



REVISTA ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

ISSN 0034-7000

www.sac.org.ar

**VOL 85 SUPLEMENTO 5
NOVIEMBRE 2017**

Enfermedad de Kawasaki: Consenso Interdisciplinario e Intersociedades (Guía Práctica Clínica)

SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

ÁREA DE CONSENSOS Y NORMAS



REVISTA ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

ORGANO CIENTÍFICO DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

COMITÉ EDITOR

Director

HERNÁN C. DOVAL
Hospital Italiano de Buenos Aires

Director Adjunto

RAÚL BORRACCI
Universidad Austral

Editor Consultor

CARLOS D. TAJER
Hospital El Cruce

Directores Asociados

JORGE LOWENSTEIN
Cardiodiagnóstico Investigaciones
Médicas de Buenos Aires

LUCIANO LUCAS
Hospital Italiano de Buenos Aires
HORACIO POMÉS IPARRAGUIRRE
IMECC / Clínica Independencia

JORGE TRAININI
Hospital Presidente Perón
JORGE THIERER
CEMIC

Delegado por la SAC

GRACIELA GIMENO
Hospital Argerich

Editor de Ciencias básicas

BRUNO BUCHHOLZ
Universidad de Buenos Aires

Vocales

ANÍBAL ARIAS
Hospital Italiano de Buenos Aires
DARIO DI TORO
Hospital Gral de Agudos
Dr. Cosme Argerich

MÓNICA DÍAZ
Hospital Pirovano
ALBERTO FERNÁNDEZ
Sanatorio Modelo de Quilmes
RICARDO LEVIN
Universidad de Vanderbilt / Universidad
Abierta Interamericana

JULIO MANUEL LEWKOWICZ
Sanatorio Güemes
RICARDO SARMIENTO
Htal. El Cruce

Consultor en Estadística

JAVIER MARIANI

Coordinación Editorial

PATRICIA LÓPEZ DOWLING
MARIELA ROMANO

COMITÉ HONORARIO

MARCELO V. ELIZARI (ARGENTINA)
GUILLERMO KREUTZER (ARGENTINA)
JOSÉ NAVIA (ARGENTINA)

COMITÉ EDITOR INTERNACIONAL

AMBROSIO, GIUSEPPE (ITALIA)
University of Perugia School of Medicine, Perugia
ANTZELEVITCH, CHARLES (EE.UU.)
Masonic Medical Research Laboratory
BADIMON, JUAN JOSÉ (EE.UU.)
Cardiovascular Institute, The Mount Sinai School of
Medicine
BARANCHUK, ADRIÁN (CANADÁ)
Queen's University, Kingston
BAZÁN, MANUEL (CUBA)
INCOR, La Habana
BRUGADA, RAMÓN (ESPAÑA)
Cardiology Department, The Thorax Institute, Hospital
Clinic, University of Barcelona, Barcelona
CAMIM, JOHN (GRAN BRETAÑA)
British Heart Foundation, St. George's University of
London

CHACHQUES, JUAN CARLOS (FRANCIA)
Pompidou Hospital, University of Paris Descartes,
Paris
DEMARIA, ANTHONY N. (EE.UU.)
UCSD Medical Center, San Diego, California
DI CARLI, MARCELO (EE.UU.)
Harvard Medical School, Boston, MA
EZEKOWITZ, MICHAEL (EE.UU.)
Lankenau Medical Center, Medical Science Building,
Wynnewood, PA

FEIGENBAUM, HARVEY (EE.UU.)
Indiana University School of Medicine, Indianapolis
FERRARI, ROBERTO (CANADÁ)
University of Alberta, Edmonton, Alberta
FERRARIO, CARLOS (EE.UU.)
Wake Forest University School of Medicine, Winston-
Salem

FLATHER, MARCUS (GRAN BRETAÑA)
Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust
and Imperial College London

FUSTER, VALENTIN (EE.UU.)
The Mount Sinai Medical Center, New York
HERREROS, JESÚS (ESPAÑA)
Department of Cardiovascular Surgery, Valdecilla
University Hospital, Santander
JUFFÉ STEIN, ALBERTO (ESPAÑA)
Department of Cardiology, A Coruña University
Hospital, La Coruña

KASKI, JUAN CARLOS (GRAN BRETAÑA)
St George's University of London, Cardiovascular
Sciences Research Centre, Cranmer Terrace, London
KHANDERIA, BIJOY (EE.UU.)
Aurora Cardiovascular Services
KRUCOFF, MITCHELL W. (EE.UU.)
Duke University Medical Center, Durham

LÓPEZ SENDÓN, JOSÉ LUIS (ESPAÑA)
Hospital Universitario La Paz, Instituto de
Investigación La Paz, Madrid
LUSCHER, THOMAS (SUIZA)
European Heart Journal, Zürich Heart House, Zürich,
Switzerland
MARZILLI, MARIO (ITALIA)
Cardiothoracic Department, Division of Cardiology,
University Hospital of Pisa
MAURER, GERALD (AUSTRIA)
Univ.-Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie I,
Christian-Doppler-Klinik, Salzburg
MOHR, FRIEDRICH (ALEMANIA)
Herzzentrum Universität Leipzig, Leipzig
MOSS, ARTHUR (EE.UU.)
University of Rochester Medical Center, New York

NANDA, NAVIN (EE.UU.)
University of Alabama at Birmingham, Birmingham
NILSEN, DENNIS (NORUEGA)
Department of Cardiology, Stavanger University
Hospital, Stavanger
NOVITZKY, DIMITRI (EE.UU.)
James A Haley Veterans Hospital and the University
of South Florida, Tampa, Florida
PALACIOS, IGOR (EE.UU.)
Massachusetts General Hospital

PANZA, JULIO (EE.UU.)
MedStar Washington Hospital Center, Washington, DC
PICANO, EUGENIO (ITALIA)
Institute of Clinical Physiology, CNR, Pisa
PINSKI, SERGIO (EE.UU.)
Cleveland Clinic Florida
RASTAN, ARDAWAN (ALEMANIA)
Universitäts-Herzzentrum Freiburg-Bad Krozingen

SICOURI, SERGE (EE.UU.)
Masonic Medical Research Laboratory, Utica
STOLF, NOEDIR (BRASIL)
Discipline of Cardiovascular Surgery at Faculty of
Medicine of University of São Paulo
THEROUX, PIERRE (CANADÁ)
University of Toronto, Ontario
TOGNONI, GIANNI (ITALIA)

CONSORZIO MARIO NEGRI Sud, Santa Maria Imbaro, Chieti
VENTURA, HÉCTOR (EE.UU.)
Ochsner Clinical School-The University of
Louisiana School of Medicine, New Orleans
WIELGOSZ, ANDREAS (CANADÁ)
University of Calgary, Calgary, Alberta
ZANCHETTI, ALBERTO (ITALIA)
Università di Milano, Milan
ZIPES, DOUGLAS (EE.UU.)
Indiana University School of Medicine, Indianapolis

SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

COMISIÓN DIRECTIVA

Presidente

MIGUEL A. GONZÁLEZ

Vicepresidente 1°

RICARDO A. MIGLIORE

Vicepresidente 2°

MARCELO RODRÍGUEZ

Secretario

HÉCTOR DESCHLE

Tesorero

ERNERSTO DURONTO

Prosecretario

CLAUDIO HIGA

Protesorero

PABLO G. STUTZBACH

Vocales Titulares

VERÓNICA I. VOLBERG
MARCELO V. BOSCARÓ
FEDERICO A. LÓPEZ BULLÓ
GRACIELA GIMENO

Vocal Suplentes

FÉLIX L. PINTOR
LILIA B. SCHIAVI
JOSÉ GANT LÓPEZ
MARÍA PÍA MARTURANO

Presidente Anterior

DANIEL H. BERROCAL

Revista Argentina de Cardiología

La Revista Argentina de Cardiología es propiedad de la Sociedad Argentina de Cardiología.

