



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**Facultad de Medicina
Posgrado
Especialidad en Pediatría**

Hospital Ángeles del Pedregal

Brote epidémico de enfermedad de Kawasaki en el HAP: análisis y revisión de la literatura.

T E S I S

Que para optar el grado de :
Especialista en Pediatra

Presenta:
Dra. Rosa Alba Martínez López

Asesor de tesis:
Dr. Alberto Orozco Gutiérrez

México, Distrito Federal julio del 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

A Dios

A mis padres

A mi familia

A mis maestros

A mis amigos

INDICE

I.	.- Antecedentes	página 4
II.	.- Definición del problema.....	página 14
III.	.-Justificación.....	página 15
IV.	.-Objetivos.....	página 16
V.	.-Material y métodos.....	página 17
VI.	.-Resultados.....	página 20
VII.	.- Discusión.....	página 25
VIII.	.- Conclusiones.....	página 26
IX.	.-Bibliografía	página 28

I. ANTECEDENTES.

Introducción

La enfermedad de Kawasaki, es una enfermedad de la infancia, caracterizada por una vasculitis febril aguda de medianos vasos que se describió por primera vez en Japón en 1967 por el Dr. Tomisaku Kawasaki. **(1)** Aunque se sabe que la enfermedad se produce de manera global en los niños de todas las razas. **(2)** Fue precisamente el Dr. Kawasaki quien sugirió el nombre de Síndrome de ganglios linfáticos mucocutáneos. Es una entidad de causa desconocida, aunque aspectos clínicos y epidemiológicos hacen pensar en un origen infeccioso asociado a predisposición genética. **(3)**

En retrospectiva, la misma entidad también conocida como poliarteritis nodosa infantil probablemente es una parte del proceso continuo de la enfermedad de Kawasaki, y precisamente cuadros clínicamente leves probablemente fueron confundidos en la antigüedad con enfermedades como el sarampión o la escarlatina antes de la llegada de vacunas y antibióticos. De hecho, los informes antiguos sobre la poliarteritis nodosa infantil describen hallazgos patológicos que son idénticos a los de la enfermedad de Kawasaki fatal **(2)**

Hasta 20% de los pacientes no tratados presentan alteraciones coronarias, siendo la primera causa de cardiopatía adquirida en los niños. En los niños muy pequeños, establecer un diagnóstico oportuno sigue siendo un desafío, ya que el curso de la enfermedad es a menudo incompleto y más difícil de reconocer, con el subsiguiente retardo de la terapia apropiada y un posible aumento del riesgo a desarrollar complicaciones coronarias. **(4)** El tratamiento de la enfermedad de Kawasaki en la fase aguda es dirigida a la reducción de la inflamación en la pared endotelial de las arterias para prevención de la trombosis coronaria, mientras que la terapia a largo plazo en las personas que desarrollan aneurismas coronarios está dirigido a la prevención de isquemia o infarto de miocardio. **(5)** No existe una prueba de diagnóstico específica, inclusive su presentación puede ser completa o incompleta y, en algunos casos, puede ser atípica. La enfermedad debe considerarse en caso de presencia fiebre prolongada cuando está presente, principalmente en los niños pequeños en los que las formas incompletas y atípicas son más frecuentes **(6)**

Epidemiología

Aunque la enfermedad de Kawasaki tiene una presencia mundial afectando todos los grupos raciales, está bien documentado su elevada incidencia en países asiáticos, principalmente de Japón y de ascendencia coreana, presentándose hasta 100 veces más frecuentemente que en los países europeos o americanos. En Japón, los datos arrojados de encuestas a nivel nacional arrojaron datos de incidencia anual que van desde 112 hasta 216 casos por 100.000 niños menores de cuatro años de edad. **(5)** Esta incidencia es notablemente mayor que en Europa (2.9 a 6.9 casos por 100 000) o en la población caucásica de los Estados Unidos de América (6 a 9 casos por 100.000) Esto apoya la teoría de factores ambientales actuando sobre individuos con predisposición genética, ya que los hermanos de los pacientes con KS tienen una significativa mayor probabilidad de que los niños adquieran KS en la población general. **(4)** Las tasas más altas de la enfermedad en los hermanos de los casos índice y gemelos sugieren un posible papel de la predisposición genética que interactúa con la exposición al agente etiológico o del medio ambiente, ya que en algunos países la enfermedad es más común durante el invierno y comienzo de la primavera, existiendo reportes de series, principalmente en Japón, donde se han presentado casos en brotes epidémicos, los cuales han seguido las mismas tendencias estacionarias.

Etiología

En la actualidad, la etiología de la enfermedad de Kawasaki es completamente desconocida. La fiebre, el inicio agudo de la enfermedad, y en ocasiones la presencia meningitis aséptica sugieren fuertemente la presencia de un agente infeccioso. Sin embargo, por otra parte la presencia de artralgia, vasculitis y elevación de los reactantes de fase aguda así como de niveles elevados de IgE, sugieren intervención inmunológica con una posible relación a la enfermedad vascular de la colágena. **(5)**

Aunque se han propuesto muchos agentes etiológicos, la causa exacta del síndrome de Kawasaki no se ha dilucidado por completo. Su rareza en los primeros meses de vida y ausencia en adultos sugiere un agente al que este último son inmunes y de la cual están protegidos los niños muy pequeños por anticuerpos maternos pasivos. La estacionalidad de los casos, acompañada de epidemias y la naturaleza limitada de algunos casos favorecen un desencadenante infeccioso. **(7)**

Aunque el tema es aún más que discutible, las investigaciones actuales parecen indicar que el agente etiológico podría ser un agente infeccioso con actividad superantigénica, lo que llevaría a una estimulación masiva del sistema inmune siendo necesario para el desarrollo de la enfermedad el sustrato de un subgrupo de individuos con predisposición genética. **(8)**

La respuesta inmune en la enfermedad de Kawasaki, engloba tanto aspectos de la inmunidad innata y adaptativa, con una significativa sobreproducción de citocinas y

activación de células endoteliales, como la activación de las células B y T junto con el aumento de la producción proinflamatoria de citoquinas, incluyendo el factor de necrosis tumoral alfa, interleucina - 1 y la interleucina - 6. Dichos mecanismos conllevan a la activación de la respuesta inmune y a un daño localizado en las arterias coronarias.

Muchos estudios han tratado de identificar posibles variantes genéticas en las principales regiones del complejo mayor de histocompatibilidad que se asocian con enfermedad de Kawasaki y desarrollo de aneurismas de la arteria coronaria en varias poblaciones, con resultados contradictorios. (4)

Los estudios de patogenia muestran una progresión de lesiones arteriales que acompañan a la vasculitis así como cambios inmunorreguladores, incluyendo una deficiencia en la circulación de células T CD8⁺ supresoras / citotóxicas; así como abundancia de células B que producen espontáneamente inmunoglobulinas circulantes y monocitos activados; lo cual promueve activación inflamatoria de la célula endotelial. (9)

La enfermedad de Kawasaki es una vasculitis sistémica generalizada que implica los vasos sanguíneos de mediano calibre en todo el cuerpo, a pesar de que las arterias coronarias sean prácticamente las que siempre están involucrados en casos de autopsia. Los aneurismas pueden ocurrir en otras arterias musculares tales como la arteria celíaca, mesentérica, femoral, ilíaca, renal, axilar y braquial.

