

Enfermedad de Kawasaki: consenso interdisciplinario e intersociedades (guía práctica clínica)

Kawasaki disease: interdisciplinary and intersocieties consensus (clinical guidelines)

Sociedad Argentina de Pediatría y Sociedad Argentina de Cardiología***

Coordinadores generales: *Dr. Héctor Abate,* Dra. Silvia Meiorin* y Dra. Amalia Elizari***

Coordinadores técnicos: *Dra. Carlota Russ* y Dr. Mariano Falconi***

Elaboración del documento: *Comité de Cardiología:* Dr. Francisco Comas, Dr. Adrián Collia, Dra. Claudia Cook, Dr. José Moltedo.*

Comité de Dermatología: Dra. Rosana Flores, Dra. Carla Castro, Dra. Ana Giachetti, Dra. Fernanda Greco.*

Comité de Hematología: Dra. Myriam Attie, Dra. Wanda Goldman, Dra. Marcela Gutiérrez, Dra. Elizabeth Hiramatsu, Dra. María Daniela Morel.*

Comité de Infectología: Dra. Miriam Bruno, Dra. Gabriela Ensinck, Dr. Pablo Melonari, Dra. Charlotte Russ, Dr. Héctor Abate.*

Comité de Medicina Interna: Dr. Agustín Shaieb, Dr. Néstor Abramovich, Dr. Leonardo De Lillo, Dra. Gabriela Gandolfi, Dra. Soledad Kadi, Dra. Vanesa Zaslavsky, Dra. Claudia Sosa, Dr. Andrés Villa de Villafañe, Dra. Rosa Mabel Villasboas.*

Comité de Diagnóstico por Imágenes: Dra. María Fernanda Mateos, Dra. Raquel Buttiero, Dr. Fernando Gentile.*

Comité de Pediatría Ambulatoria: Dra. Vanina Stier, Dra. Marta Chorny, Dra. Lidia González, Dra. Carolina Marotta.*

Grupo de Trabajo de Inmunología: Dr. Héctor Díaz, Dr. Claudio Cantisano.*

Grupo de Trabajo de Reumatología: Dra. Susana Galindo, Dra. María Laura Barzola, Dra. María de los Ángeles Cocucci, Dra. Mariana Fabi, Dra. Lucila Ferrari, Dra. Silvia Meiorin.*

*Área de Consensos y Normas:** Dr. Mariano Falconi, Dr. Sebastián Peralta.*

*Comité de Cardiología Infantil:** Dra. Ana Schroh, Dra. Ana de Dios, Dr. Christian Kreuzer.*

*Comité de Cardiología Clínica:** Dra. Ana Schroh, Dra. Amalia Elizari, Dra. María Cecilia López.*

*Comité de Ecocardiografía:** Dr. Mariano Falconi, Dra. María Cecilia López, Dr. Juan Bengier, Dr. Luciano Lucas.*

*Comité de Medicina Nuclear:** Dr. Alfonso Dos Santos Beheran, Dra. Natalia G. Aramayo.*

*Comité de Tomografía y Resonancia Magnética:** Dr. Alejandro Deviggiano, Dra. María José Bosaleh, Dra. Macarena de Zan.*

*Comité de Aterosclerosis y Trombosis:** Dr. Darío Igolnikof, Dr. Gerardo Elikir.*

Correspondencia:
Dr. Héctor Abate,
hjabate@gmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

ENFERMEDAD DE KAWASAKI: CONSENSO INTERDISCIPLINARIO E INTERSOCIEDADES (GUÍA PRÁCTICA CLÍNICA)

RESUMEN

La enfermedad de Kawasaki es una vasculitis sistémica de la infancia, que representa la causa más común de enfermedad cardíaca adquirida en los países industrializados, con riesgo de desarrollo de aneurismas de arterias coronarias, infarto de miocardio y muerte súbita. La ausencia de estudios específicos de laboratorio hace que el diagnóstico se base en la presencia de manifestaciones clínicas, muchas veces comunes a otras enfermedades, que obliga a efectuar un diagnóstico diferencial, especialmente con desórdenes infecciosos e inflamatorios. Una vez realizado el diagnóstico, debe iniciarse el tratamiento dentro de los 10 días del comienzo de los síntomas. La gammaglobulina endovenosa y el ácido acetilsalicílico representan la terapia de primera línea, y se reserva la utilización de una segunda infusión de gammaglobulina endovenosa y corticoides para los pacientes no respondedores. Los pacientes considerados refractarios han mostrado una respuesta exitosa con la utilización de agentes biológicos, como bloqueantes de factor de necrosis tumoral. Además, los avances en las técnicas de imágenes y estudios de función miocárdica han posibilitado la mejor caracterización del compromiso coronario y pueden ser útiles para identificar a pacientes con estenosis progresiva. El manejo a largo plazo debe ser delineado de acuerdo con el grado de afectación coronaria, en forma multidisciplinaria. Para facilitar al pediatra el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de la enfermedad de Kawasaki, un grupo de expertos de la Sociedad Argentina de Pediatría y de la Sociedad Argentina de Cardiología realizaron un consenso para elaborar una guía práctica clínica.

KAWASAKI DISEASE: INTERDISCIPLINARY AND INTERSOCIETIES CONSENSUS (CLINICAL GUIDELINES)

SUMMARY

Kawasaki disease is a systemic inflammatory vasculitis of childhood, which is the most common cause of acquired heart disease in industrialized countries, with the risk of developing coronary artery aneurysms, myocardial infarction and sudden death. The absence of specific laboratory studies makes the diagnosis base on the presence of clinical manifestations, often common to other diseases, which requires making a differential diagnosis especially of infectious and inflammatory disorders. Once diagnosis is made, treatment should be initiated within 10 days of onset of symptoms. Intravenous gammaglobulin and acetylsalicylic acid represent the first line therapy, reserving the use of a second infusion of intravenous gamma-globulin and corticosteroids for non-responders. Refractory patients have shown a successful response to the use of biological agents, such as TNF blockers. In addition, advances in imaging techniques and myocardial function studies have allowed a better characterization of coronary involvement, which can be useful for identifying patients with progressive stenosis. The long-term management must be delineated according to the degree of coronary involvement, in a multidisciplinary way. To facilitate the pediatrician's diagnosis, treatment and monitoring of Kawasaki disease, a group of experts from the Argentine Society of Pediatrics and the Argentine Society of Cardiology carried out a consensus to develop practical clinical guidelines.

ÍNDICE

1. Introducción	4
2. Metodología	4
3. Epidemiología	4
4. Etiopatogenia	5
5. Diagnóstico	5
5.1. Fase aguda	6
5.1.1. Hallazgos clínicos principales	6
5.1.2. Hallazgos clínicos menos frecuentes	6
5.2. Fase subaguda	6
5.3. Fase de convalecencia	6
6. Estudios complementarios	7
6.1. Hallazgos de laboratorio	7
6.2. Estudios radiológicos	7
7. Evaluación cardiológica	7
7.1. Manifestaciones cardiovasculares	7
7.2. Estudios cardiológicos complementarios	7
7.2.1. Electrocardiograma	8
7.2.2. Ecocardiograma	8
7.2.3. Tomografía axial computada multicorte. Resonancia magnética nuclear cardíaca	10
7.2.4. Cateterismo cardíaco	10
7.2.5. Pruebas de estrés: estudios de medicina nuclear y ecocardiograma	10
8. Factores predictores de enfermedad coronaria	10
9. Diagnóstico diferencial	10

10. Tratamiento farmacológico	12
10.1. Gammaglobulina endovenosa	12
10.2. Ácido acetilsalicílico	12
10.3. Estrategias ante la falla del tratamiento inicial.....	12
10.3.1. Inhibidores del factor de necrosis tumoral	12
10.3.2. Inhibidores de la interleuquina-1	13
10.4. Prevención de trombosis.....	13
10.5. Tratamiento de trombosis coronaria	13
11. Seguimiento y control	13
11.1. Pruebas de estrés.....	14
11.2. Embarazo.....	15
11.3. Intervenciones de las coronarias: angioplastia y cirugía de revascularización.....	16
12. Referencias bibliográficas	16

ABREVIACIONES

AAS	Ácido acetilsalicílico	IAM	Infarto agudo de miocardio
AHA	American Heart Association	IgA	Inmunoglobulina A
Anti-TNF	Inhibidores del factor de necrosis tumoral	IgG	Inmunoglobulina G
ARN	Ácido ribonucleico	IgM	Inmunoglobulina M
ASTO	Antiestreptolisina O	IL-1	Interleuquina-1
BCG	Bacilo de Calmette-Guérin	IL-6	Interleuquina-6
BLK	Gen que codifica la proteína quinasa tirosina BLK	ITPKC	Regulador negativo de la activación de células T
CABA	Ciudad Autónoma de Buenos Aires	LAC	Lesiones de las arterias coronarias
CASP3	Gen que codifica la enzima caspasa-3	LCR	Líquido cefalorraquídeo
CCG	Cinecoronariografía	MAPSE	Excursión sistólica del plano del anillo mitral
CD	Arteria coronaria derecha	PCR	Proteína C reactiva
CD40	Gen que codifica el miembro 5 de la superfamilia del receptor del TNF	RIN	Relación normalizada internacional
CI	Arteria coronaria izquierda	RMNC	Resonancia magnética nuclear cardíaca
CX	Arteria circunfleja	SAP	Sociedad Argentina de Pediatría
DA	Arteria descendente anterior	SAC	Sociedad Argentina de Cardiología
DP	Arteria descendente posterior	SC	Superficie corporal
EE. UU.	Estados Unidos de América	SPECT	Estudio de perfusión miocárdica
EK	Enfermedad de Kawasaki	TNF-	Factor de necrosis tumoral
FCGR2A	Gen que codifica la región Fc del receptor ii a de IgG	TAC	Tomografía axial computada
FRCV	Factores de riesgo cardiovascular	TACMC	Tomografía axial computada multicorte
γ-GT	Gammaglutamil transpeptidasa	tPA	Activador del plasminógeno tisular
γ-GEV	Gammaglobulina endovenosa	VCAM-1	Molécula de adhesión endotelial-1
HBPM	Heparina de bajo peso molecular	VEGF	Factor de crecimiento endotelial vascular
HDL	Lipoproteínas de alta densidad	VI	Ventrículo izquierdo
HNF	Heparina no fraccionada	VSG	Velocidad de sedimentación globular

1. INTRODUCCIÓN

La EK fue descrita por Tomisaku Kawasaki en 1967, en Japón.¹ Es una vasculitis sistémica aguda, autolimitada, de etiología desconocida, que afecta, predominantemente, a arterias de pequeño y mediano calibre. Representa la vasculitis de mayor prevalencia en pediatría luego de la púrpura de Schönlein-Henoch y constituye la causa más común de enfermedad coronaria adquirida en niños.²

La ausencia de estudios específicos de laboratorio hace que el diagnóstico se base en la presencia de manifestaciones clínicas, muchas veces comunes a otras enfermedades, que obliga a efectuar un diagnóstico diferencial, especialmente con desórdenes infecciosos e inflamatorios. Por ello, es importante que el pediatra tenga acceso a las herramientas necesarias para tomar decisiones relacionadas con el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de la EK.

