

**UNIVERSITAT  
JAUME I**

TFG: Estudio retrospectivo de los factores epidemiológicos, clínicos, analíticos y microbiológicos de la enfermedad de Kawasaki.

---

**GRADO EN MEDICINA**

**UNIVERSITAT JAUME I**

*Autora: Balma Tosca Adell*

*Tutora: Dra. Marta Dapena Archilés*

*Hospital Universitario General de Castelló, Pediatría. 2017*



**UNIVERSITAT  
JAUME·I**

## **TRABAJO DE FIN DE GRADO (TFG) - MEDICINA**

**EL/LA PROFESOR/A TUTOR/A** hace constar su **AUTORIZACIÓN** para la Defensa Pública del Trabajo de Fin de Grado y **CERTIFICA** que el/la estudiante lo ha desarrollado a lo largo de 6 créditos ECTS (150 horas)

**TÍTULO del TFG:** Estudio retrospectivo de los factores epidemiológicos, clínicos, analíticos y microbiológicos de la enfermedad de Kawasaki

**ALUMNO/A:** Balma Tosca Adell

**DNI:** 20493134L

**PROFESOR/A TUTOR/A:** Marta Dapena Archilés

Fdo (Tutor/a): .....

## ÍNDICE

1	Resumen.....	2
2	Extended summary .....	3
3	Introducción, planteamiento del problema y objetivos. ....	5
3.1	Epidemiología.....	5
3.2	Etiología.....	5
3.3	Fisopatología .....	6
3.4	Manifestaciones clínicas .....	6
3.5	Factores de riesgo asociados a aneurisma coronario .....	6
3.6	Abordaje terapéutico .....	6
3.7	Justificación .....	7
3.8	Objetivos TFG .....	7
4	Material y métodos.....	8
4.1	Tipo de estudio en el que se engloba el TFG.....	8
4.2	Diseño del TFG.....	8
4.3	Búsqueda bibliográfica .....	8
4.4	Población:.....	9
4.5	Criterios de inclusión.....	9
4.6	Diagnóstico.....	9
4.7	Criterios de exclusión .....	10
4.8	Variables de estudio.....	11
4.9	Métodos estadísticos .....	11
5	Resultados .....	12
6	Discusión .....	14
7	Conclusiones.....	18
8	Agradecimientos .....	18
9	Bibliografía citada.....	19

## 1 Resumen

En nuestro medio hay pocos estudios sobre la epidemiología de la Enfermedad de Kawasaki (EK). El objetivo es describir los factores epidemiológicos, clínicos, analíticos y microbiológicos de los pacientes diagnosticados de EK en el HGUCS desde el año 2010 al 2016 y analizar los factores clínicos que influyen en los casos de mala evolución (complicaciones cardíacas). Se ha realizado un estudio observacional retrospectivo en niños menores de 14 años. Durante este periodo se han diagnosticado 10 casos, el 40% de ellos de la forma completa de la enfermedad y han presentado complicaciones cardíacas 3 niños (30%). Ocho casos se relacionaron con infecciones víricas. Todos los pacientes fueron tratados con una dosis de IGIV (2g/kg) y AAS a altas dosis (80-100 mg/kg/día). No hubo refractariedad al tratamiento con IGIV. Ninguno se trató con glucocorticoides. No hubo diferencias en ninguna variable epidemiológica respecto al sexo pero sí la hubo al tiempo de diagnóstico, los casos incompletos tardaron 4 días más en diagnosticarse y por tanto presentaron fiebre durante más días. En conclusión, observamos una baja incidencia de EK, una menor proporción de formas completas respecto a lo descrito en otros países europeos y una baja proporción de complicaciones cardíacas.

## Abstract

There are few studies about the epidemiology of Kawasaki Disease (KD) in our setting. The objective is to describe the epidemiological, clinical, analytical and microbiological factors of patients diagnosed with KD in the HGUCS from 2010 to 2016 and to analyze the clinical factors that influence the cases of unsuccessful evolution (cardiac complications). A retrospective observational study has been performed in children younger than 14 years. During this period, 10 cases were diagnosed, 40% of them were full-blown, and 3 children (30%) presented cardiac complications. Eight cases were related to viral infections. All patients were treated with high-dose IGIV (2g/kg), with no need of a second dose, and AAS at high doses (80-100 mg/kg/day). None of them were given glucocorticoids. There was no difference in any epidemiological variable with respect to sex, however the differences appeared regarding the time to diagnosis, which was 4 day longer for incomplete forms.

. In conclusion, we observed a low incidence of KD, a low proportion of complete forms and a low proportion of cardiac complications.

**Keywords:** Kawasaki Disease, Mucocutaneous Lymph Node Syndrome, Intravenous Immunoglobulins, Coronary Artery Disease, Coronary Vessel Anomalies, C-reactive Protein.

## 2 Extended summary

Kawasaki disease (KD) is a self-limiting acute vasculitis of childhood that affects small and medium-sized vessels and is currently the most common cause of acquired heart disease in children in Japan and North America and the second most frequent cause of vasculitis in childhood, after Schönlein-Henoch purpura. Although the inflammatory process resolves spontaneously in most patients with no therapy, up to 20-25% of children may develop permanent damage in the coronary arteries in the form of aneurysms.

It is suspected that an infectious agent may be the trigger, but the possible causative agent has not been identified yet.

This study is part of a multicenter national retrospective observational study from 2010 to 2016 and prospective from January 2017, which will aim to know the behavior of the disease and create a predictive high risk coronary score in our setting.

The objective of this paper is to describe the epidemiological, clinical, analytical and microbiological factors of patients diagnosed with KD in the HGUCS among the last 7 years.

First, a bibliographic search on the subject has been carried out through electronic databases (Medline, UpToDate, TripDataBase, epistemonikos, Cochrane, etc).

This TFG design is a retrospective observational study that collects the epidemiological, clinical, analytical and microbiological factors of KD in children younger than 14 years. Ten patients have been diagnosed in 7 years so the incidence is much lower compared to other geographic areas. It has also been seen that a greater proportion of patients with incomplete form comparing with data on previous reports.

The diagnosis of KD is based on clinical criteria. Fulfilling these is required for complete KD diagnosis. Incomplete forms are difficult to diagnose because disease may progress and the patient might present clinical features progressively. In this terms the fever in the incomplete KD may take longer because therapy might be delayed. In the present study, although 4 days later than complete forms, incomplete ones received early treatment within the 10 days since the onset of fever, what is recommended by the therapeutic guidelines. This fact could justify the low proportion of cardiac complications in our patients.

Analytical parameters of the patients have been analyzed. During the acute phase of the disease, inflammation markers such as CRP and ESR have been analyzed, which are elevated in a very high proportion. It is also useful to analyze hematological abnormalities such as thrombocytosis, which is elevated in a greater proportion than in other studies and is an

important risk factor in the development of coronary aneurysms, although has been described as a late marker of the disease.

