

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

SISTEMA DE POSGRADO

ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL

TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA.

TEMA:

**“PREVALENCIA DE ENFERMEDAD DE KAWASAKI EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS INGRESADOS EN EL HOSPITAL DR. FRANCISCO DE
ICAZA BUSTAMANTE DE 2003 A 2015”**

AUTOR:

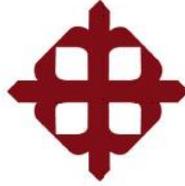
ANGÉLICA CALVACHE BURBANO

DIRECTOR:

DRA. GRETA MIÑO LEON

GUAYAQUIL – ECUADOR

2016



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
SISTEMA DE POSGRADO
ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD

Certificamos que el presente trabajo fue realizado en su totalidad por *Angélica Calvache Burbano*, como requerimiento parcial para la obtención del Título de Especialista en *Pediatría*.

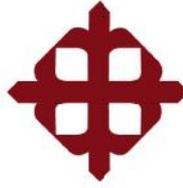
Guayaquil, a los 25 días del mes de Enero año 2016

DIRECTOR DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN:

DRA. GRETA MIÑO LEON

DIRECTOR DEL PROGRAMA:

DR. ANTONIO AGUILAR GUZMAN.



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
SISTEMA DE POSGRADO
ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD:

YO, DRA. ANGELICA CALVACHE BURBANO

DECLARO QUE:

El Trabajo de investigación “*PREVALENCIA DE ENFERMEDAD DE KAWASAKI EN PACIENTES PEDIÁTRICOS INGRESADOS EN EL HOSPITAL DR. FRANCISCO DE ICAZA BUSTAMANTE DE 2003 A 2015*” previo a la obtención del Título de Especialista, ha sido desarrollado en base a una investigación exhaustiva, respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el texto del trabajo, y cuyas fuentes se incorporan en la bibliografía. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance científico del Trabajo de Investigación mencionado.

Guayaquil, a los 25 días del mes de Enero año 2016

EL AUTOR:

ANGELICA CALVACHE BURBANO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

SISTEMA DE POSGRADO

ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD

AUTORIZACIÓN:

YO, *ANGELICA CALVACHE BURBANO*

Autorizo a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, la publicación en la biblioteca de la institución del trabajo de investigación de Especialización titulado: “*PREVALENCIA DE ENFERMEDAD DE KAWASAKI EN PACIENTES PEDIATRICOS INGRESADOS EN EL HOSPITAL DR. FRANCISCO DE ICAZA BUSTAMANTE DE 2003 A 2015*”, cuyo contenido, ideas y criterios son de mi exclusiva responsabilidad y total autoría.

Guayaquil, a los 25 días del mes de Enero año 2016

EL AUTOR:

ANGELICA CALVACHE BURBANO

1. AGRADECIMIENTO

Le agradezco a Dios por darme dado la fuerza y perseverancia que me permitieron concluir esta meta de mi vida.

A la Dra. Greta Miño por orientación en la realización de este trabajo, por haber creído en mí, darme la oportunidad de trabajar a su lado y aprender de ella el amor y la entrega por los niños.

A todas las personas que en algún momento me dieron sus enseñanzas, experiencias y consejos que me ayudaron a ser mejor cada día, fomentando en mí la responsabilidad y el amor por la Pediatría.

2. DEDICATORIA

Quiero dedicar este trabajo a Dios por darme la oportunidad de haber hecho realidad este sueño de ser Pediatra.

A mi familia que ha estado siempre a mi lado con su amor y apoyo incondicional, quienes con su ejemplo me han enseñado que todo se logra con amor, dedicación y esfuerzo.

Este logro es mío y de cada uno de ustedes que estuvo junto a mi lado en mi formación como Pediatra.

3. RESUMEN

Introducción: La enfermedad de Kawasaki se trata de una vasculitis sistémica, que afecta las arterias coronarias cuando el diagnóstico y el tratamiento se retrasan más allá del décimo día de la enfermedad. Se considera la primera causa de cardiopatía adquirida en la infancia.

Objetivo: Determinar la prevalencia de la enfermedad de Kawasaki en pacientes ingresados en Hospital Dr. Francisco de Icaza Bustamante de 2003 a 2015.

Materiales y Métodos: Este estudio fue retrospectivo, y descriptivo. Se analizaron un total de 50 pacientes hospitalizados con Diagnóstico de enfermedad de Kawasaki, para la recolección de datos se elaboró un formulario donde constan las variables de estudio aplicándose los criterios de inclusión y exclusión.

Resultados: Se analizaron 50 casos con enfermedad de Kawasaki. Se encontró que la prevalencia de este periodo de 12 años fue de 2,3 por 10.000 habitantes. Se presentó con mayor frecuencia en los pacientes de 1 a 2 años, en pacientes de sexo masculino en una relación 1,27:1. Las manifestaciones clínicas y datos de laboratorio de los pacientes estudiados se presentaron de forma similar a lo descrito en la literatura. De acuerdo al control ecocardiográfico de ingreso, el 66% de los pacientes presentaron lesiones coronarias; en ellos la respuesta al tratamiento se analizó de acuerdo al seguimiento ecocardiográfico con un control ecocardiográfico normal en un 82% mientras que un 18% presentaron persistencia de lesiones coronarias.

Conclusión: Aunque la enfermedad de Kawasaki es poco frecuente en nuestro medio, los datos obtenidos de este estudio reflejan similitud con las características propias de la enfermedad, descritas en la literatura. Este estudio puede dar inicio a nuevas investigaciones que amplíen el conocimiento de la enfermedad de Kawasaki en nuestro país.

Palabras Clave: Enfermedad de Kawasaki, Prevalencia, Aneurismas coronarios

4. ABSTRACT

Introduction: Kawasaki disease is a systemic vasculitis that affects the coronary arteries when diagnosis and treatment are delayed beyond the tenth day of the disease. It is considered the leading cause of acquired heart disease in children.

Objectives: To determine the prevalence of Kawasaki disease in patients admitted to Hospital Dr. Francisco de Icaza Bustamante from 2003 to 2015.

Materials and Methods: This study was retrospective and descriptive. A total of 50 patients hospitalized with a diagnosis of Kawasaki disease, to collect data in case report form (CRF) in order to include all the variables to be analyzed.

Results: 50 patients with Kawasaki disease were analyzed. It was found that the prevalence of this 12-year period was 2.3 per 10,000 people. It occurred more frequently in patients of 1-2 years in male patients at a ratio 1.27: 1. The clinical and laboratory data of the patients showed a similar data to that described in the literature. According to echocardiographic entry control 66% of patients had coronary lesions, they treatment response to treatment was analyzed according to echocardiographic follow-up a normal echocardiography in 82% while 18% had persistent coronary lesions.

Conclusion: Although Kawasaki disease is rare in our area, the data obtained from this study show similarity with the characteristics of the disease described in the literature. This study can initiate new research to expand the knowledge of Kawasaki disease in our country.

Keywords: Kawasaki disease, prevalence, coronary aneurysms

5. ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. AGRADECIMIENTO	I
2. DEDICATORIA.....	II
3. RESUMEN.....	III
4. ABSTRACT	IV
5. INDICE DE CONTENIDOS	V
6. INDICE DE GRAFICOS	VII
7. INDICE DE ANEXOS	VIII
8. INTRODUCCIÓN	1
9. EL PROBLEMA.....	2
9.1 IDENTIFICACIÓN, VALORACIÓN Y PLANTEAMIENTO	2
9.2 FORMULACIÓN	2
10. OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS	3
10.1 OBJETIVO GENERAL.....	3
10.2 OBJETIVOS ESPEFIFICOS.....	3
11. MARCO TEÓRICO	4
11.1 EPIDEMIOLOGÍA.....	4
11.2 ETIOLOGÍA	4
11.3 FISIOPATOLOGÍA	6
11.4 DIAGNÓSTICO	6
11.5 DATOS DE LABORATORIO	9
11.6 TRATAMIENTO.....	11
12. FORMULACIÓN DE HIPOTESIS	13
13. MATERIALES Y METODOS.....	13
13.1 JUSTIFICACIÓN DE LA ELECCIÓN DEL MÉTODO.....	13
13.2 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN	13
13.2.1 CRITERIOS Y PROCEDIMIENTOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA O PARTICIPANTES DEL ESTUDIO	13

13.2.2 PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN	
14	
13.2.3 TÉCNICAS DE ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN	14
13.2.4. TÉCNICAS DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	14
13.3 VARIABLES	15
13.3.1 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	15
14. PRESENTACIÓN DE RESULTADOS.....	18
ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.	29
15. CONCLUSIÓN.....	32
16. VALORACIÓN CRÍTICA DE LA INVESTIGACIÓN.....	33
17. BIBLIOGRAFÍA.....	34
18. ANEXOS.....	39

6. ÍNDICE DE GRÁFICOS

Grafico 14.1 Distribución de número de casos ingresados de pacientes con Enfermedad de Kawasaki (EK) por Año el Hospital “Dr. Francisco de Icaza Bustamante”, durante los años 2003 – 2015	18
Grafico 14.2 Distribución de la prevalencia de la Enfermedad de Kawasaki (EK) en el Hospital “Dr. Francisco de Icaza Bustamante”, durante los años 2003 – 2015	19
Grafico 14.3 Distribución pacientes con Enfermedad de Kawasaki (EK) de acuerdo al grupo de edad.	20
Grafico 14.4 Distribución de pacientes con Enfermedad de Kawasaki (EK) por sexo ingresados en el Hospital “Dr. Francisco de Icaza Bustamante”, durante los años 2003 – 2015	20
Grafico 14.5 Distribución de pacientes con Enfermedad de Kawasaki (EK) de acuerdo la presentación de las manifestaciones clínicas.	21
Grafico 14.6 Distribución de pacientes con Enfermedad de Kawasaki (EK) de acuerdo los datos de laboratorio.....	22
Grafico 14.7 Distribución de pacientes con Enfermedad de Kawasaki (EK) de acuerdo la fase de enfermedad al momento de diagnóstico e inicio de tratamiento.....	23
Grafico 14.8 Tratamiento utilizado en pacientes con Enfermedad de Kawasaki.....	23
Grafico 14.9 Distribución de pacientes con Enfermedad de Kawasaki (EK) de acuerdo al informe ecocardiográfico al momento de diagnóstico.	24
Grafico 14.10 Distribución de pacientes con Enfermedad de Kawasaki (EK) de acuerdo la presencia de complicaciones coronarias de acuerdo al sexo.....	25
Grafico 14.11 Distribución de pacientes con Enfermedad de Kawasaki (EK) de acuerdo la presencia de complicaciones coronarias de acuerdo a la fase de enfermedad.	25
Grafico 14.12 Distribución de pacientes con Enfermedad de Kawasaki (EK) que presentaron complicaciones coronarias en menos de 10 días de fiebre.....	26
Grafico 14.13 Distribución de pacientes con Enfermedad de Kawasaki (EK) de acuerdo a la respuesta al tratamiento según el seguimiento de paciente.....	26
Grafico 14.14 Distribución de pacientes de acuerdo al diagnóstico de ingreso.....	27
Grafico 14.15 Distribución de pacientes de acuerdo mes de presentación de pacientes con Enfermedad de Kawasaki.....	27

7. ÍNDICE DE ANEXOS

18.1 ANEXO 1: HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS ¡Error! Marcador no definido. **39**

18.2 ANEXO 2: ABREVIATURAS ¡Error! Marcador no definido.

8. INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Kawasaki (EK) fue descrita por primera vez en Japón por Dr. Tomisaku Kawasaki en el año 1961 ⁽¹⁾. Se trata de una vasculitis sistémica, cuya etiología es desconocida hasta la actualidad; afecta las arterias de pequeño y mediano calibre, principalmente las arterias coronarias ⁽²⁾, la afectación de las arterias coronarias es frecuente, siendo de suma importancia, ya que puede producir infarto de miocardio. La prevalencia de las anomalías de la arteria coronaria es mayor cuando el diagnóstico y el tratamiento se retrasan más allá del décimo día de la enfermedad. Se considera la primera causa de cardiopatía adquirida en la infancia y la vasculitis más común en la infancia ⁽³⁾. Su incidencia ocurre mayormente entre los 12 y 24 meses ⁽¹⁶⁾; siendo los varones los más afectados ⁽²⁷⁾.

El diagnóstico es fundamentalmente clínico, pues no existen pruebas de laboratorio específicas, los criterios diagnósticos clásicos se basan en la presentación de fiebre de más de cinco días y más de cuatro de los criterios clínicos que incluyen eritema y/o edema de palmas y plantas, exantema polimorfo, inyección conjuntival bulbar bilateral no supurativa y que suele respetar el borde del iris, cambios en los labios y cavidad oral, y linfadenopatía cervical ⁽²⁵⁾. El tratamiento consiste en Inmunoglobulina Humana Intravenosa dosis única de 2 g/Kg. durante 12 horas y aspirina en dosis de 80-100 mg/Kg/día en 4 dosis via oral ⁽⁴⁷⁾.

Se presenta a continuación un estudio retrospectivo que busca establecer la prevalencia de la Enfermedad de Kawasaki en el Hospital del Niño “Dr. Francisco de Icaza Bustamante”, así como describir las características epidemiológicas, clínicas y complicaciones coronarias en pacientes con EK en un periodo de 12 años.

9. EL PROBLEMA

9.1 IDENTIFICACIÓN, VALORACIÓN Y PLANTEAMIENTO

La enfermedad de Kawasaki es una vasculitis sistémica considerada como la principal causa de cardiopatía adquirida en la infancia a nivel mundial. Hasta el momento no existe un marcador biológico o de laboratorio para su diagnóstico, por lo que se basa en criterios clínicos estandarizados. Las manifestaciones clínicas de la EK son diversas y pueden ser sugestivos de otras enfermedades principalmente de tipo infecciosas, lo cual condiciona un reto en el diagnóstico oportuno de la misma.

En muchos casos el desconocimiento de la enfermedad de Kawasaki, lleva a un retraso en el diagnóstico y tratamiento temprano, aumentando de esta manera la morbilidad secundaria y la probabilidad de complicaciones coronarias.

A nivel nacional no existen medidas estandarizadas sobre la pesquisa y notificación de los pacientes con diagnóstico de EK, así como tampoco se ha establecido un algoritmo diagnóstico que facilite la detección y referencia oportuna de los pacientes en el nivel de atención primaria hacia centros especializados.