Un grupo multidisciplinario de profesionales integrantes de comités y grupos de trabajo de la SAP y de la SAC trabajó, con rigor científico, en la elaboración de este documento.

2. METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda exhaustiva de información mediante los buscadores más utilizados (Pubmed y LILACS) y se llevó a cabo

el análisis crítico según el nivel de evidencia disponible. Cada grupo de especialistas elaboró un documento con el tema afín y se envió, vía correo electrónico, a todos los expertos para su conocimiento, análisis y aportes. Luego, en una reunión presencial, en la que se invitó a todos los integrantes del país, se presentó un único documento elaborado previamente para su discusión y consenso. La redacción final del documento estuvo a cargo de los coordinadores del consenso y luego se elevó para el consentimiento de todos los participantes.

En la *Tabla 1*, se muestra la clasificación del grado de recomendación y el nivel de evidencia aplicado.

3. EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de la EK es variable según la zona geográfica. Es prevalente en Japón, con una incidencia anual de 90-250 casos por cada 100 000 niños menores de 5 años, seguido por Corea, Taiwán y China.³ En EE. UU., oscila entre 6 y 15 casos por 100 000 niños, mientras que, en Europa, es de 4 a 5 casos por 100 000 niños.^{4,5} En Argentina, la incidencia anual es de 4 casos cada 100 000 consultas.⁶ En Chile, la tasa asociada a hospitalización es de 7,6/100 000 niños menores de 5 años de edad.⁷ Es una patología de distribución mundial que afecta a niños de entre

Tabla 1. Clasificación del grado de recomendación y del nivel de evidencia

El grado de recomendación muestra el acuerdo del grupo de expertos con respecto a su beneficio o potencial riesgo. El nivel de evidencia refleja la cantidad y calidad de estudios que apoyan la recomendación.

Clases de recomendación

CLASE I: condiciones para las cuales existe evidencia y/o acuerdo general en que el procedimiento o tratamiento es beneficioso, útil y efectivo.

CLASE II: condiciones para las cuales existe evidencia conflictiva y/o divergencia de opinión acerca de la utilidad/eficacia del procedimiento o tratamiento.

CLASE II a: el peso de la evidencia/opinión es a favor de la utilidad/eficacia.

CLASE II b: la utilidad/eficacia está menos establecida por la evidencia/opinión.

CLASE III: condiciones para las cuales existe evidencia y/o acuerdo general de que el procedimiento o tratamiento no es útil/efectivo y, en algunos casos, puede llegar a ser perjudicial.

Nivel de evidencia (sobre la cual se basa la recomendación consensuada)

Nivel de evidencia A: evidencia sólida, proveniente de estudios clínicos aleatorizados o metaanálisis. Múltiples grupos de poblaciones en riesgo evaluados. Consistencia general en la dirección y magnitud del efecto.

Nivel de evidencia B: evidencia derivada de un solo estudio clínico aleatorizado o grandes estudios no aleatorizados. Limitados grupos de poblaciones en riesgo evaluadas.

Nivel de evidencia C: consenso u opinión de expertos y/o estudios pequeños. Estudios retrospectivos, registros.

3 meses y 5 años de edad (más frecuente entre los 18 y los 24 meses de vida) de todas las etnias y con una relación varón/mujer de 1,3-2/1.^{8,9}

En la década de los noventa, se realizó, en Argentina, una revisión de todos los pacientes con diagnóstico de EK asistidos en 4 hospitales pediátricos de la CABA y de la provincia de Buenos Aires. Sobre un total de 238 pacientes, se observó un predominio de varones (63%), con edad promedio al momento del diagnóstico de 2,5 años. El 1% de los pacientes incluidos eran de origen japonés. Se observaron 3 picos epidémicos en los años 1983, 1988 y 1991.¹⁰

En otro estudio multicéntrico realizado en Argentina entre enero de 2010 y diciembre de 2013, sobre un total de 191 pacientes con EK, el rango de edad estuvo comprendido entre 2 y 144 meses, con una mediana de 29 meses y una relación varón/mujer de 1,8/1.¹¹

La tasa de recurrencia de EK, definida como un nuevo episodio después de 3 meses del diagnóstico, es baja: 0,8% en EE. UU. y 3% en Japón.¹²

4. ETIOPATOGENIA

Dentro de un marco teórico, teniendo en cuenta las variaciones estacionales, geográficas y étnicas, se postula que un agente infeccioso viral o bacteriano, de tipo convencional o superantígeno, desencadenaría una respuesta autoinmune dirigida a las paredes vasculares, en personas genéticamente predispuestas.¹³⁻¹⁵ En el epitelio bronquial, el antígeno microbiano está presente en cuerpos de inclusión citoplasmáticos, que consisten en agregados de proteínas virales y ácidos nucleicos que contienen ARN. Ello sugiere que el agente causal en la EK es un virus ARN ubicuo, no identificado, que resulta en una infección persistente.^{16,17}

La respuesta inmune abarca tanto la inmunidad innata como adaptativa, con una significativa sobreproducción de diferentes citoquinas y activación de células endoteliales.^{15,16} Durante la fase aguda de la EK, los neutrófilos son las células inflamatorias predominantes en la sangre periférica. Sin embargo, los infiltrados en los tejidos muestran abundancia de células mononucleares, linfocitos, macrófagos y células plasmocitarias. Si bien son evidentes las células plasmáticas productoras de IgG e IgM en la pared arterial, predominan las de tipo IgA. Estos hallazgos sugieren una estimulación del sistema inmune en las mucosas, con un "switch" o cambio de linfocitos B a IgA.^{15,16}

Los macrófagos, linfocitos T y miofibroblastos secretan VEGF y metaloproteinasas de matriz, entre otras citoquinas, como TNF- α , IL-1 e IL-6 y enzimas, dentro de la pared arterial. Las enzimas destruyen las fibras de colágeno y elastina, debilitan el soporte estructural de la pared arterial y ocasionan su dilatación o formación de aneurismas. Asimismo, las células de los vasos de neoformación, dentro de la pared dañada, secretan E-selectina y VCAM-1, las cuales pueden potenciar el infiltrado inflamatorio en la pared y promover interacciones del endotelio con células inflamatorias circulantes. El daño de la pared arterial es irregular, con áreas normales adyacentes a otras gravemente inflamadas.^{15,16}

La marcada presencia de células plasmáticas de tipo IgA en los tejidos, en la fase aguda de la EK, sugiere una respuesta de linfocitos B restringida a epítopes específicos de tipo oligoclonal. La arteritis aguda se desarrolla en las primeras 2 semanas desde el inicio de la fiebre y se resuelve espontáneamente en la mayoría de los pacientes.¹⁷

En el análisis de asociación del genoma, se ha identificado un loci de susceptibilidad a EK, como ITPKC. Este regulador se asocia a un riesgo aumentado de LAC, tanto en niños japoneses como estadounidenses. Recientemente, se han identificado genes que pueden estar relacionados con inflamación, apoptosis y patología cardiovascular, como el CASP3 (codifica caspasa-3, una enzima comprometida en la apoptosis de células inmunes, en la diferenciación y activación de células T), BLK (codifica la proteína quinasa tirosina BLK, la cual está altamente expresada por células B y está, además, comprometida en la transducción de señales del receptor de células B y otras actividades inmunes), CD40 (codifica el miembro 5 de la superfamilia del receptor del TNF) y FCGR2A (codifica la región Fc del receptor ii a de IgG – baja afinidad–). De acuerdo con la información disponible, en la actualidad, se supone que es altamente probable que la susceptibilidad a EK resulte de la interacción de varios genes.^{13,14,18,19}

5. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de EK requiere de un alto índice de sospecha y conocimiento de las manifestaciones frecuentes y poco frecuentes de la enfermedad.²⁰ Algunos niños pueden presentar formas clínicas leves o incompletas, lo que hace aún más difícil el diagnóstico.

Se reconocen tres fases evolutivas, cada una con cambios anatómicos y clínicos específicos:

- Aguda (primeros 10 días)
- Subaguda (del día 11 al 25)
- Convalecencia (hasta 60 días)

5.1. FASE AGUDA

5.1.1. HALLAZGOS CLÍNICOS PRINCIPALES

a) Fiebre: está presente en el 100% de los casos.¹¹ Su aparición determina el primer día de la enfermedad. Es de inicio brusco y oscila entre los 39 °C y los 40 °C, con una duración media de alrededor de $6,5 \pm 2,5$ días antes del diagnóstico. Sin tratamiento adecuado, la fiebre persiste con una media de 11 días, pero puede continuar hasta 3 o 4 semanas y, raramente, más tiempo. Una vez iniciado el tratamiento, por lo general, la fiebre se resuelve dentro de las 48 horas (90% de los casos). En los primeros 2-5 días de comenzada la fiebre, sobrevienen otras manifestaciones clínicas.^{7,21-23}

b) Cambios en las extremidades: se evidencia edema del dorso de manos y pies (sin godet) y eritema bilateral de palmas y plantas (72,6%), asociado a dolor con el tacto o la movilización.^{7,21,22,24}

c) Exantema: a los pocos días del inicio de la fiebre o conjuntamente con ella, aparece una erupción cutánea que se describe como exantema polimorfo, que es confluyente y no vesiculoso. Puede adoptar múltiples formas, incluso en el mismo paciente. El más común es una erupción maculopapular difusa inespecífica (90%-92%). En ocasiones, puede presentarse como un exantema urticariano, escarlatiniforme, purpúrico, eritrodérmico, símil eritema multiforme o, rara vez, determinar la aparición de una erupción fina micropustular (en especial, en las zonas de extensión) o psoriasiforme. Habitualmente, compromete el tronco, el abdomen y las extremidades, y se acentúa en la región perineal, donde puede ocurrir una temprana descamación.^{7,21,22,24}

d) Afectación ocular: está presente en el 90%-95% de los casos. Entre el 2.º y el 4.º día del comienzo de la enfermedad, puede observarse, a nivel ocular, hiperemia conjuntival sin exudado (conjuntivitis seca), que es más débil alrededor del iris (forma un halo claro circundante). La inyección conjuntival es bilateral, a veces, ligeramente dolorosa y suele resolverse con rapidez. Por biomicroscopía, se puede observar uveítis anterior, que, aunque es poco frecuente, debe descartarse si hay dolor o los signos oculares persisten.^{7,21,22,24}

e) Afectación de labios y cavidad bucal: en los labios, aparece eritema, sequedad, fisuras, descamación, grietas y sangrado espontáneo (92%); lengua aframbuesada con papilas prominentes y eritematosas. También se observa eritema difuso en la mucosa orofaríngea. No se describen úlceras orales ni exudados faríngeos.^{7,21,22,24}

f) Linfadenopatía cervical: es el menos común de los hallazgos principales (50%-56,2%). La mayoría de las veces, es unilateral, de consistencia firme, no fluctuante, localizada en la región cervical anterior. El criterio clásico implica un tamaño mayor de 1,5 cm.^{7,21,22,24}

