

Enfermedad de Kawasaki, ¿una enfermedad exótica y rara?

Dra. L. Berenise Gámez González,* Dr. Marco Antonio Yamazaki-Nakashimada**

RESUMEN

La enfermedad de Kawasaki es una enfermedad vasculítica presente en niños, particularmente en menores de 5 años de edad. Esta enfermedad se está diagnosticando en México cada vez con mayor frecuencia. El espectro clínico se ha ampliado, así como las posibilidades terapéuticas. Mostramos la experiencia en un hospital de tercer nivel así como los avances recientes en esta enfermedad.

Palabras clave: Enfermedad de Kawasaki, inmunoglobulina endovenosa, corticosteroides.

ABSTRACT

Kawasaki disease is a vasculitic disease present in children, particularly those less than 5 years old. This disease is being diagnosed with increased frequency in Mexico. The clinical spectrum has expanded, so the therapeutic approaches. We present the experience in a third level institution and recent advances in the disease.

Key words: Kawasaki disease, intravenous immunoglobulin, corticosteroids.

INTRODUCCIÓN

Ya han pasado 44 años desde la primera descripción en forma de la enfermedad de Kawasaki (EK), por lo que podríamos considerarla una enfermedad relativamente joven. En este sentido, es una enfermedad en la que cada día se describen nuevas manifestaciones clínicas o presentaciones. Si bien es una patología descrita por primera vez en Japón,¹ y que desde el punto de vista étnico este país presenta una gran incidencia (la última encuesta nacional japonesa revela incidencia anual de 216.9 casos por 100,000 en niños de 0 a 4 años de edad, mucho mayor que la incidencia en Estados Unidos de 6-9 casos por 100,000), la realidad es que es una enfermedad que se ha descrito ya en todo el mundo y que en algunos países, además de ser la primera causa de cardiopatía adquirida en niños, es la vasculitis más frecuente en la niñez.^{2,3}

Recientemente en un artículo del Dr. Kushner,⁴ en un caso de autopsia se documenta que ya en 1948 existía la EK en los Estados Unidos, y se especula que el probable germen causal de la enfermedad fue importado a Japón en la postguerra.

En México carecemos de datos fidedignos, no obstante en una revisión de los casos de nuestro hospital por el Dr. Rodríguez-Herrera en un periodo comprendido de 1972 al 2000, se documentaron 10 casos.⁵ Por otro lado, una revisión realizada en el Instituto Nacional de Pediatría entre el año 2000 y 2011, se documentaron 209 números de casos que cumplían los criterios de la American Heart Association de la enfermedad. Esto muestra un franco aumento en la detección de la enfermedad. De éstos, la mayoría (69%) eran casos clásicos de la enfermedad siendo en una minoría casos incompletos. Por esta razón y otras descritas en la sección de manifestaciones clínicas, es nuestra impresión que

* Alergia e Inmunología Clínica. Hospital Infantil del Estado de Chihuahua.

** Médico adscrito Servicio de Inmunología Clínica. Instituto Nacional de Pediatría.

nos encontramos en la punta del iceberg y que aún hay muchos casos sin diagnosticarse.

Así, como sucede con algunos epónimos, el nombre de la enfermedad le da una connotación misteriosa y, sí, asiática. En nuestro país, al no haber una difusión de la enfermedad, el sólo hecho de mencionar el nombre de la patología ha causado levantar las cejas a más de un padre o de una madre.

ENFERMEDAD DE KAWASAKI EN MÉXICO

El diagnóstico de la EK ha ido incrementándose a través de los años en nuestro país (*Cuadro I*), quizá esto se debe al mejor conocimiento de la patología. En 1977, se publicó el caso de un paciente femenino de 9 años de edad con diagnóstico de síndrome linfomucutáneo,⁶ siendo el primer reporte en México de EK. En 1988 se publicó el segundo caso en México por Castañeda et al.,⁷ de tal manera que en un periodo de más de 10 años se habían reportado únicamente dos casos. Vizcaíno Alarcón y cols.⁸ en 1991 revisaron 16 casos de EK entre mayo de 1986 a febrero de 1990, de ellos la edad promedio fue de tres años de edad, ocho fueron lactantes y predominó el género masculino. Doce desarrollaron anomalías coronarias, dos niños fallecieron, uno por isquemia miocárdica y otro por choque hipovolémico secundario a ruptura del aneurisma aórtico. González-Galnares y cols.,⁹ en 1991 también reportaron otra serie mexicana de 13 niños con EK en un periodo comprendido entre octubre de 1983 a octubre de 1988, la edad media fue de tres años, igual predominio de sexo masculino y en 70% de los pacientes se observaron aneurismas coronarios, en estos niños el manejo establecido fue con ASA (11 pacientes), anti-biótico (11 pacientes), esteroide sistémico (2 pacien-

Cuadro I. Experiencia mexicana en la enfermedad Kawasaki.¹⁰⁻¹²

Cede	Periodo	Casos	Femenino	Masculino	Complicaciones cardíacas
Hospital Infantil Privado ¹²	1992-2005	48	20	28	3
Centro Médico ABC ¹¹	1998-2003	8	3	5	1
Hospital Sonora ¹⁰	1998-2006	20	2	18	6
Instituto Nacional de Pediatría	2000-2010	199	78	121	117
Total		275	103	172	127

tes) y antihistamínicos (5 pacientes), sin administrarse gammaglobulina por no disponerse en la institución, en este entonces se comentaba que la impresión en general era que la incidencia en México de EK era extremadamente baja. Hasta el momento no contamos con una casuística real de la EK en nuestro país, sin embargo, es claro que va en aumento.

GENÉTICA Y ENFERMEDAD DE KAWASAKI

Aunque la enfermedad de Kawasaki no es una enfermedad genética, la posibilidad de una predisposición se ha investigado.¹³⁻¹⁶ Existen reportes de estudios realizados en búsqueda de polimorfismos genéticos (*Cuadro II*) asociados a varios aspectos de esta patología como: la «susceptibilidad de padecer enfermedad de Kawasaki», «el riesgo de desarrollar lesiones coronarias» o «el grado de severidad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento con gammaglobulina», sin existir hasta el momento estudios en la población mexicana.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DE LABORATORIO

El doctor Tomisaku Kawasaki tuvo el gran mérito de haber realizado una descripción clínica muy certera, ya que los criterios actuales se basan en gran medida en el reporte original de la enfermedad. Al carecer de un estudio de laboratorio o de gabinete diagnóstico, la habilidad clínica en esta enfermedad (inspección principalmente) presenta una relevancia especial. Los criterios continúan siendo los mismos (*Cuadro III*),^{1,2,17} sin embargo, al

Cuadro II. Estudios de polimorfismos genéticos asociados a la enfermedad de Kawasaki.

Análisis	Autor	SNP	Grupo étnico
Susceptibilidad a padecer EK	Onouchi Y et al	ITPKC	Japoneses
	Onouchi Y et al	CD40L	Americanos
	Breunis WB et al	CCR3-CCR2-CCR5	Japoneses
	Burns JC et al	CCR5	Alemanes
Riesgo de CAL	Burns JC et al	CCL3L1	Caucásicos
	Burns JC et al	IL-4	Americanos
	Furuno K et al	TIMP-2	Canadienses
	Fukazawa R et al	MCP-1, CCR2	Japoneses

EK = Enfermedad de Kawasaki; CAL = Lesión arteria coronaria; SNP = Polimorfismo de un solo nucleótido; ITPKC = Inositol 1,4,5-trifosfato 3-cinasa C; CD40L = Clúster de diferenciación 40 ligando; CCR = Motivo de receptor de quimioquina CC; CCL = Motivo de ligando de quimioquina CC; IL = Interleucina; TIMP-2 = Inhibidor tisular de metaloproteína 2; MCP-1 = Proteína 1 quimioatrayente de monocito.

Cuadro III. Criterios diagnósticos de la enfermedad de Kawasaki.

Criterios principales de la enfermedad de Kawasaki
1. Fiebre persistente de 5 días o más de duración
2. Congestión conjuntival bilateral
3. Cambios en labios y cavidad oral: Labios rojos, lengua en "fresa", enrojecimiento difuso de mucosa oral y faríngea.
4. Exantema polimorfo
5. Cambios en extremidades:
a. Fase aguda: enrojecimiento de manos y pies, edema
b. Fase de convalecencia: descamación membranosa de dedos.
6. Linfadenopatía cervical aguda no purulenta

En presencia de fiebre más 4 de los 5 restantes criterios se realiza diagnóstico de EK clásica. Sin embargo, pacientes con 4 criterios principales se pueden diagnosticar con EK cuando existen dilataciones o aneurismas coronarios en ecocardiograma o angiografía.