Because of the coronary complications that patients with KD may have, it is necessary to have a close medical monitoring, so complementary tests (ECHO, ECG, analytical) are recommended for at least 6 weeks after the disease is solved. It has been seen that cardiac damage can be developed at a similar rate in both forms, complete and incomplete, and that the only significant risk factor is the timing of initiation of treatment. In our sample, two of them showed coronary and one mild mitral insufficiency, no aneurysms were detected.

In the present study 60% of the patients were 5 years old, a median age slightly higher than what is reported (85% of the patients are diagnosed between 6 months and 5 years of age).

In terms of treatment, high-dose intravenous immunoglobulin (IVIG) reduces the risk of coronary artery damage by a still unknown mechanism. All of our patients were treated with a dose of IGIV (2g/kg) without need for a second dose and AAS at high doses (80-100 mg/kg/day). None were treated with glucocorticoids.

Complete and incomplete forms were compared, in this sample patients with complete KD were older. It has also been observed that the duration of fever is 4 days longer in cases of incomplete KD and therefore the days of suspicion, the days to start therapy and the time for CRP to normalize.

In conclusion, a low incidence of KD, a low proportion of complete cases and a low proportion of cardiac complications have been observed.

### 3 Introducción, planteamiento del problema y objetivos

La EK es una vasculitis aguda autolimitada de la infancia que afecta vasos de pequeño y mediano calibre y que actualmente es la causa más común de enfermedad cardíaca adquirida en niños en Japón y Norte América y la segunda causa más frecuente de vasculitis en la infancia, después de la púrpura de Schönlein-Henoch. La morbimortalidad depende de los aneurismas coronarios que se desarrollan en el 20-25% de los pacientes no tratados y de los que desarrollaron aneurismas, un 2% fallece por causas relacionadas directamente con éstos<sup>1,2,3</sup>.

#### 3.1 Epidemiología

Cerca del 85% de los casos ocurre antes de los 5 años de vida, pero su incidencia máxima es de los 13 y 24 meses<sup>4</sup>. La frecuencia es menor en pacientes menores de 3 meses o en mayores de 5 años, pero es mayor el riesgo de aneurismas coronarios en estos dos grupos etarios. No obstante, se ha descrito en la adolescencia<sup>5,6,7</sup>.

La proporción entre varones y mujeres es de 1,5:1. Se ha observado una mayor incidencia en los meses de invierno y primavera apuntando a un probable origen infeccioso<sup>8</sup>.

Aunque de distribución universal, la EK es más prevalente en países asiáticos, especialmente en Japón, donde la incidencia anual se estimó en 1999 entre 75 y 125 casos cada 100.000 en niños menores de 5 años de edad<sup>9</sup> y ha ido aumentando superando los 243 cada 100.000 en 2011 y 264.8 cada 100.000 en el año siguiente en 2012<sup>10</sup>. En cambio, se ha estimado que la incidencia anual en Estados Unidos es de 16.9 por 100.000 y en Reino Unido el 8,1 cada 100.000<sup>11,12</sup>.

En nuestro país falta información acerca de esta entidad en niños ya que no hay estudios que analicen datos suficientes para determinar incidencia de la enfermedad, ni se dispone de una base de datos a nivel estatal que recoja los datos de hospitalización, evolución, tratamiento de estos pacientes.

#### 3.2 Etiología

Se desconoce el origen etiológico y la patogenia de la EK. En la actualidad una de las teorías más aceptadas apunta a una respuesta inflamatoria aberrante a uno o varios agentes patógenos aún por determinar en individuos genéticamente predispuestos<sup>13,14,15,16</sup>.

Se han descrito brotes epidémicos independientemente del país y raza, hallazgo que refuerza la hipótesis de un agente microbiológico ubicuo como agente causal<sup>1</sup>.

### 3.3 Fisopatología

La lesión anatomopatológica consiste en una vasculitis sistémica que afecta inicialmente al endotelio de arterias de mediano calibre, especialmente las coronarias.

Según lo descrito anteriormente, una de las teorías más aceptadas actualmente sugiere que un agente infeccioso inicia una respuesta innata y los antígenos son presentados en los ganglios linfáticos iniciando una respuesta adaptativa que desencadena una inflamación sistémica anómala<sup>Error! Marcador no definido.</sup>.

### 3.4 Manifestaciones clínicas

La clínica de EK se caracteriza por fiebre persistente de al menos 5 días, que es uno de los criterios diagnósticos guía, adenopatías cervical no supuradas y alteraciones en la piel y mucosas tipo edema indurado del dorso de pies, manos, escrotal, congestión conjuntival, eritema de cavidad bucal, labios y palmas de las manos, así como descamación de la piel de las puntas de los dedos. Suele ser un proceso inflamatorio que se resuelve espontáneamente en la mayoría de los pacientes.

Las alteraciones vasculares afectan principalmente a las arterias coronarias, provocando la aparición de aneurismas. En estos casos suelen presentar además otras alteraciones indicativas de pancarditis como derrame pericárdico, miocarditis, incompetencia valvular, alteraciones en el ECG, fallo cardíaco o infarto de miocardio. Pueden verse afectadas también arterias de extremidades (axilar y poplítea), o renales, siendo extraordinaria su afectación en ausencia de afectación coronaria<sup>17</sup>.

### 3.5 Factores de riesgo asociados a aneurisma coronario<sup>18,19</sup>

- Varón < 1 año
- Fiebre >16 días o que recurre tras 2 días afebril
- Anemia, hipoalbuminemia, leucocitosis > 30000/mm<sup>3</sup>, trombocitosis elevada, VSG >100mm/h o elevación >30 días
- Cardiomegalia, arritmias, aneurismas a otros niveles (axilar, poplíteo, etc)
- Resistencia a tratamiento con inmunoglobulinas

### 3.6 Abordaje terapéutico

A pesar de no conocerse el mecanismo de acción exacto por el cual se produce la EK, existe un tratamiento eficaz en la mayoría de los casos<sup>20</sup>. El tratamiento con aspirina e inmunoglobulinas intravenosas a altas dosis forman parte de las recomendaciones actuales, ya que con dicho tratamiento se ha observado una reducción en el riesgo de desarrollar

aneurismas coronarios que va desde un 20-25% a inferior al 5% si se administra el tratamiento en los primeros 10 días de la enfermedad<sup>21</sup>.

El ácido acetilsalicílico (AAS) a altas dosis (80-100 mg/kg/día) se usa en la fase aguda como antiinflamatorio<sup>22</sup>. Tras 48-72h de la resolución de la fiebre se puede reducir la dosis de AAS a dosis antiagregantes (3-5mg/kg/día)<sup>23</sup>. El tratamiento con IGIV se debe administrar de manera temprana, a poder ser en los primeros 10 días de la enfermedad. La dosis recomendada es de 2 gr/kg<sup>24</sup>. En aquellos pacientes con fiebre persistente o reaparición de la fiebre 36h después del tratamiento con IGIV se deberá administrar una segunda dosis<sup>24,25</sup>.

