tratamiento convencional y por ende a mayor desarrollo de alteración coronaria.[82] Un grupo recibió tratamiento convencional y otro grupo recibió GGIV, AAS y esteroide (metilprednisolona 2 mg kg por cinco días) con disminución progresiva en 15 días. En el grupo que recibió esteroide, 3% desarrolló anorma-

lidades de las arterias coronarias comparado con 23% del grupo sin esteroide ($p < 0.0001$) a la semana 1-2 de la enfermedad; asimismo, los diámetros del score Z fueron menores, la fiebre remitió en menor tiempo, y menor número de pacientes requirió retratamiento en el grupo de esteroide ($p < 0.0001$). Otros estudios que utilizan esteroide intravenoso aunado a GGIV y AAS en pacientes con alto riesgo de refractariedad o desarrollo de alteración coronaria, basados en distintos score han demostrado la utilidad en disminución de parámetros inflamatorios y menor falla a tratamiento.[83,84] Sin embargo, el principal problema que presentan estos estudios es que no han podido ser equiparables con otros grupos étnicos, en cuanto al uso de escalas de predicción de pacientes de alto riesgo.

Los pacientes con EK que no responden a la primera infusión de GGIV presentan mayor riesgo de alteraciones coronarias.[1] La falla a tratamiento se define como la persistencia o recrudescencia de fiebre después de 36 h de completar la infusión de GGIV. La mayoría de los expertos recomiendan un retratamiento con GGIV (2 g/kg). El uso de pulsos de metilprednisolona está totalmente aceptado. El uso de esteroide sistémico parece disminuir el tiempo de fiebre de los pacientes comparado con una segunda dosis de GGIV.[13,85]

Newburger, *et al*., a través de un estudio controlado aleatorizado, encontraron un mínimo beneficio al asociar un pulso de metilprednisolona a la terapéutica estándar en pacientes con EK de inicio; sin embargo, en un subgrupo de pacientes que no respondieron a tratamiento convencional y requirieron retratamiento, la adición de esteroide fue beneficiosa.[86]

El 2 a 4% de pacientes que no responden a una segunda dosis de GGIV se consideran resistentes a GGIV y con enfermedad refractaria. Una tercera dosis de GGIV, pulso de metilprednisolona (30 mg/kg/día) e infliximab (5 mg/kg) son opciones terapéuticas empleadas.

Otras opciones terapéuticas en casos refractarios incluyen el uso de plasmaféresis,[87] inmunosupresores como metotrexate y ciclosporina[88,89] y empleo de monoclonales (infliximab, etanercept, anakinra).[90-94] El infliximab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el TNF-alfa y ha sido efectivo en el manejo de pacientes con EK refractaria; también ha sido utilizado como terapéutica inicial en pacientes considerados de alto riesgo para el empleo de GGIV.[94] En los casos de refractariedad y severidad se recomienda solicitar valoración por un experto en la enfermedad.

CONCLUSIONES

A 50 años de su descripción, la enfermedad de Kawasaki es un pacedimiento que cada vez se reconoce con mayor frecuencia en la población de niños mexicanos. Como se mencionó, no es una enfermedad ni exótica ni rara en nuestro país. REDKAMLATINA representa un gran esfuerzo internacional con la finalidad de evaluar qué está ocurriendo en Latinoamérica incluyendo a nuestro país. Con el tiempo se han descrito diferentes presentaciones clínicas que en algún momento pudiesen desorientar al clínico, por lo que su conocimiento es esencial para su reconocimiento oportuno. La etiología sigue siendo motivo de investigación intensa alrededor del mundo. La GGIV sigue siendo el pilar en el tratamiento de esta enfermedad. Hoy tenemos muchas respuestas, pero todavía más preguntas.

