

Enfermedad de Kawasaki. Experiencia en siete niños

Norberto Sotelo Cruz,* Luis Antonio González-Ramos,** Norberto Gómez-Rivera,***
Marco Antonio Manzo Ríos**

RESUMEN

Introducción. La enfermedad de Kawasaki (EK), es un padecimiento de la edad pediátrica, de etiología desconocida que evoluciona con fiebre y vasculitis en diversos órganos, en corazón se ven afectadas las arterias coronarias.

Objetivos. Informar los hallazgos clínicos y la evolución hospitalaria de siete pacientes diagnosticados con esta enfermedad.

Material y métodos. Se revisaron los expedientes clínicos para obtener información acerca de: la edad, sexo, signos clínicos, resultados de laboratorio y de gabinete, tratamiento, complicaciones y el seguimiento de los pacientes.

Resultados. Todos fueron del sexo masculino; cuatro desarrollaron lesión coronaria con dilatación mayor de 4 mm de diámetro. Uno tuvo miocarditis y derrame pericárdico, uno mostró insuficiencia aórtica, seis recibieron gammaglobulina y aspirina. La evolución fue satisfactoria, con controles ecocardiográficos por cuatro a ocho meses después de su enfermedad.

Conclusiones. El diagnóstico de EK es eminentemente clínico. Es importante iniciar el tratamiento antes de la primera semana de evolución, para evitar lesiones coronarias y secuelas que conduzcan a isquemia cardíaca en la adolescencia o en los adultos jóvenes.

Palabras clave: Enfermedad de Kawasaki, cardiopatía adquirida, lesión coronaria.

SUMMARY

Introduction. The Kawasaki Disease (KD) is a pediatric vascular disease of unknown etiology. Clinical feature are: fever, vasculitis and coronary damage.

Objective. The purpose of this paper is to show the clinical and laboratory findings, and the evolution of seven patients with KD.

Material and methods. The clinical record of seven cases of KD were reviewed. The variables studied were: age, sex, clinical signs, gabinet and laboratory studies, treatment, complications and outcome.

Results. Four patients developed coronary disease with dilatation larger than 4 mm; one patient with myocarditis and pericardic effusion, and one had aortic insufficiency. Six patients received gammaglobulin plus aspirin, and evolution was satisfactory; they were followed for a 8 month period with ecocardiographic controls.

Conclusions. The diagnosis is made by clinical criteria. It is very important to give an early treatment, during the first week of the disease, in order to prevent coronary disease and after that, ischemic heart disease in adolescent ages and in young men.

Key words: Kawasaki disease, acquired cardiopathy, coronary damage.

La enfermedad de Kawasaki (EK) se caracteriza por un síndrome febril agudo, asociado a vasculitis en diversos órganos, cuya etiología aún es desconocida. Fue descrito por Tomisaki Kawasaki en 1967¹ y a partir de entonces se ha identificado en todo el mundo.

En México, el primer caso fue comunicado por Rodríguez en 1977.² A partir de entonces se han publicado en el país dos series más, y casos aislados cuyo número no pasa de 41.³⁻⁶ La trascendencia de esta enfermedad radica en que alrededor de la cuarta parte de los niños no tratados, o con tratamiento iniciado tardíamente, desarrollan anomalías en las coronarias; por esta razón es importante hacer el diagnóstico antes de la segunda semana de iniciada la enfermedad para tratar a los pacientes con gammaglobulina y aspirina; de lo contrario, es posible que desarrollen una cardiopatía e isquemia miocárdica al llegar a la adolescencia o cuando sean de adul-

* Director General del Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES).

** Servicio de Cardiología (HIES).

*** Servicio de Urgencias (HIES).

tos jóvenes.⁷⁻¹⁰ En este trabajo se describe la experiencia clínica obtenida en siete pacientes con esta enfermedad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisaron los expedientes clínicos de siete pacientes internados en el Hospital Infantil del Estado de Sonora de quienes se les hizo el diagnóstico de EK, en el lapso comprendido entre enero de 1978 y junio de 2001. Los datos obtenidos fueron: edad, sexo, mes de ingreso, manifestaciones clínicas, exámenes de laboratorio y estudios de gabinete en los que se sustentó el diagnóstico y las complicaciones ordinariamente vistas en esta enfermedad.

