

Enfermedad de Kawasaki asociada a virus de Epstein-Barr

DRAS. KARINA MACHADO¹, STELLA GUTIÉRREZ², CATALINA PÍREZ³

Resumen

Se presenta el caso clínico de una niña de tres años en quien se hizo el diagnóstico de enfermedad de Kawasaki (EK). Se confirmó, además, la presencia de una infección concomitante por virus de Epstein-Barr (VEB).

La paciente presentó una reacción de hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico (AAS) durante el tratamiento, que determinó la necesidad de sustituirlo por otro antiplaquetario. Se discuten las posibles relaciones entre EK e infección por VEB y se analiza la reacción de hipersensibilidad.

Palabras clave: SÍNDROME MUCOCUTÁNEO LINFONODULAR
INFECCIONES POR VIRUS DE EPSTEIN-BARR
HERPESVIRUS 4 HUMANO

Resumo

Apresenta-se o caso clínico de uma menina de 3 anos na qual se fez o diagnóstico da doença de Kawasaki (ER). Também se confirmou a presença de uma infecção concomitante por vírus de Epstein-Barr (VEB).

Durante o tratamento a paciente apresentou uma reação de hipersensibilidade ao ácido acetil salicílico (AAS), que determinou a necessidade de substituí-lo por outro antiplaquetario. Discutem-se as possíveis reações entre EK e infecção por VEB e se analisa a reação de hipersensibilidade.

Palabras chave: SÍNDROME DO LINFONODO MUCOCUTANEO
INFECÇÕES POR VÍRUS EPSTEIN-BARR
HERPESVIRUS 4 HUMANO

1. Asistente de Clínica Pediátrica "A".

2. Profesora Adjunta Clínica Pediátrica "A".

3. Profesora Agregada Clínica Pediátrica "A".

Centro Hospitalario Pereira Rossell. Facultad de Medicina. Clínica Pediátrica "A", Prof. Ana M. Ferrari.

Fecha recibido: 04/10/2002

Fecha aprobado: 10/12/2002

Introducción

La enfermedad de Kawasaki o síndrome mucocutáneo ganglionar es una enfermedad febril propia de la infancia⁽¹⁾, siendo la vasculitis más común a esta edad de la vida⁽²⁾. Fue descrita por primera vez en la literatura japonesa en 1967 por Tomisaku Kawasaki^(1,3,4). Se caracteriza por una arteritis necrotizante de vasos de pequeño y mediano calibre⁽²⁾. En los países desarrollados se ha transformado en la primera causa de enfermedad cardiovascular adquirida en la infancia, reemplazando a la fiebre reumática⁽⁴⁻⁶⁾. La morbimortalidad que se asocia a esta entidad se debe al desarrollo de lesiones a nivel del sistema cardiovascular, de las cuales los aneurismas de las arterias coronarias son las más características^(6,7). Un estudio hecho en Japón en los años 1995 y 1996 sobre las características epidemiológicas de la EK mostró una letalidad de 0,08%, siendo más alta en los menores de un año⁽⁸⁾.

La incidencia media anual de EK en EE.UU. en niños de origen no asiático es de aproximadamente 10 casos por cada 100.000 niños menores de cinco años de edad, mientras que en niños estadounidenses de origen asiático es de 44 por 100.000⁽⁶⁾. La incidencia anual de EK en Japón es de 95 casos por cada 100.000 menores de 5 años^(3,6,7).

La EK ocurre casi exclusivamente en niños pequeños, 80% de los casos se da en menores de cinco años⁽²⁻⁴⁾. Es poco común en mayores de ocho años⁽⁵⁾ y en menores de tres meses de edad⁽⁶⁾. Afecta a niños de todas las razas, presentando los asiáticos un mayor riesgo que los caucásicos de adquirir la enfermedad^(4,5,7). Los varones se afectan con mayor frecuencia que las niñas^(2,4-7).