REFERENCIAS

1. Kawasaki T. Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children [Japanese]. *Arerugi* 1967; 16: 178-222.
2. 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.
3. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, Shulman ST, et al. Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease; Council on Cardiovascular Disease in the Young; American Heart Association; American Academy of Pediatrics. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease.*Circulation* 2004; 110: 2747-71.
4. Amano S, Hazama F, Hamashima Y. Pathology of Kawasaki disease: I. Pathology and morphogenesis of the vascular changes. *Jpn Circ J* 1979; 43: 633-43.
5. Yanagisawa M, Kobayashi N, Matsuya S. Myocardial infarction due to coronary thromboarteritis, following acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome (MLNS) in an infant. *Pediatrics* 1974; 54: 277-80.
6. Kato H, Koike S, Yamamoto M, Ito Y, Yano E. Coronary aneurysms in infants and young children with acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome. *J Pediatr* 1975; 86: 892-8.
7. Amano S, Hazama F, Hamashima Y. Pathology of Kawasaki disease: II. Distribution and incidence of the vascular lesions. *Jpn Circ J* 1979; 43: 741-8.
8. Son MB, Newburger JW. Kawasaki disease. *Pediatr Rev* 2013; 34:151-62.
9. Yamazaki Nakashimada MA. Enfermedad de Kawasaki. En: Berrón R. Enfermedades autoinmunitarias en niños. 1a. Ed. México, D.F.: Editorial Alfil; 2007, p. 151-60.
10. Yamazaki-Nakashimada MA, Gámez González LB. Enfermedad de Kawasaki.Cap. Etiopatogenesis, Editorial Textos Mexicanos; 2015, p. 49-62.
11. Lee KY, Han JW, Lee JS. Kawasaki disease may be a hyperimmune reaction of genetically susceptible children to va-