Durante las primeras etapas en la formación y el desarrollo de la arteritis de la enfermedad de Kawasaki, han sido estudiados encontrando disociación inflamatoria de las células del músculo liso. Se aprecia edema subendotelial, con afluencia de neutrófilos durante los primeros 7 a 9 días después del inicio de la enfermedad, con una transición rápida a las células mononucleares acompañada de proliferación de linfocitos (predominantemente células T CD8⁺) y células plasmáticas productoras de IgA. Además existe destrucción de la lámina elástica interna y la proliferación fibroblástica durante un proceso activo, donde la fibrosis progresiva sustituye el tejido con formación de cicatrices, esta remodelación arterial con proliferación de la íntima la cual se encuentra notablemente engrosada consiste en formación de microvasos dispuestos linealmente lo cual ocasiona debilidad de la pared arterial con predisposición a formación de aneurismas. Además de han encontrado hallazgos patológicos en ganglios linfáticos de biopsias incluyen arteriolitis trombótica y linfadenitis severa, hiperplasia anormal del endotelio de la vénula poscapilar e hiperplasia de las células reticulares. (5)

Manifestaciones clínicas

El curso clínico de la enfermedad se describe como trifásica, que consiste de una fase febril aguda, seguido de una fase subaguda, y una fase de convalecencia.

La primera fase dura entre 1 y 2 semanas, se caracteriza por fiebre, inyección conjuntival, lesiones en cavidad oral, eritema indurado de las palmas y plantas, exantema, adenopatía cervical, irritabilidad, marcada anorexia, afectación general, diarrea, disfunción hepática, miocarditis, derrame pericárdico y arteritis coronaria; la segunda dura de 2 a 3 semanas y comienza cuando desaparece la fiebre, el exantema y la adenopatía, pero puede persistir irritabilidad, anorexia e inyección conjuntival, con descamación de las manos, los pies y la región perianal. **(10)** Los aneurismas de las arterias coronarias se desarrollan en esta fase y el riesgo de muerte súbita es elevado; la tercera fase dura de 6 a 8 semanas de iniciado el cuadro, comienza cuando desaparecen las manifestaciones clínicas y se mantiene hasta que disminuyen los valores de la VSG. **(11)**

- La fiebre, el primer signo de la enfermedad, comienza abruptamente, por lo general es alta, alcanzando 40 C (104 F) o más la cual persiste durante más de cinco días, no responde a dosis intermitentes de antipiréticos.
- Inyección conjuntival, la cual generalmente aparece dentro de los dos días del inicio de fiebre, persiste durante todo el curso. No hay descarga de exudado o ulceración de la córnea, características que permiten diferenciar la implicación de otras formas de conjuntivitis.
- Los cambios en la boca consisten en eritema difuso de la orofaringe, fisura de los labios la cual puede ser bastante profunda con sangrado espontáneo seguido por la formación de costras severa además acompañado de hipertrofia papilar de la lengua con la apariencia de fresa. Estas tres anomalías pueden aparecer simultáneamente dentro de uno a tres días siguientes inicio de la fiebre.
- Los cambios en las manos y los pies constituyen los rasgos más distintivos del síndrome. En la aguda fase de la enfermedad, poco después de la inicio de la fiebre aparece el edema indurado de las extremidades, el dorso de las manos y los pies parecen brillantes y turgentes. En la fase subaguda de la enfermedad, generalmente de 4 hasta 20 días a partir de la aparición de la fiebre, aparece un patrón descamativo que comienza en las puntas de los dedos justo debajo de la uñas y sigue en un patrón que implica la descamación del área palmoplantar.
- El exantema eritematoso pruriginoso es un fenómeno que se observa en casi todos los pacientes, ocurre simultáneamente o poco después de la aparición de la fiebre. A menudo comienza como descamación en el área perineal que evoluciona en una presentación difusa que puede tomar múltiples formas: escarlatiniforme, papular, morbiliforme o placas similares a urticaria.
- La presencia de linfadenopatía cervical, la cual se encuentra con mucho menor frecuencia, en 70 % de los casos. Por lo general es unilateral y se limita a la triángulo cervical anterior, de aproximadamente 1.5 cm de diámetro. Los estudios de imagen con frecuencia demuestran múltiples adenopatías sin supuración. **(12)**

Además existen manifestaciones clínicas asociadas, las cuales no forman parte de los criterios principales sin embargo representan datos clínicos que pueden orientar al diagnóstico, tales como presencia de piuria la cual se observa en aproximadamente el 70% de los pacientes. Artritis y artralgias se ven en aproximadamente el 20% y el 40% de los pacientes, respectivamente. Los efectos sobre el sistema nervioso central se ven en algún grado en casi todos los pacientes, ya sea presencia de irritabilidad y labilidad del estado de ánimo; meningitis aséptica se observa en aproximadamente 25% de los pacientes con Kawasaki síndrome. También se observan en aproximadamente un cuarto de los pacientes presencia de diarrea y dolor abdominal que se puede acompañar de hepatitis con moderada elevación de bilirrubina y elevaciones moderadas de SGOT y SGPT en suero.

Los pacientes que son diagnosticados en los extremos de la edad, especialmente aquellos menores de 6 meses de edad y adolescentes, se encuentran en mayor riesgo de enfermedad coronaria después de la enfermedad. La mayor incidencia coronariopatía es más probable debido a que el espectro de edad multifactorial en la naturaleza, con una mayor frecuencia de los pacientes que presentan sin todos los clásicos rasgos clínicos KD. **(13)**

Los parámetros de laboratorio, tales como neutrofilia, trombocitopenia, hiponatremia, elevación de PCR, y transaminasemia han sido asociados con la mala respuesta a la inmunoglobulina intravenosa y el desarrollo de aneurismas coronarios. **(14)**

Las anomalías cardíacas son muy variables, se puede observar en 50% a 60% de los pacientes de la segunda a quinta semana de la enfermedad, estos cambios consisten en prolongación del intervalo PR, cambios de la onda T y segmento ST, miocardiopatía congestiva con insuficiencia cardíaca ocurre en el 10%, presencia de derrame pericárdico agudo, insuficiencia mitral.

