



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA



FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL PARA EL NIÑO POBLANO

**DIRECCIÓN DE ESTUDIOS DE INVESTIGACIÓN Y
POSGRADO**

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO:

PEDIATRÍA

**“ENFERMEDAD DE KAWASAKI ASOCIADA A ENFERMEDADES
INFECCIOSAS EN EL HOSPITAL PARA EL NIÑO POBLANO EN
EL PERIODO DE ENERO 2005 A ENERO 2014”**

Presenta:

Dra. Yuridia Santiago Ventura
Residente de Pediatría

Asesor Experto:

Dra. María Lucía Pérez Ricárdez
Infectóloga Pediatra

Asesor metodológico:

MC. Fróylan Eduardo Hernández Lara González
Nefrólogo Pediatra

Noviembre 2014

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mis padres por el gran apoyo y motivación para continuar con mi formación profesional y estar conmigo en todo momento

Juana María Ventura Rodríguez

Artemio Santiago Melquiades

A mis asesores de tesis:

Dra. María Lucía Pérez Ricárdez y MC. Fróylan Eduardo Hernández Lara
González

Por la paciencia y los conocimientos transmitidos para la elaboración de este
trabajo

Al Hospital para el Niño Poblano que me ha permitido aprender tanto a lo largo de
la formación como Médico Pediatra.

INDICE:

1. ANTECEDENTES.....	1-16
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	17
3. JUSTIFICACION.....	18
4. HIPOTESIS.....	18
5. OBJETIVOS.....	19
6. DISEÑO Y TIPO DE INVESTIGACION.....	20
a. POBLACION DE ESTUDIO.....	20
b. TIPO Y TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	20
7. CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	21
a. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	21
b. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	21
c. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.....	21
8. DEFINICIONES OPERACIONALES.....	22
a. TABLA DE VARIABLES.....	22
b. DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO.....	23
9. PROCEDIMIENTOS.....	23
10. ANALISIS DE DATOS.....	23
11. RECURSOS.....	23
a. HUMANOS.....	23
b. MATERIALES.....	23
12. RESULTADOS.....	24-27
13. DISCUSIÓN.....	38-41
14. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS.....	42-43
15. BIBLIOGRAFIA.....	44-47
16. ANEXOS	48

“ENFERMEDAD DE KAWASAKI ASOCIADA A ENFERMEDADES INFECCIOSAS EN EL HOSPITAL PARA EL NIÑO POBLANO EN EL PERIODO DE ENERO 2005 A ENERO 2014”

1. ANTECEDENTES

DEFINICIÓN

La Enfermedad de Kawasaki (EK) (Síndrome Linfonodular Mucocutáneo) es una vasculitis generalizada de pequeños y medianos vasos, de etiología no bien definida, cuya importancia reside en que durante la fase aguda puede producir aneurismas arteriales, valvulitis y miocarditis.¹

La primera descripción de la EK fue realizada en Japón por Kawasaki, en 1967. Es una vasculitis multisistémica febril aguda que afecta principalmente las arterias coronarias ocasionando formación de aneurismas y cardiopatía isquémica, pudiendo provocar muerte prematura. Actualmente la EK ha desplazado a la fiebre reumática como causa principal de cardiopatía adquirida en niños. En México, el primer caso se informó en 1977 por Rodríguez.²

Tiene una presentación bimodal durante el año, con picos en los meses de enero y junio/julio, y un número mínimo en octubre.³

Es la primera causa de cardiopatía adquirida en niños en países desarrollados. La incidencia es muy variable según la geografía; en Japón es de 90 casos por cada 100 000 niños menores de 5 años. En EEUU la incidencia oscila sin embargo entre el 6 y 15 por 100 000. Asimismo, en EEUU hay un claro predominio de la raza asiática sobre la caucásica y la raza afroamericana. Es predominante en varones; 1.4-1. Por edades, el 80% de los casos se da en niños menores de 8 años y más de la mitad en menores de 5.⁴

ETIOLOGÍA

Han sido descritos y bien documentados diversos brotes de la enfermedad, principalmente en Japón. Sin embargo, como causas probables, se ha señalado a las alteraciones inmunológicas relacionadas con la activación de monocitos y polimorfonucleares en vasos sanguíneos y piel, a la activación de linfocitos B, T y monocitos. También se ha resaltado la presencia de brotes epidémicos y picos estacionales en invierno y primavera en asociación con agentes infecciosos, siendo las bacterias más frecuentes *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Salmonella*, *Brucella*, *Proteus* y *E. coli*, así como los virus de sarampión, rubéola, parainfluenzae, Epstein-Barr, rotavirus y adenovirus. ⁴

La etiología no ha sido dilucidada pero se sugiere un probable agente infeccioso que desencadena las alteraciones inmunológicas que presenta la enfermedad, las observaciones que respaldan la posibilidad de un microorganismo son: naturaleza aguda del proceso, presentación predominante en niños, brotes estacionales y limitación posterior del problema que evidencia una resistencia inmunitaria que evita la recidiva. Se ha postulado un microorganismo productor de antígenos que coloniza las mucosas digestivas en individuos genéticamente susceptibles que no han tenido contacto previo con dicho agente infeccioso y por tanto no poseen inmunidad con anticuerpos específicos. La toxina proteica entra a través de las mucosas y activa una gran población de leucocitos T y células B policlonales mediante su unión en puente con los antígenos de los leucocitos humanos tipo HLA-II y el receptor para antígenos de los leucocitos T (TCR). ⁵

Las proteínas toxigénicas facilitarán el reconocimiento de antígenos endoteliales y la formación de anticuerpos contra ellos, principalmente contra la proteína 70 kDa en las células del músculo liso vascular; además se ha encontrado que los monocitos y los neutrófilos muestran expresión de la molécula CD14, receptor de endotoxinas ⁶

VASCULITIS

Las células plasmáticas infiltran a nivel vascular y no vascular los tejidos, los linfocitos B periféricos disminuyen en cantidad revelando que la infiltración es selectiva en tejidos y órganos específicos, produciendo lesiones como la conjuntivitis y la afección de labios y boca. Hay vasculitis y perivasculitis de los vasos pequeños que posteriormente se extiende a los de mayor calibre, con infiltración de eosinófilos que se acumulan en las lesiones vasculares, los niveles que llegan a alcanzar los eosinófilos son hasta del 15% del total de las células infiltradas en estas zonas.⁷

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la enfermedad se basa en la observación de criterios clínicos, cuando los pacientes no presentan completos los criterios diagnósticos clásicos de enfermedad de Kawasaki, pero se sospecha fuertemente de EK, se considera un caso atípico, este se observa con mayor frecuencia en lactantes y es a esta edad que tienen un mayor riesgo de presentar complicaciones cardiovasculares.⁵

Criterios diagnósticos de la Enfermedad de Kawasaki (Tomados de la Academia Americana de Pediatría, 2004)

Fiebre de más de 5 días sin causa aparente y al menos 4 de los siguientes criterios clínicos:

1. Congestión no exudativa de la conjuntiva bulbar
2. Alteraciones orofaríngeas: labios congestivos y fisurados, hiperemia faríngea, lengua aframbuesada
3. Extremidades con eritema, angioedema y posterior descamación periungueal
4. Exantema polimorfo
5. Adenopatías cervicales agudas no supurativas

Entre los hallazgos clínicos y de laboratorio asociados a esta enfermedad se pueden encontrar alteraciones del sistema nervioso central como la meningitis aséptica, también pueden detectarse: uretritis, anomalías cardíacas como el galope, insuficiencia cardíaca congestiva y pericarditis, lo mismo que artritis, dolor abdominal y diarrea, así como disuria y hepatoesplenomegalia. Las anomalías de la vasculatura coronaria se presentan caracterizadas por trombosis, aneurismas y rupturas de los vasos, principalmente en pacientes menores de un año de edad y de sexo masculino.⁸

Los hallazgos de laboratorio encontrados en la EK no son específicos ni diagnósticos. En la fase aguda de la enfermedad se encuentran leucocitosis con aumento de las formas inmaduras, anemia normocítica normocrómica, aumento de la velocidad de sedimentación globular y de la proteína C reactiva. El recuento plaquetario es normal los primeros días y aumenta a partir de la segunda semana, hasta alcanzar grados extremos de plaquetosis. Puede haber hipoalbuminemia, alteración de los lípidos, elevación de la troponina cardíaca I y deshidrogenasa láctica (DHL).⁹

En los estudios de gabinete, como es la telerradiografía de tórax, se llega a observar infiltrado bronconeumónico, cardiomegalia y datos de derrame pericárdico.¹⁰

El electrocardiograma puede resultar normal en los primeros días o mostrar cambios como taquicardia, ondas Q anormales, segmento ST anormal y arritmias. El ecocardiograma ha adquirido una importancia indiscutible en el diagnóstico, ya que actualmente se le considera como esencial para el diagnóstico y control de la enfermedad, sobre todo en los cuadros atípicos o incompletos; existe la posibilidad de realizar estudios complementarios, como gammagrama de perfusión o coronariografía, los cuales tienen una sensibilidad mayor al 90% para identificar aneurismas.¹⁰

El tratamiento que ha mostrado mejores resultados es el esquema con ácido acetilsalicílico y gammaglobulina intravenosa. Su efecto principal es el bloqueo de citocinas y anticuerpos sobre las células endoteliales de la pared vascular.¹⁰

Antes de los primeros 10 días de aparecida la enfermedad, se recomienda la aplicación de 2 g/kg gammaglobulina en dosis única por vía intravenosa administrada en 10 a 12 horas; con esto, en conjunto con la aplicación de 80-100 mg/kg/día de ácido acetilsalicílico divididos en dos dosis por 10-15 días, disminuye hasta en 95% la aparición de aneurismas coronarios.¹⁰

Después, en la fase de convalecencia, únicamente aspirina 3-5 mg/kg una vez al día por ocho semanas. Otros tratamientos que se reconocen son la aplicación de Dipyridamol, Pentoxifilina, plasmaféresis y exanguineotransfusión.¹⁰

El seguimiento de los pacientes con ecocardiografía, se deberá realizar para valorar la función del ventrículo derecho y la presencia de anomalías coronarias, los momentos recomendados para practicar ese estudio son: ante la sospecha clínica, a las 6-8 semanas y a los 6-12 meses de evolución. Es de suma importancia estandarizar los tratamientos aplicados con base en la experiencia clínica que se tiene para lograr que el resultado y el pronóstico de los pacientes sean favorables.¹¹

COMPLICACIONES

Las complicaciones más importantes que se presentan en los pacientes con enfermedad de Kawasaki son, además de artritis, vasoconstricción periférica y gangrena, el infarto agudo de miocardio (sobre todo en pacientes con aneurismas mayores a 8 mm), fibrosis miocárdica, insuficiencia miocárdica y valvulitis. También se ha reportado la aparición de síndrome hemofagocítico secundario a enfermedad de Kawasaki.¹¹

PRONÓSTICO

En cuanto al pronóstico de la enfermedad, la recuperación es normalmente completa en los pacientes sin vasculitis detectable, las anomalías cardíacas se presentan en cerca del 20% de los pacientes no tratados a los siete días de evolución o a las cuatro semanas. El empleo de la inmunoglobulina disminuye el riesgo de aneurismas de las arterias coronarias hasta el 10-20%.¹²

La incidencia de secuelas coronarias graves es relativamente baja, entre el 2-3% de los pacientes con enfermedad de Kawasaki; una vez que ocurre un infarto del miocardio en los pacientes pediátricos, la mortalidad se eleva hasta el 22% en el primer infarto. En las series japonesas se ha informado que 1-2% de todos los niños con enfermedad de Kawasaki fallecen por complicaciones cardiovasculares durante los dos primeros meses de evolución. Por estas razones, la sospecha, el diagnóstico y el tratamiento oportuno son de tanta importancia.¹²

