

Enfermedad de Kawasaki en un hospital de tercer nivel

*Kawasaki Disease in a Tertiary Care Hospital*Junior Greco⁽¹⁾, Zoilo Morel Ayala⁽²⁾, Norma Astigarraga⁽¹⁾, Miriam Espínola de Canata⁽³⁾

RESUMEN

Introducción: La Enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis sistémica febril, con predilección por las arterias de pequeño y mediano calibre, que afecta principalmente a niños menores de 5 años. Actualmente es la primera causa de cardiopatía adquirida en la infancia en los países desarrollados. El diagnóstico se realiza por criterios clínicos de fiebre persistente de al menos 5 días de duración y 4 de 5 criterios clínicos: cambios en extremidades, exantema polimorfo, inyección conjuntival no exudativa, cambios en los labios y la mucosa oral y adenopatía cervical >1,5 cm, habitualmente unilateral. También puede presentarse en forma incompleta o atípica. La complicación más frecuente es la dilatación y los aneurismas de las arterias coronarias. **Objetivo:** Determinar las características clínicas, de laboratorios y ecocardiografía, de la EK en pacientes internados en el Servicio de Pediatría del Hospital Central del Instituto de Previsión Social (IPS). **Metodología:** Estudio retrospectivo, transversal y descriptivo: Recuento descriptivo de características observadas en un grupo de pacientes con EK, internados durante el período comprendido entre los años 2007 y 2011, en el Servicio de Pediatría del Hospital Central del IPS, Asunción-Paraguay. **Resultados:** De un total de 10285 pacientes egresados en el Servicio de Pediatría, en el periodo de estudio, se encontraron 29 casos de EK (0,28%). Relación hombre/mujer fue de 21/8 (2,6:1). El 24 % fueron menores a 1 año, 21% entre 1 año y 1 año 11 meses, 45% entre 2 y 5 años, 3% entre 6 y 10 años, y 7% fueron mayores de 10 años. El día de diagnóstico de la enfermedad fue en un 48% de 9 a 11 días, después de iniciada la fiebre, 7% de 12 a 17 días, y el 45% restante fue de 5 a 8 días, con un promedio de días de diagnóstico de 8,9. Quince pacientes (52%) presentaron forma Incompleta, el 41% (12/29) tuvieron presentación clásica y el 7% (2/29) Atípica. Los hallazgos físicos más frecuentes fueron: cambios en extremidades, exantema polimorfo, lesiones orofaríngeas, inyección

ABSTRACT

Introduction: Kawasaki disease (KD) is a systemic febrile vasculitis with a preference for small- and medium-sized arteries and that affects primarily children under age 5 years. It is currently the most common cause of acquired childhood cardiopathy in developed countries. Diagnosis is achieved clinically by the presence of persistent fever of at least 5 days duration and 4 of 5 clinical criteria, including changes in extremities, polymorphous rash, non-exudative conjunctival injection, changes in the lips and oral mucosa, and cervical lymphadenopathy >1.5 cm, usually unilateral. It may also present incompletely or atypically. The most common complication is dilatation and aneurisms of the coronary arteries. **Objective:** To determine the clinical, laboratory, and echocardiograph characteristics of KD in patients hospitalized in the pediatric department of the Central Hospital of the Institute of Social Security (IPS) in Asunción, Paraguay. **Methodology:** We conducted a retrospective, cross-sectional, descriptive study with description of the characteristics observed in a group of patients with KD hospitalized from 2007 to 2011 at the pediatrics department of the IPS. **Results:** Of a total of 10 285 patients discharged from the pediatrics department in that period, 29 had KD (0.28%). The male/female ratio was 21/8 (2.6:1), while 24% were less than 1 year of age, 21% aged 1 year to 1 year 11 months, 45% aged 2 to 5 years, 3% aged 6 to 10 years, and 7% over age 10 years. Day of diagnosis was 9 to 11 days after start of fever in 48%, from 12 to 17 days in 7%, and from 5 to 8 days in the remaining 45%, for an average of 8.9 days. The incomplete form was found in 15 patients (52%), while 12/29 (41%) showed classic presentation and 2/29 (7%) atypical. The most common physical findings were changes in extremities, polymorphous rash, oral and pharyngeal lesions, and conjunctival injection. Echocardiography found 2 normal readings, 22 patients with perivascular brightness, 16 with pericardial effusion, 6 with coronary artery ectasia, and 2 with coronary