En aquellos pacientes que no han respondido a lo anterior la alternativa más aceptada es administrar pulsos de metilprednisolona (30mg/kg durante 1-3 días) o prednisona oral (1mg/kg/día)<sup>22,26</sup>.

### 3.7 Justificación

Como puede entreverse a lo largo del texto los datos acerca de esta entidad en población de nuestro entorno son prácticamente inexistentes. La mayoría de los estudios y scores que existe sobre esta patología (KOBAYASHI, EGAMI o SANO) se han desarrollado en poblaciones con alta incidencia de la enfermedad como la asiática y cuando se aplica al modelo en Europa o en Norte América los resultados parecen no ser válidos. En este contexto, uno de los objetivos del estudio multicéntrico en el que participa el Hospital General Universitario de Castellón (HGUCS) es la creación de una base de datos nacional que pueda recoger de manera retrospectiva y prospectiva los pacientes menores de 14 años que han padecido la EK con el objetivo de conocer el comportamiento de la enfermedad e intentar elaborar el diseño de una guía de práctica clínica que recoja las recomendaciones necesarias para el abordaje consensuado de la EK en nuestro medio y, de forma secundaria, el diseñar un modelo predictivo que identifique los pacientes de alto riesgo de desarrollo de resistencia al tratamiento con IVIG y por ende, al desarrollo de aneurismas coronarios, y que quizás, podrían beneficiarse de un tratamiento corticoideo precoz.

### 3.8 Objetivos TFG

Describir los factores epidemiológicos, clínicos, analíticos y microbiológicos de los pacientes diagnosticados de EK en el HGUCS en los últimos 7 años.

Analizar los factores clínicos en los casos de mala evolución que puedan estar relacionados con la aparición de aneurismas coronarios y complicaciones cardiacas en los pacientes del departamento de Castellón.

## 4 Material y métodos

### 4.1 Tipo de estudio en el que se engloba el TFG

Este estudio forma parte de un estudio multicéntrico de ámbito nacional observacional retrospectivo de 2010 a 2016 y prospectivo a partir de enero de 2017. Los centros participantes, públicos o privados, incluirán todos los pacientes con diagnóstico de EK a partir del año 2010. Todas las variables de estudio se recogerán en una base de datos online, diseñada al efecto y que se alojará en una web institucional para su posterior análisis, con el objetivo de crear un score predictivo de alto riesgo de desarrollo de aneurismas coronarios en nuestro medio.

### 4.2 Diseño del TFG

Estudio observacional retrospectivo que recoge los factores epidemiológicos, clínicos, analíticos y microbiológicos de la EK en el HGUCS.

### 4.3 Búsqueda bibliográfica

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica sobre el tema utilizando la siguiente estrategia:

- Se realizaron búsquedas de publicaciones que describieran la epidemiología, etiología, fisiopatología, clínica y utilización de la inmunoglobulina intravenosa para el tratamiento de la enfermedad de Kawasaki en niños. No hubo restricciones de idioma en la estrategia de búsqueda.
- Se hicieron búsquedas en el Registro de Ensayos Controlados del Grupo Cochrane de Enfermedades Vasculares Periféricas (Cochrane Peripheral Vascular Diseases Group Specialised Register of controlled trials).
- Se hicieron búsquedas en las siguientes bases de datos electrónicas:
  - Medline
  - UptoDate
  - Metabuscadores (TripDataBase, Epistemonikos)
  - National Guideline Clearinghouse
  - International Guideline Library
- Palabras clave para la búsqueda cochrane: enfermedad kawaski, síndrome mucocutáneo linfonodular, prevención secundaria, enfermedad coronaria, ensayo clínico, aneurismas coronarios, inmunoglobulina intravenosa.

- MeSH Terms (Medline): Kawasaki disease, Aspartate Aminotransferases/blood, C-Reactive Protein/analysis, Child, Coronary Artery Disease/prevention & control, Immunoglobulins, Intravenous/therapeutic use, Mucocutaneous Lymph Node Syndrome/blood, Mucocutaneous Lymph Node Syndrome/drug therapy, Mucocutaneous Lymph Node Syndrome/immunology, Multivariate Analysis, Retrospective Studies, Immunoglobulins, Intravenous, Immunoglobulins/therapeutic use, Anti-Inflammatory Agents/therapeutic use, Aspirin/therapeutic use, Coronary Artery Disease/prevention & control, Coronary Vessel Anomalies/prevention & control

#### 4.4 Población

Todos los niños menores de 14 años que cumplan los criterios para la EK completa o incompleta.

#### 4.5 Criterios de inclusión

Aquellos pacientes menores de 14 años que cumplan los criterios diagnósticos para la EK completa o incompleta, ingresados en el HGUCS entre 2010 y 2016 (ambos incluidos).

#### 4.6 Diagnóstico

No existe un test diagnóstico específico para EK. El diagnóstico se basa en los siguientes criterios clínicos y debe estar apoyado por indicadores inflamatorios en las pruebas de laboratorio<sup>2,19</sup>.

**EK completa:** fiebre de 5 días y al menos 4 criterios de los 5 presentados en la **tabla 1** (se podrá diagnosticar de EK con menos de 4 de los siguientes criterios si se detectan alteraciones coronarias).

**EK incompleta** presentan el mismo riesgo de enfermedad coronaria. Su diagnóstico depende de un alto grado de sospecha en pacientes con alguna manifestación junto con alteraciones analíticas correspondientes a inflamación sistémica (elevación de la proteína C reactiva (PCR), VSG o la presencia de leucocitosis). Hay que tener en cuenta también que las manifestaciones aparecen de manera secuencial por lo que casos incompletos pueden evolucionar a casos completos a medida que avanza la enfermedad.

**Tabla 1. Criterios diagnósticos de la Enfermedad de Kawasaki**

Criterios diagnósticos	
Criterio diagnóstico	Descripción
Fiebre (100%)	Duración $\geq 5$ días $\geq 4$ de los siguientes criterios.
1. Inyección conjuntival (85%)	Bilateral, bulbar, no supurativa.
2. Alteraciones labios y mucosa oral (90%)	Eritema con fisuras en labios; lengua "aframbuesada"; eritema orofaríngeo sin exudados ni ulceraciones.
3. Exantema (80%)	Polimorfo, fluctuante, in vesículas ni costras.
4. Linfadenopatía (70%)	Cervical $\geq 1,5$ cm, a menudo unilateral.
5. Alteraciones en extremidades (70%)	Eritema y edema indurado en palmas y plantas que produce malestar al deambular, que evoluciona a descamación subungueal.
Indicadores inflamatorios	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Aumento PCR.</li> <li>2. Aumento VSG.</li> <li>3. Anemia.</li> <li>4. Disminución albúmina.</li> <li>5. Leucocitos con neutrofilia o leucocituria.</li> <li>6. Aumento ALT.</li> </ol>	
Criterios de EK incompleta	
Fiebre $\geq 5$ días y $\geq 2$ de los criterios clínicos de EK	MÁS
PCR $> 30$ mg/l y/o VSG $> 40$ mm/h	MÁS
$\geq 3$ de las siguientes: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Albúmina <math>&lt; 3</math> gr/dl.</li> <li>2. Anemia según edad del niño.</li> <li>3. Elevación ALT.</li> <li>4. Leucocitosis <math>&gt; 15.000/\text{mm}^3</math> con neutrofilia.</li> <li>5. Orina <math>&gt; 10</math> cel/campo (leucocituria).</li> <li>6. Plaquetas <math>&gt; 450.000/\text{mm}^3</math> después de 7 días.</li> </ol>	