ISSN 0034-7000 ISSN versión electrónica 1850-3748 - Registro de la Propiedad Intelectual en trámite

Full English text available. Indexada en SciELO, Scopus, Embase, LILACS, Latindex, Redalyc, Dialnet y DOAJ. Incluida en el Núcleo Básico de Revistas Científicas Argentinas del CONICET.

VOL 85 N° 5 NOVIEMBRE 2017

Dirección Científica y Administración

Azcúenaga 980 - (1115) Buenos Aires / Tel.: 4961-6027/8/9 / Fax: 4961-6020 / e-mail: revista@sac.org.ar / web site: www.sac.org.ar
Atención al público de lunes a viernes de 13 a 20 horas

Producción gráfica y editorial e imprenta

Estudio Sigma S.R.L.: José E. Uriburu 1252 - 8° F - (1114) Buenos Aires / Tel.: 4824-9431 / 4821-2702
e-mail: estsigma@gmail.com / web site: www.estudiosigma.com.ar

Suscripción Anual: \$ 1000 - Exterior: 300 dólares

Enfermedad de Kawasaki: Consenso Interdisciplinario e Intersociedades (Guía Práctica Clínica)

SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

ÁREA DE CONSENSOS Y NORMAS

Director: Ignacio Bluro^{MTSAC}

Sub-Director: Dr. Gustavo Giunta^{MTSAC}

Secretario: Dr. Maximiliano De Abreu^{MTSAC}

Vocales

Dr. Sebastián Peralta^{MTSAC}

Dr. Gastón Procopio

Dr. Mario César Spennato

Dr. Horacio Medina de Chazal

Dr. Mariano Giorgi^{MTSAC}

Dra. Antonela Costa Varsi

Comité Asesor

Dr. Mariano Falconi^{MTSAC}

Dr. Ernesto Duronto^{MTSAC}

Dr. Eduardo Sampó^{MTSAC}

Las opiniones, pautas o lineamientos contenidos en los Consensos o Recomendaciones han sido diseñados y planteados en términos genéricos, a partir de la consideración de situaciones concebidas como un modelo teórico. Allí se describen distintas hipótesis alternativas para arribar a un diagnóstico, a la definición de un tratamiento y/o prevención de una determinada patología. De ningún modo puede interpretarse como un instructivo concreto ni como una indicación absoluta. La aplicación específica en el paciente individual de cualquiera de las descripciones generales obrantes en los Consensos o Recomendaciones dependerá del juicio médico del profesional interviniente y de las características y circunstancias que se presenten en torno al caso en cuestión, considerando los antecedentes personales del paciente y las condiciones específicas de la patología por tratar, los medios y recursos disponibles, la necesidad de adoptar medidas adicionales y/o complementarias, etc. La evaluación de estos antecedentes y factores quedará a criterio y responsabilidad del médico interviniente en la decisión clínica final que se adoptará.

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

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

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

Coordinadores Técnicos: Dra. Carlota Russ*, Dr. Mariano Falconi**

Elaboración del documento: Comité de Cardiología*: Dr. Francisco Comas, Dr. Adrián Collia, Dra. Claudia Cook, Dr. José Moltedo. Comité de Dermatología*: Dra. Rosana Flores, Dra. Carla Castro, Dra. Ana Giachetti, Dra. Fernanda Greco. Comité de Hematología*: Dra. Myriam Attie, Dra. Wanda Goldman, Dra. Marcela Gutierrez, Dra. Elizabeth Hiramatsu, Dra. María Daniela Morel. Comité de Infectología*: Dra. Miriam Bruno, Dra. Gabriela Ensinck, Dr. Pablo Melonari, Dra. Charlotte Russ, Dr. Héctor Abate. Comité de Medicina Interna*: Dr. Agustín Shaieb, Dr. Néstor Abramovich, Dr. Leonardo De Lillo, Dra. Gabriela Gandolfi, Dra. Soledad Kadi, Dra. Vanesa Zaslavsky, Dra. Claudia Sosa, Dr. Andres Villa de Villafañe, Dra. Rosa Mabel Villasboas. Comité de diagnóstico por imágenes*: Dra. María Fernanda Mateos, Dra. Raquel Buttiero, Dr. Fernando Gentile. Comité de Pediatría ambulatoria*: Dra. Vanina Stier, Dra. Marta Chorny, Dra. Lidia Gonzalez, Dra. Carolina Marotta. Grupo de Trabajo de Inmunología*: Dr. Héctor Díaz, Dr. Claudio Cantisano. Grupo de Trabajo de Reumatología*: Dra. Susana Galindo, Dra. María Laura Barzola, Dra. María de los Angeles Cocucci, Dra. Mariana Fabi, Dra. Lucila Ferrari, Dra. Silvia Meiorin.

Área de Consensos y Normas**: Dr. Mariano Falconi, Dr. Sebastián Peralta. Comité de Cardiología infantil**: Dra. Ana Schroh, Dra. Ana de Dios, Dr. Christian Kreutzer. Comité de Cardiología Clínica**: Dra. Ana Schroh, Dra. Amalia Elizari, Dra. María Cecilia López. Comité de Ecocardiografía**: Dr. Mariano Falconi, Dra. María Cecilia López, Dr. Juan Bengier, Dr. Luciano Lucas. Comité de Medicina Nuclear**: Dr. Alfonso Dos Santos Beheran, Dra. Natalia G. Aramayo. Comité de Tomografía y Resonancia magnética**: Dr. Alejandro Deviggiano, Dra. María José Bosaleh, Dra. Macarena de Zan. Comité de Aterosclerosis y trombosis**: Dr. Darío Igolnikof, Dr. Gerardo Elikir.

Correspondencia: Héctor Abate hjabate@gmail.com

María Amalia Elizari maelizari@gmail.com

Financiamiento: Ninguno

Conflicto de interés: Ninguno que declarar

Abreviaturas

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

1. INTRODUCCIÓN

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

La ausencia de estudios específicos de laboratorio hace que el diagnóstico se base en la presencia de manifestaciones clínicas, muchas veces comunes a otras enfermedades. Por ello, es importante que el pediatra tenga acceso a las herramientas necesarias para tomar decisiones relacionadas con el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la EK. Un grupo multidisciplinario de profesionales integrantes de Comités y Grupos de Trabajo de la SAP y de la SAC trabajó, con rigor científico, en la elaboración de este documento.

2. METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda exhaustiva de información mediante los buscadores más utilizados (Pubmed y LILACS) y se llevó a cabo el análisis crítico según el nivel de evidencia disponible. Cada grupo de especialistas elaboró un documento con el tema afín. Luego, en una reunión presencial, se presentó un único documento para su discusión y consenso. La redacción final estuvo a cargo de los coordinadores y después se elevó para el consentimiento de todos los participantes.

