

Enfermedad de Kawasaki: Una de las vasculitis primarias más frecuentes en la infancia

Mendieta-Zerón S,* Zepeda-Ortega B,** León-Ramírez CG**

RESUMEN

La enfermedad de Kawasaki (EK) representa una de las vasculitis más frecuentes durante la niñez cuya importancia radica en que afecta a las arterias coronarias, convirtiéndose así en la primera causa de cardiopatía adquirida en niños. El objetivo de este artículo de revisión es proporcionar una herramienta actualizada para el mejor entendimiento de la enfermedad y proporcionar los avances recientes en el entendimiento de su fisiopatología, así como en el seguimiento a largo plazo y tratamiento de la misma.

Palabras clave: Vasculitis, enfermedad de Kawasaki.

ABSTRACT

Kawasaki disease (KD) represents one of the most frequent vasculitis during the childhood which importance takes root because it affects the coronary arteries, turning this way into the first reason of acquired cardiopathy in children. The aim of this review article is to provide a tool updated for the best understanding of the disease and to provide the recent advances in the understanding of its physiopathology, as well as the long-term follow-up and treatment.

Key words: Vasculitis, Kawasaki disease.

INTRODUCCIÓN

Enfermedad o síndrome de Kawasaki originalmente denominada como *síndrome linfonodular mucocutáneo* es una vasculitis aguda autolimitada, de pequeños y medianos vasos, de etiología no bien definida, cuya importancia radica en que afecta especialmente a las arterias coronarias pudiendo producir aneurismas, valvulitis y miocarditis (15-25%)¹ en pacientes sin manejo, representando así la primera causa de cardiopatía adquirida en niños, principalmente en menores de cinco años de edad.²

La enfermedad evoluciona en 3 fases: aguda o febril (1-2 semanas), subaguda (2 semanas-2 meses) y de convalecencia (> 2 meses).

Fue reconocida por primera vez en Japón en 1967 por el Dr. Tomisaku Kawasaki, quien describió su experiencia con 50 niños que manifestaban una enfermedad febril aguda, asociada a cambios mucocutáneos y agrandamiento de los nódulos linfáticos. La primera descripción en lengua inglesa apareció en 1974; desde entonces, se sabe que ocurre tanto en forma endémica como en brotes epidémicos en todos los grupos raciales³ en época de invierno o inicios de primavera con

* Servicio de Reumatología Pediátrica, Hospital Materno Infantil Toluca ISSEMYM.

** Pediatría, Alergia e Inmunología, Hospital Ángeles Lomas.

una incidencia estimada anual de 6.2 niños por 100,000 habitantes,⁴ predominantemente en varones con una relación 1.5-1.7:1 y 76% en ≤ 5 años de edad.⁵ El pico de mortalidad ocurre entre los 15-45 días de haber iniciado la fiebre, tiempo en el que se establece la vasculitis coronaria concomitante con una marcada elevación en la cuenta plaquetaria y un estado de hipercoagulación.⁶ Sin embargo, las muertes repentinas por infarto al miocardio ocurren varios años después de presentar la enfermedad en individuos que cursaron en la infancia con aneurismas y/o estenosis de las arterias coronarias.⁷

ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

Permanece desconocida, aunque los rasgos clínicos y epidemiológicos de la enfermedad sugieran una causa infecciosa. Sin embargo, se han realizado varios esfuerzos para identificar a un agente infeccioso con cultivos convencionales y métodos serológicos, así como con inoculación de animales, los cuales han fallado para identificar la causa.

Una hipótesis es que es causada por un agente infeccioso ubicuo que produce la enfermedad sólo en ciertos individuos genéticamente predispuestos, particularmente asiáticos.

Otra hipótesis es la relacionada con una toxina bacteriana superantigénica^{8,9} por la presencia de la expansión selectiva de receptores $V\beta 2$ y $V\beta 8$ de linfocitos T;^{10,11} sin embargo, es una teoría controversial.