**EK atípica:** menos de 4 criterios con elevación de PCR y/o ecocardiografía positiva en cualquier momento.

Se marcarán los criterios que cumple el paciente: rash, inyección conjuntival bilateral, alteraciones en labios y mucosa oral, linfadenopatía cervical, cambios agudos en extremidades, cambios subagudos en extremidades, irritabilidad, inflamación en cicatriz BCG, fecha comienzo de fiebre  $\geq 38^\circ\text{C}$ , fecha final de fiebre (número de días con fiebre, piuria estéril, aneurismas en vasos periféricos, Shock, pancreatitis, uveítis, síndrome de activación macrofágica, hidrops vesicular, sordera neurosensorial.

#### 4.7 Criterios de exclusión

Ninguno.

## 4.8 Variables de estudio

Todas las variables se ha recogido en una base de datos online (REDCap), los datos de los pacientes son anónimos, y se recogen mediante un código con tres letras que identifique el hospital y un número de orden de los pacientes en cada centro.

Como variable dependiente se analiza si tiene aneurismas o alteraciones cardiacas mediante electrocardiograma y ecocardiograma, en el momento del diagnóstico y se realizan revisiones para ver la evolución del cuadro después del tratamiento. Se considerará que sí que hay alteración si en cualquiera de las siguientes revisiones realizadas en el paciente se detecta patología cardiaca (2-4 semanas, 6-8 semanas, 6 meses, 12 meses, > 12 meses).

Variables independientes:

- Cuantitativas (edad, duración de la fiebre, anemia, finalización, normalización de la proteína c reactiva).
- Cualitativas (EK completa e incompleta, sexo, exantema polimorfo, inyección conjuntival, fisura labial, edema manos y pies, adenopatías, aneurismas coronarios, PCR> 30, VSG>40, PCT>1, trombocitosis, tratamiento (IGIV 2gr/kg, sin necesidad de dosis de rescate, AAS 80-100mg/kg, no glucocorticoides), aislamiento microbiológico, fecha de primera consulta, fecha de sospecha, fecha de ingreso, antecedentes familiares, viajes en el último mes, radiografía de tórax, hemocultivo, urocultivo, antecedentes de infecciones previas en las 4 semanas anteriores al cuadro).

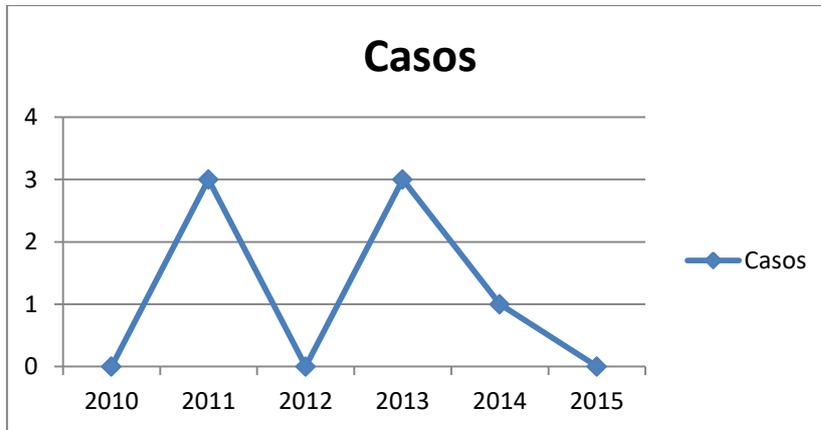
## 4.9 Métodos estadísticos

Los resultados de las variables cuantitativas se expresarán por su media e intervalo de confianza (IC) 95% si siguen una distribución normal. Para las variables cualitativas, los resultados se expresarán por sus frecuencias y porcentajes. Aquellas variables numéricas con distribución no normal, se mostrarán mediante su mediana y rango intercuartílico (IQR) (percentil 25 - percentil 75). El análisis de normalidad se estudiará con la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

En la comparación de las medias de 2 grupos, se utilizarán pruebas paramétricas (t de Student) o pruebas no paramétricas (U de Mann-Witney) utilizando las más adecuadas en cada caso en función de la normalidad de los datos y del número total de casos en cada grupo. La asociación entre variables cualitativas, se estudiará mediante la prueba ji-cuadrado de Pearson o exacta de Fisher. Se consideran como estadísticamente significativos aquellos resultados con una  $p < 0,05$ . Los datos se analizarán con el Programa SPSS Statistics versión 22.

## 5 Resultados

Desde el 2010 y hasta diciembre 2016 se diagnosticaron en el centro 10 casos. La distribución de los casos por años se muestra en el **Gráfico 1**:



**Gráfico 1. Casos por año**

La distribución de casos es similar según estaciones excepto en otoño donde no se detectó ningún caso.

Tabla 2 se muestra la descripción de las características que se han estudiado en estos pacientes. Cabe destacar que solo el 40% de los casos son completos. El 30% de los pacientes presentaron complicaciones cardíacas: uno de los pacientes presentó alteración valvular (insuficiencia mitral de grado leve) y dos presentaron ectasia de la coronaria izquierda.

Ocho de nuestros casos se relacionaron con infecciones víricas (VEB o inespecíficas)

La distribución de casos es similar según estaciones excepto en otoño donde no se detectó ningún caso.

**Tabla 2. Descripción de las variables cualitativas**

Variables cualitativas		Nº	%
Tipo	Completo	4	40
	Incompleto	6	60
Sexo	Varón	6	60
	Mujer	4	40
Etnia	Europa sur	9	90
	Europa este	1	10
Antecedentes familiares		1	11
Aislamiento microbiológico	VEB <sup>1</sup>	3	30
	VEB + CMV <sup>2</sup>	1	10
	Mononucleosis	1	10
	Viriasis	3	30
Rx tórax	Alterada	0	0
	Normal	7	70

<sup>1</sup> VEB: virus de Ebstein Bar

<sup>2</sup> CMV: citomegalovirus

Variables cualitativas		Nº	%
Hemocultivo	Si (S. epidermidis)	2	25
	Estéril	6	75
Urocultivo	Si (E. coli)	1	14,3
	Estéril	6	85,7
Estación de presentación	Invierno	3	30
	Primavera	4	40
	Verano	3	30
	Otoño	0	0
Exantema		5	62,5
Inyección conjuntival		9	90
Fisura labial		5	50
Edema		4	40
Adenopatías	No	2	20
	Si (múltiples)	3	30
	Si (<1,5cm)	3	30
	Si (>1,5cm)	2	20
PCR>30		3	30
VSG>40		6	66,7
Trombocitosis		8	80
Anomalías ECO		3	30
Anomalías ECO seguimiento		3	30
Anomalías ECG		0	0
Anomalías ECG seguimiento		0	0

Se realizan las pruebas de normalidad de las variables cuantitativas y todas tienen una distribución normal

La media de cifras de hemoglobina se sitúa en 10,9g/dL, IC95% (10,4 – 11,3). Sólo se tardó 5 días en sospechar el diagnóstico.