1. Cardiología pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital Central del Instituto de Previsión Social. Asunción, Paraguay.

2. Reumatología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital Central del Instituto de Previsión Social. Asunción, Paraguay.

3. Docencia, Servicio de Pediatría, Hospital Central del Instituto de Previsión Social. Asunción, Paraguay.

Correspondencia: Dr. Zoilo Morel Ayala. E-mail: zoiloma@hotmail.com

Recibido: 02/05/2014; Aceptado: 09/09/2014.

conjuntival. Ecocardiograma: 2 casos normales, 22 pacientes con Hiperrefringencia en coronarias, 16 con derrame pericárdico, 6 con ectasia coronaria y 2 con aneurisma de las coronarias. El 83% (24/29) respondieron a la primera dosis de Inmunoglobulina Intravenosa (IGIV); el 17% (5/29) fue refractario y recibieron una segunda dosis de IGIV y Metilprednisolona. **Conclusiones:** Siendo una patología autolimitada, es importante tener muy en cuenta la posibilidad de una EK incompleta o atípica, a fin de evitar la complicación más frecuente y temible: el aneurisma coronario.

Palabras clave: Enfermedad de Kawasaki, incompleto, atípico, aneurisma, Inmunoglobulina intravenosa, corticoides.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis sistémica febril, con predilección por las arterias de pequeño y mediano calibre, que afecta principalmente a niños menores de 5 años. Es actualmente la primera causa de cardiopatía adquirida en la infancia en los países desarrollados, lo que la convierte en una enfermedad de suma trascendencia. El diagnóstico se realiza por fiebre persistente de al menos 5 días de duración y 4 de 5 criterios clínicos: cambios en extremidades, exantemas polimorfos, inyección conjuntival no exudativa, cambios en los labios y la mucosa oral y adenopatías > 1,5 cm, habitualmente unilateral. La complicación más frecuente es la dilatación y los aneurismas de las arterias coronarias, la cual ocurre en el 20-25% de los niños no tratados^(1,3) (**Tabla 1**).

La American Heart Association y la American Academy of Pediatrics, definen la EK "Atípica" en un niño con fiebre alta y síntomas y signos que no están incluidos en los criterios clínicos principales de EK, como abdomen agudo doloroso, síntomas respiratorios o gastrointestinales^(4,5).

Por el contrario, el término de EK "Incompleta" se refiere a los pacientes que carecen de los criterios clínicos completos de la enfermedad, al cumplir con menos de los cuatro criterios clásicos, y sí presentar alteraciones en arteria coronaria por ecocardiografía sugerente de EK⁽⁶⁾.

Existen varias patologías exantemáticas que se asemejan a la enfermedad de Kawasaki. Burns y

aneurysms. Response to the first dose of intravenous immunoglobulin occurred in 83% (24/29), while 17% (5/29) were refractory and received a second dose as well as methylprednisolone. **Conclusions:** As KD is a self-limiting disease, it is important to keep the possibility of incomplete or atypical manifestation in mind to avoid the most common and severe complication, coronary aneurysms.

Keywords: Kawasaki disease, aneurysm, atypical, incomplete, intravenous immunoglobulin, corticosteroids.

cols. demostraron que las enfermedades infecciosas, en particular el sarampión y la infección por estreptococo beta-hemolítico del grupo A, imitan la EK, además de adenovirus, virus de Epstein-Barr, influenza A, *S. aureus*, leptospirosis, artritis idiopática juvenil sistémica y reacciones medicamentosas^(1,3,5).