5.1.2. HALLAZGOS CLÍNICOS MENOS FRECUENTES

a) Compromiso articular: suele ocurrir en la primera semana de la enfermedad y afecta a múltiples articulaciones (30%), desde las pequeñas interfalángicas hasta las grandes. Estas últimas predominan en niños en etapa escolar. Cuando aparece luego de 10 días de iniciada la enfermedad, es común que se comprometan articulaciones que soportan peso, como las rodillas y los tobillos.^{11,23}

b) Sistema genitourinario: se describe una uretritis con piuria estéril hasta en el 60% de los casos.^{13,23}

c) Sistema nervioso: los niños se muestran más irritables cuando se compara con otras enfermedades febriles. También pueden presentar somnolencia, meningitis aséptica (25%) e hipoacusia neurosensorial.^{13,23}

d) Gastrointestinal: un tercio de los pacientes presenta diarrea, vómitos y dolor abdominal. La distensión de la vesícula biliar (hidrops) ocurre en el 15% de los enfermos durante las primeras dos semanas y puede identificarse con una ecografía abdominal.^{13,23}

e) Otros hallazgos: eritema e induración en el sitio de la BCG, especialmente cuando esta se ha aplicado en forma reciente (de seis meses a un año). Menos frecuentes son la inflamación testicular, los infiltrados y nódulos pulmonares, las efusiones pleurales y el síndrome hemofagocítico.^{12,22} Raramente, se observa necrosis de los dedos de las manos y los pies, déficit de pares craneales, síndrome convulsivo, proteinuria, nefritis, insuficiencia renal y vulvitis.^{13,23}

5.2. FASE SUBAGUDA

Se caracteriza por la paulatina desaparición

de los signos clínicos previos (exantema, fiebre y linfadenopatía) y, concomitantemente, la aparición de trombocitosis. Es habitual la descamación periungueal “en dedal” dentro de las 2 o 3 semanas del inicio de la fiebre y puede extenderse a las palmas y las plantas. A veces, se observan surcos transversos, en las uñas de las manos y los pies, denominados líneas de Beau.^{7,20,21,22,24}

5.3. FASE DE CONVALECENCIA

Esta fase persiste hasta que se normalizan los reactantes de fase aguda y la trombocitosis.

Para el diagnóstico de EK, hay que tener en cuenta que no existen pruebas diagnósticas específicas o manifestaciones clínicas patognomónicas. Por ello, se han establecido criterios clínicos para clasificarla:

- **EK completa**

Se basa en la presencia de **fiebre ≥ 5 días y ≥ 4 de las 5 características clínicas principales**.^{17,25} No deben necesariamente estar presentes en forma simultánea.

- **EK incompleta**

Debe considerarse en todo niño con fiebre inexplicable ≥ 5 días, asociada, al menos, con 2 de las características clásicas de la EK. La presencia de compromiso coronario por ecocardiograma puede confirmar el diagnóstico de EK en los casos dudosos.¹³

La expresión *EK atípica* debe reservarse para los casos que presenten manifestaciones clínicas inusuales de la enfermedad, independientemente de que cumplan o no con los criterios clínicos (ej.: nefritis, *shock* cardiogénico, síndrome hemofagocítico secundario).^{13,17}

6. ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

6.1. HALLAZGOS DE LABORATORIO

- **Leucocitosis con neutrofilia:** es típica de la fase aguda, con predominio de las formas maduras e inmaduras de granulocitos. Alrededor del 50% tiene un recuento de leucocitos $> 15000/\text{mm}^3$.²⁶
- **Elevación de reactantes de fase aguda:** la VSG y la PCR están elevadas en la fase aguda y, usualmente, retornan a los valores normales en 6-10 semanas.^{13,17,26} En la presentación de la enfermedad, puede haber discrepancias entre los valores de estos dos reactantes, por lo que, de ser posible, ambos deben ser medidos. La elevación de la VSG, pero no de la PCR, puede ser causada por la g-GEV *per se*; por lo tanto, la VSG no debe usarse como única

determinación para constatar el descenso de la actividad inflamatoria en los pacientes tratados con g-GEV.

- **Anemia normocítica normocrómica progresiva:** puede desarrollarse una anemia, en particular cuando la duración de la inflamación activa se prolonga.
- **Trombocitosis:** un hallazgo característico, luego de la fase aguda, es la elevación del recuento plaquetario (valor medio: $700000/\text{mm}^3$). Usualmente, aparece en el transcurso de la segunda semana y alcanza un valor máximo durante la tercera. En los casos no complicados, retorna a la normalidad en forma gradual entre la cuarta y la octava semana.
- **Perfil lipídico:** se observa disminución de las HDL y, si bien la colesterolemia total es normal, puede incrementarse el valor de los triglicéridos.
- **Elevación de las transaminasas, bilirrubina y -GT:** la elevación de leve a moderada de las transaminasas séricas (más de dos veces el valor superior normal) ocurre en un 40% de los niños, con leve hiperbilirrubinemia en el 10% de los casos. La -GT se eleva en el 67% de los casos.
- **Hipoalbuminemia:** es común y se asocia a una fase aguda más grave y prolongada.
- **Alteraciones del LCR:** en los niños en quienes se efectuó punción lumbar, el 50% mostró una meningitis aséptica con predominio de formas mononucleares y niveles de glucosa y proteínas normales.
- **Troponina cardíaca:** la elevación es un marcador específico de daño miocárdico y puede presentarse en la fase aguda. No juega un rol en el manejo rutinario de la EK.

6.2. ESTUDIOS RADIOLÓGICOS

Ante la aparición de manifestaciones atípicas o complicaciones de la enfermedad, se evaluará la solicitud de estudios específicos (por ejemplo: ecografía o radiografía abdominal, tomografía de tórax, etc.).

7. EVALUACIÓN CARDIOLÓGICA

7.1. MANIFESTACIONES CARDIOVASCULARES

Durante la fase aguda de la EK, existe un proceso de infiltración e inflamación de células cardíacas, que genera afección coronaria, miocárdica, valvular y pericárdica.²⁷ Clínicamente, se puede constatar taquicardia sinusal,

desproporcionada para el grado de fiebre,²⁸ precordio activo por miocarditis, auscultación de ritmo de galope y soplo regurgitativo de insuficiencia mitral. En ocasiones, la forma de presentación puede ser con bajo gasto cardíaco y *shock* por disfunción ventricular grave.¹⁵ El IAM se observa con poca frecuencia (0,4%). Excepcionalmente (0,1%-0,5%), se reporta miocarditis fulminante y arritmias como causa de muerte en la fase aguda de la EK.^{29,30}

7.2. ESTUDIOS CARDIOLÓGICOS COMPLEMENTARIOS

7.2.1. Electrocardiograma

Debe realizarse al momento del diagnóstico, ya que resulta especialmente útil en la primera semana de enfermedad. Es frecuente la taquicardia sinusal durante la etapa aguda. También pueden registrarse prolongación de los intervalos PR y Qt, complejos de bajo voltaje (se debe sospechar derrame pericárdico), trastornos inespecíficos del segmento ST y de las ondas T. Es un elemento útil para diagnosticar trastornos de la conducción y arritmias, dependiendo del grado de compromiso miopericárdico. En esta etapa, no se buscan signos de isquemia.³¹⁻³³

7.2.2. Ecocardiograma

Es un método sensible, específico y el más seguro para la detección de dilataciones en las arterias coronarias y otras complicaciones cardíacas. El primer ecocardiograma deberá realizarse al momento del diagnóstico de la EK y debe ser completo, con especial interés en la anatomía coronaria, función ventricular, función valvular y pericardio. **No debe retrasarse la administración de la γ -GEV a la espera del ecocardiograma. En la primera semana, no es esperable encontrar cambios en las coronarias debidos a la EK.** A partir del día 7, puede observarse birrefringencia y, hacia el final de la segunda semana, la aparición de dilataciones y/o aneurismas. Si el primer estudio fue normal, el segundo ecocardiograma deberá realizarse durante el transcurso de la segunda semana del inicio de los síntomas. En caso de que este último fuera normal, el tercer ecocardiograma deberá realizarse entre las 6 y 8 semanas desde el inicio de la EK.^{15,17,28,34} En los pacientes en los que se detecta la presencia de aneurismas coronarios, derrame pericárdico, insuficiencia valvular, disfunción ventricular o persistencia de signos de inflamación, el ecocardiograma debe repetirse, al menos, semanalmente para evaluar si hay

progresión de las complicaciones mencionadas.¹⁵ La evaluación ecocardiográfica de las arterias coronarias debe ser lo más completa posible e incluir la CI, la DA, la CX, la CD, segmentos proximal, medio y distal, y la DP. La medición debe realizarse de borde interno a borde interno, sin incluir los puntos de ramificación, en los que, normalmente, hay una dilatación focal. Se deben evaluar el número y la localización de los aneurismas y la presencia o ausencia de trombos intraluminales.³⁵⁻³⁷

El Ministerio de Salud de Japón define la LAC como aquella que presenta un diámetro interno ≥ 3 mm en pacientes $<$ de 5 años, un diámetro ≥ 4 mm en pacientes $>$ de 5 años, un segmento de la coronaria 1,5 veces mayor que su segmento adyacente o un lumen de la coronaria irregular.³⁸ Esta definición puede subestimar la presencia y gravedad de LAC en niños pequeños; por lo tanto, para definir el compromiso coronario, se prefiere usar la recomendación de la AHA, que se basa en los diámetros de las arterias coronarias ajustados por SC y se los compara con los valores normales de la población.¹⁴ Se debe calcular el puntaje Z de la CI, DA, CX, CD y DP sobre la base de la SC.^{37,39,40} El cálculo del puntaje Z se puede realizar en el *Gráfico 1*.