La importancia de este estudio de investigación, radica en que se desconoce la epidemiología de la Enfermedad de Kawasaki en nuestro medio. Al conocer el grado de prevalencia de enfermedad de Kawasaki, la presentación clínica y evolución de la EK en nuestro medio, así como sus principales complicaciones, se puede implementar medidas que favorezcan el pronóstico de los pacientes con EK al prevenir la presentación de los aneurismas coronarios como complicación en la enfermedad de Kawasaki al diagnosticar e iniciar tratamiento de forma oportuno.

9.2 FORMULACIÓN

¿La enfermedad de Kawasaki tiene una alta prevalencia en los pacientes pediátricos hospitalizados en el Hospital Dr. Francisco de Icaza Bustamante?

10. OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS

10.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar la prevalencia de la enfermedad de Kawasaki en pacientes ingresados en el Hospital Dr. Francisco de Icaza Bustamante del 2003 al 2015

10.2 OBJETIVOS ESPEFIFICOS

1. Establecer las características epidemiológicas y demográficas de la enfermedad de Kawasaki en nuestro medio.
2. Determinar las características clínicas y de laboratorio de la enfermedad de Kawasaki en nuestro medio.
3. Determinar el diagnóstico de ingreso de los pacientes.
4. Identificar las complicaciones coronarias de los pacientes con enfermedad de Kawasaki en nuestro medio.
5. Determinar la respuesta al uso de Inmunoglobulina Humana Intravenosa como tratamiento en la enfermedad de Kawasaki

11. MARCO TEÓRICO

La primera descripción de la Enfermedad de Kawasaki (EK) fue realizada en Japón por el Dr. Tomisaku Kawasaki en el año 1961. Sin embargo la primera publicación fue realizada por el Dr. T. Kawasaki en el año 1974, en la revista Pediatrics, denominando a la enfermedad como “Síndrome Mucocutáneo Ganglionar”⁽¹⁾.

La Enfermedad de Kawasaki, es una vasculitis sistémica que afecta las arterias de pequeño y mediano calibre, principalmente las arterias coronarias; produciendo en un 15-25% aneurismas de las arterias coronarias de los pacientes que no son tratados, mientras que el 2-3% de los casos no tratados mueren como resultado de vasculitis coronaria ⁽²⁾, en un 25% se produce un daño permanente en las arterias coronarias de los no tratados niños. En vista de la frecuencia y gravedad de las complicaciones de la arteria coronaria, se considera la causa más común de cardiopatía adquirida en la edad pediátrica ⁽³⁾.

11.1 EPIDEMIOLOGÍA

La Enfermedad de Kawasaki, se conoce en más de 60 países del mundo y en la actualidad se reconoce cada vez más en muchos países en vías de desarrollo ⁽⁴⁾. En Japón se reportan 265/ 100.000 casos al año en pacientes en <5 años ⁽⁵⁾, EE.UU. presenta un reporte de casos de 17,5 / 100 000 y 20,8 / 100.000 casos año ⁽⁶⁾. En cuanto a los Estadounidenses que viven en Hawaii, pero que son de descendencia Japonesa, la presentación de casos es similar a la de Japón > 200/100.000⁽⁷⁾, lo que sugiere una susceptibilidad genética significativa. En Canadá en el 2011 se reportaron 27,5/100.000 casos al año ⁽⁸⁾. En América Latina cada vez hay más conciencia de la importancia de estudio y diagnóstico de la EK, por lo que se encuentran realizando estudios a nivel de la región ⁽⁹⁾.

En estudios realizados se ha demostrado que la enfermedad de Kawasaki se presenta con una mayor frecuencia en los meses de mayo y junio y con menor frecuencia se presenta en los meses de febrero, marzo y octubre en el Trópico y en el Hemisferio Sur; mientras que en el Hemisferio Norte se presentan con mayor frecuencia entre enero y marzo, con un punto más bajo, en los meses de agosto y septiembre ⁽¹⁰⁾. En Japón se observa 2 picos de presentación uno más alto en el mes de Enero y un pico más pequeño en verano. La presencia de variación estacional apoya la hipótesis de que esta enfermedad es causada por un agente infeccioso ⁽¹¹⁾.

11.2 ETIOLOGÍA

Aunque hasta la actualidad es una enfermedad de etiología desconocida, por mucho tiempo se ha asociado a una causa infecciosa, debido a las

características clínicas y epidemiológicas propias de la enfermedad. Sin embargo no se ha asociado ningún agente infeccioso conocido. Algunos investigadores prefieren un agente microbiano o una toxina ambiental ⁽¹²⁾. Otros investigadores especulan que en un huésped genéticamente susceptible, muchos agentes etiológicos podrían desencadenar la enfermedad de Kawasaki ⁽¹³⁾. Aunque los factores genéticos son un factor determinante de la susceptibilidad de la enfermedad de Kawasaki, esta teoría no explica las epidemias observadas de esta enfermedad y también no explica por qué la enfermedad de Kawasaki generalmente no vuelva a ocurrir ⁽¹⁴⁾. En Japón, Onouchi et al, informó de que el gen ITPKC que es un regulador negativo de la activación de células T, se asoció con susceptibilidad de presentar EK y un mayor riesgo de aneurisma de arterias coronarias. Sin embargo, en estudios de replicación en otras poblaciones la asociación del gen ITPKC, es controvertido. Este hallazgo sugiere una pista para el estudio genético de EK en el que reacción inmunitaria de las células T puede tener un papel crucial en el inmunopatogénesis de la enfermedad ⁽¹⁵⁾.

La edad de presentación de la enfermedad de Kawasaki en todos los grupos étnicos, es a partir de 6 meses de la edad hasta los 5 años de edad, con un pico de prevalencia entre 6 y 24 meses de edad. Esta predilección no ha variado desde las primeras descripciones de EK. Esto sugiere que está involucrado en la patogénesis de EK el sistema inmune inmaduro propio de la primera infancia ⁽¹⁶⁾.

Varios niveles de evidencia apoyan la hipótesis de que la enfermedad de Kawasaki es una enfermedad compleja inicia por una infección debida a uno o más patógenos; sin embargo, no se ha identificado una correlación estricta entre los agentes infecciosos específicos y el desarrollo de la enfermedad. ⁽¹⁷⁾

En pacientes con EK se han aislado de forma esporádica agentes infecciosos bacterianos y virales. Las bacterias que mayormente ha sido implicadas son *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* y patógenos atípicos. Entre los virus asociados con EK se encuentran Virus respiratorios como coronavirus (HCoV) NL63 y bocavirus ⁽¹⁸⁾, Virus Epstein Barr, adenovirus, parvovirus B19, herpesvirus, Parainfluenza tipo 3, sarampión, rotavirus, Virus del dengue y el virus de la inmunodeficiencia humana, varicela, influenza H1N1 y virus Coxsackie B3. ⁽¹⁷⁾. Benseler et al ⁽¹⁹⁾. Y Jordan et al ⁽²⁰⁾, encontraron que en los niños con EK las infecciones concomitantes no influyen en el riesgo de presentar complicaciones coronarias y no alteran la respuesta al tratamiento con inmunoglobulina intravenosa.

A pesar de que no se identifique a los patógenos responsables, algunos hallazgos histológicos sugieren que la EK tiene un origen infeccioso. La presencia de cuerpos de inclusión intracitoplasmáticos, encontrados en la mayoría de los tejidos de los pacientes que han muerto a causa de EK ⁽²¹⁾.

La teoría que parece explicar mejor las características clínicas y epidemiológicas de la enfermedad de Kawasaki es que un agente infeccioso puede inducir la enfermedad de Kawasaki en un individuo genéticamente. Esta teoría explica varios puntos clave como son: que el pico de prevalencia de la enfermedad de Kawasaki se presenta de los 6 meses a 24 meses de edad; la alta frecuencia de presentación de la enfermedad de Kawasaki entre los niños de etnia asiática y la baja recurrencia; la aparición de epidemias y brotes de la enfermedad y la rareza de esta enfermedad en los niños mayores y los adultos ⁽²²⁾.

11.3 FISIOPATOLOGÍA

En un estudio realizado en 41 niños por un grupo de investigadores, sobre la patología de enfermedad de Kawasaki ⁽²³⁾, se identificaron tres procesos patológicos que son vinculados a la vasculitis: la arteritis necrotizante, la arteritis crónica subaguda y proliferación miofibroblástica luminal. Estos tres procesos pueden comenzar en las primeras 2 semanas después de la aparición de fiebre, pero sólo la arteritis necrotizante es autolimitada. La arteritis necrotizante se caracteriza por una infiltración de neutrófilos en los segmentos de la pared de las arterias de tamaño mediano, en particular las arterias coronarias, dado lugar a la necrosis progresiva de las capas de la pared. La arteritis necrotizante va a producir la formación de aneurismas grandes o 'gigante', que casi siempre se trombosan y pueden romperse ya que deja un borde delgado de la adventicia ⁽²³⁾. El segundo proceso la vasculitis crónica subaguda, se inicia en las primeras 2 semanas después del inicio de la fiebre. Se caracteriza por un infiltrado celular inflamatorio que se compone de linfocitos, células plasmáticas, y eosinófilos. Inicialmente va a afectar la capa adventicia y puede progresar hacia la luz del vaso ⁽²³⁾. El tercer proceso: la proliferación luminal miofibroblástica, se produce en estrecha asociación con la vasculitis crónica subaguda; produce una masa concéntrica que puede progresivamente obstruir la luz ⁽²³⁾.

En la autopsia de los pacientes con enfermedad de Kawasaki, se ha encontrado que las arterias coronarias tienen infiltrados de células inflamatorias y una obliteración de la luz del vaso producido por una proliferación celular que puede ser explicado por la persistencia de la vasculitis subaguda crónica y proliferación luminal miofibroblástica. Cuando ocurre un empeoramiento de los aneurismas de la arteria coronaria ya sea en un transcurso de meses a años después de la aparición de la enfermedad de Kawasaki, puede explicarse como resultado de la persistencia de la arteritis crónica subaguda, mientras que si ocurre un infarto de miocardio, meses a años después, puede ser explicado como resultado de la proliferación luminal miofibroblástica progresiva con o sin trombosis. ⁽²⁴⁾

11.4 DIAGNÓSTICO

Hasta la actualidad no existe ninguna prueba diagnóstica específica disponible, por este motivo el diagnóstico de EK se identifica sobre la base

de signos clínicos no específicos. La Sociedad Americana del Corazón (AHA), propuso los criterios clínicos que son compartidos por la mayoría de las comunidades científicas de todo el mundo, estos son: Fiebre de duración de 5 días o más; más 4 de los 5 criterios siguientes:

1. La conjuntivitis bilateral, bulbar, no supurativa.
2. adenopatías cervicales, a menudo > 1,5 cm.
3. Erupción polimorfa, no hay vesículas o costras.
4. Cambios en los labios o la vía oral mucosa, lengua aframbuesada, labios agrietados o eritema difuso de la orofaringe.
5. Los cambios de las extremidades de la etapa aguda: eritema y edema en palmas y en la etapa de convaleciente: descamación de piel de puntas de los dedos ⁽²⁵⁾.

De acuerdo a las directrices de la Sociedad Americana del Corazón (AHA), el diagnóstico puede darse con menos de 4 de estos criterios, si se detectan anomalías de la arteria coronaria ⁽²⁵⁾. En cambio las pautas para el diagnóstico de la Comisión de Investigación de EK en Japón, indican que para el diagnóstico se requiere que estén presentes cinco de los seis criterios ⁽²⁶⁾.

Cuando los pacientes cumplen con estos criterios se cataloga como enfermedad de Kawasaki completa. Sin embargo, muchos pacientes no tienen todas de las características clínicas, en este caso se habla de Enfermedad de Kawasaki incompleta. Estos pacientes pueden tener o no en riesgo de presentar aneurismas de arterias coronarias ⁽²⁷⁾. El diagnóstico de los casos de EK incompleto depende de un alto nivel de sospecha en los niños que presentan algunas de las características de EK y existe marcadores inflamatorios elevados como proteína C reactiva (PCR), velocidad de eritrosedimentación globular (VSG) y leucocitosis; además si hay evidencia en el ecocardiograma de anomalías de las arterias coronarias. Sin embargo, un ecocardiograma negativo no excluye el diagnóstico de EK incompleta. Se estima que al menos 10% de los casos de EK son incompletos. Estos casos son más frecuentes en niños pequeños, sobre todo lactantes, en donde la probabilidad de desarrollar aneurismas coronarios es mayor ⁽²⁸⁾.

El criterio de la fiebre de más de 5 días ha sido de mucha de importancia para la definición de los casos pero puede dar lugar a retrasar el tratamiento. Se han descrito casos aislados sin presentar dicho criterio ⁽²⁹⁾, en estos casos no se debe retrasar el diagnóstico de EK y la iniciación del tratamiento. La duración total de la fiebre en la era previa a la Inmunoglobulina intravenosa (IGIV) era de 1-2 semanas (media 10-11 días), sin tener en cuenta del tratamiento con aspirina o corticosteroides ⁽²⁹⁾.

La Asociación Americana del corazón ha proporcionado un algoritmo para el diagnóstico de EK incompleta en 2004 ⁽²⁵⁾. Los pacientes con fiebre que dura más de 5 días con 2 o 3 de los criterios de diagnóstico de EK deben ser evaluados con marcadores inflamatorios diariamente si es posible. Los pacientes deben ser revisados si presentan inicialmente PCR > 3 mg / dL y VSG > h 40 mm /h y hallazgos de niveles de laboratorio complementarios incluyendo albúmina <3,0 g / dl, anemia para la edad, la elevación de ALT, las plaquetas después de 7 días > 450.000 / mm³, leucocitos > 15.000 / mm³, en examen de orina > 10 leucocitos /x campo. Los pacientes que cumplen más de 3 de estos índices complementarios pueden ser tratados con IGIV y deben realizarse un ecocardiograma. Aunque los hallazgos de laboratorio en EK no son diagnóstico, que pueden resultar útil en el diagnóstico de la enfermedad de Kawasaki incompleta ⁽²⁵⁾.