**Tabla 3. Descripción de las variables cuantitativas**

	Mediana	Intercuartil
Edad	7 años	5-9
Duración de la fiebre	9,5 días	7-12
Normalización PCR	13 días	10-15
Días hasta sospecha de EK	5,5 días	3,5- 7,5

Todos los pacientes del estudio fueron tratados con una dosis de IGIV (2g/kg), sin necesidad de una segunda dosis y AAS a altas dosis (80-100 mg/kg/día). Ninguno se trató con glucocorticoides.

El análisis de datos no mostró diferencias significativas en las variables respecto al sexo. Se buscaron diferencias de presentación, evolución y relación con las complicaciones del tipo de enfermedad sea la enfermedad de Kawasaki completa e incompleta. No se observaron diferencias respecto a las variables cualitativas, tampoco con edad, ni con las complicaciones.

Sí que las hubo con duración de la fiebre, normalización de la PCR y días hasta sospecha en el sentido de que la duración de la fiebre es 4 días mayor y la sospecha diagnóstica es 4 días mayor en el incompleto, como se muestra en la **Tabla 4**.

**Tabla 4. Diferencia de medias**

	Tipo	N	Media	Diferencia de medias	Intervalo de confianza 95%	p
Edad	Incompleto	5	4,20	-3,550	-7,684 - 0,584	0,082
	Completo	4	7,75			
Duración de la fiebre	Incompleto	5	10,80	4,050	0,682 - 7,418	0,025
	Completo	4	6,75			
Anemia	Incompleto	5	10,680	-,1700	-,9512 - ,6112	0,623
	Completo	4	10,850			
Normalización PCR	Incompleto	5	15,40	4,400	0,195 - 8,605	0,043
	Completo	4	11,00			
Días de sospecha hasta diagnóstico	Incompleto	5	7,60	4,350	0,286 - 8,414	0,039
	Completo	4	3,25			

## 6 Discusión

El número de pacientes diagnosticados de EK en la provincia de Castellón en 7 años ha sido de 10 casos. De este estudio no se puede obtener la incidencia de la enfermedad en nuestro medio ya que desconocemos si en el hospital privado que comparte el área de influencia del HGUCS se ha podido atender algún caso de EK. Teniendo en cuenta esto y todas las limitaciones de infravaloración de este dato, podríamos decir que la incidencia de esta enfermedad ha sido aproximadamente de 1-2 casos cada 100.000 niños al año. La distribución por años ha sido muy variable. Podemos afirmar que la prevalencia es mucho menor que en Japón y EEUU, que oscila entre 75-125 en Japón y 16,9-9,1 en EEUU<sup>9,11</sup>. En Europa se han descrito incidencias incluso menores que oscilan entre 4,9–15,2 cada 100.000 según países<sup>27,28</sup>. Un estudio reciente en Cataluña muestra una incidencia de 3,5-8 cada 100.000<sup>29</sup> y en UK se describe del 8,1 cada 100.000<sup>12</sup>. La variabilidad de incidencias podría explicarse por varios motivos: susceptibilidad genética en la población de estudio a un agente infeccioso determinado sin identificar que afecte más a dichas poblaciones, o diferencias en la percepción o diagnóstico de la enfermedad por parte de los clínicos (pediatras en atención primaria, en salas de urgencias de hospitales pediátricos...). Será interesante esperar a los resultados del estudio multicéntrico en el que se engloba este TFG para conocer la incidencia real de la EK a nivel estatal.

Como hemos visto el diagnóstico de EK se basa en los criterios clínicos. Se diagnostica EK completa si se cumplen todos los criterios e incompleta si no están todos presentes y los diagnósticos alternativos han sido excluidos<sup>30</sup>. Debido a esto puede haber un retraso en el diagnóstico y tratamiento<sup>31,32</sup> y tal demora es un factor de riesgo para el desarrollo de lesiones coronarias<sup>33,34</sup>. En las revisiones sobre el tema se ha visto una mayor proporción de EK

completa (65%-80%) en comparación a la EK incompleta y a la EK atípica.<sup>35</sup> En cambio en nuestro estudio solo un 40% de los pacientes presentan EK completa. Habrá que esperar al estudio multicéntrico para ver si esta proporción se mantiene en toda la muestra o es algo debido a bajo número de casos analizado en este estudio.

En cuanto al sexo la proporción a favor de los varones es de 1,5:1 similar a todos los estudios revisados<sup>4</sup>.

A pesar de décadas de investigación, la etiología de la EK sigue siendo una incógnita. Se han publicado numerosos estudios que abordan la etiopatogenia de esta enfermedad, pero no muestran resultados significativos en cuanto a virus como agentes causantes de EK<sup>13</sup>. Además, estos virus también pueden detectarse en la EK como coinfección<sup>36</sup> y hay que tener en cuenta que podrían actuar como desencadenantes de una respuesta inflamatoria que puede acabar en una EK por lo que el aislamiento de estos gérmenes no tiene que retrasar el tratamiento de la enfermedad. En nuestros pacientes se han descrito infecciones víricas inespecíficas y en 4 de los casos se ha aislado VEB. Recientes estudios muestran que en muchas ocasiones el aislamiento de este virus puede hacer que no pensemos en el diagnóstico de EK, infradiagnosticando dicha enfermedad<sup>37,38</sup>.

En algunos estudios se ha observado una mayor incidencia en los meses de invierno y primavera. En nuestro estudio la estacionalidad de la patología coincide con la bibliografía citada, pero difiere en cuanto al mes de verano que encontramos los mismos casos que en primavera, no se diagnosticaron casos en otoño<sup>4</sup>. Son necesarias investigaciones más profundas para determinar si estos picos son secundarios a un factor ambiental o a una infección determinada.

Se han encontrado diferencias con otros estudios<sup>3,17</sup> en cuanto a la sintomatología de los criterios clínicos, en nuestra serie presentan menor proporción de casos de exantema (62% vs 80%), alteraciones en labios y mucosa oral (50% vs 90%) y las alteraciones en las extremidades (40% vs 70%). En el resto de los criterios los resultados son similares a los criterios diagnósticos definidos. Esto puede ser debido a que en nuestra serie el diagnóstico de EK incompletas es más frecuente y los síntomas pueden no aparecer o no haber aparecido aún, ya que como hemos visto pueden aparecer de forma gradual.