Clasificación ecocardiográfica de las lesiones coronarias

- *Aneurismas*: dilataciones segmentarias de las arterias coronarias con un puntaje Z $\geq 2,5$. Pueden ser fusiformes o saculares.³⁴
- *Ectasia*: dilatación uniforme de la arteria coronaria (sin una dilatación segmentaria) con puntaje Z entre $+2 - +2,5$.
- *Alteraciones cualitativas*: también se considera afección coronaria a la presencia de aumento del brillo y ecogenicidad en la periferia de la coronaria y lumen irregular.

Clasificación de los aneurismas según el tamaño

- Pequeños: < 5 mm
- Medianos: de 5 a 8 mm
- Gigantes: > 8 mm

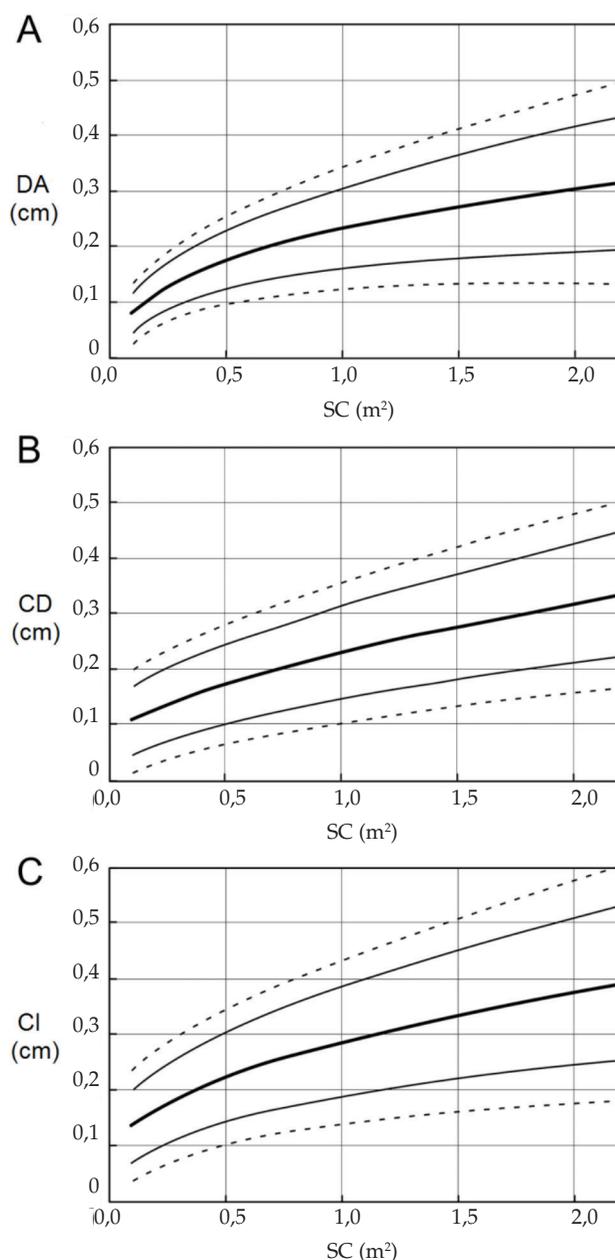
El no tener en cuenta la SC en la clasificación por tamaño de las lesiones puede subestimar lesiones graves que, quizás, ameriten un tratamiento más agresivo (por ej., anticoagulante). Para eso, es útil ver el puntaje Z del diámetro de las LAC. Así, una lesión con un puntaje Z ≥ 10 debería tratarse como un aneurisma gigante por más que su valor absoluto sea menor de 8 mm.⁴¹

Evaluación ecocardiográfica de lesiones no coronarias: la EK se caracteriza por presentar miocarditis y disfunción ventricular en la etapa aguda de la enfermedad, con rápida resolución en la convalecencia, luego del tratamiento con γ -GEV. En el ecocardiograma, se deben evaluar los diámetros del VI en sístole y diástole, además de su fracción de acortamiento y de eyección.

La evaluación de la contracción ventricular longitudinal, utilizando *Tissue Doppler* (doppler tisular), *Strain/strain rate* y midiendo MAPSE, puede poner de manifiesto disfunciones subclínicas no evidentes en la evaluación de la contractilidad ventricular radial.⁴²⁻⁴⁵

La insuficiencia mitral puede estar presente en un 27% de los pacientes. Asimismo, puede

GRÁFICO 1. Tamaños de las coronarias (A: descendente anterior; B: coronaria derecha; y C: coronaria izquierda), según la superficie corporal, en niños menores de 18 años. Valor medio, 2 desvíos estándar y 3 desvíos estándar



DA: descendente anterior; CD: coronaria derecha; CI: coronaria izquierda; SC: superficie corporal.

observarse insuficiencia aórtica (5%) y dilatación de la raíz aórtica (10%).⁴²

La pericarditis ocurre en un 5% de los casos y algunos pueden desarrollar taponamiento cardíaco. Este último también se puede ver como complicación de la ruptura de un aneurisma gigante dentro del espacio pericárdico.⁴⁶⁻⁴⁸

7.2.3. Tomografía axial computada multicorte.

Resonancia magnética nuclear cardíaca

La TACMC es un método válido para la evaluación de las LAC, principalmente en los segmentos medios y distales, donde la evaluación con ecocardiograma es más limitada.⁴⁹ Desde el punto de vista diagnóstico, la TACMC nos permite describir el lumen, el diámetro y la morfología vascular, la presencia y el tipo de trombo, cuantificar la estenosis, evaluar la circulación colateral y las calcificaciones, como así también observar la ruptura del aneurisma y realizar el control del tratamiento percutáneo y de la cirugía de *by-pass*. Si bien la TACMC utiliza radiación ionizante, con el desarrollo de nuevos tomógrafos con mayor resolución temporal, espacial y nuevos métodos de posprocesado, se ha logrado una mejoría en la calidad de la imagen con reducción de la dosis de radiación, de gran importancia a la hora de estudiar pacientes pediátricos.

En la actualidad, la TACMC es utilizada en forma complementaria y adicional al ecocardiograma doppler color en la evaluación de la anatomía y enfermedad coronaria, que podría reemplazar al cateterismo cardíaco.

Con el avance de la TACMC, la CCG ha dejado de ser el método indiscutido para la evaluación anatómica, por lo que comparte su lugar con ella.^{27,32,50}

Otra modalidad de evaluación es la RMNC, que permite, además del estudio de las arterias coronarias, evaluar la perfusión, viabilidad miocárdica³⁶ y demostrar inflamación activa (vasculitis) en la pared de las arterias coronarias.^{33,34} Cabe destacar que este método tiene una disponibilidad limitada y depende del operador.

Las guías internacionales recomiendan, para el diagnóstico como para el seguimiento a largo plazo, en la evaluación de LAC, la TACMC y la RMNC en forma alternativa. En nuestro medio, todavía la RMNC no es una opción viable para la evaluación de las arterias coronarias.

7.2.4. Cateterismo cardíaco

La angiografía coronaria diagnóstica puede utilizarse en casos complejos, pero solo luego

del período inflamatorio agudo. Se recomienda esperar entre 6 y 12 meses desde el inicio de la enfermedad. Si clínicamente se justifica, puede realizarse antes. En el seguimiento a largo plazo, la indicación de cateterismo va a estar basada en la clínica del paciente o los estudios no invasivos que evidencien la presencia de isquemia o LAC. En caso de realizarse una angiografía coronaria, se recomienda, en el mismo estudio, realizar un aortograma en búsqueda de lesiones periféricas (axila, subclavia, iliaca).¹⁵

7.2.5. Pruebas de estrés: estudios de medicina nuclear y ecocardiograma

Los SPECT de reposo y estrés (ejercicio o apremio farmacológico con dipiridamol o dobutamina) están indicados para la detección de isquemia miocárdica secundaria a la presencia de alteraciones vasculares hemodinámicamente significativas (aneurismas, estenosis, oclusiones o tortuosidad anormal del vaso) y permiten la intervención temprana, en especial, en pacientes con antecedentes de EK y asintomáticos.

Otra modalidad de evaluación funcional es realizar un ecocardiograma con estrés de ejercicio o farmacológico (véase la sección 11.1.).

8. FACTORES PREDICTORES DE ENFERMEDAD CORONARIA

El compromiso cardiovascular es la principal causa de morbimortalidad, secundaria a IAM o enfermedad coronaria isquémica.^{25,51} Se han identificado los siguientes factores de riesgo para el desarrollo de aneurismas coronarios: sexo masculino, edades < 1 y > 5 años, primera consulta médica antes de los 3 días o más de 7 días desde el inicio de los síntomas y el requerimiento de corticoides. La forma incompleta de EK se ha asociado con demora en el diagnóstico e inicio del tratamiento adecuado, lo que implica un riesgo para el desarrollo de secuelas cardíacas.⁵²⁻⁵⁵

El puntaje de Harada identifica a pacientes japoneses con EK con alto riesgo de desarrollo de aneurismas coronarios ante la presencia de 4/7 ítems evaluados: hematocrito < 35%, hemoglobina < 11,6 g/dl, leucocitosis > 12000/mm³, recuento de plaquetas < 350000/mm³, albúmina < 3,5 g/dl, sexo masculino, edad < 12 meses y PCR > 3 mg/dl.

La tasa de mortalidad estandarizada en Japón es 1,25 para EK y 2,35 cuando se asocia compromiso coronario.⁵⁶ Si bien el pico de mortalidad ocurre de 15 a 45 días desde el inicio de la fiebre,⁵⁷ la muerte súbita secundaria a IAM puede suceder varios años después en individuos

con aneurismas o estenosis. En adultos jóvenes, varios casos de IAM han sido atribuidos a EK no diagnosticada en la niñez.⁵⁸

En nuestro país, los factores de riesgo involucrados con el desarrollo de afección coronaria encontrados en una población analizada en forma retrospectiva fueron la edad < 3 años, 6 o más días de fiebre, VSG > 50 mm/hora, PCR > 100 mg/L y hematocrito < 30%.⁵⁹ En otro trabajo también realizado en nuestro país, en sujetos con EK menores de 18 años de edad, se asociaron como factores de riesgo de compromiso coronario la

presencia de otras alteraciones cardíacas (OR 10,818; IC 95%: 2,923-40,044), PCR > 100 mg/dl (OR 5,711; IC 95%: 2,167-15,051), leucocitosis > 20 000/mm³ (OR 4,316; IC 95%: 1,694-10,992), VSG > 100 mm/1.^a hora (OR 3,882; IC 95%: 1,669-9,029).¹¹

9. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La EK es comúnmente confundida con infecciones virales asociadas con exantema y conjuntivitis, enfermedades bacterianas o por espiroquetas, enfermedades mediadas por toxinas y otras de etiología no infecciosa (Tabla 2).