El curso de la EK puede ser dividido en tres fases clínicas: aguda febril, subaguda y convalecencia. La fase aguda dura entre una a dos semanas y se caracteriza por fiebre y las manifestaciones clásicas de la enfermedad. Es en esta etapa que se presenta la miocarditis y la pericarditis. La arteritis está presente, pero rara vez se detectan la presencia de aneurismas por ecocardiografía ⁽¹⁾. La fase subaguda comienza cuando la fiebre desaparece al igual que la erupción cutánea y la adenopatía cervical, pero puede persistir la irritabilidad, anorexia y la hiperemia conjuntival, con descamación a nivel de los dedos y pies. Esta fase se puede prolongar habitualmente hasta cuatro semanas después de iniciada la enfermedad. Los aneurismas de las arterias coronarias se desarrollan en esta fase y el riesgo de muerte súbita es elevado. La etapa de convalecencia se prolonga hasta que retrocede toda la sintomatología y finaliza cuando se normaliza el valor de la velocidad de eritrosedimentación, habitualmente en plazos de 6 a 8 semanas de iniciada la enfermedad. ^(1,25)

En un 15-25% los niños que no son tratados desarrollaran anomalías coronarias. A partir de los 7-10 días se puede detectar la dilatación coronaria, pero es en la tercera y cuarta semana en donde se produce la mayor incidencia. El desarrollo de aneurismas coronarios está relacionado con el riesgo de muerte súbita, por trombosis coronaria e infarto de miocardio ⁽²⁵⁾.

La arteria coronaria normal se define como la medida < 2 DS de un niño sano con similar superficie corporal. Existen dos anomalías coronarias: Ectasia coronaria que se define como una medida > 2 DS de un niño sano con similar superficie corporal, con un diámetro máximo de 4 mm. Aneurisma coronario se define como una medida entre 4 a 8 mm de diámetro, y aneurisma gigante si mide más de 8mm de diámetro ⁽¹⁾. Se ha evidenciado en el seguimiento a largo plazo posterior al tratamiento que el retroceso de las anomalías coronarias ocurren hasta en un 50% de los casos, y en un 25% ocurre la disminución del tamaño de aneurismas. Sin embargo, el 40% de los pacientes con aneurismas coronarios pueden ser persistentes, presentar estenosis coronaria y desarrollan infarto de miocardio. Esto ocurre más en los aneurismas gigantes (≥8mm), que son la forma más severa de afectación coronaria. Estos aneurismas tienen

menos probabilidad de retroceder y son frecuentes las complicaciones (trombosis, ruptura, estenosis). Se ha reportado que entre 1 a 4% de niños con EK pueden desarrollar aneurismas gigantes, con una mortalidad elevada. Si se realiza el tratamiento con IGIV y Ácido acetilsalicílico (AAS) antes de los 10 días de iniciada la enfermedad, la incidencia de alteraciones coronarias disminuye notoriamente a porcentajes < de 4-5%. La afectación de otras arterias puede ser producir manifestaciones poco habituales aunque severas, como gangrena de extremidades por isquemia periférica por compromiso de arterias axilares, isquemia intestino-mesentérica por afectación de las arterias mesentéricas ⁽¹⁻³⁰⁾.

Pueden presentarse otras afecciones cardiovasculares, como miocarditis, valvulitis con insuficiencia valvular, endocarditis, derrame pericárdico, inflamación del tejido de conducción, pericarditis y pancarditis entre otras ⁽³¹⁾.

Otras manifestaciones clínicas que no son parte de los criterios clínicos pero que presentan muchos pacientes con EK, son: La irritabilidad es una señal importante que se presenta sobre todo en lactantes ⁽³²⁾, puede estar relacionado con la presencia de meningitis aséptica, aunque el mecanismo exacto de porque se produce no está claro. Cuando se ha aplicado de forma reciente de la vacuna Bacillus de Calmette y Guérin (BCG) puede presentarse eritema e induración en el sitio de cicatriz; el mecanismo de este signo clínico se cree que es debido a la reactividad cruzada de T células en pacientes con EK entre epítomos específicos de micobacterias y las proteínas humanas ⁽³³⁾. Otros hallazgos clínicos relativamente comunes en EK incluyen artritis, meningitis aséptica, neumonía, uveítis, gastroenteritis, meatitis, disuria y otitis. ⁽³⁴⁾. Pueden presentar también anomalías relativamente poco frecuente que incluyen síndrome de choque ⁽³⁾, hidropesía de la vesícula biliar ⁽³⁵⁾, ictericia ⁽³⁶⁾, isquemia gastrointestinal, parálisis del nervio craneal, compromiso renal (piuria, proteinuria, alteraciones tubulares, tubulointerstitial nefritis e insuficiencia renal), erupción petequial, convulsiones febriles y la encefalopatía o ataxia ⁽¹⁾. Complicaciones raras de EK incluyen el síndrome de activación de los macrófagos (síndrome hemofagocítico linfocitario secundario) ⁽³⁷⁾, y síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética, resultando en hiponatremia. ⁽³⁸⁾

11.5 DATOS DE LABORATORIO

Los hallazgos de laboratorio no son específicos de la enfermedad pero presentan características particulares en las diferentes fases de la enfermedad ⁽³⁹⁾. La leucocitosis con predominio de neutrófilos se presenta en la fase aguda de la enfermedad. Otro hallazgo frecuente es la anemia normocítica y normocrómica. En la fase sub-aguda se presenta trombocitosis, siendo normal el recuento plaquetario en la fase aguda. La presencia de plaquetopenia en la fase aguda se asocia con mayor incidencia de lesiones coronarias e infarto de miocardio. Los marcadores inflamatorios como velocidad de eritrosedimentación (VSG) y la proteína C reactiva (PCR) se elevan en la fase aguda y pueden persistir valores

elevados hasta la etapa de convalecencia. En el examen de orina se detecta piuria estéril. A nivel del líquido cefalorraquídeo se detecta pleocitosis con predominio de mononucleares. De igual forma en la fase aguda es frecuente el aumento en el valor de las transaminasas adoptando un tipo colestático con aumento de las bilirrubinas. La hipoalbuminemia se ha relacionado con un mal pronóstico. ⁽⁴⁰⁾

Las características clínicas y hallazgos de laboratorio de los pacientes con EK son utilizados en métodos para predecir qué niños están en mayor riesgo de presentar desarrollo de aneurismas coronarios, determinar el pronóstico y realizar un seguimiento más riguroso. La puntuación Harada, fue desarrollada para identificar a los niños con alto riesgo de desarrollo de aneurismas coronarias en Japón cuando no todos los niños eran tratados con Inmunoglobulina humana intravenosa. La puntuación incluye 7 criterios: Recuento de glóbulos blancos, recuento de plaquetas, PCR, hematocrito, albúmina, edad y género. Los niños con 4 de los 7 criterios se consideran en alto riesgo de presentar aneurismas coronarios y deberían serían tratados con IGIV. ⁽⁴¹⁾

Se han realizado estudios sobre todo en Japón, para determinar los factores de riesgo para la resistencia a la terapia con Inmunoglobulina como son: la edad de los pacientes pediátricos, la duración entre el inicio de la fiebre y la administración de IGIV, nivel de sodio, la proporción de neutrófilos, la proteína C reactiva (PCR), recuento de plaquetas, la albúmina, bilirrubina total, aspartato aminotransferasa (AST) y la alanina aminotransferasa (ALT). ^(42, 43, 44, 45)

En un estudio, en el Hospital Universitario de Kyungpook y el Hospital Universitario Paik Busan de la Universidad de Inje entre enero de 2005 y junio de 2011, se examinaron 309 niños con diagnóstico de EK ⁽⁴⁶⁾, se aplicaron los parámetros de 3 sistemas de puntuación para determinar el nivel de resistencia a la terapia con inmunoglobulina. Como resultado se obtuvo al ser aplicados los sistemas de puntuación una especificidad alta (74% a 90%), pero la sensibilidad fue baja (57% a 60%). Los sistemas de puntuación utilizados fueron: los parámetros de Kobayashi que son los siguientes: 1) de sodio ≤ 133 mmol / L, 2 puntos; 2) días de la enfermedad al tratamiento inicial ≤ 4 días, 2 puntos; 3) AST ≥ 100 UI / L, 2 puntos; 4) % de neutrófilos ≥ 80 , 2 puntos; 5) PCR ≥ 10 mg / dl, 1 punto; 6) edad ≤ 12 meses, 1 punto; y 7) plaquetas $\leq 300 \times 10^3$ / mm 1 punto. Los parámetros de la puntuación Egami son los siguientes: 1) ALT ≥ 80 UI/L 2 puntos; 2) días enfermedad días ≤ 4 , 1 punto; 3) PCR ≥ 8 mg / dl, 1 punto; 4) edad ≤ 6 meses, 1 punto; y 5) ≤ 300 plaquetas $\times 10^3$ / mm 1 punto. El sistema de puntuación Sano: 1) AST ≥ 200 UI / L, 1 punto; 2) PCR ≥ 7 mg / dl, 1 punto; y 3) en total de bilirrubina ≥ 0.9 mg/dl 1 punto. ⁽⁴⁶⁾

11.6 TRATAMIENTO

El tratamiento de la fase aguda ha demostrado que la administración oportuna de IGIV y la AAS es muy eficaz en la reducción de la tasa de complicaciones de la arteria coronaria de aproximadamente 25% en los pacientes que no reciben este tipo de tratamiento a 3.5 % entre aquellos que lo hacen ⁽²⁵⁾.

El tratamiento consiste en uso de IGIV en dosis única de 2 g/kg/dosis durante 12 horas y aspirina en dosis de 80-100 mg/Kg/día en 4 dosis, ambas administradas en lo posible dentro de los 10 días de la aparición de la fiebre ⁽⁴⁷⁾.

En la era previa al uso de IGIV para tratar a niños con EK, se observaron tasas de aneurisma de aproximadamente el 25% en Japón y los EE.UU. Las tasas de los aneurismas de la arteria coronaria varían entre los pacientes EK de diferentes países. Actualmente, los estudios de los EE.UU. reportan una tasa de aneurisma de aproximadamente 4,0 a 5,0% mientras que se reportan tasas en Japón de 1,0%. ⁽⁴⁸⁾

En la década de 1980, ensayos clínicos demostraron la impresionante eficacia del tratamiento empírico con IGIV más aspirina en dosis altas en comparación con AAS sola, cuando se administra antes del décimo día de fiebre ⁽²⁷⁾. Este tratamiento no sólo reduce la inflamación (fiebre, signos clínicos, los niveles de reactante de fase aguda), sino también, y más importante, impide el desarrollo de anomalías coronarias. ^(25,27). En un ensayo multicéntrico estadounidense publicado en 1991, se demostró la eficacia de una sola dosis de IGIV (2 g/kg) más ASS en comparación a cuatro dosis diarias de IGIV (400 mg / kg) además de AAS con respecto a la prevención de las anomalías coronarias, la rapidez de la desaparición de la fiebre y la normalización de marcadores inflamatorios ⁽⁴⁹⁾. Un meta-análisis de estudios norteamericanos y japoneses demostró que la tasa de anomalías de las arterias coronarias estaba inversamente relacionada con la dosis total IGIV, pero fue independiente de la dosis de aspirina (80-100 mg / kg al día en América del Norte y 30 a 50 mg / kg diaria en Japón ⁽⁵⁰⁾. El mecanismo de acción preciso de IGIV en la enfermedad de Kawasaki es desconocida, pero se presume que estar relacionado con un efecto antiinflamatorio directo y / o actividad específica contra el agente etiológico aún difícil de alcanzar ⁽²⁷⁾.

El 10% a 20% de los pacientes EK no responden a la terapia convencional continuado con fiebre, y tales casos están en necesidad de una terapia diferente de rescate ⁽⁴⁹⁾. Los pacientes se clasifican como IGIV resistente, si posterior a recibir la dosis de IGIV la fiebre se presenta más de 36 horas o recurrente (temperatura ≥ 38.0 °C axilar o rectal); o elevación de los niveles de PCR persistentes, ⁽³⁰⁾. Estos pacientes se tratan con una segunda dosis de IgIV (2 g / kg). El 2-4% de los pacientes con la enfermedad de Kawasaki que no responden a esta segunda dosis y se consideran que tienen IGIV-resistentes o enfermedad refractaria. Aunque sin datos comparativos para identificar, en la actualidad existen varias opciones de tratamiento disponibles para estos pacientes; Las principales opciones incluyen una

tercera dosis de IGIV (por lo general 2 g / kg), metilprednisolona intravenosa en pulsos (30 mg / kg día durante 3 días) e infliximab (5 mg / kg). Estas tres opciones se han asociado con una respuesta al tratamiento de manifiesto en los informes de casos o series pequeñas de pacientes altamente IGIV-resistentes. Las opciones adicionales que se podrían considerar en el paciente que no responde a la terapia de rescate con una o más de las tres alternativas anteriores incluyen el intercambio de plasma,⁽⁵⁰⁾ una baja dosis única de metrotexate oral (10 mg / m²), y ciclosporina (4 -8 mg / kg al día durante 14-21 días). La ciclosporina se administra inicialmente por vía intravenosa, con ajustes de dosis de acuerdo a los niveles en sangre⁽⁵⁰⁾. El valor relativo de estas terapias de rescate es muy difícil de evaluar, debido a la naturaleza auto limitada de la enfermedad clínica, el número limitado de pacientes con enfermedad IGIV resistente o refractaria, y la falta de ensayos clínicos controlados⁽⁵¹⁾.

12. FORMULACIÓN DE HIPOTESIS

Existe una alta prevalencia de pacientes con enfermedad de Kawasaki ingresados en el Hospital Dr. Francisco de Icaza Bustamante.

13. MATERIALES Y METODOS.

13.1 JUSTIFICACIÓN DE LA ELECCIÓN DEL MÉTODO

Se escogió un estudio de prevalencia porque este tipo de estudio es de máxima utilidad cuando se desea analizar en un periodo de tiempo la frecuencia y el comportamiento de una enfermedad de una población evaluada incluyendo los casos nuevos y antiguos de la enfermedad.

