



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DEL
NIÑO
"DR. RODOLFO NIETO PADRÓN"
INSTITUCIÓN DE ASISTENCIA, ENSEÑANZA
E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD EN EL ESTADO**

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**MÉDICO ESPECIALISTA
EN
PEDIATRÍA**

**TÍTULO:
COMPLICACIONES CARDIACAS EN PACIENTES CON
ENFERMEDAD DE KAWASAKI QUE RECIBIERON
MANEJO CON INMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA
EN EL HOSPITAL REGIONAL DE ALTA
ESPECIALIDAD DEL NIÑO "DR. RODOLFO NIETO
PADRÓN" 2016-MAYO 2021.**

**ALUMNO:
DRA. ANA RUTH HERNÁNDEZ TEPACH**

**DIRECTOR (ES):
DRA. MIRIAM GUERRA ARROYO
DR. CARLOS HUMBERTO AGUILAR ARGUELLO
DR. MANUEL EDUARDO BORBOLLA SALA**



Villahermosa, Tabasco. Julio de 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DEL
NIÑO
"DR. RODOLFO NIETO PADRÓN"
INSTITUCIÓN DE ASISTENCIA, ENSEÑANZA
E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD EN EL ESTADO**

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**MÉDICO ESPECIALISTA
EN
PEDIATRÍA**

**TÍTULO:
COMPLICACIONES CARDIACAS EN PACIENTES
CON ENFERMEDAD DE KAWASAKI QUE
RECIBIERON MANEJO CON INMUNOGLOBULINA
INTRAVENOSA EN EL HOSPITAL REGIONAL DE
ALTA ESPECIALIDAD DEL NIÑO "DR. RODOLFO
NIETO PADRÓN" 2016-MAYO 2021.**

**ALUMNO:
DR. ANA RUTH HERNÁNDEZ TEPACH**

**DIRECTOR (ES):
DRA. MIRIAM GUERRA ARROYO
DR. CARLOS HUMBERTO AGUILAR ARGUELLO
DR. MANUEL EDUARDO BORBOLLA SALA**



Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.
NOMBRE: DRA. ANA RUTH HERNÁNDEZ TEPACH
FECHA: JULIO 2021

Villahermosa, Tabasco. Julio de 2021

AGRADECIMIENTO

A Dios por ser mi lumbrera y mi camino, por su protección y bendición en cada uno de los proyectos, sus promesas nunca fallan y porque sé que cumplirá su propósito en mí.

A mis padres por su amor y ayuda incondicional, por sus consejos, su educación y paciencia, gracias a ellos termino un peldaño más.

A mi hermano Samuel y su familia por su apoyo y confianza.

A mi familia por su comprensión al distanciamiento desde el inicio de mi carrera, siempre me han apoyado y motivado a ser perseverante.

A mis tutores de tesis, por su confianza y valiosa asesoría.

Al Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño “Dr. Rodolfo Nieto Padrón” por estos tres años que permitieron formarme e iniciar el camino en el área de Pediatría.

ÍNDICE

I. RESUMEN	5
II. ANTECEDENTES	6
III. MARCO TEÓRICO	10
IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	28
V. JUSTIFICACIÓN	29
VI. OBJETIVOS	31
a. Objetivo general	31
b. Objetivos específicos	31
VII. HIPOTESIS DE INVESTIGACIÓN	32
VIII. METODOLOGÍA	32
a. Diseño del estudio	32
b. Unidad de observación	32
c. Universo de trabajo	33
d. Cálculo de la muestra y sistema de muestreo	33
e. Definición de variables y operacionalización de las variables.	33
f. Estrategia de trabajo clínico	37
g. Criterios de inclusión	38
h. Criterios de exclusión	38
i. Método de recolección y base de datos	38
j. Análisis estadístico	38
k. Consideraciones éticas	39
IX. RESULTADOS	40
XI. DISCUSIÓN	53
XII. CONCLUSIÓN	57
XIII. BIBLIOGRAFÍA	58
XIV. ORGANIZACIÓN	61
XV. EXTENSIÓN	62
XVI. ANEXO	62
Anexo 1. Cronograma de actividades	62
Anexo 2. Base de datos	62

I. RESUMEN

Introducción: La enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis sistémica aguda, que afecta predominantemente a arterias de pequeño y mediano calibre, es la segunda vasculitis más frecuente en pediatría. Es de etiología desconocida y su importancia destaca en el desarrollo de aneurismas de las arterias coronarias. El diagnóstico de la EK es clínico. El tratamiento con inmunoglobulina intravenosa es la piedra angular en el tratamiento, reduce las alteraciones coronarias de 30% a 5%, la AHA y la Sociedad Japonesa de Cardiología Pediátrica recomienda que debe administrarse dentro de los primeros 10 días de inicio de la fiebre, con el fin de disminuir las complicaciones coronarias.

Objetivo: Identificar las complicaciones cardiacas en pacientes con Enfermedad de Kawasaki que recibieron manejo oportuno y tardío con inmunoglobulina intravenosa en el Hospital del Niño “Dr. Rodolfo Nieto Padrón”, durante el periodo 2016-mayo 2021.

Material y métodos: Se realizó un estudio observacional, analítico y transversal, consistió en la recolección de datos de los expedientes clínicos de pacientes diagnosticados con Enfermedad de Kawasaki en el Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño Dr. Rodolfo Nieto en el periodo 2016-mayo 2021.

Resultados: Se observó predominio en el sexo masculino (51.7%) respecto al sexo femenino (48.30%). Se realizó un diagnóstico dentro de los primeros diez días de inicio de la fiebre en 36 pacientes (60%). Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron fiebre (90%), inyección conjuntival no supurativa (86.7%) y exantema polimorfo (70%). Se encontró un recuento máximo de leucocitos de 45mil y un recuento mínimo de 4mil. Se obtuvo una media de plaquetas de 427,395, una media de PCR de 17.31mg/dL y una media de VSG de 46.43mm/hr. Se obtuvo un caso refractario a IgIV manejado con ciclosporina e infliximab. 21 pacientes presentaron anomalías coronarias, 12 presentaron aneurisma, 5 dilatación y 4 ectasia. Los pacientes que recibieron manejo oportuno con IgIV presentaron menor anomalías ecocardiográficas y menor anomalía coronaria respecto a quienes recibieron manejo tardío con IgIV.

Conclusión: Las complicaciones cardiacas más frecuentes fueron; anomalías coronarias 21 en pacientes, disfunción valvular en 18 pacientes y derrame pericárdico en 8 pacientes. Se encontró que el manejo oportuno con IgIV disminuye el riesgo de complicaciones cardiacas y ecocardiográficas.

Palabras clave: Enfermedad de Kawasaki, inmunoglobulina, complicaciones cardiacas.

II. ANTECEDENTES

La enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis aguda, de etiología desconocida, que afecta predominantemente a arterias de pequeño y mediano calibre.¹

La EK se conoce en Japón desde los años 50, al inicio se creía que era una enfermedad benigna y autolimitada que afectaba piel, mucosa oral y ganglios cervicales. En 1961 el Dr. Tomisaku Kawasaki al trabajar como pediatra en el Centro Médico de la Cruz Roja en Hiroo Tokio, tuvo un paciente de 4 años con un cuadro febril agudo asociado a exantema, alteraciones en su mucosa bucal y adenopatías, no pudo precisar el diagnóstico, pero descartó que fuera escarlatina y el niño evolucionó favorablemente. El caso fue registrado con la denominación de síndrome febril muco-cutáneo linfonodular (MCLS por sus siglas en inglés). En 1962 observó un segundo caso, posteriormente reunió 7 pacientes y fue presentando los casos en reuniones clínicas de su centro y de la rama local de la Sociedad Pediátrica japonesa como "Síndrome febril no-escarlatina con descamación", sin embargo no fue bien recibido entre los severos y doctos miembros académicos, algunos pediatras señalaron que podría tratarse de formas atípicas de escarlatina o de síndrome de Stevens-Johnson, sin embargo para el Dr. Tomisaku Kawasaki se trataba de una enfermedad nueva. En 1964 se informó 22 casos clínicos más, nombrándose "Síndrome mucocutáneo ocular".^{2,3} En 1965, el Dr. Noburu Tanaka Jefe del departamento de anatomía patológica del Hospital de la Cruz Roja realizó una autopsia a un paciente con muerte súbita que el Dr. Kawasaki había diagnosticado como Síndrome Mucocutáneo encontrando trombosis de la coronaria.²

En 1967 el Dr. Tomisaku Kawasaki informó de 50 casos clínicos y estableció los criterios diagnósticos, este artículo generó controversia en relación con su asociación con cardiopatía.²

En 1968, el Dr. Takajiro Yamamoto dio a conocer una serie de casos de EK en donde detectó que 11 de 23 pacientes desarrollaron anomalías electrocardiográficas, con lo que estableció que la afección cardíaca era común.²

En los 70 empezó a ser aparente que una proporción de los pacientes con síndrome linfonodular mucocutáneo (1.7%), morían repentinamente de forma inesperada. La muerte ocurría dos o tres semanas de iniciada la enfermedad y la mayoría de las veces resultado de una oclusión trombótica de una arteria coronaria, con ruptura de un aneurisma en menos de 15% de los pacientes.⁴

En 1970, Tanaka y colaboradores, al igual que otros autores japoneses, establecieron el vínculo entre las formas fatales de la poliarteritis nodosa infantil y las formas severas de la EK, considerándolas diferentes manifestaciones de una misma enfermedad, lo cual fue confirmado en 1977 por Landing y Larson, quienes concluyeron que estos dos padecimientos son indistinguibles desde el punto de vista anatomopatológico.²