La American Heart Association (AHA) en 1993^(2,4,6) estableció los criterios diagnósticos: 1) fiebre de cinco días o más de duración; 2) conjuntivitis bulbar, bilateral, no supurada; 3) cambios en la mucosa oral tales como labios secos, eritematosos, con grietas y exfoliación, eritema de la mucosa bucofaríngea, lengua en "fresa"; 4) cambios en manos y pies con edema indurado y eritema de palmas y plantas en la fase aguda, y descamación membranosa periungueal en la fase subaguda; 5) erupción, que puede ser maculopapular morbiliforme, similar al eritema multiforme o escarlatiniforme; 6) linfadenopatía cervical aguda, no purulenta, con ganglio de más de 1,5 cm de diámetro. El diagnóstico de EK se realiza cuando el paciente presenta fiebre, cuatro de los otros criterios y no presenta evidencias de otra enfermedad con clínica similar⁽²⁾.

Pese a las investigaciones de más de dos décadas, la etiología de la EK permanece sin aclarar. Se han propuesto causas infecciosas, tóxicas o inmunológicas⁽⁹⁾. Los aspectos clínicos y epidemiológicos sugieren una

causa infecciosa, pero los cultivos bacterianos y virales, así como las pruebas serológicas, no han confirmado ningún agente en particular⁽⁵⁻⁷⁾.

Entre los numerosos gérmenes sugeridos, uno de los más citados es el virus de Epstein-Barr (VEB).

El régimen actualmente recomendado para el tratamiento de la EK consiste en la administración de una dosis única de gammaglobulina intravenosa, seguido por la administración de AAS a dosis antiinflamatoria^(4,6,7). Durante la fase de convalecencia se indica AAS a dosis antiagregante, para evitar la trombosis vascular⁽⁴⁾.

El objetivo de la presentación de este caso clínico es que constituye un ejemplo de la frecuente asociación entre EK y VEB agregando, además, la aparición de una reacción adversa por hipersensibilidad al AAS.

Caso clínico

MD, tres años, sexo femenino, raza blanca, procedente de medio socioeconómico-cultural aceptable. Buen crecimiento y desarrollo. Certificado esquema de vacunación vigente. Comienza ocho días antes del ingreso con tos seca escasa. Cuatro días después agrega fiebre de 40° axilar, reiterada, con odinofagia y erupción cutánea que aparece en tronco y se extiende rápidamente a miembros, respetando cara. Consulta y con diagnóstico de escarlatina le administran penicilina benzatínica 600.000 UI. Agrega orina hipercoloreada. Consulta nuevamente realizándose examen de orina que muestra pigmentos biliares e ingresa.

Examen al ingreso: lúcida, muy irritable. Ictericia conjuntival. Tos catarral durante el examen. Erupción micromaculopapulosa, eritematosa, áspera al tacto, confluyente, sin espacios de piel sana, en tronco y miembros, más intensa en pliegues axilares e inguinales. Fina descamación en pliegues inguinales. Inyección conjuntival bilateral sin exudados. Labios rojos, secos, agrietados. Dedos de manos eritematosos, con edema discreto, indurados, sin dolor ni calor. Edema de párpados. Adenopatías pequeñas móviles, indoloras en sectores carotídeo, submaxilar, occipital, axilar e inguinal. Abdomen blando, sin viceromegalias. Dolor a la palpación de hipocondrio derecho. Punta cardíaca en línea de referencia, con ritmo cardíaco regular y frecuencia de 120 latidos por minuto, sin soplos. Pulsos periféricos presentes. Presión arterial 80-50 mmHg. Bucofaringe: lengua aframbuesada, eritematosa, con papilas prominentes. Garganta roja con amígdalas tumefactas, sin exudados. Consulta en el Departamento de Emergencia Pediátrica del Centro Hospitalario Pereira Rossell e ingresa a sala, con diagnóstico de enfermedad de Kawasaki. Se inicia tratamiento con gammaglobulina hiperinmune intravenosa, con buena respuesta. El funcional hepático mostró