13.2 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

Este estudio fue una investigación de carácter Observacional, Retrospectivo y Descriptivo; sobre la prevalencia de pacientes con Enfermedad de Kawasaki Hospital Dr. Francisco de Icaza Bustamante, Siendo sujetos de estudio todos los Pacientes menores de 8 años (11 meses, 30 días) con Diagnóstico de enfermedad de Kawasaki atendidos en el Hospital del Niño Dr. Francisco de Icaza Bustamante en el periodo del 2003 a 2015

13.2.1 CRITERIOS Y PROCEDIMIENTOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA O PARTICIPANTES DEL ESTUDIO

El trabajo de titulación se realizó con el cálculo de la muestra de acuerdo a las estadísticas manejadas por el Servicio de Estadística del Hospital Dr. Francisco de Icaza Bustamante, en este centro egresan en la actualidad con diagnóstico de enfermedad de Kawasaki aproximadamente 4-5 casos por año. Considerando que debido a la naturaleza retrospectiva del estudio habrán expedientes no localizables o incompletos, calculamos un aproximado de ≤ 50 - pacientes en los 12 años programados del estudio. Los criterios de Inclusión:

1. Niños <8 años (7 años, 11 meses y 364 días), de ambos sexos, de cualquier grupo étnico, vivos o fallecidos con diagnóstico de *egreso* o *ambulatorio* de Enfermedad de Kawasaki o Síndrome Muco-cutáneo Linfonodular (CIE10/M30.3).
2. Pacientes con criterios clínicos de enfermedad de Kawasaki
3. Visualización de imagen sospechosa de alteración coronaria por ecocardiograma
4. Pacientes con Kawasaki atípico o incompleto

Y los criterios de exclusión

1. Pacientes con expedientes incompletos

13.2.2 PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

La recolección de los datos se llevó a cabo con la revisión de los expedientes clínicos de pacientes ingresados en el todos los Pacientes menores de 8 años (11 meses, 30 días) con Diagnóstico de enfermedad de Kawasaki atendidos en el Hospital del Niño Dr. Francisco de Icaza Bustamante en el periodo del 2003 a 2015.

13.2.3 TÉCNICAS DE ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN

Se elaboró una forma de reporte de casos donde constan las variables de estudio aplicándose los criterios de inclusión y exclusión, para recolectar información en forma indirecta a través de la revisión documental del expediente. Los datos fueron recogidos y tabulados en una hoja de cálculo de Microsoft® Excel 2010

13.2.4. TÉCNICAS DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se efectuó para variables cuantitativas medidas de tendencia central y para variables cualitativas distribución de frecuencias con números absolutos y porcentajes; La representación gráfica se realizó en Microsoft® Excel 2010 utilizando gráficos circulares, barras simples gráfico de líneas según sus indicaciones.

13.3 VARIABLES

13.3.1 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición Operacional	Tipo de Variable	Escala de Medición
Sexo	Conjunto de características biológicas que distinguen a los seres humanos en 2 grupos: femenino y masculino	Femenino Masculino	Cualitativa	Nominal
Edad	Años de vida desde el nacimiento hasta el momento del diagnóstico de EK	Edad en número de años	Cuantitativa	Nominal
Estación del año	Estación del año en que se presenta la enfermedad	Verano o Seca (junio- Noviembre) Invierno o Húmeda (Diciembre- Mayo)	Cualitativa	Nominal
Tiempo de evolución	El tiempo entre el inicio de la sintomatología y el diagnóstico de EK	Número de días entre el inicio de la sintomatología y el diagnóstico	Cuantitativa	Razón

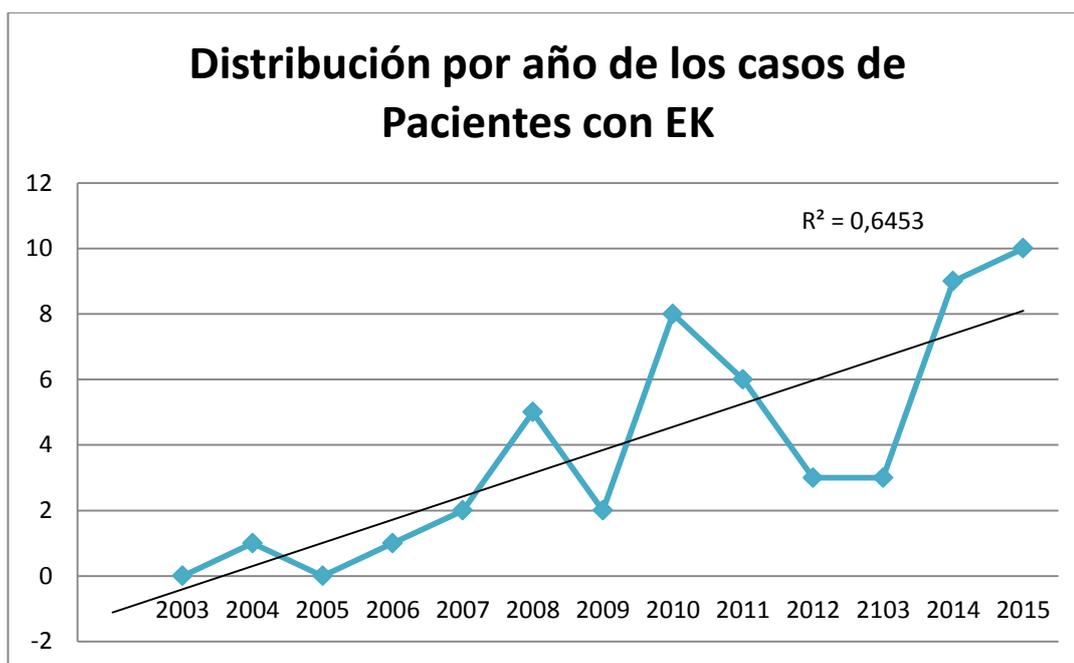
Manifestaciones clínicas	<ul style="list-style-type: none"> • Fiebre • Conjuntivitis, • Rash, • Eritema palmar y plantar, • Lengua aframbuesada, • Labios rojos, secos y fisurados, • Eritema de boca y faringe, • Edema de manos y pies, • Adenopatía cervical, • Eritema e induración de cicatriz de vacuna BCG, • Descamación de manos y pies 	Presente/ausente al Diagnóstico	Cualitativa	Nominal
Hallazgos de Laboratorio e Imagen	Leucocitosis	>10.000células/mm ³	Cualitativa	Nominal
	Neutrofilia	>10.000células/mm ³		
	Anemia	Hb < 11,0 g/dl		
	Trombocitosis	>450.000células/mm ³		
	PCR aumentada	Mayor a 10 mg/dl al diagnóstico		
	VSG aumentada	Mayor a 10 mm/h al diagnóstico		
	AST aumentado	Mayor a 35 UI/L al diagnóstico		
	ALT aumentado	Mayor a 40 mU/ml al momento diagnóstico		
	Hipoalbuminemia	Menor a 3.5 mg/dl al diagnóstico		
	Piuria	Más de 5 leucocitos p/c en sedimento urinario al momento del diagnóstico		
	Hydrops Vesicular	Presente/ausente al Diagnóstico		

Complicaciones Coronarias	Dilatación	Presente/ ausente al Diagnóstico	Cualitativa	Nominal
	Aneurisma coronario			
Respuesta a Inmunoglobulina	respuesta al tratamiento de acuerdo a seguimiento ecocardiográfico	Persistencia/ ausencia de Aneurisma coronaria	Cualitativa	Nominal
Diagnóstico ingreso	diagnóstico al momento de ingreso		Cualitativa	Nominal

14. PRESENTACIÓN DE RESULTADOS

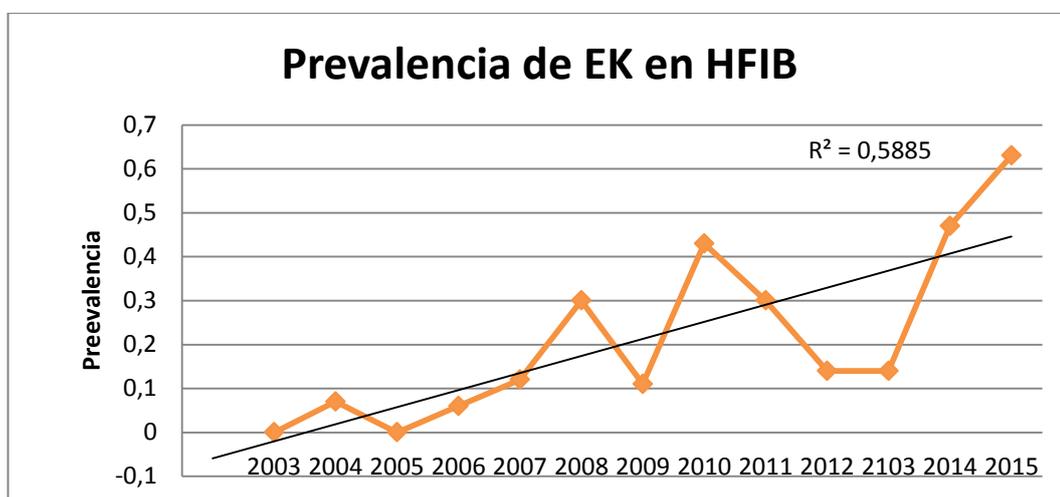
Este presente trabajo de investigación se realizó en la ciudad de Guayaquil en el Hospital “Dr. Francisco de Icaza Bustamante”, de pacientes ingresados con diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki durante los años 2003 – 2015, donde se revisaron los expedientes clínicos y en la que se cumplieron los criterios de inclusión previamente establecidos; se encontraron 53 casos de EK en el período de tiempo establecido del estudio, de los cuales solo pudieron incluirse en el análisis 50 casos debido a que no se contaba con el expediente completo o el seguimiento de la enfermedad en la institución. Encontrándose los siguientes resultados:

Grafico 14.1 Distribución de número de casos ingresados de pacientes con Enfermedad de Kawasaki (EK) por Año el Hospital “Dr. Francisco de Icaza Bustamante”, durante los años 2003 – 2015



Este grafico presenta la distribución de número de casos de pacientes ingresados de acuerdo a su año de ingreso, se encontró que el mayor número de pacientes diagnosticados e ingresados en los últimos 2 años: 2015 con 10 casos y 2014 con 9, en el de 2010 se presentó, 8 casos, 2008 con 5 casos, 2012 y 2013 con 3 casos, 2007 y 2009 con 2 casos, 2004 y 2005 con 1 caso. En el 2003 y 2006 no se presentaron casos.

Grafico 14.2 Distribución de la prevalencia de la Enfermedad de Kawasaki (EK) en el Hospital “Dr. Francisco de Icaza Bustamante”, durante los años 2003 – 2015

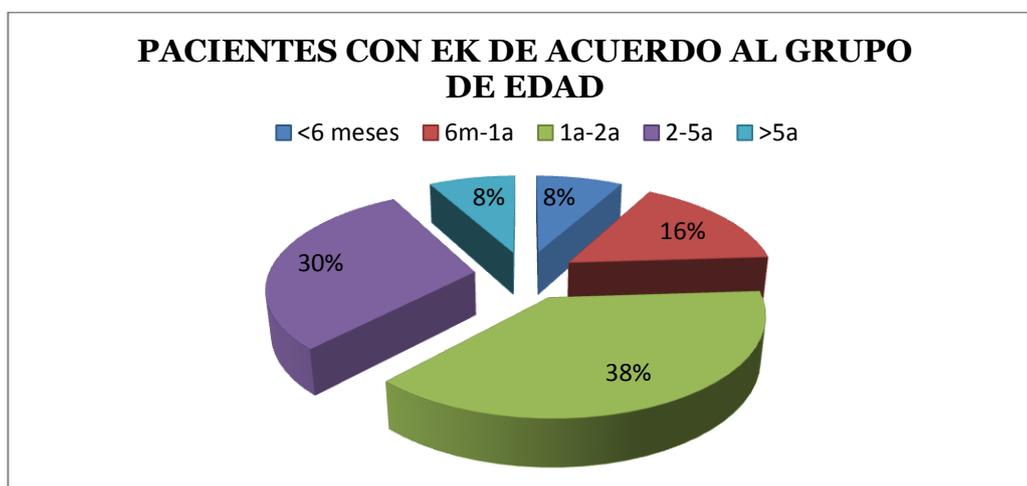


Año	Casos	Egresos	Prevalencia
2003	0	11.634	0
2004	1	12.587	0,07
2005	0	12.230	0
2006	1	14.421	0,06
2007	2	15.513	0,12
2008	5	16.283	0,3
2009	2	13.994	0,11
2010	8	18.450	0,43
2011	6	19.971	0,3
2012	3	20.188	0,14
2013	3	20.612	0,14
2014	9	19.138	0,47
2015	10	16.037	0,62
Total	50	211.058	2,3

En el grafico anterior se observa la prevalencia por cada año de estudio en relación al número de casos de Enfermedad de Kawasaki para el total de egresos hospitalarios, observándose un incremento anual de la tasa de prevalencia de 0,58. La prevalencia de Enfermedad de Kawasaki en 12

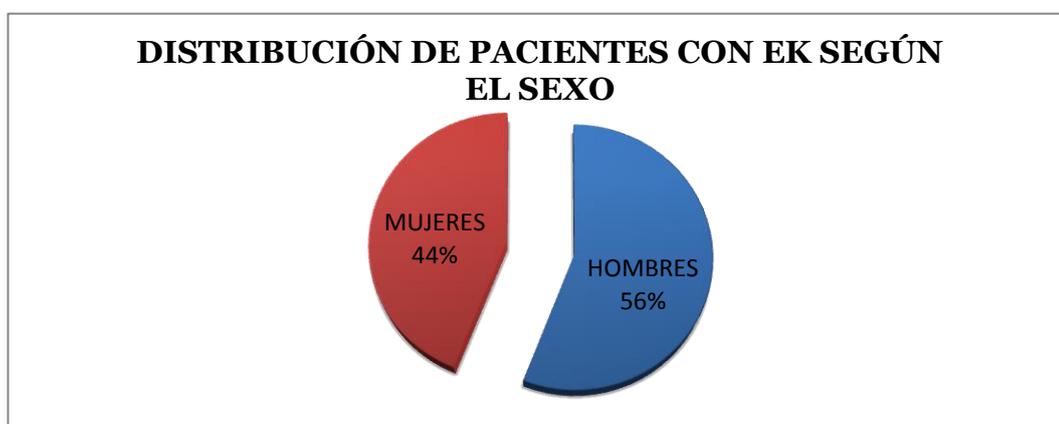
años de estudio fue de 2,3 de 50 casos estudiados de 211.058 egresos hospitalarios.

Grafico 14.3 Distribución pacientes con Enfermedad de Kawasaki (EK) de acuerdo al grupo de edad.