riants of normal enviromental flora. *Med hypotheses* 2008; 69: 642-51.
12. Kinumaki A, Sekizuka T, Hamada H, Kato K, Yamashita A, Kuroda M. Characterization of the gut microbiota of Kawasaki disease patients by metogenimoc analysis. *Front Microbiol* 2015; 6: 824.
13. Shulman ST, Rowley AH. Kawasaki disease: insights into pathogenesis and approaches to treatment. *Nat Rev Rheumatol* 2015; 11(8): 475-82.
14. Brogan PA, Shah V, Clarke LA, Dillon MJ, Klein N. T cell activation profiles in Kawasaki syndrome. *Clin Exp Immunol* 2008; 151: 267-74.
15. Leung DY, Meissner HC, Fulton DR, Murray DL, Kotzin BL, Schlievert PM. Toxic shock syndrome toxin-secreting Staphylococcus aureus in Kawasaki syndrome. *Lancet* 1993; 342: 1385-8.
16. Burgner D, Harnden A. Kawasaki disease what is the epidemiology telling us about the etiology? *Int J Infect Dis* 2005; 9: 185-94.
17. 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: 5946-55.
18. Rowley AH, Shulman ST, Garcia FL, Guzman-Cottrill JA, Miura M, Lee HL, Baker SC. Cloning the arterial IgA antibody response during acute Kawasaki disease. *J Immunol* 2005; 175: 8386-91.
19. Rowley AH, Shulman ST, Mask CA, Finn LS, Terai M, Baker SC, Galliani 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: 1183-91.
20. 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: 1334-43.
21. Fujita Y, Nakamura Y, Sakata K, Hara N, Kobayashi M, Nagai M, Yanagawa H, et al. Kawasaki disease in families. *Pediatrics* 1989; 84: 666-9.
22. Uehara R, Yashiro M, Nakamura Y, Yanagawa H. Kawasaki disease in parents and children. *Acta Paediatr* 2003; 92: 694-97
23. Rowley AH. Kawasaki disease: novel insights into etiology and genetic susceptibility. *Annu Rev Med* 2011; 62: 69-77.
24. Onouchi Y, Ozaki K, Burns JC, Shimizu C, Terai M, Hamada H, Honda T, et al. A genome-wide association study identifies three new risk loci for Kawasaki disease. *Nat Genet* 2012; 44: 517-21.
25. Lee YC, Kuo HC, Chang JS, Chang LY, Huang LM, Chen MR, Liang CD, et al. Two new susceptibility loci for Kawasaki disease identified through genome wide association analysis. *Nat Genet* 2012; 44: 522-5.
26. Rodó X, Curcoll R, Robinson M, Ballester J, Burns JC, Cayan DR, Lipkin WI, et al. Tropospheric winds from northeastern China carry the etiologic agent of Kawasaki disease from its source to Japan. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111: 7952-7.
27. Singh S, Newburger JW, Kuijpers T, Burgner D. Management of Kawasaki Disease in resource limited settings. *Pediatr Infect Dis J* 2015; 34: 94-6.
28. Saundankar J, Yim D, Itotoh B, Payne R, Maslin K, Jape G, Ramsay J, et al. The epidemiology and clinical features of Kawasaki disease in Australia. *Pediatrics* 2014; 133: e1009-e1014.
29. Uehara R, Belay ED. Epidemiology of Kawasaki Disease in Asia, Europe, and the United States. *J Epidemiol* 2012; 22: 79-85.
30. Makino N, Nakamura Y, Yashiro M, Ae R, Tsuboi S, Aoyama Y, Kojo T, et al. Descriptive Epidemiology of Kawasaki Disease in Japan, 2011–2012: From the Results of the 22nd Nationwide Survey. *J Epidemiol* 2015; 25: 239-45.
31. Kim GB, Han JW, Park YW, Song MS, Hong YM, Cha SH, Kim DS, et al. Epidemiologic features of Kawasaki disease in South Korea: data from nationwide survey, 2009-2011. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33: 24-7.