En 1970 el impacto de la publicación en la comunidad médica motivó al Ministerio de Salud y Bienestar Social de Japón a la creación de un Comité de Investigación de este síndrome a través de un protocolo nacional, mediante una encuesta y seguimiento. Este estudio tuvo una gran adherencia y sus resultados

permitieron confirmar definitivamente la existencia de una nueva enfermedad que puede provocar compromiso de arterias coronarias, potencialmente fatal.³

En 1974, Kawasaki publica en la revista *Pediatrics*, una presentación del síndrome con detallada descripción de los criterios diagnósticos clínicos, los cuales se han mantenido hasta la fecha. En esa publicación se le denominó “Síndrome mucocutáneo ganglionar”. Al igual que su publicación en japonés, constituye una joya histórica y es, a partir de este momento con la publicación en idioma inglés, que el conocimiento de la enfermedad se va universalizando, poco a poco, en diferentes países, incluidos algunos de Latinoamérica.^{2,3} En 1977 Rodríguez reporta el primer caso de EK en México.⁵

En los años siguientes se presentaron avances en el manejo y tratamiento de la enfermedad; médicos japoneses, pensando en etiología autoinmune del cuadro, y considerando los buenos resultados en el tratamiento con inmunoglobulina humana en la púrpura trombocitopénica inmune (PTI) la aplican en pacientes con la enfermedad logrando excelentes resultados.³ Posteriormente en E.U.A., Newburger y cols., determinan la dosis óptima y forma de administración de la inmunoglobulina intravenosa (IgIV)³.

En los 90's los CDC de E.U.A., efectúan la definición de caso considerando los criterios establecidos por Kawasaki. En 1992 aparece como enfermedad nueva en texto Nelson de Pediatría, clásico de consulta en Norteamérica, bajo la denominación del cuadro con el apellido del Dr. Kawasaki. Las nuevas guías de manejo y tratamiento de la enfermedad recientemente publicadas por la AHA, mantienen sin variación los clásicos criterios diagnósticos descritos hace más de 50

años por Kawasaki. Cada tres años, a partir de 1987, se realiza un simposio internacional de la enfermedad (International Kawasaki Disease Symposium - IKDS).³

Hasta el año 2008, el tema de EK no había tenido mayor relevancia en los temas abordados por la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (SLIPE). Esta situación cambió durante el XIII Congreso Latinoamericano, realizado en el año 2009 en Guayaquil, Ecuador. Antonio González-Mata de Venezuela impartió la conferencia plenaria “Síndrome de Kawasaki: estado del arte”. En la misma realizó una descripción de la enfermedad en general, así como datos epidemiológicos de países selectos, mencionando la ausencia de ellos en varios países de Latinoamérica.⁶

En América Latina, el estudio poblacional más grande de EK en niños se realizó en Chile y fue publicado por Borzutzky y sus colegas en 2012. Este estudio demostró un aumento en las tasas de hospitalización e incidencia de EK en Chile, y se propuso nuevamente como lo sugirieron en el pasado otros investigadores como el Dr. Antonio Banfi del Hospital Luis Calvo Mackenna, la necesidad de un registro nacional de casos de EK así como declarar esta enfermedad notificable.⁶

En el 2013 se estableció la Red de Enfermedad de Kawasaki en América Latina (REKAMLATINA) durante el Congreso Latinoamericano de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (SLIPE 2013) en Sao Paulo, Brasil. Esta red se creó con la finalidad de establecer la epidemiología y los aspectos clínicos de esta enfermedad en Latinoamérica. En este proyecto participan numerosos centros hospitalarios de 15 países de Latinoamérica, incluyendo México, Guatemala,

Honduras, El Salvador, Costa Rica, Panamá, Cuba, República Dominicana, Colombia, Ecuador, Perú, Brasil, Uruguay, Chile y Argentina, con más de 120 investigadores y más de 85 centros hospitalarios.⁴

Desde entonces, se han realizado dos estudios piloto multinacionales multicéntricos. El estudio prospectivo REKAMLATINA-1 comprendió el periodo de junio 2014-mayo 2017, en este participaron 58 centros de 20 países de Latinoamérica. El estudio REKAMLATINA-2 fue retrospectivo de enero 2009-Diciembre 2013, en este participaron 39 hospitales de 16 países. En agosto 2020 inició el estudio REKAMLATINA-3 sobre Síndrome Inflamatorio Multisistémico (MIS-C) en Niños y Adolescentes de Latinoamérica.

En México, desde que se reportó el primer caso en 1977 hasta el 31 de mayo de 2012 se han registrado en publicaciones mexicanas un total de 250 pacientes diagnosticados con EK.⁵

Desde el 2010-2019 en el Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón se reportaron 95 casos de EK.⁷

III. MARCO TEÓRICO

La EK es considerada una vasculitis aguda multisistémica de etiología aún desconocida. Representa la vasculitis más frecuente en pediatría luego de la Púrpura de Schönlein-Henoch y constituye la causa más común de enfermedad coronaria adquirida en niños. ¹ Actualmente es la primera causa de enfermedad

cardiaca adquirida en la población pediátrica en países desarrollados, esta enfermedad ha reemplazado a la fiebre reumática como la principal causa de enfermedad cardiaca en los niños del mundo desarrollado.⁷ Aunque la afección a nivel de las arterias coronarias es la secuela clínica más importante, la EK puede afectar múltiples órganos y sistemas.⁴ Afecta predominantemente a lactantes y niños menores de 5 años, siendo el 80% de pacientes menores de 5 años, aunque puede ocurrir en adolescentes y adultos. La edad temprana de aparición sugiere que la susceptibilidad puede estar relacionada con la maduración del sistema inmunológico.⁸ La proporción entre varones y mujeres es de 1,5:1.⁹

La EK ha sido reportada en más de 60 países de todos los continentes, viéndose un incremento en su reconocimiento, sobre todo, en países subdesarrollados.⁴ La incidencia media mundial es de 1-10/100,000 por año.¹⁰ La EK se presenta en la mayoría de los grupos étnicos, sin embargo existe una abrumadora variabilidad entre diferentes países, tal es el caso de Japón, donde se presenta la mayor tasa de incidencia, sospechando una influencia genética en la EK.⁸ En Japón la incidencia actual es de 265 casos por cada 100.000 niños menores de 5 años, la mayoría de los países europeos reportan una incidencia de 16 casos en 100,000, niños menores de cinco años.⁴ En Estados Unidos se reporta 20 casos anuales por cada 100,000 y en algunos países latinoamericanos 11 casos anuales por cada 100,000 menores de cinco años.⁴ En México, al no ser una enfermedad de notificación obligatoria no se conoce la incidencia real de EK, pues sólo existen reportes de algunas series de casos de la enfermedad.¹¹

La EK también muestra una estacionalidad distinta entre los países. La EK presenta una estacionalidad diferente en el hemisferio norte: hay más casos en verano, principio y mediados del verano, con un nadir en el otoño. Japón reporta dos picos estacionales de mayor incidencia entre enero y julio, con un nadir en octubre. Corea presenta picos similares en junio-julio y en diciembre-enero. En China la estacionalidad es más variable. En EUA, Canadá y Europa es más común durante los meses de invierno. Una hipótesis reciente trata de explicar esta estacionalidad de la EK, y se basa en la observación de los patrones de viento troposféricos desde el norte del Pacífico que correlaciona con el alza en la incidencia en los casos en Hawaii, el sur de California y Japón. Se hipotetiza que el desencadenante etiológico de la EK pudiera ser un agente transportado por estas corrientes de viento, originado en Asia Central.⁴

La etiología de la EK es aún desconocida, es probable que la EK se deba a la interacción de uno o más agentes infecciosos y factores genéticos.¹² Actualmente se sugiere que la EK se produce por una reacción inmunológica en huéspedes genéticamente susceptibles tras la exposición al desencadenante, hay dos paradigmas potenciales que postulan que el desencadenante es uno de los siguientes; 1) un agente infeccioso que se replica en la superficie de células epiteliales de la vía aérea superior, 2) un antígeno ampliamente disperso en el medio ambiente.⁸

La teoría genética es apoyada por la mayor incidencia de casos en Japón, en comparación con los países de Occidente. Los hermanos de niños afectados tienen 10 veces más riesgo de desarrollar EK. Múltiples investigaciones previas han

asociado a la EK con mutaciones en los cromosomas, la mayoría de ellas basadas en la expresión genética antes y después de administrar inmunoglobulina intravenosa, único tratamiento que ha demostrado ser efectivo. Dentro de los cambios más importantes, el gen ITPKC (cinasa C de 1, 4, 5 trifosfato inositol), localizado en el cromosoma 19q13.2, en el que la presencia del alelo C (IVS1, G/C) produce una hiperreactividad inmunitaria con sobreactivación de linfocitos T mediante la vía de señalización Ca (2+)/NFAT, se asocia a susceptibilidad de desarrollar la enfermedad con aneurismas en las arterias coronarias. La mutación de CD40LG (ligando del antígeno CD40), localizado en el cromosoma Xq26.3, se vincula con la presencia de lesiones en las arterias coronarias debidas al cambio de la adenina por guanina en el nucleótido 121 del intrón 4 (IVS4+121A-G), lo cual causa la sobreexpresión de proteínas en linfocitos T en varones afectados.²