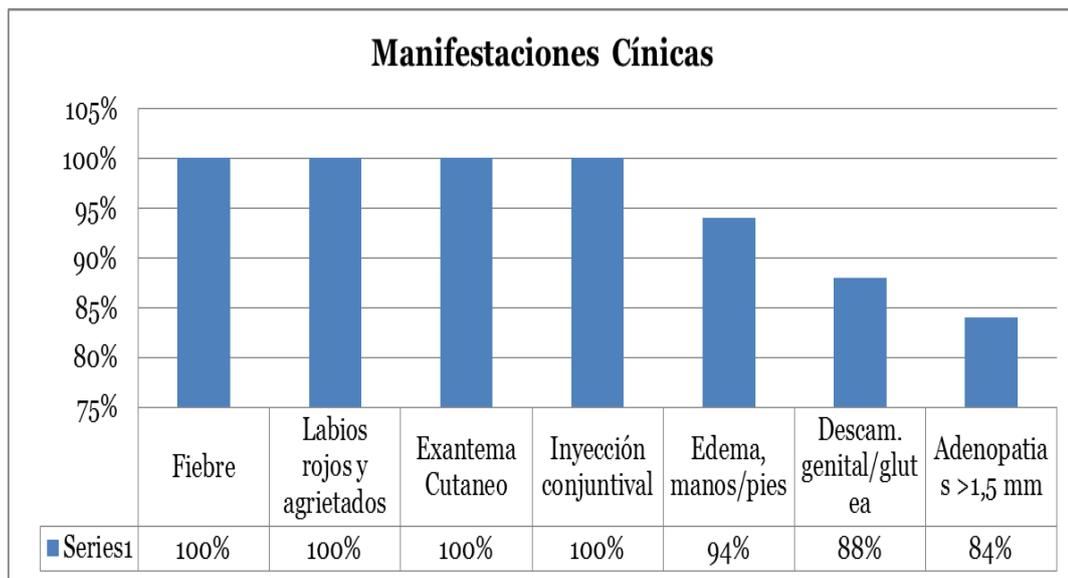
En cuanto al grupo etario de los pacientes estudiados, se distribuyó a los pacientes en tres grupos, encontrándose el mayor porcentaje de pacientes en las edades comprendidas entre: menor de 6 meses con el 8% (n=4), de 6 meses a 1 año con el 16% (n=8), de 1 a 2 años 38% (n=19), de 2 años a 5 años con el 30% (n=15) y para mayores de 5 años con el 8% (n=4).

Grafico 14.4 Distribución de pacientes con Enfermedad de Kawasaki (EK) por sexo ingresados en el Hospital “Dr. Francisco de Icaza Bustamante”, durante los años 2003 – 2015



De los 50 casos de EK revisados, de acuerdo al sexo teniendo la clasificación así: 56% (n=28) para el sexo masculino y 44% (n=22) para el sexo femenino. Correspondiendo a una proporción 1,27:1

Grafico 14.5 Distribución de pacientes con Enfermedad de Kawasaki (EK) de acuerdo la presentación de las manifestaciones clínicas.



En este gráfico se presenta la distribución de las manifestaciones clínicas propias de la enfermedad de Kawasaki de acuerdo a la información obtenida en los expedientes clínicos, encontrándose que la fiebre se presentó el mayor porcentaje, junto con labios rojos y agrietados, exantema cutáneo y la irritabilidad se presentaron con 100% (n=50) de los pacientes, seguidos del 96% (n=48) que presentaron conjuntivitis, 94% (n=47) eritema y edema palmar y plantar, 92% (n=46) lengua aframbuesada; eritema y descamación genital 88% (n=44) y adenopatía cervical se presentó en el 84% (n=42).

Otras manifestaciones poco frecuentes que se presentaron fueron vomito 28% (n=14), diarrea 26% (n=13), tos 8% (n=4) y artralgias e ictericia en un 4% (n=2). De los 50 pacientes estudiados solamente se documentó en 5 pacientes eritema e induración de cicatriz de vacuna BCG.

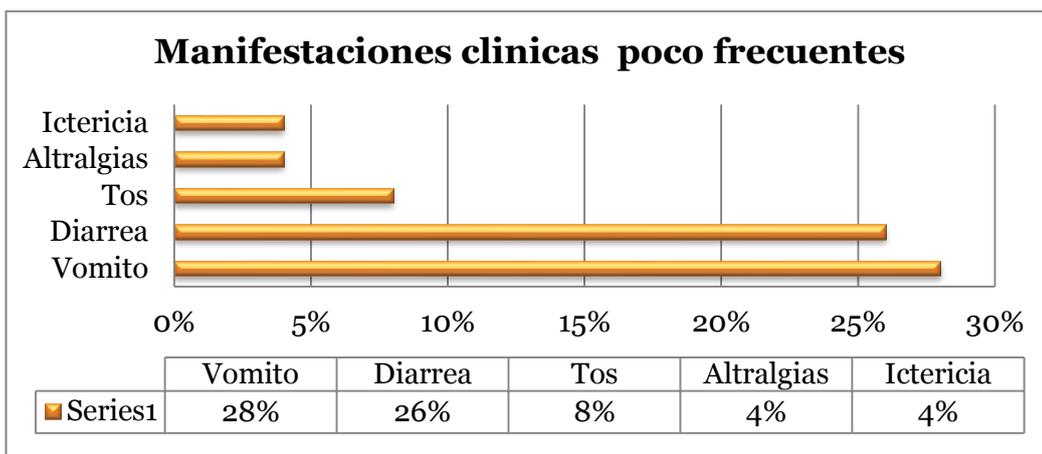
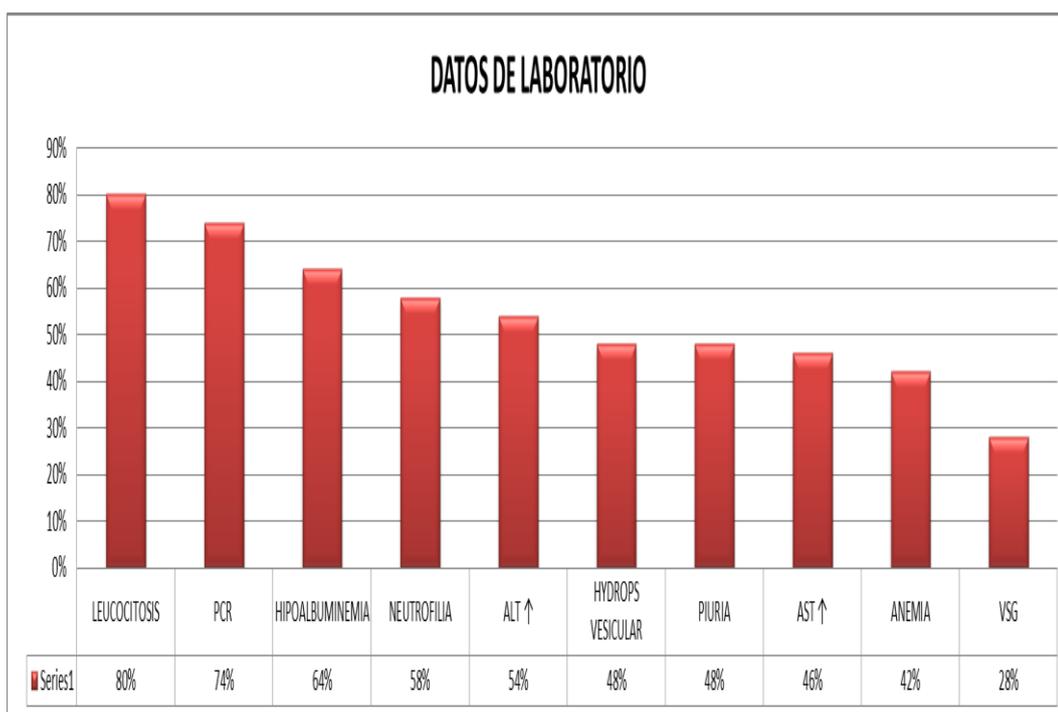
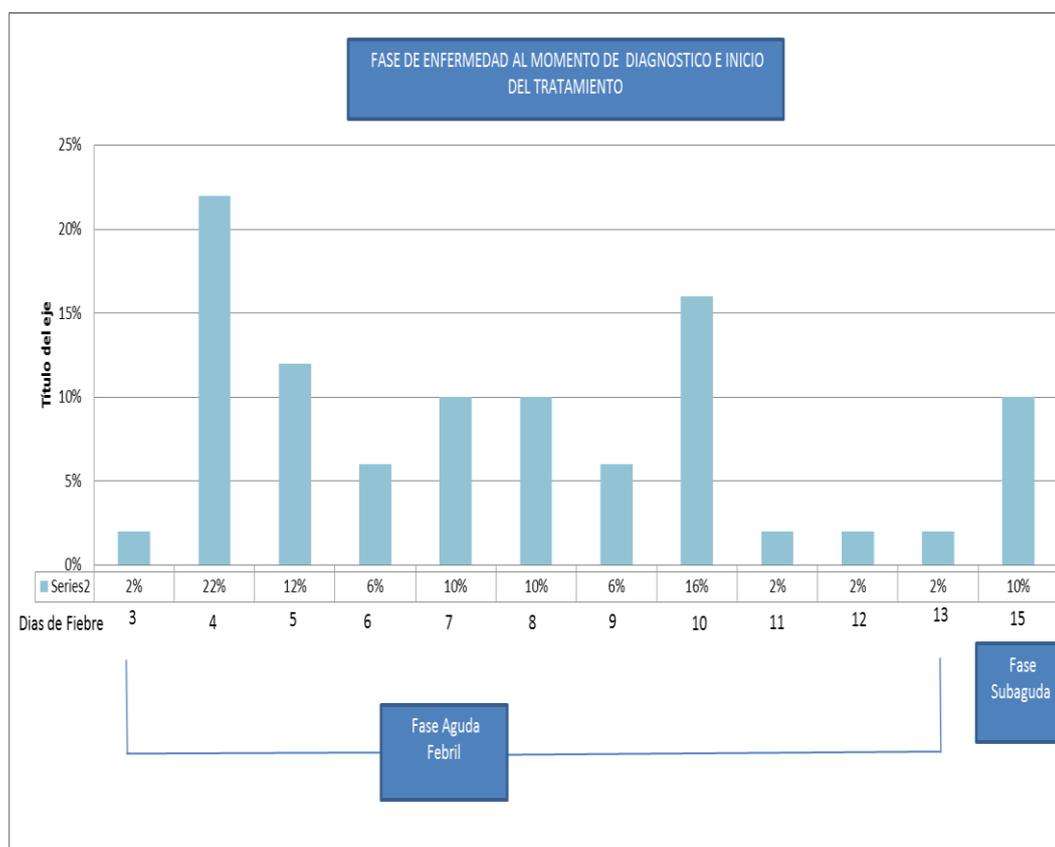


Grafico 14.6 Distribución de pacientes con Enfermedad de Kawasaki (EK) de acuerdo los datos de laboratorio



Los resultados de laboratorio obtenidos en este estudio, son basados en cifras obtenidas de los expedientes clínicos y son las siguientes: leucocitosis 80% (n=40), PCR elevada 74% (n=37), hipoalbuminemia 64% (n=32), neutrofilia 58% (n=29), ALT elevado 54% (n=27), Hydrops vesicular por ecografía de abdomen 48% (n=24), Piuria 48% (n=24), AST aumentado 46% (n=23) VSG elevado 40% (n=20), anemia normocítica normocronica 38% (n=19), trombocitosis 36% (n=18).

Grafico 14.7 Distribución de pacientes con Enfermedad de Kawasaki (EK) de acuerdo la fase de enfermedad al momento de diagnóstico e inicio de tratamiento



Se presenta el momento de diagnóstico de enfermedad e inicio tratamiento de acuerdo a la fase de enfermedad teniendo en cuenta el día de fiebre, presentado que el mayor porcentaje de diagnóstico e inicio de tratamiento se realizó durante el día 4 de fiebre con un 22% (n=11), seguido del día 10 de fiebre con un 16% (n=8), con un 12% (n=6) correspondiente al día 5, el 10% (n=5) a los días 7, 8 y 15 de fiebre, en un 6% (n=3) en el día 9 de enfermedad y en un 2% (n=1) a los días 3, 11, 12 y 13 de fiebre.

Grafico 14.8 Tratamiento utilizado en pacientes con Enfermedad de Kawasaki.

Se observa en el grafico que los pacientes en un 100% recibieron tratamiento con IGIV y ASS. Solo 8 pacientes (16%) recibieron una 2da dosis de IGIV, 2 pacientes (4%) recibieron metilprednisolona y solo un paciente recibió infliximab