Para aumentar la experiencia en esta enfermedad, se comenzaron a detectar pacientes que no cumplían los criterios clínicos originales, y no obstante presentaban las complicaciones coronarias de la enfermedad. Estos casos se denominan incompletos,¹⁸⁻²⁰ es decir, aquellos casos que no tienen todos los criterios de la enfermedad. De forma inquietante en una reciente encuesta en Japón realizada por Sudo, las formas incompletas constituyen 15-20% de los casos. De 23,262 pacientes, 80% tenían la forma completa, 14.2% tenían 4 signos principales, 4.6% tenían tres y 1.2% tenían uno o dos signos.²¹ Estos casos también condicionan un diagnóstico y tratamiento tardíos, con mayor prevalencia de afección coronaria. 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).²²

Por otro lado, también al ganar experiencia clínica en la enfermedad, se comenzaron a diagnosticar los denominados casos atípicos, casos con presentaciones o complicaciones inusuales (*Cuadro IV*). Destacando las nuevas y diferentes presentaciones clínicas, recientemente se reportan casos de pacientes con la enfermedad quienes muestran imágenes tomográficas sugestivas de absceso retrofaringeo, sin encontrarse material purulento en las lesiones y resolviéndose con tratamiento habitual.²³

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, como son: el eritema en el sitio de aplicación de la BCG (*Figura 1*), así como el eritema perineal, dos datos fácilmente identificables solamente con el uso de los ojos. De hecho en Japón, de 15,524 pacientes con EK que recibieron la vacuna de BCG, 49.9% presentaban eritema en el sitio de aplicación de BCG. Este hallazgo

Cuadro IV. Hallazgos atípicos de la enfermedad de Kawasaki.

Hallazgos atípicos de la enfermedad de Kawasaki	
Neurológicos	Meningitis aséptica con rigidez de nuca, parálisis del VII par, pérdida auditiva neurosensorial e infarto cerebral
Renal	Piuria, 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, meatitis, uretritis y piuria estéril
Oftalmológico	Uveítis anterior



Figura 1. Eritema en sitio de aplicación de BCG.

es de particular relevancia en nuestro país en el que se aplica la vacuna BCG de manera rutinaria.^{24,25}

Uno de los dilemas ante un paciente con EK, es que no siempre las manifestaciones clínicas se encuentran simultáneamente, por lo que nuevamente la historia clínica cobra importancia, en este caso con el buen interrogatorio. Por otro lado, en una revisión reciente de un gran número de casos, síntomas no específicos como son vómito, diarrea, tos y dolor abdominal ocurren muy frecuentemente antes de toda la constelación de signos de la enfermedad.^{26,27} Esta situación condiciona que en un inicio se consideren otros diagnósticos. Otra historia común que confunde, es la historia inicial de fiebre y linfadenopatía cervical, que se considera como linfadenitis bacteriana y se indican antibióticos, presentando posteriormente rash y cambios en mucosa que se consideran secundarios al uso de antibióticos.

Una situación que nos ha alertado sobremanera es la presencia, afortunadamente poco habitual, de casos de EK que no presentan fiebre dentro de la constelación de síntomas y signos.^{28,29} La fiebre es parte de los criterios diagnósticos, tanto de la forma clásica como incompleta, pero este dogma recientemente ha sido debatido. Estos casos son identificables si presentan los demás criterios clínicos, pero otros incompletos probablemente pasen desapercibidos. Afortunadamente, también desde su descripción, esta enfermedad es autolimitada inclusive sin tratamiento. Por otro lado, las secuelas cardíacas son motivo de preocupación y esto podría ser una espada de Damocles en los casos no diagnosticados.

MANIFESTACIONES GASTROINTESTINALES EN LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI

Las manifestaciones gastrointestinales de la EK son muy variadas. Pudiendo presentarse en cualquier etapa de la enfermedad.³⁰ Existen pacientes con EK quienes presentan un cuadro clínico compatible con abdomen agudo. Los principales diagnósticos encontrados son hidrops vesicular, íleo paralítico, vasculitis apendicular y duodenitis hemorrágica.

La incidencia de hidrops vesicular aproximadamente es de 5 a 20% de los casos de EK, usualmente se presenta en las primeras dos semanas de la enfermedad, la patogénesis es desconocida pero la vasculitis reactiva y la inflamación de la pared vesicular pueden contribuir a su patogenia. La hepatomegalia ocurre en aproximadamente 14.5% y la elevación de enzimas hepática entre el 20 y 30%.

Existen casos reportados con sangrado de tubo digestivo, en el contexto de recibir altas dosis de ASA³¹ sólo un caso debido a duodenitis hemorrágica.³⁰ Las manifestaciones gastrointestinales revierten generalmente con el tratamiento estándar de la enfermedad, reservándose el manejo quirúrgico para las complicaciones.

La artritis es un fenómeno temporal observado en algunos pacientes con la enfermedad, pudiendo confundir aún más al clínico. En la era pre-IGIV la prevalencia de la artritis era de 31%; mientras que en un estudio más reciente, fue de 7.5% (31/414). La artritis habitualmente es pauciarticular, de grandes articulaciones y temporal, con una duración de aproximadamente 15 días.³²

Desde el punto de vista de laboratorio, la leucocitosis es típica durante la etapa aguda de la enfermedad, con predominio de los granulocitos maduros e inmaduros. Aproximadamente el 50% de los pacientes presentan una cuenta leucocitaria de más de 15,000/mm³. La leucopenia y neutropenia son infrecuentes, con aparición de neutropenia 3-4 semanas de iniciada la enfermedad.³³

Recientemente se encontró la presencia de un auto anticuerpo en contra de las células mieloides inmaduras como probable condicionante de la neutropenia. Es im-

portante destacar que la inmunoglobulina endovenosa (IGIV) puede condicionar anemia hemolítica después de su administración. Una característica hematológica de la enfermedad es la trombocitosis³⁴ en estadios tardíos de la enfermedad, con cuentas entre 500,000 a más de un millón por mm³. Esta trombocitosis habitualmente se presenta después de la primera semana de evolución, con un pico habitualmente en la tercera semana de la enfermedad. Otros hallazgos de laboratorio pueden también, en un inicio, confundir al médico ya que es posible encontrar elevación de transaminasas, pieria, alteraciones en el LCR y líquido sinovial. Hallazgos de laboratorio que apoyan al diagnóstico son la elevación de la velocidad de sedimentación globular y proteína-C-reactiva, que no se elevan en infecciones virales. Hay que destacar que la VSG no es valorable como dato de persistencia de inflamación posterior a la infusión de IGIV ya que invariablemente se encontrará elevada. Los estudios de laboratorio también han jugado un papel para predecir la resistencia al tratamiento con IGIV, como son las cuentas elevadas de bandas, plaquetas, transaminasas y bilirrubina, así como anemia e hipoalbuminemia. La hiponatremia se ha asociado con la aparición de aneurismas gigantes.³⁵

La haptoglobina, una proteína de fase aguda sintetizada por el hígado en respuesta a las citocinas inflamatorias, se ha asociado con enfermedades vasculares. La haptoglobina se une a la apolipoproteína-A (ApoA-1) inhibiendo su actividad y función de HDL, reportado en la EK. En un estudio reciente, la elevación de la haptoglobina y disminución de ApoA-1 aparentemente ayudó a discriminar entre la EK y otras enfermedades febriles³⁶ (neumonía, enfermedad mano-pie-boca, e infecciones de vías aéreas superiores). Hay autores que proponen que los niveles de procalcitonina son mejores marcadores de severidad de la enfermedad, inclusive mejores que la proteína-C-reactiva.^{37,38}

La enfermedad puede presentarse a diferentes edades. La mayoría de los pacientes afectados tienen menor de 5 años de edad, pero puede presentarse en neonatos, adolescentes y adultos. Recientemente en un estudio retrospectivo de 1,374 pacientes, se encontró que los pacientes en los extremos de las edades tenían peor pronóstico.³⁹ Así, los menores de 1 año tendían a presentar menor albúmina, mayor leucocitosis y trombocitosis, con mayor presentación de aneurismas, mientras que los mayores de 9 años también tenían mayores anomalías coronarias, pero estos últimos por no recibir tratamiento adecuado (IGIV).