RESULTADOS

Diagnóstico. El primero de los siete pacientes con el diagnóstico de EK fue admitido en el hospital en abril de 1988. De todos, cuatro eran residentes de la ciudad de Hermosillo, Sonora, los otros tres provenían del área rural. Cinco ingresaron en los meses de marzo a mayo y dos entre agosto y octubre; los siete fueron del sexo masculino. Uno fue de 5 meses de edad, tres tenían entre dos y cinco años de edad, a su ingreso, uno entre seis a ocho años y dos eran adolescentes entre 13 y 15 años.

Los criterios clínicos con los que se hizo el diagnóstico, fueron: fiebre, hiperemia conjuntival, exantema maculo-papular, lesiones en los labios y la cavidad oral, cambios en las extremidades. Algunos signos agregados, como soplo precordial, dolor abdominal, hepatomegalia, irritabilidad, rigidez de la nuca, crisis convulsivas y dificultad respiratoria (*Cuadro 1*).

Estudios de laboratorio. Dos tuvieron una concentración de hemoglobina menor de 10 g/dL; cuatro, leucocitosis con neutrofilia; en cuatro hubo trombocitosis y en cinco se registró una velocidad de sedimentación elevada. La proteína C reactiva fue positiva en cinco y fue mayor de 6 mg/dL; en dos pacientes las transaminasas, glutámico oxalacético y glutámico pirúvico, y en uno la dehidrogenasa láctica y la creatinfosfoquinasa, resultaron alteradas. En uno la antiestreptolisina fue mayor de 500 u/L y en otro paciente, la inmunoglobulina E estuvo elevada. En cinco de los siete pacientes se realizaron, además, otros exámenes como: hemocultivo, cultivo faríngeo, examen general de orina, reacciones cutáneas a coccidioidina y derivado proteico purificado para tuberculosis (PDD), reacciones febriles, proteinuria en la orina, líquido cefalorraquídeo, inmunoglobulinas IgA, IgG, IgM, IgE, anticuerpos anti-mycoplasma, factor reumatoide, anticuerpos anti-DNA, resultando negativos (*Cuadro 1*).

A los siete se les practicaron radiografías de tórax; cuatro de ellos mostraron imágenes de infiltrado bronconeu-

mónico y uno, cardiomegalia; las anomalías registradas en el electrocardiograma y ecocardiograma, se indican en el *cuadro 2* y *figuras 1* y *2*.

Tratamiento. Cuatro de los enfermos recibieron gammaglobulina a dosis de 400 mg por kilo de peso, cada 24 horas, por cinco días; en dos pacientes se proporcionó a razón de 2 gramos por kilo de peso, en dosis única. En uno de los niños el tratamiento falló, siendo necesario aplicar dos dosis más por presentar fiebre durante 22 días. Un adolescente recibió gammaglobulina 0.5 gramos/día por vía intramuscular, dividida cada 12 horas, por cinco días.

Recibieron aspirina siete pacientes a razón de 80 mg/kg día por 15 días, y después a 5 mg/kg/día por día durante tres meses; un niño tuvo como único tratamiento aspirina por tres meses; dos pacientes, recibieron dipiridamol a razón de 5 mg/kg/día por 15 días, pentoxifilina a 10 mg/kg/día por 15 días, también en dos casos. Cinco pacientes recibieron antibióticos del grupo de los penicilínicos (penicilina sódica y ampicilina) en tres de ellos, por problemas respiratorios, se les asoció amikacina.

Evolución. El tiempo de internamiento varió de 6 a 40 días; en dos pacientes la estancia fue por menos de una semana, en cuatro entre 16 a 23 días y en uno de 40 días. En dos niños el ecocardiograma de ingreso fue normal y a los diez días, mostró dilatación de las arterias coronarias; esta anomalía persistió por cuatro meses después de que egresaron del hospital; hubo necesidad de mantenerlos con aspirina durante ese lapso. Un paciente de 6 años, atendido en marzo del 2001 salió del hospital con tratamiento a base de aspirina y dipiridamol, por presentar 6 mm de dilatación de coronaria izquierda en el último control ecocardiográfico; en tres meses después, la dilatación se había reducido a 4 mm, por lo que continuó con aspirina, citándose para una nueva valoración.