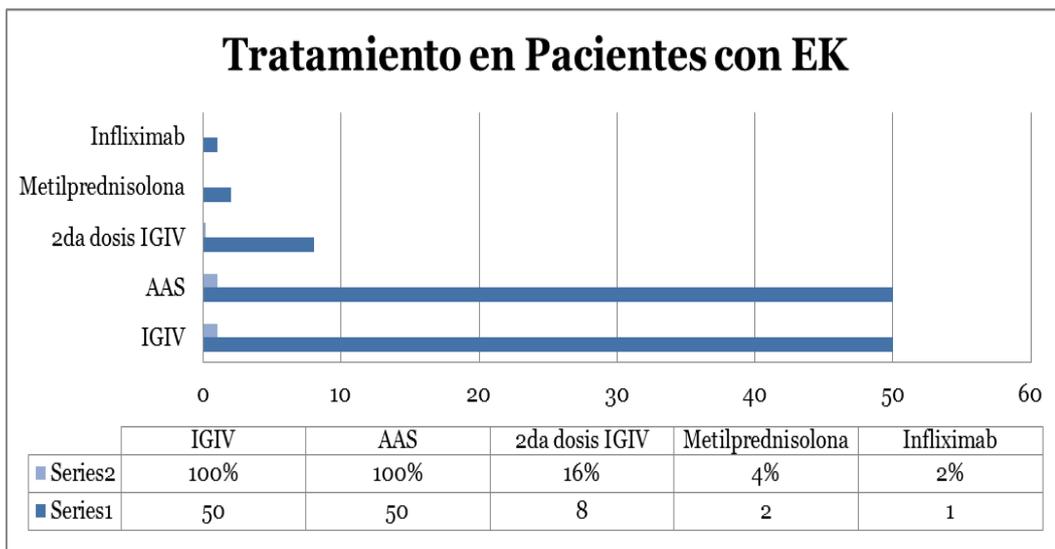
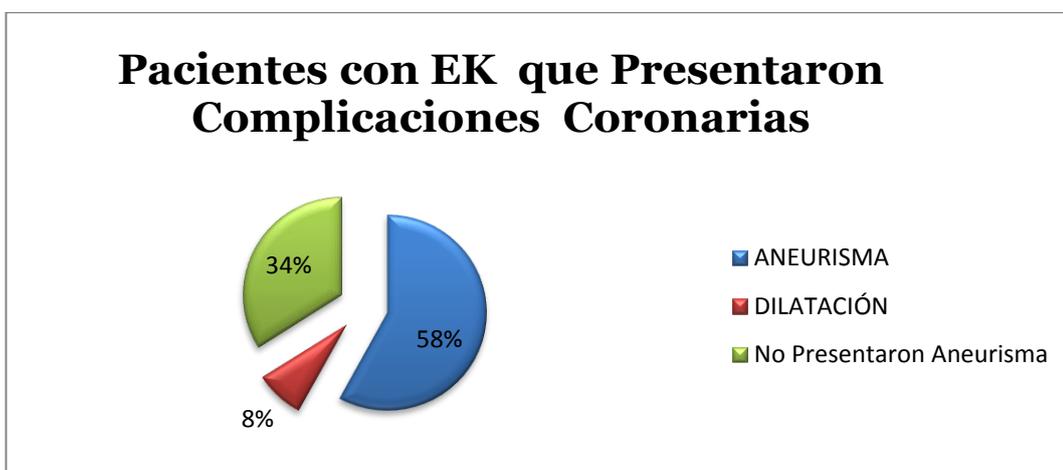
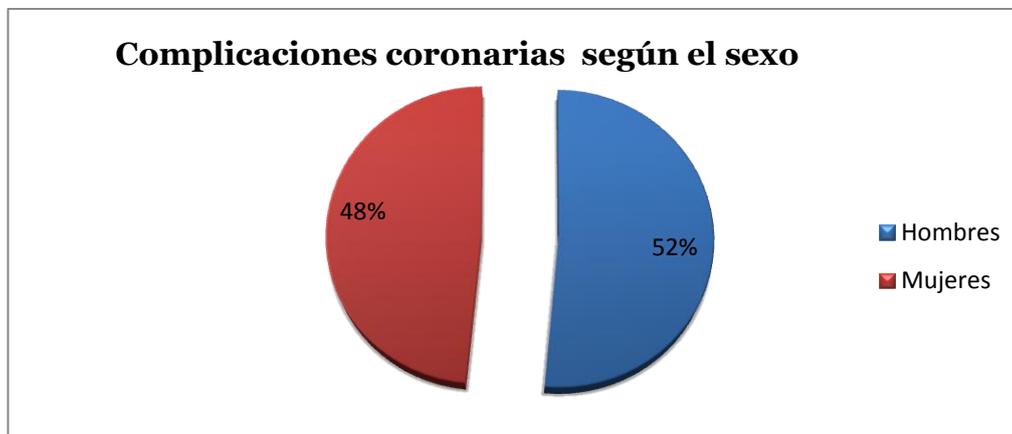


Grafico 14.9 Distribución de pacientes con Enfermedad de Kawasaki (EK) de acuerdo al informe ecocardiográfico al momento de diagnóstico.



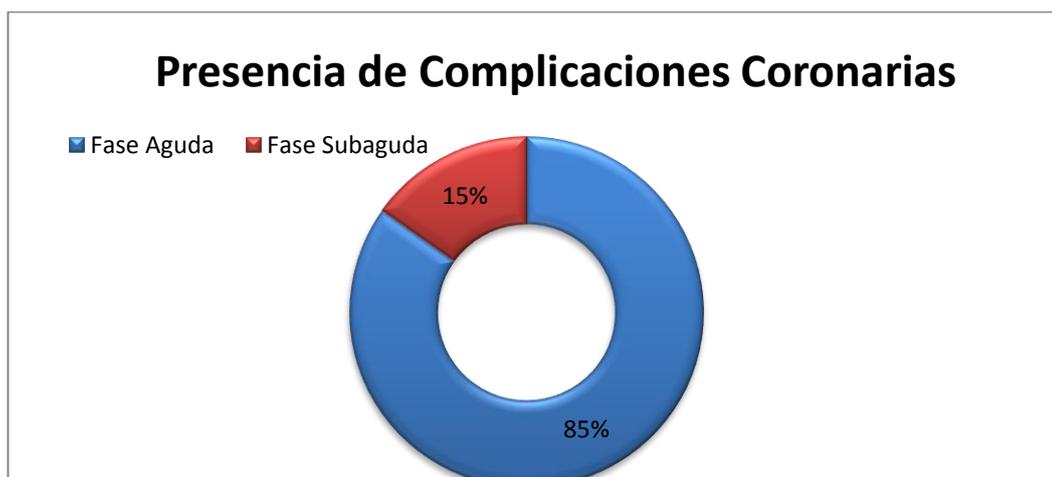
De acuerdo al control ecocardiográfico, de los 50 pacientes analizados el 66% (n=33) presentaron complicaciones coronarias al momento del diagnóstico, de estos presentaron aneurismas de las arterias coronarias en un 58% (n=29), el 8% (n=4) presento dilatación de las arterias coronarias; mientras que un 34% (n=13) no presento complicaciones coronarias.

Grafico 14.10 Distribución de pacientes con Enfermedad de Kawasaki (EK) de acuerdo la presencia de complicaciones coronarias de acuerdo al sexo.



De acuerdo al grafico anterior de los 33 pacientes que presentación complicaciones coronarias, se analizó también la presencia de complicaciones coronarias de acuerdo al sexo, obteniéndose que el 52% (n=17) correspondió al sexo masculino, y el 48% (n=16) al sexo femenino.

Grafico 14.11 Distribución de pacientes con Enfermedad de Kawasaki (EK) de acuerdo la presencia de complicaciones coronarias de acuerdo a la fase de enfermedad.



Se analizó la presencia de complicaciones coronarias de acuerdo a la fase de enfermedad en los 33 pacientes con complicaciones coronarias

obteniendo que el 85% (n=28) presento complicaciones coronarias en la fase aguda febril, mientras que en la fase subaguda presentaron complicaciones coronarias en un 15% (n=5).

Grafico 14.12 Distribución de pacientes con Enfermedad de Kawasaki (EK) que presentaron complicaciones coronarias en menos de 10 días de fiebre



En este grafico se demuestra que de los 33 pacientes que presentaron complicaciones coronarias 25 pacientes presentaron complicaciones coronarias dentro de los primeros 10 días de fiebre, siendo más frecuente en el día cuarto de fiebre (n=6) y en el décimo día de fiebre (n=5)

Grafico 14.13 Distribución de pacientes con Enfermedad de Kawasaki (EK) de acuerdo a la respuesta al tratamiento de según el seguimiento de paciente.

De acuerdo al seguimiento a corto y largo plazo con control ecocardiográfico realizado a los pacientes con complicaciones coronarias, se analizó la respuesta al tratamiento con un control ecocardiográfico normal en un 82% (n=27); mientras que un 18% (n=6) presentaron persistencia de aneurismas coronarias.

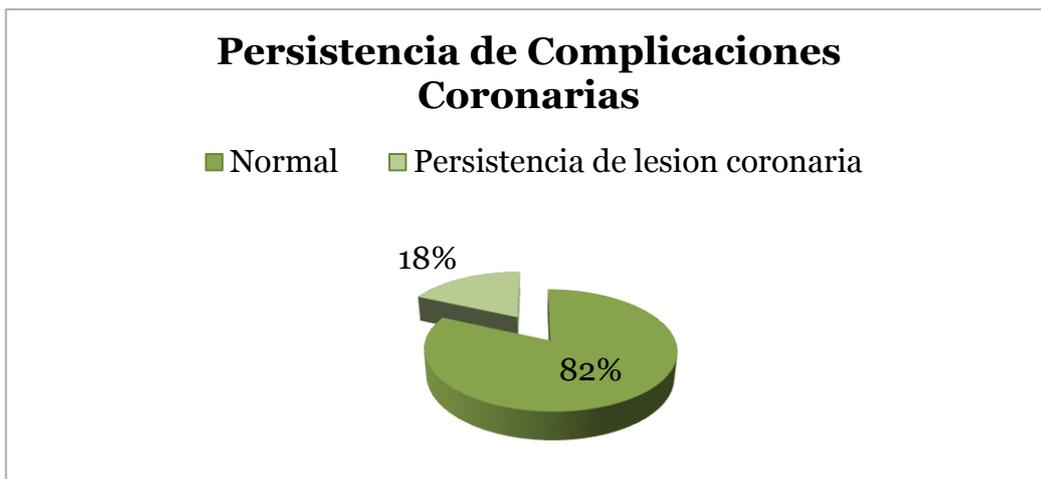


Grafico 14.14 Distribución de pacientes de acuerdo al diagnóstico de ingreso

Los diagnósticos de ingreso de los pacientes fueron : síndrome febril 34% (n=17), dengue y Enfermedad de Kawasaki 22% (n=11), Escarlatina 12% (n=6), Neumonía y adenopatía en estudio con un 4% (n=2) y sepsis 2% (n=1).

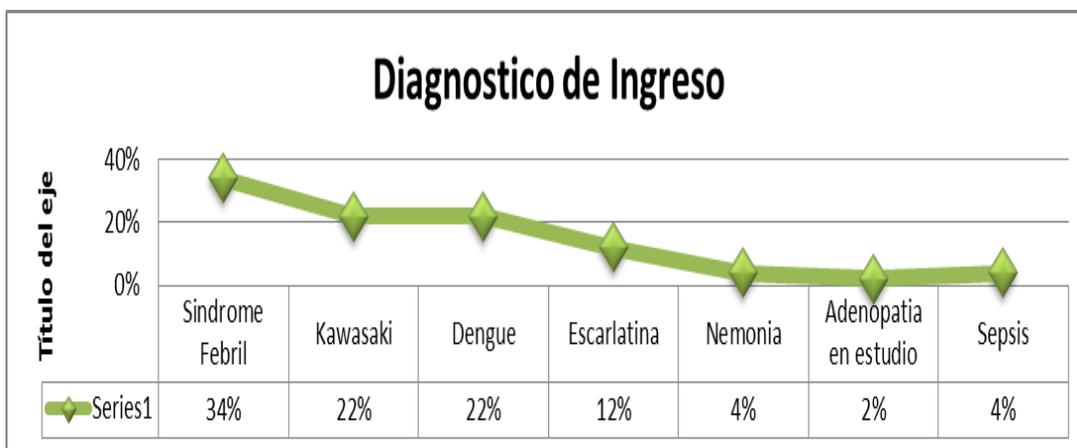
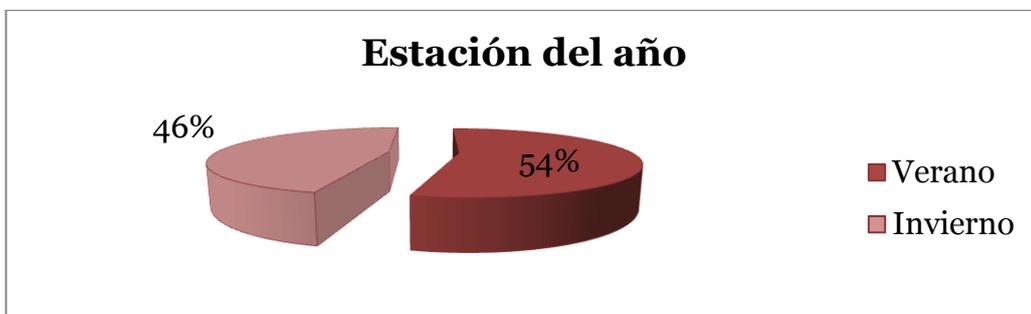
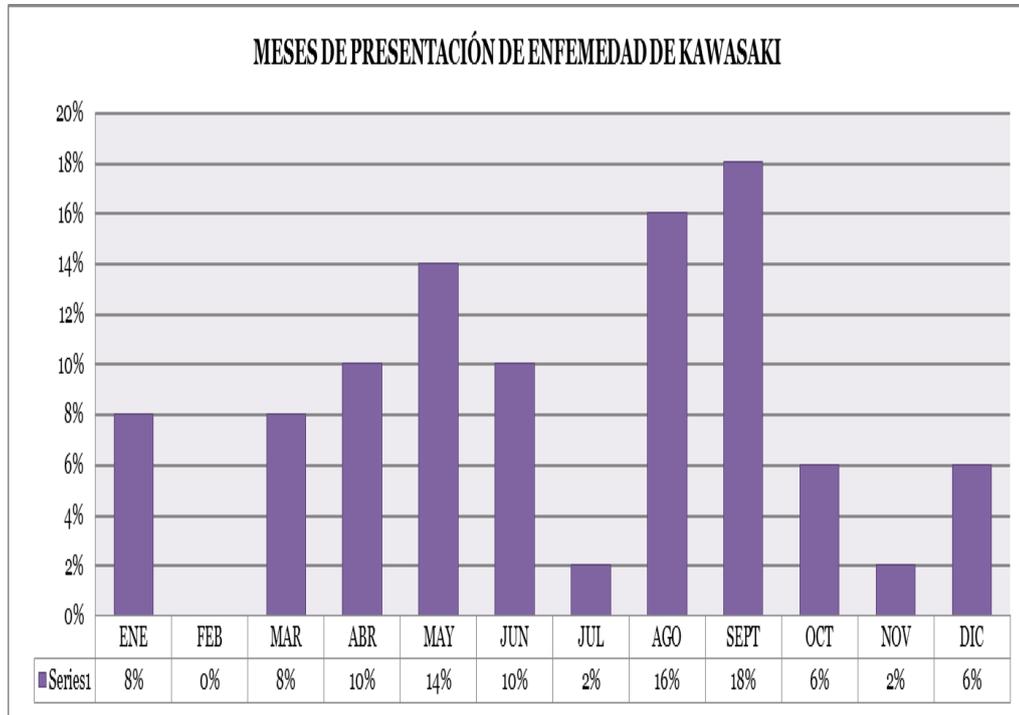


Grafico 14.15 Distribución de pacientes de acuerdo mes de presentación de pacientes con Enfermedad de Kawasaki.

De acuerdo al gráfico se obtuvo que el mes con mayor porcentaje de presentación de pacientes con EK fue septiembre con un 18% (n=9), agosto 16% (n=8), mayo 14% (n=7), abril y junio con 10% (n=5), enero y

marzo 8% (n=4), octubre y diciembre 6% (n=3), julio y noviembre 2% (n=1) y no se presentaron pacientes en el mes de febrero.



La mayor incidencia de presentación de acuerdo a la estación del año fue se meses de verano (junio-noviembre) en un 54%, los meses de invierno (Diciembre -Mayo) se presentó en un 46%

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.