La angiografía coronaria realizada en pacientes no seleccionados con enfermedad han indicado que aproximadamente hasta el 20% de los pacientes tienen aneurismas coronarios cuando se estudian uno a dos meses después de la aparición la enfermedad. La historia natural de estos aneurismas es que al repetir la angiografía un año más tarde, aproximadamente dos tercios de los aneurismas han involucionado. **(7)**

Diagnóstico

En la actualidad, el diagnóstico enfermedad de Kawasaki se basa en el cumplimiento de los criterios clínicos junto con la exclusión de otras enfermedades clínicamente similares. **(7)** En ausencia de una prueba de diagnóstico específica

Tabla 1. Criterios Diagnósticos de Enfermedad de Kawasaki

PERSISTENCIA DE AL MENOS 4 MANIFESTACIONES SIGUIENTES:
• Cambios inflamatorios en extremidades:
- Eritema depalmas y plantas, edema de manos y pies
- Descamación periungueal en los dedos de las manos y de los pies
• Exantema polimorfo
• Inyección conjuntival bulbar bilateral sin exudado
• Cambios en los labios y en la cavidad oral
- Eritema, fisuración labial, lengua en fresa
• Linfadenopatía cervical (más de 1.5 cm de diámetro, habitualmente unilateral

o características clínicas patognomónicas, se aplican criterios clínicos los cuales se han establecido para apoyar a establecer el diagnóstico. **(15)** El diagnóstico clásico de la enfermedad de Kawasaki ha sido sobre la base de la presencia de al menos 5 días de fiebre más la presencia de 4 de las 5 características clínicas principales.(Tabla 1) La definición de caso también se incluye a los niños de menos de cuatro criterios si se encuentra alteración a nivel cardíaco. **(14)**

Cuando se presenta alteraciones cardiológicas, específicamente aneurismas coronarios, hasta sesenta por ciento de los aneurismas desaparecen después del primer tratamiento farmacológico. Sin embargo, el 40% restante persiste sin cambios, muestra aumento de tamaño o inclusive oclusión parcial o extensa. Los aneurismas son con frecuencia encontrados en los pacientes que, en el curso de la enfermedad, sufrió fiebre de alto grado ($> 39,5^{\circ} \text{C}$) y por un largo plazo (> 5 días). **(16)**

Hallazgos ecocardiográficos

Los hallazgos ecocardiográficos normales muestran que el diámetro normal de la arteria coronaria debe ser de menos de 3mm en lactantes y menos de 4mm en niños jóvenes. Mediante ecocardiograma bidimensional, podemos realizar un diagnóstico correcto de los aneurismas con un 98% de sensibilidad y un 95% de especificidad.

Entre los hallazgos en Enfermedad de Kawasaki, está descrita la presencia de pericarditis incluyendo derrame pericárdico en hasta 25% de los pacientes en la fase aguda **(17)**

La presencia de aneurismas coronarios es un prerrequisito para el diagnóstico de síndrome de Kawasaki atípico que, de acuerdo con Sonobe y Kawasaki, sólo se podría diagnosticar, si por lo menos cuatro de los criterios clínicos están presentes en el mismo tiempo.

La evaluación de los aneurismas coronarios en la etapa aguda de la enfermedad es el problema más crítico, ya que dirigirá el manejo. Muchos niños que presentan enfermedad de Kawasaki no presentan manifestaciones clínicas específicas aunque presenten aneurismas coronarios. **(18)**

Kawasaki atípico e incompleto

El término enfermedad de Kawasaki "incompleta" se refiere a aquella donde los pacientes carecen de los signos clínicos de la enfermedad para cumplir con los criterios clásicos, pero presentan fiebre persistente y al menos dos de las manifestaciones clínicas típicas acompañadas de datos de aneurisma de coronarias por ecocardiografía. **(18)**

Los niños con enfermedad incompleta no tienen rasgos atípicos, sino que tienen algunas de las características clásicas, pero no lo suficiente como para cumplir con la definición de caso. **(16)**

Estos pacientes corresponden hasta el 10% de la enfermedad. Cabe destacar que estos niños se encuentran en espectro de edad (≤ 1 año de edad, o ≥ 5 a 9 años) mismos que corren un alto riesgo para el desarrollo de aneurismas coronarios, sin embargo, a menudo tienen pocas características clínicas para facilitar el diagnóstico.

Por estas razones, se recomienda que los bebés menores de 6 meses de edad que han tenido 7 o más días de fiebre de etiología poco clara y elevada inflamatoria marcadores se someten a la ecocardiografía. **(19)**

Actualmente, el diagnóstico de la enfermedad de Kawasaki incompleta podría ser hecho en los casos con un menor número de criterios diagnósticos clásicos y con varios clínica, laboratorio o hallazgos ecocardiográficos compatibles siendo las alteraciones de las arterias coronarias una condición necesaria **(20)**

Por otro lado, los informes de casos sugieren que algunos niños con enfermedad de Kawasaki tienen presentaciones atípicas mismo que cursan con una alta tasa de complicaciones, probablemente relacionado con el diagnóstico y el tratamiento retrasado **(21)**

El nombre " enfermedad de Kawasaki atípica " fue utilizada inicialmente para describir pacientes con complicaciones coronarias que no cumplan con lo clásico. Recientemente, el término " enfermedad de Kawasaki atípica " se ha utilizado para describir a los pacientes con la presentación incompleta de la enfermedad, **(20)** independientemente de la presencia de complicaciones coronarias y el término es canjeable por " enfermedad de Kawasaki incompleta" **(21)**

Sin embargo otros autores han propuesto que " la enfermedad de Kawasaki atípica " debe reservarse para pacientes con complicaciones, por ejemplo, alteraciones, renales, que generalmente que no se ven en la enfermedad de Kawasaki. **(15)**

De acuerdo con la American Heart Association y la Academia Americana de Pediatría, el síndrome de Kawasaki atípico se define por la persistencia de fiebre alta acompañada de síntomas y signos que anuncian la aparición de la enfermedad pero que no están incluidos en los principales criterios clínicos: como dolor abdominal agudo, síntomas respiratorios o gastrointestinales. Los signos atípicos más comunes que se pueden observar en la tabla 2.