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

3. EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de EK es variable según la zona geográfica. Es prevalente en Japón, con una incidencia anual de 90-250 casos por cada 100.000 niños menores de 5 años, seguido por Corea, Taiwán y China. (3) En EE.UU., oscila entre 6 y 15 casos por 100.000 niños, mientras que, en Europa es de 4 a 5 casos por 100.000 niños. (4,5) En Argentina, la incidencia anual es de 4 casos cada 100.000 consultas (6). Afecta a niños de entre 3 meses, y 5 años de edad (más frecuentemente, de 18 a 24 meses de vida), con una relación varón/mujer de 1,3-2/1. (7,8)

La tasa de recurrencia de la EK (nuevo episodio después de 3 meses del diagnóstico) es baja: 0,8% en EE.UU. y 3% en Japón. (9)

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

El grado de recomendación muestra el acuerdo del grupo de expertos con respecto a su beneficio o potencial riesgo.	
El nivel de evidencia refleja la cantidad y calidad de estudios que apoyan la recomendación.	
Clase de recomendación:	
CLASE I:	condiciones para las cuales existe evidencia y/o acuerdo general en que el procedimiento o tratamiento es beneficioso, útil y efectivo.
CLASE II:	condiciones para la cual existe evidencia conflictiva y/o divergencia de opinión acerca de la utilidad / eficacia del procedimiento o tratamiento.
CLASE IIa:	el peso de la evidencia / opinión es a favor de la utilidad / eficacia.
CLASE IIb:	utilidad/eficacia está menos establecida por la evidencia / opinión.
CLASE III:	condiciones para las cuales existe evidencia y/o acuerdo general que el procedimiento o tratamiento no es útil / efectivo y en algunos casos puede llegar a ser perjudicial.
Nivel de evidencia (sobre la cual se basa la recomendación consensuada)	
Nivel de Evidencia A:	evidencia sólida, proveniente de estudios clínicos randomizados o metaanálisis. Múltiples grupos de poblaciones en riesgo evaluados. Consistencia general en la dirección y magnitud del efecto.
Nivel de evidencia B:	evidencia derivada de un solo estudio clínico aleatorizado o grandes estudios no aleatorizados. Limitados grupos de poblaciones en riesgo evaluadas.
Nivel de evidencia C:	consenso u opinión de expertos y/o estudios pequeños, Estudios retrospectivos, registros.

Fuente: Grading quality of evidence and strength of recommendations (GRADE Working Group).BMJ. 2004;328:1490. Reglamento para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Argentina de Cardiología 2014.

4. ETIOPATOGENIA

Se postula que un agente infeccioso viral o bacteriano, de tipo convencional o superantígeno, desencadenaría una respuesta autoinmune dirigida a las paredes vasculares, en personas genéticamente predisuestas (10-12). La respuesta inmune abarca tanto la inmunidad innata como adaptativa, con sobreproducción de citoquinas y activación de células endoteliales. (12,13)

Los macrófagos, linfocitos T y miofibroblastos secretan VEGF y metaloproteinasas de matriz, además de TNF- α , IL-1 e IL-6 y enzimas, que, dentro de la pared arterial destruyen fibras de colágeno y elastina, debilitan su soporte estructural y ocasionan dilatación o formación de aneurismas. El daño es irregular (áreas normales adyacentes a otras inflamadas). (12,13) La susceptibilidad a la EK resulta de la interacción de varios genes. (10,11,14,15)

5. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la EK requiere de un alto índice de sospecha y conocimiento de las manifestaciones frecuentes y poco frecuentes de la enfermedad. (16) Algunos niños pueden presentar formas clínicas leves o incompletas, lo que hace aún más difícil el diagnóstico.

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

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

5.1. Fase aguda

5.1.1. Hallazgos clínicos principales

a) Fiebre: está presente en el 100% de los casos. (17) Su aparición determina el primer día de la enfermedad. De inicio brusco (39 °C-40 °C), con una duración media de 6.5 ± 2.5 días antes del diagnóstico y se resuelve dentro de las 48 hs (90%) luego de iniciado el tratamiento. Sin terapia adecuada, persiste con una media de 11 días.

b) Cambios en las extremidades: edema doloroso del dorso de manos y pies (sin godet) y eritema bilateral palmo-plantar (72,6%). (18-20)

c) Exantema: exantema polimorfo, confluyente, no vesiculoso. El más común es una erupción maculo-papular difusa inespecífica (90-92%). Ocasionalmente, exantema urticariano, escarlatiniforme, purpúrico, eritrodérmico, símil eritema multiforme. Compromete el tronco, el abdomen y las extremidades y se acentúa en la región perineal, donde puede ocurrir temprana descamación. (18-20)

d) Afectación ocular: presente en el 90-95% de los casos. Entre el 2° y 4° día del comienzo de la enfermedad puede observarse hiperemia conjuntival sin exudado (conjuntivitis seca), que es más débil alrededor del iris (halo claro circundante). Por biomicroscopía, se puede observar uveítis anterior. (18-20)

e) Afectación de labios y cavidad bucal: eritema, sequedad, fisuras, descamación, grietas y sangrado espontáneo (92%); lengua aframbuesada con papilas prominentes y eritematosas. También se observa eritema difuso en la mucosa orofaríngea. (18-20)

f) Linfadenopatía cervical: es el menos común de los hallazgos principales (50%-56.2%). La mayoría de las veces, es unilateral, de consistencia firme, no fluctuante, localizada en la región cervical anterior. El criterio clásico implica un tamaño mayor de 1.5 cm. (18-20)

5.1.2. Hallazgos clínicos menos frecuentes

a) Compromiso articular: suele ocurrir en la primera semana de la enfermedad y afecta a articulaciones grandes y pequeñas (30%).

b) Sistema genitourinario: uretritis con piuria estéril (hasta 60%). (10,21)

c) Sistema nervioso: los niños se muestran irritables, con somnolencia, meningitis aséptica (25%) e hipoacusia neurosensorial. (10,21)

d) Gastrointestinal: diarrea, vómitos y dolor abdominal. Distensión de la vesícula biliar o hidrops (15%) identificada con ecografía abdominal. (10,21)

e) Otros hallazgos: eritema e induración en el sitio de la BCG, inflamación testicular, infiltrados y nódulos pulmonares, efusiones pleurales y el síndrome de activación macrofágico. (9,19)

5.2. Fase subaguda

Se caracteriza por la paulatina desaparición de los signos clínicos previos (exantema, fiebre y linfadenopatía) y, concomitantemente, aparición de trombocitosis. Es habitual la descamación periungueal "en dedal" dentro de las 2 ó 3 semanas del inicio de la fiebre y puede extenderse a las palmas y las plantas. Menos frecuentes son los surcos transversos en las uñas de las manos y los pies, (líneas de Beau). (16,18-20)

5.3. Fase de convalecencia

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

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

– EK completa

Fiebre ≥ 5 días y ≥ 4 de las 5 características clínicas principales. (presentación simultánea o sucesiva). (22)

– EK incompleta:

Fiebre inexplicable ≥ 5 días y, al menos, 2 características clásicas de la EK. El compromiso coronario ecocardiográfico puede confirmar el diagnóstico en casos dudosos. (10)

La expresión *EK atípica* se reserva para los casos con manifestaciones clínicas inusuales de la enfermedad, independientemente de que cumplan o no con los criterios clínicos (ej: nefritis, *shock* cardiogénico, síndrome hemofagocítico secundario). (10)

6 - ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

6.1. Hallazgos de laboratorio

- **Leucocitosis con neutrofilia:** en la fase aguda (formas maduras e inmaduras de granulocitos). El 50% tiene un recuento de leucocitos $> 15.000/mm^3$. (23)
- **Elevación de reactantes de fase aguda:** la VSG y la PCR están elevadas en la fase aguda y, usualmente retornan a los valores normales en 6-10 semanas. El tratamiento con g- γ EV puede elevar artificialmente el valor de la VSG. (10,23)
- **Anemia normocítica normocrómica progresiva:** particularmente, cuando la duración de la inflamación activa se prolonga.
- **Trombocitosis:** hallazgo característico luego de la fase aguda, (valor medio $700.000/mm^3$). Por lo general, aparece en el transcurso de la segunda semana y alcanza un valor máximo durante la tercera. En los casos no complicados, retorna a la normalidad entre la cuarta y la octava semana.
- **Perfil lipídico:** disminución de las HDL e incremento de los triglicéridos.
- **Elevación de las transaminasas, bilirrubina y γ GT:** en el 40%-67% de los niños.
- **Hipoalbuminemia:** asociada a fase aguda más grave y prolongada.
- **Alteraciones del LCR:** meningitis aséptica con predominio de mononucleares y glucosa y proteínas normales (50%).
- **Troponina cardíaca:** marcador específico de daño miocárdico (no utilizado de manera rutinaria).