aspartato aminotransferasa 88, alanina aminotransferasa 266, gamma glutamil transpeptidasa 147, lactodeshidrogenasa 506 y bilirrubina total 5,86 con fracción conjugada 4,25 y fracción no conjugada 1,61. La prueba de Paul Bunell fue positiva y los anticuerpos anticápside (VCA) de virus de Epstein-Barr fueron positivos con titulación de 1/160, con anticuerpos antiantígeno nuclear (EBNA) y anticuerpos antiantígeno temprano (EA) negativos. El hemograma mostró una leucocitosis con 13.900 glóbulos blancos por mililitro de sangre, con 61% de granulocitos; la hemoglobina, el hematocrito y el número de glóbulos rojos fueron normales, así como la cifra de plaquetas. La velocidad de eritrosedimentación fue de 36 mm. Se realizó un ecocardiograma con Doppler color que fue normal.

En las horas siguientes se comenzó tratamiento con AAS, apareciendo un síndrome purpúrico-petequial, interpretado como reacción de hipersensibilidad. Se substituyó el AAS por dipiridamol con buena evolución posterior.

Discusión

El diagnóstico clínico de enfermedad de Kawasaki se basó en la presencia de cuatro de los criterios de la AHA^(2,4,6): erupción escarlatiniforme, inyección conjuntival sin supuración, labios rojos, secos, agrietados, lengua aframbuesada y faringe congestiva, dedos de manos con edema indurado y eritema y fiebre. Si bien la fiebre tenía cuatro días de duración, cuando el cuadro clínico es muy sugestivo, como en este caso, puede realizarse el diagnóstico antes del quinto día de evolución⁽⁴⁻⁶⁾. Presentó, además, descamación perineal, frecuente en los primeros días de enfermedad (y diferente a la descamación que aparece en la etapa subaguda)^(2,6). En otras series también se describen síntomas como irritabilidad y tos^(2,4-7). La ictericia y la hepatalgia son poco comunes, si bien pueden presentarse aumentos en las enzimas hepáticas⁽⁶⁾ constituyendo una hepatitis.

El diagnóstico al ingreso fue de EK en fase aguda febril.

Se planteó diagnóstico diferencial con escarlatina, en una niña con fiebre, angina y erupción escarlatiniforme. No se realizó exudado faríngeo porque había recibido antibióticos antes de su ingreso al hospital.

La ictericia con pigmentos biliares, la hepatalgia y los signos paraclínicos de participación hepatocítica determinaron que se planteara una hepatitis por VEB, conociendo la frecuente asociación entre este virus y la EK⁽⁹⁻¹⁷⁾. Para confirmarla se solicitó una búsqueda de anticuerpos heterófilos y titulación de anticuerpos contra antígenos específicos del EBV. Los anticuerpos heterófilos, realizados mediante prueba de Paul-Bunell fueron positivos, lo que confirmó el diagnóstico de in-

fección por VEB⁽¹⁸⁻²⁰⁾. Esta prueba identificó alrededor de 90% de los casos, siendo su sensibilidad inferior en menores de cuatro años⁽¹⁹⁾. Su positividad se puede mantener por varios meses luego del comienzo de la enfermedad, por lo que no es diagnóstica de enfermedad aguda⁽²¹⁾.

La titulación de anticuerpos contra antígenos específicos mostró: antígeno de la cápside de EBV (VCA) positivo a títulos de 1/160, con antígeno inicial (EA) y antígeno nuclear (EBNA) negativos. Estos resultados indican una infección reciente a EBV^(19,20). Las inmunoglobulinas contra el VCA son producidas en el momento de la infección aguda⁽²¹⁾. Los anticuerpos contra el EBNA no aparecen antes de las 2-4 semanas luego de iniciados los síntomas, su ausencia en esta paciente con síntomas compatibles y con anticuerpos heterófilos positivos confirma una infección primaria aguda por EBV⁽²¹⁾.