Tabla 2. Manifestaciones atípicas del síndrome de Kawasaki

- Neurológico: rigidez en el cuello secundaria a meningitis aséptica, parálisis del nervio facial, pérdida auditiva neurosensorial, irritabilidad extrema

- Renal: piuria estéril, proteinuria, nefritis, insuficiencia renal aguda
- Músculo-esquelético: afectación articular (artralgias o artritis), leucocitosis
- en el líquido sinovial
- Pulmonar: Derrame pleural, infiltración pulmonar
- Gastrointestinales: dolor abdominal, diarrea, hepatitis, ictericia obstructiva,
- Disfunción hepática con hipertransaminasemia, hidropesía vesícula biliar, pancreatitis
- Genitales: vulvitis, meatitis, uretritis, piuria estéril
- Oftalmología: Uveítis anterior
- Dermatológicos: gangrena extremidad periférica, eritema multiforme, eritema o induración en el sitio de vacunación de bacilo de Calmette-Guérin, fenómeno de Raynaud

Desde la perspectiva clínica, la necesidad de reconocer tempranamente la enfermedad de Kawasaki ha permitido definir, cada vez más, que un número importante de casos de la enfermedad no reúne las características clásicas y cerca de un 40% de los pacientes que desarrollan alteraciones tienen presentaciones atípicas, así como de observar una incidencia mayor de aneurismas coronarios probablemente por demoras en el diagnóstico. **(22)**

Otro dato interesante que es posible encontrar es la induración en el sitio de inmunización del bacilo de Calmette- Guerin, debido a la reactividad cruzada de células T entre los epítomos de las proteínas de choque térmico micobacterianas y humanas con la consiguiente formación del eritema, esto es visto sobre todo en países donde la vacunación contra la tuberculosis es común, como es el caso de nuestro país. **(20)** Entre las pruebas de laboratorio se ha observado que tanto la PCR y recuento plaquetario fueron significativamente mayor en la enfermedad incompleta y atípica en comparación con los pacientes con infecciones y otras causas de enfermedad febril. **(9)**

Muchas enfermedades febriles comunes que se presentan con exantema, linfadenopatías o anomalías faríngeas pueden imitar la enfermedad de Kawasaki, tales como infecciones por Adenovirus, citomegalovirus y el virus de Epstein-Barr, escarlatina y el síndrome de la piel escaldada por estafilococos ya que comparten varios síntomas y anormalidades de laboratorio, en la tabla 3 se muestran algunos diagnósticos diferenciales **(16)**

Tabla 3. Diagnóstico diferencial: Trastornos para diferenciar a partir del síndrome Kawasaki

- Las infecciones virales (por ejemplo, contra el sarampión, las infecciones por adenovirus, enterovirus o Virus de Epstein-Barr)
- Escarlatina
- Síndrome de la piel escaldada por estafilococos
- El síndrome de shock tóxico
- Linfadenitis cervical bacteriana
- Reacciones de hipersensibilidad de drogas
- El síndrome de Stevens-Johnson
- Sistémico de inicio en la artritis idiopática juvenil
- Rocky Mountain la fiebre manchada (infección Rickettsia rickettsii)
- Leptospirosis
- Mercurio reacción de hipersensibilidad

Tratamiento

Dado que la etiología y patogenia no están completamente aclarados, los objetivos generales del tratamiento son disminuir rápidamente la inflamación dentro del sistema vascular y específicamente en las arterias coronarias, reducir al mínimo la incidencia y la progresión de aneurismas coronarios, y prevenir así la trombosis arterial mediante la inhibición de la agregación plaquetaria.

La estrategia de tratamiento actual se basa en la terapia de inmunoglobulina intravenosa en una dosis única de 2 g / kg y aspirina (80-100 mg / kg diarios, divididos en cuatro dosis), ambos administrados dentro de los diez días posteriores del inicio de la fiebre; si se detectan aneurismas coronarios en un niño antes de que el niño está cumpliendo los criterios diagnósticos, el tratamiento también debe ser iniciado.

Desde los años 80's se demostró que la administración de gamma globulina intravenosa, reducía la presencia de anomalías coronarias cuando se administraba en las etapas tempranas de la enfermedad, así mismo causaba disminución de los reactantes de fase aguda y control de la fiebre y sintomatología. (15)

Actualmente, el uso de aspirina es el tratamiento antitrombótico de elección, el régimen debe ser continuado por dos semanas más al menos, una vez que las manifestaciones clínicas han desaparecido se pueden reducir a dosis de 5mg/kg/día, si el ecocardiograma se muestra normal.

El tratamiento con altas dosis de inmunoglobulina intravenosa en combinación con aspirina antes el 10 ° día desde el inicio de la enfermedad disminuye significativamente el riesgo de complicaciones de la arteria coronaria. **(12, 19)**

El tratamiento tiene un efecto antiinflamatorio sistémico global en aproximadamente el 80 % de los pacientes y reduce la tasa de formación de aneurisma a menos de 5 % . **(23)**

Cuando el diagnóstico se retrasa pero existen parámetros inflamatorios, se recomienda iniciar el tratamiento agresivamente, especialmente en lactantes menores, a pesar de que la eficacia de este tratamiento temprano en la prevención de lesiones coronarias sea controversial. **(24)**

Después de la fase aguda, la dosis de aspirina se puede reducir a 3-5 mg / kg una vez al día para actuar como un inhibidor de la función de las plaquetas y continuar durante al menos 6-8 semanas o más tiempo si la ecocardiografía muestra lesiones.

En los niños con alergia a la aspirina, se puede usar clopidogrel (1 mg / kg / día hasta un máximo dosis de 75 mg / día) **(18)**

Aunque los esteroides son el tratamiento de elección en la mayoría de las vasculitis de la edad adulta, su papel como primera elección tratamiento es controvertido.

Un estudio reciente ha detectado una alta tasa de regresión de aneurismas coronarios , incluyendo aneurismas gigantes , después de infusión de IGIV seguido de pulsos metilprednisolona intravenosa a la dosis de 30 mg / kg por tres días consecutivos. **(25)**

Tratamiento en enfermedad refractaria

Existen variables que parecen predecir esta falta de respuesta, tales como hiponatremia, hipoalbuminemia, leucocitosis a expensas de neutrófilos, plaquetopenia, transaminasemia, y la edad del paciente. Aproximadamente del 15 % al 20 % de los pacientes no responderá al tratamiento con inmunoglobulina, siendo este el mayor factor de riesgo para el desarrollo de lesiones coronarias. **(26)**

No existen guías disponibles para el tratamiento en enfermedad refractaria, los pacientes en los cuales los parámetros inflamatorios no desaparecen y la fiebre persiste o reaparece 24 a 48 horas después de la infusión de inmunoglobulina presenta riesgo de posible aumento de daños coronarios.

La mayoría de estos pacientes responde a una segunda infusión de inmunoglobulina (a la dosis habitual de 2 g / kg), pero hasta un tercio de los no respondedores persistirá febril con un nivel de reactantes de fase aguda persistentemente altos. (27)

Existen diferentes propuestas terapéuticas en el tratamiento, para enfermedad refractaria, como es aplicación de metilprednisolona en dosis máxima, por un período de 1-3 días.