ENFERMEDAD DE KAWASAKI REFRACTARIA

La enfermedad de Kawasaki refractaria se define por persistencia de fiebre tras 72 horas desde la administración de la primera dosis de inmunoglobulina. En estas situaciones, generalmente se recomienda la administración de una segunda dosis de inmunoglobulina, que puede conseguir altas tasas de éxito. El problema se plantea cuando tampoco responden a esta segunda dosis. En los casos resistentes a inmunoglobulina, la opción clásicamente planteada era la administración de pulsos de metilprednisolona, ya que puede mejorar la evolución del cuadro y acortar la estancia hospitalaria, sin que sucedan efectos adversos significativos. Sin embargo aún no está claro el papel de los corticoides en esta enfermedad, por lo cual se acepta como segunda opción sólo en enfermedad de Kawasaki refractaria a inmunoglobulina y en pacientes con riesgo vital.¹³

Otros tratamientos de segunda línea descritos para enfermedad de Kawasaki refractaria han sido: infliximab, plasmaféresis, agentes inmunosupresores como la ciclofosfamida y de forma puntual antioxidantes e inhibidores de la elastasa neutrofílica. Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico derivado de ADN recombinante, formado por genes de origen humano y murino. Se une y neutraliza al factor de necrosis tumoral de tipo alfa (TNF α), logrando interrumpir la cascada secuencial de activación de las vías inflamatorias mediadas por esta citoquina. La formación de los complejos inmunes infliximab-TNF α son responsables de la reducción de los niveles séricos de componentes pro-inflamatorios como interleucina-6 y proteína C reactiva. En la enfermedad de Kawasaki, el infliximab

ha tomado relevancia frente a otras alternativas en pacientes no respondedores a inmunoglobulina¹⁴

ANTECEDENTES ESPECIFICOS

La etiología de EK no ha sido dilucidada pero se sugiere un probable agente infeccioso que desencadena las alteraciones inmunológicas que presenta la enfermedad, las observaciones que respaldan la posibilidad de un microorganismo son: naturaleza aguda del proceso, presentación predominante en niños, brotes estacionales y limitación posterior del problema que evidencia una resistencia inmunitaria que evita la recidiva. Se ha postulado un microorganismo productor de antígenos que coloniza las mucosas digestivas en individuos genéticamente susceptibles que no han tenido contacto previo con dicho agente infeccioso y por tanto no poseen inmunidad con anticuerpos específicos. La toxina proteica entra a través de las mucosas y activa una gran población de leucocitos T y células B policlonales mediante su unión en puente con los antígenos de los leucocitos humanos tipo HLA-II y el receptor para antígenos de los leucocitos T (TCR). Las proteínas toxigénicas facilitarán el reconocimiento de antígenos endoteliales y la formación de anticuerpos contra ellos, principalmente contra la proteína 70 kDa en las células del músculo liso vascular; además se ha encontrado que los monocitos y los neutrófilos muestran expresión de la molécula CD14, receptor de endotoxinas.¹⁵

En los últimos años se ha sugerido que determinadas toxinas bacterianas, estreptocócicas o estafilocócicas, actuando como super-antígenos, podrían ser las desencadenantes de esta enfermedad. Esta hipótesis se fundamenta en la evidencia, en pacientes con EK, de un patrón de proliferación clonal de la región variable del receptor de los linfocitos T, similar al observado en los casos de síndrome de shock tóxico.¹⁵

Hokonara y colaboradores en una serie de 87 niños japoneses con Enfermedad de Kawasaki presentaron que el 21% tenían anticuerpos para polisacárido de *Streptococcus pyogenes* y 12.5% tenían altos títulos elevados de antiestreptolisina O. Esta evidencia no es muy común, sin embargo al menos 20-25% de los niños pueden tener *Streptococcus pyogenes* en la faringe que soportarían la hipótesis de algún grado de relación con la enfermedad. Hay muchas controversias en cuanto a la etiología, se plantea la probabilidad de que *Staphylococcus aureus* productor de toxina tóxica tipo I causante del síndrome de choque tóxico (TSST-1), está involucrada en la etiología del síndrome de Kawasaki, sugiriendo por ello la participación de super-antígenos, incluyendo además por *Streptococcus pyogenes*. En un estudio realizado por Donald Leung y colaboradores, ellos presentaron aislamientos de nuevas cepas de TSST producidas por *Staphylococcus aureus* encontrándola en 11 cultivos de 13 positivos, 2 de ellos fueron *Streptococcus pyogenes*. Todo lo anterior fue ratificado por Fukuoka, en que la toxina bacteriana fue la opinión de mayor fuerza. Esto es fuertemente sustentado por el comportamiento epidémico de la enfermedad, su periodicidad, su predominio en climas templados y su prevalencia en el invierno.¹⁵

En 1976 Kobayashi planteó que el virus Epstein Barr (VEB) podría ser la causa de la EK. Durante el brote de EK en Japón en 1979 se vio que solamente 2,9% de los pacientes presentaban evidencias serológicas de infección previa por VEB, en contraste con 70% de los controles. La mayoría de estos pacientes eran seropositivos tres años después. Resultados similares se vieron durante el brote de 1982 en el mismo país. Con estos resultados un grupo de la Universidad de Hokkaido en Japón planteó en 1989 que la baja seropositividad al VEB en pacientes con EK podría ser reflejo de alteraciones inmunológicas. La naturaleza exacta de la relación entre VEB y EK no se ha revelado aún. En la infección por VEB hay una proliferación de linfocitos T supresores y una activación policlonal de células B, con incremento en la síntesis de inmunoglobulinas, seguido de la supresión de las células B por los linfocitos T supresores. En la EK tiene lugar un descenso en las cifras de inmunoglobulinas séricas en la etapa aguda, seguida de

un incremento en la etapa subaguda. Este aumento de las inmunoglobulinas es policlonal, debido a una proporción muy elevada de células B activadas, lo que se piensa pueda deberse a una disminución de las células T supresoras.¹⁶

Entre los principales cuadros infecciosos relacionados a la Enfermedad de Kawasaki se han reportado:

Ramaswamy y colaboradores en el Hospital Pediátrico Kanchi Kamakoti en la India 2008, reportan un caso en paciente masculino de 8 años de edad quien presentó inicialmente un absceso retrofaríngeo con los siguientes síntomas: fiebre, dolor en el lado izquierdo del cuello, limitación para los movimientos y trismo, se agregó dificultad para deglutir y dificultad respiratoria, a su ingreso se corroboró la fiebre, con irritabilidad, datos de inflamación en la pared posterior de la faringe a la izquierda de la línea media, linfadenopatía cervical superior. El laboratorio reportó leucocitosis de: 20.800/mm³, polimorfos: 80%, plaquetas: 3,5 mm³, velocidad de sedimentación globular (VSG): 55 mm / h, y proteína C reactiva (PCR) de 48 mg / dL. Los hemocultivos no mostraron crecimiento. La radiografía lateral de cuello reveló ensanchamiento del espacio retrofaríngeo y el estrechamiento de la vía aérea superior, recibió Cefotaxima, Amikacina y Metronidazol por 10 días con buena respuesta en la zona abscedada, sin embargo la fiebre persistió hasta el día 10 y posteriormente se agregó inyección conjuntival, eritema en manos y pies y se sospechó de Enfermedad de Kawasaki, se dio tratamiento con Inmunoglobulina humana intravenosa 2 gr/kg/día y Aspirina 100 mg/kg/día, se realizó ecocardiograma encontrando aneurisma fusiforme de arteria coronaria derecha. Con estos antecedentes los autores sugirieron un foco infeccioso evidente y desencadenante de esta enfermedad.¹⁷

En Daejeon, Korea, 2010 se reportó un caso de la coexistencia de la Enfermedad de Kawasaki y un absceso retro-faríngeo por Se Hyun Choi, y colaboradores en paciente masculino de 3 años de edad quien presentó evolución de 5 días con fiebre, inyección conjuntival, queilitis, lengua en fresa e incremento en el volumen de los ganglios linfáticos de la cadena cervical izquierda con dolor.¹⁸ Debido a la

sospecha diagnóstica EK incompleta el paciente recibió tratamiento con inmunoglobulina humana, sin embargo persistió la fiebre e incremento del volumen de la región izquierda del cuello, por lo que en el día 6 de hospitalización se inició Ceftriaxona, se realizó tomografía computarizada de cuello que reportó absceso retrofaríngeo y se procedió al drenaje quirúrgico, el cultivo recuperó *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis* y anaerobios Gram positivos, flora mixta y representa la conversión patológica de comensales del tracto respiratorio superior incluyendo *S. aureus*; esta bacteria es agente causal de abscesos, sin embargo no es claro que *S. aureus* tiene un papel como un superantígeno en la Enfermedad de Kawasaki o si sólo es un hallazgo casual.¹⁸

Existen presentaciones atípicas de la Enfermedad de Kawasaki, las cuales están en aumento, se reportó un caso atípico de EK en el Departamento de Pediatría del Hospital General de Taiwán, 2012, por Yap y colaboradores; donde la manifestación inicial fue una amigdalitis exudativa aguda y linfadenitis cervical bilateral en un niño de 10 años de edad cuya evolución clínica fue 4 días de fiebre, dolor faríngeo y de cuello, amígdalas inflamadas con secreción amarillenta purulenta y adenopatías cervicales bilaterales de aproximadamente 5x3 cm, móviles, blandas y se asoció con rigidez en el cuello. Los estudios de laboratorio reportaron: Hemoglobina 14,6 g/dl, leucocitos 13.720 / mm³, predominio de neutrófilos (84,3%); plaquetas 197.000 mm³; y (PCR) concentración de proteína C-reactiva, 9,4 mg/dl; ecografía de cuello masas hipoecoicas bilaterales sugestivas de linfadenitis. Por los hallazgos se realizó el diagnóstico de Amigdalitis exudativa aguda con linfadenitis cervical, se inició penicilina intravenosa en dosis recomendada durante 72 horas, el paciente persistió con fiebre elevada y se agregó erupción cutánea maculopapular áspera y prurito, cuatro días después de la admisión, el paciente desarrollo hipertrofia e hiperemia en papilas linguales y conjuntivitis bilateral por esta evolución se sospechó en una infección bacteriana resistente a la penicilina y se cambió a Amoxicilina/ácido clavulánico intravenosa con mejoría del paciente, disminuyó la fiebre y el volumen de las adenopatías en cuello, se decidió el egreso del paciente al día 9 de la hospitalización. El cultivo de exudado faríngeo fue positivo para *Streptococcus viridans*, mientras que los

cultivos de sangre fueron negativos. Catorce días después de la aparición de la fiebre, el paciente reingresa presentando descamación de las manos, pies, y la región perianal. Los estudios de laboratorio revelaron anemia normocítica normocrómica y trombocitosis de 718.000 /mm³, se realizó ecocardiograma que reporto dilatación bilateral de las arterias coronarias, se hizo el diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki y se inició Gamma globulina intravenosa 1 gr kg durante 2 días, aspirina 5 mg kg día y Dipiradamol 6 mg kg día. Estos casos deben alertar a los médicos y consideren que la EK, como cualquier patología, puede presentarse incompleta o atípica y así poder realizar el diagnóstico precoz y tratamiento adecuado. En el caso descrito se realizó un diagnóstico inicial de Amigdalitis debido a la presencia de amigdalitis exudativa y linfadenopatía, aunque la fiebre y adenopatías son síntomas bien conocidos de EK, la edad del paciente y la falta de otros síntomas compatibles con EK llevó a considerar otros diagnósticos, tales como infección por Streptococo beta-hemolítico del grupo A o infección por VEB, que también causan fiebre prolongada, linfadenopatía y erupción de la piel maculopapular después del tratamiento con antibióticos. La EK atípica es más común en los niños pequeños, que son el grupo de edad con mayor riesgo de desarrollar lesión coronaria, la identificación de estos casos puede ser muy difícil.¹⁹

La EK debe ser considerada en el diagnóstico diferencial de fiebre prolongada en los lactantes; médicos con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la EK en centros médicos tienen pacientes diagnosticados en quienes la fiebre prolongada es prácticamente la única manifestación de EK.¹⁹

Se reporta un caso en el Departamento de Pediatría de la Corporación Médica Hamad, Doha, Qatar, 2013 en el cual existe comorbilidad de Enfermedad de Kawasaki y derrame pleural por *Streptococo* del grupo B en una niña de 3 años con una evolución clínica de 5 días con fiebre, dolor de garganta y tos, a la exploración física piel normal, llenado capilar 3 segundos y mucosa oral con deshidratación moderada, con disminución del murmullo vesicular, hipoventilación y crepitantes en la zona medial del campo pulmonar derecho, faringe con eritema, no adenopatías, el resto de la exploración física sin alteraciones aparentes.