Ésta es, entonces, una paciente que cursa una EK en etapa aguda y presenta evidencias clínicas y paraclínicas de infección aguda por EBV. Varios autores han reportado una concomitancia entre ambas entidades⁽⁹⁻¹⁷⁾. En 1976 Kobayashi planteó que el EBV podría ser la causa de la EK⁽⁹⁾. Durante el brote de EK en Japón en 1979 se vio que solamente 2,9% de los pacientes presentaban evidencias serológicas de infección previa por EBV, en contraste con 70% de los controles ($p < 0,001$)⁽¹¹⁾. La mayoría de estos pacientes eran seropositivos tres años después. Resultados similares se vieron durante el brote de 1982 en el mismo país⁽¹³⁾. Con estos resultados un grupo de la universidad de Hokkaido en Japón planteó en 1989 que la baja seropositividad al EBV en pacientes con EK podría ser reflejo de alteraciones inmunológicas⁽¹³⁾. La naturaleza exacta de la relación entre EBV y EK no se ha revelado aún, pero se piensa que es muy improbable que el EBV sea el causante de la EK debido a las diferencias en la respuesta inmune celular y humoral que tiene lugar en ambos procesos⁽¹⁴⁾. En la infección por EBV hay una proliferación de linfocitos T supresores y una activación policlonal⁽²⁰⁾ de células B, con incremento en la síntesis de inmunoglobulinas, seguido de la supresión de las células B por los linfocitos T supresores⁽¹⁴⁾. En la EK tiene lugar un descenso en las cifras de inmunoglobulinas séricas en la etapa aguda, seguida de un incremento en la etapa subaguda⁽⁶⁾. Este aumento de las inmunoglobulinas es policlonal, debido a una proporción muy elevada de células B activadas, lo que se piensa pueda deberse a una disminución de las células T supresoras. Estos cambios en los linfocitos T no fueron identificados por todos los autores⁽⁶⁾.

Otro argumento en contra de una relación directa de causalidad es el aislamiento de muchos otros gérmenes en pacientes cursando EK en etapa aguda⁽¹⁰⁾. Además los últimos estudios no mostraron diferencias significa-

tivas en la prevalencia de la seropositividad para EBV entre los pacientes con EK y los controles⁽¹⁴⁾.

El VEB podría ser uno de los insultos infecciosos que gatillan la anormal respuesta inmunitaria que caracteriza a la EK⁽¹⁴⁾. Esta hipótesis fue planteada por primera vez por Barbour en 1979⁽⁹⁾ y reconsiderada posteriormente por varios autores^(10,14). Muchos otros agentes infecciosos pueden ser los desencadenantes de dicha respuesta^(10,14).

Por estar dentro de los primeros 10 días de enfermedad se instauró el tratamiento recomendado^(22,23) con inmunoglobulina hiperinmune a 2 g por kilo de peso, intravenosa, en dosis única, seguido por la administración diaria de 100 mg por kilo de peso de ácido acetilsalicílico (AAS) por vía oral, en cuatro dosis diarias. Con este tratamiento se ha demostrado la reducción de la prevalencia de enfermedad coronaria, así como la defervescencia rápida de la fiebre y normalización de los reactantes de fase aguda^(4,6). El AAS se utiliza en grandes dosis, buscando sus efectos antiinflamatorios^(4,6,7) para disminuir la inflamación de la pared arterial. La inmunoglobulina conduce a la rápida defervescencia y a la rápida normalización de los reactantes de fase aguda⁽⁶⁾.

En esta paciente, a las pocas horas de instaurado el tratamiento desapareció la inyección conjuntival y la fiebre, persistiendo los otros signos clínicos. La interrupción brusca de la fiebre, que se puede advertir tan temprano como durante la infusión del fármaco^(2,4), es lo habitual en los pacientes que responden a la inmunoglobulina^(6,7).