6.2. Estudios radiológicos

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

7- EVALUACIÓN CARDIOLÓGICA

7.1. Manifestaciones cardiovasculares

Durante la fase aguda de la EK, existe un proceso de infiltración e inflamación de células cardíacas que genera afección coronaria, miocárdica, valvular y pericárdica. (24) Clínicamente, se constata taquicardia sinusal, (25) precordio activo por miocarditis, ritmo de galope y soplo regurgitativo de insuficiencia mitral. Ocasionalmente, bajo gasto cardíaco y *shock* por disfunción ventricular grave. (12) Poco frecuente es el IAM (0.4%). Excepcionalmente, la miocarditis es fulminante (0.1-0,5%) y la arritmia es causa de muerte en esta etapa. (26,27)

7.2. Estudios cardiológicos complementarios

7.2.1. Electrocardiograma

Debe realizarse al momento del diagnóstico, ya que resulta especialmente útil en la primera semana de enfermedad. Frecuente taquicardia sinusal, prolongación de los intervalos PR y Qt, complejos de bajo voltaje (se debe sospechar derrame pericárdico), trastornos inespecíficos del segmento ST y de las ondas T. (28-30)

7.2.2. Ecocardiograma

Es un método sensible, específico y seguro para la detección de dilataciones en las arterias coronarias y otras complicaciones cardíacas. El primer ecocardiograma deberá realizarse al momento del diagnóstico de la EK y debe ser completo, con especial interés en la anatomía coronaria, la función ventricular, la función valvular y el pericardio. **No debe retrasarse la administración de la γ -GEV a la espera del ecocardiograma. En la primera semana, no es esperable encontrar cambios en las coronarias.** A partir del día 7, puede obser-

vase birrefringencia y, hacia el final de la segunda semana, la aparición de dilataciones y/o aneurismas. Si el primer estudio fue normal, el segundo ecocardiograma deberá realizarse durante el transcurso de la segunda semana del inicio de los síntomas. En caso de que este último fuera normal, el tercer ecocardiograma deberá realizarse entre las 6 y las 8 semanas, desde el inicio de la EK. (12,25,31) En los pacientes en los que se detecta la presencia de aneurismas coronarios, derrame pericárdico, insuficiencia valvular, disfunción ventricular o persistencia de signos de inflamación, el ecocardiograma debe repetirse, al menos, semanalmente para evaluar si hay progresión de las complicaciones mencionadas. (12) La evaluación ecocardiográfica de las arterias coronarias debe ser lo más completa posible, e incluir la CI, la DA, la CX, la CD, segmentos proximal, medio y distal y la DP. La medición debe realizarse de borde interno a borde interno y excluir los puntos de ramificación donde normalmente hay una dilatación focal. Se debe evaluar el número y la localización de los aneurismas y la presencia o ausencia de trombos intraluminales. (32-34)

El compromiso coronario se basa en la recomendación de la AHA según los diámetros de las arterias coronarias, ajustados por SC, y se los compara con los valores normales de la población (*Z-score*). (11, 34-36) El cálculo del *Z-score* se puede realizar en la *Figura 1*.

Clasificación ecocardiográfica de las lesiones coronarias:

- Aneurismas: dilataciones segmentarias de las arterias coronarias con un *Z-score* ≥ 2.5 . Pueden ser fusiformes o saculares. (31)
 - Ectasia: dilatación uniforme de la arteria coronaria con *Z-score* entre $+2 - +2.5$.
 - Alteraciones cualitativas: aumento del brillo y ecogenicidad en la periferia de la coronaria y lumen irregular.
- Clasificación de los aneurismas según el tamaño:

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

Una lesión con un *Z-score* ≥ 10 debería tratarse como un aneurisma gigante por más que su valor absoluto sea menor de 8 mm. (37)

Evaluación ecocardiográfica de lesiones no coronarias: se debe determinar el diámetro del VI en sístole y diástole, además de su fracción de acortamiento y de eyección. (38)

La insuficiencia mitral se encuentra en un 27% de los pacientes, la insuficiencia aórtica, en 5%; la dilatación de la raíz aórtica, en 10% (38) la pericarditis, en 5%; y algunos pueden desarrollar taponamiento cardíaco. (39-41)

7.2.3. Tomografía computada multicorte: (TCMC) / Resonancia magnética cardíaca (RMC)

La TCMC es un método válido para la evaluación de las LAC, principalmente en los segmentos medios y distales, donde la evaluación con ecocardiograma es más limitada. (42) Nos permite describir el lumen, el diámetro y la morfología vascular, la presencia y el tipo de trombo, cuantificar la estenosis, evaluar la circulación colateral y calcificaciones, como así también observar la ruptura del aneurisma y realizar el control del tratamiento percutáneo y de la cirugía de *by-pass*.

En la actualidad, la TCMC es utilizada en forma complementaria y adicional al ecocardiograma doppler color.

La RMC permite, además del estudio de las arterias coronarias, evaluar la perfusión, viabilidad miocárdica (33) y demostrar inflamación activa (vasculitis) en la pared de las arterias coronarias. (30,31) Este método tiene una disponibilidad limitada y depende del operador.

7.2.4. Cateterismo cardíaco

La angiografía coronaria diagnóstica puede utilizarse en casos complejos, pero sólo luego del periodo inflamatorio agudo (6-12 meses del inicio de la enfermedad).

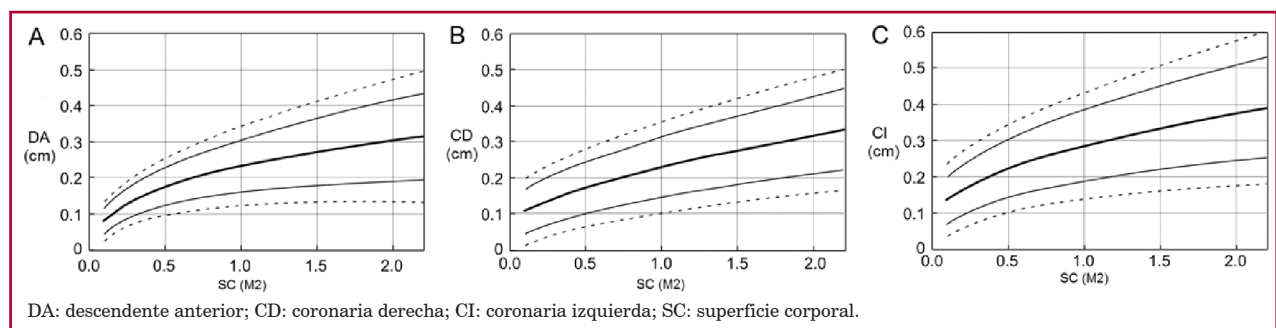


Fig. 1. Tamaños de las coronarias (A: descendente anterior, B: coronaria derecha y C: coronaria izquierda, según superficie corporal, en niños menores de 18 años. Valor medio, 2 desvíos estándar y 3 desvíos estándar.