Investigaciones recientes respaldan una hipótesis alternativa: La respuesta inmune en la enfermedad de Kawasaki es oligoclonal, donde la IgA juega un papel central.^{12,13}

Alteraciones inmunes asombrosas ocurren en etapas agudas de la enfermedad, incluyendo una marcada estimulación de la cascada de citocinas y activación de células endoteliales. Los pasos clave que conducen a la arteritis coronaria aún se encuentran en estudio, lo que se tiene claro es que la activación de células endoteliales, monocitos/macrófagos CD68+, linfocitos CD8+ (citotóxicos) y células plasmáticas oligoclonales IgA parecen estar implicadas.^{14,15} La prominencia de células plasmáticas IgA en las vías respiratorias, similar a los hallazgos encontrados en infecciones virales respiratorias fatales, sugiere un portal de entrada por vía respiratoria de un agente o agentes etiológicos. Enzimas tales como las metaloproteinasas de la matriz son capaces de dañar la integridad de la pared arterial, lo cual es importante en la génesis del aneurisma coronario.¹⁶ El factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), factor activador de monocitos quimiotácticos (MCAF o MCP-1), factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y varias interleucinas parecen jugar un rol importante en el proceso vasculítico.¹⁷⁻¹⁹

DIAGNÓSTICO

En ausencia de una prueba diagnóstica específica o rasgo clínico patognomónico, se han establecidos criterios

clínicos que ayudan a diagnosticar la enfermedad de Kawasaki.²⁰ El *cuadro I* describe los rasgos clínicos y de laboratorio de la enfermedad de Kawasaki.

Hoy en día se hace referencia a la *enfermedad de Kawasaki atípica* a la presentación de la enfermedad acompañada con fiebre y menos de cuatro de los principales signos clínicos, en quienes han desarrollado anomalías coronarias. Algunos autores distinguen el *Kawasaki incompleto*, que es cuando sólo se cumplen parte de los criterios, no hay afectación cardíaca, pero la sospecha clínica continúa siendo enfermedad de Kawasaki.²¹

El porcentaje de afectación coronaria en niños no tratados asciende al 20%. Los pacientes con mayor riesgo de desarrollar aneurismas coronarios son los < 1 año y > 8 años, aquéllos con fiebre de más de 10 días de evolución, y en los que persiste la sintomatología y las alteraciones clínicas a pesar del tratamiento con inmunoglobulina, las cuales, aparecen típicamente entre la 1^{ra} y 4^{ta} semana del inicio de los síntomas. También pueden presentar aneurismas de grandes arterias (iliaca, femoral, renal); carditis que generalmente resuelve al ceder la fiebre, miopericarditis con insuficiencia cardíaca ($< 5\%$), derrame pericárdico (20-40%), regurgitación mitral y aórtica.²²

En aquellos pacientes con ectasia o leve dilatación coronaria, las dimensiones de las coronarias generalmente vuelven a la normalidad posterior a 6-8 semanas del inicio de los síntomas.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS EN EL SEGUIMIENTO CARDIOLÓGICO

Electrocardiograma: Se realiza de manera rutinaria para descartar isquemia miocárdica, prolongación del intervalo PR y QT, disminución de voltaje de los complejos QRS y arritmias.

Ecocardiografía: Primera prueba a realizar para el seguimiento de las arterias coronarias, la cual se indica en el momento del diagnóstico de sospecha de enfermedad de Kawasaki. Debe ser completo, con especial énfasis en la anatomía coronaria midiendo diámetros internos, función ventricular, valvular, pericardio y presencia o no de aneurismas coronarios, de los que se reporta número, situación y morfología (saculares o fusiformes). Según su tamaño, se clasifican en pequeños (< 5 mm), medianos (5-8 mm) o grandes (> 8 mm). En caso de que la arteria coronaria no presente aneurismas, pero su diámetro sea mayor al normal, se describe como ectásica.

En caso de existir sospecha de isquemia del miocardio se deben realizar:

- **Pruebas de estrés miocárdico:** Pueden realizarse pruebas de estrés con ejercicio físico o farmacológica (dipiridamol, adenosina o dobutamina), esta última, es preferibles en niños pequeños.

Cuadro I. Hallazgos clínicos y de laboratorio en la enfermedad de Kawasaki.

