

La Enfermedad de Kawasaki

Dr. Percy Summers García
Dr. Jorge Tori Fernández

RESUMEN

Se presentan seis casos de enfermedad o Síndrome de Kawasaki (EK) vistos en la práctica privada. Se alerta a la comunidad pediátrica sobre la existencia de esta patología, las dificultades de su diagnóstico y las diferentes evoluciones y pronósticos. La enfermedad de Kawasaki es una vasculitis de la infancia con compromiso de multisistemas y que fuera descrita por primera vez en el Japón en 1967 por Tomisako Kawasaki⁽¹⁾ y considerada como una eruptiva "benigna autolimitada" y no fue hasta el año 1970 en que una investigación nacional en el Japón documentó por autopsia 10 casos de muerte cardíaca súbita en pacientes que habían presentado la E.K. En la primera publicación en el idioma inglés sobre la Enfermedad de Kawasaki en 1974⁽²⁾ ya estaba perfectamente establecida la asociación entre E.K. y vasculitis coronaria. Se reconoce que hasta en un 20 a 25% de los pacientes no tratados, la E.K. deja como secuela la formación de aneurismas de las arterias coronarias con las consecuentes complicaciones⁽³⁾.

Es reconocida la mayor incidencia en varones sobre mujeres en proporción de 1.5:1, así como una mayor incidencia en la raza asiática^(4,5). En Japón la incidencia es de 120 a 150 casos por 100,000 niños menores de 5 años en comparación con 4 a 15 casos por 100,000 niños menores de 5 años en USA^(6,7).

Al no existir "marcadores" diagnósticos de laboratorio y por no estar siempre presentes todos los criterios clínicos de diagnóstico, habrán o existirán las formas atípicas o incompletas de la E.K. que deberán ser diagnosticadas oportunamente, pues el tratamiento con Inmunoglobulina intravenosa (IGIV) más salicilatos mejoran tanto la sintomatología de la fase aguda como previenen las secuelas en las arterias coronarias y por tanto la morbilidad y mortalidad por la enfermedad⁽⁸⁾.

SUMMARY

Six cases of Kawasaki diseases or syndrome (KD) diagnosed in private practice are presented. The pediatric community is alerted regarding the existence of this pathology, the difficulties in diagnoses and the different prognosis. KD is a vasculitis that presents in the infancy with multisystem involvement and was described for the first time in Japan in 1967 by Tomisako Kawasaki⁽¹⁾ and considered a "self limited eruptive illness" and it was not until 1970 that a nationwide survey documented 10 autopsy cases of sudden cardiac deaths after KD. At the time of the first publication in the English language⁽²⁾ in 1974 about KD it was well established the link between KD and coronary vasculitis. It is recognized that some 20 to 25% of untreated patients with KD will have coronary aneurysms as a sequel of the vasculitis⁽³⁾. It is recognize that KD is 1.5 more common in males over females and also more common in the Asian population.^(4,5) In Japan the incidence of KD are 120 to 150 cases per 100,000 children who are less than 5 years in the USA^(6,7).

Since there is no specific "laboratory markers" and because the clinical diagnostic criteria are not always present, it is likely that there would be atypical or incomplete forms of KD that will need to be diagnosed without delay, because the treatment with intravenous Inmunoglobulin (IGIV) plus salicylates will improve the symptomatology of the acute phase and prevent the sequel of the coronary arteries and then the morbidity and mortality of the disease⁽⁸⁾.

Caso N°1 (Abril 1989)

Paciente (A.M.) de 18 meses de edad de sexo masculino que inicia su enfermedad en forma brusca con fiebre 39°C, dolor y aumento de volumen de ganglios cervicales laterales bilateralmente, luego de 24 horas se encuentra irritable con dolor al caminar, y se agrega un brote de tipo eritematoso confluyente en tronco, manos, pies y región inguinal, se nota edema y eritema confluyente en palmas de manos y plantas de pies. El paciente presenta además congestión faríngea y labios secos y quebradizos.