32. Singh S, Vignesh P, Burgner D. The epidemiology of Kawasaki disease: a global update. *Arch Dis Child* 2015; 100: 1084-8.
33. Holman RC, Christensen KY, Belay ED, Steiner CA, Effler PV, Miyamura J, Forbes S, et al. Racial/ethnic differences in the incidence of Kawasaki syndrome among children in Hawaii. *Hawaii Med J* 2010; 69: 194-7.
34. Park YW, Han JW, Hong YM, Ma JS, Cha SH, Kwon TC, Lee SB, et al. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Korea, 2006-2008. *Pediatr Int* 2011; 53: 36-9.
35. Rodó X, Ballester J, Cayan D, Melish ME, Nakamura Y, Uehara R, Burns JC. Association of Kawasaki disease disease with tropospheric wind patterns. *Sci Rep* 2011; 1: 152.
36. Burns JC, Herzog L, Fabri O, Tremoulet AH, Rodó X, Uehara R, Burgner D. Seasonality of Kawasaki Disease: A Global Perspective. *PLoS One* 2013; 8(9): e74529.
37. Jorquera H, Borzutzky A, Hoyos-Bachiloglu R, García A. Association of Kawasaki disease with tropospheric winds in Central Chile: is wind-borne desert dust a risk factor? *Environ Int* 2015; 78: 32-8.
38. González-Mata A, Ulloa-Gutiérrez R, Brea J, Soza G, Tremoulet AH. Origin and importance of the Latin American Kawasaki Disease Network (REKAMLATINA). *Rev Chilena Infectol* 2013; 30: 402-4.
39. Fujiwara H, Hamashima Y. Pathology of the heart in Kawasaki disease. *Pediatrics* 1978; 61: 100-7.
40. Sasaguri Y, Kato H. Regression of aneurysms in Kawasaki disease: a pathological study. *J Pediatr* 1982;100: 225-31.
41. Orenstein JM, Shulman ST, Fox LM, Baker SC, Takahashi M, Bhatti TR, Russo PA, et al. Three linked vasculopathic processes characterize Kawasaki disease: a light and transmission electron microscopic study. *PLoS ONE* 2012; 7: e38998
42. Saltigeral SP, Garrido GLM, Camacho RL, Soto AK, Yamazaki NMA. Enfermedad de Kawasaki. ¿La fiebre debe ser un criterio obligatorio? *Rev Alerg Mex* 2008; 55: 176-9.
43. Rodríguez-Lozano AL, Rivas-Larrauri FE, Hernández-Bautistan VM, Yamazaki-Nakashimada MA. Fever is not always present in Kawasaki disease. *Rheumatol Int* 2012; 32(9): 2953-4.
44. Kuo HC, Yang KD, Chang WC, Ger LP, Hsieh KS. Kawasaki disease: An update on diagnosis and treatment. *Pediatr Neonatol* 2012; 53: 4-11.
45. Burns JC, Glode MP. Kawasaki syndrome. *Lancet* 2004; 364: 533e44.
46. Gámez González LB, Yamazaki Nakashimada MA. Enfermedad de Kawasaki ¿Una enfermedad exótica y rara? *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas* 2012; 21: 22-35.
47. García Pavón S, Staines Boone T, Hernández Bautista V, Yamazaki Nakashimada MA. Reactivation of the scar of BCG vaccination in Kawasaki Disease: clinical case and literature review. *Rev Alerg Mex* 2006; 53: 76-8.
48. Cura MA, Haskal ZJ, Weintraub J, Benvenisty A. SIR 2004 film panel case: systemic artery aneurysms in Kawasaki disease. *J Vasc Interv Radiol* 2004; 15: 1009-11.
49. Yacoe ME, Dake MD. Development and resolution of systemic and coronary artery aneurysms in Kawasaki disease. *AJR* 1992; 159: 708-10.
50. Pires A, Sousa G, Castela E. Coronary and systemic aneurysms in an infant with Kawasaki. *Pediatr Cardiol* 2009; 30: 568-9.
51. Suda K, Matsumura M, Ohta S. Kawasaki disease complicated by cerebral infarction. *Cardiol Young* 2003; 13: 103-5.
52. Fujiwara S, Yamano T, Hattori M, Fujiseki Y, Shimada M. Asymptomatic cerebral infarction in Kawasaki disease. *Pediatr Neurol* 1992; 8: 235-6.