7.2.5. Pruebas estrés: estudios de medicina nuclear y ecocardiograma

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

8. FACTORES PREDICTORES DE ENFERMEDAD CORONARIA

Se han identificado los siguientes factores de riesgo para el desarrollo de aneurismas coronarios: sexo masculino, edades < 1 y > 5 años, primera consulta médica antes de los 3 días o más de 7 días desde el inicio de los síntomas y el requerimiento de corticoides. La forma incompleta de EK se ha asociado con demora en el diagnóstico e inicio del tratamiento adecuado, lo que implica un riesgo para desarrollo de secuelas cardíacas. (43-46)

La tasa de mortalidad estandarizada en Japón es 1.25 para EK y 2.35 cuando se asocia compromiso coronario. (47) El pico de mortalidad ocurre de 15 a 45 días desde el inicio de la fiebre; (48) la muerte secundaria a IAM puede suceder varios años después en individuos con aneurismas o estenosis.

En Argentina, los factores de riesgo involucrados con el desarrollo de afección coronaria fueron edad < 3 años, 6 o más días de fiebre, VSG > 50mm/hora, PCR > 100mg/L y hematocrito < 30%. (49) En otro estudio, se asoció a la presencia de otras alteraciones cardíacas, PCR > 100 mg/dl, leucocitosis > 20.000/mm³ y VSG > 100mm/1° hora. (17)

9. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Véase la *Tabla 2*.

10. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

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

10.1. Gamma-Globulina Endovenosa

El uso de la γ -GEV ha logrado reducir el riesgo de alteraciones coronarias de 30% a 5% en pacientes que reciben la terapia oportunamente. Se infunde por vía endovenosa en dosis de 2 g/kg (durante 10-12 horas) entre los días 5 y 10 del inicio de la enfermedad (**clase de recomendación I, nivel de evidencia A**), con 1 mg/kg de difenhidramina como premedicación (1 hora antes de infusión). (9) Si el diagnóstico se realiza superados los 10 días de enfermedad, puede considerarse utilizar tratamiento con γ -GEV en pacientes con fiebre y reactantes de fase aguda persistentemente elevados o ante la presencia de aneurismas coronarios (50) (**clase de recomendación I, nivel de evidencia C**)

10.2. Ácido Acetil Salicílico

Se utiliza por su efecto antiinflamatorio en dosis altas de 80-100 mg/kg/día oral (cada 6 horas) entre los días 5 y 10 del inicio de la enfermedad (dosis máxima: 2,5 gr), concomitantemente a γ -GEV (**clase de recomendación I, nivel de evidencia A**). Esta dosis se mantiene hasta 72 h después que el paciente ha permanecido afebril y desciende a 3-5 mg/kg/día (cada 24 horas) durante 6-8 semanas en pacientes sin evidencia de compromiso coronario (**clase de recomendación I, nivel de evidencia C**). Si los niños desarrollan aneurismas coronarios, mantienen la antiagregación hasta su resolución del aneurisma (**clase de recomendación I, nivel de evidencia B**). (51)

10.3. Estrategias ante la falla del tratamiento inicial

Un 10-15% de los pacientes son no respondedores. Si no muestran mejoría luego de 36-48 horas de la primera dosis de γ -GEV (persistencia o recurrencia de fiebre o descenso insuficiente PCR < 50%), se recomienda una segunda dosis de g-GEV de 2 gramos/kg (en 12 horas) (**clase de recomendación I, nivel de evidencia C**)

En niños con EK no respondedores a 2 dosis consecutivas de γ -GEV, se utiliza metilprednisolona en dosis de 30mg/kg/dosis (infusión endovenosa durante 3 hs) por 3 días consecutivos. (52) (**clase de recomendación I, nivel de evidencia C**)

En pacientes refractarios a 2 dosis de γ -GEV y/o pulsos de metilprednisolona o compromiso cardíaco grave, una alternativa lógica es utilizar agentes biológicos con el objetivo de inhibir terapéuticamente citoquinas elevadas durante la fase aguda de enfermedad (que incluyen TNF- α , IL-1). (53-58)

10.3.1. Inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral

– Infliximab (anticuerpo monoclonal quimérico que se une específicamente a TNF- α). (53-58) Se utiliza en dosis única de 5 mg/kg (infusión endovenosa en 2 h). (**clase de recomendación IIa, nivel de evidencia C**).

Tabla 2. Diagnósticos diferenciales de enfermedad de Kawasaki

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

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

Fuente: Nelson. Tratado de Pediatría, 19a ed, Elsevier, 2013.

Red Book informe 2015 del Comité sobre Enfermedades infecciosas. 30a ed American Academy of Pediatrics

- Etanercept (proteína de fusión dimérica, compuesta por 2 receptores solubles
- TNF- p75 y porción Fc de IgG1 humana). Se puede administrar en pacientes con EK y miocarditis, en los que infliximab está contraindicado. La dosis es 0.8 mg/kg/semanales (máxima de 50 mg, subcutáneos) en forma adyuvante a la infusión de γ -GEV, con 2 dosis subsiguientes. (59,60)

10.3.2. Inhibidores Interleuquina-1

Se ha utilizado 1 mg/kg/día de anakinra (subcutáneo), en pacientes con EK refractaria, ante contraindicación de otros agentes biológicos. (61)

10.4. Prevención de Trombosis

El régimen antitrombótico, para pacientes con aneurismas gigantes, consiste en dosis bajas de AAS junto con anticoagulantes orales (warfarina o acenocumarol), manteniendo la RIN de 2,0-2,5 (**clase de recomendación**

II, nivel de evidencia C) o heparina de bajo peso molecular (HBPM- anti factor Xa 0,5-1) en dosis terapéutica asociada a aspirina. (60)

Abciximab es un anticuerpo monoclonal con acción antiagregante y de remodelación vascular. Puede asociarse a tratamiento estándar (**clase de recomendación II, nivel de evidencia C**)

10.5. Tratamiento de trombosis coronaria

Los trombolíticos, como estreptoquinasa, uroquinasa, y tPA, han sido administrados a niños con trombosis coronaria con diferentes tasas de eficacia (**clase de recomendación II, nivel de evidencia C**). (Figura 2).

11. SEGUIMIENTO Y CONTROL

Aquellos pacientes sin afectación coronaria durante la EK no presentan signos o síntomas clínicos de disfunción en el seguimiento alejado, pero se aconseja continuar con controles cardiológicos quinquenales con evaluación de los factores de riesgo cardiovascular (**clase de recomendación IIb, nivel de evidencia C**).

El 50%-67% de los pacientes con aneurismas coronarios los resuelven, angiográficamente, a 1 o 2 años de iniciada la enfermedad. (49,62-64) La probabilidad de regresión del aneurisma se asocia al tamaño inicial, (63,65) edad <1 año al momento del diagnóstico, morfología fusiforme y localización distal. (62)

En los pacientes con aneurismas coronarios persistentes, la estenosis secundaria a proliferación miointimal suele ser progresiva. (49,64) Los aneurismas gigantes presentan peor pronóstico por el riesgo de trombosis. (64-66) El IAM es la principal causa de mortalidad en estos pacientes y requieren seguimiento con test de estrés miocárdico, además de evaluar individualmente la necesidad de realizar angiografía coronaria y tratamiento por cateterismo o cirugía.

El seguimiento de pacientes con EK con compromiso coronario debería realizarse de por vida, teniendo en cuenta que suelen aparecer síntomas cardiovasculares a partir de la segunda década, luego de la fase aguda. A fin de protocolizar el seguimiento cardiológico, éste fue estratificado, según el riesgo de isquemia miocárdica, en 5 grupos (13): (Tabla 3).