La teoría infecciosa toma base en la incidencia variable por regiones. Su presentación con menos de un mes de diferencia entre hermanos. Su baja frecuencia en menores de seis meses, así como en niños mayores de ocho años y adultos, sugiere la intervención de un agente infeccioso al cual las personas mayores son inmunes y del que los lactantes están protegidos por los anticuerpos maternos. En contra de la etiología infecciosa se encuentra el hecho de que aún no se ha comprobado que exista contagio persona a persona, aunque se sugiere que podría haber una infección subclínica que se manifiesta solamente en ciertos individuos predispuestos. Se le ha relacionado con múltiples virus (parvovirus B19, citomegalovirus, Epstein-Barr, herpes y sarampión, entre otros), sin demostrarse realmente su asociación causal. También se le ha vinculado con bacterias:

Mycoplasma pneumoniae, *Propionibacterium acnes*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Yersinia pseudotuberculosis* y meningococo, entre otras. Se ha sugerido que algunos de estos microorganismos activan la vía de la interleucina. Otras bacterias estudiadas son el estafilococo y el estreptococo debido a la similitud del cuadro clínico con el síndrome de choque tóxico, el cual cursa con fiebre, enanema y erupción cutánea. Se sugiere que también podría participar un mecanismo inmunológico mediado por superantígenos.²

Los estudios histopatológicos iniciales de casos fatales de EK han propuesto un modelo secuencial de vasculopatía. Este modelo propone una etapa inicial de infiltración neutrofílica de las arterias coronarias que ocurre en la semana 1 a 2 de iniciada la enfermedad, seguido de un cambio en el infiltrado neutrofílico por células mononucleares, con una resolución de la inflamación dentro de los dos meses posteriores al inicio de la fiebre. Este proceso inflamatorio se ha asociado a destrucción de fibras de elastina y colágeno y pérdida de la integridad estructural de la arteria coronaria afectada, produciendo aneurismas de los vasos, disrupción del flujo sanguíneo laminar y formación de trombos en la superficie luminal de la arteria lesionada. Estas características llegan a la resolución espontánea en la mayoría de los pacientes, dando el carácter de arteritis autolimitada con resolución de las alteraciones coronarias 1-2 años posteriores. Sin embargo, se ha sugerido que esta regresión aneurismática en pacientes con EK puede encontrarse asociada con una etapa inicial de adelgazamiento de la arteria coronaria y proliferación de células de músculo liso. Orenstein, et al. han hipotetizado tres procesos principales vinculados con la fisiopatología de la EK, en vez de un proceso secuencial patológico. Los tres

procesos pueden iniciar desde las primeras dos semanas después de la fiebre, pero sólo el proceso de arteritis necrotizante parece ser autolimitado. Los otros dos procesos referidos son una arteritis subaguda crónica y una proliferación miofibroblástica luminal. La arteritis necrotizante iniciaría en la fase temprana de la EK, completándose en las primeras dos semanas del inicio de la fiebre, se caracteriza por un infiltrado neutrofílico en la pared arterial que puede resultar en necrosis progresiva del endotelio, media y adventicia de las arterias de mediano calibre y producir los aneurismas gigantes. Los procesos de vasculitis subaguda crónica y de proliferación miofibroblástica iniciarían después de las dos semanas de la fiebre, y podría afectar todos los vasos principalmente arterias de medio calibre, estos dos procesos pueden persistir años después. Los aneurismas fusiformes que preservan la media de la arteria son los que principalmente sufren proliferación miofibroblástica, mientras que los aneurismas gigantes saculares, en donde la media es destruida por la arteritis necrotizante, son más propensos a sufrir de estenosis que eventualmente se vuelve oclusiva, mientras que la arteria coronaria dilatada que preserva su porción de capa media es más propensa a sufrir proliferación miofibroblástica con o sin trombosis. Este modelo teórico explicaría en mayor detalle las distintas manifestaciones clínicas que pueden llegar a presentar los pacientes años después de padecer la enfermedad. Los eventos que desencadenan la persistencia de esta inflamación subaguda-crónica y la proliferación miofibroblástica propuesta se desconocen actualmente.⁴

A nivel cardíaco, la cronología de la afectación vascular puede describirse en cuatro fases:¹³

- Día 0 a 9: vasculitis de la íntima coronaria con o sin pericarditis, miocarditis, endocarditis, valvulitis o afección del sistema de conducción.
- Día 10 a 25: panvasculitis con formación de aneurismas.
- Día 28 a 30: granulación y resolución a partir de vasos más pequeños.
- Día > 40: cicatrización y estenosis con fibrosis endocárdica.

El diagnóstico de la EK requiere de un alto índice de sospecha y conocimiento de las manifestaciones frecuentes y poco frecuentes de la enfermedad. No existen pruebas diagnósticas específicas o manifestaciones clínicas patognomónicas, sin embargo, la presencia de ciertas características de laboratorio puede levantar la sospecha clínica de EK. El hallazgo de las puntuaciones Z de las arterias coronarias carece de sensibilidad, pero tiene una especificidad muy alta para el diagnóstico.⁹

Los criterios diagnósticos de la enfermedad de Kawasaki se han modificado a lo largo del tiempo, actualmente los criterios clásicos que se utilizan para establecer el diagnóstico de EK se basan en las Guías Japonesas-2002 y la Guía de la American Heart Association-2017 (AHA).

La diferencia de mayor importancia entre ellas es que la guía de la AHA presenta la fiebre como criterio esencial para su diagnóstico.

La Guía Japonesa del 2002 establece como diagnóstico cuando presenta cinco de los siguientes seis criterios:¹¹

1. Fiebre persistente mayor a cinco días
2. Congestión conjuntival bilateral

3. Cambios en los labios y cavidad oral
4. Exantema polimorfo
5. Cambios en la región distal de extremidades
6. Linfadenopatía cervical no purulenta

La American Heart Association en la última actualización 2017 menciona los siguientes criterios diagnósticos:⁹

1. Fiebre que persiste al menos cinco días
2. Al menos cuatro de las cinco características clínicas principales:
 - a) Cambios en extremidades: agudo: eritema de palmas, plantas; edema de manos, pies; subagudo: descamación periungueal de manos y pies entre la semana dos y tres
 - b) Exantema polimorfo (máculo-papular difuso, urticarial, eritrodermia, eritema multiforme, no vesicular o buloso)
 - c) Inyección conjuntival bilateral no exudativa
 - d) Cambios en labios y cavidad oral: eritema, labios agrietados, lengua en fresa, inyección difusa en mucosa oral y faríngea
 - e) Linfadenopatía cervical (más de 1.5 cm de diámetro), generalmente unilateral
3. Exclusión de otras enfermedades con hallazgos similares (escarlatina, infecciones virales como sarampión, adenovirus, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de shock tóxico).

La EK cursa con tres fases evolutivas, cada una con cambios anatómicos y clínicos específicos¹:

Fase aguda (Primeros 10 días)

Hallazgos clínicos principales

- Fiebre: está presente en el 100% de los casos. Su aparición determina el primer día de la enfermedad. De inicio brusco (39 °C-40 °C), con una duración media de 6.5 ± 2.5 días antes del diagnóstico y se resuelve dentro de las 48 hs (90%) luego de iniciado el tratamiento. Sin terapia adecuada, persiste con una media de 11 días.
- Cambios en las extremidades: edema doloroso del dorso de manos y pies (sin godet) y eritema bilateral palmo-plantar (72,6%).
- Exantema: exantema polimorfo, confluyente, no vesiculoso. El más común es una erupción maculo-papular difusa inespecífica (90-92%). Ocasionalmente, exantema urticariano, escarlatiniforme, purpúrico, eritrodérmico, símil eritema multiforme. Compromete el tronco, el abdomen y las extremidades y se acentúa en la región perineal, donde puede ocurrir temprana descamación.
- Afectación ocular: presente en el 90-95% de los casos. Entre el 2° y 4° día del comienzo de la enfermedad puede observarse hiperemia conjuntival sin exudado.
- Afectación de labios y cavidad bucal: eritema, sequedad, fisuras, descamación, grietas y sangrado espontáneo (92%); lengua aframbuesada con papilas prominentes y eritematosas. También se observa eritema difuso en la mucosa orofaríngea.

- Linfadenopatía cervical: es el menos común de los hallazgos principales (50%-56.2%). La mayoría de las veces, es unilateral, de consistencia firme, no fluctuante, localizada en la región cervical anterior. El criterio clásico implica un tamaño mayor de 1.5 cm.

Hallazgos clínicos menos frecuentes

- Compromiso articular: suele ocurrir en la primera semana de la enfermedad y afecta a articulaciones grandes y pequeñas (30%).
- Sistema genitourinario: uretritis con piuria estéril (hasta 60%).
- Sistema nervioso: los niños se muestran irritables, con somnolencia, meningitis aséptica (25%) e hipoacusia neurosensorial.
- Gastrointestinal: diarrea, vómitos y dolor abdominal. Distensión de la vesícula biliar o hidrops (15%) identificada con ecografía abdominal.
- Otros hallazgos: eritema e induración en el sitio de la BCG, inflamación testicular.

Fase subaguda (del día 11 al 25)

- Se caracteriza por la paulatina desaparición de los signos clínicos previos (exantema, fiebre y linfadenopatía) y, concomitantemente, aparición de trombocitosis.
- Es habitual la descamación periungueal “en dedal” dentro de las 2 ó 3 semanas del inicio de la fiebre y puede extenderse a las palmas y las plantas.
- Menos frecuentes son los surcos transversos en las uñas de las manos y los pies, (líneas de Beau).

Fase de convalecencia (hasta 60 días)

- Persiste hasta que se normalizan los reactantes de fase aguda y la trombocitosis.