La enfermedad de Kawasaki tiene mayor prevalencia en países donde es bien conocida como Japón con un reporte de 265 casos anuales por cada 100,000 menores de 5 años ⁽⁵⁾. En países de América no ha habido publicaciones que describan la prevalencia de la EK en niños. En Chile la serie más actual reportó 32 casos en un periodo de 7 años ⁽⁵²⁾. En México se han descrito 250 casos desde su primera descripción en 1977 hasta el 2012 ⁽⁵³⁾. En Costa Rica, en el único hospital de referencia nacional pediátrica, donde se identificaron 124 casos desde 1993 hasta 2006 ⁽⁵⁴⁾. En Brasil se han reportaron un total de 185 casos ^(55,56). En Colombia la primera casuística realizada en un periodo de 8 años reportó 48 casos ⁽⁵⁷⁾. No existen publicaciones sobre la prevalencia actual en el Ecuador.

El hospital “Dr. Francisco de Icaza Bustamante”, es un hospital de referencia provincial con un promedio de 19.000 egresos anuales por 10.000 habitantes en los últimos años ⁽⁵⁸⁾. Durante el periodo de 2003 a 2015 se registraron 50 casos de Enfermedad de Kawasaki de 211.058 egresos hospitalarios. La prevalencia de este periodo de 12 años fue de 2,3 por 10.000 habitantes. Se observó un incremento en el número de casos de pacientes ingresados con Enfermedad de Kawasaki en los últimos años 2014-2015, en contraste a los pocos casos (entre 0 y 2 casos por año) registrados en los primeros años del estudio. Es importante señalar que en estos últimos años se diagnosticó la mayoría de los casos de este estudio, una posible explicación es el mayor conocimiento del personal médico del hospital para la sospecha diagnóstica de la enfermedad en aquellos niños con fiebre de más de 5 días, de causa desconocida y que cumpla o no los criterios clínicos propios de la enfermedad.

La enfermedad de Kawasaki afecta en un 85% a niños menores de 5 años de edad, es más frecuente en hombres que en mujeres en una relación 1,4:1 ^(27,59). En nuestro estudio el 92% de niños fueron menores de 5 años, siendo los afectados los niños entre 1 a 2 años de edad con 38%, en menor frecuencia se presentó en pacientes menores de 6 meses y mayores de 5 años; fue más frecuente en los niños en una relación 1.27:1 con respecto a las niñas.

En la literatura se reportan brotes epidémicos en invierno y primavera sugiriendo una etiología ambiental o infecciosa como causa de la enfermedad, ^(11,60). Nuestro país no cuenta con las diferentes estaciones climáticas; sino con 2 estaciones, la estación de verano o seca que corresponde a los meses de Junio a Noviembre y la estación de Invierno o Húmeda por la presencia de lluvias a los meses de Diciembre a Mayo. En este estudio se puede documentar que la mayor incidencia de presentación se encuentra en los meses de verano (junio, agosto, septiembre) en un 54%, que nuestra ciudad corresponde a los meses donde hay baja de temperatura; sin embargo no hay una diferencia significativa con los meses de invierno (Abril, Mayo) que se presentó en un 46%. Estos datos

son similares a los reportados en el Hemisferio sur ⁽¹⁰⁾ en donde se presenta mayor incidencia en los meses Mayo y Junio.

Las manifestaciones clínicas de los pacientes estudiados, tenemos que todos los pacientes presentaron fiebre; labios rojos y agrietados; y exantema cutáneo con un 100%, la irritabilidad se presentó de igual forma en todos los pacientes con un 100%⁽³⁸⁾. Los pacientes presentaron inyección conjuntival en un 96%, los cambios en extremidades con eritema y edema palmar y plantar se presentó en un 94%. Los pacientes presentaron lengua aframbuesada en un 92%, mientras que eritema y descamación genital se presentó en un 88% y adenopatía cervical se presentó en el 84%. Estos datos son similares a los descritos en la literatura en la que se hace referencia a que el porcentaje de presentación de manifestaciones clínicas, en orden de frecuencia son fiebre 100%, alteraciones en la mucosa oral 90%, inyección conjuntival 85%, exantema cutáneo 80%, adenopatía cervical 70% y cambios en las extremidades 70%⁽⁶¹⁾. Otras manifestaciones clínicas que presentaron los pacientes y están descritas en la literatura ^(1,25) fueron vómito 28%, diarrea 26%; tos 8% y artralgias 4% e ictericia en un 4% ⁽³⁶⁾.

En cuanto a los datos de laboratorio se encontró que los pacientes presentaron leucocitosis 80%, PCR elevada 74%, neutrofilia 58%, Hydrops vesicular por ecografía de abdomen 48%⁽³⁶⁾, Piuria 48%, ALT elevado 42%, VSG elevado 40%, anemia normocítica normocronica 38%, trombocitosis 36%, y AST elevado 28% de manera similar a lo registrado en la literatura sobre el tema ^(39, 40,62).

Los 50 pacientes del estudio recibieron tratamiento con Inmunoglobulina Humana intravenosa a dosis de 2 G/KG al momento del diagnóstico y Aspirina a dosis de 80-100 mg/kg/día en 4 dosis, modificada en un promedio de 5 días a 5 mg/kg/día. 8 pacientes persistieron febriles a las 36 horas de la primera dosis de IGIV recibiendo una segunda dosis y en solo 2 pacientes que a pesar de la segunda dosis de IGIV persistieron febriles catalogados como resistentes a IGIV ⁽²⁵⁾, recibieron metilprednisolona a dosis de 30 mg/kg/día en 3 días. Solo en un paciente fue necesario el uso de Infliximab.

Se ha descrito que el 15-25% de los niños que no son tratados desarrollan anomalías coronarias. ⁽³¹⁾. En esta investigación se encontró que de los 50 pacientes estudiados el 66% presento complicaciones coronarias correspondiendo al 54% de aneurismas coronarias y 8% a dilatación coronaria. Un 34% no presentaron complicaciones coronarias. De acuerdo a estos datos se analizó la presentación de complicaciones coronarias de acuerdo al sexo presentado el género masculino en un 52% y el género femenino presento en un 48%. Por otra parte se ha descrito que las complicaciones coronarias pueden detectarse a partir de los 7-10 días pero es en la tercera y cuarta semana en donde se produce la mayor incidencia aneurismas coronarias⁽³¹⁾, en nuestros pacientes se encontró que el 85% de los pacientes presentaron complicaciones coronarias en la fase aguda febril

correspondiente a la primera y segunda semana de enfermedad, solo el 15% presento en la fase subaguda correspondiente a la tercera y cuarta semanas de enfermedad.

Muchos autores coinciden en que el tratamiento debe realizarse de manera oportuna en lo posible dentro de los 10 días de la aparición de la fiebre para evitar el desarrollo de complicaciones coronarias ⁽⁴⁷⁾. Sin embargo, aunque el diagnóstico y tratamiento en nuestros pacientes fue en mayor proporción en el día cuarto de fiebre con un 22% y en el 16% al décimo día de fiebre; llama la atención que el 75% de los pacientes ya presentaban las complicaciones coronarias antes de los 10 días de fiebre. Esto es muy importante porque demuestra que el tratamiento debe ser iniciado de manera oportuna una vez diagnosticado el paciente.

Todos los pacientes del estudio recibieron tratamiento con Inmunoglobulina Humana intravenosa a dosis de 2 g/kg, solamente. La administración oportuna de IGIV y la aspirina es muy eficaz en la reducción de la tasa de complicaciones de la arteria coronaria de aproximadamente 25% en los pacientes ⁽²⁵⁾. En este estudio, de acuerdo al seguimiento a corto y largo plazo con control ecocardiográfico realizado a los pacientes con complicaciones coronarias, se analizó la respuesta al tratamiento con un control ecocardiográfico normal en un 82%; mientras que un 18% presentaron persistencia de lesiones coronarias.

En la enfermedad de Kawasaki, por tratarse de una enfermedad febril aguda, el espectro de diagnóstico diferencial es muy amplio y las patologías que más se asemejan son: enfermedades febriles que cursan con erupción cutánea como escarlatina, síndrome de piel escaldada, síndrome de shock tóxico, entre otras patologías ⁽¹⁻²⁵⁾, por lo que se analizó el diagnóstico ingreso siendo los mismos como síndrome febril 34%, dengue 22%, Enfermedad de Kawasaki 22% y Escarlatina con un 12%.

15. CONCLUSIÓN.

El presente trabajo de investigación ha permitido concluir, que aunque la enfermedad de Kawasaki es poco frecuente en nuestro medio, los datos obtenidos del mismo reflejan similitud con las características clínicas de la enfermedad descritas en otras publicaciones. Este estudio puede dar inicio a nuevas investigaciones que amplíen el conocimiento de la enfermedad de Kawasaki en nuestro medio.

En los 50 casos estudiados, la enfermedad de Kawasaki fue más frecuente en pacientes de sexo masculino, y con una mayor frecuencia en edades entre 1 a 2 años. Las manifestaciones clínicas de los pacientes del estudio se incluyen dentro de los criterios ya descritos por la Asociación Americana del Corazón, es fundamental conocerlos, y también tener en cuenta las características clínicas y datos laboratorio, que aunque son inespecíficos ayudan ante la presentación incompleta o atípica de la enfermedad.

Los pacientes del estudio presentaron complicaciones coronarias, siendo la más frecuente el aneurisma coronario, con una respuesta al tratamiento efectiva, que se pudo evidenciar en el seguimiento de los pacientes con complicaciones coronarias con control ecocardiográfico normal en un 82%.

Realmente se desconoce la prevalencia de la enfermedad de Kawasaki en nuestro país. Factores como el desconocimiento de las características clínicas propias de cada fase de la enfermedad y el manejo adecuado, siguen siendo importantes en el retraso en el diagnóstico de la enfermedad y así como también en el inicio oportuno del tratamiento, de esta manera poder evitar el desarrollo de complicaciones coronarias que como es bien sabido que es la primera causa de cardiopatía coronaria adquirida capaz de producir infarto de miocardio en el niños.

16. VALORACIÓN CRÍTICA DE LA INVESTIGACIÓN

La presente investigación se realizó con el objetivo de determinar la prevalencia de la Enfermedad de Kawasaki y ha permitido describir las características epidemiológicas, clínicas y complicaciones coronarias en pacientes con EK.

El número de pacientes estudiados fue de 50 que podría parecer un número pequeño para una investigación científica si no se toma en cuenta que se trata de una patología poco frecuente y que puede existir un subregistro de la enfermedad en los primeros años del estudio evidenciado observar el incremento de números de casos en los últimos años al existir un mayor conocimiento de la enfermedad en el medio.

Los datos obtenidos en este estudio al reflejar similitud con lo descrito en la literatura permitirían ampliar el conocimiento de la Enfermedad de Kawasaki en nuestro medio y de esta manera prevenir de manera oportuna las complicaciones coronarias en nuestros pacientes.

17. BIBLIOGRAFÍA.

1. Petit, Javier Prego. *Enfermedad de Kawasaki*. Uruguay : Pediatría, 2003.
2. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Et Al. Diagnosis, Treatment, and Long term Management of Kawasaki Disease. *Circulation* 2004; 110:2747–71.
3. John T. Kanegaye, Mda,B, Matthew S. Wilder, MD, Delaram Molkara, MD, Jeffrey R. Frazer, MD, Joan Pancheri, RN, BSN, CCRC, Adriana H. Tremoulet, MD, Et Al. Recognition Of A Kawasaki Disease Shock Syndrome. *Pediatrics*. 2009 May; 123(5): E783–E789. Doi:10.1542/Peds.2008-1871.
4. Singh S, Newburger JW, Kuijpers T, Et Al. Management of Kawasaki Disease in Resource Limited Settings. *Pediatric Infect Dis J* 2015; 34:94–6.
5. 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; 25:239–45.
6. Maddox RA, Person MK, Joseph LJ, Et Al. Monitoring the Occurrence of Kawasaki Syndrome in the United States. *Proceedings Of The Eleventh International Kawasaki*.
7. Holman RC, Christensen KY, Belay ED, Et Al. Racial/Ethnic Differences in the Incidence of Kawasaki Syndrome Among Children In Hawaii. *Hawaii Med J* 2010; 69:194–7.
8. McCrindle BW, O’Shea S, Lew B, Et Al. Epidemiology of Kawasaki Disease in Canada (2004–2011). *Proceedings Of The Eleventh International Kawasaki Disease*
9. González-Mata A, Ulloa-Gutiérrez R, Brea J, Et Al. Origin and Importance of the Latin American Kawasaki Disease Network (REKAMLATINA). *Rev. Chilena Infectología* 2014; 31:330–2.
10. Jane C. Burns, * Lauren Herzog, Olivia Fabri , Adriana H. Tremoulet , Xavier Rodó, Ritei Uehara , David Burgner , Emelia Bainto , David Pierce, Mary Tyree , Daniel Cayan. *La Estacionalidad De La Enferdad De Kawasaki: Una Perspectiva Global*. 2012
11. Nobuko Makino, Yosikazu Nakamura, Mayumi Yashiro, Ryusuke Ae, Satoshi Tsuboi, Yasuko Aoyama, Et Al. Descriptive Epidemiology Of Kawasaki Disease In Japan, 2011–2012: From The Results Of The 22nd Nationwide Survey *J Epidemiol* 2015;25(3):239-245
12. Rodó, X. *Et Al*. Tropospheric Winds From Northeastern China Carry The Etiologic Agent Of Kawasaki Disease From Its Source To Japan. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 111, 7952–7957 (2014).
13. Yim, D., Curtis, N., Cheung, M. & Burgner, D. Update On Kawasaki Disease: Epidemiology, Aetiology And Pathogenesis. *J. Pediatric Child Health* 49, 704–708 (2013).
14. Onouchi, Y. Genetics Of Kawasaki Disease: What We Know And Don’t Know. *Circ. J.* 76, 1581–1586 (2012).