TABLA 2. Diagnósticos diferenciales de enfermedad de Kawasaki

Entidades clínicas	Características clínicas diferenciales con EK
Escarlatina	Buen estado general, fiebre alta, faringoamigdalitis, exantema micropapular, con piel sana interpuesta, rojo áspero, ASTO positiva, hisopado de fauces positivo para <i>Streptococcus beta hemolítico grupo A</i> . Rápida mejoría con tratamiento antibiótico.
Síndrome de shock tóxico o estreptocócico o estafilocócico	Mediado por toxinas. Fiebre, mal estado general, eritrodermia generalizada que puede descamar, hipotensión y signos de afectación multiorgánica. Inyección conjuntival y mialgias Asociado a infección de partes blandas o al uso de tampones en mujeres (<i>S. aureus</i>).
Síndrome de piel escaldada estafilocócico	Mediada por toxinas. Erupción dolorosa escarlatiniforme o impétigo bulloso, sin compromiso ocular, bucal o visceral. Signo de Nikolski positivo.
Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidémica tóxica	Predominio de afectación cutáneo-mucosa. De regular a mal estado general. Puede presentarse con ampollas. Signo de Nikolski positivo. Descamación predominantemente en el tronco.
Reacciones de hipersensibilidad	Mediada por drogas, alimentos, etc. Se deben evaluar los antecedentes personales del paciente y síntomas acompañantes.
Infecciones virales, exantemas inespecíficos (<i>adenovirus</i> , <i>herpes humano 6</i> , <i>parvovirus B19</i> , <i>enterovirus</i> , <i>ECHO</i>)	Inespecíficos: acompañados de síntomas respiratorios o gastrointestinales. Eritema infeccioso (5. ^a enfermedad): exantema rojo brillante en las mejillas y palidez peribucal. Erupción simétrica, en encaje, a menudo con prurito, en el tronco, los brazos y los muslos. Se presenta con febrícula. Exantema súbiteo o roséola (6. ^a enfermedad): fiebre que cede al aparecer el exantema maculopapular eritematoso y que dura de horas a días.
Síndrome mononucleósico	Fiebre, <i>rash</i> , hepatoesplenomegalia, odinofagia, adenomegalias. Origen infeccioso: <i>VEB</i> , <i>citomegalovirus</i> , <i>toxoplasma</i> , <i>VIH</i> .
Linfadenitis cervical	Sin compromiso del estado general ni compromiso ocular, cutáneo-mucoso o cardiológico. Pueden presentar dolor.
Leptospirosis	Fiebre, cefalea, dolores musculares, artralgias, erupción, sufusión conjuntival sin supuración, ictericia, hemorragias, uveítis, meningitis aséptica.
Dengue	Síntomas gripales, fiebre, artralgias, mialgias, náuseas, vómitos, diarrea, nefritis, gastritis, adenopatías. En dengue grave, hemorragias.
Sarampión	Se debe evaluar el carnet de vacunas. Fiebre, conjuntivitis, rinitis, tos (triple catarro). Exantema maculopapular que comienza en el rostro y se propaga en sentido céfalo-caudal y centrífugo. Enantema (manchas de Koplik).
Artritis idiopática juvenil sistémica	Fiebre alta de duración variable, mayor de dos semanas, artritis, exantema macular evanescente en el tronco y las extremidades. Es seronegativa. Al inicio, los pacientes pueden no presentar artritis y las radiografías óseas pueden ser normales.
Panarteritis nodosa	Fiebre, erupción cutánea, gangrena periférica; puede presentarse con aneurismas coronarios.
Linfoma	Citopenias, compromiso del estado general con síndrome de impregnación, adenomegalias generalizadas, mediastino ensanchado.

EK: enfermedad de Kawasaki; ASTO: antiestreptolisina O; ECHO: virus huérfano citopático entérico humano; VEB: virus de Epstein-Barr; VIH: virus de inmunodeficiencia humana.

Fuente: Nelson. Tratado de Pediatría. 19.^a edición. Elsevier; 2013.

Red Book: Informe 2015 del Comité sobre Enfermedades infecciosas. 30.^a edición. *American Academy of Pediatrics*.

10. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

El objetivo del tratamiento, en la fase aguda de la EK, es suprimir la inflamación y reducir la prevalencia de anomalías coronarias.

10.1. GAMMAGLOBULINA ENDOVENOSA

El uso de la γ -GEV ha logrado reducir el riesgo de alteraciones coronarias de 30% a 5% en pacientes que reciben la terapia oportunamente. Tiene un efecto antiinflamatorio generalizado; modula la producción de citoquinas; neutraliza superantígenos bacterianos u otros agentes etiológicos; aumenta la actividad supresora de células T, la supresión de síntesis de anticuerpos y la presentación de anticuerpos antiidiotípicos.

Se infunde por vía endovenosa en dosis de 2 g/kg (durante 10-12 horas) entre los días 5 y 10 del inicio de la enfermedad (**clase de recomendación I, nivel de evidencia A**), con 1 mg/kg de difenhidramina como premedicación (1 hora antes de la infusión).¹² Debido a que la efectividad es similar utilizada entre los días 5 y 10, dentro de ese lapso, es prudente esperar a tener un grado de certeza diagnóstica razonable, ya que no debe olvidarse que, además del alto costo, la gammaglobulina se obtiene de un pool de múltiples donadores. Si el diagnóstico de la EK se realiza superados los 10 días de enfermedad, puede considerarse utilizar un tratamiento con γ -GEV en pacientes con fiebre y reactantes de fase aguda persistentemente elevados o ante la presencia de aneurismas coronarios^{17,60} (**clase de recomendación I, nivel de evidencia C**).

10.2. Ácido acetilsalicílico

No reduce la frecuencia del desarrollo de anomalías coronarias.

Se utiliza por su efecto antiinflamatorio en dosis altas de 80-100 mg/kg/día por vía oral (cada 6 horas) entre los días 5 y 10 del inicio de la enfermedad (dosis máxima de 2,5 g), concomitantemente a γ -GEV (**clase de recomendación I, nivel de evidencia A**). Esta dosis se mantiene hasta 72 h después de que el paciente ha permanecido afebril y desciende a 3-5 mg/kg/día (cada 24 h) durante 6-8 semanas en pacientes sin evidencia de compromiso coronario (**clase de recomendación I, nivel de evidencia C**). Si, por el contrario, los niños desarrollan aneurismas coronarios, mantienen la antiagregación hasta la resolución del aneurisma (**clase de recomendación I, nivel de evidencia B**).^{17,61}

10.3. Estrategias ante la falla del tratamiento inicial

La literatura internacional refiere que un 10%-15% de los pacientes son no respondedores. En nuestro medio, parece ser menor. Sobre una serie de 253 pacientes seguidos en el Hospital Garrahan, el 4,34% requirió una segunda dosis de gammaglobulina.⁶² En los pacientes que no muestran mejoría luego de 36-48 horas de la primera dosis de γ -GEV (persistencia o recurrencia de fiebre o descenso insuficiente de PCR < 50%), se recomienda una segunda dosis de γ -GEV de 2 g/kg (en 12 horas) (**clase de recomendación I, nivel de evidencia C**).

Los corticoides utilizados al inicio del tratamiento no han demostrado eficacia para disminuir las complicaciones cardíacas^{17,63} (**clase de recomendación I, nivel de evidencia C**).

En niños con EK que no responden satisfactoriamente a las 2 dosis consecutivas de γ -GEV, evaluados como refractarios al tratamiento estándar, deben considerarse otras opciones terapéuticas, siempre supervisadas y guiadas por un equipo con experiencia en el manejo de la enfermedad. En estos casos, se utiliza metilprednisolona en dosis de 30 mg/kg/dosis (infusión endovenosa durante 3 h) por 3 días consecutivos^{17,63} (**clase de recomendación I, nivel de evidencia C**).

En pacientes con EK incluidos en los siguientes escenarios, una alternativa lógica es utilizar agentes biológicos: refractariedad en 2 dosis de γ -GEV y/o pulsos de metilprednisolona o compromiso cardíaco grave. El objetivo es inhibir, terapéuticamente, las citoquinas incrementadas durante la fase aguda de la enfermedad (que incluyen TNF- α , IL-1), cruciales en la inflamación y el desarrollo de anomalías coronarias.^{17,64-69}

10.3.1. Inhibidores del factor de necrosis tumoral

- Infliximab (anticuerpo monoclonal quimérico que se une específicamente a TNF- α).^{64,65,66,67,68,69} Se utiliza en dosis única de 5 mg/kg (infusión endovenosa en 2 h) (**clase de recomendación II a, nivel de evidencia C**).
- Etanercept (proteína de fusión dimérica, compuesta por 2 receptores solubles TNF- p75 y porción Fc de IgG1 humana). Se puede administrar en pacientes con EK y miocarditis, en los que infliximab está contraindicado. La dosis es 0,8 mg/kg/semanales (máxima de 50 mg, subcutáneos) en forma adyuvante a la infusión de γ -GEV, con 2 dosis subsiguientes.^{17,70}

10.3.2. Inhibidores de la interleuquina-1

Se ha utilizado 1 mg/kg/día de anakinra (subcutánea) en pacientes con EK refractaria, ante contraindicación de otros agentes biológicos.⁷¹

La utilización de plasmaféresis se ha evaluado en estudios no controlados, en niños refractarios a γ -GEV, antes del desarrollo de LAC. Actualmente, no se recomienda (**nivel de evidencia C**).^{17,72}

10.4. Prevención de trombosis

El régimen antitrombótico más común, para pacientes con aneurismas gigantes, es dosis bajas de AAS junto con anticoagulantes orales (warfarina o acenocumarol), manteniendo la RIN de 2,0-2,5 (**clase de recomendación II, nivel de evidencia C**). Algunos autores sustituyen la warfarina por la heparina de bajo peso molecular (HBPM- anti factor Xa 0,5-1 UI/ml) en dosis terapéutica asociada a aspirina, aunque esta terapia requiere inyecciones subcutáneas 2 veces al día.¹⁷

Abciximab es un anticuerpo monoclonal con acción antiagregante y de remodelación vascular. En un pequeño estudio, se demostró que produce mayor regresión en el diámetro de aneurismas, en el seguimiento temprano de pacientes, en relación

con controles históricos que recibieron la terapia estándar para EK. Puede asociarse a tratamiento estándar (**clase de recomendación II, nivel de evidencia C**).