Criterios clínicos clásicos	
Fiebre persistente de ≥ 5 días de evolución (100%) con la presencia de por lo menos 4 de los siguientes hallazgos:	
1. Cambios en extremidades: (80%) <ul style="list-style-type: none"> • Fase aguda: eritema de palmas y plantas, induración de manos y pies • Fase de convalecencia: descamación periungueal, dedos o plantas en las semanas 2 y 3, surcos transversos en uñas de los dedos 2. Exantema polimorfo no vesiculoso inicialmente localizado en tronco ($> 90\%$) 3. Inyección conjuntival bilateral no exudativa (80-90%) 4. Cambios en labios y cavidad oral: eritema, fisura de labios, labios rojos, lengua en fresa, inyección difusa de mucosa oral y faríngea (80-90%) 5. Linfadenopatía cervical (> 1.5 cm diámetro), usualmente unilateral, no supurativa (50%)	
Exclusión de otras enfermedades con hallazgos similares	
Otros hallazgos clínicos y de laboratorio:	
<i>Cardiovasculares:</i>	Falla cardíaca congestiva, miocarditis, pericarditis, regurgitación valvular, anomalías de las arterias coronarias, aneurismas de tamaño medio en arterias no coronarias, fenómeno de Raynaud, gangrena periférica
<i>Sistema musculoesquelético:</i>	Artritis, artralgias
<i>Tracto gastrointestinal:</i>	Diarrea, vómito, dolor abdominal, disfunción hepática, hidrops de vesícula biliar
<i>SNC:</i>	Irritabilidad extrema, meningitis aséptica, pérdida de audición sensorineural
<i>Sistema genitourinario:</i>	Uretritis, meatitis.
<i>Otros hallazgos:</i>	Eritema, induración en la zona de inoculación de la BCG, uveítis anterior, erupción descamativa en ingles
Hallazgos de laboratorio:	
Leucocitosis con neutrofilia y formas inmaduras Elevada velocidad de sedimentación globular Elevación de PCR (proteína C reactiva) Anemia Trombocitosis después de la semana 1 Alteración en lípidos plasmáticos Hipoalbuminemia Hiponatremia Piuria estéril Elevación de transaminasas Elevación GGT (gamma-glutamyl-transpeptidasa) Pleocitosis en LCR Leucocitosis en líquido sinovial	

- **Coronariografía:** Define con exactitud aneurismas, estenosis, trombosis con oclusión de la circulación, circulación colateral, aunque su limitación se encuentra en que sólo aprecia la luz intracoronaria y no la pared, por lo que puede no detectar cambios proliferativos y fibrosis de la misma.²³

c) 3^a ecocardiografía se realizará a las 6-8 semanas desde el inicio de la enfermedad.

d) En los pacientes sin afectación coronaria, con ectasia coronaria o con un único aneurisma pequeño, se realiza una 4^a ecocardiografía a los 6-12 meses del inicio de los síntomas.

ESTADIFICACIÓN DEL RIESGO**SEGUIMIENTO ECOCARDIOGRÁFICO:**

El *cuadro II* describe los niveles de riesgo cardiológico.

- a) 1^a ecocardiografía se realiza en cuanto se sospeche la enfermedad.
- b) 2^a ecocardiografía debe realizarse a los 14 días del inicio de los síntomas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Es frecuente confundir la enfermedad de Kawasaki con exantemas infecciosos de la infancia tales como:

Cuadro II. Estadificación del riesgo según afección coronaria.