El hemograma revela Hb 12gr%, leucocitos 13,000 por mm³ con segmentados 62% y abastionados 10%; Antiestreptolisina O 160 unidades Todd, Cultivo de secreción faríngea negativo para estreptococo B hemolítico.

Al 4to día de evolución y persistiendo la fiebre con picos de 39°C, se inicia tratamiento con inmunoglobina intravenosa (IGIV) a dosis de 400mg x kg. x día x 4 días. La fiebre cede a las 36 horas de iniciado el tratamiento y la piel se descama a "grandes capas" principalmente en manos y pies. El paciente es dado de alta con ácido acetilsalicílico 100mg. x kg. x día x 4 semanas. Electro y ecocardiogramas de fase aguda, y que luego de 5 semanas fueron normales.

Caso N°2 (Agosto 1995)

Paciente (M.V.) de 3 años de edad de sexo femenino que inició su enfermedad de forma súbita con fiebre en agujas y sin otra sintomatología. A las 48 horas aparece una erupción dérmica eritemato máculo papular confluyente y con acentuación en área pélvica, además se nota dolor y aumento del volumen de los ganglios cervicales bilateralmente. Al tercer día se notan conjuntivas eritematosas sin secreción ocular, lengua aframbuesada y labios rojos y secos, el paciente está irritable se queja de dolor difuso abdominal e inapetencia. Al cuarto día persiste con fiebre alta y se agrega dolor, edema y eritema en palmas de manos y plantas de pies, con esta sintomatología acude a consulta, se le practican análisis de laboratorio encontrándose una Hb de 11.2gr%, leucocitosis de 16,000 por mm³, abastionados 3% y segmentados 60%; la velocidad de sedimentación de 36mm/hora; el recuento plaquetario de 350,000 por mm³; las transaminasas SGOT 16 y SGPT 14 y el examen de orina normal. Un ecocardiograma y un electrocardiograma realizados al quinto día del proceso no detectan

signos compatibles con carditis ni con anomalías en las arterias coronarias.

Al sexto día se inicia tratamiento con IGIV a razón de 2 gramos por Kg. de peso corporal y se le pasa en 12 horas según la recomendación actual, además se le inicia ácido acetilsalicílico a dosis de 100 mg x kilo x día vía oral y repartido en cada 6 horas. A las 24 horas de iniciado este tratamiento cede la fiebre, el paciente está menos irritable y comienza a descamarse la piel en grandes colgajos especialmente en manos y pies. Se mantiene con ácido acetilsalicílico disminuyendo progresivamente las dosis y se repiten ecocardiogramas al mes, 2 meses y 6 meses luego de la fase aguda sin evidencia de lesiones coronarias.

Caso N°3 (Agosto 1996)

Paciente (M del C.N.) de 4 años 3 meses de edad, sexo femenino, que inicia enfermedad con fiebre de 39°, dolor abdominal y deposiciones sueltas. La madre le inicia tratamiento con eritromicina (por antecedente de gastroenterocolitis por campylobacter). La niña continúa febril 38.5-39.°C Dos días después a la fiebre se añade erupción cutánea eritemato macular en cara, tronco y extremidades que incluye palmas y plantas, con leve prurito. Al examen se observa sequedad de labios y adenopatía cervical anterior 3+ y posterior 2+; pulmones claros, cardiovascular normal. Se decide continuar tratamiento con eritromicina.

Al quinto día de la enfermedad continúa febril 38.5-39.5°C el brote empieza a disminuir y aparece abundante descamación gruesas en glúteos, manos y pies. Examen de laboratorio muestra Hb: 13.1gr.%, Hto:40%, leucocitos 11,200, eosinófilos 2%, abastionados 2%, segmentados 75%, linfocitos 16% y monocitos 5%; plaquetas 240,000 por mm³; velocidad de sedimentación 15mm/h; bilirrubina total 0.9mg%; Transaminasa pirúvica 170u; Proteína C reactiva 2+; ASO: negativo y cultivo de secreción faríngea: leucocitos 1-2/c, estafilococo dorado sensible a todos los antibióticos. Pensando en fiebre escarlatina se completa tratamiento de eritromicina por 10 días. La fiebre persiste hasta el día 12 de la enfermedad, cuando aún presenta descamación de pies, manos, glúteos y cuero cabelludo.