El infliximab, un anticuerpo monoclonal, el cual está dirigido a FNT , ha sido utilizado con éxito en pacientes refractarios de inmunoglobulina y corticosteroides , incluso con afecciones coronarias graves, sin efectos secundarios importantes. Sin embargo éste, reduce la inflamación mediada por citoquinas , pero no suprime la infiltración celular vascular .(28)

Otra bloqueante del TNF , etanercept , una fusión la combinación de proteínas del receptor de TNF - 2 con el Fc componente de la inmunoglobulina G1 humana , ha sido administrada. El tratamiento con etanercept ha dado lugar a una rápida desaparición de la fiebre sin aumento de diámetro de la arteria coronaria o presencia de nueva dilatación de la arteria coronaria. (29)

Complicaciones y pronóstico

La ecocardiografía transtorácica sigue siendo el estándar de oro para la evaluación de las arterias coronarias en la fase aguda y de seguimiento.

La función endotelial anormal podría persistir durante muchos años después de la resolución de la fase aguda, incluso en pacientes sin daño arterial coronario detectable. Los pacientes con esta función endotelial anormal podrían mostrar vasculitis subclínica muchos años después de la enfermedad. La disfunción endotelial también podría ser teóricamente un evento clave en la patogénesis de la aterosclerosis prematura, rigidez coronaria y la hipertensión en estos pacientes. (30)

No se ha demostrado que el antecedente de enfermedad de Kawasaki aumente la mortalidad en comparación con la población en general; sin embargo estudios muestran que en pacientes con morbilidades de base como cardiopatías congénitas previas, existe un riesgo mayor de mortalidad. (25)

II. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

- ▶ La enfermedad de Kawasaki, es una vasculitis febril que se presenta en la infancia, siendo su incidencia mayor en países orientales; en la actualidad, la etiología de la enfermedad de Kawasaki es completamente desconocida, aunque aspectos clínicos y epidemiológicos orientan hacia un posible origen infeccioso asociado a predisposición genética
- ▶ En el Hospital Ángeles del Pedregal, se presentaron una serie de casos de Enfermedad de Kawasaki durante el mes de agosto del 2013, a diferencia de los demás casos reportados en los que se habían presentado de manera esporádica a lo largo de otros años, la fiebre, el inicio agudo de la enfermedad sugieren fuertemente la presencia de un agente infeccioso, así como la estacionalidad de los casos, acompañada de epidemias y la naturaleza limitada de algunos casos favorecen como origen a un desencadenante infeccioso
- ▶ La enfermedad de Kawasaki, es una enfermedad poco común, sin embargo sus complicaciones coronarias realzan su importancia, debido a que representa la causa principal de cardiopatía adquirida durante la infancia.

III. JUSTIFICACIÓN.

Durante el 2013, se presentó un aumento de casos hospitalizados con Enfermedad de Kawasaki en nuestro hospital, principalmente durante el mes de agosto, en comparación a la incidencia que se había presentado en años anteriores, motivo por el cual nos es imperativo ahondar sobre el comportamiento clínico y epidemiológico en este grupo de pacientes.

En este estudio se evaluó de manera retrospectiva el comportamiento clínico y evolución de los pacientes que fueron ingresados al piso de Pediatría con Enfermedad de Kawasaki, así como las características de aquellas presentaciones atípicas y su repercusión en la evolución y complicaciones presentadas.

IV. OBJETIVOS.

- a. Describir las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes ingresados con Enfermedad de Kawasaki en el Hospital Angeles del Pedregal durante el año 2009 al 2013 .
 1. Analizar los factores del brote epidemiológico presentado en agosto del 2013 , conocer las variables demográficas de los pacientes y realizar una descripción detallada de los hallazgos clínicos y paraclínicos encontrados
 2. Describir las estrategias terapéuticas, el tiempo de inicio de la enfermedad al momento del tratamiento así como su relación con la presencia de complicaciones

V. MATERIALES Y MÉTODOS.

- a. **Diseño.** Estudio observacional, descriptivo, tipo serie de casos
- b. **Población.** Pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki ingresados al área de hospitalización en el periodo comprendido 2009 – 2013
- c. **Lugar de elaboración.** Hospital Ángeles del Pedregal, México Distrito Federal
- d. **Criterios de inclusión.** Pacientes pediátricos que cuenten con diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki, definiéndose
 - a. **Presentación clásica.** La presencia de fiebre por lo menos 5 días de evolución más la presencia de 4 de los 5 criterios ya mencionados
 - b. **Presentación atípica** Persistencia de fiebre acompañada de síntomas y signos que anuncian la aparición de la enfermedad pero que no están incluidos en los principales criterios clínicos: como dolor abdominal agudo, síntomas respiratorios o gastrointestinales.
 - c. **Presentación incompleta** Menor número de criterios diagnósticos clásicos, pero con hallazgos clínicos, laboratorio o hallazgos ecocardiográficas compatibles con Enfermedad de Kawasaki.
- e. **Criterios de exclusión:**

1. Información incompleta en el expediente
2. Reporte de sintomatología atribuido posteriormente a otra enfermedad
3. Expediente clínico extraviado o incompleto.

f. Tamaño de la muestra.

Se realizó una búsqueda en la base de datos del Departamento de Estadística y Archivo Clínico del Hospital Ángeles del Pedregal con el tema de "Enfermedad de Kawasaki" de los pacientes registrados, sin embargo sólo se cuentan con registros del periodo 2009 - 2013. Se obtuvieron 20 registros de pacientes en este periodo de estudio. Sin embargo no se contó físicamente con 8 de los expedientes, motivo por el cual se analizaron los datos de 12 pacientes en total.

g. Variables:

1. **Variables dependientes:** Enfermedad de Kawasaki
2. **Variables independientes:** edad, sexo, modalidad de enfermedad, complicaciones, criterios clínicos presentes, anormalidades de laboratorio.

h. Procedimientos.

Se recabaron datos de los expedientes médicos de los pacientes con Enfermedad de Kawasaki, describiendo las características clínicas y demográficas, así como los hallazgos de laboratorio encontrados y complicaciones.

i. Análisis estadístico.

Para las variables cuantitativas se utilizaron la media y la mediana como medida de tendencia central y la desviación estándar y valores mínimos y máximos como medidas de dispersión. El análisis estadístico se realizó en el paquete estadístico SPSS v15.0.

j. Consideraciones éticas

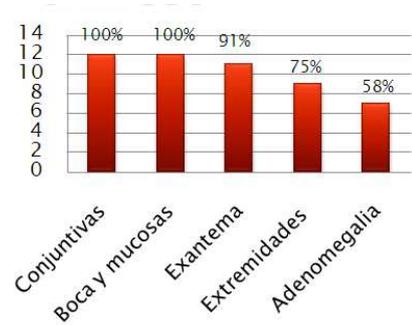
En el presente estudio se recabarán datos obtenidos de expedientes de pacientes del Hospital Ángeles del Pedregal, cuya confidencialidad se mantendrá en discreción, y los datos solo serán manipulados sin desenmascarar la identidad del paciente por lo que no requiere consentimiento informado.