El tratamiento en la fase aguda se realiza con Inmunoglobulina Intravenosa (IGIV) y ácido acetil-salicílico (AAS)^(1,7). Se considera "el fracaso terapéutico" de la IGIV como la persistencia de la fiebre y de los reactantes elevados ≥ 36 h después de la infusión. Alrededor del 10% de los enfermos no responden clínica ni analíticamente a la primera dosis y en estos casos se aconseja repetir una segunda dosis de IGIV a 1-2 g/kg. Si después persiste la fiebre o la elevación de los reactantes, no hay un acuerdo en la conducta a seguir. Algunos autores aconsejan administrar una tercera dosis de gammaglobulina, mientras que otros recomiendan tratamiento con corticoides o anti-Factor de Necrosis Tumoral (FNT) como infliximab^(1,8).

La investigación realizada para el presente trabajo enfoca los criterios de diagnóstico clínicos y las variedades de presentación de la Enfermedad de Kawasaki en pacientes internados en el Servicio de Pediatría del Hospital Central del Instituto de Previsión Social (IPS) en los años de estudio del 2007 al 2011.

Tabla 1. Criterios diagnósticos de la enfermedad de Kawasaki.

(Academia Americana de Pediatría, 2004).
* Fiebre persistente de al menos 5 días de duración †
* Presencia de al menos 4 de los criterios principales ‡
1. Inyección conjuntival bilateral bulbar sin exudados.
2. Cambios en labios y en la cavidad oral: eritema, labios fisurados, lengua aframbuesada, enantema.
3. Exantema polimorfo.
4. Cambios en las extremidades:
- agudos: eritema de palmas y plantas; edema de pies y manos.
- subagudos: descamación periungueal de dedos de las manos y pies en las 2da y 3ra semanas.
5. Linfadenopatía cervical (> 1.5 cm de diámetro) generalmente unilateral.
* Exclusión de otras enfermedades con hallazgos similares.
† Se podrá realizar el diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki (equivalente a la definición clásica), en presencia de 4 o más criterios principales, en el 4to día de fiebre. Los clínicos experimentados que hayan tratado muchos casos de Enfermedad de Kawasaki previamente, podrán realizar el diagnóstico antes del 4to día de fiebre.
‡ Se podrá realizar el diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki, en presencia de fiebre ≥ 5 días y < 4 criterios clínicos, cuando se detecten alteraciones coronarias en la ecografía bidimensional o en la angiografía coronaria.

Fuente: 1. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, Shulman ST, Bolger AF, Ferrieri P, Baltimore RS, Wilson WR, Baddour LM, Levison ME, Pallasch TJ, Falace DA, Taubert KA. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professional from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in Young, American Heart Association. *Pediatrics*. 2004;114:1708-33⁽¹⁾.

OBJETIVOS

Determinar las variedades de presentaciones clínicas, las características epidemiológicas, de laboratorio y ecocardiografía, de la Enfermedad de Kawasaki en pacientes hospitalizados en el Servicio de Pediatría del Hospital Central del IPS.

METODOLOGÍA

Estudio retrospectivo, transversal, y descriptivo, de características observadas en un grupo de pacientes con Enfermedad de Kawasaki, internados durante el período comprendido entre los años 2007 y 2011, en el Servicio de Pediatría del Hospital Central del IPS, Asunción-Paraguay.

La información extraída de la historia clínica incluyó datos demográficos, síntomas clínicos, resultados de laboratorio, resultados de ecocardiograma. El tiempo de evolución entre el inicio de la fiebre y el diagnóstico. La presencia o ausencia de anomalías en las arterias coronarias (aneurismas, dilatación, o ectasia). El primer día de la fiebre fue

definido como día 1 de enfermedad. El tratamiento recibido hasta el alta. El análisis estadístico se realizó con el programa Epi-Info.