Los estudios de laboratorio iniciales reportaron: hemoglobina 10.3 g/dL, leucocitos 24 000/uL (neutrófilos 60.2%, linfocitos 35.4%, monocitos 4.3%, basófilos 0.1%), plaquetas 206 000/uL, PCR 100 mg/L, VSG fue 65 mm/hora, albúmina 18 g/L, creatinina 66 umol/L, aspartato aminotransferasa 100 U/L y alanina aminotransferasa 60 U/L. La evolución clínica de la paciente durante la hospitalización requirió una carga con solución salina 20 ml kg por deshidratación, recibió manejo en UCI donde requirió apoyo con oxígeno suplementario, se colocó sonda para drenaje pleural drenando 200 ml de contenido purulento, recibió tratamiento con Cefuroxime y Clindamicina, los cultivos faríngeos, hemocultivo, prueba de Mantoux fueron negativos; en el día 8 de estancia hospitalaria no mostro respuesta clínica al tratamiento antibiótico, la fiebre continuo y presento además dolor abdominal, diarrea y taquicardia. Por lo que se sospechó en los siguientes diagnósticos diferenciales: resistencia a los antibióticos, etiología no bacteriana como aspiración por virus, bronquiolitis obliterante, neumonitis por hipersensibilidad, enfermedad de Kawasaki atípica, neumonía eosinofílica, granulomatosis de Wegener, secuestro pulmonar y malformación adenomatoidea quística²⁰. Se solicitó ecocardiograma que encontró dilatación de la arteria coronaria izquierda e inició tratamiento con inmunoglobulina 2 g/kg y aspirina 80 mg kg d, observando resolución de la fiebre en 24 horas, posteriormente el paciente cursó con descamación de manos y pies se egresó en condiciones estables con tratamiento antibiótico por 2 semanas y aspirina.²⁰

Se realizó un estudio por Mi Na Lee y colaboradores, en el Departamento de Pediatría del Hospital Universitario de Ewha Womans, de Diciembre de 2003 a Julio de 2007, con un total de 358 pacientes con Enfermedad de Kawasaki y de los cuales 54 presentaron Neumonía. Se determinaron niveles séricos de anticuerpos de *Mycoplasma pneumoniae* (AMA) en pacientes con EK quienes presentaban resultados anormales en la radiografía de tórax. El diagnóstico de infección por *M. pneumoniae* fue confirmado por estudios serológicos con títulos elevados (>1:640). Todos los pacientes recibieron tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (IVIG) 2g/kg/día por 1 día y aspirina oral (50 mg/kg/día). Los resultados encontrados fueron que el grupo de *M. pneumoniae* fue

estadísticamente significativo más grande que el grupo control. No hubo diferencias estadísticamente significativas en los resultados sobre la administración de inmunoglobulina intravenosa y la duración de la fiebre. Los resultados por ecocardiograma no hubo diferencia significativa entre los 2 grupos, por lo que se concluyó en este estudio que los pacientes con EK pueden presentar infecciones, especialmente con afectación pulmonar y una mayor incidencia de la infección por *M. pneumoniae* con afectación pulmonar; por lo que es importante no retrasar el tratamiento de la infección por *M. pneumoniae* en pacientes por EK y viceversa.²¹

Se ha reportado un caso de Celulitis orbitaria por Cerman y colaboradores en Hospital Pediátrico de Turquía, en un paciente masculino de 6 años de edad con una evolución clínica de 7 días con fiebre, quien inicialmente presentó faringitis y conjuntivitis, seguido de incremento de volumen a nivel de la órbita que limitó los movimientos del ojo derecho además de inflamación periorbitaria y celulitis, se solicitaron estudios de laboratorio encontrando Leucocitos 19000, neutrófilos 81.5%, linfocitos 15%, monocitos 1.2% y basófilos 0.4%, VSG 52 mm/hr y PCR 46.3 mg/dl, se realizó Resonancia magnética que confirmó el diagnóstico de Pansinusitis y Celulitis, recibió tratamiento con Vancomicina 60 mg/kg/día y Meropenem 100 mg/kg/día, posteriormente presentó descamación de dedos de las manos y exantema que aparece aproximadamente el día 10 de evolución, por lo que se sospecha en enfermedad de Kawasaki incompleta y se administra Ácido acetilsalicílico, no hubo evidencias de lesiones ecocardiográficas.²²

En el estudio realizado por Jaggi y colaboradores en el Hospital Infantil de Columbus en pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki de Agosto de 2009 – Abril 2011 se identificaron que infecciones por adenovirus que pueden imitar a la Enfermedad de Kawasaki, encontrando evidencias que sugieren que tomar con precaución resultados positivos por PCR (Reacción en cadena de polimerasa) para determinación de serología de adenovirus humano, debido a que puede resultar positivo durante un largo periodo encontrándose presente aun el virus en amígdalas y adenoides.²³

En el estudio realizado en el Departamento de Urgencias del Hospital Pediátrico de San Diego 2010 donde se abordaron a pacientes de 2 grupos: grupo 1 Enfermedad de Kawasaki y grupo 2 control pacientes con Fiebre en estudio. Se determinó en ambos la presencia de infección de vías urinarias y se encontró un incremento en la presencia de piuria 79%, informado anteriormente de 33 a 62% en pacientes. La (AHA) American Heart Association define piuria a un recuento de más de 10 células por campo independientemente del sexo del paciente. La afectación renal es rara en EK. Algunos informes de casos reportan nefritis, insuficiencia renal aguda, síndrome nefrótico, y la nefropatía por IgA²¹. En este estudio la piuria se detectó por citometría de flujo automatizado en el 79% de los pacientes con EK y en 54% de los pacientes con fiebre en estudio, el número de leucocitos en orina se originan en el tracto urinario en un nivel por encima de la uretra. Encontrando que la piuria fue más prominente en los pacientes con EK independientemente del día de la enfermedad, género y la edad, sin embargo el hallazgo de leucocitos en la orina no es específico ni un indicador sensible de EK.²⁴ En el estudio realizado por Ja Yun Choi y colaboradores, a 133 pacientes con el objetivo de definir las características clínicas de Enfermedad de Kawasaki y analizar el significado de la piuria estéril en el Hospital Universitario de Yeungnam de Marzo 2006 a Diciembre de 2010. Se encontró piuria en 40 pacientes, reportando que la duración de la fiebre después del tratamiento fue significativamente más prolongada en pacientes con EK y piuria. La VSG, la PCR y las concentraciones de TGO fueron significativamente más altos en pacientes con piuria. La hiponatremia y lesiones de las arterias coronarias fueron más frecuentes en pacientes con piuria, también los niveles de nitrógeno ureico fueron significativamente más altos en pacientes con EK y piuria.²⁵

Se reporta por Morgan y Lynch, un caso de Orquiepididimitis en un paciente con enfermedad de Kawasaki, niño de 6 años quien ingresa al Hospital por un probable absceso en el área cervical izquierda, fiebre de 38.5°C, eritema confluyente en tronco y extremidades, testículo izquierdo edematizado y de consistencia blanda, lengua en fresa, inyección conjuntival. Después de 5 días la

fiebre cedió, presentando dolor e inflamación en la muñeca derecha; ambos testículos y epidídimo mostraron incremento del volumen, la piel del escroto se mostró eritematosa y edematosa; el paciente recibió tratamiento sintomático y después de una semana el testículo y epidídimo se encontraba normal.²⁶

En el estudio realizado en el Hospital Universitario de Chonnam de Noviembre de 2009 a Noviembre de 2011, se buscó niveles séricos de procalcitonina, en 4 determinaciones, los días 0, 2, 14 y 56 después de la infusión de inmunoglobulina humana, de un total de 101 pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki, fueron clasificados en 3 grupos: grupo 1 con 77 pacientes con EK completa, grupo 2 pacientes con EK incompleta y grupo 3: grupo control (enfermedades febriles), El promedio de niveles séricos de procalcitonina en el día 0 en paciente con EK completa (0.71 ± 1.36 ng/ml) y el grupo control (0.67 ± 1.06 ng/ml) fueron significativamente más altos en aquellos pacientes con EK incompleto (0.26 ± 0.26 ng/ml). En conclusión se encontró que los niveles séricos de procalcitonina en pacientes con EK completa fueron significativamente más altos que en pacientes con EK incompleta.²⁷

Existen publicaciones que han investigado el papel de la procalcitonina (PCT) en la enfermedad de Kawasaki. En 2004, Okada y colaboradores estudiaron 25 pacientes con EK, de los que 4 desarrollaron alteraciones coronarias. Los pacientes que presentaron aneurismas coronarios tenían valores más altos de PCT en el momento del diagnóstico que aquellos que no desarrollaron aneurismas (7,273,8 ng/ml vs. 1,471,7 ng/ml). Este grupo determinó que un valor de PCT de 3,0 ng/ml sería el punto de corte óptimo para predecir la aparición de aneurismas coronarios, y obtener una sensibilidad del 100%, una especificidad del 90% y un valor predictivo positivo del 67% (de los seis pacientes que tuvieron valores de PCT 43 ng/ml, cuatro desarrollaron aneurismas).²⁸

En 2007, Catalano-Pons y colaboradores evaluaron 18 pacientes con EK, de los que 6 desarrollaron aneurismas coronarios. No encontraron diferencias significativas entre los valores de PCT en los pacientes que tuvieron aneurismas respecto a los que no presentaron esta complicación. De los 6 pacientes con aneurismas, 4 tuvieron valores de PCT menores de 3 ng/ml, y se obtuvo una

sensibilidad del 33,3%, una especificidad del 58,3%, un valor predictivo positivo (VPP) del 28,6% y un valor predictivo negativo (VPN) del 63,6%. Estos autores concluyeron que los valores de PCT no se relacionan con el desarrollo de aneurismas coronarios en los pacientes con EK.²⁹

De acuerdo a lo reportado por Caballero Mora y colaboradores se encontró que los pacientes diagnosticados de EK de enero de 2006 hasta marzo de 2009, en los que se determinaron los valores de PCT en el momento del diagnóstico, en donde estudiaron 9 pacientes, cinco varones y cuatro mujeres, con edades comprendidas entre los 4 y los 48 meses. En 8 de éstos se encontró un valor de PCT elevado (40,5 ng/ml), que resultó superior a 3 ng/ml en 5 de los casos. El tratamiento empleado fue gammaglobulina intravenosa y ácido acetilsalicílico según las pautas habituales. Dos pacientes desarrollaron complicaciones cardíacas en la fase aguda de la enfermedad y en ambos casos el valor de la PCT al diagnóstico estaba por encima de 3 ng/ml: una niña de 32 meses con una insuficiencia mitral leve y un niño de 26 meses con múltiples aneurismas en todas las arterias coronarias, alguno gigante de hasta 8,8mm de diámetro. En esta serie, de los 5 pacientes con valores de PCT superiores a 3 ng/ml, sólo uno tuvo aneurismas en las coronarias, lo que corresponde con una especificidad del 50% y un VPP del 20%. Sin embargo, coinciden con Okada y colaboradores, al comprobar que los dos pacientes con alteraciones cardíacas presentaban valores de PCT superiores a 3 ng/ml.³⁰

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La enfermedad de Kawasaki es una vasculitis aguda multisistémica que afecta generalmente a los niños menores de 5 años. Su etiología no ha sido definida todavía, aunque existen evidencias cada vez más sólidas a favor de un origen infeccioso del cuadro. Se ha investigado de forma exhaustiva la etiología de EK sin embargo hasta la actualidad, no se ha podido llegar a un resultado concluyente. La enfermedad probablemente tenga una causa infecciosa en relación con sus características clínicas y patrón epidemiológico, se ha descrito en todos los grupos raciales y étnicos y en todo el rango de edad pediátrica, el 85% de casos se describen en niños menores de 5 años.