La EK se ha asociado con otras enfermedades inmunológicas, tanto en enfermedades autoinmunes como en inmunodeficiencias.^{40-44,46} Recientemente se reporta la asociación de la EK en una paciente de 4 años que eventualmente desarrolló lupus eritematoso sistémico,⁴¹ y la Dra. Gámez et al.,⁴² reportan un caso de un paciente que inicialmente presentó un cuadro de EK y posterior-

mente desarrolló púrpura de Henoch-Schoenlein. También se ha asociado a inmunodeficiencias, destacando la enfermedad granulomatosa crónica,⁴⁰ el síndrome de Wiskott-Aldrich⁴³ y el síndrome de hiper-IgE.⁴⁴ Es de llamar la atención que en la población adulta, la presencia de la enfermedad se ha relacionado con infección por HIV,⁴⁵ por lo que en los pacientes adultos es necesario descartar esta entidad. Recientemente se reporta el primer caso de un paciente de 15 meses de edad, con agammaglobulinemia ligada al X que presentó enfermedad de Kawasaki, dejando la interrogante del vínculo entre la autoinmunidad en ausencia de las inmunoglobulinas.⁴⁶

Asimismo se ha asociado a la enfermedad de Kawasaki con patología alérgica.⁴⁷ Un aspecto interesante es que la primera descripción de la enfermedad en Japón por el Dr. Kawasaki fue publicada en la revista *Alerugi* (alergia).⁴⁸ Brosius y cols. reportan prevalencia aumentada de dermatitis atópica en EK⁴⁹ y Liew y cols. relacionan a la EK como factor de riesgo para desarrollar enfermedad alérgica.⁵⁰ Posteriormente en una carta al editor, Burgner y cols. relacionan la enfermedad más bien con la hipótesis de la higiene en el que mencionan que los australianos indígenas expuestos a microbios presentan mucho menor incidencia de EK que los no indígenas.⁵¹

FORMAS GRAVES DE LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI (VASCULITIS EN OTROS TERRITORIOS, SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO Y SÍNDROME DE CHOQUE)

ENFERMEDAD DE KAWASAKI Y SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO

El síndrome hemofagocítico (linfohistiocitosis hemofagocítica HLH) se caracteriza por una proliferación no maligna descontrolada de histiocitos y linfocitos,⁵² con hemofagocitosis y secreción de una gran cantidad de citocinas proinflamatorias, dando manifestaciones clínicas específicas que se agrupan en criterios diagnósticos. En su forma secundaria también se encuentra asociado a trastornos inmunológicos como la EK,^{53,54} donde se sugiere se presenta una disregulación de las células T que traería como resultado un estado de hipercitoquinemia⁵⁵ sin dilucidarse hasta el momento la fisiopatología.

En cuanto al tiempo de presentación se han descrito casos de HLH al inicio de la EK, sobreponiéndose las manifestaciones clínicas de ambas entidades, por lo que pueden existir disparadores en común en una misma base fisiopatológica, asimismo se han descrito también pacientes que en primer lugar desarrollan EK y en el transcurso de la evolución se agrega un síndrome hemofagocítico, considerándose secundario o como complicación inusual, y también el desarrollo de EK posterior a una resolución de un síndrome hemofagocítico.⁵⁶⁻⁶⁰

Se ha descrito el caso de un masculino de 7 semanas de vida con diagnóstico de linfohistiocitosis hemofagocítica, quien después de una respuesta favorable al tratamiento, súbitamente fallece de un infarto al miocardio a las 11 semanas, el estudio *post mortem* demostró arteritis de arterias coronarias. En este paciente se encontraron únicamente dos criterios menores: conjuntivitis y rash cutáneo. Concluyendo la importancia de los casos atípicos de la enfermedad.⁶¹

Después de la administración de IGIV y tratamiento con ASA del 10 al 15% de los pacientes con EK persisten febriles. Sin embargo, en el contexto de que HLH y EK son condiciones inflamatorias donde las manifestaciones clínicas se pueden sobreponer y se puede recomendar que en aquellos pacientes que persisten con fiebre y en quienes se presente linfadenopatía generalizada, hepatoesplenomegalia, afección hematológica, datos de coagulopatía con elevación de ferritina y enzimas hepáticas deben ser evaluados para descartar un síndrome hemofagocítico asociado e iniciar terapéutica oportuna. Desde el punto de vista terapéutico, no hay un consenso en relación a los medicamentos para tratar esta complicación, se ha descrito que el más socorrido es el uso de retratamiento con IGIV, y en otros casos se han utilizado corticosteroides, etopósido, ciclosporina y factor estimulante de granulocitos (G-CSF).

Se han descrito casos de EK complicado con gangrena periférica, una complicación rara de la enfermedad,⁶²⁻⁶⁴ asociada generalmente al desarrollo de aneurismas coronarios, incluso con amputación parcial de las extremidades.

En el Servicio de Inmunología del Instituto Nacional de Pediatría se presentó un lactante de tres meses de edad, quien cumplió criterios clínicos de EK clásico, desarrollando en el transcurso de la enfermedad necrosis de orfijos. La isquemia periférica es una rara complicación (sólo reportado en 15 pacientes en la literatura) en pacientes con EK, básicamente en lactantes menores de 7 meses y puede ser fatal, requiriendo amputación de los miembros afectados. Como parte del tratamiento también en esta complicación se ha utilizado heparina.

LESIONES VASCULARES EXTRACORONARIAS EN LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI

Como se ha mencionado, la EK es una de las vasculitis sistémicas más comunes de la infancia que puede causar inflamación de los vasos sanguíneos predominantemente de mediano calibre en cualquier territorio aparte de las arterias coronarias. Se han reportado aneurismas en arterias renales asociado a hipertensión arterial tanto en la fase subaguda de la enfermedad como en meses posteriores. Lo que se concluye de este tipo de complicación es que la EK es una posibilidad de hipertensión

secundaria en niños, y debe tenerse en mente en el seguimiento de estos pacientes.^{65,66}

Los aneurismas arteriales sistémicos se han reportado en el 2% de los pacientes con EK, usualmente asociado con aneurismas coronarios.⁶⁷ Las localizaciones extracoronarias de afección de vasos reportadas han sido a nivel de aorta, cerebrales, subclavias, mesentéricas, ilíacas, hepáticas y renales.⁶⁸⁻⁷²

En cuanto al involucro del sistema nervioso central se ha reportado meningitis aséptica (como una de las manifestaciones a este nivel más frecuentes), enfermedad cerebrovascular como lo son los infartos cerebrales, efusiones subdurales, parálisis facial y ataxia.^{70,71} En cuanto a la presencia de aneurismas cerebrales existen hasta la fecha sólo dos casos reportados. Satoshi Tanaka,⁷² describe a un niño de 12 años de edad quien sufrió una ruptura de un aneurisma de la arteria cerebral 9 años después de haber presentado EK, siendo el primer reporte de aneurisma coronario cerebral asociado a EK. El segundo caso es el reportado por Jun Hyong Ahn,⁷³ de un niño de 13 meses de edad quien sufre hemorragia subaracnoidea secundaria a ruptura de aneurisma de la arteria cerebral media, seis meses después de haber padecido EK.

Otro punto a considerar, son aquellos pacientes que se presentan con manifestaciones clínicas que se sobreponen a más de una patología, como es el caso de la poliarteritis nodosa con enfermedad de Kawasaki, publicado por el Dr. Yamazaki et al.,⁷⁴ lo cual conlleva a un verdadero dilema diagnóstico y donde el tratamiento debe estar dirigido de acuerdo a la severidad y persistencia de estas manifestaciones clínicas. Eventualmente al seguimiento, se concluyó que la paciente presentó un cuadro compatible con EK.

SÍNDROME DE CHOQUE EN ENFERMEDAD DE KAWASAKI

Desde el año 2008, se describen en la literatura casos de EK que tienen como manifestación clínica más importante un estado de choque, lo cual es muy poco común en esta entidad, donde la inestabilidad hemodinámica no asociada al manejo de gammaglobulina intravenosa es infrecuente.⁷⁵⁻⁷⁸

Esta nueva faceta descrita de la EK se le ha llamado síndrome de choque en EK, desde el año 2008 cuando surgen los primeros reportes de pacientes pediátricos en Estados Unidos. La causa de este estado de choque es desconocida pudiendo ser multifactorial, sin embargo, se sugiere que el fenómeno propio de la vasculitis que implica fragilidad capilar, disfunción miocárdica y disregulación de citocinas es el desencadenante de este estado de choque.⁷⁹

Los pacientes con EK asociado a un estado de choque tienen mayor probabilidad de presentar afección cardíaca y de tener una respuesta pobre al tratamiento

con gammaglobulina intravenosa. Por otro lado, es de enfatizar que en los reportes de este síndrome de choque en EK la población hispana se ha encontrado en mayor número de casos y aún no existen reportes en México describiendo esta complicación.