RESULTADOS

En esta investigación se encontró una prevalencia de Enfermedad de Kawasaki de 0,28% (29 casos), de un total de 10285 pacientes egresados en el Servicio de Pediatría, en el periodo de estudio. Un 72% (21/29) de los pacientes fueron del sexo masculino y 28% (8/29) del sexo femenino. Siendo la relación 2,6:1 a favor del sexo masculino. En cuanto a la edad de presentación, el 24% fueron menores a 1 año, el 21% entre 1 año y 1 año 11 meses, el 45% se halla en edades comprendidas entre 2 y 5 años, un 3% entre 6 y 10 años, mientras que el 7% fueron mayores de 10 años. Encontramos el 7% de los 29 casos con EK en el año 2007, 17% en el 2008, 24% en el 2009, 14% en el 2010 y un 38% se diagnosticó en el 2011.

El tiempo de evolución de la fiebre, desde su inicio hasta el diagnóstico fue: 45% de 5 a 8 días, 48% de 9 a 11 días, y 7% de 12 a 17 días, con un promedio de días de diagnóstico de 8,9 (*Figura 1*). Quince pacientes (52%) presentaron forma Incompleta, el 41% (12/29) tuvieron presentación clásica y el 7% (2/29) Atípica. En la *figura 2*, se puede observar que 29 (100%) pacientes presentaron Fiebre además de Cambios de extremidades, 25 (86%) Exantema polimorfo, 24 (82%) Lesiones orofaríngeas, 18 (62%) presentaron Inyección Conjuntival y 12 (41%) pacientes Adenopatía cervical. Un paciente presentó Hepatitis y otro paciente Artritis y uveítis anterior, siendo estos casos EK Atípicos (*Tabla 2*).

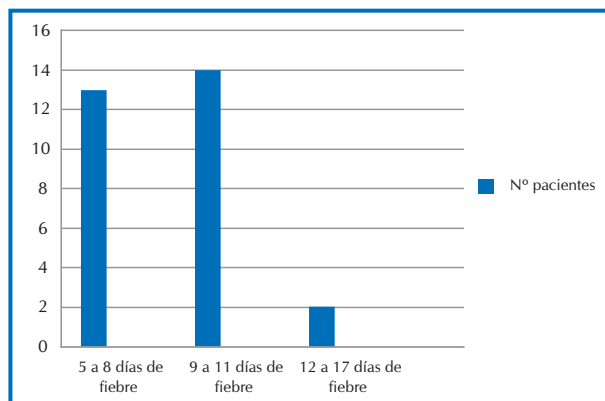


Figura 1. Tiempo de evolución de la fiebre desde su inicio hasta el diagnóstico.

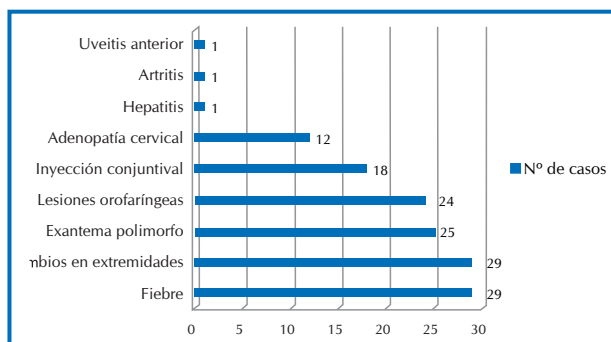


Figura 2. Características presentes al diagnóstico de la Enfermedad de Kawasaki.

Tabla 2. Variedades en la presentación clínica en los diferentes tipos de EK.