Nivel	Afección coronaria	Tratamiento con antiagregantes plaquetarios	Actividad física	Seguimiento cardiológico
1	No	8 semanas posteriores al diagnóstico	Restricción por 6-8 semanas	Hasta el año del inicio de la enfermedad
2	Ectasia coronaria transitoria	8 semanas posteriores al diagnóstico	Restricción por 6-8 semanas	Revisión cada 3 años
3	Aneurisma pequeño o mediano aislado	Aspirina 3-5 mg/kg/día continuado por largo plazo Dipiridamol 2-3 mg/kg/dosis en caso de exposición a infecciones virales (varicela, influenza), se recomienda vacunación	Restricción por 6-8 semanas No realizar deportes de contacto y con entrenamientos duros	Anual con ecocardiograma y electrocardiograma En > 10ª de edad se realiza prueba de estrés miocárdico Coronariografía si existen datos de estenosis significativa de las arterias coronarias
4	Un aneurisma grande o varios pequeños o medianos	Aspirina 3-5 mg/kg/día continuado por largo plazo. Con/sin anticoagulantes (warfarina, heparina de bajo peso molecular) manteniendo un INR: 2-3	Restricción por 8 semanas No realizar deportes de contacto y con entrenamientos duros No realizar ejercicio físico isométrico	En < 10ª de edad se puede realizar prueba de estrés miocárdico con fármacos. En > 10ª de edad realizar anualmente prueba de perfusión miocárdica Anual con ecocardiograma, electrocardiograma y radiografía de tórax. Coronariografía si existen datos de obstrucción coronaria subclínica
5	Obstrucción coronaria confirmada con coronariografía	Aspirina 3-5 mg/kg/día continuado por largo plazo. Con/sin anticoagulantes manteniendo INR: 2-3. Considerar β -bloqueadores para reducir consumo de O ₂ miocárdico	Ejercicio físico no competitivo de baja o moderada intensidad No realizar deportes de contacto y con entrenamientos duros No realizar ejercicio físico isométrico.	Realizar anualmente prueba de estrés miocárdico en > 10ª de edad. En < 10ª de edad se puede realizar prueba de estrés miocárdico con fármacos Semestral con ecocardiograma y electrocardiograma Holter anual para detectar arritmias Coronariografía para contemplar indicación quirúrgica de by-pass aortocoronario o de angioplastia percutánea.

- a) Infección por Sarampión, Echovirus, Virus Epstein-Barr y adenovirus: presentan menor involucro de inflamación sistémica.
- b) Enfermedad mediada por toxinas: infección por estreptococo β -hemolítico (fiebre escarlatina), síndrome de shock tóxico y síndrome de piel escaldada por estafilococo, las cuales no presentan afección ocular y articular.
- c) Linfadenitis cervical bacteriana.
- d) Fiebre de las Montañas Rocallosas y leptospirosis: marcada cefalea y afección gastrointestinal.
- e) Reacción a medicamentos: Síndrome de Stevens-Johnson y enfermedad del suero, con marcadas diferencias en afección ocular y de mucosas.

- f) Artritis idiopática juvenil: manifestada por un prominente rash, fiebre e inflamación sistémica aunado a su cronicidad y la presencia de poliartritis.
- g) Acroдинia (reacción de hipersensibilidad al mercurio): historia de exposición al mercurio con niveles séricos elevados del mismo.²⁴

TRATAMIENTO

En la fase aguda va dirigido a reducir los procesos inflamatorios del miocardio y arterias coronarias. Una vez pasada esta fase, el objetivo es reducir el riesgo de trombosis coronaria. El paciente debe guardar reposo absoluto en cama durante la fase aguda (6-8 semanas).

El *cuadro III* resume los tratamientos farmacológicos más utilizados en la actualidad.

FARMACOLÓGICO

Aspirina: Dosis inicial de 30-100 mg/kg/día (efecto antiinflamatorio), en cuatro dosis al día, hasta cuatro días posteriores a la desaparición de la fiebre, posteriormente se reduce la dosis a 3-5 mg/kg/día (efecto antiplaquetario), el cual se continúa hasta que la cuenta plaquetaria y velocidad de sedimentación globular regresan a valores normales. En caso de episodios prolongados de artritis se puede utilizar ibuprofeno como otra alternativa terapéutica.

Inmunoglobulina IV (IGIV): 2 g/kg, en dosis única, administrada de forma precoz ante la sospecha de enfermedad de Kawasaki, pues su eficacia es dudosa si se realiza tras el 10^{mo} día posterior a la aparición de los síntomas. Aquellos pacientes que no mejoren o recaigan, recibirán una nueva dosis. El tratamiento correcto en la fase aguda, reduce la tasa de afectación cardíaca de un 20 a < 5%. Aquellos pacientes que requieran vacunación con triple viral (sarampión) y varicela se deberán posponer 11 meses después de la infusión de IGIV.²⁵

Fibrinolítico: Aconsejado en pacientes que presenten infarto agudo al miocardio.

INVASIVO

Revascularización quirúrgica: Limitada en pacientes < 5 años, ya que los bypass de vena safena tienen malos

resultados a mediano plazo y los de arteria mamaria son técnicamente difíciles de realizar en estas edades. En > 5 años los bypass con arteria mamaria interna y gastroepiploica han presentado mejores resultados.