53. Yamazaki-Nakashimada MA, Rivas-Larrauri F, Alcántara-Salinas A, Hernández-Bautista V, Rodríguez-Lozano AL. Brain hemorrhage in a patient with Kawasaki disease. *Rev Alerg Mex* 2013; 60: 38-40.
54. Tanaka S, Sagiuchi T, Kobayashi I. Ruptured pediatric posterior cerebral artery aneurysm 9 years after the onset of Kawasaki disease: a case report. *Childs Nerv Syst* 2007; 23: 701-6.
55. Ahn JH, Phi JH, Kang HS, Wang KC, Cho BK, Lee JY, Kim GB, et al.A ruptured middle cerebral artery aneurysm in a 13-month-old boy with Kawasaki disease.Case report.*J Neurosurg Pediatr* 2010; 6: 150-3.
56. Yamazaki-Nakashimada MA, Espinosa-Lopez M, Hernandez-Bautista V, Espinosa-Padilla S, Espinosa-Rosales F. Catastrophic Kawasaki disease or juvenile Polyarteritis nodosa? *Semin Arthritis Rheum* 2006; 35: 349-54.
57. Gámez-González LB, Rodríguez-Lozano A, Rivas-Larrauri F, Yamazaki-Nakashimada M, Kawasaki A. Disease and Henoch-Schönlein Purpura: Frequent Vasculitis in an Infrequent Association. *Rev Alerg Mex* 2012; 59: 37-40.
58. Yim D, Curtis N, Cheung M, Burgner D. An update on Kawasaki disease II: Clinical features, diagnosis, treatment and outcomes. *J Paediatr Child Health* 2013; 49: 614-23.
59. Rowley AH. Incomplete (atypical) Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21(6): 563-5.
60. Rowler A. Pediatric vasculitis, an a Clinician pearls and myths in Rheumatology.Springer.Nueva York: Edit Stone; 2009, p. 211-8.
61. Bajolle F, Laux D. Kawasaki Disease: what you need to know.*Arch Pediatr* 2012; 19: 1264-8.
62. Freeman AF, Shulman ST. Kawasaki disease: Summary of the American Heart Association Guidelines. *Am Fam Physician* 2006; 74: 1141-8.
63. Thabet F, Bafaqih H, Al-Mohaimeed S, Al-Hilali M, Al-Sewairi W, Chehab M. Shock: an unusual presentation of Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 2011; 170: 941-3.
64. Kanegaye JT, Wilder MS, Molkara D, Frazer JR, Pancheri J, Tremoulet AH, Watson VE, et al. Recognition of a Kawasaki disease shock syndrome. *Pediatrics* 2009; 123; 783-9.
65. Dominguez SR, Friedman K, Seewald R, Anderson MS, Willis L, Glode MP. Kawasaki disease in a pediatric intensive care unit: A Case-control study. *Pediatrics* 2008; 122: 786-90.
66. Gámez-González LB, Murata C, Muñoz-Ramírez M, Yamazaki-Nakashimada M. Clinical manifestations associated with Kawasaki disease shock syndrome in Mexican children. *Eur J Pediatr* 2013; 172: 337-42.
67. Camacho-Lovillo MS, Melón M, Moreno MD, Ardanuy AV, Neth O. Kawasaki Disease Shock Syndrome (KDSS) Presentation of 3 children and Review of the Literature. *Klin Padiatr* 2015; 227: 355-7.
68. Lin YJ, Cheng MC, Lo MH, Chien SJ.Early differentiation of Kawasaki Disease Shock Syndrome in a Pediatric Intensive Care Unit.*Pediatr Infect Dis J* 2015; 34: 1163-7.
69. Latino GA, Manlhiot C, Yeung RS, Chahal N, McCrindle BW. Macrophage activation syndrome in the acute phase of Kawasaki disease.*J Pediatr Hematol Oncol* 2010; 32: 527-31.
70. Palazzi DL, McClain KL, Kaplan SL. Hemophagocytic syndrome after Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 663-6.
71. al-Eid W, al-Jefri A, Bahabri S, al-Mayouf S. Hemophagocytosis complicating Kawasaki disease. *Pediatr Hematol Oncol* 2000; 17: 323-9.
72. Suresh N, Sankar J. Macrophage activation syndrome: a rare complication of incomplete Kawasaki disease. *Ann Trop Paediatr* 2010; 30: 61-4.
73. Chen Y, Shang S, Zhang C, Liu T, Yang Z, Tang Y. Hemophagocytic lymphohistiocytosis at initiation of kawasaki disease and their differential diagnosis. *Pediatr Hematol Oncol* 2010; 27: 244-9.
74. Muise A, Tallett SE, Silverman ED. Are children with Kawasaki disease and prolonged fever at risk for macrophage activation syndrome? *Pediatrics* 2003; 112: e495.
75. JCS Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and management of cardiovascular sequelae in Kawasaki disease (JCS 2013). Digest version. *Circ J* 2014; 78: 2521-62.