En el día 20 de la enfermedad la fiebre no ha regresado, persiste la adenopatía cervical anterior y posterior, no hay erupción y la descamación dérmica ha finalizado; el resto del examen es normal.

Exámenes de laboratorio: Hb: 12.5gr%, Htc 39%, leucocitos 9,200 eosinófilos 6%, abastionados 1%, segmentados 34%, linfocitos 56% y monocitos 3%; plaquetas 320,000 por mm³; velocidad de sedimentación 46mm/h; y ASO 200U, radiografía de tórax normal; ecocardiograma normal con arterias coronarias normales. Ecocardiograma de control 4 años después informado normal.

Caso N°4 (Octubre 1997)

Paciente (J.C.) de 1 año de edad de sexo femenino que inicia su enfermedad en forma insidiosa con un brote eritematoso y ligeramente pruriginoso en tronco. Al día siguiente se agrega alza térmica de 38.2°C se torna irritable y acude a consulta.

En el examen clínico se observa un brote dérmico eritematoso, macular y confluyente con mayor acentuación en área pélvica; además un ligero edema de palmas de manos y plantas de pies. La faringe está congestiva y con ligero exudado, los labios secos y quebradizos y las conjuntivas oculares inflamadas. Al tercer día de enfermedad la fiebre es más elevada, la paciente más irritable, y el brote se acentúa.

Al quinto día de enfermedad los análisis de laboratorio muestran: Hb. 12.4gr%, leucocitos, 11,000 mm³, eosinófilos 2%, abastionados 1%, segmentados 46%, linfocitos 50% y monocitos 1%; plaquetas 241,000 mm³; transaminasa pirúvica y oxalacética normales; anticuerpos IgG e IgM para Epstein Bar virus negativo, cultivo de secreción faríngea negativa a estreptococo β hemolítico. Se inicia tratamiento con IGIV (inmunoglobulina intravenosa) a dosis de 2grs. x kg. a pasar en 12 horas y ácido acetilsalicílico a dosis de 100mgr x /Kg. x día. A las 24 horas de iniciado el tratamiento cede la fiebre y el estado general del paciente mejora significativamente. Unas 24 horas más tarde presenta alza térmica de 38.5°C. que cede espontáneamente. Al 7º día de iniciada la enfermedad se presentó, una descamación de la piel a "grandes colgajos" preferentemente de manos y pies. Se mantiene ácido acetilsalicílico durante 4 semanas y disminuyendo la dosis en forma lenta.

Caso N°5 (Mayo 2001)

Paciente (S.B.) de 2 años 10 meses de edad de sexo masculino que inicia su enfermedad con fiebre alta de 39°C y dolor abdominal intenso e intermitente, a las 48 horas se agrega un brote cutáneo generalizado pleomórfico y acentuado en ingle y región perineal,

al tercer día está irritable e inapetente, presenta deposiciones ligeramente sueltas, las conjuntivas son rojas y sin secreción. Al cuarto día los labios son rojos secos y quebradizos, la fiebre persiste así como dolor abdominal y la erupción dérmica luce más confluyente. Con esta sintomatología se le pide un ecocardiograma que muestra dilatación aneurismática de las coronarias derecha e izquierda. Con esta evidencia se inicia terapia con IGIV a razón de 2 gramos x kilo de peso corporal y ácido acetilsalicílico 100mg x kilo x día v.o. repartido en cada 6 horas. La fiebre cede temporalmente pero 48 horas más tarde vuelve a tener picos febriles por lo que se le administra una segunda dosis de IGIV. Con esa segunda dosis la fiebre cede al igual que la sintomatología general. Se repiten ecocardiogramas a 1,2 y 4 meses más tarde confirmándose la dilatación aneurismática de 8mm. de la coronaria derecha de tipo sacular y de 5.2mm en la coronaria izquierda y de tipo difuso.