10.5. Tratamiento de trombosis coronaria

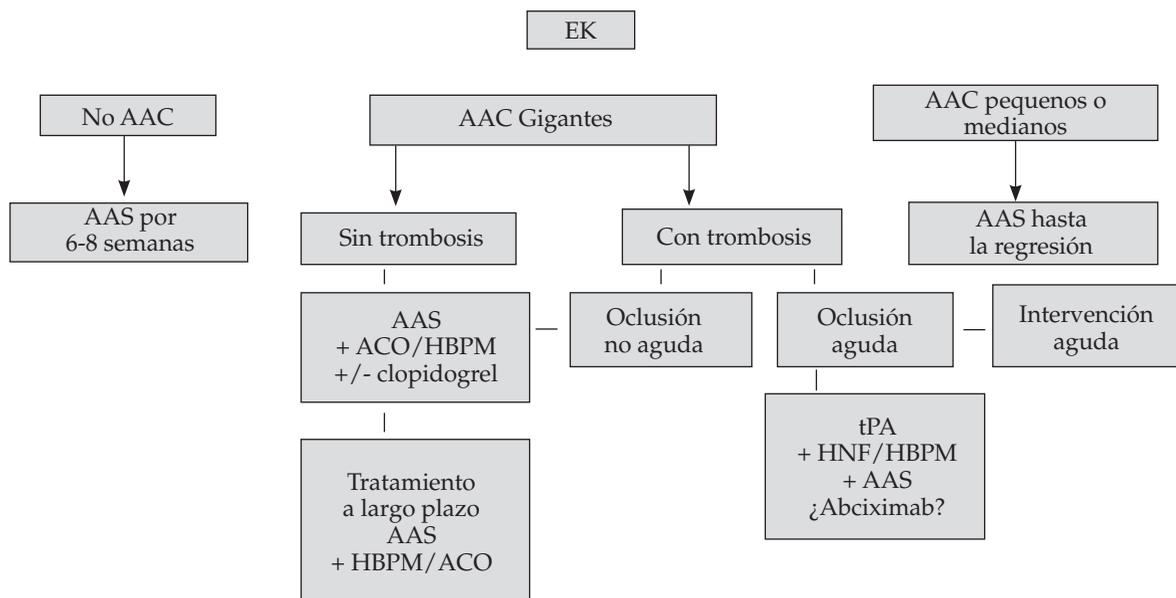
El tratamiento de la oclusión coronaria aguda consiste en modificar diferentes pasos en la cascada de la coagulación o intervención aguda.

En reportes de casos, los trombolíticos, como estreptoquinasa, uroquinasa y tPA, han sido administrados a niños con trombosis coronaria con diferentes tasas de eficacia (**clase de recomendación II, nivel de evidencia C**). Debido a que no hay ensayos controlados aleatorizados en niños, el tratamiento se deriva de estudios en adultos con síndromes coronarios agudos. Los objetivos del tratamiento incluyen restablecer la permeabilidad coronaria, recuperar el miocardio y mejorar la sobrevida (Gráfico 2).

11. SEGUIMIENTO Y CONTROL

En los pacientes que no desarrollaron aneurismas de arterias coronarias durante el primer mes de evolución de la enfermedad, se observó el retorno al estado de salud previo.

GRÁFICO 2. Algoritmo de tratamiento antitrombótico en enfermedad de Kawasaki



EK: enfermedad de Kawasaki; AAC: aneurismas de arterias coronarias; AAS: ácido acetilsalicílico; ACO: anticoagulantes orales; HBPM: heparina de bajo peso molecular; tPA: activador del plasminógeno tisular; HNF: heparina no fraccionada.

Fuente: Modificado de Blanchette VS, Breakey VR, Revel-Vilk S. Sickkids Handbook of Pediatric Thrombosis and Hemostasis. 1 ed. Basel: Karger; 2013:206.

Aquellos pacientes sin afectación coronaria durante la EK no presentan signos o síntomas clínicos de disfunción en el seguimiento alejado. Aunque se han descrito cambios funcionales coronarios, como el incremento de la resistencia coronaria total y disminución de la reserva coronaria respecto a la población normal, no se ha demostrado correlación clínica. Así mismo, el seguimiento a más de 10 años de los pacientes con dilatación coronaria transitoria no mostró enfermedad coronaria o aterosclerosis prematura. Sin embargo, se aconseja que estos pacientes continúen con controles cardiológicos quinquenales que incluyan la evaluación de los FRCV (**clase de recomendación II b, nivel de evidencia C**).

Aproximadamente, el 50%-67% de los pacientes con aneurismas coronarios los resuelven, angiográficamente, a 1 o 2 años de iniciada la enfermedad.^{59,73-75} La probabilidad de regresión del aneurisma se asocia al tamaño inicial y es mayor en los más pequeños.^{74,76} Otros factores asociados a la resolución son edad < 1 año al momento del diagnóstico, morfología fusiforme y localización distal.⁷³

En los pacientes con aneurismas coronarios persistentes, si bien su tamaño suele disminuir con el tiempo, la estenosis secundaria a proliferación miointimal suele ser progresiva.^{59,75} Los aneurismas gigantes presentan peor pronóstico por el riesgo de trombosis.⁷⁵⁻⁷⁷ El IAM es la principal causa de mortalidad en estos pacientes y requieren seguimiento con test de estrés miocárdico, además de evaluar individualmente la necesidad de realizar una angiografía coronaria y el tratamiento por cateterismo o cirugía.

La calcificación de la pared arterial aneurismática es característica de la EK (**clase de recomendación II a, nivel de evidencia C**) y se puede observar en una simple radiografía de tórax.^{78,79} Por TAC, se encontró calcificación de los aneurismas en el 94% de los pacientes con aneurismas de más de 6 mm de diámetro a más de 20 años del inicio de la enfermedad.⁷⁹

El seguimiento de pacientes con EK con compromiso coronario debería realizarse de por vida, teniendo en cuenta que suelen aparecer síntomas cardiovasculares a partir de la segunda década, luego de la fase aguda. A fin de protocolizar el seguimiento cardiológico, este fue estratificado, según el riesgo de isquemia miocárdica, en 5 grupos¹⁶ (Tabla 3).

11.1. Pruebas de estrés

Las pruebas de estrés usadas en el seguimiento de pacientes con EK, para la evaluación funcional de las arterias coronarias, incluyen el SPECT gatillado con ejercicio o apremio farmacológico con dipiridamol o dobutamina, que permite evaluar la presencia y monto isquémico y la función ventricular en reposo y posesfuerzo.

La presencia de isquemia en estudios realizados con talio ha demostrado ser la variable independiente de mayor peso en la predicción de eventos mayores en el seguimiento alejado (8 años) de poblaciones jóvenes, incluso por sobre variables anatómicas, como la presencia de aneurismas, su tamaño y estenosis significativas en la CCG.⁸⁰

La otra modalidad de evaluación de isquemia es la ecocardiografía de estrés con ejercicio o con agentes farmacológicos ya nombrados, como dobutamina, dipiridamol o adenosina. La ecocardiografía de estrés se debería combinar con la evaluación de la función sistólica y diastólica del VI.⁸¹ Este último método tiene la ventaja de evitar la radiación y es de utilidad, especialmente, en el grupo de pacientes con seguimiento de por vida.

La elección de la modalidad de estudio debe estar guiada por la experiencia institucional con técnicas particulares, así como por la edad del niño; por ejemplo, se debe utilizar estrés farmacológico en los niños pequeños, ya que los protocolos de ejercicio tradicionales no son factibles.

La sensibilidad y especificidad del ecoestrés con dobutamina para la detección de enfermedad coronaria es del 90% y 100%, respectivamente.⁸² El ecoestrés con dipiridamol y contraste es más sensible aún que con el uso de ejercicio o dobutamina y fue comparado en cuanto a la detección de anomalías de la pared con el SPECT en pacientes con EK: ambos son métodos similares. Sin embargo, el contraste no es de uso rutinario actualmente en nuestro país.⁸³

En resumen, el ecocardiograma transtorácico es la modalidad de imagen de elección para el diagnóstico de aneurismas y otras anomalías coronarias en la EK. La RMNC permite evaluar fibrosis y compromiso miocárdico, pero no una adecuada evaluación de la anatomía coronaria. La angio-TAC y la CCG son métodos sensibles para la detección de aneurismas y estenosis coronaria con alta sensibilidad cercana al 90%.

En el seguimiento regular y a largo plazo de aquellos pacientes con persistencia de aneurismas

coronarios, se debe considerar que la TAC, la CCG y los estudios de medicina nuclear nos obligan a evaluar el balance entre riesgo y beneficio de realizarlos, debido a la exposición de radiación en el tiempo.

11.2. Embarazo

En pacientes embarazadas, la persistencia de lesiones aneurismáticas parece no estar asociada

a un mayor riesgo. Aquellas que se encuentren anticoaguladas con dicumarínicos deben reemplazarlos por HBPM por vía subcutánea más AAS en bajas dosis. El parto deberá realizarse de acuerdo con la indicación del obstetra. La sola presencia de aneurismas no constituye una indicación de cesárea^{84,86} (**clase de recomendación II b, nivel de evidencia C**).

TABLA 3. Estratificación de riesgo: recomendaciones basadas en el consenso de expertos de la American Heart Association

NIVEL DE RIESGO	TERAPIA FARMACOLÓGICA SUGERIDA	ACTIVIDAD FÍSICA RECOMENDADA	SEGUIMIENTO	ESTUDIOS	
NIVEL I Sin afectación coronaria	Ninguna.	Sin restricción.	Seguimiento pediátrico habitual y se deben evaluar los FRCV cada 5 años.	No se recomiendan SPECT ni CCG.	<i>Seguimiento pediátrico habitual.</i>
NIVEL II Ectasia coronaria transitoria en la etapa aguda (*)	Ninguna.	Sin restricción.	Evaluación clínica y de FRCV cada 3-5 años.	No se recomiendan SPECT ni CCG.	<i>Seguimiento pediátrico habitual.</i>
NIVEL III Aneurismas aislados de pequeño-mediano calibre (3-5 mm)	Antiagregación plaquetaria con 3-5 mg/kg de AAS y/o clopidogrel hasta la regresión documentada del aneurisma. <i>Clase de recomendación II a, nivel de evidencia C.</i>	Sin restricción en < 10 años. Actividad física guiada por los tests de ejercicio y SPECT en > 10 años. No se recomiendan deportes de contacto por la antiagregación (para evitar hematomas).	Evaluación clínica y de FRCV anual.	Ecoestrés cada 2 años en > 10 años o SPECT. CCG si la isquemia es significativa.	<i>Clase de recomendación II a, nivel de evidencia B.</i>
NIVEL IV Aneurisma de gran tamaño ≥ 6 mm y/o aneurismas múltiples o complejos en un mismo vaso sin obstrucción	Antiagregación plaquetaria + anticoagulación.	Actividad física guiada por los tests de ejercicio y SPECT. No se recomiendan deportes de contacto.	Evaluación clínica y de FRCV semestral.	Ecoestrés anual o SPECT. CCG a los 6-12 meses de etapa aguda.	<i>Clase de recomendación II a, nivel de evidencia B.</i>
NIVEL V Obstrucción de la arteria coronaria confirmada por CCG o angio-TAC	Antiagregación plaquetaria. Se deben considerar B bloqueantes.	Actividad física guiada por los tests de ejercicio y SPECT. No se recomiendan deportes de contacto.	Evaluación clínica y de FRCV semestral.	Ecoestrés anual o SPECT. CCG a los 6-12 meses de etapa aguda.	<i>Clase de recomendación II a, nivel de evidencia B.</i>

(*) Desaparece entre las 6 y las 8 semanas. AAS: ácido acetilsalicílico. CCG: cinecoronariografía. La evaluación clínica incluye electrocardiograma y ecocardiograma. FRCV: factores de riesgo cardiovascular. SPECT: estudio de perfusión miocárdica con sestamibi.