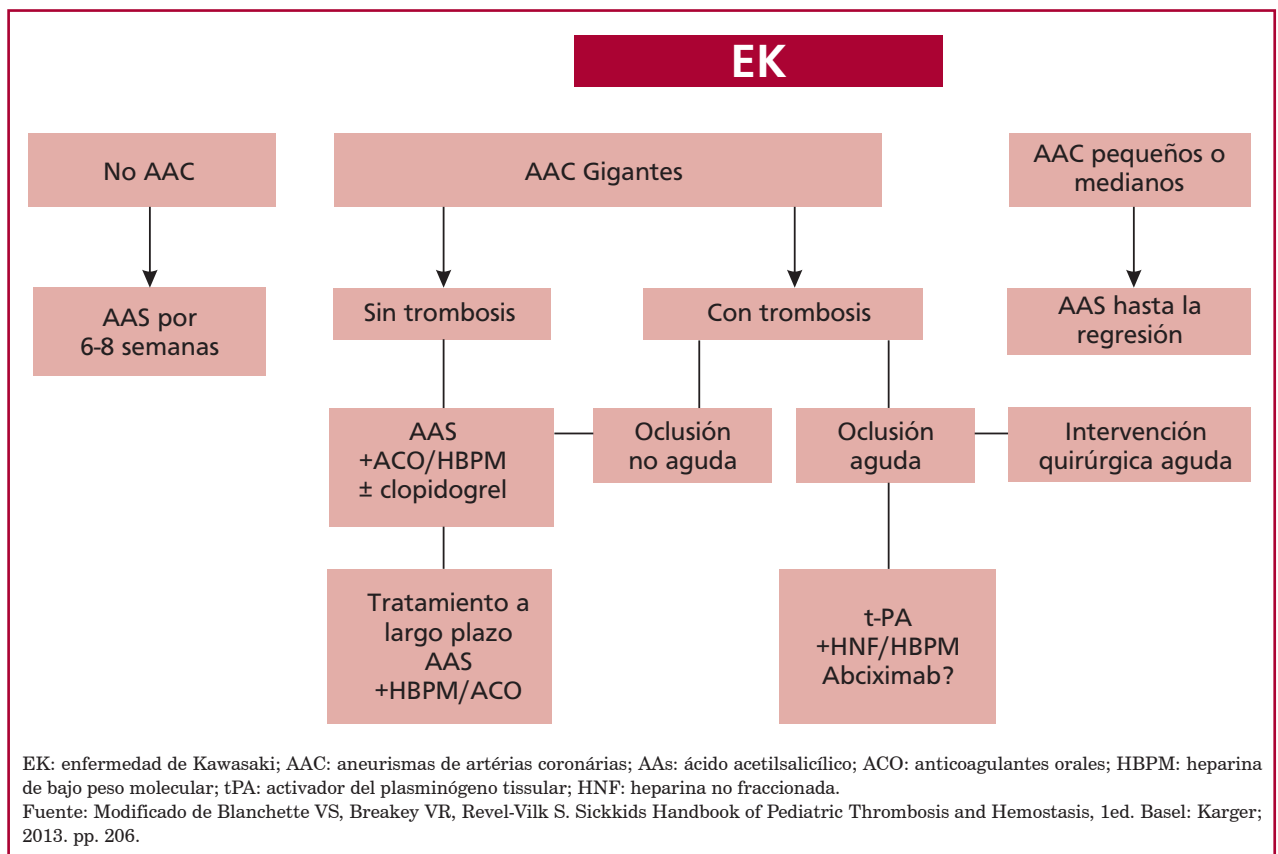


Fig. 2. Algoritmo de tratamiento antitrombótico en enfermedad de Kawasaki.

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

Nivel de riesgo	Terapia farmacológica sugerida	Actividad física recomendada	Seguimiento	Estudios	
NIVEL I Sin afectación coronaria	Ninguna	Sin restricción	Seguimiento pediátrico habitual y evaluar FRCV cada 5 años.	No se recomiendan SPECT ni CCG	Seguimiento pediátrico habitual
NIVEL II Ectasia coronaria transitoria en la etapa aguda. (*)	Ninguna	Sin restricción	Evaluación clínica y de FRCV cada 3 a 5 años	No se recomiendan SPECT ni CCG	Seguimiento pediátrico habitual
NIVEL III Aneurismas aislados pequeños – mediano calibre (3-5mm)	Antiagregación plaquetaria con AAS 3-5 mg/Kg y/o clopidogrel hasta regresión documentada del aneurisma	Sin restricción en < 10 años	Evaluación clínica y de FRCV anual	Eco estrés cada 2 años en > 10 años o SPECT CCG si isquemia significativa	Clase de recomendación IIa; Nivel de Evidencia: B.
NIVEL IV Aneurisma de gran tamaño ≥ 6mm; y/o Aneurismas múltiples o complejos en un mismo vaso sin obstrucción	Antiagregación plaquetaria + anticoagulación	Actividad física guiada por los test de ejercicio y SPECT en > 10 años. No se recomiendan deportes de contacto por la antiagregación (para evitar hematomas)	Evaluación clínica y de FRCV Semestral.	Ecoestrés anual O SPECT CCG 6-12 meses de etapa aguda	Clase de recomendación IIa; Nivel de Evidencia B.
NIVEL V Obstrucción de la arteria coronaria confirmada CCG o angio-TAC	Antiagregación plaquetaria Se deben considerar B bloqueantes	Actividad física guiada por los test de ejercicio y SPECT. No se recomiendan deportes de contacto Actividad física guiada por los test de ejercicio y SPECT. No se recomiendan deportes de contacto	Evaluación clínica y de FRCV semestral	Ecoestrés anual O SPECT CCG 6-12 meses de etapa aguda	Clase de recomendación IIa; Nivel de Evidencia B.

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

11.1. Pruebas de estrés

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

Otra modalidad de evaluación de isquemia es la ecocardiografía de estrés con ejercicio o con agentes farmacológicos. La sensibilidad y especificidad del ecoestrés con dobutamina para la detección de enfermedad coronaria es del 90% y 100%, respectivamente. (67) Es un método que evita la radiación y puede repetirse en estos pacientes seguidos durante largos períodos.

11.2. Embarazo

En pacientes embarazadas, la persistencia de lesiones aneurismáticas parece no estar asociado a un mayor riesgo. La sola presencia de aneurismas no es una indicación de cesárea (68,69) (**clase de recomendación IIb; nivel de evidencia C**).

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

En aquellos pacientes con indicación de angioplastia transluminal percutánea ésta debe ser realizada con balones de alta presión debido a que las lesiones suelen estar calcificadas. La aterectomía rotacional es el procedimiento de elección en los aneurismas calcificados que tienen lesiones estenóticas, aunque la experiencia en esta población es muy limitada (70-72) (**clase de recomendación IIa; nivel de evidencia C**).

La cirugía de revascularización coronaria también ha sido realizada con éxito en un grupo de pacientes con cardiopatía isquémica secundaria a EK, en los que se utilizaron, preferentemente, puentes arteriales (72-74) (**clase de recomendación IIa; nivel de evidencia B**).