Caso N°6 (Agosto 2002)

Paciente (B.B.A.) de 13 años de edad sexo masculino que inicia enfermedad con fiebre elevada, náuseas, vómitos, dolor abdominal intenso. Es hospitalizado con el diagnóstico de síndrome doloroso abdominal agudo. Hemograma revela leucocitos 11,300 x mm³ con abastionados 6% y segmentados 70%. Se realiza una laparotomía y se extirpa un apéndice cecal cuya patología es informada como serosa congestiva, y lumen conteniendo material hemático é hiperplasia para cortical de ganglio linfático. En el post operatorio el paciente evoluciona con picos febriles de 39 y 40° y un día más tarde aparece una erupción dérmica papular en cuello, abdomen y extremidades. Recibe como tratamiento antibiótico ceftriazona y posteriormente se añade ciprofloxacina endovenosa. El paciente continúa con picos febriles de 39 y 40° cada 8 horas, el brote dérmico se hace más evidente. Al quinto día post operatorio con un abdomen blando y con leve dolor en la herida operatoria, se añaden mialgias generalizadas, edema en manos y pies, inyección conjuntival sin secreción y lengua aframbuesada intensa. El hemograma revela leucocitos 24,900 x mm³ con abastionados 13% y segmentados 80%, plaquetas 420,000 por mm³; PCR 96mg/dl; ecografía abdominal sin signos evidentes de patología. Se suspende los antibióticos sin mayores cambios en la curva febril, mientras que la erupción dérmica y el edema de manos comienza a

disminuir. A los 8 días post operatorio se administra dosis única de inmunoglobulina endovenosa 1gr/kg (dosis total 48 grs.) y ácido acetilsalicílico vía oral. Al día siguiente la fiebre desaparece, el estado general mejora y la piel de manos y pies descama a grandes colgajos. Ecocardiograma reportado normal, la leucocitosis y desviación izquierda tienden a normalizarse y el recuento de plaquetas es de 800,000 mm³.

CRITERIOS CLÍNICOS DE DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI

Paciente en edad pediátrica, usualmente menor de 5 años y mayor de 3 meses de edad, con fiebre de 5 días de duración y 4 de los siguientes criterios:

1. Exantema polimórfico.
2. Cambios en la orofaringe como labios rojos y fisurados o lengua "aframbuesada" (mucositis).
3. Cambios en las extremidades como edema y/o eritema de palmas de manos y plantas de pies. Descamación gruesa de la piel.
4. Inyección conjuntival bilateral sin exudado.
5. Linfadenopatía cervical.

DISCUSIÓN

La etiología no está precisada sin embargo los principales estudios indican que podría tratarse de un agente infeccioso o sus antígenos⁽⁹⁾. Esta hipótesis se basa en diversos fundamentos clínicos (semejanza con ciertos exantemas), epidemiológicos (predominio de ocurrencia invierno-primavera), escasa incidencia en mayores de 5 años (inmunidad adquirida por infección asintomática) y recurrencias infrecuentes (inmunidad adquirida). Ciertas toxinas elaboradas por cepas de estafilococo y estreptococo actuarían como super antígenos estimulando a grandes poblaciones de linfocitos T, lo que da paso a la producción de citoquinas proinflamatorias. En el nivel anatomopatológico esto se traduce en el reclutamiento de células endoteliales en el proceso inflamatorio con el consiguiente daño vascular. Los vasos pequeños son escasamente afectados por el proceso vasculítico, mientras que las arterias de calibre mediano como las coronarias, hepática, renal, esplácnica, braquial e iliaca interna muestran acentuados cambios a lo largo de todo el vaso. De los criterios clínicos, la fiebre tiende a ser en picos y en algunas circunstancias no es necesario esperar a que el paciente tenga 5 días de fiebre si existen

otros criterios o sí el paciente pudiera estar teniendo un 2do episodio de Enfermedad de Kawasaki.