La enfermedad de Kawasaki se clasifica en 2 tipos:

- Enfermedad de Kawasaki Clásica o Típica: Cumple con los criterios especificados por la AHA.
- Enfermedad de Kawasaki Incompleta o Atípica: Se establece cuando hay fiebre constante, cumple con menos de los 4 criterios establecidos por la AHA, hay lesiones de las coronarias y existen hallazgos clínicos y de laboratorio compatibles sin otra causa que los explique.

El termino Enfermedad de Kawasaki atípica se recomienda utilizar para pacientes menores de un año o escolares y adolescentes, con fiebre que dura más de 9 días, exantema en piel por largos periodos de tiempo y con manifestaciones clínicas que generalmente no se incluyen en los criterios clásicos de la enfermedad, como problema renal o hepático, dolor abdominal agudo, hidrops de vesícula biliar, hepatitis, colangitis, pancreatitis, meningitis aséptica, uveítis anterior, hipoacusia, artritis, uretritis, derrames pleurales, parálisis de nervios faciales, eritema del sitio de aplicación de BCG.¹⁴

La Enfermedad de Kawasaki incompleta suele ocurrir en lactantes menores de un año o en niños de más edad, se sugiere utilizar el término incompleta cuando

el paciente presenta fiebre durante más de 5 días y menos de cuatro de los criterios clásicamente descritos.¹⁴

Para el diagnóstico de EK atípica se establecieron los siguientes hallazgos de laboratorio:⁹

- Leucocitos $\geq 15,000$ mm³
- Anemia para la edad
- Plaquetas $\geq 450,000$ mm³ después de 7 días de inicio de la fiebre
- Velocidad de sedimentación globular ≥ 40 mm/h
- PCR ≥ 3.0 mg/dL
- Albúmina ≤ 3.0 g/dL
- Elevación de ALT
- Leucocitos en orina ≥ 10

Los leucocitos totales se elevan de forma progresiva en los primeros 10 días, alcanzando un pico en los días 7 a 12, esta leucocitosis con neutrofilia se observa en aproximadamente 50% de los pacientes frecuentemente con una desviación a la izquierda y con presencia de granulaciones tóxicas.

La cuenta plaquetaria se eleva en la segunda semana de la enfermedad (arriba de 450,000 en 50% de los pacientes), puede llegar a cifras de 1,000,000/mm³. Se ha determinado que la trombocitopenia, al estar presente, es un factor de riesgo para el desarrollo de aneurismas coronarios. Frecuentemente se observa anemia normocítica normocrómica.⁴

La proteína C reactiva (> 35 mg/L) se puede observar elevada en aproximadamente 80% de los casos, y la velocidad de sedimentación globular (> 60 mm/h) en 60%.⁸ La elevación de enzimas hepáticas, así como cierto grado de hipoalbuminemia. Es poco probable que se trate de EK si con una semana de síntomas presenta velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva y recuento de plaquetas normales.¹⁵

Las complicaciones cardíacas son uno de los hechos más importantes en la EK. La incidencia ha disminuido gracias al reconocimiento temprano de la enfermedad y al uso de la IgIV. Sin embargo un 8 a un 10% del total de los pacientes, presentan aneurismas a pesar del tratamiento temprano y hasta un 25% sin tratamiento adecuado.¹³ Se ha demostrado que en cuadros atípicos e incompletos son más frecuentes los aneurismas coronarios y otras complicaciones cardíacas.¹⁴ La dilatación coronaria puede detectarse a partir de los 7-10 días de iniciada la enfermedad, pero es en la tercera y cuarta semana en que se detectan la mayoría de los aneurismas coronarios.⁴ La mortalidad máxima ocurre de 15 a 45 días después de la aparición de fiebre, durante los cuales la vasculitis ocurre concomitantemente con la elevación marcada del recuento plaquetario y un estado hipercoagulable.⁹ Los aneurismas pueden ser fusiformes o saculares, se resuelven luego de un periodo de 5 a 18 meses.¹³ En un estudio realizado en el condado de San Diego, el 5% de los pacientes menores de 40 años que presentaron síndromes coronarios agudos tenían aneurismas secundarios a EK en la infancia.⁸

El ecocardiograma es un método sensible, específico y seguro para la detección de dilataciones en las arterias coronarias y otras complicaciones

cardiacas. El primer ecocardiograma deberá realizarse al momento del diagnóstico de la EK y debe ser completo, con especial interés en la anatomía coronaria, la función ventricular, la función valvular y el pericardio.¹ Sin embargo es importante recordar que un ecocardiograma normal no excluye el diagnóstico de EK, un ecocardiograma normal en la primera semana no excluye la posibilidad de un desarrollo posterior de aneurismas coronarios. Por lo tanto, la ecocardiografía debe repetirse entre 1 y 2 semanas y entre 4 y 6 semanas después del tratamiento.⁸

Dentro de las lesiones cardiacas agudas y las secuelas cardiacas que se presentan dentro o después de un mes de inicio de los síntomas se encuentran; aneurismas de arterias coronarias, estenosis de coronarias, infarto de miocardio y lesiones valvulares.¹⁶ Ocasionalmente, bajo gasto cardiaco y shock por disfunción ventricular grave. Excepcionalmente, la miocarditis es fulminante (0.1-0,5%) y la arritmia es causa de muerte en esta etapa. Clínicamente, se constata taquicardia sinusal, precordio activo por miocarditis, ritmo de galope y soplo regurgitante de insuficiencia mitral.¹

Se define arteria coronaria normal como la medida < 2 desviaciones estándar (DS) de un niño sano con similar superficie corporal.¹ El compromiso coronario se basa en la recomendación de la AHA según los diámetros de las arterias coronarias, ajustados por SC, y se los compara con los valores normales de la población (Z-score).

Aneurismas: dilataciones segmentarias de las arterias coronarias con un Z-score ≥ 2.5 . Pueden ser fusiformes o saculares.

Ectasia: dilatación uniforme de la arteria coronaria con Z-score entre +2 - +2.5.

Clasificación de la lesión coronaria de acuerdo a la Asociación Americana de Cardiología (AHA)¹.

- Pequeños: z-score ≥ 2.5 - < 5 y diámetro < 5 mm
- Medianos: z- score ≥ 5 - < 10 y diámetro < 8 mm
- Grande o aneurisma gigante: z-score ≥ 10 y/o diametro ≥ 8 mm
- Una lesión con un Z-score ≥ 10 debería tratarse como un aneurisma gigante por más que su valor absoluto sea menor de 8 mm.^{1,9}

El Ministerio de Salud Japonés clasifica como anormal:¹³

- Diámetro interno > 3 mm en menores de 5 años.
- Diámetro interno > 4 mm en mayores de 5 años.
- Diámetro interno $>$ de 1,5 veces el diámetro del segmento adyacente o luz coronaria claramente irregular.

La evaluación ecocardiográfica de lesiones no coronarias debe determinar el diámetro del VI en sístole y diástole, además de su fracción de acortamiento y de eyección. La insuficiencia mitral se encuentra en un 27% de los pacientes, la insuficiencia aórtica en 5%; la dilatación de la raíz aortica en 10%, la pericarditis en 5%; y algunos pueden desarrollar taponamiento cardíaco.¹ También se pueden encontrar datos como derrame pericárdico durante la primera semana de la enfermedad, insuficiencia tricuspídea y mitral, y hasta 60% de los pacientes presentan taquicardia con ritmo de galope y un 20% datos de insuficiencia cardiaca que varía en gravedad.⁴

El objetivo del tratamiento, en la fase aguda de la EK, es suprimir la inflamación y reducir la prevalencia de anomalías coronarias. Una vez pasada esta fase, el objetivo es disminuir el riesgo de trombosis coronaria.

Los estudios clínicos en 1980, establecieron que altas dosis de inmunoglobulina más aspirina administrada dentro de los primeros 10 días del inicio de síntomas reduce la tasa de afectación coronaria de un 25% a un 5%, además de la resolución de los síntomas en 80-90% de los casos.¹⁷

En la actualidad la inmunoglobulina es la piedra angular en el tratamiento para la EK, la IgIV ha demostrado prevenir la formación de aneurismas coronarios hasta un 90%¹³ y reducir las alteraciones coronarias de 30% a 5% por lo que no debe retrasarse la administración de la inmunoglobulina a la espera del ecocardiograma, retrasar el tratamiento conlleva mayor riesgo de complicación cardíaca.^{1,18} La AHA y la Sociedad Japonesa de Cardiología Pediátrica recomiendan que la inmunoglobulina debe administrarse dentro de los primeros 10 días de inicio de la fiebre,^{19,20} de preferencia antes del séptimo día, ya que es fundamental reducir la inflamación y la duración de la fiebre antes del día 8 y 9 cuando empiezan a aparecer las lesiones coronarias, ya que después del noveno día la tasa de desarrollo de aneurismas coronarios aumenta significativamente.¹⁵ La IgIV después del día 10 de la enfermedad se reserva para pacientes con fiebre persistente, signos de inflamación sistémica y/o anormalidades de la arteria coronaria en ecocardiograma.¹¹

El uso de IgIV a dosis de 2g/kg en dosis única en infusión de 10-12 horas es el más aceptado, ya que ha demostrado ser superior a dosis diarias de IgIV a 400

mg/kg/día durante 5 días, en cuanto a prevención de alteraciones coronarias y normalización de marcadores inflamatorios y ha permitido reducir la prevalencia de aneurismas a menos del 5% y la mortalidad del 2 al 0.3%.^{1,4,9}

La administración inicial de ácido AAS es a dosis antiinflamatoria, dosis moderada de 30-50mg/kg/día (Japón) y dosis altas de 80-100 mg/kg/día (Estados Unidos), el ASA se debe administrar en cuatro dosis hasta 72 horas después de la desaparición de la fiebre, posteriormente se administra a dosis antiagregante de 3-5 mg/kg/día cada 24 horas durante 6-8 semanas en pacientes sin evidencia de compromiso coronario. Si los niños desarrollan aneurismas coronarios, mantienen la antiagregación hasta su resolución del aneurisma.^{1,9,21}

El clopidogrel puede ser un sustituto potencial (dosis máxima 1 mg/kg/d hasta 75 mg/día) en niños con alergia al AAS o con varicela o influenza concomitante con riesgo de desarrollar síndrome de Reye, o pacientes con predisposición a anemia hemolítica por deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa. El AAS debe ser continuado por 6-8 semanas con seguimiento cardiológico estrecho, dependiendo de afección coronaria o no, se determina su continuación o suspensión.