Desde el punto de vista patológico, se caracteriza por una inflamación predominante de las arterias de tamaño medio, complicada en ocasiones con la presencia de aneurismas coronarios y de las arterias periféricas, los pacientes menores de 6 meses y mayores de 8 presentan un riesgo aumentado de desarrollo de aneurismas coronarios, por una mayor demora diagnóstica.

Actualmente la EK es la causa principal de cardiopatía adquirida en niños y se ha observado en nuestro centro que está relacionada a enfermedades infecciosas lo que complica su evolución, retrasa su tratamiento e impacta en su pronóstico.

Por lo que se emite la siguiente:

PREGUNTA DE INVESTIGACION:

¿Cuáles son los procesos infecciosos asociados a la presencia de Enfermedad de Kawasaki en pacientes pediátricos ingresados al Hospital para el Niño Poblano en el período comprendido entre enero del 2005 a enero del 2014?

3.- JUSTIFICACIÓN

El presente estudio pretende analizar las características clínicas, evolución y respuesta al tratamiento de los pacientes ingresados al HNP con diagnóstico de EK, así como los cuadros infecciosos asociados. Los resultados obtenidos serán útiles para los médicos pediatras y subespecialistas en el diagnóstico oportuno y el tratamiento complementario de pacientes con sospecha diagnóstica de Enfermedad de Kawasaki e infecciones asociadas.

Se podrán continuar estudios para evaluar el seguimiento por la consulta externa de los pacientes con dicho diagnóstico, y determinar su respuesta al tratamiento, así como la calidad de vida posterior a una alteración ecocardiográfica.

Por otro lado con la información obtenida se puede determinar la utilidad del tratamiento conjunto con manejo antibiótico al foco infeccioso encontrado y el empleo de la gammaglobulina.

4.- HIPOTESIS

Por la naturaleza del estudio, no se emite ninguna hipótesis

5.- OBJETIVO (S): GENERAL Y ESPECÍFICOS

Objetivo General:

1. Determinar al ingreso el foco infeccioso asociado a la EK, en los pacientes con este diagnóstico, en el periodo de Enero 2005 a Enero 2014.

Objetivos específicos:

- Describir los focos infecciosos asociados y hallados, así como su cuadro clínico en pacientes con EK
- Determinar el predominio de género, edad, días de evolución con síndrome febril, lugar de origen, criterios clínicos de EK al ingreso.
- Describir el número de criterios clínicos y paraclínicos empleados para el diagnóstico de EK al ingreso de los pacientes.
- Determinar el tipo de tratamiento empleado y los días de los mismos.
- Describir la evolución en términos de hallazgos ecocardiográficos, si presentan seguimiento por consulta externa y/o la morbimortalidad de los pacientes incluidos en el estudio.

6.- DISEÑO Y TIPO DE INVESTIGACIÓN

Estudio descriptivo, transversal, retrospectivo, donde se obtuvo la información del expediente clínico de pacientes con diagnóstico de EK, dentro de los datos recolectados incluimos expedientes de pacientes con criterios clínicos de EK y se realizó ecocardiograma, dentro del periodo Enero 2005 a Enero 2014.

Se registró: manifestaciones clínicas, signos clínicos al ingreso, días de evolución con fiebre, estudios de laboratorio, cultivos, serología viral, ecocardiograma, tratamiento y evolución clínica.

Se analizaron las variables con medidas de razones y proporciones, así como estadística de correlación.

6.1 POBLACION DE ESTUDIO

Pacientes pediátricos con diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki que han recibido tratamiento en el Hospital para el Niño Poblano.

6.2 TIPO Y TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se seleccionaron a los pacientes con el diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki en el expediente del Hospital para el niño poblano.

Se incluyeron a todos los expedientes de pacientes con diagnóstico activo con una muestra conveniente no aleatorizada.

7. CRITERIOS DE SELECCIÓN

7.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Expedientes de pacientes pediátricos con diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki atendidos en el HNP en el período de enero del 2005 a enero del 2014.
- Expedientes de pacientes pediátricos con diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki a quienes se les realizó ecocardiograma.
- Expedientes de pacientes pediátricos con diagnóstico de EK que hayan presentado uno o varios procesos infecciosos durante el desarrollo de la enfermedad.

7.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Expedientes de pacientes pediátricos con diagnóstico de EK atendidos en el HNP que no tengan al menos el 80% de la información necesaria para el análisis de las variables.
- Expedientes de pacientes pediátricos que hayan ingresado al Hospital para el Niño Poblano con diagnóstico de probable Enfermedad de Kawasaki y soliciten alta voluntaria durante su estancia.

8. DEFINICIONES OPERACIONALES

TABLA DE VARIABLES

VARIABLE	MEDICIÓN	TIPO DE VARIABLE	NIVEL DE MEDICIÓN	ESTADISTICO DESCRIPTIVO
EDAD	AÑOS	PARAMETRICOS.	NUMERICA DISCRETA	MEDIA, MEDIANA, DESVIACIÓN ESTANDAR
GENERO	1.- MASCULINO 2.- FEMENINO	NO PARAMETRICO	NOMINAL DICOTOMICA	PROPORCIÓN.
CRITERIOS DIAGNOSTICO ENFERMEDAD DE KAWASAKI AL INGRESO	FIEBRE EXANTEMA LESIONES ORALES INYECCION CONJUNTIVAL ADENOPATIA EDEMA EN EXTREMIDADES INFERIORES.	NO PARAMETRICO	NOMINAL DICOTOMICA	MEDIA, MEDIANA, DESVIACION ESTANDAR, PROPORCION
EVOLUCION DE LA FIEBRE	5 DIAS MAS DE 5 DIAS	PARAMETRICO	NUMERICO	PROMEDIO, PROPORCION, DESVIACION ESTANDAR
REACTANTES DE FASE AGUDA	POSITIVOS NEGATIVOS	NO PARAMETRICO	NOMINAL DICOTOMICA	PROPORCION
CULTIVOS	POSITIVOS NEGATIVOS	NO PARAMETRICO	NOMINAL DICOTOMICA	PROPORCION
ECOCARDIOGRAMA DIAGNOSTICO	AFECTACION CORONARIA SIN AFECTACION CORONARIA	NO PARAMETRICO	NOMINAL DICOTOMICA	PROPORCION
TRATAMIENTO MEDICO	ANTIBIOTICO ASA IGIV MPD	NO PARAMETRICO	NOMINAL DICOTOMICA	PROPORCION

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

9. PROCEDIMIENTOS:

Al ser aceptado el protocolo de investigación por los comités de investigación y de ética se inició inmediatamente la investigación con la siguiente secuencia: Se recabó la información del expediente electrónico a todos los pacientes con diagnóstico activo de Enfermedad de Kawasaki y se realizó una base de datos para el análisis complementario.

Se realizó posteriormente el análisis de datos y los resultados finales de la investigación.

10. ANALISIS DE DATOS

Se empleó estadística descriptiva: media, desviación estándar, mediana, proporción. Se realizó coeficiente de correlación de las variables y pruebas no paramétricas con nivel de significancia <0.05

11. RECURSOS

11.1 Humanos: Médico Pediatra Infectóloga adscrito del servicio de Infectología del HNP, Maestro en Ciencias Médicas e Investigación, Médico residente de pediatría del HNP.

11.2 Materiales: Laboratorio clínico, Computadora.

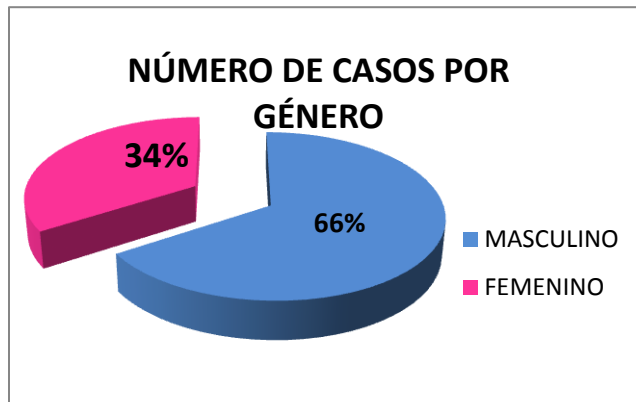
12. RESULTADOS

Se encontró un total de 55 casos registrados en la base de datos del expediente electrónico del HNP con diagnóstico activo de Enfermedad de Kawasaki de los cuales fueron excluidos 14 pacientes, debido a que no cumplían con los criterios de inclusión.

Pacientes excluidos 14 (25%):

- 3 pacientes (5.4%) se excluyeron debido a que en el sistema electrónico no se encontraba la información necesaria (< 80%) para integrar el diagnóstico de enfermedad de Kawasaki.
- 3 pacientes (5.4%) a quienes se hospitalizó por sospecha diagnóstica de Enfermedad de Kawasaki solicitaron alta voluntaria y no se completó abordaje diagnóstico.
- 6 casos (11%) se ingresaron con probable diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki, sin embargo se descartó el diagnóstico, tratándose de casos de enfermedades infecciosas: 2 casos Neumonía adquirida en la comunidad, Amibiasis intestinal, Pielonefritis y Faringoamigdalitis, Artritis reactiva por varicela.
- 2 casos (3.6%) se trataron de pacientes diagnosticados inicialmente en otra unidad hospitalaria, desconociéndose los estudios de laboratorio y gabinete realizados, así como el tratamiento recibido.

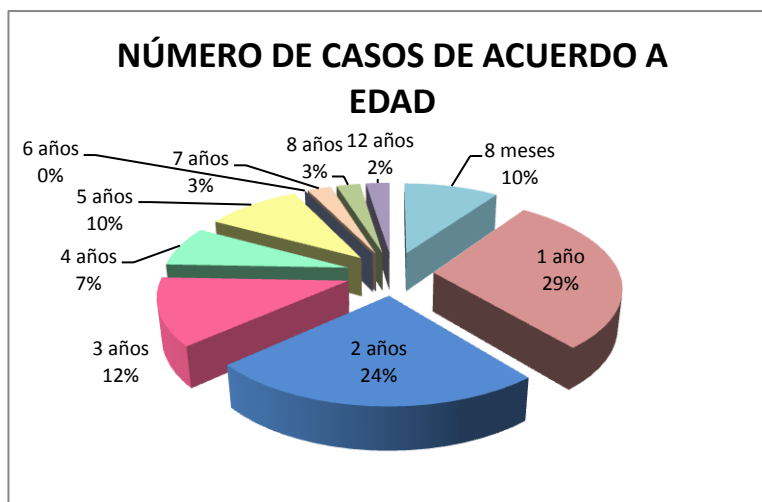
Por lo que finalmente nos quedamos con una muestra de pacientes de 41 casos, de los cuales de acuerdo a género tenemos que 27 pacientes fueron niños (34%) y 14 niñas (66%) encontrando un mayor número de casos en niños, obteniendo una relación niño: niña 1.9:1.



Gráfica 1. Distribución de casos por género.

Entre las edades comprendidas de presentación de dicha enfermedad se encontró de los 8 meses a los 12 años, y la edad de mayor presentación de casos fue 1 año de edad. Promedio de edad y desviación estándar 3 años 1 mes \pm 2 años 4 meses.

No existen diferencias estadísticamente significativas entre la edad de los sujetos de estudio con enfermedad de Kawasaki y sin la enfermedad. Tampoco entre el género masculino y la presencia de EK, así como tampoco constituye un factor de riesgo. Sin embargo, el género masculino conserva una OR de 2.15 (IC 95% 0.483-9.63) para la ausencia de la misma, lo que traduce que el ser varón es un factor protector para el desarrollo de EK. En cuanto a género femenino, no hay diferencias significativas entre el género femenino y la ausencia o presencia de EK, ni tampoco es un factor de riesgo a considerar.



Gráfica 2. Número de casos de acuerdo a edad.

Los casos reportados con mayor proporción se presentaron durante los meses de invierno y primavera.