VI. RESULTADOS

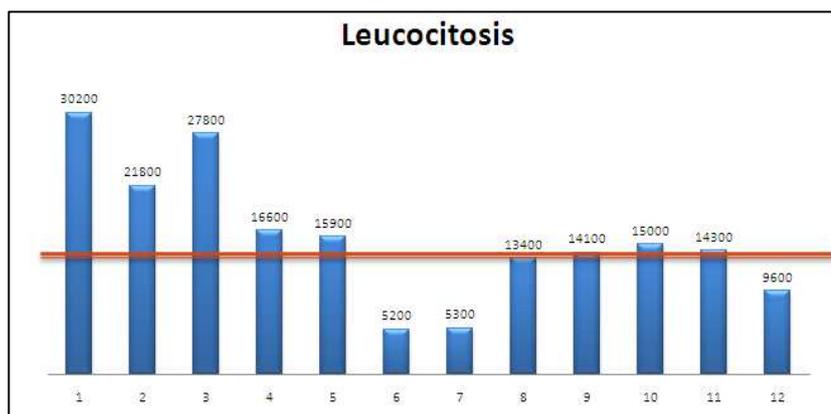
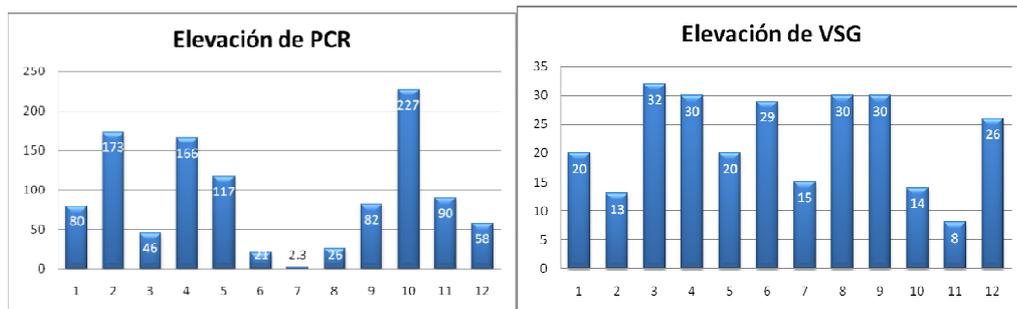
- Se realizó una análisis general de la población en total, donde se encontró igualdad de frecuencia en referencia al sexo, siendo masculino 50% (N6) y femenino 50% (N6). La edad promedio fue de 3.0 años, con una desviación estándar de 3.28, reportándose la mínima edad de 2 meses y una edad máxima de 11 años, en el presente estudio se observó una frecuencia hasta de 75% en menores de 5 años, de los cuales 66% eran lactantes de entre 6 meses a 2 años de edad.
- Hasta 33% de los pacientes presentaban alguna comorbilidad de base entre las que se encontraban rinosinusitis crónica, reflujo vesicoureteral, acidosis tubular renal y estenosis valvular pulmonar.
- Se observó presencia de pródromo catarral en 58% (7) de los pacientes, de los cuales fueron administrados antibióticos en 57% (4) entre los que se encuentran amoxicilina-clavulanato, azitromicina, ceftriaxona, ceftibuten, trimetoprim-sulfametoxazol y clindamicina. Los días de estancia hospitalaria fueron desde 1 hasta 8 días, según los registros del Hospital, en promedio de 3 a 4 días aproximadamente.
- Los diagnósticos de ingreso de los pacientes fueron Enfermedad de Kawasaki en 7 pacientes (58%) sin embargo se reportaron otros pacientes, cuyos ingresos fueron justificados en un inicio por otras patologías entre las que se encontraron fiebre en estudio y deshidratación en 4 de los pacientes, inclusive uno se ingresó con diagnóstico de adenitis cervical y posteriormente, aparecieron los demás criterios clínicos donde se complementaron los diagnósticos de Enfermedad de Kawasaki.
- Los días de evolución al diagnóstico de la enfermedad y por lo tanto, al inicio del tratamiento con inmunoglobulina fueron en promedio de 7 días, donde el 91% de los pacientes recibieron el tratamiento de manera oportuna según lo recomendado, antes de diez de iniciado el padecimiento. Se observó así mismo, hasta en 33% (4) de los cuales fueron reportados derrame pericárdico e hipertensión pulmonar.
- La presentación clásica de la enfermedad se observó en 83% (10), siendo incompleta en 16%. De acuerdo a las características clínicas poco comunes o infrecuentes se clasificaron como atípicas en hasta 50% de los pacientes.



- Las características clínicas se clasificaron de acuerdo a los criterios clásicos los cuales se presentaron de acuerdo a la siguiente gráfica, siendo la menos registrada las adenomegalias cervicales, la cual se reportó solo en 58% de los pacientes



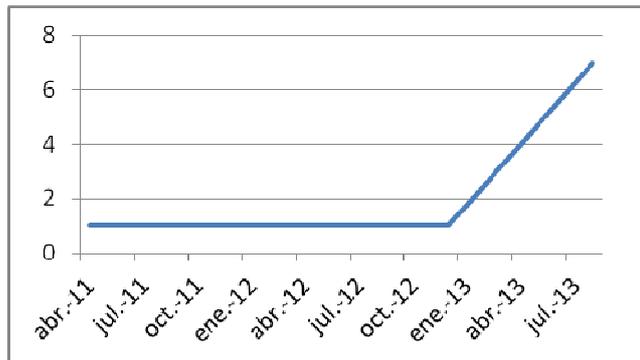
- De acuerdo a los parámetros de laboratorio, se encontró leucocitosis en hasta 75% de los pacientes. La elevación de reactantes de fase aguda, siendo elevación de PCR en el 91% con un promedio de 90.69 mg/L (DE 68.6) y VSG en el 75% de los pacientes, con promedio de 22.2 mm/hra (DE 8.2), la distribución de las mismas se describe en las siguientes gráficas:



- De acuerdo a las características clínicas atípicas, se encontraron ictericia, inflamación sitio de aplicación de BCG, descamación perianal, piuria, síntomas gastrointestinales, astilleo ungueal, artralgias, cefalea e irritabilidad.

	HAP
Piuria	33%
Ictericia	12%
Inflamación BCG	12%
Descamación perianal	16%
Gastrointestinales	25%
Astilleo ungueal	16%
Artralgias	16%
Cefalea	16%
Irritabilidad	33%

- De acuerdo a las tendencias mostradas donde enfermedad de Kawasaki se describe como una patología que se presenta en ciertas estaciones del año, con tendencia a concentrarse en ciertas zonas geográficas y en ciertos rangos de edad, orienta a pensar en un probable origen



infeccioso, en este caso en nuestro Hospital se observó un aumento en el número de casos ya que según nuestros registros se habían presentado 2 a 3 casos por año, distribuidos de manera aleatoria en el transcurso del año, reportándose en el 2013 la presencia de 7 casos en el mes de agosto, lo cual orienta a un probable origen infeccioso tipo epidémico .