Pacientes con aneurismas de tamaño moderado se tratan con AAS y un antagonista del receptor de ADP; clopidogrel. En caso de detectarse aneurismas gigantes se recomienda warfarina.^{4,21}

Los corticosteroides son uno de los principales tratamientos en pacientes con EK que no responden a la IgIV. Debido a su efecto inmunosupresor y antiinflamatorio, los corticosteroides generalmente se administran para reducir el riesgo de lesión coronaria en la EK. Aunque el régimen de esteroides óptimo no está

claro, la terapia con corticosteroides a largo plazo sigue siendo una de las opciones de tratamiento para la EK resistente.¹⁹

Hasta el 20% de los casos no responde a la primera dosis de IgIV, este grupo de pacientes cursa con mayor riesgo de desarrollar aneurismas de las arterias coronarias, principalmente aneurismas gigantes.^{4,22} Si no muestran mejoría luego de 36 horas de la primera dosis de IgIV (persistencia o recurrencia de fiebre o descenso insuficiente PCR < 50%), se recomienda una segunda dosis de IgIV de 2 gramos/kg en 12 horas. El 2 a 4% de pacientes que no responden a una segunda dosis de IgIV se consideran resistentes a IgIV y con enfermedad refractaria, en esos casos se puede considerar una tercera dosis de IgIV, pulsos de metilprednisolona en dosis de 30mg/kg/dosis en infusión intravenosa durante 3 horas por 3 días consecutivos, en pacientes refractarios una alternativa es utilizar agentes biológicos como infliximab a 5mg/kg con el objetivo de inhibir terapéuticamente citoquinas elevadas durante la fase aguda de enfermedad.^{1,4,12} Anakinra es un antagonista de IL-1 recombinante que inhibe competitivamente la IL-1 y sus receptores, regulando la respuesta inflamatoria mediada por IL-1 y la actividad biológica de IL-1, anakinra ha demostrado ser algo prometedor, sin embargo la experiencia se limita a las series de casos.^{12,19}

Aquellos pacientes sin afectación coronaria durante la EK y sin signos o síntomas clínicos de disfunción, se aconseja continuar con controles cardiológicos quinquenales con evaluación de los factores de riesgo cardiovascular. El 50%-67% de los pacientes con aneurismas coronarios los resuelven, angiográficamente, a 1 o 2 años de iniciada la enfermedad. La probabilidad de regresión del aneurisma se

asocia al tamaño inicial, edad menor a 1 año al momento del diagnóstico, morfología fusiforme y localización distal. Los aneurismas gigantes presentan peor pronóstico por el riesgo de trombosis. El IAM es la principal causa de mortalidad en estos pacientes. El seguimiento de pacientes con EK con compromiso coronario debería realizarse de por vida, teniendo en cuenta que suelen aparecer síntomas cardiovasculares a partir de la segunda década.^{1,9}

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Enfermedad de Kawasaki es la segunda vasculitis en frecuencia en Pediatría, constituye la causa más común de enfermedad coronaria adquirida en niños. A pesar que no se ha identificado la causa principal, se ha identificado diversos factores asociados a esta enfermedad, así mismo se ha identificado factores de riesgo para el desarrollo de aneurismas coronarios.

En cuanto a la complicación cardíaca se ha identificado que el pico de mortalidad ocurre de 15 a 45 días posterior al inicio de la fiebre, también se ha observado que la muerte secundaria a IAM puede suceder varios años después en individuos con aneurismas o estenosis. Es por eso la importancia de otorgar un tratamiento oportuno a la población pediátrica, siendo el objetivo del tratamiento en la fase aguda de la EK suprimir la inflamación y reducir la prevalencia de anomalías coronarias.

A través de los años se ha observado que el uso de la inmunoglobulina intravenosa ha logrado reducir el riesgo de alteraciones coronarias de 30% a 5% en pacientes que reciben la terapia oportunamente, es decir durante los primeros 10 días. Si el diagnóstico se realiza superados los 10 días de enfermedad, se puede considerar tratamiento con inmunoglobulina intravenosa en pacientes con fiebre y reactantes de fase aguda persistentemente elevados.

Estudios previos en 2018²³ y 2020⁷ sobre la EK en esta institución, han mostrado las características clínicas, las complicaciones cardíacas más frecuentes y los factores de riesgo predictores para desarrollar complicación cardíaca a pesar del manejo con inmunoglobulina intravenosa, sin embargo si hay evidencia que el manejo oportuno con inmunoglobulina intravenosa disminuye el riesgo de complicación cardíaca en la Enfermedad de Kawasaki, ¿por qué razón los pacientes del Hospital del Niño “Dr. Rodolfo Nieto Padrón” manejados con inmunoglobulina desarrollan algún tipo de complicación cardíaca? ¿Será que la inmunoglobulina es administrada tardíamente?, es por eso que el objetivo de esta tesis es identificar las complicaciones cardíacas en pacientes con Enfermedad de Kawasaki que recibieron manejo oportuno y tardío con inmunoglobulina intravenosa en el Hospital del Niño “Dr. Rodolfo Nieto Padrón”, durante el periodo 2016-mayo 2021.

V. JUSTIFICACIÓN

La Enfermedad de Kawasaki es la causa más común de enfermedad coronaria adquirida en niños. El pico de mortalidad ocurre de 15 a 45 días posterior al inicio de la fiebre, también se ha observado que la muerte secundaria a IAM

puede suceder varios años después en individuos con aneurismas o estenosis. Es por eso la importancia de otorgar un tratamiento oportuno a la población pediátrica

En este Hospital es una enfermedad frecuente en cuanto a motivo de ingreso de enfermedad con complicación cardíaca prevenible.

De acuerdo al registro estadístico del archivo clínico del Hospital Regional de Alta Especialidad Dr. Rodolfo Nieto Padrón, del 2016 al año en curso se ha documentado 69 casos de EK.

Con este estudio se pretende identificar las complicaciones cardíacas en la EK e identificar el momento de administración de IgIV.

En ocasiones la inmunoglobulina intravenosa se administra de forma tardía debido a que la presentación clínica de esta enfermedad es atípica y el diagnóstico es tardío, una de las limitaciones para realizar un diagnóstico oportuno en el primer nivel de atención es la falta de conocimiento e insumos para realizar un diagnóstico temprano. Saber identificar las manifestaciones clínicas e interpretar los resultados de laboratorio, es clave para el diagnóstico de EK típica y EK atípica y por lo tanto para un tratamiento oportuno y de esa manera prevenir las complicaciones cardíacas que en ocasiones tienen un desenlace fatal. Este estudio permitirá identificar el momento en el cual se administra la inmunoglobulina, ya sea de manera oportuna o tardía y así conocer si ésta contribuye a la prevención de las complicaciones cardíacas.

En caso de encontrar que a pesar de recibir inmunoglobulina de manera oportuna no hubo beneficio, se evaluará si la dosificación de inmunoglobulina es la correcta, ya que, debido a la escasez de este medicamento, en ocasiones no se

administra de acuerdo a lo reportado en la guía de la AHA para el manejo de la Enfermedad de Kawasaki.

VI. OBJETIVOS

a. Objetivo general

Conocer las complicaciones cardiacas en pacientes con Enfermedad de Kawasaki que recibieron inmunoglobulina intravenosa en el Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón, durante el periodo 2016-mayo 2021.

b. Objetivos específicos

1. Identificar las complicaciones cardiacas en pacientes con Enfermedad de Kawasaki que recibieron manejo oportuno y tardío con inmunoglobulina intravenosa en pacientes del Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón, durante el periodo 2016-mayo 2021.
2. Describir el momento de administración de inmunoglobulina en pacientes con Enfermedad de Kawasaki en el Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón, durante el periodo 2016-mayo 2021.
3. Reconocer los hallazgos clínicos más frecuentes en pacientes con Enfermedad de Kawasaki en el Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón, durante el periodo 2016-mayo 2021.

4. Describir los valores de laboratorio que se ven típicamente en pacientes con Enfermedad de Kawasaki en el Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón, durante el periodo 2016-mayo 2021.

VII. HIPOTESIS DE INVESTIGACIÓN

H₀: El manejo oportuno y tardío con inmunoglobulina intravenosa no influyó en la prevención de complicaciones cardíacas, en pacientes con Enfermedad de Kawasaki en el Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón, durante el periodo 2016- mayo 2021.

H₁: El manejo oportuno y tardío con inmunoglobulina intravenosa influyó en la prevención de complicación cardíaca, en pacientes con Enfermedad de Kawasaki en el Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño “Dr. Rodolfo Nieto Padrón”, durante el periodo 2016-mayo 2021.