Cantidad de casos	E K completo 12	E K incompleto 15	E K atípico 2
Sexo	3 F y 9 M	5 F y 10 M	2 M - 0 F
Edad	Prom. 3 años	Prom. 2,6 años	6 meses y 6 años
Días de Diagnóstico	Prom. 7 días	Prom. 9 días	6 y 11 días
Uso de IGIV	Si	Si	Si
Uso de Esteroides:			
Metilprednisolona	3 pacientes	1 paciente	1 paciente

Los estudios de laboratorios de los pacientes presentaron los siguientes resultados, PCR positivo en 26 (89%) pacientes, Anemia 18 (62%) pacientes, Trombocitosis a 16 (55%) pacientes, Leucocitosis 12 (41%) pacientes y 7 (24%) presentaron VSG acelerada y Piuria Estéril. Los estudios de Ecocardiograma presentaron: 2 (7%) casos normales, 22 (76%) pacientes con Hiperrefringencia en coronarias, 16 (55%) con derrame pericárdico, 6 (20%) con Ectasia Coronaria y 2 (7%) con Aneurismas de las coronarias. Los estudios de Electrocardiografía demostraron alteraciones en 27 (93%) pacientes (taquicardia en todos los casos), en 2 (7%) el resultado fue Normal, correspondiendo uno a EK Incompleto y EK completo o clásico.

El 83% (24/29) respondieron a la primera dosis de IGIV; el 17% (5/29) fue refractario, de este grupo, 4 pacientes recibieron además de la segunda dosis de IGIV, Metilprednisolona y en uno de ellos cesó la fiebre con la segunda dosis de IGIV. Los niños con respuesta refractaria al tratamiento en total fueron 5, de los cuales 3 correspondían a EK completo o clásico, uno a EK incompleto y otro a EK atípico.

El 62% de los pacientes en estudio dieron término a la fiebre entre los 9 y 12 días, el 35% de 5 a 8 días y el 3% de 13 a 18 días.

La edad promedio de presentación en la EK completo fue de 3 años, 3 pacientes fueron refractarios al tratamiento 2 recibieron Metilprednisolona además de IGIV, y uno 2 dosis de IGIV. En los niños con EK Incompletos la edad promedio de 2,6 años, solo un paciente fue refractario al tratamiento y recibió además de IGIV, Metilprednisolona. En cuanto a los casos de EK atípicos que son 2, la edad fue de 6 meses y otro de 6 años, el día de diagnóstico, solo uno de ellos requirió IGIV más Metilprednisolona.

DISCUSIÓN

La enfermedad fue descrita por primera vez en Japón por Tomisaku Kawasaki en 1967, con el nombre de Síndrome mucocutáneo ganglionar⁽⁹⁾. La enfermedad de Kawasaki es una vasculitis aguda, autolimitada, de etiología desconocida que se presenta predominantemente en los lactantes y niños pequeños, menores de 5 años, de todas las razas. Se caracteriza por fiebre, conjuntivitis bilateral no exudativa, eritema de los labios y mucosa oral, cambios en las extremidades, rash, y adenopatías cervicales. Los aneurismas de la arteria coronaria o la ectasia de la arteria coronaria se presentan en el 15% a 25% de los niños con la enfermedad y puede llevar a infarto de miocardio (MI), muerte súbita, o enfermedad isquémica del corazón. En los Estados Unidos, la EK ha superado a la Fiebre Reumática Aguda como la principal causa de cardiopatía adquirida en niños. El tratamiento de la enfermedad de Kawasaki en la fase aguda está dirigido a reducir la inflamación en la pared de las arterias coronarias, la prevención de la trombosis coronaria, mientras que a largo plazo, la terapia en personas que desarrollaron aneurismas coronarios va dirigida a la prevención de la isquemia miocárdica o el infarto⁽¹⁻³⁾.

La enfermedad de Kawasaki es más común durante los meses de invierno y principios de la primavera; los varones superan a las niñas de 1,5 a 1,7:1 y el 76% de los niños son menores de 5 años de edad⁽¹⁰⁾. La EK es relativamente poco común entre los niños menores de 6 meses y la aparición después de la pubertad es muy poco frecuente, y solo hay aislados reportes de casos publicados en los adultos^(11,12).