En cinco de los niños, el seguimiento se hizo por seis a ocho meses, sin que se observara en ellos alguna alteración cardiovascular. A todos los pacientes se les seguirá, al menos, hasta cumplir 18 años de edad y se planea sea continuada su vigilancia en otra unidad hospitalaria para control en su edad adulta.

DISCUSIÓN

La enfermedad de Kawasaki se ha identificado en diversos países, siendo los de Oriente donde se observa en proporciones notables, considerándosele un problema de salud. En América, el país con mayor número de casos identificados es Estados Unidos de Norteamérica, con 2,500 casos anuales.^{11,12}

Las series reportadas en México al elaborar este escrito, no rebasaban de 41 casos.^{2-6,13} En el Estado de Sonora se tiene conocimiento anecdótico de dos pa-

Cuadro 1. Datos clínicos encontrados en los siete pacientes con enfermedad de Kawasaki.

Signos	Casos	(proporción)
Básico		
• Fiebre de cinco días o más de evolución	7/7	(1.00)
• Inyección conjuntival sin exudado	7/7	(1.00)
• Exantema (maculopapular en tronco, eritema multiforme (no vesicular)	7/7	(1.00)
• Cambios en labios y cavidad oral (eritema faríngeo, fisura, labiales, lengua en fresa)	7/7	(1.00)
• Linfadenopatía cervical de 1.5 cm	4/7	(0.57)
Cambios en extremidades		
• Agudas. Eritema y edema	7/7	(1.00)
• Convalecencia. Descamación de las yemas de los dedos	7/7	(1.00)
Datos clínicos agregados		
• Tos	3/7	(0.43)
• Dolor abdominal	2/7	(0.28)
• Hepatomegalia	2/7	(0.28)
• Irritabilidad rigidez de nuca	2/7	(0.28)
• Convulsiones tónico clónicas generalizadas	1/7	(0.14)
• Dolor articular	1/7	(0.14)
• Soplo precordial	1/7	(0.14)

Cuadro 2. Estudios de laboratorio y de gabinete en siete pacientes con enfermedad de Kawasaki.*

Estudio	No. Casos	(proporción)
Estudios de laboratorio		
• Velocidad de sedimentación aumentada	6/7	(0.86)
• Leucocitosis con neutrofilia	4/7	(0.57)
• Trombocitosis	4/7	(0.57)
• Proteína C reactiva positiva	5/7	(0.71)
• Proteína C reactiva mayor de 6 mg/dL	2/7	(0.28)
• Hemoglobina menor de 10 g/dL	2/7	(0.28)
• Inmunoglobulina E elevada	1/7	(0.14)
• Antiestreptolisina mayor de 500 u/L	1/7	(0.14)
Radiografía de tórax:		
Infiltrado bronconeumónico	3/7	(0.43)
Cardiomegalia	1/7	(0.14)
Electrocardiograma:		
Taquicardia	4/7	(0.57)
QTc prolongado	3/7	(0.43)
Prolongación de PR-QT	2/7	(0.28)
Segmento S-T normal	1/7	(0.14)
Normal	2/7	(0.28)
Ecocardiograma:		
Dilatación de arteria coronaria > 4 mm (diámetro)	4/7	(0.57)
Miocarditis	1/7	(0.14)
Derrame pericárdico	1/7	(0.14)
Discinesia de ventrículo izquierdo	1/7	(0.14)
Insuficiencia aórtica	1/7	(0.14)

*A todos los pacientes se les hizo electrocardiograma y ecocardiograma.