12. BIBLIOGRAFÍA

1. Kawasaki T. Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children. *Jpn J Allergy* 1967;16:178-222.
2. Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, Sadakam A, Tsuboi S, Aoyama Y, et al. Epidemiologic Features of Kawasaki Disease in Japan: Results of the 2009–2010 Nationwide Survey. *J Epidemiol* 2012;22:216-21.
3. Makino N, Nakamura Y, Yashiro M, Ae R, Tsuboi S, Aoyama Y, et al. Descriptive Epidemiology of Kawasaki Disease in Japan, 2011–2012: From the Results of the 22nd Nationwide Survey. *J Epidemiol* 2015;25:239-45.
4. Scuccimarri R. Kawasaki Disease. *Pediatr Clin North Am* 2012;59:425-45.
5. Uehara R, Belay ED. Epidemiology of Kawasaki Disease in Asia, Europe, and the United States. *J Epidemiol* 2012;22:79-85.
6. Urrutia L, Roccatagliata G, Pierini A. Enfermedad de Kawasaki. En: Paganini H, ed. *Infectología Pediátrica*. Buenos Aires: Interamericana, 2007: 285-92.
7. Watt RA, Scott DG. Epidemiology of the vasculitides. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15 :11-6.
8. Manlhiot C, Yeung RS, Clarizia NA, Chahal N, Mc Crindle BW. Kawasaki Disease at the extremes of the age spectrum. *Pediatrics* 2009;124:e410-5.
9. Pemberton MN; Doughty MI; Middlehurst RJ; Thornhill MH. Recurrent Kawasaki Disease. *Br Dent J* 1999;186:270-1.
10. Shulman ST, Rowley AH. Kawasaki disease: insights into pathogenesis and approaches to treatment. *Nat Rev Rheumatol* 2015;11:475-82.
11. Rowley AH, Shulman ST. Pathogenesis and management of Kawasaki disease. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010;8:197-203.
12. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani L, Burns J, Shulman S, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease. A statement for health professionals From the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation* 2004;110:2747-71.
13. Falcini F, Capannini S, Rigante D. Kawasaki syndrome: an intriguing disease with numerous unsolved dilemmas. *Pediatr Rheumatol Online J* 2011;9:17.
14. Greco A, De Virgilio A, Rizzo M, Tombolini MI, Gallo A, Fusconi M, et al. Kawasaki disease: An evolving paradigm. *Autoimmun Rev* 2015;14:703-9.
15. Jamieson N, Singh-Grewal D. Kawasaki disease: a clinician's update. *Int J Pediatr* 2013; 2013:645391.
16. Gouveia C, Brito MJ, Ferreira GC, Ferreira M, Nunes MA, Machado MC. Doença de Kawasaki: casuística do Hospital Fernando da Fonseca. *Rev Port Cardiol* 2005;24 :1097-113
17. Melonari P, Abate H, Llano López L, Cuttica R, Estudio multicéntrico de enfermedad de Kawasaki en Argentina [abstract]. En Sociedad Argentina de Pediatría. 37° Congreso Argentino de Pediatría;29 de septiembre al 2 de octubre de 2015; Mendoza, Argentina.
18. Shamsizadeh A, Kajbaf TZ, Razavi M, Chereghian B. Clinical and Epidemiological characteristics of Kawasaki disease. *Jundishapur J Microbiol* 2014;7: e11014.
19. Ebbeson RL, Riley MR, Potts JE, Human DG, et al: Kawasaki disease at British Columbia's Children's hospital. *Paediatr Child Health* 2004;9:466-70.
20. Gorczyca D, Postepski J, Olesi ska E, Lubieniecka M, Gruenpeter A, et al. The clinical profile of Kawasaki disease of children from three Polish Centers: a retrospective study. *Rheumatol Int* 2014;34:875-80.
21. Vaughan C, Graves MS, Leshner JL Jr, White C. A micropustular rash in a febrile child. *Pediatr Dermatol* 2015;32:547-8.
22. Dajani AS, Taubert KA, Gerber MA, Shulman ST, Ferrieri P, Freed M, et al. Diagnosis and therapy of Kawasaki disease in children. *Circulation* 1993;87:1776-80.
23. Huang MY, Gupta-Malhotra M, Huang JJ, Syu FK, Huang TY. Acute-phase reactants and a supplemental aid for Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol* 2010;31:1209-13.