El exantema de la E.K. es usualmente pleomórfico, eritematoso y con tendencia a ser confluyente simulando en algo al exantema del Sarampión, (que gracias a la vacuna anti-sarampionosa vemos muy poco en la práctica médica actual) o al exantema que acompaña a la Fiebre Escarlatina (entidad todavía prevalente en nuestro medio). La diferencia grande es que en la enfermedad de Kawasaki la piel se descama en grandes capas, usualmente periungueales de manos y pies mientras que en la Escarlatina y Sarampión es de micro descamación. Los labios rojos y secos son muy característicos de la enfermedad de Kawasaki, mientras que la lengua "aframbuesada" es similar a la que se presenta en la escarlatina. el eritema y edema de manos y pies así como la inyección conjuntival bilateral sin secreción son mucho más frecuentes que la presencia de adenopatía cervical en la E.K.

En la fase prodrómica dolor abdominal es un síntoma de presentación frecuente (casos 1,2,3,5 y 6) que establece un diagnóstico diferencial importante. En el último caso el paciente se hospitaliza con el diagnóstico de síndrome doloroso abdominal agudo y se realiza laparotomía exploratoria. El diagnóstico de E.K. se establece durante su evolución post operatoria.

Entre los hallazgos clínicos no incluidos en los criterios diagnósticos de E.K. se encuentran la uveítis presente en 80% de los casos en la primera semana de la enfermedad⁽⁹⁾. La carditis principal motivo de preocupación presente hasta en un 50% de los pacientes que se manifiesta con taquicardia y ritmo de galope, y menos frecuente como alteraciones de la conducción y pericarditis.

Es lógico suponer que ante criterios clínicos de interpretación subjetiva, el médico deba esperar la evolución de la fiebre o en casos con mayor sintomatología tome decisiones sin esperar los 5 días de fiebre. Así también la E.K. debe entrar en el diagnóstico diferencial de fiebres prolongadas de causa desconocida y puede ser la única manifestación de la enfermedad de Kawasaki. En tales casos el diagnóstico se basa en el hallazgo de aneurisma coronario por ecocardiografía^(10,11).

Los pacientes 1,2,4 y 5 son considerados como clásicos Kawasaki con diagnóstico temprano y todos recibieron el tratamiento convencional en forma oportuna. Sin embargo el paciente N°5 desarrolló la

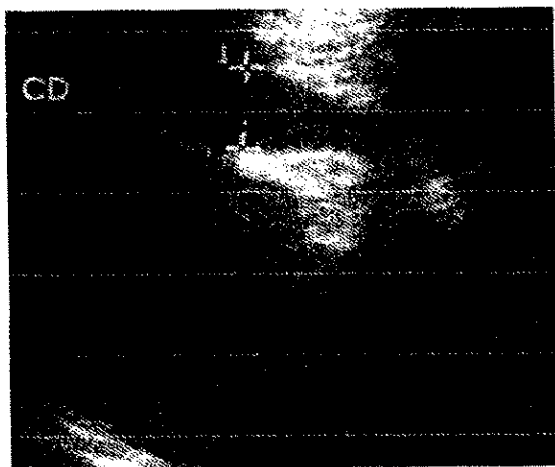
formación de aneurismas coronarios e inclusive uno de los aneurismas considerado como "gigante" lo que ocurre en un 3 a 5% de pacientes a pesar de un tratamiento adecuado y oportuno. Ver fotos cortesía del Dr. Mario Vargas que corresponden al paciente.

coronarios y estos fueron: aumento del recuento de neutrófilos y abastionados, disminución de la concentración de Hb., aumento del recuento de plaquetas y presencia de fiebre luego de 24 horas de uso de IGIV. Esto se asoció con un 8.3% de aneurismas coronarios en mujeres y 17% en