- Posteriormente, se analizan los grupos por separado, en la siguiente tabla se describen las características de los pacientes pertenecientes al brote epidémico en comparación con los casos presentados en los años previos:

Agosto 2013

Años previos

N	7 pacientes	5 pacientes
Edad	2.8	3.2
Sexo masculino/femenino	1:1.3	1.5:1
Días de estancia hospitalaria	3.7 días	3.8 días
Presencia de pródromo	57%	60%
Uso de antibióticos previamente al diagnóstico	85%	40%
Diagnóstico de ingreso de enfermedad de Kawasaki	57%	60%
Presentación clásica/incompleta	85% clásica (15% incompleta)	80% clásica (20% incompleta)
Características Atípicas	57%	40%
Días evolución al diagnóstico	6.8 días DE 3.9 (Min 3 días -Max 15 días)	7 días DE 1.8 (Min 4 - Max 9)
PCR	86 mg/L	97 mg/L
VSG	23 mm/hra	22 mm/hra
Leucocitosis	17 543 leu/ μ l	13 280 leu/ μ l
Complicaciones ecocardiográficas	42%	20%
CON DAÑO CARDIACO POR ECOCARDIOGRAMA DIAS AL DIAGNOSTICO	6.3 días (4 - 8)	8 días -
SIN DAÑO CARDIACO POR ECOCARDIOGRAMA DIAS AL DIAGNOSTICO	7.2 días (min 3 – max 15)	6.7 días (Min 4 – max 9)

La edad de presentación en años previos había sido de 3.2 años en promedio, durante el brote de agosto se observó de 2.8 años, en este grupo se observó una frecuencia más alta de uso de antibióticos en un 85% y de complicaciones cardiacas (42%) en comparación a otros años donde se presentó sólo en 20% de los pacientes, además de mayor presencia de leucocitosis que en años previos. Se puede apreciar una relación invertida con respecto a la frecuencia de sexo, encontrando mayoría de pacientes de sexo femenino sobre masculino en el brote epidémico del 2013, a diferencia de años previos donde había una proporción mayor de pacientes de sexo masculino.

En referencia a los días de evolución al diagnóstico de la enfermedad, lo cual, se traduce en el inicio del tratamiento, se observó en el 2013 que los pacientes con daño ecocardiográfico tuvieron en promedio 6.3 días (rango 4 a 8 días) de evolución en comparación con los que no tuvieron daño que fue de 7.2 días (3 a 15 días); no habiendo transcurrido más tiempo sin tratamiento, sin embargo fueron muy similares. En años previos, sólo se presentó un paciente con alteraciones demostrables por ecocardiografía, el cual tuvo una evolución de 8 días, a diferencia de los pacientes sin daño en años previos que fue de 6.7 días (rango 4 a 9 días)

VII. DISCUSIÓN.

- La Enfermedad de Kawasaki es una entidad de causa desconocida, sin embargo aspectos clínicos y epidemiológicos hacen pensar en un origen infeccioso asociado a predisposición genética
- Durante el año 2013 se observó un aumento de los casos registrados en el HAP, mismo que se dio alrededor del mes de agosto, sin embargo en la literatura mundial se han reportado dichos brotes en los meses de invierno y principios de primavera, a diferencia de nuestros casos que se presentaron durante verano del 2013; dicho patrón es congruente con la descripción en brotes que nos ofrece la literatura
- La población reportada no presentó diferencia en la predilección por el sexo masculino, como está reportado hasta 1.5 a 1.7:1, sino que se mantuvo en una frecuencia similar 1:1 afectando igual proporción niños y niñas; la edad de presentación de la enfermedad de hasta 75% en menores de 5 años, es similar a lo reportado en la literatura de 76%.
- Las herramientas diagnósticas usadas, siendo los criterios clínicos el pilar fundamental del diagnóstico y el principal índice de sospecha de la enfermedad, ya que en esta serie la presentación clásica de la enfermedad se observó en 83% de los pacientes, quedando 16% de presentación incompleta, donde los reactantes de fase aguda y factores de respuesta inflamatoria, como la leucocitosis, ayudaron a hacer una orientación diagnóstica y confirmar así la presencia de enfermedad.
- Se observó una estancia intrahospitalaria alrededor de 3 días, sin embargo, los días de evolución de la enfermedad al momento del diagnóstico y aplicación del tratamiento fue de 7 días en promedio, llevándose a cabo una aplicación oportuna del tratamiento en hasta 91% de los pacientes antes de diez días de iniciada la enfermedad
- Esto tiene implicaciones pronósticas, ya que el retraso del tratamiento se ha asociado a un aumento en las complicaciones coronarias a largo plazo, en nuestra serie de casos se realizó ecocardiograma al 100% de la población, sin embargo no se encontraron complicaciones coronarias, observándose solamente complicaciones ecocardiográficas cardiacas en 33% de los pacientes como derrame pericárdico e hipertensión pulmonar.

- Así mismo, en el grupo de pacientes del 2013, se observó una mayor presencia de complicaciones diagnosticadas por ecocardiografía siendo de 42%, las cuales fueron derrame pericárdico en todos los pacientes, sin encontrarse alteraciones coronarias en ninguno, sin embargo esto no tuvo relación al tiempo transcurrido entre la aparición de los síntomas y el inicio del tratamiento.

VIII. CONCLUSIONES

Aunque nuestra comprensión sobre la Enfermedad de Kawasaki ha incrementado y muchos hechos se han dilucidado, numerosos dilemas siguen sin resolver. La identificación del agente causante podría permitir un tratamiento más orientado, ya que también existe la necesidad de contar con pruebas de laboratorio específicas para acortar la brecha entre la aparición de las primeras manifestaciones clínicas y el diagnóstico, con la posibilidad de reducir la ocurrencia de daños coronaria o complicaciones cardiacas en la edad adulta.

Un punto crítico en el diagnóstico de la enfermedad aparece principalmente en los lactantes de 3 a 6 meses de edad ya que presentan con frecuencia una enfermedad atípica o incompleta de la enfermedad, y a menudo comparten signos y síntomas con otras enfermedades febriles infantiles que imitan la enfermedad de Kawasaki.

Por lo tanto, es crucial realizar ecocardiografía en todos los pacientes con sospecha de enfermedad de Kawasaki, e introducir la terapia adecuada, incluso en la ausencia de todos los hallazgos típicos.

Entre todos los pacientes con enfermedad de Kawasaki, los pacientes con formas atípicas e incompletas tienen el riesgo más alto de desarrollar aneurismas coronarios si no se tratan oportunamente. En pacientes en los cuales existe la sospecha, los reactantes de fase aguda, en particular, la velocidad de sedimentación globular y la proteína C reactiva, puede proporcionar pistas importantes para el diagnóstico, ya que usualmente están marcadamente elevadas, al menos, hacia el cuarto o quinto día de la enfermedad, en comparación con los niveles de pacientes con enfermedades virales agudas.