En ausencia de una prueba específica de diagnóstico

o cuadro clínico patognomónico, se han establecido criterios clínicos para ayudar al diagnóstico de la EK. No obstante, se presentan casos denominados "atípicos" e "incompletos"^(13,14).

En el presente trabajo encontramos una predominancia de 15 casos de EK incompleto, 12 EK clásico y 2 EK atípico. El diagnóstico de EK incompleto y atípico se apoyó en estudios ecocardiográficos, y de esta manera se pudo realizar el tratamiento de manera oportuna e inmediata. La necesidad de diagnosticar cambios coronarios para catalogar un caso como EK atípico es discutido, por el riesgo del sub-diagnóstico en algunos pacientes. El compromiso cardíaco es variable, y sin tratamiento, de acuerdo a las distintas series, varía entre un 20 y un 30%, por lo cual 70% de los casos de EK quedarían sin diagnóstico si se incluyera el compromiso coronario como criterio^(1,15).

El mayor inconveniente lo plantean los pacientes con las formas atípicas, con mayor riesgo de complicación coronaria; en la investigación realizada 2 pacientes de 29 estudiados presentaron formas Atípicas con Hepatomegalia y Artritis con uveítis. Coincidente con la bibliografía, donde consta que los lactantes menores de 1 año y mayores de 5 años son los que tienen mayor riesgo de presentar formas atípicas, en nuestra casuística, los dos pacientes con formas atípicas fueron uno menor de 6 meses y otro de 6 años de edad⁽¹⁶⁾. En el presente trabajo fueron encontrados reactantes de fase aguda elevados, sobre todo PCR, además de anemia e hiper-plaquetosis en la segunda semana en

coincidencia con lo descrito en la literatura⁽¹⁷⁾.

En este estudio, todos los pacientes recibieron AAS 80 mg/kg/día en la fase aguda y luego 5 mg/kg/día, además de IGIV a 2 gr/kg/día. Cinco pacientes fueron refractarios al tratamiento con la Inmunoglobulina, habiendo recibido una segunda dosis de IGIV, y 4 de ellos recibieron además Metilprednisolona ante la persistencia de la fiebre, al igual que lo descrito en la literatura. En ningún caso se utilizó anti-FNT (infliximab) y otros inmunosupresores^(1,18,19).

CONCLUSIONES

En nuestro hospital, la EK se encuentra con una prevalencia baja, pero en aumento en números de casos en el último año de estudio; siendo la variedad de presentación más frecuente la EK incompleta con un predominio en pre-escolares de sexo masculino. Los hallazgos ecocardiográficos más frecuentes fueron la hiper-refringencia de las coronarias y el derrame pericárdico. En 5 casos, el tratamiento convencional fue refractario y requirió 2 dosis de IGIV y Metilprednisolona. Siendo la causa más frecuente de cardiopatía adquirida en países desarrollados, resta conocer la casuística nacional, a fin de comparar con otras causas como miocarditis viral, cardiopatía por Fiebre Reumática, entre otras. Como esta patología es autolimitada, es importante tener muy en cuenta la posibilidad de una EK incompleta o atípica, a fin de evitar la complicación más frecuente y temible: el aneurisma coronario.