ETIOLOGÍA

El origen infeccioso de la enfermedad se ha sospechado siempre, teniendo como argumentos su carácter autolimitado, el cuadro clínico que semeja muchas enfermedades infecciosas, la edad de presentación, su comportamiento estacional y en brotes, y su asociación con inmunodeficiencias. Se han implicado como gérmenes causales a virus Epstein Barr, rickettsias, *streptococcus*, *staphylococcus*, *Yersinia enterocolítica*, coronavirus, hongos entre otros,⁸⁰⁻⁸³ sin haber señalado un microbio en particular. El pensamiento actual es que se trata de un germen ubicuo, que en la mayoría de los individuos cursa de forma asintomática excepto en los individuos genéticamente predispuestos. Rowley y cols.⁸⁴ han descubierto que células plasmáticas productoras de IgA infiltran los tejidos de los pacientes con la enfermedad, detectando un probable virus ubicuo RNA a nivel del epitelio ciliado bronquial. Por otro lado, una situación que nos ha llamado la atención es: la presencia de manifestaciones gastrointestinales en 30%; porcentaje de pacientes previa a la aparición de la enfermedad y la presencia de eritema en el sitio de aplicación de BCG, por lo que un microbio gastrointestinal podría disparar el cuadro clínico. Aunque es evidente por los datos epidemiológicos que existe un componente genético de la enfermedad, los genes candidatos estudiados (involucrados en la respuesta inflamatoria y biología vascular) en grandes cohortes han mostrado hallazgos variados. Los estudios en gemelos proveen un dato sólido en relación con la base genética de las enfermedades y en este sentido, hay pocos estudios en la EK, con una concordancia de 14% en gemelos monocigotos. Recientemente Burns y cols.⁸⁵ reportan 4 casos de gemelos monocigotos de 440 pacientes con EK estudiados. De forma interesante, en uno de los pares de gemelos que tenía los datos clásicos, se investigó al hermano aparentemente normal, encontrándose con anemia, trombocitosis y dilatación de la raíz aórtica, levantando la inquietante pregunta de si hay muchas veces casos desapercibidos. Concluyen en el artículo que rutinariamente se debe hacer una evaluación en el gemelo aunque se encuentre asintomático.

TRATAMIENTO

La eficacia de la IGIV en la etapa aguda de la enfermedad está muy bien establecida.^{17,86,87} Algunos metaanálisis han demostrado que la administración en una sola infusión es superior, con dosis a 2 g/kg. Aproximadamente

10% de los pacientes con EK no responden a la primera infusión de IGIV. La falla a tratamiento se define como la persistencia o recrudescencia de fiebre arriba de las 36 horas de completar la infusión de IGIV. La mayoría de los expertos recomiendan un retratamiento con IGIV. Los posibles mecanismos por los cuales la IGIV reduce la inflamación en la EK son a través del bloqueo del receptor Fc, la neutralización de superantígenos bacterianos u otros agentes etiológicos, aumento de actividad supresoras de células T y efecto inmunomodulador en la expresión de citocinas. Estudios en modelos murinos han demostrado que la IGIV reduce la respuesta inmune que se establece ante la expresión del TNF-alfa.

ASPIRINA

La aspirina se ha utilizado por años en el tratamiento de la EK. A altas dosis tiene efecto antiinflamatorio y a bajas dosis tiene efecto antiagregante plaquetario, sin embargo, su uso no parece tener ningún efecto a nivel de la prevención de aneurismas. Su uso varía de institución a institución, mientras que en algunos centros mantienen la dosis antiinflamatoria 72 horas después de que el paciente se encuentra afebril, otros lo utilizan hasta el día 14. Posteriormente se utilizan dosis antiagregantes plaquetarias.

En niños con alergia a la aspirina o con varicela o influenza concomitante con riesgo de desarrollar síndrome de Reye, el clopidogrel puede ser un sustituto potencial (dosis máxima 1 mg/kg/d hasta 75 mg/día).

ESTEROIDES

El uso de los corticosteroides en la EK ha sido motivo de gran debate en los últimos años. Es bien conocido que la activación del sistema inmune en la fase aguda de la EK, juega un papel fundamental en la patogénesis de la enfermedad.⁸⁸ Los corticosteroides tendrían su efecto en que suprimen esta respuesta inmune por su potente efecto inmunosupresor.⁸⁸⁻⁹¹ En el estudio realizado en 1972,⁹² se sugirió que el manejo de los pacientes de EK con corticosteroides se asociaba a mayor riesgo de desarrollar aneurismas coronarios, posteriormente se criticó dicho estudio por errores metodológicos en su realización. Eventualmente, en el año 2007, Newburger y cols.⁹³ realizaron un estudio multicéntrico metodológicamente riguroso, en el cual se concluyó que la adhesión de un pulso de metilprednisolona de inicio en el esquema de tratamiento habitual, no mejoraba el pronóstico coronario, aunque sí había una resolución más rápida de los marcadores inflamatorios.

Recientemente se publicó un metaanálisis⁹⁴ del uso de esteroides en EK, donde se evaluaron 11 estudios que especificaban el uso de esteroides como parte del tratamiento primario (n = 7) o como terapia adicional en

pacientes resistentes a IGIV (n = 4). Los sujetos de 9 estudios fueron japoneses, el resto norteamericanos. El resultado de estos estudios muestran una reducción significativa de la tasa de falla al tratamiento cuando se utiliza esteroides sistémicos de primera línea junto con IGIV comparado con IGIV únicamente. El uso de corticosteroides disminuye la duración en la fiebre y el tiempo en que los reactantes de fase aguda (proteína C reactiva) vuelven a valores normales. Tampoco se demostró en ninguno de estos estudios incremento en la incidencia de lesiones coronarias en los grupos donde se utilizaba esteroides. Concluyendo que la terapia combinada de esteroide sistémico con IGIV, ya sea en tratamiento primario o en pacientes con resistencia a manejo de IGIV, mejora el curso clínico sin aumentar el riesgo de lesiones cardíacas.

Un punto a discutir son aquellos pacientes en quienes se detectan factores de riesgo para aneurismas coronarios, es decir, aquellos pacientes clasificados como alto riesgo basados en criterios predictivos que se han establecido para la enfermedad. En estos pacientes, se recomienda, deben recibir un tratamiento más agresivo, estudios actuales sugieren que pulsos de esteroide junto con la IGIV disminuye la posibilidad de recurrir a terapéuticas de tercera línea, y el desarrollo de aneurismas coronarios.^{95,96}

AGENTES BIOLÓGICOS (ANTICUERPOS MONOCLONALES)

Otro tipo de tratamiento empleado en la EK, sobre todo en casos de enfermedad refractaria o resistente, son los agentes biológicos dirigidos contra citocinas específicas.⁹⁶⁻¹⁰⁰ 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 IGIV, como es el caso reportado por Shirley en un paciente masculino de 3 años de edad con diagnóstico de EK atípico (fiebre más tres características clínicas), que presentó una reacción anafilactoide al empleo de IGIV, fue manejado con una dosis de infliximab a 5 mg/kg seguido de metilprednisolona a 30mg/kg diariamente por tres días, con adecuada tolerancia y mejoría clínica del paciente, sin desarrollarse alteraciones coronarias.⁹⁶ Sin embargo, se requieren estudios prospectivos multicéntricos con un número considerable de pacientes para determinar la seguridad y eficacia de infliximab, además de la dosis necesaria para suprimir la inflamación en EK, ya que actualmente las dosis empleadas son extrapolaciones de regímenes terapéuticos para enfermedades inflamatorias como la enfermedad de Crohn.

Otro agente bloqueador TNF utilizado en EK es el etanercept, el cual es un dímero de una proteína quimérica

creada por la ingeniería genética al fusionar el dominio de unión del ligando extracelular del receptor del factor de necrosis tumoral humano-2 (RFNT2/p75) con el dominio Fc de la IgG1 humana, ha sido recientemente administrado después de la infusión de IGIV y posteriormente de manera semanal en 17 pacientes de 6 meses a 5 años, con dosis de 0.4 mg/kg en 5 pacientes y de 0.8 mg/kg en los restantes 12.⁹⁶ En estos pacientes no se presentaron efectos adversos severos, ningún paciente demostró refractariedad al manejo con IGIV y no hubo incremento en el diámetro de las arterias coronarias o disfunción cardíaca, y sirvió de base para la realización de estudios controlados por placebo que actualmente se desarrollan.