Trasplante cardíaco: Un pequeño número de pacientes lo requieren, ya que pueden presentar disfunción miocárdica grave, arritmias ventriculares graves y lesión de arterias coronarias graves, para los cuales, los procedimientos de cateterismo intervencionista no son factibles.

CONCLUSIÓN

La enfermedad de Kawasaki (EK) ha sido objeto de interés epidemiológico, clínico y de laboratorio desde su descripción original en 1967. No se ha podido identificar su causa y las principales hipótesis apuntan hacia una etiología infecciosa basada en la epidemiología y clínica. Uno de los principales problemas actuales es la demora en el diagnóstico, que se correlaciona con un peor pronóstico en cuanto a las principales secuelas de la enfermedad, entre las que destaca el compromiso de los vasos coronarios, por lo que es necesario implementar una vigilancia activa ya que la EK se ha transformado en la primer causa de cardiopatía adquirida desplazando a la enfermedad reumática.

Desde hace 15 años se dispone de un tratamiento efectivo, la inmunoglobulina intravenosa (IGIV), cuya mayor contribución es la reducción significativa de la incidencia de aneurismas coronarios cuando se admi-

Cuadro III. Fármacos utilizados en enfermedad de Kawasaki.

Fármaco	Vía administración	Dosis
Aspirina	Oral	3-5 mg/kg/día dividido en 4 dosis/día
Dipiridamol	Oral	2-6 mg/kg/día dividido en 3 dosis/día
Heparina no fraccionada	IV	Bolo: 50 U/kg, infusión: 20 U/kg/h
Heparina de bajo peso molecular	SC	< 12 m: Tratamiento 3 mg/kg/día en 2 dosis/día Profilaxis: 1.5 mg/kg/día en 2 dosis/día
		1^a-adolescentes Tratamiento: 2 mg/kg/día en 2 dosis/día Profilaxis: 1 mg/kg/día en 2 dosis/día
Abciximab (anti-R glicoproteína IIb/IIIa)	IV	Bolo: 0.25 mg/kg
Estreptokinasa	IV	Infusión: 0.125 µg/kg/min en 12 h Bolo: 1,000-4,000 U/kg en 30 min
Activador del plasminógeno tisular	IV	Infusión: 1,000-1,500 U/kg/h Bolo: 1.25 mg/kg
		Infusión: 0.1-0.5 mg/kg/h por 6 h y reexaminar
Urokinasa	IV	Bolo: 4,400 U/kg en 10 min Infusión: 4,400 U/kg/h
Warfarina	Oral	0.1 mg/kg/día dividido en 4 dosis/día (0.05-0.34 mg/kg/día ajustar a INR 2-2.5)

IV: intravenosa; SC: subcutánea.

nistra en los primeros 10 días de evolución, junto con al ácido acetilsalicílico (AAS), lo que representa un tratamiento efectivo en la mayoría de los pacientes. En los casos refractarios se utilizan otras drogas que pudiesen reducir el daño vascular.