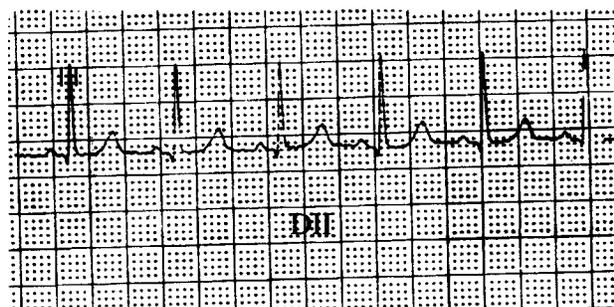


Figura 1. Varón de 6 años. En el electrocardiograma se aprecia derivación DII; Frecuencia cardíaca en reposo 110 x minuto; QTc corregido .36 seg.

cientes en los que la enfermedad se consideró como diagnóstico de presunción, uno en una institución de salud y otro atendido en forma privada, ninguno se estudió cabalmente por lo que no hubo ningún reporte formal. Esto ocurrió con la publicación de dos casos atendidos en el Hospital Infantil del Estado. Al indagar sobre pacientes tratados en los últimos tres años, en otros hospitales, la respuesta fue negativa como ya se señaló. La importancia del diagnóstico temprano en esta enfermedad, radica en que con tratamiento oportuno con gammaglobulina y ácido acetilsalicílico, es posible reducir la aparición de aneurismas en las arterias coronarias¹⁴⁻¹⁶ y, por otro lado, reducen el riesgo de que los niños que padecen la enfermedad desarrollen cardiopatía isquémica⁹ al llegar a las etapas de la adolescencia y del adulto joven.

La enfermedad se diagnostica con mayor frecuencia en menores de cinco años, aunque puede manifestarse en los adolescentes.^{17,18} En este informe todos los pacientes eran

del sexo masculino, pero en la literatura se indica el predominio de varones, de 1.5:1 sobre sexo femenino. Las edades variaron de los cinco meses a los 15 años de edad, cuatro tenían entre 2 y 8 años; a este respecto, se han descrito casos referidos desde el tercer mes de vida, aunque la mayoría se encuentran entre los doce meses y cinco años de edad. La época del año en que la enfermedad se presenta es en invierno y primavera; cinco de los pacientes se admitieron al hospital, en los meses de marzo a mayo.

El agente causal no se ha identificado, pero se ha sugerido la participación de agentes infecciosos bacterianos y virales, entre los que se cuentan: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus*, virus Para-influenza, morbilivirus de la familia paramixovirus Bunyavirus. La tendencia actual en investigación se dirige al estudio de superantígenos bacterianos, pensando en un síndrome de choque tóxico.^{19,20} A este respecto, en la serie que se informa en sólo un paciente se encontraron antiestreptolisinas por arriba de 500 U/L; los cultivos para bacterias fueron negativos, pero no se puede afirmar que el origen de la enfermedad no se relacione con alguna infección.

Hasta ahora los elementos de diagnóstico descansan en los criterios clínicos, todos los pacientes tuvieron los cinco principales criterios de la enfermedad, aunque haya sido de manera adicional. En dos casos se observó hepatomegalia, dolor abdominal y signos meníngeos, en uno de ellos la primera manifestación fue la hepatomegalia. Se han descrito casos con inicio diferente, aunque en todos se observa regularmente exantema alrededor del sexto día y conjuntivitis bulbar en 80% de los casos; ésta puede manifestarse con uveítis anterior moderada, la cual desaparece sin secuelas; deben descartarse las enfermedades exantemáticas que cursan con conjuntivitis y ante la duda es preciso hacer un examen con una lám-

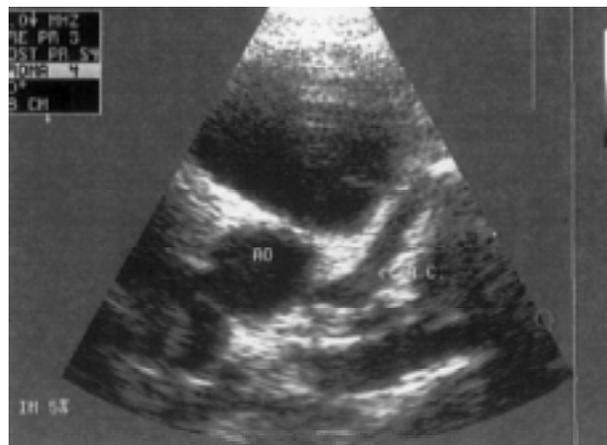


Figura 2. Ecocardiograma: Se observan arterias coronarias normales el día 27 de febrero y una dilatación mayor de 6 mm el 12 de marzo de 2001.