A las 24 horas de iniciado el tratamiento con AAS la paciente presentó la aparición brusca de petequias en piel de cara, tronco y miembros así como en paladar, sin evidencias clínicas de otros sangrados mucosos o parenquimatosos. La distribución universal de este síndrome purpúrico, afectando piel y mucosas aleja los defectos vasculares, o sea las vasculitis, como causa del mismo. Se debe considerar una anormalidad en el número o en la función plaquetaria. Se solicitó un recuento plaquetario que fue normal, lo que descarta la posibilidad de un púrpura trombocitopénico. Se considera que se debe a una alteración en la función de las plaquetas. Si bien el AAS a través de su mecanismo de acción interfiere con la agregación plaquetaria, no es habitual la aparición de síndrome purpúrico, a menos que exista en el paciente un factor local adicional que provoque daño capilar⁽²⁴⁾. El AAS a dosis terapéutica puede causar púrpura cuando existe una condición de hipersensibilidad a la droga⁽²⁴⁾.

Las reacciones de hipersensibilidad son reacciones adversas que resultan de la sensibilización previa a una sustancia determinada o a otra sustancia semejante; están mediadas por los sistemas inmunológicos^(25,26).

Aparecen con mayor frecuencia en pacientes con alteraciones alérgicas⁽²⁷⁾. Las reacciones de hipersensibilidad a la aspirina tienen una prevalencia de 0,2% en la población general⁽²⁸⁾.

Se define como reacción adversa producida por un medicamento a cualquier efecto perjudicial o indeseado que se presente tras la administración de las dosis normalmente utilizadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad⁽²⁹⁾. Según la clasificación propuesta por Rawlins y Thompson⁽²⁶⁾ el síndrome purpúrico que presentó esta paciente corresponde a una reacción adversa de tipo B (bizarra), por ser un efecto no esperable sobre la base de las propiedades farmacológicas de la aspirina, a dosis terapéutica como se administró.

Ante la aparición de esta reacción adversa se suspendió la administración de AAS.

La paciente continuó en apirexia con mejoría de los signos cutáneos y desaparición de la erupción. A los cinco días de iniciado el tratamiento comenzó con descamación en dedos de manos y pies, que al inicio fue periungueal y luego se extendió en grandes colgajos. Estos elementos clínicos marcan el inicio de la fase subaguda de la enfermedad⁽⁶⁾. Sin tratamiento esta fase aparece luego de dos o tres semanas^(2,6), pero en niños que recibieron la terapéutica indicada los plazos se acortan y los signos clínicos desaparecen rápidamente⁽²⁾. Otro elemento característico de esta etapa es el aumento de la cifra plaquetaria⁽²⁾, que en nuestra paciente alcanzó a 566.000.

Esta trombocitosis hace necesaria la administración de un antiagregante para lo cual se recomienda el uso de AAS a dosis antitrombóticas⁽⁶⁾. Se instauró entonces AAS a 5 mg por kg de peso en dosis única diaria. A las pocas horas de iniciado este régimen aparecen, nuevamente, petequias en forma generalizada, lo que obligó a suspender la administración de aspirina. Se administró dipiridamol a 5 mg por kilo de peso en dosis única diaria^(4,6), con buena evolución.

La reaparición del síndrome purpúrico tras administrarle nuevamente aspirina confirma la relación causa-efecto entre el fármaco y el efecto adverso. La relación causa-efecto, en la individualización de un medicamento como responsable de la reacción adversa, se puede clasificar en: definida, probable, posible, condicional o dudosa. En este caso se trata de una reacción adversa definida, dado que hubo una relación temporal entre la administración del fármaco y la aparición del síntoma y reaparición de éste ante una segunda administración de aquél⁽³⁰⁾.

La evolución posterior fue satisfactoria, con mejoría del carácter y desaparición de la irritabilidad próximo al 12º día de internación. También desaparecieron la

hepatalgia y los cambios a nivel de labios. Se solicitó un nuevo ecocardiograma durante la segunda semana de evolución que descartó la presencia de anomalías coronarias. Los controles clínicos así como un nuevo ecocardiograma, realizado a los dos meses, fueron normales.