VIII. METODOLOGÍA

a. Diseño del estudio

Observacional, retrospectivo, transversal y analítico.

b. Unidad de observación

Se incluyó 69 pacientes desde el año 2016 – mayo 2021.

c. Universo de trabajo

Pacientes hospitalizados con Enfermedad de Kawasaki en el Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón durante el periodo 2016- mayo 2021.

d. Cálculo de la muestra y sistema de muestreo

No se realizó cálculo de muestra. Para la selección de la muestra se utilizó una técnica muestral probabilística de distribución simple, se ingresó a todos los pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki del Hospital Regional de Alta Especialidad Dr. Rodolfo Nieto Padrón, durante el periodo 2016- mayo 2021.

Se revisaron 69 expedientes, de los cuales se obtuvieron 60 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión. Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki que recibieron administración de inmunoglobulina intravenosa. Se excluyeron aquellos pacientes en quienes no se administró inmunoglobulina y no se realizó ecocardiograma.

e. Definición de variables y operacionalización de las variables.

Variables dependientes:

Pacientes con Enfermedad de Kawasaki que recibieron manejo con inmunoglobulina intravenosa

Complicaciones cardíacas en pacientes con Enfermedad de Kawasaki

Variables independientes:

Edad

Sexo

Estado de nutrición

Criterios clínicos

Criterios de laboratorio

Aplicación de inmunoglobulina IV

CUADRO DE OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable en estudio	Tipo de variable (cuantitativa o cualitativa)	Escala de Medición (cualitativa nominal u ordinal; Cuantitativa de intervalo o de razón)	Definición conceptual Definición de la variable de acuerdo a la literatura existente, guías o diccionarios, referenciada	Definición operacional Para fines del estudio como se manejará la variable	Indicadores Como se medirá la variable: Nominales (si o no), Ordinales (grados), cuantitativas (números, codificación, con sus respectivas unidades de medición)	Fuente Documento o lugar donde se extrajo la información
Complicaciones cardíacas en pacientes con EK que recibieron manejo oportuno y tardío con inmunoglobulina intravenosa.	Cualitativa	Aplicación oportuna o tardía de inmunoglobulina IV	Alteraciones en el corazón durante o después de la EK que son detectados mediante un ecocardiograma, a pesar de la administración de inmunoglobulina intravenosa.	Oportuna es la aplicación de inmunoglobulina intravenosa dentro de los primeros 10 días de iniciados los síntomas. Tardía es la aplicación de inmunoglobulina intravenosa después de 10 días de iniciados los síntomas.	Se aplico oportuna o no la inmunoglobulina	Expediente clínico
Anormalidades ecocardiográficas	Cualitativa	Cualitativa nominal	Anormalidades coronarias: Complicación de las arterias coronarias en la EK, las alteraciones son detectadas mediante estudio de imagen como el ecocardiograma. 1. Dilatación: dilatación uniforme de la arteria coronaria con Z-score entre +2 - +2.5 o diámetro \geq 3mm.	Usando los mismos criterios de definición conceptual se clasificará el tipo de anomalía ecocardiográfica.	Anormalidades coronarias: 1= Dilatación 2= Aneurisma 3= Ectasia 4= Estenosis	Expediente clínico

		<p>2. Aneurisma: dilatación segmentaria de las arterias coronarias con un Z-score ≥ 2.5 o un diámetro mayor a 4mm.</p> <p>3. Ectasia: dilatación difusa de la arteria coronaria con Z-score entre +2 - +2.5 o diámetro ≥ 3mm.</p> <p>4. Estenosis: reducción del diámetro de las arterias coronarias capaz de disminuir el flujo sanguíneo y por tanto inducir isquemia con el esfuerzo.</p> <p>Disfunción valvular:</p> <p>1. Insuficiencia aórtica: incompetencia de la válvula aórtica que permite un reflujo de la aorta hacia el ventrículo izquierdo durante la diástole. El diagnóstico de regurgitación aórtica se establece mediante el Doppler color con la utilización de cualquiera de los planos que ponen de manifiesto las características anatómicas del tracto de salida del ventrículo izquierdo y las sigmoideas aórticas. Anchura jet/diámetro TSVI Leve = <30% Moderada = 30-59% Severa = $\geq 60\%$</p> <p>2. Insuficiencia pulmonar: incompetencia de la válvula pulmonar que desplaza el flujo sanguíneo de la arteria pulmonar al ventrículo derecho durante la diástole.</p> <p>3. Insuficiencia tricúspide: incompetencia de la válvula tricúspide que permite el movimiento del flujo sanguíneo procedente del ventrículo derecho hacia la aurícula derecha durante la sístole. Leve = <4 cm² Moderada= 4-6cm² Severa= >6cm²</p> <p>4. Insuficiencia mitral: incapacidad de la válvula mitral para prevenir la regurgitación de sangre desde el ventrículo izquierdo hacia la aurícula izquierda durante la sístole. Leve= <4cm² Moderada 4-8cm²</p>		<p>Disfunción valvular:</p> <p>1= Insuficiencia aórtica 2= Insuficiencia pulmonar 3= Insuficiencia tricúspide 4= Insuficiencia mitral</p> <p>1=Leve 2=Moderada 3=Severa</p> <p>Disfunción ventricular</p> <p>1=Normal 2= Leve 3= Moderada 4= Severa</p>	
--	--	---	--	---	--

			<p>Severa= >8cm²</p> <p>Disfunción ventricular: incapacidad del ventrículo izquierdo de generar fuerza durante la sístole. Es valorable mediante La fracción de eyección. Normal: >60% Disfunción leve: 40-50% Disfunción moderada: 30-40% Disfunción severa: <30%</p> <p>Dilatación ventricular izquierda: aumento del diámetro ventricular acompañada de una función sistólica normal o una función sistólica disminuida.</p> <p>Derrame pericárdico: presencia de líquido entre las hojas pericárdicas. El derrame pericárdico se caracterizará ecocardiográfica-mente como un espacio libre de ecos rodeando a la víscera cardíaca. Leve= < 0,5 cm Moderado= 0,5 - 1,5 cm Moderado-severo= 1,5 y 2,5 cm Severo >2,5 cm</p> <p>Otras</p>		<p>Dilatación ventricular izquierda</p> <p>Derrame pericárdico</p> <p>1= Leve 2= Moderado 3= Mod-Severo 4= Severo</p> <p>Otras</p>	
Momento de administración de inmunoglobulina intravenosa en pacientes con EK.	Cualitativa	Cuantitativa	Es el día en el cual se administra la inmunoglobulina intravenosa.	Se medirá calculando la diferencia en días, desde el inicio de los síntomas hasta el momento de aplicación de inmunoglobulina intravenosa.	< 10 Días oportuno	Expediente clínico
Reconocer los hallazgos clínicos más frecuentes en pacientes con EK	Cualitativa	Cualitativa	<p>Manifestaciones clínicas que se presentan en las diferentes fases de la EK;</p> <ul style="list-style-type: none"> -Duración de la fiebre -Inyección conjuntival no exudativa -Adenopatía cervical -Lengua aframbuesada y labios fisurados -Exantema polimorfo -Descamación en palmas y plantas. 	<p>Se medirá identificando los criterios diagnósticos de la EK.</p> <ul style="list-style-type: none"> -Fiebre al menos por 5 días. -Presencia de inyección conjuntival no exudativa -Adenopatía mayor a 1.5cm -Presencia de lengua aframbuesada 	Fiebre de al menos 5 días + 4 de los 5 criterios clínicos se considera EK típica o completa.	Expediente clínico

				y labios fisurados -Presencia de exantema polimorfo -Presencia de descamación en palmas y plantas.		
Describir los valores de laboratorio que se ven típicamente en pacientes con EK.	Cuantitativa	Cuantitativa	Alteraciones en los exámenes de laboratorios solicitados a los pacientes; -Leucocitosis -Anemia -Trombocitosis -PCR -VSG -Albúmina -ALT -EGO	Se medirá describiendo las alteraciones en los exámenes de laboratorios que se encuentren alterados, deberán cumplir con los criterios de laboratorio para la EK atípica o incompleta. •Leucocitos $\geq 15,000 \text{ mm}^3$ •Anemia para la edad •Plaquetas $\geq 450,000 \text{ mm}^3$ después de 7 días de inicio de la fiebre •Velocidad de sedimentación globular $\geq 40 \text{ mm/h}$ •PCR $\geq 3.0 \text{ mg/dL}$ •Albúmina $\leq 3.0 \text{ g/dL}$ •Elevación de ALT •Leucocitos en orina ≥ 10	Resultados depende de la técnica y resultados emitidos por el laboratorio para cada grupo de edad y tipo de análisis	Expediente clínico y resultados de laboratorio.

f. Estrategia de trabajo clínico

Se solicitó al servicio de estadística la lista de expedientes de pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki en el Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño “Dr. Rodolfo Nieto Padrón”, durante el periodo de 2016-mayo 2021, posteriormente, se solicitó al archivo clínico los expedientes y se

capturó la información en una base de datos, finalmente se analizó la información e interpretó dichos resultados.

g. Criterios de inclusión

Pacientes con Enfermedad de Kawasaki clásica y atípica

Pacientes que recibieron inmunoglobulina intravenosa oportuna y tardía

Pacientes a quienes se realizó ecocardiograma durante su estancia hospitalaria.

h. Criterios de exclusión

Pacientes que solicitaron alta voluntaria.

Que no recibieron inmunoglobulina.

i. Método de recolección y base de datos

Se solicitó en el departamento de bioestadística el listado de expedientes de pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki en el periodo comprendido del 2016 a mayo 2021 en el Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño Rodolfo Nieto Padrón.

Los expedientes clínicos fueron revisados por el investigador en búsqueda de las variables descritas. El estudio se llevó a cabo recabando información de los expedientes de pacientes que cumplan con los criterios de inclusión a través de una base de datos realizada en Access.