Entre los criterios diagnósticos antes mencionados las adenopatías cervicales son la menos frecuente y está presente en aproximadamente el 50% a 75% de estos pacientes.<sup>39</sup> Los resultados de nuestro estudio no difieren en cuanto a la presentación de adenopatías. En cuanto a las adenopatías es difícil el diagnóstico, ya que un gran número de niños presentan adenopatías reactivas sin ninguna importancia patológica.

En cuanto a los marcadores analíticos de inflamación pueden estar aumentados, en las guías americanas establecen como puntos de corte PCR > 30 y VSG > 40<sup>35</sup>. En un 30% de los pacientes se ha objetivado un aumento de la PCR y casi un 60% de VSG. Es importante poder disponer de la VSG en los laboratorios de urgencias como una herramienta más del diagnóstico, en combinación con la PCR y el resto de parámetros clínicos y de laboratorio, sobre todo en los casos de EK incompleta o atípica, para poder establecer un diagnóstico y un plan de tratamiento. En recientes estudios se ha visto que la procalcitonina (PCT) es un buen indicador de inflamación de esta enfermedad. La PCT es un péptido precursor de calcitonina, cuyos niveles aumentan en respuesta a un estado inflamatorio, están asociados a presencia de infección bacteriana<sup>40</sup>. También se ha comparado en la fase aguda de la enfermedad el aumento de PCT en EK completa e incompleta, elevándose más en la completa, por lo que por sí sola no sería un buen marcador en los casos de EK incompletos<sup>41,42</sup>. Otro marcador útil en la EK sería el NT-proBNP, que puede ser utilizado como una buena herramienta de diagnóstico, ya que tiene alto valor en cuanto a la identificación de EK en pacientes con enfermedad febril indiferenciada prolongada<sup>43</sup>. En nuestro estudio no se han contemplaron estos dos últimos marcadores, sería interesante incluirlos en futuros estudios.

Los pacientes con EK tienen una serie de anomalías hematológicas comunes, incluyendo leucocitosis y trombocitosis. La trombocitosis suele aparecer en un 40% de los pacientes durante la fase tardía de la enfermedad, mientras que la trombocitopenia se observa raramente en la fase aguda. La trombocitosis se ha considerado un factor de riesgo para el desarrollo de aneurismas coronarios<sup>44,45</sup>. En nuestros pacientes se ha visto una trombocitosis > 450.000/mm<sup>3</sup> en un 80% de los casos.

Los aneurismas de la arteria coronaria evolucionan dinámicamente con el tiempo, alcanzando generalmente una dimensión máxima 6 semanas después de la enfermedad comienzo. Un ecocardiograma basal normal en la primera semana de enfermedad no excluye la posibilidad de desarrollo de aneurismas coronarios; así, la ecocardiografía debe repetirse de 1 a 2 semanas y 4 a 6 semanas después del tratamiento<sup>45</sup>. Se desarrollan con una tasa similar en ambas formas completas e incompletas de EK y el único factor de riesgo significativo es el momento del inicio del tratamiento<sup>18,19</sup>. En niños pequeños con fiebre de causa desconocida que dura más de 5 días, la ecocardiografía estaría justificada.

A pesar de la tendencia a la regresión de los aneurismas coronarios, pueden ocurrir complicaciones tardías.<sup>46</sup> En nuestro estudio hubo 3 pacientes con alteraciones cardiacas (30%), comparándolo con otros estudios donde un 25% de los niños no tratados tienen daño coronario<sup>47</sup>, nuestra muestra no se diferencia mucho al resto. En nuestra muestra dos de ellos eran alteraciones coronarias y uno era insuficiencia mitral de grado leve, no llegando a

desarrollarse en ningún caso aneurismas. No hubo casos de insuficiencia valvular aórtica ni pacientes con depresión de la función ventricular, similar a lo referido por otros autores<sup>48</sup>. Esto podría deberse a que nuestros pacientes fueron diagnosticados y tratados de una forma muy precoz. En nuestra muestra no hay diferencias en cuanto a las complicaciones entre los casos de EK completa e incompleta<sup>35</sup>.

En cuanto a la edad un 85% de los pacientes con EK son menores de 5 años<sup>3</sup>, esta temprana edad de inicio sugiere que la susceptibilidad a la enfermedad puede estar vinculada a la maduración del sistema inmune, no obstante la enfermedad puede ocurrir en la adolescencia. En cuanto a nuestros pacientes vimos que 60% de ellos se diagnosticaron más tarde de los 5 años (5 - 9 años). Podría deberse a que en nuestro medio hay un factor extrínseco que justificaría la aparición tardía de la enfermedad, y que también podría explicar la baja incidencia.

La duración de la fiebre ha sido entre 9-10 días desde el inicio del cuadro y sobre los 6 días desde que se diagnostica de EK. Los días que han transcurrido desde el inicio del cuadro al diagnóstico han sido de 5-6 días, momento en el que se inicia el tratamiento. Pensamos que la sospecha diagnóstica ha sido bastante precoz, así como la instauración del tratamiento. Si no se trata tempranamente con una dosis alta de inmunoglobulina intravenosa, 1 de cada 5 niños desarrolla aneurismas coronarios. Este riesgo se reduce 5 veces si la IGIV se administra dentro de los 10 días posteriores a la aparición de la fiebre<sup>17</sup>. Todos nuestros pacientes se trataron antes de los 10 días de la aparición de la fiebre. Probablemente, esto explique la baja incidencia de complicaciones coronarias de nuestros pacientes. No obstante, la administración de IGIV de forma sistémica y poco razonable, no estaría justificada porque es un agente biológico no exento de efectos secundarios. Ninguno de nuestros pacientes presentó efectos secundarios.

La dosis alta de IGIV más el tratamiento con AAS es eficaz en la prevención de complicaciones de las arterias coronarias en la EK aguda. Sin embargo, la indicación para el tratamiento con IGIV y la dosis óptima sigue siendo controvertida. La mayoría de los estudios muestran que las tasas incidencia de complicaciones coronarias en los pacientes tratados con dosis de 2 g/Kg fue significativamente menor que los pacientes tratados a dosis más bajas. También fue menor la duración de la fiebre y la normalización de la PCR<sup>49</sup>. Todos los pacientes de nuestro estudio se trataron con la misma pauta de IGIV (2g/Kg) y AAS (80-100mg/Kg/día). No hemos tenido pacientes refractarios al tratamiento<sup>26</sup>, por lo que no ha sido necesaria la administración de una segunda dosis de IGIV, ni de metilprednisona.