Portman y cols.¹⁰⁰ recientemente describen un estudio multicéntrico randomizado, doble ciego controlado por placebo, llevado a cabo actualmente, para intentar determinar la eficacia de etanercept en la reducción de la tasa de refractariedad del manejo con IGIV en fase aguda de la EK. Cada grupo se constituye de 110 pacientes, el grupo de etanercept recibirá dosis e 0.8 mg/kg dentro de las primeras 24 h de completarse la administración de IGIV, con dos dosis subsecuentes semanales. El objetivo primario es determinar la tasa de refractariedad a la IGIV y los secundarios están relacionados con la aparición de efectos adversos y alteraciones coronarias.

En conclusión, hasta que nuevos ensayos clínicos se realicen para establecer la mejor opción terapéutica para pacientes con EK refractaria, infliximab y etanercept pueden considerarse como una alternativa terapéutica eficaz.

El abciximab es un anticuerpo monoclonal que se une al receptor IIb/IIIa de la superficie plaquetaria y previene la agregación plaquetaria. Se ha reportado recientemente su beneficio en los pacientes con EK y datos preliminares sugieren una acción preventiva en la remodelación de las arterias coronarias y reduce las complicaciones trombóticas en los síndromes coronarios.¹⁰⁰⁻¹⁰²

INMUNOSUPRESORES

En casos en los cuales no se ha observado respuesta a tratamiento esteroideo, se han utilizado de forma anecdótica inmunosupresores, incluyendo a la ciclosporina, metotrexate y ciclofosfamida. Recientemente Parra-Moronatti et al.¹⁹ reportan un paciente mexicano masculino de 2 años, 7 meses de edad, cuya presentación fue atípica, incompleta y refractaria, ya que el paciente presentó una recaída con persistencia de fiebre y agravamiento de alteración vesicular, a pesar de encontrarse con tratamiento esteroideo, ameritando eventualmente tratamiento con metotrexate. Al seguimiento, el paciente presentó regresión de lesión coronaria y remisión del cuadro, lográndose suspender tanto el tratamiento esteroideo como inmunosupresor.

Hasta el momento no existen lineamientos generalizados para el manejo de pacientes con EK refractaria, es decir, que no responden a la administración de IGIV. Se requieren ensayos clínicos prospectivos para determinar el tratamiento óptimo de estos casos.

OTROS TRATAMIENTOS

El empleo de plasmaféresis ha sido reportado en ensayos clínicos no controlados como una terapéutica efectiva en pacientes con EK refractaria a IGIV disminuyendo la incidencia de aneurismas coronarios,¹⁰³ sin embargo, por su bajo nivel de evidencia y por las complicaciones asociadas al procedimiento, en general no se recomienda su empleo en estos pacientes.

La ulinastatina en un inhibidor de tripsina urinaria humana, el cual se ha utilizado en Japón como terapéutica adjunta en la EK. Es una glicoproteína de 67,000 daltons que inhibe la elastasa del neutrófilo y la sintetasa de la prostaglandina H2 a nivel de RNA mensajero.¹⁰⁴ Se ha propuesto su utilidad en pacientes refractarios a IGIV, ya que algunas investigaciones han demostrado una marcada activación de neutrófilos o niveles plasmáticos elevados de elastasa del neutrófilo en pacientes con pobre respuesta a IGIV y formación de aneurismas coronarios, sin embargo, se requiere mayor experiencia a través de estudios prospectivos randomizados para confirmar su beneficio clínico.

HISTORIA NATURAL, REGRESIÓN Y EVOLUCIÓN DE LAS LESIONES CORONARIAS

Las lesiones coronarias resultantes de la EK, tienen un cambio dinámico a través del tiempo. La resolución angiográfica de 1 a 2 años después del inicio de la patología se observa aproximadamente en el 50 a 67% de los vasos con aneurismas coronarios. La posibilidad de que un aneurisma se resuelva, parece estar influida por el tamaño inicial de éste: entre más pequeño mayor probabilidad de regresión. Otros factores que están asociados de manera positiva a la regresión de aneurismas son: morfología fusiforme (en vez de sacular) y su localización en un segmento coronario distal. Los vasos que no resuelven a través del tiempo pueden permanecer sin cambios o evolucionar a estenosis, oclusión y/o tortuosidad. Además, aunque raro, un aneurisma coronario puede sufrir ruptura, sobre todo en los primeros meses de la enfermedad. Otras secuelas coronarias son fenómenos isquémicos. Kato et al.¹⁰⁵ en un estudio de seguimiento de pacientes con EK, encontraron que el 46% de los aneurismas coronarios gigantes progresan a estenosis o a obstrucción completa, Kazunori Samada reporta un porcentaje más alto (76%) pero con un mayor tiempo de seguimiento.¹⁰⁶ En este estudio se enfatiza estar alerta para prevenir la presencia de taquicardia ventricular como complicación.¹⁰⁶

ADULTOS CON ANTECEDENTE DE ENFERMEDAD DE KAWASAKI

El impacto a largo plazo que tiene la EK aún no está totalmente esclarecido. Existen pacientes adultos que mueren de infarto cardiaco reconociéndose aneurismas coronarios clínicamente asintomáticos, quedando la interrogante: ¿cuántos de ellos son consecuencia de secuelas de EK? debido al reconocimiento relativamente nuevo de la EK, un número no determinado de pacientes con EK no reconocida existe, constituyendo una causa seria de morbilidad, sobre todo cardiológica, incluso muchos años después de la fase aguda.

Los síntomas que se presentan en la edad adulta como consecuencia de la EK padecida en la infancia, son principalmente secuelas cardíacas, incluyendo dolor precordial, infarto al miocardio, arritmia cardíaca, lesión valvular, y muerte súbita.¹⁰⁷⁻¹⁰⁹ Por lo que el antecedente de EK debe considerarse en todo aquel adulto joven que se presente con muerte súbita o infarto agudo miocárdico. La principal base fisiopatológica propuesta de estas secuelas cardíacas son la formación de trombos o cambios ateroscleróticos progresivos que pueden estar silentes por muchos años. Tsuda y cols. en un periodo de 25 años encontraron 12 pacientes que fallecieron súbitamente a consecuencia de lesiones de arterias coronarias

secundarias a EK. La edad osciló entre los 13 meses a los 27 años (media 16 años) y el intervalo entre la EK y la muerte varió de 2 meses a 24 años. En 4 pacientes la causa de muerte fue infarto al miocardio, en los restantes 8 no se pudo identificar este dato con certeza. En 7 pacientes se habían obtenido angiograma coronario a menos de 4 meses de la fase aguda de la enfermedad identificándose aneurismas coronarios gigantes. Cinco pacientes murieron súbitamente con disfunción ventricular izquierda, con fracción de eyección menor del 40% a más de 20 años de la fase aguda de la EK.¹⁰⁹

Lo importante de estos datos es que se debe considerar que la EK produce secuelas a largo plazo, por lo que se debe mantener una vigilancia cardiológica estrecha para prevenir la muerte secundaria a estas alteraciones. Por otro lado, recientemente se ha documentado persistencia de inflamación coronaria mucho después del episodio de EK. Suda y cols. reportan un masculino de 40 años de edad con aneurisma gigante de arteria coronaria quien por tomografía por emisión de positrones se detectó captación de 18-fluorodeoxiglucosa, por lo que proponen este método de estudio de gabinete para monitorizar la inflamación.¹¹⁰ El reconocimiento y tratamiento de estas secuelas es crucial, requiriéndose actualmente guías específicas para el seguimiento de estos pacientes, algunos autores sugieren llevar a cabo

Cuadro V. Estratificación de riesgo cardiovascular en EK.³

Nivel de riesgo	Terapéutica	Actividad física	Seguimiento
I Sin cambio en arterias coronarias	Ninguna después de 6 a 8 semanas	Sin restricciones después de 6 a 8 semanas	Intervalos de 5 años
II Ectasia transitoria de arteria coronaria	Ninguna después de 6 a 8 semanas	Sin restricciones después de 6 a 8 semanas	Intervalos de 3 a 5 años
III Aneurisma pequeño o mediano de la arteria coronaria	Dosis antiagregante de aspirina hasta regresión de aneurisma	Pacientes < 11 años sin restricción Pacientes de 11 a 20 años: actividad física de acuerdo a pruebas de estrés y perfusión miocárdica. No deportes de contacto o gran impacto	Ecocardiograma anual + ECG; pruebas de estrés bianuales y de perfusión miocárdica
IV ≥ 1 Aneurisma gigante en alguna arteria coronaria o aneurismas múltiples sin obstrucción	Terapia antiplaquetaria por largo tiempo, y warfarina o heparina de bajo peso molecular	No deportes de contacto o gran impacto. Actividad física de acuerdo a pruebas de estrés y perfusión miocárdica	Ecocardiograma bianual + ECG; pruebas de estrés anuales y de perfusión miocárdica
V Obstrucción de arteria coronaria. Lesiones estenóticas: a) Sin lesión isquémica asociada b) Con lesión isquémica asociada	Aspirina, dosis antiagregante por largo tiempo, warfarina o heparina de bajo peso molecular si persiste aneurisma gigante	No deportes de contacto o gran impacto. Actividad física de acuerdo a pruebas de estrés y perfusión miocárdica	Ecocardiograma bianual + ECG; pruebas de estrés anuales y de perfusión miocárdica