para de hendidura, lo que aclara este signo. Respecto a la linfadenopatía cervical, no obstante que se trata de un signo principal, es menos constante y se presenta en cerca de la mitad de los casos.^{3,4,11,12,22}

No existen estudios de laboratorio específicos, pero lo que se observa con mayor constancia en las primeras dos semanas es: leucocitosis, velocidad de sedimentación globular aumentada y trombocitosis; también la proteína C reactiva en concentración mayor de 6 mg/L. Se han recomendado otros estudios que sugieren vasculitis, tales como: anticuerpos antinucleares, anticuerpos anti-citoplasma de los neutrófilos, anticuerpos anti-células endoteliales, los que no han mostrado plena utilidad y pueden resultar confusos.²³

Con relación a los estudios de gabinete, en algunos casos la radiografía de tórax puede mostrar infiltrado bronconeumónico, especialmente en aquellos casos que manifiestan tos y dificultad respiratoria, como datos clínicos agregados; otros muestran cardiomegalia y datos radiológicos sugestivos de derrame pericárdico. A los siete pacientes se les tomó radiografía del tórax, uno mostró cardiomegalia y tres infiltrado de tipo bronconeumónico, en dos de ellos la complicación respiratoria obligó a mantenerlos más tiempo hospitalizados.

El electrocardiograma puede ser normal en las primeras fases, o mostrar cambios tales como taquicardia, prolongación de PR-QT y ondas Q anormales (datos de infarto), segmento ST anormal y arritmias. Este estudio se hizo a los siete sujetos, predominando los siguientes datos: taquicardia, prolongación de índice QTc y prolongación de PR-QT en cinco pacientes, tal como se describe en la literatura.^{3,4,11,12}

El estudio ecocardiográfico es parte importante del diagnóstico, actualmente la Asociación de América de Enfermedades del Corazón, considera que este procedimiento es crucial en el diagnóstico, en especial en aquellos pacientes con cuadros atípicos o incompletos, que tienen fiebre y menos de cuatro signos.²⁴

Llama la atención la frecuencia de afectación del área cardíaca; la lesión coronaria izquierda ocurrió en cuatro de siete pacientes, en dos de ellos el ecocardiograma fue normal al principio y un segundo estudio hecho en ambos, mostró dilatación coronaria, uno con 5 mm de diámetro y otro con 6 mm (*Figuras 1 y 2*). Por otro lado, un paciente mostró discinesia ventricular izquierda y cardiomegalia sin afectación coronaria. El último paciente atendido, además de lesión coronaria, se encontró en él insuficiencia aórtica, complicación pocas veces mencionada. Por otro lado, la aparición de la lesión coronaria se establece a partir del doceavo día, según ha sido demostrado en estudios histopatológicos.²⁵

Existen otros procedimientos de mayor precisión para el diagnóstico de las lesiones coronarias, entre éstos cabe mencionar gammagramas de perfusión miocárdica y coronariografías, especialmente usados en aquellos casos con dilatación que persiste después de la tercera semana; con estos métodos de diagnóstico, es más fácil visualizar aneurismas, ya que tienen una sensibilidad mayor del 90%.^{3-5,11,12} En esta serie no se hicieron este tipo de estudios.

En relación al tratamiento, el esquema con el que se obtienen mejores resultados es con el uso de aspirina y gammaglobulina intravenosa, su efecto principal radica en el bloqueo de citocinas y anticuerpos sobre las células endoteliales de la pared vascular. Otros medicamentos y procedimientos pueden ser usados bajo indicaciones precisas, como se señala más adelante (*Cuadro 3*).

El diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno previenen las lesiones vasculares, las que se presentan en 10% de los casos contra el 25% que ocurre en pacientes no tratados; algunos pueden presentar resistencia a los medicamentos la que se traduce por persistencia de la fiebre y agravamiento de las lesiones coronarias, tales pacientes deben considerarse bajo un esquema terapéutico especial, como repetir la gammaglobulina a intervalos menores de una semana, adicionar metilprednisolona al tratamiento y en casos refractarios algunos recomiendan dar ciclofosfamida y "pulsos" de metilprednisolona. En los que persiste dilatación coronaria o tienen fenómenos de trombosis, se ha utilizado dipiridamol, pentoxifilina, ticlopidina y fibrinolíticos. Los pacientes con isquemia miocárdica coronaria, pueden ser candidatos para angioplastia transluminal, colocación de puentes coronarios y hasta trasplante cardíaco; las indicaciones se resumen en el *cuadro 3*.^{15,26-30}

De los siete niños, seis recibieron gammaglobulina por 5 días, como se recomendaba anteriormente, a dos se les aplicó a razón de 2 gramos por kilo en dosis única y en uno hubo necesidad de repetir el tratamiento hasta completar tres dosis, por persistir la fiebre; después de la tercera dosis la fiebre desapareció y no hubo necesidad de agregar metilprednisolona. Es pertinente señalar, que en los dos casos en que se utilizó la gammaglobulina en los primeros cinco días de evolución, no se observaron datos de lesión coronaria durante su estancia hospitalaria, la que fue más corta y tuvieron mejor evolución en sus controles ulteriores. En adolescentes con EK y dilatación coronaria, tratado en 1992, se utilizó gammaglobulina además de aspirina, a la dosis recomendada por esta vía (60-80 mg por kilo) la dosis total fue de 0.5 gramos repartidos cada 12 horas por cinco días. La evolución y seguimiento de este caso por 8 meses fue satisfactoria; no se recomienda el uso de gammaglobulina en primer término, porque las presentaciones de este producto no cubren los requisitos en cuanto a la dosificación, además de que existen riesgos

Cuadro 3. Alternativas de tratamiento en la enfermedad de Kawasaki.

Fase aguda:

Gammaglobulina 2 gramos x kilo dosis única intravenosa en 10-12 h

Aspirina 80-100 mg/kg/día en dos dosis por 10-15 días.

Fase convalecencia casos no complicados:

Aspirina 3-5 mg/kg/una vez al día por 8 semanas.

Enfermedad arterial coronaria:*

Aspirina 3-5 mg/kg/una vez al día por 6-8 semanas.

Dipiridamol 1 mg/kg/día, en pacientes seleccionados, por 1-3 semanas.

Pentoxifilina 5-10 mg/día, en pacientes seleccionados, por 1-3 semanas.

Terapia anticoagulante o fibrinolíticas en pacientes con trombosis arterial.

Inhibidores de adenosin-5-difosfatasa tioclopidina.

Enfermedad persistente (re-tratamiento):

Gammaglobulina 2 g-3 g/kg dosis única intravenosa en 10-12 h. Valórense dos a tres dosis más de gammaglobulina igual cada 5º día, hasta desaparecer la fiebre.

Puede agregarse metilprednisolona 30 mg/kg/día tres días.

Casos refractarios:

Opciones: metilprednisolona 30 mg/kg/día, 3 días, dos dosis una semana de intervalo.

Ciclosporina 3 mg/kg, 3 veces al día hasta desaparecer la fiebre.

Pacientes con isquemia miocárdica crónica:

Angioplastia transluminal

Cirugía para colocación de puentes coronarios

Trasplante cardiaco.

*Será valorado por Cardiología.

Fuente: Referencias 15,26-30.

Cuadro 4. Tratamiento recibido por siete pacientes con enfermedad de Kawasaki.