BIBLIOGRAFÍA

- Newburger JW et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease. *Circulation* 2004; 110: 2747-2771.
- Kawasaki T. Febricula oculo-oro cutaneous acrodesquimatous, syndrome with or without acute non-suppurative cervical lymphadenitis in infancy and childhood: clinical observations of 50 cases. *Allergy* 1967; 16: 178-222.
- Rodríguez SR. Síndrome linfomucocutáneo. *Bol Med Hosp Infant Méx* 1977; 34: 53-7.
- Holman RC, Curns AT, Belay ED, Steiner CA, Schonberger LB. Kawasaki syndrome hospitalizations in the United States, 1997 and 2000. *Pediatrics* 2003; 112: 495-501.
- Chang RK. The incidence of Kawasaki disease in the United States did not increase between 1988 and 1997. *Pediatr* 2003; 111: 1124-1125.
- Burns JC, Glode MP, Clarke SH, Wiggins J Jr, Hathaway WE. Coagulopathy and platelet activation in Kawasaki syndrome: identification of patients at high risk for development of artery aneurysms. *J Pediatr* 1984; 105: 206-211.
- Burns JC, Shike H, Gordon JB, Malhotra A, Schoenwetter M, Kawasaki T. Sequelae of Kawasaki disease in adolescents and young adults. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 253-257.
- Leung DY, Giorno RC, Kazemi LV, Flynn PA, Busse JB. Evidence for superantigen involvement in cardiovascular injury due to Kawasaki syndrome. *J Immunol* 1995; 155: 5018-5021.
- Leung DY. Superantigens related to Kawasaki syndrome. *Springer Semin Immunopathol* 1996; 17: 385-396.
- Abe J, Kotzin BL, Jujo K, Melish ME, Glode MP, Kohsaka T, Leung DY. Selective expansion of T cells expressing T-cell receptor variable regions V beta 2 and V beta 8 in Kawasaki disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89: 4066-4070.
- Yamashiro Y, Nagata S, Oguchi S, Shimizu T. Selective increase of V beta 2+ T cells in the small intestinal mucosa in Kawasaki disease. *Pediatr Res* 1996; 39: 264-266.
- Rowley AH, Eckerley CA, Jack HM, Shulman ST, Baker SC. IgA plasma cells in vascular tissue of patients with Kawasaki syndrome. *J Immunol* 1997; 159(12): 5946-5955.
- Rowley AH, Shulman ST, Spike BT, Mask CA, Baker SC. Oligoclonal IgA response in the vascular wall in acute Kawasaki disease. *J Immunol* 2001; 166: 1334-1343.
- Rowley AH, Shulman ST, Mask CA, Finn LS, Terai M, Baker SC, Galliani CA, Takahashi K, Naoe S, Kalelkar MB, et al. IgA plasma cell infiltration of proximal respiratory tract, pancreas, kidney, and coronary artery in acute Kawasaki disease. *J Infect Dis* 2000; 182: 1183-1191.
- Brown TJ, Crawford SE, Cornwall ML, Garcia F, Shulman ST, Rowley AH. CD8 T lymphocytes and macrophages infiltrate coronary artery aneurysms in acute Kawasaki disease. *J Infect Dis* 2001; 184: 940-943.
- Takeshita S, Tokutomi T, Kawase H, Nakatani K, Tsujimoto H, Kawamura Y, Sekine I. Elevated serum levels of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol* 2001; 125: 340-344.
- Yasukawa K, Terai M, Shulman ST, Toyozaki T, Yajima S, Kohno Y, Rowley AH. Systemic production of vascular endothelial growth factor and fms-like tyrosine kinase-1 receptor in acute Kawasaki disease. *Circulation* 2002; 105: 766-769.
- Asano T, Ogawa S. Expression of monocyte chemoattractant protein-1 in Kawasaki disease: the anti-inflammatory effect of gamma globulin therapy. *Scand J Immunol* 2000; 51: 98-103.
- Eberhard BA, Andersson U, Laxer RM, Rose V, Silverman ED. Evaluation of the cytokine response in Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 199-203.
- Sundel R, Szer I. Vasculitis in childhood. *Rheum Dis Clin North Am* 2002; 28: 625.
- Burns JC, Wiggins JW Jr, Toews WH et al. Clinical spectrum of Kawasaki disease in infants younger than 6 months of age. *J Pediatr* 1986; 109: 759-763.
- Newburger JW, Taubert KA, Shulman ST, et al. Summary and abstracts of the Seventh International Kawasaki Disease Symposium: December 4-7, 2001, Hakone, Japan. *Pediatr Res* 2003; 53: 153.
- Kamiya T, Suzuki A, Ono Y, Arakaki Y, Tsuda E, Fujiwara M et al. Angiographic follow-up study of coronary artery lesion in the cases with a history of Kawasaki disease-with a focus on the follow-up more than ten years after the onset of the disease. In: Kato H, ed. *Kawasaki disease. Proceedings of the 5th International Kawasaki Disease Symposium*. Fukuoka, Japan, 22-25 May 1995. New York, NY: Elsevier Science; 1995: 569-573.
- Yanagihara R, Todd JK. Acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome. *Am J Dis Child* 1980; 134: 603.
- Pickering LK, ed. Red Book. *Report of the Committee on Infectious Diseases*. Chicago, Ill: American Academy of Pediatrics; 2003.

Dirección para correspondencia:
Dra. Samara Mendieta Zerón
Vialidad de la Barranca s/n,
Col. Valle de las Palmas, Huixquilucan,
Estado de México. 52787
E-mail: mendieta.samara@gmail.com,
bzo_md@yahoo.com.mx