BASAL



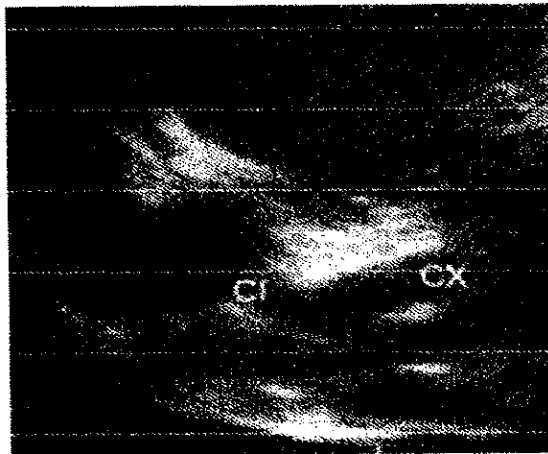
COR DER



INTERMEDIO



COR IZQ



El manejo de las secuelas de esta paciente no es el motivo de la presente discusión pero ciertamente es de importancia clínica actual, así como será eventualmente para el cardiólogo de adultos el manejo de estos pacientes en un futuro. El paciente N°1 fue tratado con IGIV 400mg/kg/día x 4 días. Los restantes pacientes recibieron IGIV 2gr/kg. en dosis única de acuerdo a las recomendaciones propuestas posteriormente⁽¹²⁾. En un estudio de 212 pacientes. tratados con IGIV 2gr/kg. y ácido acetil salicílico 100mg/kg/día dentro de los primeros 10 días de enfermedad, se encontraron algunos factores que aumentaban el riesgo de desarrollar aneurismas

varones⁽¹³⁾. Otro factor de riesgo es episodio recurrente de E.K.⁽¹⁴⁾.

Es importante también recordar que en la historia natural de los aneurismas coronarios que ocurren en la E.K., éstos pueden regresionar, romperse o ir hacia la formación de trombos y recanalizarse posteriormente, también se pueden producir estenosis localizadas e inclusive producirse infarto de miocardio. Los aneurismas de mejor pronóstico son aquellos pequeños, fusiformes y que ocurren en niños menores de un año de edad⁽¹⁵⁾. Por otro lado los aneurismas gigantes es decir con un diámetro interno mayor de 8mm. como ocurrió en la coronaria

derecha del paciente N°2, son menos susceptibles de regresión e irán hacia trombosis y recanalización o hacia estenosis localizada⁽¹⁶⁾. En ocasiones menos frecuentes estos aneurismas gigantes pueden romperse con el consiguiente hemopericardio y muerte o hacer infartos de miocardio que es "la causa más frecuente" de muerte en la Enfermedad de Kawasaki y que en la mayoría de los casos ocurre dentro del primer año de la enfermedad⁽¹⁷⁾.

En el paciente N°3 el diagnóstico inicial fue de Escarlatina, enfermedad que ocasionalmente plantea un diagnóstico diferencial importante. En su evolución la falta de respuesta al síntoma fiebre y la descamación en grandes capas alertan sobre la posibilidad de E.K., cuando el tiempo apropiado para iniciar el tratamiento con gammaglobulinas ha transcurrido. El ecocardiograma inicial y su seguimiento no detectan enfermedad coronaria. Si bien la E.K. es una enfermedad de niños menores de 5 años, de los datos epidemiológicos mundiales surge otra preocupación, cual es el retardo en la formulación del diagnóstico y del tratamiento en los niños mayores de 5 años y en especial en los mayores de 10 años. En este grupo etario las manifestaciones gastrointestinales, meníngeas y articulares pueden ocupar un precioso tiempo en la fase aguda de la enfermedad, generando una preocupante demora en el diagnóstico como ocurrió en el caso N°6.

CONCLUSIONES:

La Enfermedad de Kawasaki deberá ser sospechada en todo infante con fiebre prolongada aislada o

asociada a: exantema, lesiones bucofaringeas (mucositis), induración, eritema y/o edema de extremidades, conjuntivitis y/o adenitis. En sus formas atípicas o incompletas la enfermedad de Kawasaki podría no ser diagnosticada oportunamente. En nuestro medio hay reportes de la E.K. en forma aislada^(10,18,19,20).