15. Chi H, Huang FY, Chen MR, Chiu NC, Lee HC, Lin SP, Et Al. ITPKC Gene SNP Rs28493229 And Kawasaki Disease In Taiwanese Children. *Hum Mol Genet* 2010;19:1147-51.
16. Lee KY, Han JW, Lee JS. Kawasaki Disease May Be A Hyperimmune Reaction Of Genetically Susceptible Children To Variants Of Normal Environmental Flora. *Med Hypotheses* 2007;69:642-51
17. Nicola Principi, Donato Rigante, Susanna Esposito. The Role Of Infection In Kawasaki Síndrome. *Journal Of Infection* (2013) 67, 1e10
18. Harnden A, Mayon-White R, Perera R, Yeates D, Goldacre M, Burgner D. Kawasaki Disease In England: Ethnicity, Deprivation, And Respiratory Pathogens. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28:21e4.
19. Benseler SM, Mccrindle BW, Silverman ED, Tyrrell PN, Wong J, Yeung RS. Infections And Kawasaki Disease: Implications For Coronary Artery Outcome. *Pediatrics* 2005;116:E760e766.
20. Jordan-Villegas A, Chang ML, Ramilo O, Meji'As A. Concomitant Respiratory Viral Infections In Children With Kawasaki Disease. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:770e2.
21. Rowley AH, Baker SC, Shulman ST, Garcia FL, Fox LM, Kos IM, Et Al. RNA-Containing Cytoplasmic Inclusion Bodies In Ciliated Bronchial Epithelium Months To Years After Acute Kawasaki Disease. *Plos One* 2008;3:E1582.
22. Kim JJ, Hong YM, Sohn S, Jang GY, Ha KS, Yun SW, Et Al. A Genome-Wide Association Analysis Reveals 1p31 And 2p13.3 As Susceptibility Loci For Kawasaki Disease. *Hum Genet* 2011;129: 487-95.
23. Orenstein, J. M. *Et Al.* Three Linked Vasculopathic Processes Characterize Kawasaki Disease: A Light And Transmission Electron Microscopic Study. *Plos ONE* 7, E38998 (2012).
24. Ozawa, J. *Et Al.* Two Cases of New Coronary Aneurysms That Developed In the Late Period After Kawasaki Disease. *Pediatr. Cardiol.* 34, 1992–1995 (2013).
25. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, 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;114:1708e33
26. Diagnostic Guidelines For Kawasaki Disease. 5th Edn. Japan Kawasaki Disease Research Committee Tokyo, 2002.
27. D Eleftheriou, M Levin, D Shingadia, R Tulloh, NJ Klein, PA Brogan Management Of Kawasaki Disease. *Arch Dis Child* 2014;99:74–83. Doi:10.1136/Archdischild-2012-302841
28. T., Kawasaki. *Kawasaki Disease*. S.L. : Acta Pediatric, 1995. 84: 713-5.

29. P. Caudevilla Lafuente, I. Galé Ansó*, A. Bergua Martínez, M. Bouthelier Moreno Y F. De Juan Martín ¿Enfermedad De Kawasaki Sin Fiebre? [Http://Zl.Elsevier.Es](http://Zl.Elsevier.Es) El 17/08/2013.C
30. Furusho K, Kamiya T, Nakano H, Kiyosawa N, Shinomiya K, Hayashidera T, Et Al. High-Dose Intravenous Gammaglobulin For Kawasaki Disease. *Lancet* 1984;2:1055-8
31. Burns JC, Kushner HI, Bastian JF, Sjike H, Shimizu C,. *Kawasaki Disease: A Brief History*. S.L. : Pediatrics, 2000.
32. Schroh AM, Domínguez P, Laghezza LB. *Kawasaki Disease: Heart Disease During Childhood*. S.L. : Revista Española Cardiología, 2006. 59: 387-390.
33. Amano S, Hazama F. Neural Involvement In Kawasaki Disease. *Pathol Int* 2008;30:365-73.
34. Sinha R, Balakumar T. BCG Reactivation: A Useful Diagnostic Tool Even For Incomplete Kawasaki Disease. *Arch Dis Child* 2005;90:891.
35. Dillon MJ, Eleftheriou D, Brogan PA. Medium-Size-Vessel Vasculitis. *Pediatr Nephrol* 2010;25:1641-52.
36. Mercedes Ibáñez-Alcalde, MD, Miguel Sánchez-Forte, MD, Phd, Francisco Giménez-Sánchez, MD, Phd, Ángeles Ortega-Montes, MD, And Gema Martínez-Espinosa, MD. CHOLESTASIS AS THE INITIAL FEATURE OF KAWASAKI DISEASE. *The Pediatric Infectious Disease Journal* •2012: 31,7,
37. Muise A, Tallett SE, Silverman ED. Are Children With Kawasaki Disease And Prolonged Fever At Risk For Macrophage Activation Syndrome? *Pediatrics* 2003;112: E495-7.
38. Mine K, Takaya J, Hasui M, Et Al. A Case Of Kawasaki Disease Associated With Syndrome Of Inappropriate Secretion Of Antidiuretic Hormone. *Acta Paediatrica* 2004;93:1547-9.
39. Walter Wilson, Kathryn A. Taubert, Michael Gewitz, Peter B. Lockhart, Larry M. Baddour. *Guidelines From The American Heart Association [Kawasaki Disease]*. 2007. 116:1736-1754;
40. Tremoulet AH, Jain S, Chandrasekar D, Sun X, Sato Y, Burns JC. *Evolution Of Laboratory Values In Patients With Kwasaki Disease*. S.L. : Pediatrics, 2010.
41. Harada K. Tratamiento gamma-globulina intravenosa en Enfermedad de Kawasaki. *Acta Pediatr Japonés*. 1991; 33 (6): 805 - 810.
42. Tremoulet AH, Best BM, Song S, Wang S, Corinaldesi E, Eichenfield JR, Et Al. Resistance To Intravenous Immunoglobulin In Children With Kawasaki Disease. *J Pediatr* 2008;153:117-21.
43. Do YS, Kim KW, Chun JK, Cha BH, Namgoong MK, Lee HY. Predicting Factors For Refractory Kawasaki Disease. *Korean Circ J* 2010; 40:239-42.
44. Kuo HC, Liang CD, Wang CL, Yu HR, Hwang KP, Yang KD. Serum Albumin Level Predicts Initial Intravenous Immunoglobulin Treatment Failure In Kawasaki Disease. *Acta Paediatr* 2010;99:1578-83.

45. Watanabe T, Abe Y, Sato S, Uehara Y, Ikeno K, Abe T. Hyponatremia In Kawasaki Disease. *Pediatr Nephrol* 2006;21:778-
46. Hyo Min Park, MD1, Dong Won Lee, MD2, Myung Chul Hyun, MD, Phd1, Sang Bum Lee, MD, Phd Predictors Of Nonresponse To Intravenous Immunoglobulin Therapy In Kawasaki Disease. *Korean J Pediatr* 2013;56(2):75-79
47. G., Peter. *Kawasaki Disease. In Red Book. Report Of The Comittee On Infectious Diseases* . S.L. : Elk- Grove Village, 2015. 251-4.
48. Shohei Ogata, Adriana H. Tremoulet, Yuichiro Sat, Kayla Ueda, Chisato Shimizu, Et Al. Coronary Artery Outcomes Among Children With Kawasaki Disease In The United States And Japan *Int J Cardiol.* 2013 October 9; 168(4): 3825–3828. Doi:10.1016/J.Ijcard.2013.06.027.
49. Chen S, Dong Y, Yin Y, Et Al. Intravenous Immunoglobulin Plus Corticosteroid To Prevent Coronary Artery Abnormalities In Kawasaki Disease: A Meta-Analysis. *Heart* 2013;99:76–82.
50. Rowley AH, Shulman ST. Pathogenesis And Management Of Kawasaki Disease. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010; 8:197-203.
51. Horosaki, T. *Et Al.* Long-Term Efficacy Of Plasma Exchange Treatment For Refractory Kawasaki Disease. *Pediatr. Int.* 54, 99–103 (2012).
52. Tremoulet, A. H. *Et Al.* Calcineurin Inhibitor Treatment of Intravenous Immunoglobulin-Resistant Kawasaki Disease. *J. Pediatr.* 161, 506.E1–512.E1 (2012).
53. *Stanford T. Shulman and Anne H. Rowley.* Kawasaki Disease: Insights into Pathogenesis and Approaches to Treatment. *Natura Reviews Rheumatology.* 11,475-482 (2015)
54. Borzutzky A, Hoyos-Bachilloglu R, Cerda J, Talesnik E. Rising hospitalization rates of Kawasaki Disease in Chile between 2001 and 2007. *Rheumatol Int* 2012; 32:2491–5
55. Norberto Sotelo-Cruz. Revisión de la enfermedad de Kawasaki en México, desde la perspectiva de las publicaciones médicas (enero de 1977 a mayo de 2012) *Arch Cardiol Mex.* 2013;83(3):214-222
56. ULLOA-GUTIÉRREZ, R., et al. La falta de informes y publicaciones sobre la enfermedad de Kawasaki en niños de América Central, período 2000-2010. En *VII Congreso Mundial de la Sociedad Mundial de Enfermedades Infecciosas Pediátricas (WSPID)*. 2.011.
57. Magalhães CM, Vasconcelos PA, Pereira MR, et al. Kawasaki disease: a clinical and epidemiological study of 70 children in Brazil. *Trop Doct* 2009; 39:99–101
58. Alves NR, Magalhães CM, Almeida Rde F, et al. Prospective study of Kawasaki disease complications: review of 115 cases. *Rev Assoc Med Bras* 2011; 57:295–300.
59. Aura L. Zapata-Castellanos et al. Alta tasa de afectación cardiaca en pacientes colombianos con enfermedad de Kawasaki. *Revista Colombiana De Reumatología & Cols. Rev.Colomb.Reumatol.* Vol. 16 No. 2, Junio 2009, pp. 132-137
60. Instituto Nacional de Estadista y Censos <http://www.ecuadorencifras.gob.ec/>

61. R. Uehara and E. D. Belay, "Epidemiology of Kawasaki disease in Asia, Europe, and the United States," *Journal of Epidemiology*, vol. 22, no. 2, pp. 79–85, 2012
62. Laupland KB, Dele Davis H. *Epidemiology, Etiology, and Management of Kawasaki Disease*. s.l. : Pediatric Cardiology, 1999. 20:177-83.
63. Alfonso Delgado Rubio. Enfermedad de Kawasaki. Sociedad Española de Pediatría.
64. Kyung-Yil Lee, Jung-Woo Rhim, and Jin-Han Kang. Kawasaki Disease: Laboratory Findings and an Immunopathogenesis on the Premise of a "Protein Homeostasis System" *Yonsei Med* 53(2):262-275, 2012
65. Sundel R, Gitelman M.R, Kaplan S. L, Kawasaki disease: Epidemiology and etiology, Uptodate. may 2, 2012.

18. ANEXOS.

18.1 ANEXO 1: HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

<i>HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS</i>			
Sexo	Masculino		Femenino
Edad (meses)			
Fecha de Ingreso	(DD-MM-AAAA):		
<u>Diagnóstico de ingreso</u>			
Enfermedad de Kawasaki	Sí		No
Escarlatina	Sí		No
Síndrome de Piel Escaldada	Sí		No
Sepsis/Shock	Sí		No
Eritema multiforme/Síndrome Stevens-Johnson	Sí		No
Infección urinaria	Sí		No
Dengue	Sí		No
Adenovirus	Sí		No
Enterovirus	Sí		No
Otras virosis	Sí		No
Fiebre	Sí		No
Bacteremia oculta	Sí		No
<i>Otros diagnósticos</i>			
<u>MANIFESTACIONES CLINICAS</u>			
Fiebre	Sí		No
Número de días de fiebre			
Inyección conjuntival	Sí		No
Mucositis, quelitis, glositis	Sí		No
Lengua en frambuesa	Sí		No
Eritema faríngeo	Sí		No
Linfadenopatía cervical	Sí		No
Edema, eritema, y/o induración manos/pies	Sí		No
Exantema cutáneo	Sí		No
Exantema o descamación en área genital/glútea	Sí		No

Cambios en cicatriz de BCG	Sí		No
Irritable	Sí		No
Artralgias/dolor de extremidades/dolor a la manipulación	Sí		No
Dolor abdominal	Sí		No
Vómitos	Sí		No
Ictericia	Sí		No
Diarrea	Sí		No
Tos	Sí		No
Dificultad respiratoria	Sí		No
Signos meníngeos	Sí		No
Apariencia de agudamente enfermo	Sí		No
Artralgia, artritis, mialgia	Sí		No
LABORATORIOS y GABINETE			
Hemoglobina (Hb)		Piuria (>5 céls/mm ³)	
Hematocrito (HTO)		Sodio (Na ⁺)	
Leucocitos totales		Proteínas totales	
Segmentados absolutos		Albúmina	
Monocitos absolutos		Globulinas	
Eosinófilos absolutos		ALT (TGP)	
Plaquetas		AST (TGO)	
Proteína C-reactiva (PCR)		GGT	
Velocidad de Eritrosedimentación		ALP	
Bilirrubina total		Hydrops vesicular	
Bilirrubina directa			
Bilirrubina indirecta			
ECOCARDIOGRAMA INGRESO			
Normal	Anormal	Aneurisma	
		Dilatación	
1) Fecha			
Peso		talla	
Arteria coronaria principal izquierda (LMCA)			
Arteria coronaria descendente anterior izqda. (LAD)			

Arteria coronaria derecha (RCA)			
Derrame pericárdico			
Insuficiencia valvular			
TRATAMIENTO (inicial)			
Fecha del diagnóstico Final de EK			
IVIG:			
# dosis requeridas:	Fecha 1 ^{era} Dosis		
	Fecha 2 ^{da} Dosis:		
	Fecha 3 ^{era} Dosis		
Persistió febril a las 36 hrs después de 1 ^{er} dosis IVIG:	Si	No	
Reacción adversa a IVIG	Hipotensión	Cefalea	Escalofrío
AAS (Aspirina):			
Fecha inicio			
Fecha suspensión			
Esteroides			
# dosis requeridas:			
Infliximab			
Fecha inicio			
Fecha suspensión			
ECOCARDIOGRAMAS SIGUIENTES			
Normal	Anormal	Aneurisma Dilatación	
1) Fecha			
Peso		talla	
Arteria coronaria principal izquierda (LMCA)			
Arteria coronaria descendente anterior izqda. (LAD)			
Arteria coronaria derecha (RCA)			
Derrame pericárdico			
Insuficiencia valvular			

18.2 ANEXO 2: ABREVIATURAS

EK Enfermedad de Kawasaki

IGIV Inmunoglobulinas Intravenosas

AAS Ácido Acetil Salicílico

PCR Reacción en Cadena de la Polimerasa

VSG Velocidad de Eritrosedimentación

AST Aspartato Aminotransferasa

ALT Alanina Aminotransferasa

AHA Asociación Americana del Corazón

BCG Vacuna Calmette-Guérin

IgG Inmunoglobulina G

IgM Inmunoglobulina M

IgA Inmunoglobulina A

IgE Inmunoglobulina E