EPOCA DEL AÑO	NÚMERO DE CASOS
Enero: 15%	6
Febrero: 2%	1
Marzo: 10%	4
Abril: 10%	4
Mayo: 15%	6
Junio: 7%	3
Julio: 7%	3
Agosto: 2%	1
Septiembre: 5%	2
Octubre: 7%	3
Noviembre: 10%	4
Diciembre: 10%	4

Tabla 1. Número de casos por meses

Los pacientes ingresados fueron originarios en su mayoría del estado de Puebla, Tlaxcala y Guerrero, reportando un mayor número de pacientes diagnosticados con Enfermedad de Kawasaki en el estado de Puebla con un 90% de los casos.

ESTADO DE ORIGEN: PACIENTE	NÚMERO DE CASOS
Puebla: 90%	37
Tlaxcala: 5%	2
Guerrero: 5%	2

Tabla 2. Número de casos por estado de origen.

En cuanto a los lugares de origen de los sujetos de investigación estudiados, se observa que tanto Tlaxcala como Guerrero son factores protectores para la ausencia de Enfermedad de Kawasaki, al mostrar una OR 2.2 (IC 95% 0.13-39.05). El no ser originario de San Andrés Cholula demostró OR 1.5 (IC 95% 1.2-1-8) para la presencia de la enfermedad. Para Puebla no se observó ninguna significancia estadística.

El número de casos registrados al año fueron en incremento desde el año 2005 registrándose el mayor número de casos en el año 2013 donde se realizó el diagnóstico a 15 pacientes que corresponde al 36.5%.

AÑO	NÚMERO DE CASOS
2005	3
2006	0
2007	0
2008	1
2009	3
2010	4
2011	4
2012	8
2013	15
2014	3

Tabla 3. Número de casos registrados por año.

La fiebre fue el principal signo encontrando al ingreso registrando variabilidad en los días de evolución de la fiebre, de 3 días de evolución hasta más de 10 días. Promedio y desviación estándar 7.73 ± 4.34 días

DÍAS DE EVOLUCION DE FIEBRE	NÚMERO DE CASOS
3	3
4	4
5	5
6	3
7	7
8	3
9	2
10	2
Mayor a 10	10

Tabla 4. Evolución clínica de la fiebre

Con respecto a la duración de la fiebre, se analizó para ver si existían diferencias por períodos en relación a la aparición de EK, notando que existe un riesgo 3 veces mayor cuando ha durado de 5 a 8 días, con una OR 3.2 (IC 95% 0.7-14.3), aunque la sola presencia de fiebre, como ya se había comentado anteriormente no es una variable que prediga por sí sola EK, ya que hubo una asociación entre la fiebre de esta duración con ausencia de EK con X^2 de 4.13 ($p=0.04$). Llama la atención que también existe una correlación entre la fiebre de más de 9 días y la presencia de Kawasaki [X^2 4.41 ($p=0.03$)], sin ser un factor de riesgo para tal, pero como en apartados anteriores mencionados, se confirma que tampoco sea exclusiva ya que en ausencia de EK se encontró una X^2 6.35 ($p=0.01$) con una OR de 5.8 (IC 95% 1.3-24.6).

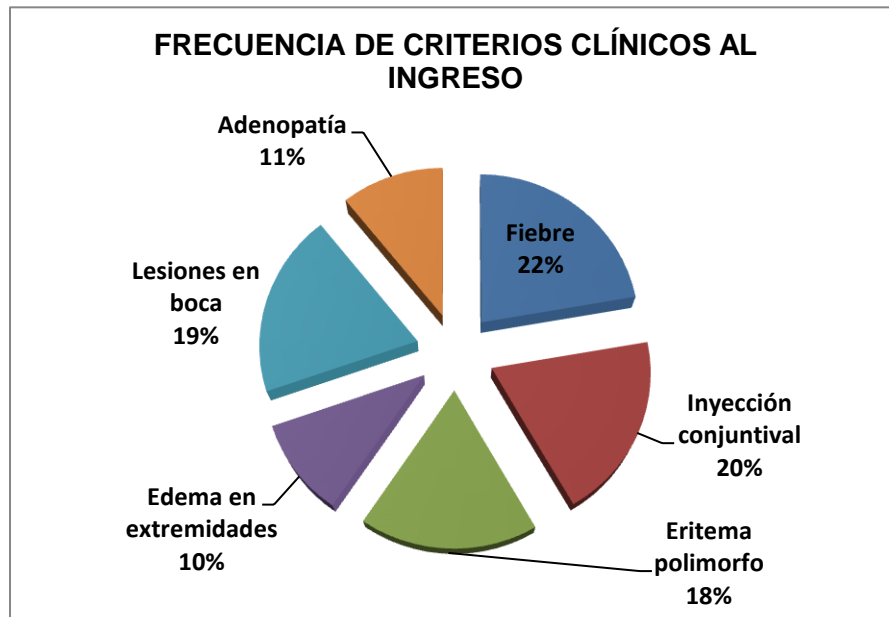
El número de criterios clínicos encontrados al diagnóstico fueron los siguientes:

FIEBRE + NÚMERO DE CRITERIOS	NÚMERO DE CASOS
Fiebre +5	4
Fiebre+4	14
Fiebre +3	12
Fiebre + 2	8
Fiebre + 1	1
5 sin fiebre	1
3 sin fiebre	1

Tabla 5. Número de criterios clínicos + Fiebre al ingreso

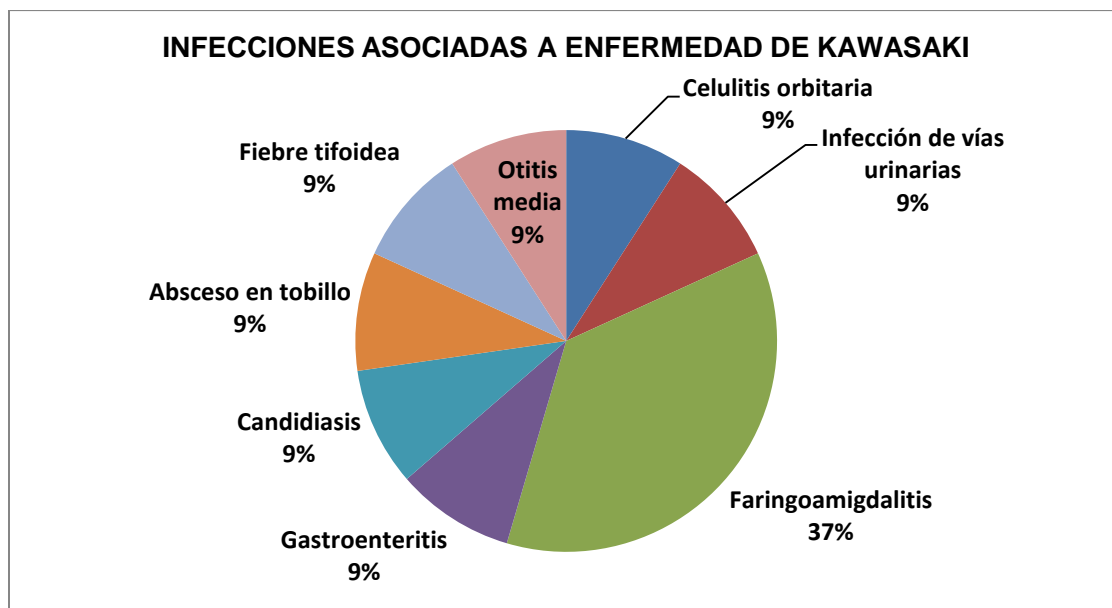
El síndrome febril en relación a la presencia de la Enfermedad de Kawasaki documentó una X^2 de 20.4 ($p=0.000$) y además con una OR de 6.8 (IC95% 3.02-15.27). Sin embargo, también mostró una X^2 de 18.1 ($p=0.000$) entre el síndrome febril y la ausencia de EK, con una OR de 5.6 (IC 95% 2.7-11.7) lo que significa que si bien el síndrome febril se puede asociar a EK de manera estadísticamente significativa, también puede presentarse en su ausencia. No obstante, el riesgo es 6.8 veces mayor de aparecer con EK y menor (5.6) en ausencia de EK. Es notable ver que también la ausencia de ambas variables se correlaciona de manera significativa X^2 18.18 ($p=0.000$) demostrando que el no presentar síndrome febril se asocia a no tener EK.

Los síntomas predominantes fueron: fiebre por más de 10 días, inyección conjuntival no exudativa y lesiones en boca.



Gráfica 3. Porcentaje de presentación de criterios clínicos de EK

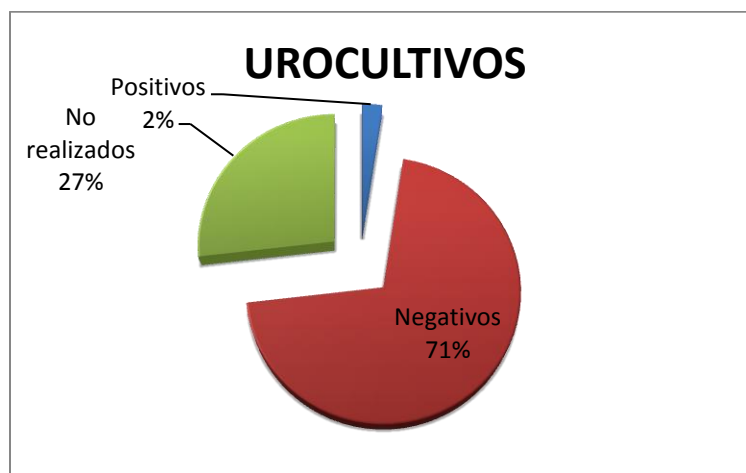
Las principales infecciones asociadas en estos pacientes fue la Faringoamigdalitis reportada en 4 casos.



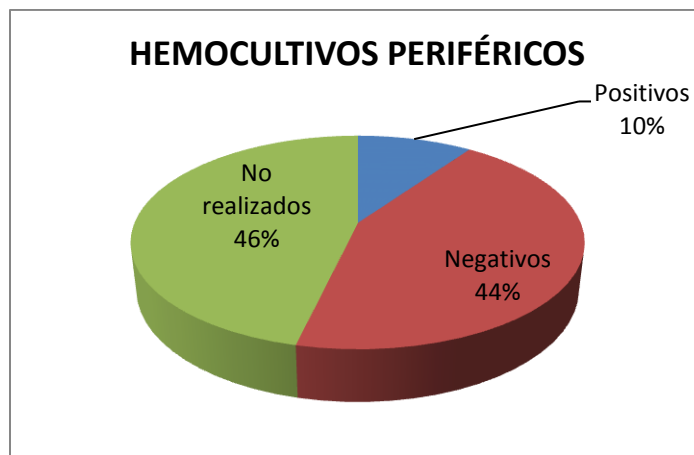
Gráfica 4. Infecciones relacionadas a Enfermedad de Kawasaki

En cuanto a los procesos infecciosos, observamos que la Escarlatina tuvo una OR 3.6 (IC 95% 2.1-6.0) para la presencia de EK, incluso mayor que la OR 3.3 (IC 95% 2.0-5.3) para la presencia de Escarlatina para la ausencia de EK, lo que traduce que aunque es mayor la posibilidad de riesgo de tener la infección cuando hay EK, esta se puede presentar independientemente. La Celulitis periorbitaria no tuvo asociación con EK ni se constituyó como un factor de riesgo relacionado [X^2 2.8 ($p=0.24$)]. Las infecciones de vías urinarias tampoco se asociaron con EK X^2 0.40 ($p=0.51$), con riesgo de presentarse al tener EK es de OR 1.4 (IC 95% 1.1-1.7), es decir, no importante. Lo mismo sucedió con la infección por salmonelosis [X^2 0.4 ($p=0.51$) y OR 1.4 (IC 95% 1.1-1.7)], la Faringoamigdalitis [X^2 0.9 ($p=0.7$) y OR 0.6 (IC 95% 0.06-7.3)], las gastroenteritis [X^2 0.4 ($p=0.5$) y OR 1.4 (IC 95% 1.1-1.7)] y el absceso de tobillo [X^2 0.4 ($p=0.51$) y OR 1.4 (IC 95% 1.1-1.7)].

Se reportaron cultivos positivos en 5 pacientes, obteniendo aislamientos en hemocultivos periféricos de: *Salmonella del grupo D*, *Sphingomonas paucimobilis*, *Staphylococcus epidermidis* y *Kocuria kristinae*. Y en urocultivo: *Candida lusitaniae*.