La información obtenida de los expedientes clínicos se recolectó en una hoja de recolección de datos diseñada en Microsoft Access 2019, basada en las variables previamente descritas.

j. Análisis estadístico

De la base de datos construida para la obtención de la información en Microsoft Access se exportó al sistema SPSS para la elaboración de gráficas y tablas. Se

realizó estadística descriptiva. Para las variables cuantitativas se usó medidas de tendencia central: media y desviación estándar. Para las variables cualitativas: porcentajes. Se analizó e interpretó los resultados.

Se utilizó estadística descriptiva, medidas de tendencia central. Se graficó en el programa SPSS v 25.

k. Consideraciones éticas

Este estudio es una investigación retrospectiva, la cual es definida por el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de investigación para la Salud (Julio 1984), en el Título Segundo, Capítulo I, Artículo 17, apartado I como. “Estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos. No se realizó consentimiento informado debido a que se trató de investigación sobre expedientes clínicos y de allí se obtuvo la información. Este estudio se realiza con fines académicos y de enseñanza e investigación, además, se manejó con estricta confidencialidad.

Se contó con la autorización del Comité de Ética e investigación del Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón con el número de registro CEI-072-24-3-2021.

Fueron contempladas también para la elaboración de este estudio las siguientes normas: NOM 004-SSA3- 2012 del expediente clínico, Las Normas del consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 1993, Ginebra, Suiza, y de declaración de Helsinki 2013.

IX. RESULTADOS

Figura 1. Del análisis de los datos del 2016 a mayo 2021, se encontraron 60 casos registrados en el Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño “Dr. Rodolfo Nieto Padrón” con el diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki; de los cuales 29 (48.3%) pacientes fueron del sexo femenino y 31 (51.7%) pacientes del sexo masculino, observando una frecuencia semejante en ambos sexos. El grupo de edad más afectado fueron los menores de 5 años. Dentro de los datos se encontró una edad mínima de presentación de 1 mes y una edad máxima de 14 años.

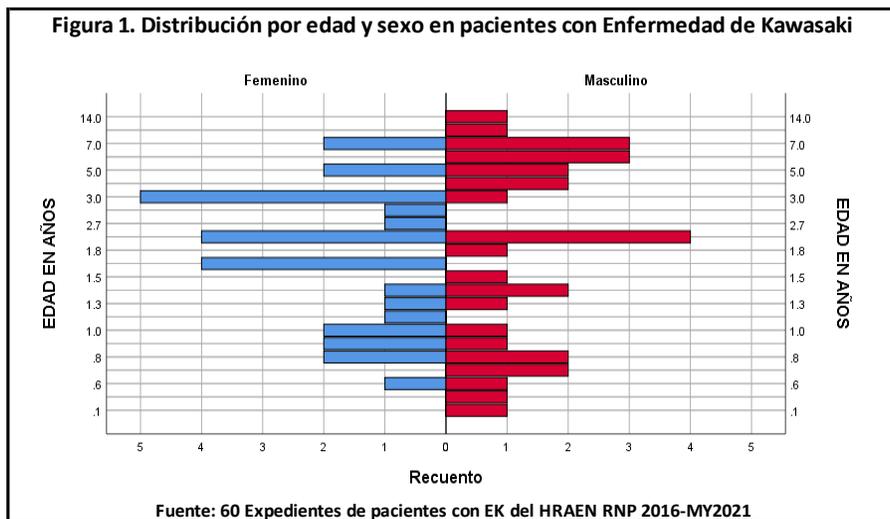


Figura 2. Se encontró que los meses de mayor incidencia fueron los meses de junio con 8 pacientes y agosto con 8 pacientes, seguido de julio con 7 pacientes. Siendo verano la estación con mayor número de casos diagnosticados. El periodo en el cual ocurrieron más casos de EK fue 2016 con 16 casos y 2017 con 16 casos.

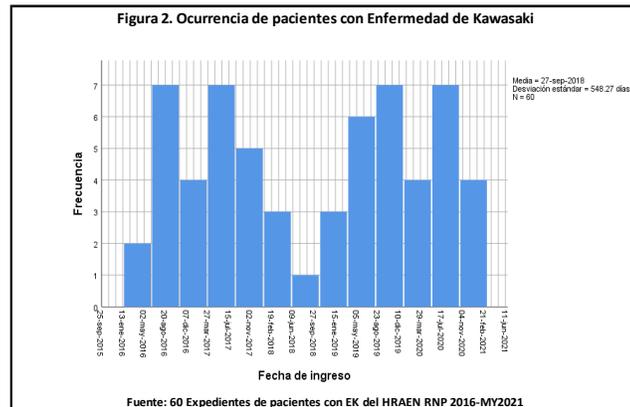


Figura 3. El 67% tuvo un estado nutricional normal, seguido de desnutrición leve (17%), desnutrición moderada 8%, sobrepeso 5% y solo 3% tuvo obesidad.

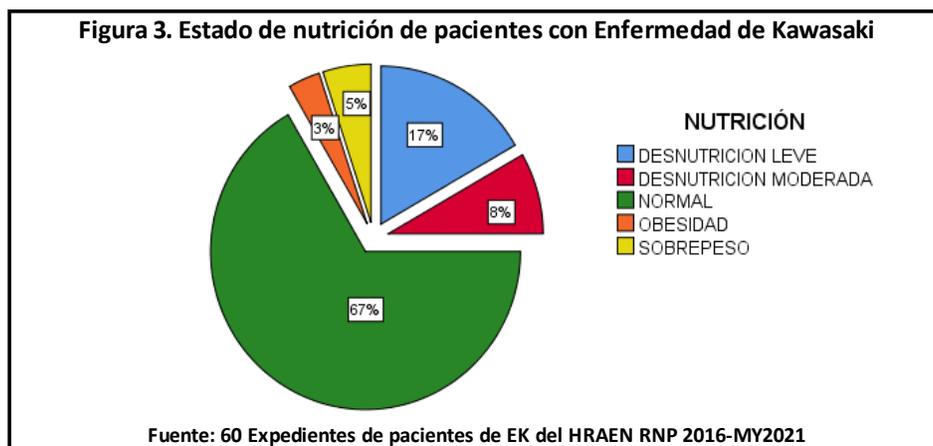


Tabla 1. Uno de los criterios diagnósticos de la EK es la presencia de fiebre de más de 5 días de evolución, dentro de la información recabada de los expedientes, se encontró que 13 pacientes (21.7%) fueron diagnosticados con EK el día 5 con fiebre. Teniendo como mínimo número de días con fiebre al momento del diagnóstico 4 días en 6 pacientes (10%) y máximo número de días con fiebre al momento del diagnóstico 32 días (1.7%). Se realizó diagnóstico de EK dentro de los primeros diez

días de inicio de fiebre en 36 pacientes (60%) y diagnóstico después de los diez días de inicio de la fiebre en 24 pacientes (40%).

Tabla 1. Días con fiebre al momento del diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki		
Días con fiebre	Frecuencia	%
4	6	10
5	13	21.7
6	1	1.7
7	7	11.7
8	1	1.7
9	5	8.3
10	3	5
11	1	1.7
12	2	3.3
13	1	1.7
15	6	10
17	2	3.3
18	2	3.3
20	1	1.7
22	1	1.7
23	2	3.3
24	1	1.7
26	1	1.7
28	1	1.7
30	2	3.3
32	1	1.7
Total	60	100

Fuente: 60 Expedientes de pacientes del HRAEN RNP 2016-M Y 2021

Tabla 2. Esta tabla muestra las manifestaciones clínicas de EK en la población estudiada, siendo las 10 características más frecuentes, fiebre por más de 5 días en 90%, inyección conjuntival no supurativa 86.7%, exantema polimorfo 70%, labios fisurados 68.3%, linfadenopatía 65%, lengua aframbuesada 56.7%, edema de

manos y pies 46.7%, eritema y descamación perianal 35%, descamación en palmas y plantas 30% y diarrea 25%. Dentro de las características clínicas consideradas como criterio para diagnóstico EK la menos frecuente en esta población fue linfadenopatía cervical >1.5cm con 20%. Las manifestaciones clínicas menos frecuentes fueron cefalea 8,3%, artralgias 6.7%, disuria 5%, BCGitis 5% y edema escrotal 1.7%.

Tabla 2. Manifestaciones clínicas en pacientes con Enfermedad de Kawasaki		
	Recuento	%
Fiebre> 5 días	54	90.00%
Inyección conjuntival no exudativa	52	86.70%
Exantema polimorfo	42	70.00%
Labios fisurados	41	68.30%
Linfadenopatía	39	65.00%
Lengua aframbuesada	34	56.70%
Edema de manos y pies	28	46.70%
Eritema y descamación perineal	21	35.00%
Descamación en palmas y plantas	18	30.00%
Diarrea	15	25.00%
Linfadenopatía cervical >1,5 cm	12	20.00%
Irritabilidad	9	15.00%
Dolor abdominal	8	13.30%
Ictericia	6	10.00%
Hepatomegalia	6	10.00%
Cefalea	5	8.30%
Artralgias	4	6.70%
Disuria	3	5.00%
BCGitis	3	5.00%
Edema escrotal	1	1.70%
Fuente: 60 Expedientes de pacientes del HRAEN RNP 2016-MY2021		

Tabla 3. El diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki es clínico, sin embargo, en los casos donde no se cumple con los criterios clínicos establecidos por la AHA, los hallazgos de laboratorio son de utilidad para el diagnóstico de los casos de

Enfermedad de Kawasaki atípica. En la tabla 3 se muestra los exámenes de laboratorios realizados a los pacientes al momento del diagnóstico de EK.