24. Yutani C, Go S, Kamiya T, Hirose O, Misawa H, Maeda H, et al. Cardiac Biopsy of Kawasaki disease. *Arch Pathol Lab Med* 1981;105:470-3.
25. Muniz, JC, Dummer K, Gauvreau K, Steven D. Colan, MD; David R. Fulton, et al. Coronary artery dimensions in febrile children without Kawasaki disease. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6:239-44.
26. Ravekes WJ, Colan SD, Gauvreau K, Baker AL, Sundel RP, van der Velde ME, et al. Aortic root dilation in Kawasaki disease. *Am J Cardiol* 2001;87:919-22.
27. McMorrow Tuohy AM, Tani LY, Cetta F, Lewin MB, Eidem BW, Van Buren P, et al. How many echocardiograms are necessary for follow-up evaluation of patients with Kawasaki disease? *Am J Cardiol* 2001;88:328-30.
28. Council on Cardiovascular Disease in the Young. Diagnostic guidelines for Kawasaki disease. *Circulation* 2001;103:335-6.
29. Fujino M, Hata T, Kuriki M, Horio K, Uchida H, et al. Inflammation aggravates heterogeneity of ventricular repolarization in children with Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol* 2014;35:1268-72.
30. Crystal MA, Syan SK, Yeung RS, Dipchand AI, McCrindle BW. Echocardiographic and electrocardiographic trends in children with acute Kawasaki disease. *Can J Cardiol* 2008;24:776-80.
31. Baer AZ, Rubin LG, Shapiro CA, Sood SK, Rajan S, Shapir Y, et al. Prevalence of coronary artery lesions on the initial echocardiogram in Kawasaki syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160:686-90.
32. Ulloa Gutierrez R, Salgado AP, Tremoulet AH. Kawasaki disease in Latin American children: past, current and future challenges. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2014;3:280-1.
33. Brogan P, Bose A, Burgner D, Shingadia D, Tulloh R, Michie C, et al. Kawasaki disease: an evidence based approach to diagnosis, treatment, and proposals for future research. *Arch Dis Child* 2002;86:286-90.
34. McCrindle BW, Li JS, Minich LL, Colan SD, Atz AM, Takahashi M, et al. Pediatric Heart Network Investigators. Coronary artery involvement in children with Kawasaki disease: risk factors from analysis of serial normalized measurements. *Circulation* 2007;116:174-9.
35. Olivieri L, Arling B, Friberg M, Sable C. Coronary artery Z score regression equations and calculators derived from a large heterogeneous population of children undergoing echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:159-64.
36. Dallaire F, Dahdah N. New equations and a critical appraisal of coronary artery Z scores in healthy children. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:60-74.
37. Manlhiot C, Millar K, Golding F, McCrindle BW. Improved classification of coronary artery abnormalities based only on coronary artery z-scores after Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol* 2010 ;31:242-9.
38. Printz BF, Sleeper LA, Newburger JW, Minich LL, Bradley T, Cohen MS, et al.; Noncoronary cardiac abnormalities are associated with coronary artery dilation and with laboratory inflammatory markers in acute Kawasaki disease. *J Am Coll Cardiol* 2011;57: 86-92.
39. Maresi E, Passantino R, Midulla R, Ottovoggio G. Sudden infant death caused by a ruptured coronary aneurysm during acute phase of atypical Kawasaki disease. *Hum Pathol* 2001;32:1407-9.
40. Kuppuswamy M, Gukop P, Sutherland G, Venkatachalam C. Kawasaki disease presenting as cardiac tamponade with ruptured giant aneurysm of the right coronary artery. *Interact CardiovascThorac Surg* 2010;10:317-8.
41. Imai Y, Sunagawa K, Ayusawa M, Miyashita M, Abe O, Suzuki J, et al. A fatal case of ruptured giant coronary artery aneurysm. *Eur J Pediatr* 2006;165:130-3.
42. Xing Y, Wang H, Yu X, Chen R, Hou Y. Assessment of coronary artery lesions in children with Kawasaki disease: evaluation of MSCT in comparison with 2-D echocardiography. *Pediatr Radiol* 2009;39:1209-15.
43. Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, Oki I, Watanabe M, Yanagawa H. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan: results from nationwide survey in 2005-2006. *J Epidemiol* 2008;18:167-72.
44. Chang Fy, Hwang B, Chen SJ, Lee PC, Meng CC, Lu JH, et al. Characteristics of Kawasaki disease in infants younger than six months of age. *Pediatr Infect Disease J* 2006;25:241-4.
45. Song D, Yeo Y, Ha K, Jang G, Lee J, Lee K, et al. Risk factors of Kawasaki disease associated coronary abnormalities differ depending on age. *Eur J Pediatr* 2009;168:1315-21.
46. Sonobe T, Kiyosawa N, Tsuchiya K, Aso S, Imada Y, Yashiro N, et al. Prevalence of coronary abnormality in incomplete Kawasaki disease. *Pediatr Int.* 2007;49:421-6.
47. Nakamura Y, Yanagawa H, Harada K, Kato H, Kawasaki T. Mortality among persons with a history of Kawasaki disease in Japan: the fifth look. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2002;156:162-5.
48. Burns JC, Glode MP, Clarke SH, Wiggins J Jr, Hathaway WE. Coagulopathy and platelet activation in Kawasaki syndrome: identification of patients at high risk for development of artery aneurysms. *J Pediatr* 1984;105:206-11.
49. Schroh AM, Melonari PA, Laghezza LB, Dominguez PJ, Pierini F, Retamales EP, et al. Daño coronario secundario a enfermedad de Kawasaki. *Rev Argent Cardiol* 2015;83: 8-13.
50. Oates-Whitehead RM, Baumer JH, Haines L, Love S, Maconochie IK, Gupta A, et al. Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev*;2003;4:CD004000.
51. Baumer JH, Love SJ, Gupta A, Haines LC, Maconochie I, Dua JS. Salicylate for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (4): CD004175.
52. Newburger JW, Sleeper LA, McCrindle BW, Minich LL, Gersony W, Vetter VL, et al. Randomized trial of pulsed corticosteroid therapy for primary treatment of Kawasaki disease. *N Engl J Med* 2007;356:663-75.
53. Burns JC, Best BM, Mejias A, Mahony L, Fixler DE, Jafri HS, et al. Infliximab treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *J Pediatr* 2008;153:833-8.
54. Burns JC, Mason WH, Hauger SB, Janai H, Bastian JF, Wöhrley JD, et al. Infliximab treatment for refractory Kawasaki syndrome. *J Pediatr* 2005;146:662-7.
55. O'Connor MJ, Saulsbury FT. Incomplete and atypical Kawasaki disease in a young infant: severe, recalcitrant disease responsive to infliximab. *Clin Pediatr (Phila).* 2007;46:345-8.
56. Stenbøg EV, Windelborg B, Hørlück A, Herlin T. The effect of TNF α blockade in complicated, refractory Kawasaki disease. *Scand J Rheumatol* 2006;35:318 -21.
57. Weiss JE, Eberhard BA, Chowdhury D, Gottlieb BS. Infliximab as a novel therapy for refractory Kawasaki disease. *J Rheumatol.* 2004;31:808-10.
58. Zulian F, Zanon G, Martini G, Mescoli G, Milanesi O. Efficacy of Infliximab in long-lasting refractory Kawasaki disease. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24:453.

59. Choueiter NF, Olson AK, Shen DD, Portman MA. Prospective open-label trial of etanercept as adjunctive therapy for Kawasaki Disease. *J Pediatr* 2010;157:960-6.
60. Burgner D, Harnden A. Kawasaki disease: what is the epidemiology telling us about the etiology? *Int J Infect Dis* 2005;9:185-94.
61. Cohen S, Tacke CE, Straver B, Meijer N, Kuipers IM, Kuijpers TW. A child with severe relapsing Kawasaki disease rescued by IL-1 receptor blockade and extracorporeal membrane oxygenation. *Ann Rheum Dis* 2012;71:2059-61.
62. Takahashi M, Mason W, Lewis AB. Regression of coronary aneurysms in patients with Kawasaki syndrome. *Circulation* 1987;75:387-94.
63. Fujiwara T, Fujiwara H, Hamashima Y. Size of coronary aneurysm as a determinant factor of the prognosis in Kawasaki disease: clinicopathologic study of coronary aneurysms. *Prog Clin Biol Res* 1987;250:519-20.
64. Nakano H, Ueda K, Saito A, Nojima K. Repeated quantitative angiograms in coronary arterial aneurysm in Kawasaki disease. *Am J Cardiol* 1985;56:846-51.
65. Suzuki A, Kamiya T, Kuwahara N, Ono Y, Kohata T, Takahashi O, et al. Coronary arterial lesions of Kawasaki disease: cardiac catheterization findings of 1100 cases. *Pediatr Cardiol* 1986;7:3-9.
66. Kamiya T, Suzuki A, Ono Y, Arakaki Y, et al. Angiographic follow-up study of coronary artery lesion in the cases with a history of Kawasaki disease-with a focus on the follow-up more than ten years after the onset of the disease. (abstract) En Kato H, ed. *Kawasaki Disease. Proceedings of the 5th International Kawasaki Disease Symposium; 1995 May 22-25; Fukuoka, Japan. Amsterdam; Elsevier, 1995: pp. 569-73.*
67. Miyagawa M, Mochizuki T, Murase K, Tanada S, Ikezoe J, Sekiya M, et al. Prognostic value of dipyridamole-thallium myocardial scintigraphy in patients with Kawasaki disease. *Circulation* 1998;98:990-6.
68. Noto N, Okada T, Karasawa K, Ayusawa M, et al. Age-related acceleration of endothelial dysfunction and subclinical atherosclerosis in subjects with coronary artery lesions after Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol* 2009;30:262-8.
69. Ishii M, Himeno W, Sawa M, Iemura M, Furui JH, Muta Y, et al. Assessment of the ability of myocardial contrast echocardiography with harmonic power Doppler Imaging to identify perfusion abnormalities in patients with Kawasaki Disease at rest and during dipyridamole stress. *Pediatr Cardiol* 2002;23:192-9.
70. Tsuda E, Kawamata K, Neki R, Echigo S, Chiba Y. Nationwide survey of pregnancy and delivery in patients with coronary arterial lesions caused by Kawasaki disease in Japan. *Cardiol Young* 2006;16:173-8.
71. Waki K, Baba K. Transcatheter polytetrafluoroethylene-covered stent implantation in a giant coronary artery aneurysm of a child with Kawasaki disease-a potential novel treatment. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006;68:74 -7.
72. Akagi T. Interventions in Kawasaki disease. *Pediatr. Cardiol* 2005;26:206-12.
73. Eters TF, Parikh SR, Pinkerton CA. Rotational ablation and stent placement for severe calcific coronary artery stenosis after Kawasaki disease. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002;56:549-52.
74. Kitamura A, Mukohara N, Ozaki N, Yoshida M, Shida T. Two adult cases of coronary artery aneurysms secondary to Kawasaki disease. *Thorac. Cardiovasc Surg* 2008; 56:57-9.