La primera comunicación nacional de EK fue realizada en 1989⁽³⁾, no habiendo reportes sobre asociación entre EK y VEB.

Conclusión

Si bien luego de más de 30 años de su primera descripción y tras numerosos estudios, la causa de la enfermedad de Kawasaki permanece sin aclarar, la concomitancia, en esta paciente, de una primoinfección por EBV sugiere una relación íntima entre ambos procesos, otorgándole interés al caso clínico. Otro punto importante en este caso es la aparición de un efecto adverso a la aspirina que catalogamos como definido por la reaparición de los síntomas tras la segunda administración del fármaco.

Summary

We present a three year old girl with diagnosis of Kawasaki disease (KD) in whom the existence of a concomitant infection with Epstein-Barr virus (EBV) was confirmed. During treatment she presented a hypersensitivity response to aspirin which was then switched to another antiplatelet agent. Relationship between KD and EBV infection is discussed. Hypersensitivity response is analysed.

Key words: MUCOCUTANEOUS LYMPH NODE SYNDROME
EPSTEIN-BARR VIRUS INFECTION
HERPESVIRUS 4, HUMAN

Bibliografía

1. **Schaller JG.** Enfermedad de Kawasaki. In: Behrman R, Kliegman R, Arvin A. Nelson Tratado de Pediatría. 15^o ed. México: Interamericana. Mc Graw-Hill. 1997: 850-2.
2. **Cassidy J, Petty R.** Vasculitis. In: Cassidy J, Petty R. Textbook of Pediatric Rheumatology. 3^a ed. Philadelphia: WB Saunders, 1995: 372-83.
3. **Caggiani M, Rubio I, Parada P, Lagomarsino G, Guidobono G, Mañé Garzón F.** Enfermedad de Kawasaki. A propósito de un caso. Arch Pediatr Urug 1989; 60 (1-4): 65-8.
4. **Shulman ST, De Inocencio J, Hirsch R.** Enfermedad de Kawasaki. Clin Pediatr Norteam 1995; 5: 1133-50.
5. **Rowley A, Shulman S.** Kawasaki Syndrome. In: Gessner I, Victorica B. Pediatric Cardiology, a Problem Oriented Approach. Philadelphia: WB Saunders, 1993: 191-200.
6. **Rowley A, Shulman S.** Síndrome de Kawasaki. Clin Pediatr Norteam 1999; 2: 341-59.
7. **Laupland K, Dele Davis H.** Epidemiology, Etiology and Management of Kawasaki Disease: State of de Art. Pediatr Cardiol 1999; 20: 177-83.
8. **Yanagawa H, Nakamura Y, Yashiro M, Ojima T, Tanihara S, Oki I, et al.** Result of the Nationwide Epidemiologic Survey of Kawasaki Disease in 1995 and 1996 in Japan. Pediatrics 1998; 102(6): e65.
9. **Barbour A, Krueger G, Feorino P, Smith C.** Kawasaki-like Disease in a Young Adult. Association With Primary Epstein-Barr Virus Infection. JAMA 1979; 241(4): 397-9.
10. **Morens D.** Center for Disease Control. Atlanta. Thoughts on Kawasaki Disease Etiology. JAMA 1979; 241(4): 399.
11. **Iwanaga M, Takada K, Osato T, Saeki Y, Noro S, Sakurada N.** Kawasaki Disease and Epstein-Barr Virus. Lancet 1981; 1: 938-9.
12. **Kikuta H, Taguchi Y, Tomizawa K, Kojima K, Kawamura N, Ishizaka A, et al.** Epstein-Barr Virus Genome-Positive T Lymphocytes in a Boy with Chronic Active EBV Infection Associated with Kawasaki-like Disease. Nature 1988; 333: 455-7.
13. **Okano M, Hase N, Sakiyama Y, Matsumoto S.** Long Term Observation in Patients With Kawasaki Syndrome and Their Relation to Epstein-Barr Virus Infection. Pediatr Infect Dis J 1990; 9(2): 139-41.
14. **Marchette N, Melish M, Hicks R, Kihara S, Sam E, Ching D.** Epstein-Barr Virus and Other Herpesvirus Infections in Kawasaki Syndrome. J Infect Dis 1990; 161: 680-4.
15. **Kikuta H, Matsumoto S, Osato T.** Kawasaki Disease and Epstein-Barr Virus. Acta Paediatr Jpn 1991; 33: 765-70.
16. **Kikuta H, Nakanishi M, Ishikawa N, Cono M, Matsumoto S.** Detection of Epstein-Barr Virus Sequences in Patients with Kawasaki Disease by Means of the Polymerase Chain Reaction. Intervirology 1992; 33: 1-5.
17. **Kikuta H, Sakiyama Y, Matsumoto S, Hamada I, Yazaki M, Iwaki T, et al.** Detection of Epstein-Barr Virus DNA in Cardiac and Aortic Tissues from Chronic, Active Epstein-Barr Virus Infection Associated with Kawasaki Disease-like Coronary Artery Aneurysms. J Pediatr 1993; 123: 90-2.
18. **Plotkin S.** Mononucleosis Infeciosa. In: Behrman R, Kliegman R. Nelson Tratado de Pediatría. 14^a ed. México: Interamericana. Mc Graw-Hill. 1992: 979-82.
19. **American Academy of Pediatrics.** Infecciones por Virus de Epstein-Barr. In: Peter G. Red Book Report of the Committee of Infectious Diseases. 24th ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics, 1999: 611-5.
20. **Katz B, Miller G.** Infecciones por el Virus de Epstein-Barr. In: Katz S, Gershon A, Hotez P. Krugman Enfermedades Infecciosas Pediátricas. 10^a ed. México: Harcourt España. 1999: 98-115.
21. **Peter J, Ray G.** Mononucleosis Infeciosa. Pediatrics in Review 1998; 19(8): 307-10.
22. **Newburger JW, Takahashi M, Burns JC, et al.** The Treatment of Kawasaki Syndrome with Intravenous Gammaglobulin. N Engl J Med 1986; 315: 341-7.