11.3. Intervenciones de las coronarias: angioplastia y cirugía de revascularización

En aquellos pacientes con indicación de angioplastia transluminal percutánea, esta debe ser realizada con balones de alta presión, debido a que las lesiones suelen estar calcificadas. En la EK, existe limitada experiencia respecto al uso de estents cubiertos o liberadores de fármacos.^{85,86} La aterectomía rotacional es el procedimiento de elección en los aneurismas calcificados que tienen lesiones estenóticas, aunque la experiencia en esta población es muy limitada⁸⁶⁻⁸⁸ (**clase de recomendación II a, nivel de evidencia C**).

La cirugía de revascularización coronaria también ha sido realizada con éxito en un grupo de pacientes con cardiopatía isquémica secundaria a EK, en los que se utilizaron, preferentemente, puentes arteriales⁸⁸⁻⁹⁰ (**clase de recomendación II a, nivel de evidencia B**). ■

12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Kawasaki T. Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children. *Jpn J Allergy* 1967;16:178-222.
- Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, Sadakam A, Tsuboi S, Aoyama Y, et al. Epidemiologic Features of Kawasaki Disease in Japan: Results of the 2009-2010 Nationwide Survey. *J Epidemiol* 2012; 22(3):216-21.
- Makino N, Nakamura Y, Yashiro M, Ae R, Tsuboi S, Aoyama Y, et al. Descriptive Epidemiology of Kawasaki Disease in Japan, 2011-2012: From the Results of the 22nd Nationwide Survey. *J Epidemiol* 2015;25(3):239-45.
- Scuccimarrì R. Kawasaki Disease. *Pediatric Clinic of North America* 2012. 59: 425-45.
- Ritei U, Belay ED. Epidemiology of Kawasaki Disease in Asia, Europe, and the United States. *J Epidemiol* 2012;22(2):79-85.
- Urrutia L, Roccatagliata G, Pierini A. Enf. de Kawasaki. Paganini H. *Infectología Pediátrica*. 1° ed. Editorial Científica Interamericana 2007. Págs.285-92.
- Borzutzky A, Hoyos-Bachilloglu R, Cerda J, Talesnil E. Rising hospitalization rates of Kawasaki Disease in Chile between 2001 and 2007. *Rheumatol Int* 2012;32(8):2491-5.
- Watts RA, Scott DGI. Epidemiology of the vasculitides. *Curr Op Rheumatol* 2003. 15:11-16.
- Manlhiot C, Yeung RS, Clarizia NA, Chahal N, McCrindle BW. Kawasaki Disease at the Extremes of the Age Spectrum. *Pediatrics* 2009;124(3): 409-15.
- Espada, G; Malagón, C; Rosé, CD. Manual Práctico de Reumatología Pediátrica. 1° Edición. Buenos Aires. Nobuko 2005.
- Melonari P, Abate H, Llano L, Cuttica R, Apaz M y col. Estudio Multicéntrico de Enfermedad de Kawasaki en niños de Argentina. Presentación oral, sesión POB 21, libro de resúmenes 37° Congreso Argentino de Pediatría 2015, Mendoza, Argentina.
- Pemberton MN, Doughty MI, Middlehurst RJ, Thornhill MH. Recurrent Kawasaki Disease. *British Dental Journal* 1999;186(6):270-71.
- Shulman S, Rowley A. Kawasaki disease: insights into pathogenesis and approaches to treatment. *Nature Reviews Rheumatol* 2015.
- Rowley A, Shulman S. Pathogenesis and management of Kawasaki disease. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010;8(2): 197-203.
- Newburger J, Takahashi M, Gerber M, Gewitz M, Tani L, Burns J, Shulman S, et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease. A Statement for Health Professionals From the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association Endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation* 2004;110:2747-71.
- Falcini F, Capannini S, Rigante D. Kawasaki syndrome: an intriguing disease with numerous unsolved dilemmas. *Pediatr Rheumatol* 2011;9:17.
- Burgner D, Harnden A. Kawasaki disease: What is the epidemiology telling us about the etiology? *Intern J Infect Dis* 2005;9:185-94.
- Greco A, De Virgilio A, Rizzo M, Tombolini M, Gallo A, Fusconi M, Ruoppolo G, Pagliuca G, Martellucci S, de Vincentiis M. Kawasaki disease: An evolving paradigm. *Autoimmunity Reviews* xxx (2015) xxx-xxx.
- Jamieson N, Singh-Grewal D. Kawasaki Disease: A Clinician's Update. *Intern J Pediatr* Volume 2013.
- Gouveia C, Brito MJ, Ferreira GC, Ferreira M, Nunes MA, Machado MC. Doença de Kawasaki- casuística do Hospital Fernando da Fonseca. *Rev Port Cardiol* 2005;24 (9): 1097-1113.
- Shamsizadeh A, Kajbaf TZ, Razavi M, Chereghian B. Clinical and Epidemiological characteristics of Kawasaki disease. *Microbiol* 2014;7(8): e11014.
- Ebbeson R, Riley MR, Potts J, Malleson P, et al. Kawasaki disease at British Columbia's Children's hospital. *Ped Child Health* 2004;9:7.
- Vaughan C, Graves MS, Leshner JL, et al. A micropustular rash in a febrile child. *Pediatr Dermatol* 2015;32(4), 547-48.
- Gorczyca D, Postepski J, Gruenpeter A, et al. The clinical profile of Kawasaki disease of children from three Polish Centers: a retrospective study. *Rheumatol Int* 2014;34:875-80.
- Dajari AS, Taubert KA, Gerber MA, Shulman ST, Ferrieri P, Freed M, Takahashi M, Bierdman FZ, Karchner AW, Wilson W, et al. Diagnosis and therapy of Kawasaki disease in children. *Circulation* 1993;87:1776-80.
- Huang MY, Gupta-Malhotra M, Huang JJ, Syu FK, Huang TY. Acute phase reactants and a supplemental aid for Kawasaki disease. *Pediatr Card* 2010;31:1209-13.
- Yutani C, Go S, Kamiya T, Hirose O, Misawa H, Maeda H, Kozuka T, Onishi S. Cardiac Biopsy of Kawasaki disease. *Arch Pathol Lab Med* 1981;105(9):470-3.
- Juan-Carlos G. Muniz, MD*; Kirsten Dummer, MD*; Kimberlee Gauvreau, ScD; Steven D. Colan, MD; David R. Fulton, MD; Jane W. Newburger, MD, MPH. Coronary Artery Dimensions in Febrile children Without Kawasaki Disease.
- Ravekes WJ, Colan SD, Gauvreau K, Baker AL, et al. Aortic root dilation in Kawasaki disease. *Am J Cardiol* 2001;87:919-22.
- McMorrow Tuohy AM, Tani LY, Cetta F, Lewin MB, et al. How many echocardiograms are necessary for follow-up evaluation of patients with Kawasaki disease? *Am J Cardiol* 2001;88:328-30.
- AHA Scientific Statement. Diagnostic Guidelines for Kawasaki Disease. Council on Cardiovascular Disease in the Young, Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, American Heart Association. *Circulation* 2001;103:335-36.
- Fujino M, Hata T, Kuriki M, Horio K, Uchida H, Eryu Y, Boda H. Inflammation aggravates heterogeneity of ventricular repolarization in children with Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol* 2014;35(7):1268-72.
- Crystal MA, Syan SK, Yeung RS, Dipchand AI, McCrindle