Gráfica 5. Urocultivos



Gráfica 6. Hemocultivos periféricos



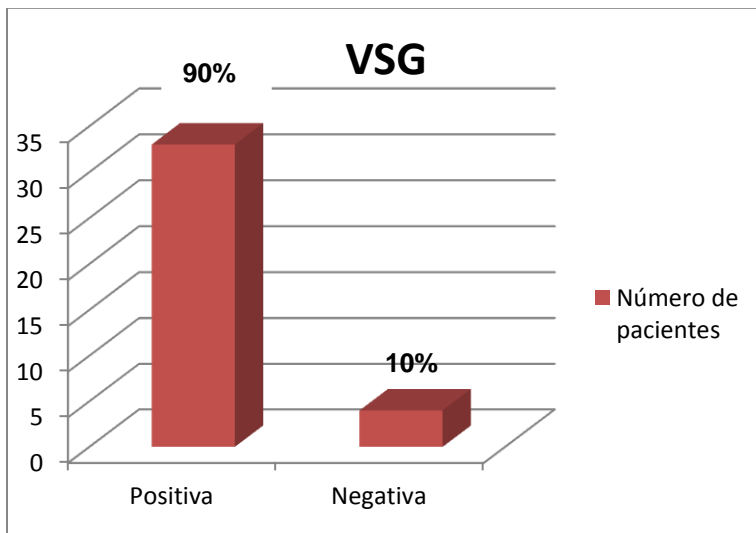
Gráfica 7. Hemocultivos centrales

Por otro lado, los reactantes de fase aguda (Procalcitonina, Velocidad de Sedimentación Globular y Proteína C Reactiva) no mostraron asociación con Enfermedad de Kawasaki como se describe en la siguiente tabla (tabla 5):

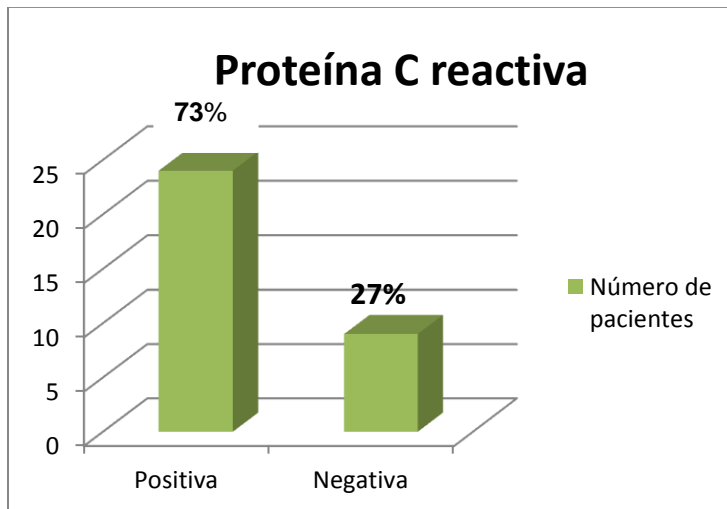
Tabla 5. Análisis de los reactantes de fase aguda en Enfermedad de Kawasaki

REACTANTE DE FASE AGUDA	χ^2	p
Procalcitonina	30.73	0.42
VSG	19.79	0.59
PCR	30.26	0.45

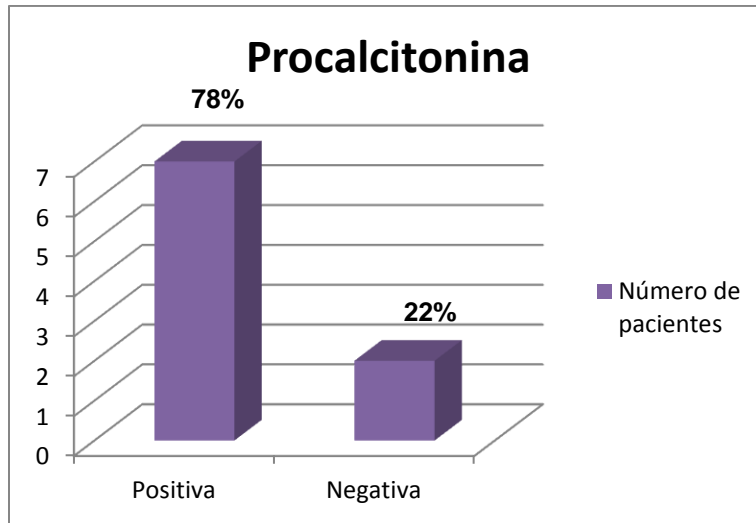
Los estudios de laboratorio en el abordaje de foco infeccioso: Velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva y procalcitonina reportaron lo siguiente:



Gráfica 8. Porcentaje de pacientes a quien se realiza VSG

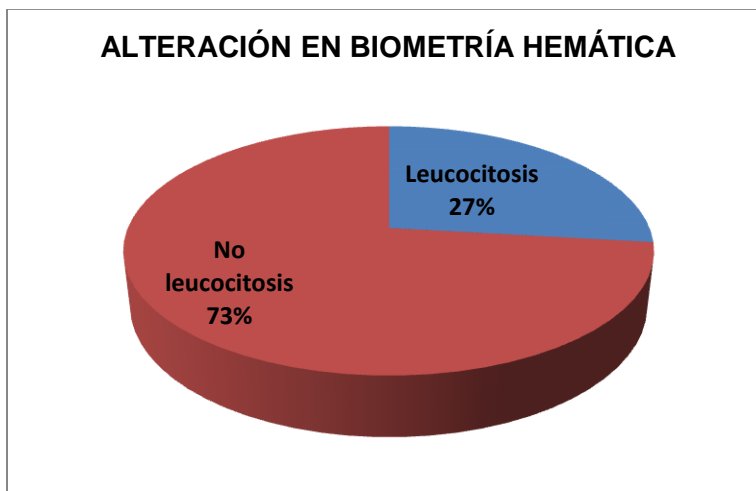


Gráfica 9. Porcentaje de pacientes a quienes se realiza PCR

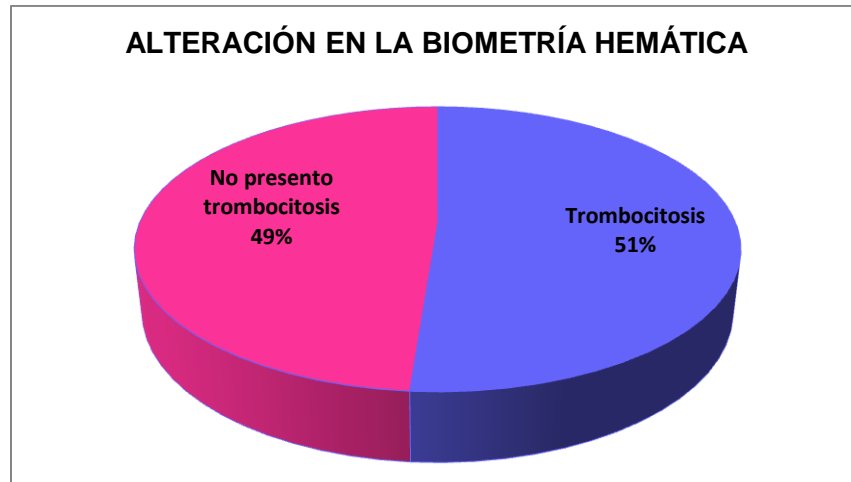


Gráfica 10. Porcentaje de pacientes a quienes se realiza Procalcitonina

Dentro del abordaje en busca de foco infeccioso se solicitó biometría hemática reportando predominio de leucocitosis en el 27% de los pacientes y trombocitosis en 51%.



Gráfica 11. Porcentaje de pacientes que presentan Leucocitosis



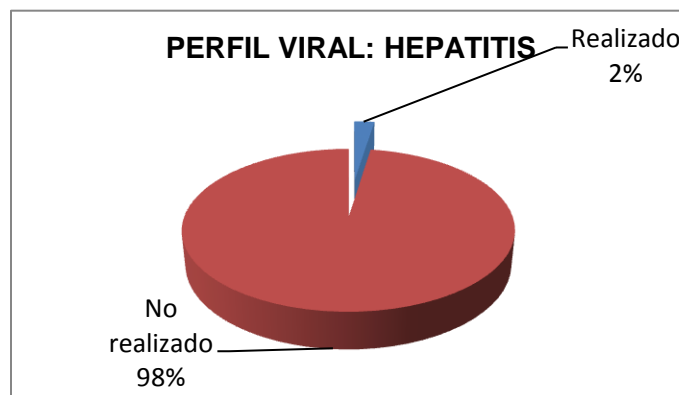
Gráfica 12. Porcentaje de pacientes que presentan Trombocitosis

Con respecto a serología viral solicitada a estos pacientes y asociados a procesos infecciosos y probablemente a EK, se documentaron los siguientes datos:

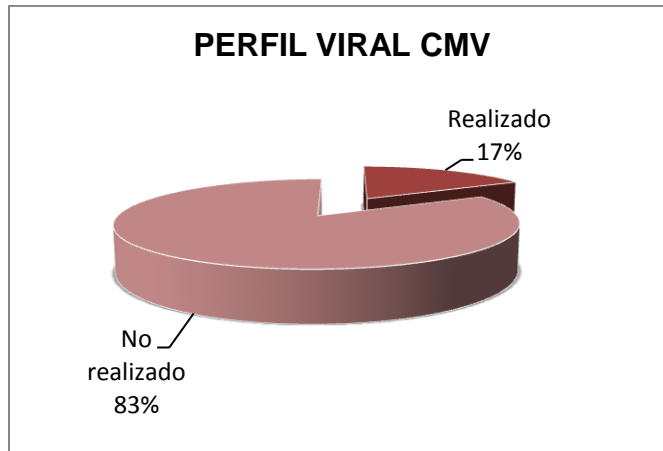
Tabla 6. Análisis de los virus en relación a la presencia de Enfermedad de Kawasaki

Virus	X ²	p	OR (IC 95%)
Hepatitis	0.42	0.51	1.4 (1.1-1.7)
Citomegalovirus	0.02	0.96	1.0 (0.1-6.2)
Virus de Epstein Barr	0.18	0.67	1.5 (0.2-10.3)

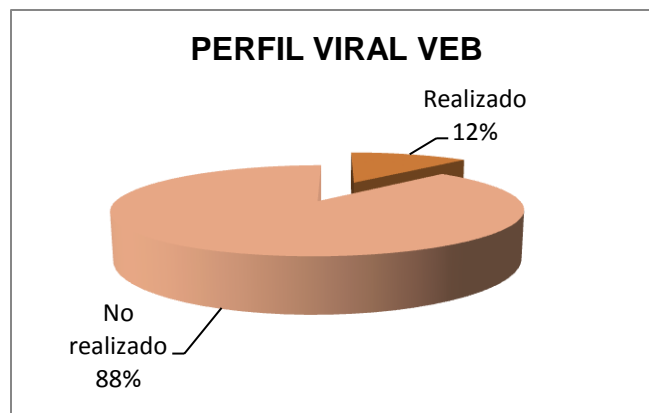
Esto significa que ningún virus tuvo asociación en nuestra serie con la presencia de EK y mucho menos fue un factor de riesgo asociado de manera importante.



Gráfica 13. Porcentaje de perfil viral de Hepatitis realizado.



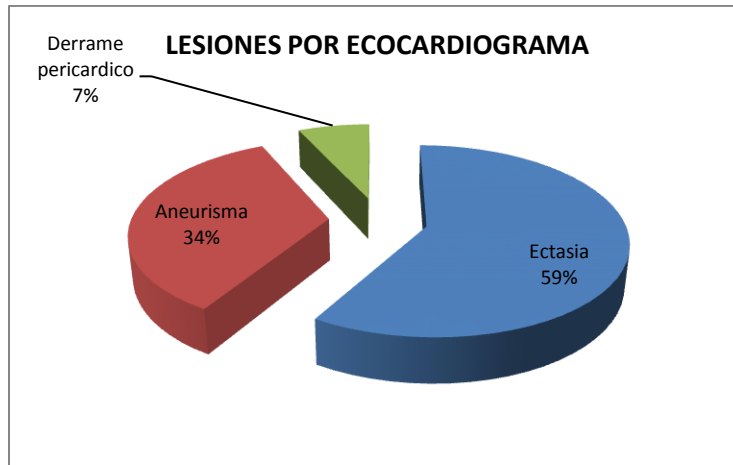
Gráfica 14. Porcentaje de Perfil CMV realizado.