En ausencia de una prueba de diagnóstico específica, la integración se basa en criterios clínicos establecidos. Los parámetros de laboratorio son insuficientes para establecer un diagnóstico, por lo que sólo el abordaje integral basada en la historia clínica, la exploración física y las pruebas de laboratorio, podrán ayudar a establecer el diagnóstico.

La enfermedad de Kawasaki debe ser considerado en cualquier niño que tenga fiebre persistente y signos de inflamación mucocutánea, ya que el reconocimiento y tratamiento

temprano pueden prevenir las graves complicaciones coronarias y formación de aneurismas.

Debido a que es difícil de identificar a los niños en riesgo de enfermedad grave al momento de la presentación inicial, todos los niños diagnosticados deben ser tratados en el momento del diagnóstico.

En esta serie de casos, no se reportaron anomalías coronarias ni tampoco desenlaces fatales, además que el 91% de los pacientes recibieron tratamiento oportuno de primera elección con inmunoglobulina intravenosa y ácido acetilsalicílico durante los primeros diez días del comienzo de la enfermedad, lo cual se traduce en una mínima aparición de complicaciones. No obstante, es importante hacer hincapié en que la población que se presenta en esta serie se encuentra en condiciones socioeconómicas más favorables, lo que probablemente juegue un papel fundamental en el comportamiento clínico que mostraron dichos pacientes, quizás un estado nutricional y de inmunocompetencia, más favorable con respecto a la población en general, donde la presencia de complicaciones se observa de manera más frecuente-

En esta descripción de serie de casos, al no contar con un protocolo estandarizado para este tipo de pacientes nos encontramos con algunos datos perdidos de valor diagnóstico y pronóstico, es por ello que es importante contar con un protocolo de diagnóstico y tratamiento en el HAP, que nos brinde opciones diagnósticas tempranas con el objetivo de disminuir los días de evolución de la enfermedad para la aplicación de un tratamiento más temprano, así como a la vez poder reunir más datos sobre el comportamiento de esta enfermedad que nos orienten a descubrir el origen de la misma.

REFERENCIAS

- 1) Burns J et al. Kawasaki Disease: A Brief History. *Pediatrics* 2000;106:e27
- 2) Fimbres A. and Shulman S. Kawasaki Disease *Pediatrics in Review* 2008;29;308
- 3) Joffe A, Kabani A, Jadavji T: Atypical and complicated Kawasaki disease in infants-Do we need criteria? *West J Med* 1995; 162:322-327
- 4) Falcini et al. Kawasaki syndrome: an intriguing disease with numerous unsolved dilemmas *Pediatric Rheumatology* 2011, 9:17
- 5) Newburger J. et al Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Statement for Health Professionals From the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association *Pediatrics* 2004;114;1708
- 6) Cabral et al Kawasaki disease: diagnostic challenges *Acta reumatol port.* 011;36:304-308
- 7) Barone SR, Pontrelli LR, Krilov LR. The differentiation of classic Kawasaki disease, atypical Kawasaki disease, and acute adenoviral infection. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2000 May;154(5):453-6
- 8) Melish M. Kawasaki Syndrome (Mucocutaneous Lymph Node Syndrome). *Pediatrics in Review* 1996;17;153
- 9) Burns J and Glodé M. Kawasaki Syndrome *Lancet* 2004; 364: 533-44
- 10) Waseem M and Pinkert H. Visual Diagnosis: A Febrile Child Who Has "Red Eyes" and a Rash *Pediatrics in Review* 2003;24;245
- 11) Muta H. et al. Late Intravenous Immunoglobulin Treatment in Patients With Kawasaki *Pediatrics* 2012;129:e291-e297
- 12) Lobaina- Lafita JL et al. Enfermedad de Kawasaki en un infante. *Medisan* 2012; 16 (11): 1797
- 13) Manlhiot C. et al Kawasaki Disease at the Extremes of the Age Spectrum *Pediatrics* 2009;124:e410-e415
- 14) Beth M. and Newburger J. Kawasaki Disease. *Pediatrics in Review* 2013;34;151
- 15) Falcini F. et al. Kawasaki syndrome and infantile febrile diseases with rash. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2012; 30: 799-804.

- 16) Pfafferott C, Wirtzfeld A, Permanetter B. Atypical Kawasaki syndrome: How many symptoms have to be present? *Heart* 1997;78:619–621
- 17) Kato H, Inoue O and Akagi T. Kawasaki Disease: Cardiac Problems and Management. *Pediatrics in Review* 1988;9;209
- 18) Falcini F et al. Discrimination between incomplete and atypical Kawasaki syndrome versus other febrile diseases in childhood: results from an international registry-based survey *Clinical and Experimental Rheumatology* 2012; 30: 799-804
- 19) Marsha S. Anderson, James K. Todd, and Mary P. Glodé Delayed Diagnosis of Kawasaki Syndrome: An Analysis of the Problem *Pediatrics* 2005; 115:4 e428-e433
- 20) Yu JJ. Diagnosis of incomplete Kawasaki disease. *Korean J Pediatr* 2012;55(3):83-87
- 21) Henao- López A, Eraso- Garnica R, Aguirre- Muñoz C. Enfermedad de Kawasaki incompleta en un adolescente. Informe de un caso. *IATREA* 2010; 23:2
- 22) Covarrubias - Espinoza et al. Síndrome de Kawasaki. Activación de BCG. Presentación de un Caso Clínico. *Bol Clin Hosp Infant Edo Son* 2010; 27 (2): 122-124
- 23) Dominguez and Anderson. Advances in the treatment of Kawasaki disease. *Curr Opin Pediatr* 2013, 25:103–109
- 24) Minich L. et al Delayed Diagnosis of Kawasaki Disease: What Are the Risk Factors? *Pediatrics* 2007;120;e1434
- 25) Newburger J. Et al. The treatment of the Kawasaki Syndrome with intravenous gamma globuline. *N Engl J Med* 1986; 315:341-7
- 26) Ogata S et al. Corticosteroid Pulse Combination Therapy for Refractory Kawasaki Disease: A Randomized Trial *Pediatrics* 2012;129;
- 27) Nakamura Y, Yanagawa H, Kawasaki T. Mortality among children with Kawasaki disease in Japan. *N Engl J Med* 1992; 326: 1246-9
- 28) Kanegaye J. et al. Recognition of a Kawasaki Disease Shock Syndrome *Pediatrics* 2009;123;e783
- 29) Katayama F et al. Intracoronary urokinase and post-thrombolytic regimen in an infant with Kawasaki disease and acute myocardial infarction. *Heart* 1997;78:621–622
- 30) Newburger J. et al Randomized Trial of Pulsed Corticosteroid Therapy for Primary Treatment of Kawasaki Disease *N Engl J Med* 2007;356:663-75