Al comparar las diferentes características de completo e incompleto encontramos que en los pacientes con EK completa tienen una tendencia a diagnosticarse con mayor edad, más de tres años de diferencia comparándolos con los pacientes con EK incompleta. No muestra diferencias significativas pero quizás con una muestra mayor sí que las habría. En cuanto a la duración de la fiebre vemos una duración mayor en los casos de EK incompleta, de 4 días. Todo lo contrario que la normalización de la PCR, que tardará 4 días más en normalizarse en EK incompleta. Los días de sospecha y por lo tanto de inicio de tratamiento son mayores en los casos incompletos, 7 días hasta la sospecha en EK incompleta, frente a 3 en EK completa. En varios estudios se ha visto que la única variable que influye, y por lo tanto hay que tener en cuenta en cuanto al riesgo de aneurismas coronarios, es el inicio precoz del tratamiento (< 10 días)<sup>49,50</sup>.

## 7 Conclusiones

En 7 años se han diagnosticado 10 niños, esto es una baja incidencia comparada con otras zonas geográficas. En nuestro ámbito a diferencia de otras zonas es mucho más alta la proporción de incompletos que de completos. Esto hay que tenerlo en cuenta porque en los casos de EK incompleta se tardará más en sospecharlo y por lo tanto en tratarlo. En nuestra muestra podemos afirmar que el tratamiento ha sido muy precoz, no llegando a superar los 10 días desde el comienzo de la fiebre, que es lo que nos recomiendan las guías terapéuticas. La sospecha del diagnóstico es muy precoz, así como la introducción del tratamiento, esto puede justificar la baja proporción de complicaciones cardíacas. Un alto índice de sospecha, un protocolo de actuación claro y específico en este contexto y un abordaje multidisciplinar del niño con EK es fundamental para prevenir que una población no despreciable de niños, previamente sanos, tengan cardiopatía adquirida en la edad adulta.

## 8 Agradecimientos

Querría expresar mi reconocimiento y agradecimiento a todas aquellas personas que, gracias a su colaboración, han contribuido a la realización de este Trabajo Fin de Grado, sobre todo mi más sincero agradecimiento a la Dra. Marta Dapena, tutora de este proyecto, por su consejo, ayuda y dedicación durante el desarrollo de este trabajo.

También me gustaría agradecer a mis padres y a Juan Adell que me han apoyado durante todos estos años de momentos de sufrimiento, lloros, preocupaciones y como no, alegrías.

Por último, agradecerles a todos los grandísimos amigos que he encontrado por el camino de esta magnífica experiencia.

## 9 Bibliografia citada

---

- <sup>1</sup> Kliegman RM, Stanton B, Geme JSt, MD, Schor NF, MD, PhD. Nelson Textbook of Pediatrics. Kawasaki disease E. 20th ed. Elsevier/Saunders, c2015
- <sup>2</sup> Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ, et al. EULAR/PReS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(7):936–41.
- <sup>3</sup> Dajani AS, Taubert KA, Gerber MA, et al. Diagnosis and therapy of Kawasaki disease in children. *Circulation*. 1993;87:1776-1780.
- <sup>4</sup> Kawasaki T. Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children [in Japanese]. *Arerugi*. 1967;16:178-222.
- <sup>5</sup> Garrido-García LM, López-Amézquita M, Villaverde-Rosas R. Kawasaki disease in a healthcare provider: an adult case in a paediatric resident. *Cardiol Young*. 2016 Jun;26(5):976-8.
- <sup>6</sup> Milgrom H, Palmer EL, Slovin SF, Morens DM, Freedman SD, Vaughan JH. Kawasaki disease in healthy young adult. *Ann Intern Med*. 1980 Apr;92(4):467-70.
- <sup>7</sup> Sinhabahu VP, Suntharesan J, Wijesekara DS. Kawasaki Shock Syndrome in a 12-Year-Old Girl Mimicking Septic Shock. *Case Rep Infect Dis*. 2016;2016:4949036
- <sup>8</sup> Rodó X, Ballester J, Cayán D, et al. Association of Kawasaki disease with tropospheric wind patterns. *Sci Rep*. 2011;1(152).
- <sup>9</sup> Makino N, Nakamura Y, Yashiro M, et al. Descriptive epidemiology of Kawasaki disease in Japan, 2011-2012: from the results of the 22nd nationwide survey. *J Epidemiol*. 2015;25(3):239–45.
- <sup>10</sup> Sudo D, Nakamura Y. Nationwide surveys show that the incidence of recurrent Kawasaki disease in Japan has hardly changed over the last 30 years. *Acta Paediatr*. 2017 Feb 5.
- <sup>11</sup> Holman RC, Curns AT, Belay ED, et al. Kawasaki syndrome hospitalizations in the United States, 1997 and 2000. *Pediatrics*. 2003;112:495-501.
- <sup>12</sup> Harnden A, Alves B, Sheikh A. Rising incidence of Kawasaki disease in England: analysis of hospital admission data. *BMJ*. 2002;324(7351):1424–5.
- <sup>13</sup> Yim D, Curtis N, Cheung M, Burgner D. Update on Kawasaki disease: Epidemiology, aetiology and pathogenesis. *J Paediatr Child Heal*. 2013;49(9):704–8.
- <sup>14</sup> Meissner HC, Leung DY. Superantigens, conventional antigens and etiology of Kawasaki syndrome. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19:91-94
- <sup>15</sup> Leung DY, Meissner HC, Fulton DR, et al. Toxic shock syndrome toxin-secreting *Staphylococcus aureus* in Kawasaki syndrome. *Lancet*. 1993;342:1385-1388.
- <sup>16</sup> Rowley AH. Kawasaki disease: novel insights into etiology and genetic susceptibility. *Annu Rev Med*. 2011;62:69-77.
- <sup>17</sup> Newburger JW, Takahashi M, Burns JC. Kawasaki Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Apr 12;67(14):1738-49.
- <sup>18</sup> McCrindle BW, Li JS, Minich LL, et al., for the Pediatric Heart Network Investigators. Coronary artery involvement in children with Kawasaki disease: risk factors from analysis of serial normalized measurements. *Circulation* 2007;116:174–9.
- <sup>19</sup> Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, 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;114:1708-1733.
- <sup>20</sup> Davies S, Sutton N, Blackstock S, et al. Predicting IVIG resistance in UK Kawasaki disease. *Arch Dis Child*. 2015;100(4):366–8.
- <sup>21</sup> Gersony WM. The adult after Kawasaki disease the risks for late coronary events. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1921-1923.
- <sup>22</sup> Kobayashi T, Saji T, Otani T, et al. Efficacy of immunoglobulin plus prednisolone for prevention of coronary artery abnormalities in severe Kawasaki disease (RAISE study): A randomised, open-label, blinded-endpoints trial. *Lancet*. 2012;379(9826):1613–20.
- <sup>23</sup> Burns J, Capparelli E, Brown J, Newburger J, Glode M. Intravenous gamma-globulin treatment and retreatment in Kawasaki disease. US/Canadian Kawasaki Syndrome Study Group. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17(12):1144–8.