Gráfica 15. Porcentaje de Perfil VEB realizado.

Se solicitaron perfiles virales para el virus de la Hepatitis, Citomegalovirus y Virus Epstein Barr, reportándose los siguientes porcentajes de perfiles realizados.

Entre los diagnósticos reportados por ecocardiograma predominaron las lesiones de tipo ectasias coronarias 59 %, aneurismas 34% y derrame pericárdico 7%.



Gráfica 16. Porcentaje de lesiones reportadas por ecocardiografía.

Las anomalías ecocardiográficas también se analizaron, observando los siguientes hallazgos:

Tabla 7. Anomalías en el ecocardiograma y Enfermedad de Kawasaki

ANOMALÍA	χ^2	p	OR (IC 95%)
Ectasia coronaria	3.5	0.05	0.26 (0.06-1.09)
Aneurisma	2.3	0.12	OR 4.9 (0.5-44.3)
Derrame pericárdico	0.43	0.50	OR 0.39 (0.23-6.84)

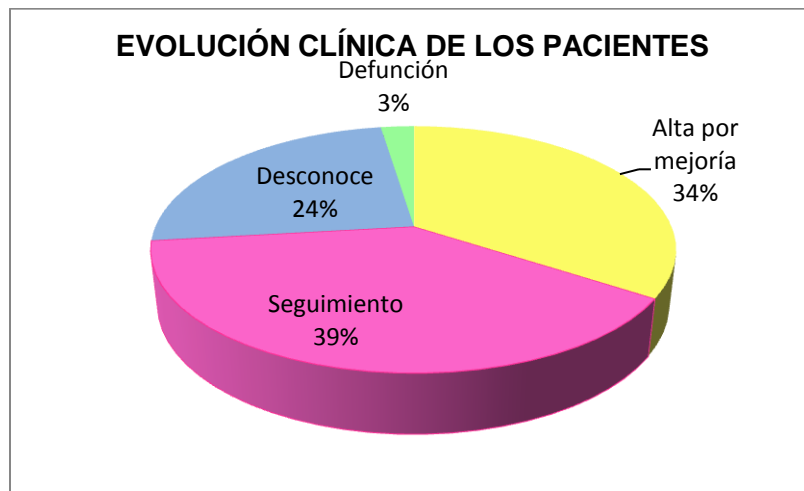
Nos llama la atención que la única variable que tuvo asociación estadísticamente significativa al presentarse con Enfermedad de Kawasaki fue la ectasia coronaria, sin embargo, no constituyó un factor de riesgo su presencia para tener EK. En cambio, el aneurisma no tuvo asociación significativa, pero se demostró como un factor de riesgo notable para presentar EK (4.9 veces mayor).

Recibieron tratamiento con Inmunoglobulina intravenosa 2 grkgds, 34 pacientes que corresponde al 83% de los casos.

TRATAMIENTO IGIV	NÚMERO DE PACIENTES
SI	34
NO	7

Tabla 8. Pacientes que reciben tratamiento con Inmunoglobulina intravenosa

De acuerdo a notas de seguimiento de los pacientes se registró la siguiente evolución clínica:



Gráfica 17. Evolución clínica de los pacientes.

Finalmente, en cuanto al seguimiento, observamos la siguiente información:

Tabla 8. Seguimiento de los pacientes con Enfermedad de Kawasaki en relación a su mejoría

SEGUIMIENTO	X ²	p	OR (IC 95%)
Alta del servicio	3.28	0.07	3.5 (0.8-13.9)*
Continúan en seguimiento	4.41	0.03**	4.4 (1.05-18.3)**

*En ausencia o resolución de Enfermedad de Kawasaki.

** En presencia o no resolución de Enfermedad de Kawasaki.

Estos datos significan que aunque no hubo una asociación estadística entre el alta del servicio y la mejoría, la ausencia de enfermedad con la desaparición de síntomas y/o complicaciones garantiza 3.5 veces más el egreso. Sin embargo, confirmamos que existe asociación entre aquellos que aún presentan alguna anomalía o pendiente médico y el seguimiento de manera significativa ($p=0.03$) y el tenerlas aún conlleva 4.4 veces más a que no se egresen del servicio.

13. DISCUSIÓN

El presente trabajo proporciona información clínica y epidemiológica sobre los casos reportados con diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki en pacientes hospitalizados en el Hospital para el Niño Poblano durante el periodo de Enero 2005 a Enero 2014. Describimos 41 casos de pacientes hospitalizados entre Enero 2005 a Enero 2014 en el HNP, incrementándose los casos en los últimos 2 años, registrándose el 36.5% en el año 2012 lo que coincide a un mejor conocimiento y sensibilización de la enfermedad y por lo tanto en la sospecha diagnóstica, planteándose la probabilidad en aquellos niños con fiebre de más de cinco días de evolución y cuya causa no tiene un origen determinado. En México carecemos de información, sobre esta enfermedad; no obstante en una revisión en el Instituto Nacional de Pediatría por el Dr. Rodríguez-Herrera en un periodo comprendido de 1972 al 2000, se documentaron 10 casos. Por otro lado, en otra revisión realizada en el mismo Instituto Nacional de Pediatría entre el año 2000 y 2011 se documentaron 209 números de casos que cumplían los criterios de la American Heart Association de la enfermedad. Esto muestra un franco aumento en la detección de la enfermedad, lo que concuerda con nuestros resultados encontrados.⁶

De acuerdo con nuestros resultados reportados encontramos mayor número de casos en el género masculino, sin embargo de acuerdo a los análisis estadísticos se encontró paradójicamente que el ser varón es un factor protector para el desarrollo de la EK, en cuanto al género femenino no hubo diferencias significativas entre el género femenino y la ausencia o presencia de EK, ni tampoco es un factor de riesgo a considerar. Después de una revisión sistemática, exhaustiva, no encontramos estudios que den cuenta del análisis de esta variable, por lo que nuestros datos son pioneros en este aspecto.

Se reportó el mayor número de casos durante la época de primavera e invierno, lo cual coincide con lo reportado por Burns y colaboradores en 2005 que demostraron los mismos resultados.

El mayor número de casos reportados con EK fueron pacientes originarios de Puebla, sin encontrar ninguna significancia estadística entre la ausencia o presencia de la enfermedad. No hay publicaciones serias que den cuenta de este dato epidemiológico, que tiene el sesgo de reporte ya que nuestro centro es un hospital de referencia de tercer nivel de atención en el Estado y se ubica en la capital del mismo.

Dentro del abordaje en búsqueda de un foco infeccioso causante de la fiebre, al ingreso a los pacientes se solicitaron BH, VSG, PCR, Procalcitonina, Perfiles virales: Hepatitis, CMV y Epstein Barr, así como hemocultivos y urocultivo, sin embargo el 74% de los pacientes no completaron el abordaje infectológico. De los reactantes de fase aguda, ninguno correlacionó con la presencia de la enfermedad en nuestra serie, y en la Literatura existe evidencia de Okada (2004) y colaboradores utilizaron la Procalcitonina como predictor para daño coronario, no como estudio para inflamación por infección, así que vale la pena en estudios posteriores seguir explorando estas variables, aunque en esta investigación no se demostró relación.

Las principales patologías infectológicas que presentaron los pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki fueron Faringoamigdalitis, Infección de vías urinarias, Gastroenteritis, Absceso en tobillo, Celulitis orbitaria, Otitis media y Candidiasis, aunque en nuestra serie no hubo correlación significativa con EK. Dada esta situación, hay contraste con lo que se ha reportado en diversos casos en los que se documenta la presencia de un foco infeccioso y la Enfermedad de Kawasaki como los siguientes:

Ramaswamy y colaboradores en el año 2010 reportaron un caso de Absceso retrofaríngeo imitando a la Enfermedad de Kawasaki, paciente quien inicialmente fue abordado con un proceso infeccioso, recibió tratamiento antibiótico, y que presentó pobre respuesta, sin control de la fiebre, por lo que dentro de sus diagnósticos diferenciales se planteó la probabilidad de Enfermedad de Kawasaki, realizándole un ecocardiograma que demostró alteración coronario y se administró

tratamiento con inmunoglobulina intravenosa, logrando la remisión de la fiebre, sin embargo al egreso el paciente continuo con tratamiento antibiótico, en este reporte de caso no se realizó ningún análisis estadístico, y en nuestro estudio encontramos que ningún proceso infeccioso constituyo un factor de riesgo para desarrollar la enfermedad.¹⁷ De acuerdo a Alhammadi y colaboradores (2013) reportan un caso de comorbilidad de Enfermedad de Kawasaki y derrame pleural por Streptococo del grupo A, y se encontró una mejor respuesta al tratamiento antibiótico y el uso de la inmunoglobulina; en dicho estudio no se realizaron análisis estadísticos, lo que contrasta con nuestro estudio en donde no encontramos ninguna asociación de la enfermedad con algún foco infeccioso. En el estudio reportado por Lee y colaboradores, 2011, en donde se analizaron por métodos estadísticos la relación de infección por Mycoplasma pneumoniae en pacientes con Enfermedad de Kawasaki, se encontró que los pacientes pueden estar cursando con la EK y presentar cuadros infecciosos, especialmente síntomas pulmonares, determinando que es muy importante iniciar el tratamiento simultáneamente para la infección y la enfermedad de Kawasaki, sin embargo en nuestro estudio carecemos de esta información debido a que no se realizaron dichos análisis de respuesta al tratamiento, lo cual sería una línea de investigación importante. Así mismo, Cerman y colaboradores en 2013 reportan un caso de Celulitis periorbitaria como primer signo de Enfermedad de Kawasaki incompleta, donde no hay respuesta al tratamiento antibiótico y el paciente presenta datos clínicos de enfermedad de Kawasaki, correlacionando la asociación de un cuadro infeccioso y la enfermedad de Kawasaki, sin embargo en este estudio no se realiza ningún análisis estadístico, y nosotros encontramos que ningún foco infeccioso constituye un factor de riesgo.²²

Sin embargo es importante mencionar que tenemos el problema de sesgo de reporte, ya que sólo en el 16% de los pacientes se realizó un abordaje infectológico completo, lo que no descarta por completo la asociación con un foco infeccioso.