Nivel de riesgo: severidad de EK, se clasifica en 5 grados, con base en los hallazgos ecocardiográficos y/o angiografía coronaria selectiva.

un seguimiento de acuerdo a la estratificación de riesgo cardiovascular (*Cuadro V*).³

En un estudio retrospectivo reciente se determinó los resultados a largo plazo de los pacientes tras un infarto miocárdico debido a EK. Este análisis se realizó en 60 pacientes. Las edades de presentación del infarto oscilaron entre 3 meses y 33 años. El máximo tiempo de observación fue de 33 años (media de 16 años). Se realizaron angiografías coronarias, ventriculografía izquierda e imágenes de perfusión de 56 pacientes, 2 meses después del evento. Se calculó que la tasa de supervivencia era de 62.7% a 30 años.¹¹¹

ENFERMEDAD DE KAWASAKI EN EL ADULTO

La EK que se presenta en la edad adulta es infrecuente. Hasta la fecha existen aproximadamente 81 casos reportados en la literatura (desde los 18 hasta los 68 años de edad) siendo su diagnóstico establecido con los mismos criterios conocidos para la edad pediátrica.¹¹²⁻¹¹⁵

En el 2010, Emeline Gomard-Mennesson y cols.¹¹⁶ reportan una serie de casos para describir las manifestaciones clínicas de pacientes con EK adultos. En total se reportaron 10 casos. La edad media de presentación fue de 27.3 años. Cuatro de ellos cumplían criterios clínicos de EK completa, 4 para EK incompleto. Tres de los 4 pacientes de EK incompleto presentaban datos de laboratorio de enfermedad inflamatoria severa (hipoalbuminemia, anemia, elevación enzimas hepáticas, trombocitosis y leucocitosis). En 2 pacientes el diagnóstico de EK fue realizado de manera retrospectiva en presencia de infarto al miocardio asociado a aneurismas coronarios. En cuanto a las complicaciones cardíacas encontradas en este estudio: 4 pacientes sin complicación cardíaca, 2 casos con infarto miocárdico, 3 casos con derrame pericárdico (uno de ellos con un pequeño aneurisma de arteria coronaria derecha), 1 caso con bloqueo completo de rama derecha haz de His. El manejo con IGIV se estableció en 7 pacientes, 12.5 días después de inicio de la enfermedad, pareciendo acortar el curso de la enfermedad. De este estudio, los autores concluyen que se requieren estudios que tengan una mayor cantidad de casos para determinar la evolución de estos pacientes y el beneficio de la IGIV. Sólo ha habido un caso de EK en una mujer embarazada en la literatura quien fue tratada sin eventualidades.¹¹⁷

Es importante mencionar, que la severidad de la enfermedad de Kawasaki en adultos va relacionada con la falla en el diagnóstico oportuno, ya que generalmente existe demora en el diagnóstico y por ende en el tratamiento.

CONCLUSIÓN

El conocimiento de todos los aspectos de la EK ha ido aumentando conforme han transcurrido los años, inclu-

yendo formas sutiles hasta formas muy severas. Enfatizamos el concepto de vasculitis generalizada, con predominio de las manifestaciones y complicaciones cardíacas. De forma importante, es necesario un diagnóstico temprano para evitar secuelas cardiológicas, particularmente en las formas incompletas. De igual manera, el tratamiento también ha evolucionado, incluyendo recientemente a los regímenes terapéuticos el uso de esteroides y anticuerpos monoclonales anti-TNF. Su reconocimiento cada vez es mayor, siendo motivo de estudio intenso por pediatras, cardiólogos, infectólogos, reumatólogos e inmunólogos. Así pues, considerando el término exótico (del griego *exo*-de fuera, *exotikos*-extranjero, exterior) y los avances recientes, actualmente no podríamos considerar a la enfermedad de Kawasaki como exótica ni rara en nuestro país.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kawasaki T et al. A New infantile acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome (MLNS) prevailing in Japan. *Pediatrics* 1974; 54: 271-6.
2. Kushner HI, Burns JC et al. The histories of Kawasaki disease. *Progress Pediatric Cardiology* 2004; 19: 91-97.
3. Falcini F, Capannini S, Rigante D. Kawasaki syndrome: an intriguing disease with numerous unsolved dilemmas. *Pediatr Rheum* 2011; 20(9): 17.
4. Kushner HI, Abramowsky CR. An old autopsy report sheds light on a "New" disease: infantile polyarteritis nodosa and Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol* 2010; 31: 490-6.
5. Rodríguez-Herrera R y cols. Enfermedad de Kawasaki. *Acta Pediatr Mex* 2001; 22: 97-103.
6. Rodríguez SR. Síndrome linfomucocutáneo. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1977; 34: 53-57.
7. Castañeda JL y cols. Enfermedad de Kawasaki: evolución clínica cambiante que hace dudar al clínico. *Rev Enf Inf Pediatr (Mex)* 1988; 1: 103-205.
8. Vizcaino A. Enfermedad de Kawasaki en niños mexicanos. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1991; 48: 398-408.
9. González-Galnares M y cols. Enfermedad de Kawasaki en México: análisis de 13 casos. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1991; 48: 409-416.
10. Norberto SN, González LA. Kawasaki disease: A rare pediatric pathology in Mexico. Twenty cases report from the Hospital Infantil del Estado de Sonora. *Arch de Cardiol de Mex* 2007; 77: 299-307.
11. Frenkel SM y cols. Enfermedad de Kawasaki: Experiencia con ocho casos del Centro Médico ABC. *Anales Médicos* 2004; 49: 66-72.
12. Soto K, Santigeral P, Gaytán G, Valenzuela A y cols. Enfermedad de Kawasaki. Prevalencia en el Hospital Infantil Privado. *Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría* 2011; 95.
13. Onouchi Y, Gunji T, Burns JC, Shimizu C, Newburger JW, Yashiro M et al. ITPKC functional polymorphism associated with Kawasaki disease susceptibility and formation of coronary artery aneurysms. *Nat Genet* 2008; 40: 35-42.
14. Onouchi Y, Onoue S, Tamari M, Wakui K, Fukushima Y, Yashiro M et al. CD40 ligand gene and Kawasaki disease. *Eur J Hum Genet* 2004; 12: 1062-8.
15. Breunis WB, Biezeveld MH, Geissler J, Kuipers IM, Lam J, Ottenkamp J, Hutchinson A, Welch R, Chanock SJ, Kuijpers TW.