Modalidad	No. casos (proporción)	
• Gammaglobulina		
400 mg/kg/día por 5 días*	4/7	(0.57)
2 g/kg, dosis única, infusión de 12 h	2/7	(0.28)
• Aspirina		
80 mg/kg/día por 15 días	7/7	(1.00)
5 mg/kg/día por 10 semanas	7/7	(1.00)
• Dipiridamol		
1 mg/kg/día por 4-6 semanas	2/7	(0.28)
• Pentoxifilina		
10 mg/kg/día por 15 días	2/7	(0.28)

*Un paciente recibió 0.5 gramos, dividido en dos dosis por vía intramuscular, por cinco días.

de efectos secundarios de los mercuriales que se utilizan como vehículo (*Cuadro 4*).^{32,33}

Es preciso que el pediatra y el médico general se familiaricen con los elementos clínicos de esta enferme-

dad, para que de esta manera pueda ser reconocida con oportunidad y ofrecer el tratamiento oportuno y adecuado, a pesar de que en México la enfermedad no se presenta con características epidémicas como en regiones del Oriente.³⁵ En México se desconoce cuántos enfermos de Kawasaki han llegado a la etapa de adulto joven con lesiones graves de isquemia miocárdica.¹⁸

REFERENCIAS

1. Kawasaki T. Febricula oculo-oro cutaneous acrodesquimatosos, syndrome with or without acute non-suppurative cervical lymphadenitis in infancy and childhood: clinical observations of 50 cases. *Allergy* 1967; 16:178-222.
2. Rodríguez-Suárez R. Síndrome linfomucutáneo. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1977; 34: 53-57.
3. Vizcaíno-Alarcón A, Arévalo-Salas A, Rodríguez-López AM, Sadowinsky-PS. Enfermedad de Kawasaki en niños mexicanos. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1991; 48: 409-416.
4. Rodríguez-Herrera R, Carbajal-Rodríguez L, Reynés-Manzur J, García-Piña C, Barrios-Fuentes R y cols. Enfermedad de Kawasaki. *Acta Pediatr Mex* 2001; 22(2): 97-103.
5. González-Galnares M, Urban-Vázquez H, Santamaría-Díaz H, Gorbera-Robles M. Enfermedad de Kawasaki en México: análisis de 13 casos. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1991; 48: 409-416.