REFERENCIAS

1. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, Shulman ST, Bolger AF, Ferrieri P, Baltimore RS, Wilson WR, Baddour LM, Levison ME, Pallasch TJ, Falace DA, Taubert KA. 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(6):1708-33.
2. Manlhiot C, Christie E, McCrindle BW, Rosenberg H, Chahal N, Yeung RS. Complete and incomplete Kawasaki disease: two sides of the same coin. *Eur J Pediatr*. 2012;171(4):657-62.
3. Tullus K, Marks SD. Vasculitis in children and adolescents: clinical presentation, etiopathogenesis, and treatment. *Pediatric Drugs*. 2009;11(6):375-80.
4. Levy M, Koren G. Atypical Kawasaki disease: analysis of clinical presentation and diagnostic clues. *Pediatr Infect Dis J*. 1990;9:122-26.
5. Burns JC, Mason WH, Glode MP, Shulman ST, Melish ME, Meissner C, Bastian J, Beiser AS, Meyerson HM, Newburger JW. Clinical and epidemiologic characteristics of patients referred for evaluation of possible Kawasaki disease. *J Pediatr*. 1991;118:680-86.

6. Yeon Y, Kim T, Ha K, Jang G, Lee J, Lee K, Son C, Lee J. Incomplete Kawasaki disease in patients younger than 1 year of age: a possible inherent risk factor. *Eur J Pediatr.* 2009;168:157-62.
7. Eleftheriou D, Levin M, Shingadia D, Tulloh R, Klein NJ, Brogan PA. Management of Kawasaki Disease. *Arch Dis Child.* 2014;99(1):74-83.
8. Burns JC, Capparelli EV, Brown JA, Newburger JW, Glode MP. Intravenous gamma-globulin treatment and retreatment in Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J.* 1998;17(2):1144-48.
9. Kawasaki T. Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children. *Pediatrics.* 1967;16(3):178-22.
10. Yanagawa H, Nakamura Y, Yashiro M, Ojima T, Tanihara S, Oki I, Zhang T. Results of the nationwide epidemiologic survey of Kawasaki disease in 1995 and 1996 in Japan. *Pediatrics.* 1998;102(6):e65.
11. Stockheim JA, Innocentini N, Shulman ST. Kawasaki disease in older children and adolescents. *J Pediatr.* 2000;137:250-52.
12. Gomard-Menesson E, Landron C, Dauphin C, Epaulard O, Petit C, Green L, Roblot P, Lusson JR, Broussolle C, Sève P. Kawasaki disease in adults: report of 10 cases. *Medicine (Baltimore).* 2010;89(3):149-58.
13. Burns JC, Mason WH, Glode MP, Shulman ST, Melish ME, Meissner C, Bastian J, Beiser AS, Meyerson HM, Newburger JW. Clinical and epidemiologic characteristics of patients referred for evaluation of possible Kawasaki disease. *J Pediatr.* 1991;118:680-86.
14. Kobayashi T, Inoue Y, Takeuchi K, Okada Y, Tamura K, Tomomasa T, Kobayashi T, Morikawa A. Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. *Circulation.* 2006;113:2606-612.
15. Manlhiot C, Yeung RS, Clarizia NA, Chahal N, McCrindle BW. Kawasaki disease at the extremes of the age spectrum. *Pediatrics.* 2009;124(3):e410-15.
16. Pannaraj P, Turner C, Bastian J, Burns J. Failure to diagnose Kawasaki disease at the extremes of the pediatric age range. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23(8):789-91.
17. Budnik I, Hirsch T, Fernández CC, Yáñez PL, Zamorano RJ. Enfermedad de Kawasaki: una serie clínica. *Rev Chilena Infectol.* 2011;28(5):416-22.
18. Zhu BH, Lv HT, Sun L, Zhang JM, Cao L, Jia HL, Yan WH, Shen YP. A meta-analysis on the effect of corticosteroid therapy in Kawasaki disease. *Eur J Pediatr.* 2012;171(3):571-78.
19. Tremoulet AH, Jain S, Jaggi P, Jimenez-Fernandez S, Pancheri JM, Sun X, Kanegaye JT, Kovalchin JP, Printz BF, Ramilo O, Burns JC. Infliximab for intensification of primary therapy for Kawasaki disease: a phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2014 May 17;383(9930):1731-8. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62298-9. Epub 2014 Feb 24.