76. Newburger JW, Takahashi M, Burns JC, Beiser AS, Chung KJ, Duffy CE, Glode MP, et al. The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gammaglobulin. *N Engl J Med* 1986; 315: 341-7.
77. Newburger JW, Takahashi M, Beiser AS, Burns JC, Bastian J, Chung KJ, Colan SD, et al. A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome. *N Engl J Med* 1991; 324: 1633-9.
78. Furusho K, Kamiya T, Nakano H, Kiyosawa N, Shinomiya K, Hayashidera T, Tamura T, et al. High-dose intravenous gammaglobulin for Kawasaki disease. *Lancet* 1984; 2: 1055-8.
79. Terai M, Shulman ST. Prevalence of coronary artery abnormalities in Kawasaki disease is highly dependent on gamma globulin dose but independent of salicylate dose. *J Pediatr* 1997; 131: 888-93.
80. Yamazaki NM, Hernaìndez BV, Espinosa PS, Espinosa RF. Corticoesteroides en la enfermedad de Kawasaki. Carta al Editor. *Acta Pediatr Mex* 2006; 27: 165-6.
81. Son MB, Newburger JW. Management of Kawasaki disease: corticosteroids revisited. *Lancet* 2012; 379: 1571-2.
82. Kobayashi T, Saji T, Otani T, Takeuchi K, Nakamura T, Arakawa H, Kato T, et al. Efficacy of immunoglobulin plus prednisolone for prevention of coronary artery abnormalities in severe Kawasaki disease (RAISE study): a randomised, open-label, blinded-endpoints trial. *Lancet* 2012; 379: 1613-20.
83. Ogata S, Ogihara Y, Honda T, Kon S, Akiyama K, Ishii M. Corticosteroid pulse combination therapy for refractory Kawasaki disease: a randomized trial. *Pediatrics* 2012; 129: e17-e23.
84. Inoue Y, Okada Y, Shinohara M, Kobayashi T, Kobayashi T, Tomomasa T, Takeuchi K, et al. A multicenter prospective randomized trial of corticosteroids in primary therapy for Kawasaki disease: clinical course and coronary artery outcome. *J Pediatr* 2006; 149: 336-41.
85. Yang X, Liu G, Huang Y, Chen S, Du J, Jin H.A meta-analysis of re-treatment for intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *Cardiol Young* 2015; 25: 1182-90.
86. Newburger JW, Sleeper LA, McCrindle BW, Minich LL, Gersony W, Vetter VL, Atz AM, et al. Randomized trial of pulsed corticosteroid therapy for primary treatment of Kawasaki disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 663-75.
87. Hokosaki T, Mori M, Nishizawa T, Nakamura T, Imagawa T, Iwamoto M, Yokota S. Long-term efficacy of plasma exchange treatment for refractory Kawasaki disease. *Pediatr Int* 2012; 54: 99-103.
88. Lee TJ, Kim KH, Chun JK, Kim DS.Low-dose methotrexate therapy for intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *Yonsei Med J* 2008; 49: 714-8.
89. Tremoulet AH, Pancoast P, Franco A, Bujold M, Shimizu C, Onouchi Y, Tamamoto A, et al. Calcineurin inhibitor treatment of intravenous immunoglobulin resistant Kawasaki disease. *J Pediatr* 2012; 161: 506-12.

90. Son MB, Gauvreau K, Burns JC, Corinaldesi E, Tremoulet AH, Watson VE, Baker A, et al. Infliximab for intravenous immunoglobulin resistance in Kawasaki disease: a retrospective study. *J Pediatr* 2011; 158: 644-9.
91. Choueiter NF, Olson AK, Shen DD, Portman MA. Prospective open-label trial of etanercept as adjunctive therapy for Kawasaki disease. *J Pediatr* 2010; 157: 960-6.
92. Portman MA, Olson A, Soriano B, Dahdah N, Williams R, Kirkpatrick E. Etanercept as adjunctive treatment for acute Kawasaki disease: Study design and rationale. *Am Heart J* 2011; 161: 494-9.
93. Shafferman A, Birmingham JD, Cron RQ. High dose anakinra for treatment of severe neonatal Kawasaki disease: a case report. *Pediatr Rheumatol Online J* 2014; 12: 26.
94. Shirley DA, Stephens I. Primary treatment of incomplete Kawasaki disease with infliximab and methylprednisolone in a patient with a contraindication to intravenous immune globulin. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29: 978-9.