23. **Newburger JW, Takahashi M, Beiser AS, et al.** A Single Intravenous Infusion of Gamma Globulin al Compared with four Infusions in the Treatment of Acute Kawasaki Syndrome. *N Engl J Med* 1991; 324: 1633-9.
24. **Casteels-Van Daele M, Gaetano G.** Purpura and Acetylsalicylic Acid Therapy. *Acta Paediat Scand* 1971; 60: 203-8.
25. **Klaassen CD.** Principios de Toxicología. In: Goodman Gilman A, Goodman L, Rall T, Murad F. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. 7º ed. México: Médica Panamericana. 1986: 1507-19.
26. **Laporte JR, Capella D.** Mecanismos de producción y diagnóstico clínico de los efectos indeseables producidos por medicamentos. in: Laporte JR, Tognoni G. *Principios de Epidemiología del Medicamento*. 2ª ed. Barcelona: Masson- Salvat, 1993: 95-109.
27. **Martindale.** Part I. Analgesics and Anti-inflammatory Drugs and Antipyretics. *Martindale. The Complete Drug Reference*. 32ª ed. London: Pharmaceutical Press, 1999: 1-7.
28. **Linakis J, Lovejoy F.** Antipyretics. In: Yaffe A. *Pediatric Pharmacology. Therapeutic Principles in Practice*. 2ª ed. Philadelphia: WB Saunders, 1992: 335-44.
29. **Comité de Expertos.** International drug monitoring: the role of national centers. Technical Report Series N° 498. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 1972.
30. **Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica.** Sistema Nacional de Farmacovigilancia. 1993; 1: 6.

Correspondencia: Dra. Karina Machado
E-mail: jormaq@adinet.com.uy