- <sup>24</sup> Seki M, Kobayashi T, Kobayashi T, et al. External validation of a risk score to predict intravenous immunoglobulin resistance in patients with kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30(2):145–7.
- <sup>25</sup> Sundel RP, Burns JC, Baker A, et al. Gamma globulin re-treatment in Kawasaki disease. *J Pediatr.* 1993;123:657-659.
- <sup>26</sup> Inoue Y, Okada Y, Shinohara M, et al. Multicenter prospective randomized trial of corticosteroids in primary therapy for Kawasaki disease: clinical course and coronary artery outcome. *J Pediatr.* 2006;149:336-341.
- <sup>27</sup> Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, Sadakane A, Tsuboi S, Aoyama Y, et al. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan: results of the 2009–2010 nationwide survey. *J Epidemiol.* 2012;22:216–21.
- <sup>28</sup> Singh S, Vignesh P, Burgner D. The epidemiology of Kawasaki disease: a global update. *Arch Dis Child.* 2015;100:1084–8.
- <sup>29</sup> Sánchez-Manubens J, Antón J, Bou R, Iglesias E, Calzada-Hernandez J; Kawasaki Disease in Catalonia Working Group.. Incidence, epidemiology and clinical features of Kawasaki disease in Catalonia, Spain. *Clin Exp Rheumatol.* 2016 May-Jun;34(3 Suppl 97):S139-44.
- <sup>30</sup> Y. Nakamura, M. Yashiro, R. Uehara, I. Oki, M. Watanabe, and H. Yanagawa, “Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan: results from the nationwide survey in 2005-2006,” *Journal of Epidemiology*, vol. 18, no. 4, pp. 167–172, 2008.
- <sup>31</sup> J. Fukushige, N. Takahashi, Y. Ueda, and K. Ueda, “Incidence and clinical features of incomplete Kawasaki disease,” *Acta Paediatrica*, vol. 83, no. 10, pp. 1057–1060, 1994.
- <sup>32</sup> A. Joffe, A. Kabani, and T. Jadavji, “Atypical and complicated Kawasaki disease in infants—do we need criteria?”
- <sup>33</sup> E. D. Belay, R. A. Maddox, R. C. Holman, A. T. Curns, K. Ballah, and L. B. Schonberger, “Kawasaki syndrome and risk factors for coronary artery abnormalities: United States, 1994–2003,” *Pediatric Infectious Disease Journal*, vol. 25, no. 3, pp. 245–249, 2006.
- <sup>34</sup> M. S. Wilder, L. A. Palinkas, A. S. Kao, J. F. Bastian, C. L. Turner, and J. C. Burns, “Delayed diagnosis by physicians contributes to the development of coronary artery aneurysms in children with Kawasaki syndrome,” *Pediatric Infectious Disease Journal*, vol. 26, no. 3, pp. 256–260, 2007.
- <sup>35</sup> Jun HO, Yu JJ, Kang SY, Seo CD, Baek JS, Kim YH, Ko JK. Diagnostic characteristics of supplemental laboratory criteria for incomplete Kawasaki disease in children with complete Kawasaki disease. *Korean J Pediatr.* 2015 Oct;58(10):369-73
- <sup>36</sup> Giray T, Biçer S, Küçük Ö, Çöl D, Yalvaç Z, Gürol Y, Yılmaz G, Saç A, Mogol Y. Four cases with Kawasaki disease and viral infection: aetiology or association. *Infez Med.* 2016 Dec 1;24(4):340-344.
- <sup>37</sup> Katz B, Miller G. Infecciones por el Virus de Epstein-Barr. In: Katz S, Gershon A, Hotez P. *Krugman Enfermedades Infecciosas Pediátricas*. 10ª ed. México: Harcourt España. 1999: 98-115.
- <sup>38</sup> Pavone P, Cocuzza S, Passaniti E, Longo MR, Verrotti A, Serra A, Romano C, Nunnari G, Falsaperla R. Otorrhea in Kawasaki disease diagnosis complicated by an EBV infection: coincidental disease or a true association. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013 Apr;17(7):989-93.
- <sup>39</sup> Kao HT, Huang YC, Lin TY. Kawasaki disease presenting as cervical lymphadenitis or deep neck infection. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001 Apr;124(4):468-70.
- <sup>40</sup> B. Al-Nawas, I. Krammer, and P. M. Shah, “Procalcitonin in diagnosis of severe infections,” *European Journal of Medical Research*, vol. 1, no. 7, pp. 331–333, 1996.
- <sup>41</sup> Seki M, Kobayashi T, Kobayashi T, et al. External validation of a risk score to predict intravenous immunoglobulin resistance in patients with kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30(2):145–7.
- <sup>42</sup> M. W. N. Nijsten, P. Olinga, T. H. The et al., “Procalcitonin behaves as a fast responding acute phase protein in vivo and in vitro,” *Critical Care Medicine*, vol. 28, no. 2, pp. 458–461, 2000.
- <sup>43</sup> Lin KH, Chang SS, Yu CW, Lin SC, Liu SC, Chao HY, Lee MT, Wu JY, Lee CC. Usefulness of natriuretic peptide for the diagnosis of Kawasaki disease: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2015 Apr 14;5(4):e006703.
- <sup>44</sup> Nofech-Mozes Y, Garty BZ. Thrombocytopenia in Kawasaki disease: a risk factor for the development of coronary artery aneurysms. *Pediatr Hematol Oncol* 2003;20:597-601.
- <sup>45</sup> Niwa K, Aotsuka H, Hamada H, Uchishiba M, Terai M, Niimi H. Thrombocytopenia: a risk factor for acute myocardial infarction during the acute phase of Kawasaki disease. *Coron Artery Dis* 1995;6:857-864

---

<sup>46</sup> Berdej-Szczot E, Firek-Pędras M, Szydłowski L, Krzystolik-Ładzińska J, Klimek K, Małecka-Tendera E. Analysis of risk factors and prospective evaluation of cardiovascular complications of Kawasaki disease in children: a single centre study. *Kardiol Pol.* 2013;71(12):1279-86.

<sup>47</sup> Gersony WM. Kawasaki disease: clinical overview. *Cardiol Young* 1991;1:192-5. <http://doi.org/d9p867>

<sup>48</sup> Gidding S, Duffy C, Pajcic S, Berdusis K, Shulman S. Usefulness of echocardiographic evidence of pericardial effusion and mitral regurgitation during the acute stage in predicting development of coronary arterial aneurysms in the late stage of Kawasaki disease. *Am J Cardiol* 1987;60:76-9.

<sup>49</sup> Sato N, Sugimura T, Akagi T, Yamakawa R, Hashino K, Eto G, Iemura M, Ishii M, Kato H. Selective high dose gamma-globulin treatment in Kawasaki disease: assessment of clinical aspects and cost effectiveness. *Pediatr Int.* 1999 Feb;41(1):1-7.

<sup>50</sup> BAL AK, PRASAD D, UMALI PAMINTUAN MA, MAMMEN-PRASAD E, PETROVA A: Timing of Intravenous Immunoglobulin Treatment and Risk of Coronary Artery Abnormalities in Children with Kawasaki Disease. *Pediatr Neonatol* Published Online First: 10 March 2014.