- BW. Echocardiographic and electrocardiographic trends in children with acute Kawasaki disease. *Can J Cardiol* 2008;24(10):776-80.
34. Baer AZ, Rubin LG, Shapiro CA, Sood SK, Rajan S, Shapir Y, Romano A, Bierman FZ. Prevalence of coronary artery lesions on the initial echocardiogram in Kawasaki syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160(7):686-90.
 35. Ulloa R, Salgado A, Tremoulet A. Kawasaki disease in latinamerican children: past, current and future challenges. *J Pediatr Infect Disc Soc* 2014;3(4):280-1.
 36. Brogan PA, Bose A, Burgner D, Shingadia D, Tulloh R, Michie C, Klein N, Booy R, Levin M, Dillon MJ. Kawasaki disease: an evidence based approach to diagnosis, treatment, and proposals for future research. *Arch Dis Child*. 2002 Apr;86(4):286-90.
 37. McCrindle BW, Li JS, Minich LL, Colan SD, Atz AM, Takahashi M, Vetter VL, Gersony WM, Mitchell PD, Newburger JW; Pediatric Heart Network Investigators. Coronary Artery Involvement in Children With Kawasaki Disease. *Circulation* 2007;116(2):174-9.
 38. Research Committee on Kawasaki Disease. Report of Subcommittee on Standardization of Diagnostic Criteria and Reporting of Coronary Artery Lesions in Kawasaki Disease. Tokyo, Japan: Ministry of Health and Welfare; 1984.
 39. Olivieri L, Arling B, Friberg M, Sable C. Coronary artery Z score regression equations and calculators derived from a large heterogeneous population of children undergoing echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(2):159-64.
 40. Dallaire F, Dahdah N. New equations and a critical appraisal of coronary artery Z scores in healthy children. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24(1):60-74.
 41. Manlhiot C, Millar K, Golding F, McCrindle BW. Improved classification of coronary artery abnormalities. *Pediatr Cardiol* 2010;31(2):242-9.
 42. Printz BF, Sleeper LA, Newburger JW, Minich LL, Bradley T, Cohen MS, Frank D, Li JS, Margossian R, Shirali G, Takahashi M, Colan SD; Pediatric Heart Network Investigator Noncoronary Cardiac Abnormalities Are Associated With Coronary Artery Dilation and With Laboratory Inflammatory Markers in Acute Kawasaki Disease. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(1):86-92.
 43. Hashimoto I, Watanabe K, Okabe M, Kaneda H. Impairment of Left Ventricular Longitudinal Contraction is Associated with Serum Brain Natriuretic Peptide Concentration in Patients with Acute Phase Kawasaki Disease. *Pediatr Cardiol* 2015;36(5):979-86.
 44. Phadke D, Patel SS, Dominguez SR, Heizer H, Anderson MS, Glode MP, Jone PN. Tissue Doppler Imaging as a Predictor of Immunoglobulin Resistance in Kawasaki Disease. *Pediatr Cardiol* 2015 May 21.
 45. Xu QQ, Ding YY, Lv HT, Zhou WP, Sun L, Huang J, Yan WH. Evaluation of Left Ventricular Systolic Strain in Children With Kawasaki Disease. *Pediatr Cardiol* 2014 Oct;35(7): 1191-7.
 46. Maresi E, Passantino R, Midulla R, et al. Sudden infant death caused by a ruptured coronary aneurysm during acute phase of atypical Kawasaki disease. *Hum Pathol* 2001;32(12):1407-9.
 47. Kuppaswamy M, Gukop P, Sutherland G, Venkatachalam C. Kawasaki disease presenting as cardiac tamponade with ruptured giant aneurysm of the right coronary artery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010;10(2):317-8.
 48. Imai Y, Sunagawa K, Ayusawa M, Miyashita M, Abe O, Suzuki J, Karasawa K, Sumitomo N, Okada T, Mitsumata M, Harada K. A fatal case of ruptured giant coronary artery aneurysm. *Eur J Pediatr* 2006;165(2):130-3.
 49. Xing Y, Wang H, Yu X, Chen R, Hou Y. Assessment of coronary artery lesions in children with Kawasaki disease: evaluation of MSCT in comparison with 2-D echocardiography. *Pediatr Radiol* 2009;39(11):1209-15.
 50. Danias PG, Stuber M, Botnar RM, Kissinger KV, et al. Coronary MR angiography clinical applications and potential for imaging coronary artery disease. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2003;11:81-99.
 51. Kato H, Sugimura T, Akagi T, Sato N, et al. Long-term consequences of Kawasaki disease. A 10- to 21-year follow-up study of 594 patients. *Circulation* 1996;94:1379-85.
 52. Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, Oki I, Watanabe M, Yanagawa H. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan: results of the 2005-2006 nationwide survey. *J Epidemiol* 2008;18(4):167-172.
 53. Chang Fy, Hwang B, Chen SJ, Lee PC, Meng CC, Lu JH et al. Characteristics of Kawasaki disease in infants younger than six months of age. *Pediatr Infect Disease J* 2006;25(3): 241-44.
 54. Song D, Yeo Y, Ha K, Jang G, Lee J, Lee K, Son C, Lee J. Risk factors of Kawasaki disease associated coronary abnormalities differ depending on age. *Eur J Pediatr* 2009;168(11):1315-21.
 55. Sonobe T, Kiyosawa N, Tsuchiya K, Aso S, Imada Y, Yashiro N, Yanagawa H et al. Prevalence of coronary abnormality in incomplete Kawasaki disease. *Pediatr Int* 2007; 49(4):421-6.
 56. Nakamura Y, Yanagawa H, Harada K, Kato H, et al. Mortality among persons with a history of Kawasaki disease in Japan: the fifth look. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002;156:162-5.
 57. Burns JC, Glode MP, Clarke SH, Wiggins J Jr, et al. Coagulopathy and platelet activation in Kawasaki syndrome: identification of patients at high risk for development of artery aneurysms. *J Pediatr* 1984;105:206-11.
 58. Burns JC, Shike H, Gordon JB, Malhotra A, et al. Sequelae of Kawasaki disease in adolescents and young adults. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:253-7.
 59. Schroh AM; Melonari PA; Laghezza LB; Dominguez PJ; Pierini F; Retamales EP; Rodriguez MF; González GF. Daño coronario secundario a Enfermedad de Kawasaki. *Rev Argent Cardiol* 2015;83:8-13. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v83.i1.5351>.
 60. Oates-Whitehead RM, Baumer JH, Haines L, et al. Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;4:CD004000.
 61. Baumer JH, Love SJ, Gupta A, Haines LC, Maconochie I, Dua JS. Salicylate for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;4:CD004175.
 62. Urrutia, L: Medicina Interna Pediátrica MIP. Año Noveno, Módulo I, 2015.
 63. Newburger JW, Sleeper LA, McCrindle BW, et al. Randomized trial of pulsed corticosteroid therapy for primary treatment of Kawasaki disease. *N Engl J Med* 2007;356:663-75.
 64. Burns JC, Best BM, Mejias A, Mahony L, Fixler DE, Jafri HS, et al. Infliximab treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *J Pediatr* 2008, 153:833-8.
 65. Burns JC, Mason WH, Hauger SB, et al. Infliximab treatment for refractory Kawasaki syndrome. *J Pediatr* 2005;146(5): 662-67.
 66. O'Connor MJ, Saulsbury FT. Incomplete and atypical Kawasaki disease in a young infant: severe, recalcitrant disease responsive to infliximab. *Clin Pediatr (Phila)*. 2007;46(4):345-8.
 67. Stenbøg EV, Windelborg B, Hørlyck A, Herlin T. The effect of TNF blockade in complicated, refractory Kawasaki disease. *Scand J Rheumatol* 2006;35(4):318-21.
 68. Weiss JE, Eberhard BA, Chowdhury D, Gottlieb BS. Infliximab as a novel therapy for refractory Kawasaki

- disease. *J Rheumatol* 2004;31(4):808-10.
69. Zulian F, Zanon G, Martini G, Mescoli G, Milanesi O. Efficacy of Infliximab in long-lasting refractory Kawasaki disease. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24(4):453.
 70. Choueiter NF, Olson AK, Shen DD, Portman MA. Prospective Open-Label Trial of Etanercept as Adjunctive Therapy for Kawasaki. *Dis J Pediatr* 2010;157(6):960-6.
 71. Cohen S, Tacke CE, Straver B, Meijer N, Kuipers IM, Kuijpers TW. A child with severe relapsing Kawasaki disease rescued by IL-1 receptor blockade and extracorporeal membrane oxygenation. *Ann Rheum Dis* 2012;71(12):2059-61.
 72. Imagawa T, Mori M, Miyamae T, et al. Plasma exchange for refractory Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 2004;163:263-4.
 73. Takahashi M, Mason W, Lewis AB. Regression of coronary aneurysms in patients with Kawasaki syndrome. *Circulation* 1987;75:387-94.
 74. Fujiwara T, Fujiwara H, Hamashima Y. Size of coronary aneurysm as a determinant factor of the prognosis in Kawasaki disease: clinicopathologic study of coronary aneurysms. *Prog Clin Biol Res* 1987;250:519-20.
 75. Nakano H, Ueda K, Saito A, Nojima K. Repeated quantitative angiograms in coronary arterial aneurysm in Kawasaki disease. *Am J Cardiol* 1985;56:846-51.
 76. Suzuki A, Kamiya T, Kuwahara N, Ono Y, et al. Coronary arterial lesions of Kawasaki disease: cardiac catheterization findings of 1100 cases. *Pediatr Cardiol* 1986;7:3-9.
 77. Kamiya T, Suzuki A, Ono Y, Arakaki Y, et al. Angiographic follow-up study of coronary artery lesion in the cases with a history of Kawasaki disease—with a focus on the follow-up more than ten years after the onset of the disease. In: Kato H, ed. *Kawasaki Disease. Proceedings of the 5th International Kawasaki Disease Symposium, Fukuoka, Japan, 22–25 May 1995*. New York, NY: Elsevier Science; 1995. Págs.569-73.
 78. Matsui S, Matsumori A, Matoba Y, Uchida A, et al. Treatment of virus-induced myocardial injury with a novel immunomodulating agent, vesnarinone. Suppression of natural killer cell activity and tumor necrosis factor-alpha production. *J Clin Invest* 1994;94:1212-17.
 79. Ino T, Shimazaki S, Akimoto K, et al. Coronary artery calcification in Kawasaki disease. *Pediatr Radiol* 1990;20:520-3.
 80. Muneuchi J, Joo K, Morihana E, Mizushima A. Detectable silent calcification in a regressed coronary artery aneurysm of a young adult with a history of Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol* 2008;29:195-7.
 81. Kaichi S, Tsuda E, Fujita H, et al. Acute coronary artery dilation due to Kawasaki disease and subsequent late calcification as detected by electron beam computed tomography. *Pediatr Cardiol* 2008;29:568-73.
 82. Miyagawa M, Mochizuki T, Murase K, Tanada S, Ikezoe J, Sekiya M, et al. Prognostic value of dipyridamole-thallium myocardial scintigraphy in patients with Kawasaki disease. *Circulation* 1998;98:990-6.
 83. Henein M, Dinarevic S, O'Sullivan C, Derek BSC, Gibson G and Shinebourne E, "Exercise Echocardiography in Children With Kawasaki Disease: Ventricular Long Axis Is Selectively Abnormal". *American Journal of Cardiology*; 1998.
 84. Noto N, Okada T, Karasawa K, et al. Age-related acceleration of endothelial dysfunction and subclinical atherosclerosis in subjects with coronary artery lesions after Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol* 2009;30:262-8.
 85. Ishii M, Himeno W, Sawa M, Iemura M, Furui JH, Muta Y, Sugahara K, Egami, Akagi T, Ishibashi M, Kato H. Assessment of the ability of myocardial contrast echocardiography with harmonic power doppler imaging to identify perfusion abnormalities in patients with Kawasaki Disease at rest and during dipyridamole stress. *Pediatr Cardiol* 2002;23:192-9.
 86. Tsuda E, Kawamata K, Neki R, Echigo S, Chiba Y. Nation wide survey of pregnancy and delivery in patients with coronary arterial lesions caused by Kawasaki disease in Japan. *Cardiol Young* 2006;16:173-8.
 87. Waki K, Baba K. Transcatheter polytetra fluoroethylene-covered stent implantation in a giant coronary artery aneurysm of a child with Kawasaki disease—a potential novel treatment. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006;68:74-7.
 88. Akagi T. Interventions in Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol* 2005;26:206-12.
 89. Eters TF, Parikh SR, Pinkerton CA. Rotational ablation and stent placement for severe calcific coronary artery stenosis after Kawasaki disease. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002;56:549-52.
 90. Kitamura A, Mukohara N, Ozaki N, Yoshida M, Shida T. Two adult cases of coronary artery aneurysms secondary to Kawasaki disease. *Thorac Cardiovasc Surg* 2008;56:57-9.