- Polymorphisms in chemokine receptor genes and susceptibility to Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol* 2007; 150: 83-90.
16. Onouchi Y. Molecular genetics of Kawasaki disease. *Pediatr Res* 2009; 65: 46-54.
17. Newburger JW et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the committee on rheumatic fever, endocarditis, and Kawasaki disease, council on cardiovascular disease in the Young, American Heart Association. *Pediatrics* 2004; 114: 1708-33.
18. Climaz R et al. Atypical and incomplete Kawasaki disease: best practice and research. *Clinical Rheumatology* 2009; 23: 689-698.
19. Parra-Moronatti P, Rivera-Rodríguez L, Yamazaki-Nakashimada MA, Nava-García F, Rodríguez-Álvarez J, Bolaños-Reyes R. Refractory, incomplete, and atypical Kawasaki disease. Case report and review of the literature. *Arch Cardiol Mex* 2011; 81: 221-7.
20. Forsey J, Mertens L. Atypical Kawasaki disease- a clinical challenge. *Eur J Pediatr* 2011, on line.
21. Sudo D et al. Coronary artery lesions of incomplete Kawasaki disease: a nationwide survey in Japan. *Eur J Pediatr* 2011, on line.
22. Huang MY et al. Acute phase reactants and a supplemental diagnostic aid for Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol* 2010; 31: 1209-1213.
23. Kritsaneepaiboon S et al. Atypical presentation of Kawasaki disease in young infants mimicking a retropharyngeal abscess. *Emer Radiol* 2011, on line.
24. Uehara R et al. Kawasaki disease patients with redness or crust formation at the bacilli Calmette-Guerin inoculation site. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29: 430-3.
25. García-Pavón S et al. Reactivation of the scar of BCG vaccination in Kawasaki disease: clinical case and literature review. *Rev Alerg Mex* 2006; 53: 76-8.
26. Baker AL, Lu M, Minich LL, Atz AM, Klein GL, Korsin R et al. Associated symptoms in the ten days prior to diagnosis of Kawasaki disease. *J Pediatr* 2009; 154: 592-4.
27. Yun SH, Yang NR, Park SA. Associated symptoms of Kawasaki disease. *Korean Circ J* 2011; 41: 394-398.
28. Rodríguez-Lozano AL, Rivas-Larrauri FE, Hernández-Bautista VM, Yamazaki-Nakashimada MA. Fever is not always present in Kawasaki disease. *Rheumatol Int* 2011.
29. Saltigeral-Simental P et al. Kawasaki disease: must fever be obligatory criterion? *Rev Alerg Mex* 2008; 55: 176-9.
30. Zulian F, Falcini F, Zancan L et al. Acute surgical abdomen as presenting manifestation of Kawasaki disease. *J Pediatr* 2003; 142: 731-5.
31. Matsubara T, Mason W, Kashani IA, Kligerman M, Burns JC. Gastrointestinal hemorrhage complicating aspirin therapy in acute Kawasaki disease. *J Pediatr* 1996; 128: 701-3.
32. Gong GWK et al. Arthritis presenting during the acute phase of Kawasaki disease. *J Pediatr* 2006; 148: 800-5.
33. Ueno et al. Potential role of autoantibody in severe neutropenia of a patient with Kawasaki syndrome. *Scand J Immunol* 2012; 75: 120-6.
34. Tremoulet AH, Jain S, Chandrasekar D, Sun X, Sato Y, Burns JC. Evolution of laboratory values in patients with Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: 1022-6.
35. Weng KP, Hsieh KS, Huang SH et al. Clinical relevance of the risk factors for coronary artery lesions in Kawasaki disease. *Kaohsiung J Med Sci* 2012; 28: 23-9.
36. Huang MY, Gupta, Malhotra M, Huang JJ et al. Acute-phase reactants and a supplemental diagnostic aid for Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol* 2010; 31: 1209-13.
37. Yoshikawa H et al. Serum procalcitonin value is useful for predicting severity of Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J* 2011.
38. Okada Y et al. Serum procalcitonin concentration in patients with Kawasaki disease. *J Infect* 2004; 48: 199-203.
39. Manlihot C, Yeung RS, Clarizia NA, Chahal N, McCrindle BW. Kawasaki disease at the extremes of age spectrum. *Pediatrics* 2009; 124: 410-415.
40. Yamazaki-Nakashimada MA et al. Chronic granulomatous disease associated with atypical Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol* 2008; 29: 169-71.
41. Diniz JC et al. Kawasaki disease and juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2012; 21:89-92.
42. Gámez-González LB y cols. Enfermedad de Kawasaki y púrpura de Henoch-Schoenlein: dos vasculitis frecuentes en una asociación infrecuente. *Rev Alergia Mex* 2012 (en prensa).
43. Kawakami C, Miyake M, Tamai H. Kawasaki disease in a patient with Wiskott-Aldrich syndrome: an increase in the platelet count. *Int J Hematol* 2003; 77: 199-200.
44. Ling JC, Freeman AF, Gharib AM, Arai AE, Lederman RJ, Rosing DR et al. Coronary artery aneurysms in patients with hyper IgE recurrent infection syndrome. *Clin Immunol* 2007; 122: 255-8.
45. Johnson RM, Little JR, Storch GA. Kawasaki-like syndromes associated with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1628-34.
46. Behniafard N, Aghamohammadi A et al. Autoimmunity in X-linked agammaglobulinemia: Kawasaki disease and review of the literature. *Expert Rev Clin Immunol* 2012; 8: 155-9.
47. Webster RJ, Carter KW, Warrington NM, Loh AM, Zaloumis S et al. Hospitalization with infection, asthma and allergy in Kawasaki disease patients and their families: genealogical analysis using linked population data. *PLoS ONE* 2011; 6(11): e28004.
48. Kawasaki T. Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children. *Arerugi* 1967; 16: 178-222.
49. Brosius DL, Newburger JW, Burns JC et al. Increased prevalence of atopic dermatitis in Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J* 1988; 7: 863-6.
50. Liew WK, Lim CWT, Tan TH, Wong KY, Tai BC, Quek SC, Bever HV. The effect of Kawasaki disease on childhood allergies – a sibling control study. *Pediatric Allergy Immunology* 2011; 22: 488-493.
51. Burgner D, Carter K, Webster et al. Kawasaki disease, childhood allergy and the hygiene hypothesis. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22: 751.
52. Henter JL, Horne A, Arico M et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48: 124-131.
53. Hyun Kwon Kim, Han Gyu Kim, Su Jin Cho et al. Clinical characteristics of hemophagocytic lymphohistiocytosis related to Kawasaki disease. *Pediatric Hematology and Oncology* 2011; 28: 230-236.
54. Muise A, Tallett SE, Silverman ED. Are children with Kawasaki disease and prolonged fever at risk for macrophage activation syndrome? *Pediatrics* 2003; 112: 495.
55. Muise A, Tallett SE, Silverman ED. Are children with Kawasaki disease and prolonged fever at risk for macrophage activation syndrome? *Pediatrics* 2003; 112(6 Pt 1): 495-497.
56. Ohga S, Ooshima A, Fukushige J, Ueda K. Histiocytic haemophagocytosis in a patient with Kawasaki disease: changes in the hypercytokinaemic state. *Eur J Pediatr* 1995; 154: 539-541.
57. Chen Y et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis at initiation of Kawasaki disease and their differential diagnosis. *Pediatric Hematology and Oncology* 2010; 27: 244-249.