6. Salas MM, Bessudo-Madja L. Poliarteritis nodosa. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1966; 23 (supl. 3) 67-68.
7. Sotelo-Cruz N, González-Ramos LA, Hernández-Alarcón E. Enfermedad de Kawasaki. Informe de dos casos. *Bol Clín Hosp Infant Edo Son* 1996; 13(2): 59-64.
8. Taubert KA, Rowley AH, Shulman St. Seven year National Survey Kawasaki disease and acute rehumatic fever. *Pediatr infect Dis J* 1994; 13: 704-708.
9. Noto N, Okada T, Yamasuge M, Taniguchi K, Karasawa K, Ayusawa M et al. Noninvasive assessment of the early progression of atherosclerosis in adolescents with Kawasaki disease and coronary artery lesions. *Pediatrics* 2001; 107(5): 1095-1099.
10. Newberger JW. Kawasaki disease: who is at risk? *J Pediatr* 2000; 137(2):149-152.
11. Schulman St, De inocencio K, Hirsch R. Enfermedad de Kawasaki. *Clin Pediatr North Am* 1995; 5: 1133-1150.
12. Jacobs JC. Kawasaki disease. *Current Opinion Rheum* 1996; 8: 41-43.
13. Rodríguez-Jurado R. Enfermedad de Kawasaki. Experiencia Mexicana. *Acta Pediatr Mex* 2001; 22(2): 83-84.
14. Bronstein DE, Dille A, Austin JP, Williams GM, Palinakas LA, Burns JC. Relationship of climate, ethnicity and socioeconomic status to Kawasaki disease in San Diego County 1994, Trough 1998. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 19: 1087-1091.
15. Leung D y M, Meissner Hc. The many faces of Kawasaki Syndrome. *Hosp Pract* 2000; 77-92.
16. Fukunish M, Kikkawa M, Hamona K, Onodera T, Matzuzaki K, Matsumoto Y, Hara J. Prediction of non-responsiveness to intravenous high-dose gama-globulin therapy in patients with Kawasaki disease at onset. *J Pediatr* 2000; 137(2): 172-176.
17. Stockeim JA, Innocentini N, Shulman TS. Kawasaki disease in older children and adolescents. *J Pediatrics* 2000; 137(2): 250-252.
18. Kato H, Sugimura T, Akagi N et al. Long-term consequences of Kawasaki disease. A 10 to 21 year follow up study of 594 patients. *Circulation* 1996; 89: 919-922.
19. Barron K, Shulman S, Rowley A, Taubert K, Myones B, Meissner H et al. Report of the national institution of Health Workshop on Kawasaki Disease. *J Rheumatol* 1999; 26: 170-190.
20. Meissner C, Leung DM. Superantigens, conventional antigens and the etiology of Kawasaki Syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 91-94.
21. Falcini F, Restim, Azzari C, Simonini G et al. Acute febril cholestasis as inaugural manifestation of Kawasaki disease. *Reumatol* 2000; 18: 779-780.
22. Burns JC, Joffe L, Sargent RA. Anterior uveitis associated with Kawasaki Syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 1985; (4): 258-261.
23. Guzmán J, Fund M, Pelytre J. Diagnostic value of antineutrophil cytoplasm and anti endothelial cells antibodies in early Kawasaki Disease. *J Pediatr* 1994; 124: 917-920.
24. Committee on Rheumatic fever, endocarditis and Kawasaki disease, American Heart Associattion. *Circulation* 2001; 103: 335-336.
25. Fujiwara H, Hawashima Y. Pathology of heart in Kawasaki Disease. *Pediatrics* 1978; 61: 100-107.
26. Furukawa S, Matsubara T, Umezaya Y, Motohasi T, Ino T, Yabuta K. Pentoxifilline and intravenous gammaglobulin combination therapy for acute Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 1994; 153: 663-667.
27. Wallace AC, French WJ, Kahn SJ, Sherry DD. Initial intravenous gammaglobulin treatment failure in Kawasaki Disease. *Pediatrics* 2000; 105: p.e 78.
28. O'Brien M, Parness IA, Neufeld EJ, Baker AL, Sundel PR, Newburger WJ. Ticlopidine Plus aspirin for coronary thrombosis in Kawasaki disease. *Pediatrics* 2000; 105: p.e 64.
29. Mori M, Imagawa T, Yasui K, Kanaya A, Yokota S. Predictors of coronary artery lesions after intravenous gamma-globulin treatment in Kawasaki disease. *J Pediatr* 2000; 137(2): 177-179.
30. Ramón V, Kim J, Sharkey A, Chatila J. Response of refractory Kawasaki disease to pulse of steroid and cyclosporin therapy. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20(6): 635-637.
31. Akagi T, Ogawa S, Inot, Iwasa M, Echigo S, Kishida K et al. Catheter interventional treatment in Kawasaki disease: a report from the japonese pediatric interventional cardiology investigation group. *J Pediatr* 2000; 137(2): 181-186.
32. Basta M, Fries LF. Atenuación del daño inmunitario provocado por complemento mediante inmunoglobulina intravenosa en Rewold E, y Morell a Eds. *Inmunomodulación mediante inmunoglobulinas intravenosas*. International Publisers in Med Ed; 1992: 47-61.
33. Consejo de Salubridad General. *Cuadro básico, catálogo de medicamentos*, 2ª. Ed 1999: 23-8.
34. Burns CJ, Kusher HI, Bastion FJ, Shike H, Shimizu Ch et al. Kawasaki disease, a brief history. *Pediatrics* 2000; 106(2): p. e 27.
35. Yanagawa H, Nakamura Y, Yashiro M, Oki T, Hirata Sh, Zhong T, Kawasaki T. Incidence survey of Kawasaki disease in 1977-1998 in Japan. *Pediatrics* 2001;107(3): p.e 33.

Correspondencia:
 Dr. Norberto Sotelo Cruz
 Reforma No. 355 Norte entre Calle 8 y 11
 Colonia Ley 57, CP 83100
 Hermosillo, Sonora.