Los pacientes con episodios recurrentes, los niños menores de 3 meses, y los mayores de 5 años tienen mayor riesgo de presentar compromiso cardíaco^(14,15). El tratamiento precoz con IGIV y salicilatos a altas dosis disminuyen significativamente las secuelas cardíacas y coronarias de la enfermedad, así como también la sintomatología de la fase aguda incluyendo la presencia de miocarditis⁽⁸⁾. Areas de investigación futura deberán incluir el desarrollo de un test de laboratorio diagnóstico que se base en la biología de la inflamación y del daño de la célula endotelial, con esto se ayudaría a un diagnóstico más oportuno aún sin haberse identificado el agente etiológico. También será de importancia el seguimiento de estos pacientes en la 2da, 3ra y 4ta décadas de la vida para evaluar secuelas cardiovasculares tardías. Por último desde que existe el reporte que la E.K. es la causa más frecuente de enfermedad cardiovascular adquirida en la edad pediátrica en los países desarrollados⁽⁹⁾, sería importante realizar en nuestro medio un estudio epidemiológico de la Enfermedad de Kawasaki, considerando los diferentes grupos socioeconómicos para poder establecer su real incidencia en comparación a la fiebre reumática.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kawasaki T: Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with desquamation of the fingers and toes in children (Japanese). *Jpn J Allergy* 16:178-222, 1967.
2. Kawasaki T, Kosaki F, Okawa S: A new infantile acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome (MCLS) prevailing in Japan. *Pediatrics* 1974; 54: 271-276.
3. Susuki a Kamiya T, Kuwahara N.: Coronary arterial lesions of Kawasaki disease:cardiac catheterization findings of 1100 cases. *Pediatr Cardiol* 1986; 7:3-9.
4. Yanagagawa H, Nakamura Y, et al: Update of the epidemiology of Kawasaki disease in Japon: from the results of 1993-1994 nationwide survey. *J epidemiology* 1996; 6: 148-157.
5. Yanagawa H., Nakamura Y, Yashiro M, et al. Results of the nationwide epidemiologic of Kawasaki disease in 1995 and 1996 in Japan. *pediatrics* 1998; 102(6):1469(Abstract e 65).
6. Burns J, Kushner H, Bastian J: Kawasaki Disease: A Brief History. *pediatrics* 2000; 106(2):335, (Abstract e 27).
7. Taubert KA, Epidemiology of Kawasaki disease in the United States and worldwide. *Prog. Pediatr Cardiology* 1997; 6: 181-185.

8. Sundel RP, Newbraguer JW: Management of acute Kawasaki disease. *Progress Pediatr Cardiol* 1997;6:203-9.
9. Banfi AP: Enfermedad de Kawasaki. *Rev. Chil. Pediatr.* 2001;72(6):487-495.
10. Tori C, Vargas M, Bazán C: *Rev. Med. Hered.* 200,12:37-41.
11. Rowley AH, Shulman ST,: Kawasaki Syndrome. *Pediatric Clin. North Am* 1999; 46(2):313-329.
12. Newburger JW, Takahashi M. Beiser AS, et al: A single infusión of intravenous gamma globulin compared to four daily dosis in the treatment of acute Kawasaki syndrome. *N. Engl J Med* 1991;324:1633-9.
13. Beiser AS, Takahashi M, Baker AJ, et al. for the US Multicenter Kawasaki Disease Study Group. A predictive instrument for coronary artery aneurysms in Kawasaki disease. *Am J Cardiol* 1998;81:1116.
14. Nakamura Y, Yanagawa H, Ojima T, Kawasaki T, Kato H: Cardiac secuela of Kawasaki disease among recurrent cases. *Arch Dis Child* 1998;78:163-165.
15. Takahashi M, Mason W, Lewis AB, Regression of coronary artery aneurysms in children with Kawasaki syndrome. *Circulation* 1987;75:387.
16. Susuki A, Kamiya T, Tsuda E, etal, Natural history of coronary artery lesions in Kawasaki disease *Prog. Pediatr Cardiol* 1997;6:211.
17. Kato H, Ichinose E, Kawasaki T, Myocardial infarction in Kawasaki disease: Clinical analysis of 195 cases. *J Pediatrics* 1986;108:923.
18. Del Castillo MF, Enfermedad de Kawasaki. Una Enfermedad olvidada en nuestro país?. *Piel* 1996,11;333-5.
19. Tincopa Wong O, et al Enfermedad de Kawasaki Primeras observaciones en el norte peruano. *Piel* 1998,13;446-53.
20. Tincopa Wong O., Enfermedad de Kawasaki *Dermatología Peruana* 2000; 10(1):42-51.