58. Palazzi DL, McClain KL, Kaplan SL. Hemophagocytic syndrome after Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 663-666.
59. al-EidW, al-Jefri A, Bahabri S, al-Mayouf S. Hemophagocytosis complicating Kawasaki disease. *Pediatr Hematol Oncol* 2000; 17: 323-329.
60. Kaneko K, Takahashi K, Fujiwara S et al. Kawasaki disease followed by haemophagocytic syndrome. *Eur J Pediatr* 1998; 157: 610-611.
61. Titze U, Janka G, Schneider EM et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis and Kawasaki disease: combined manifestation and differential diagnosis. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 53: 493-495.
62. Yeon KN et al. A case of refractory Kawasaki disease complicated by peripheral ischemia. *Pediatr Cardiol* 2008; 29: 1110-4.
63. Chang JS et al. Kawasaki disease complicated by peripheral gangrene. *Pediatr Cardiol* 1999; 20: 139-142.
64. Gómez-Moyano E et al. Kawasaki disease complicated by cutaneous vasculitis and peripheral gangrene. *J Am Ac Dermatol* 2011; 64: 74-5.
65. Foster B et al. Kawasaki disease complicated by renal artery stenosis. *Arch Dis Child* 2000; 83: 253-255.
66. Falcini F et al. Bilateral renal artery stenosis in Kawasaki disease: a report of two cases. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2006; 24: 719-721.
67. Cura MA, Haskal JZ, Weintraub J, Benvenisty A. SIR 2004 film panel case: systemic artery aneurysms in Kawasaki disease. *Vasc Interv Radiol* 2004;15: 1009-1011.
68. Yacoe ME, Dake MD. Development and resolution of systemic and coronary artery aneurysms in Kawasaki disease. *AJR Am J Roentgen* 1992; 159: 708-10.
69. Pires A, Graca-Sousa EC. Coronary and systemic aneurysms in an infant with Kawasaki. *Disease Pediatr Cardiol* 2009; 30: 568-569.
70. Suda K, Matsumura M, Ohta S. Kawasaki disease complicated by cerebral infarction. *Cardiol Young* 2003; 13: 103-5.
71. Fujiwara S, Yamano T, Hattori M, Fujiseki Y, Shimada M. Asymptomatic cerebral infarction in Kawasaki disease. *Pediatr Neurol* 1992; 8: 235-236.
72. Satoshi Tanaka S et al. Ruptured pediatric posterior cerebral artery aneurysm 9 years after the onset of Kawasaki disease: a case report. *Childs Nerv Syst* 2007; 23: 701-706.
73. Jun Hyong AJ et al. A ruptured middle cerebral artery aneurysm in a 13-month-old boy with Kawasaki disease. Case report. *J Neurosurg Pediatrics* 2010; 6(6): 150-153.
74. Yamazaki-Nakashimada MA et al. Catastrophic Kawasaki disease or juvenile Polyarteritis nodosa? *Semin Arthritis Rheum* 2006; 35: 349-54.
75. Kanegaye JT, Wilder MS, Molkara D, Frazer JR, Burns JC. Recognition of a Kawasaki disease shock syndrome. *Pediatrics* 2009; 123: 783-789.
76. 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(4): 786-790.
77. Thabet F, Bafaqihm H, Al-Mohaimeed S. Shock: an unusual presentation of Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 2011; 170: 941-943.
78. Gatterre P, Oualha M, Dupic L. Kawasaki disease: an unexpected etiology of shock and multiple organ dysfunction syndrome. *Intensive Care Med* 2012, on line.
79. Natterer J et al. Capillary leak leading to shock in Kawasaki disease without myocardial dysfunction. *Cardiology in the Young* 2011; 21: 1-4.
80. Yeung RS. Kawasaki disease: update on pathogenesis. *Curr Opin Rheumatol* 2010; 22: 551-60.
81. Pinnaa G, Kafetzisb DA, Tselkasc O, Chrysanthi L. Kawasaki disease: an overview. *Skevakib Curr Opin Infect Dis* 2008; 21: 263-70.
82. Rowley A. Pathogenesis and management of Kawasaki disease. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010; 8(2): 197-203.
83. Rowley AH, Shulman ST. New developments in the search for the etiologic agent of Kawasaki disease. *Curr Opin Pediatr* 2007; 19: 71-4.
84. Rowley AH et al. RNA-containing cytoplasmic inclusion bodies in ciliated bronchial epithelium months to years after acute Kawasaki disease. *PLoS ONE* 2008; 3: e1582.
85. Kottek A, Shimizu C, Burns JC. Kawasaki disease in monozygotic twins. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: 114-6.
86. Management of Kawasaki syndrome. A Consensus Statement prepared by North American participants of the Third International Kawasaki Disease symposium. Tokyo, Japan. December 1988. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8: 663-7.
87. Oates-Whitehead RM, Baumer JH, Haines L, Love S, Macnochie IK, Gupta A et al. Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2003.
88. Yamazaki-Nakashimada MA. Corticosteroides en la enfermedad de Kawasaki. *Acta Pediatr Mex* 2006; 27.
89. Kobayashi T et al. Risk stratification in the decision to include prednisolone with intravenous immunoglobulin in primary therapy of Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: 498-502.
90. Okada K, Hara J, Miki I, Miki K, Matsuzaki K, Matsuoka T, Yamamoto T, Nishigaki T, Kurotobi S, Sano T. Osaka Kawasaki disease study group (2009). Pulse methylprednisolone with gammaglobulin as an initial treatment for acute Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 2009; 168: 181-185.
91. Okada Y, Shinohara M, Kobayashi T, Inoue Y, Tomomasa T, Kobayashi T, Morikawa A. Gunma Kawasaki disease study group (2003). Effect of corticosteroids in addition to intravenous gamma globulin therapy on serum cytokine levels in the acute phase of Kawasaki disease in children. *J Pediatr* 2003; 143: 363-367.
92. Kato H, Koike S, Yokoyama T. Kawasaki disease: Effect of treatment on coronary artery involvement. *Pediatrics* 1979; 63: 175-9.
93. Newburger J et al. Randomized trial of pulsed corticosteroid therapy for primary treatment of Kawasaki disease. *New Engl J Med* 2007; 356: 663-75.
94. Zhu BH, Lv HT, Sun L, Zhang JM, Cao L, Jia HL, Yan WH, Shen YP. A meta-analysis on the effect of corticosteroid therapy in Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 2011.
95. Ogata S, Ogiwara Y, Honda T, Kon S, Akiyama K. Corticosteroid pulse combination therapy for refractory Kawasaki disease: A Randomized Trial. 2011.
96. 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.
97. Song MS, Lee SB, Sohn S, Oh JH, Yoon KL, Han JW et al. Infliximab treatment for refractory Kawasaki disease in Korean children. *Korean Circ J* 2010; 40: 334-8.
98. Son MB, Gauvreau K, Burns JC, Corinaides E, Tremoulet AH, Watson VE et al. Infliximab for intravenous immunoglobulin resistance in Kawasaki disease: a retrospective study. *J Pediatr* 2011; 158: 644.

99. Choueïter NF, Olson AK, Shen DD, Portman MA. Prospective open-label trial of etanercept as adjunctive therapy for Kawasaki disease. *J Pediatr* 2010; 157: 960-966.
100. Portman M et al. Etanercept as adjunctive treatment for acute Kawasaki disease: Study design and rationale. *Am Heart J* 2011; 161: 494-9.
101. McCandless RT et al. Does abciximab promote coronary artery remodeling in patients with Kawasaki disease? *Am J Cardiol* 2010; 105: 1625-8.
102. Williams RV et al. Does abciximab enhance regression of coronary aneurysms resulting from Kawasaki disease? *Pediatrics* 2002; 109: e4.
103. Imagawa T, Mori M, Miyamae T et al. Plasma exchange for refractory Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 2004; 163: 263-264.
104. Kawamura Y, Tsujimoto H, Nakatani K, Ishibashi N, Takashi KM, Ishiwata T, Kobayashi T, Sato H, Takizawa M. Ulinastatin: a urinary trypsin inhibitor, for the initial treatment of patients with Kawasaki disease: A retrospective study 2011. *American Heart Association* 2011; 124: 2822-8.
105. Kato H, Sugimura T, Akagi T, Sato N, Hashino K, Maeno Y et al. Long-term consequences of Kawasaki disease. A10- to 21-year follow-up study of 594 patients. *Circulation Epidemiol* 2008; 18: 167-172. 1996; 94: 1379-1385.
106. Samada K et al. Grown-up Kawasaki disease patients who have giant coronary aneurysms. *World J Pediatr* 2010; 6: 38-42.
107. Burns JC, Shike H, Gordon JB, Malhotra A, Schoenwetter M, Sequelae of Kawasaki disease in adolescents and young adults. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 253-7.
108. Shaukat N, Ashraf S, Mebewu A, Freemont A, Keenan D. Myocardial infarction in a young adult due to Kawasaki disease. A case report and review of the late cardiologic sequelae of Kawasaki disease. *Int J Cardiol* 1993; 39: 222-6.
109. Tsuda E, Arakaki Y, Shimizu T, Sakaguchi H, Yoshimura S, Yazaki S, Echigo S. Changes in causes of sudden deaths by decade in patients with coronary arterial lesions due to Kawasaki disease. *Cardiol Young* 2005; 15: 481-8.
110. Suda K et al. Persistent coronary arterial inflammation in a patient long after the onset of Kawasaki disease. *Int J Cardiol* 2012; 154: 193-4.
111. Tsuda E, Hirata T, Matsuo O, Abe T, Sugiyama H, Yamada O. The 30-Year outcome for patients after myocardial infarction due to coronary artery lesions caused by Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol* 2011; 32: 176-182.
112. Smith BA, Grider DJ. Sudden death in a young adult: sequel of childhood Kawasaki disease. *Am J Emerg Med* 1993; 114: 381-3.
113. Canino-Rodríguez A, Cox RA. Giant coronary aneurysms in a young adult patient with Kawasaki disease. *P R Health Sci J* 2008; 27: 382-6.
114. Seve P, Stankovic K, Smail A, Durand DV, Marchand G, Broussolle C. Adult Kawasaki disease: report of two cases and literature review. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 34: 785-792.
115. Tsuda E, Matsuo M, Naito H, Noguchi T, Nonogi H, Echigo S. Clinical features in adults with coronary arterial lesions caused by presumed Kawasaki disease. *Cardiol Young* 2007; 17: 84-9.
116. Gomard-Mennesson E, Landron C, Dauphin C et al. Kawasaki disease in adults report of 10 cases. *Medicine (Baltimore)* 2010; 89: 149-58.
117. Kanno K et al. An adult case of Kawasaki disease in a pregnant Japanese woman: a case report. *Case Rep Dermatol* 2011; 3: 98-102.

Dirección para correspondencia:
Dra. Luisa Berenise Gámez González
Inmunología Clínica
Insurgentes Sur 3700-C
Col. Insurgentes Cuicuilco,
Coyoacán, 16050 México, D.F.