Sólo a 7 pacientes se solicitaron perfiles virales, resultando sólo uno positivo para infección por CMV, sin embargo de acuerdo a los análisis estadísticos encontramos que ningún virus tuvo asociación en nuestra serie con la presencia de EK y mucho menos fue un factor de riesgo asociado de manera importante, lo que contrasta con lo reportado por Machado y colaboradores en el 2002 donde reportan un caso en una paciente con diagnóstico de ingreso de EK en fase aguda febril, quien presentaba ictericia, hepatalgia y signos paraclínicos de participación hepatocítica por lo que determinaron que se planteara de una hepatitis por VEB, conociendo la frecuente asociación entre este virus y la EK; para confirmarla se solicitó una búsqueda de anticuerpos heterófilos y titulación de anticuerpos contra antígenos específicos del EBV. Los anticuerpos heterófilos, realizados mediante prueba de Paul-Bunell fueron positivos, lo que confirmó el diagnóstico de infección por VEB. Por lo que la paciente cursa con EK en etapa aguda y presenta evidencias clínicas y paraclínicas de infección aguda por VEB. Sin embargo en este estudio no se realizó ningún análisis estadístico y nosotros encontramos que ningún virus tuvo asociación en nuestra serie con la presencia de EK y mucho menos fue un factor de riesgo asociado de manera importante.¹⁶

Por otro lado, en cuanto al tratamiento empleado en nuestros pacientes el 83% (34) recibieron Inmunoglobulina intravenosa IGIV a 2 g/kg, lo cual es el tratamiento actual recomendado ampliamente y coincide con lo reportado en los Estados Unidos de Norteamérica, por Machado; una sola dosis de (Inmunoglobulina intravenosa) IGIV a 2 g/kg más ácido acetilsalicílico (aspirina) a dosis de 80 - 100 mg/kg/día en cuatro dosis divididas, tan pronto como sea posible, después del diagnóstico, es considerada la terapia de elección para el tratamiento de EK. El uso de IGIV ha sido rigurosamente recomendada en los primeros 5 días de la enfermedad, considerando como el primer día; el primer día de fiebre.¹⁵

14. CONCLUSIONES

1. Se determinó la presencia de un foco infeccioso sólo en 11 pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki que corresponde al 27% de los casos.
2. El mayor número de casos registrados en nuestro estudio fueron en el género masculino 27 pacientes y del género femenino 14 pacientes. Sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre un grupo y otro y al parecer paradójicamente el ser varón es un factor protector para desarrollo de EK.
3. Las edades de los pacientes de dicho estudio se encontraron desde los 8 meses a los 12 años. No hubo diferencias estadísticas entre los pacientes por el grupo de edad.
4. El mayor número de casos se presentaron en pacientes de 1 año de edad.
5. La evolución clínica de la fiebre oscilo de 3 días con síndrome febril hasta más de 10 días, con fiebre de difícil control. Hubo mayor correlación entre la fiebre que oscilaba entre 5-9 días con EK y más de 9 días.
6. Los principales focos infecciosos hallados en los pacientes fueron: Celulitis orbitaria, Infección de vías urinarias, Faringoamigdalitis, Gastroenteritis, Candidiasis, Absceso en tobillo, Fiebre tifoidea y Otitis media, sin embargo, no hubo asociación estadísticamente significativa con EK.
7. La Faringoamigdalitis fue el cuadro infeccioso más frecuente reportado en 4 casos.
8. El 90% de los pacientes eran originarios de Puebla.
9. El 34% de los pacientes (14) cumplían con 4 criterios al ingreso más fiebre, lo que quiere decir que no hubo duda a la hora del diagnóstico.
10. Los principales criterios clínicos al momento del ingreso con los cuales se hizo el diagnóstico fueron: fiebre, inyección conjuntival y lesiones en boca.
11. El diagnóstico se realizó de acuerdo a los criterios clínicos y se confirmó con la realización de ecocardiograma.
12. Al diagnóstico el 83% de los pacientes (34) recibieron tratamiento con inmunoglobulina intravenosa 2 grkg.

13. Los diagnósticos ecocardiográficos realizados fueron: Ectasias coronarias (59%), Aneurismas (34%) y Derrame pericárdico (7%). De estas variables, la ectasia coronaria tuvo mayor asociación estadísticamente significativa con EK.
14. El 70% tuvo lesión cardiaca.
15. No hubo muertes asociadas al periodo agudo de Kawasaki.
16. De acuerdo a la última nota de evolución clínica se encontró a pacientes: dados de alta por mejoría (34 %) y seguimiento (66%).

PERSPECTIVAS

Se recomienda que a todo paciente con sospecha de Enfermedad de Kawasaki se realice un abordaje en búsqueda de foco infeccioso tomándose estudios correspondientes como Biometría hemática, reactantes de fase aguda: velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, procalcitonina, cultivos: exudado faríngeo, hemocultivo y urocultivo, así mismo perfiles virales: Hepatitis, Citomegalovirus y Virus Epstein Barr.

Se recomienda realizar abordaje infectológico además del manejo con inmunoglobulina humana, encontrando mejor pronóstico en los pacientes hospitalizados en HNP.

En pacientes con derrame pleural se sugiere buscar aislamiento intencionado de Streptococo del grupo A como pendiente para analizar si existe correlación con esta variable.

En nuestro estudio no analizamos la presencia de aislamiento de Mycoplasma pneumoniae por lo que se sugiere como línea de investigación.

15. BIBLIOGRAFIA

1. Cuenca Victorio. **Enfermedad de Kawasaki. Sección de Cardiología Pediátrica.** Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga. Asociación Española de Pediatría
2. Gonzalo Quezada-Chavarría, Raymundo Ramírez-Serrallonga, Scarlett Elizabeth Quezada-Cuevas, Jorge Salazar-Salas, Ignacia Fernández-Gómez, Ramiro Israel Esparza-Pérez. **Enfermedad de Kawasaki.** Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2009; 47 (1): 61-64
3. Burns JC, Cayan DR, Tong G, Bainto EV, Turner CL, Shike H, et al. **Seasonality and temporal clustering of Kawasaki syndrome.** Epidemiology. 2005;16:220-5.
4. Prieto Tato L.M., Cuesta Rubio M.T, Guillén Martín S. , Ruiz Jiménez M., Cortés Coto M. T., Rubio Gribble B. Ramos Amador J. T. **Enfermedad de Kawasaki: diagnóstico y tratamiento.** An Pediatr (Bar). 2010; 73(1): 25-30
5. Meissner HC, Leung DY. **Superantigens, conventional antigens and the etiology of Kawasaki syndrome.** Pediatr Infect Dis J 2000; 19: 91-4
6. Gámez González Berenise, Yamazaki-Nakashimada Marco Antonio **Enfermedad de Kawasaki, ¿Una Enfermedad Exótica y Rara?** Alergia, Asma e Inmunología pediátricas. Vol. 21, Núm. 1 • Enero-Abril 2012 pp 23-35 Artículo de revisión
7. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, et al. **Diagnosis, treatment and long term management of Kawasaki disease.** Circulation. 2004;110:2747-71.
8. Frenkel Salamón M, Ocaña García L. , Bautista Santos A., Cortina Ramírez A., Cortina Watson J., **Enfermedad de Kawasaki: Experiencia con ocho casos del Centro Médico ABC,** An Med Asoc Med Hosp ABC 2004; 49 (2): 66-72
9. Gil Veloza, M., Flores Ruizb E., Beirana Palenciac L G, Miranda Novalesb M., Huerta Garcíab G. C, Solórzano Santos F. **Enfermedad de Kawasaki: comportamiento clínico y complicaciones cardiovasculares en niños**

- atendidos en un hospital de tercer nivel.** Arch Cardiol Mex. 2009;79(1):11-7
10. Guía de Práctica Clínica, Diagnóstico y Tratamiento de Síndrome Mucocutáneo Linfonodular (Síndrome de Kawasaki)
 11. Leung DH, Meissner CH, Shulman ST, Mason WH, Gerber MA, Glode MP, et al. **Prevalence of superantigen-secreting bacteria in patients with Kawasaki disease.** J Pediatr. 2002;140:742-6.
 12. Wang Ch, Wu Y, Liu C. **Kawasaki Disease infection, Immunity and genetics.** Pediatr Infect Dis J. 2005;24:998-1004.
 13. Rodríguez Jurado R., **Enfermedad de Kawasaki. Experiencia mexicana,** ACTA PEDIATR MÉX 2001; 22(2):83-84
 14. Aviña Fierro Jorge Arturo, López Bautista Rafael, Toro Castro José Luis, **Bases inmunológicas actuales de la enfermedad de Kawasaki** Vol. 13, Núm. 3 • Septiembre-Diciembre 2004 pp 104-108
 15. Castillo Machado Rosibell, Coria Lorenzo José Jesús, Espinoza Oliva Marcela, Demóstenes Gómez Barreto Demóstenes. **Síndrome de Kawasaki asociado a infección por Streptococcus pyogenes. Informe de un caso y revisión de la literatura.** Alergia, Asma e Inmunología pediátricas. Vol. 8, Núm. 4 • Julio-Agosto 1999
 16. Machado Karina , Gutiérrez Stella, Pérez Catalina. **Enfermedad de Kawasaki asociada a Virus de Epstein-Barr.** Arch Pediatr Urug 2002; 73(4): 220-225
 17. Ramaswamy Ganesh,¹ Vazhkudai Sridharan Srividhya,¹ Thiruvengadam Vasanthi,¹ and Somu Shivbalan². Case Report. **Kawasaki Disease Mimicking Retropharyngeal Abscess.** Yonsei Med J 51(5):784-786, 2010
 18. Se Hyun Choi, M.D. and Hyun Jung Kim, M.D. Korean J Pediatr 2010;53(9):855-858. **A case of Kawasaki disease with coexistence of a parapharyngeal abscess requiring incision and drainage**
 19. Chiew-Yee Yap, Lung-Huang Lin, Nan-Koong Wangi, **Case report An atypical presentation of kawasaki disease: a 10-year-old boy with acute**

- exudative tonsillitis and bilateral cervical lymphadenitis.** CLINICS 2012;67(6):689-692
20. Ahmed H Alhammadi, Mohamed AHendaus, **Comorbidity of Kawasaki disease and group A streptococcal pleural effusion in a healthy child: a case report,** International Journal of General Medicine 2013;6 613–616
21. Mi Na Lee, Jie Hae Cha, Hye Mi Ahn, Jeong Hyun Yoo, Hae Soon Kim, Sejung Sohn, and Young Mi Hong, **Mycoplasma pneumoniae infection in patients with Kawasaki disease.** Korean J Pediatr 2011;54(3):123-127
22. Eren Çermana Muhsin Eraslan Semra Akkaya Turhana Sinem Altinyuva Ustab Figen Akalinb **Orbital Cellulitis Presenting as a First Sign of Incomplete Kawasaki Disease**
23. Preeti Jaggi,¹ Adriana E. Kajon,² Asuncion Mejias,¹ Octavio Ramilo,¹ and Amy Leber¹. **Human Adenovirus Infection in Kawasaki Disease: A Confounding Bystander?** Clinical Infectious Diseases 2013;56(1):58–64
24. Hiroko Shike, John T. Kanegaye, Brookie M. Best, , Joan Pancheri, , and Jane C. Burns, **Pyuria associated with acute Kawasaki disease and fever from other causes.** Pediatr Infect Dis J. 2009 May ; 28(5): 440–443.
25. Ja Yun Choi, Sun Young, MD, Kwang Hae Choi, Yong Hoon Park, Young Hwan Lee, Department of Pediatrics, Yeungnam University College of Medicine, Daegu, Korea. **Clinical characteristics of Kawasaki disease with sterile pyuria.** Korean J Pediatr 2013;56(1):13-18
26. Kevin D. Connolly and Dolores Timmons. **Epididymo-Orchitis In Kawasaki Disease.** Paediatric Unit, Portiuncula Hospital, Ballinasloe, Co. Galway, Eire
27. Hwa Jin Cho, Young Earl Choi, Eun Song Song, Young Kuk Cho, and Jae Sook Ma. **Research article. Procalcitonin levels in patients with complete and incomplete Kawasaki disease.** Disease Markers Volume 35 (2013).
28. Okada Y, Minakami H, Tomomasa T, Kato M, Inoue Y, Kozawa K,. **Serum procalcitonin concentration in patients with Kawasaki disease.** J Infect. 2004;48:199–205.

29. Catalano-Pons C, Andre´ MC, Chalumeau M, Guérin S, Gendrel D. **Lack of value of procalcitonin for prediction of coronary aneurysms in Kawasaki disease.** *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26:179–80.
30. Caballero Mora FJ, Álvarez-Coca J, González, B. Alonso Martín, Martínez Pérez J. **Is the determination of procalcitonin useful in Kawasaki disease?** Servicio de Pediatría, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España.

ANEXOS

DEFINICIONES OPERACIONALES

ENFERMEDAD DE KAWASAKI CLASICA: Paciente que cumplen con al menos 4 de los criterios diagnósticos.

ENFERMEDAD DE KAWASAKI INCOMPLETA (ATIPICA): Pacientes que tienen al menos un criterio diagnóstico (pero menos de 4) más reactantes de fase aguda positiva (VSG > 40 mm/hr o PCR > 3.0 mg/dl) u otros datos de laboratorio descritos en la enfermedad.

ENFERMEDAD DE KAWASAKI REFRACTARIA: Paciente con Enfermedad de Kawasaki que a pesar del manejo en dos ocasiones con Inmunoglobulina G IV a la dosis recomendada persiste con fiebre.%