A los 60 pacientes se le hizo biometría hemática, solo a 43 pacientes se realizó Proteína C reactiva (PCR), a 42 pacientes se realizó Velocidad de Sedimentación Globular (VSG), en 36 pacientes se realizó albúmina sérica y a 38 pacientes se realizó Alanina aminotransferasa (ALT).

En el recuento de leucocitos al momento del diagnóstico se obtuvo una media de 17.23, se obtuvo recuento mínimo de leucocitos de 4mil y una leucocitosis máxima de 45mil al momento del diagnóstico.

En el recuento de plaquetas se obtuvo una media de 427,395, un recuento mínimo de 18,000 y un recuento máximo de 1, 029,000 plaquetas.

En la hemoglobina se obtuvo una media al momento del diagnóstico de 9.58gr/dL, una hemoglobina mínima de 5.9gr/dL y una cifra máxima de 12.6gr/dL.

De los 43 pacientes a quienes se realizó PCR, se obtuvo una media al momento del diagnóstico de 17.31, teniendo como PCR mínima 0.5mg/dL y una máxima de 108mg/dL.

Tomando en cuenta los 42 pacientes a quienes se realizó VSG se obtuvo una media de 46.43, una mínima de 20mm/h y una máxima de 60mm/h.

De los 36 pacientes a quienes se realizó albúmina sérica, se obtuvo una media de 2.85, se obtuvo una albúmina mínima de 1.9gr/dL y una cifra máxima de 4gr/dL.

En cuanto a ALT se obtuvo una media de 55.2, un recuento mínimo de ALT de 9U/L y un recuento máximo de 175.8U/L.

Solo 8 pacientes (13.3%) presentaron piuria estéril y 17 pacientes (28.3%) presentaron hiponatremia.

Tabla 3. Características de laboratorio de pacientes con Enfermedad de Kawasaki									
	LEUCOCITOS	PLAQUETAS	HEMOGLOBINA GR	PCR MG/ DL	VSG MM/HOR	ALBUMINA GF	ALT U/LT	>10 LEUCOS	SODIO
Si	60	60	60	43	42	36	38		
No	0	0	0	17	18	24	22		
Media	17.23	427,395	9.58	17.312	46.43	2.853	55.221	PIURIA ESTERIL	HIPONATREMIA
Mediana	16.2	398,500	9.5	10.6	50.5	2.9	37.2	8	17
Desv. Desviació	7.751	249,381	1.8521	21.4195	17.184	0.6327	47.2753	13.30%	28.30%
Mínimo	4	18,000	5.9	0.5	20	1.9	9		
Máximo	45	1,029,000	12.6	108	66	4	175.8		

Fuente: 60 Expedientes de pacientes del HRAEN RNP 2016-MY2021

Tabla 4. El 100% de los pacientes de la población que se incluyó al estudio recibió Inmunoglobulina Intravenosa IgIV. De acuerdo al número de días desde el inicio de los síntomas hasta la administración de IgIV se obtuvo una media de 12 días.

El uso de IgIV a dosis de 2gr/kg en dosis única en infusión es el más aceptado, ya que ha demostrado ser superior a dosis diarias de IgIV a 400mg/kg/día durante 5 días, en cuanto a prevención de alteraciones coronarias y normalización de marcadores inflamatorios. En este estudio se encontró lo siguiente respecto a la dosis administrada de IGIV. En 51 pacientes se administró IgIV a 2gr/kg, un paciente recibió IgIV a 1.5gr/kg, 5 pacientes recibieron IgIV a 1gr/kg, un paciente recibió IgIV a 500mg/kg y 2 pacientes recibieron IgIV a 400mg/kg, obteniendo una dosis media de 1.8gr.

En este estudio 46 pacientes (76.7%) recibieron una dosis de IgIV, 13 pacientes (21,7%) ameritaron una segunda dosis de IgIV y un paciente (1.7%) recibió 3 dosis de IgIV por la persistencia de la fiebre y reactantes inflamatorios elevados.

A 59 pacientes se administró ácido acetilsalicílico (ASA) y solo un paciente no recibió ASA por la presencia de trombocitopenia de 18,000 y datos de sangrado. Al

momento del diagnóstico 6 pacientes recibieron ASA a dosis antiplaquetaria de 5mgkgdía, 6 pacientes recibieron ASA a dosis antiinflamatoria moderada de 50mgkgdía, un paciente recibió ASA a 75mgkgdía y 46 pacientes recibieron ASA a dosis antiinflamatoria de 80-100mgkgdía. 9 pacientes recibieron clopidogrel, 8 recibieron metilprednisolona, un paciente recibió infusión de heparina y posteriormente warfarina. El único caso resistente a IgIV y con enfermedad refractaria fue manejado con ciclosporina e infliximab.

Tabla 4. Tratamiento de pacientes con Enfermedad de Kawasaki			
		Media	
Días de inicio de síntomas admon. de IgIV		12	
Dosis (gr) de IgIV		1.8	Recuento
Número de dosis de IgIV	1		46
	2		13
	3		1
ASA	No		1
	Si		59
Dosis ASA	No		1
	5		6
	50		6
	75		1
	80		32
	100		14
Clopidogrel	No		51
	Si		9
Heparina	No		59
	Si		1
Warfarina	No		59
	Si		1
Metilprednisolona	No		52
	Si		8
Ciclosporina	No		59
	Si		1
Infliximab	No		59
	Si		1
Fuente: 60 Expedientes de paciente del HRAEN RNP 2016-MY2021			

Tabla 5. Uno de los primeros estudios a realizar dentro del abordaje cardiológico de pacientes con EK debería ser el electrocardiograma. En este estudio a 34 (56.7%) pacientes no se hizo electrocardiograma y a 26 (43.3%) si se hizo. En 17 electrocardiogramas (28.3%) fueron normales, 7 (11.7%) presentaron alteraciones electrocardiográficas, 2 (3.3%) no fueron valorables por interferencia en el equipo. Dentro de las alteraciones electrográficas se encontró; un paciente (1.7%) presentó bloqueo incompleto de rama derecha, uno (1.7%) presentó extrasístole supraventricular, 3 (5%) pacientes presentaron hipertrofia de cavidades izquierdas uno (1.7%) presentó hipertrofia de ventrículo derecho y uno (1.7%) presentó inversión de la onda T.

Tabla 5. Alteraciones electrocardiográficas de pacientes con EK		
	Frecuencia	Porcentaje
No EKG	34	56.7
Normal	17	28.3
No valorable	2	3.3
Bloqueo incompleto de rama derecha	1	1.7
Extrasístole supraventricular	1	1.7
Hipertrofia de cavidades izquierdas	3	5
Hipertrofia de VD	1	1.7
Inversión de la onda T	1	1.7
Total	60	100
Fuente: 60 Expedientes de paciente del HRAEN RNP 2016-MY2021		

Tabla 6. Las complicaciones cardiacas son uno de los hechos más importantes de la EK. Es por eso la importancia de realizar ecocardiograma al momento del diagnóstico de la EK para la detección de anomalías en las arterias coronarias y

otras complicaciones cardiacas. A todos los pacientes (60) incluidos en el estudio se le realizó ecocardiograma, 28 pacientes no presentaron anomalías ecocardiográficas y 32 pacientes presentaron anomalías ecocardiográficas. En 21 pacientes hubo anomalías coronarias, de los cuales 12 pacientes presentaron aneurisma, 5 pacientes presentaron dilatación y 4 presentaron ectasia. En 18 pacientes se reportó disfunción valvular, de los cuales 17 presentaron insuficiencia tricúspidea y uno insuficiencia mitral. 8 pacientes presentaron derrame pericárdico leve, 3 presentaron dilatación ventricular, 2 pacientes presentaron hipertensión arterial pulmonar leve y un paciente presentó estenosis de la válvula pulmonar.

Tabla 6. Complicaciones cardiacas en pacientes con Enfermedad de Kawasaki		
Anormalidades ecocardiográficas	No	28
	Si	32
Anormalidades coronarias	Si	21
	1= Dilatación	5
	2= Aneurisma	12
	3= Ectasia	4
Disfunción valvular		18
Tipo de insuficiencia	Tricusúpea	17
	Mitral	1
Grado de insuficiencia	Leve	17
	Moderado	1
Derrame pericárdico	Leve	8
Dilatación ventricular		3
Hipertensión arterial pulmonar	Leve	2
Estenosis de la válvula pulmonar		1
Fuente: 60 Expedientes de paciente del HRAEN RNP 2016-MY2021		

Tabla 7. Se relacionó el uso oportuno y tardío de IgIV con el desarrollo de complicación cardiaca, encontrando que 26 pacientes no recibieron IgIV oportunamente, de los cuales 16 pacientes presentaron alguna anomalía en el

ecocardiograma. 34 pacientes recibieron oportunamente IgIV, de los cuales 16 pacientes presentaron algún tipo de anormalidad ecocardiográfica. Se realizó OR entre la administración oportuna y tardía y la presentación de anormalidades ecocardiográficas y ausencia de las mismas, encontrando un $OR= 0.778$ $IC_{95} 0.670-0.880$. Es decir, hubo una disminución de las anormalidades ecocardiográficas del 23% en pacientes que se les administró oportunamente IgIV respecto a los que recibieron administración tardía.

Desarrollaron anormalidad coronaria 12 de los 26 pacientes con manejo tardío de IgIV y 9 de los 34 que recibieron manejo oportuno. Se analizó la administración oportuna y tardía de IgIV con la presentación de anormalidades coronarias, encontrando un $OR= 0.669$ $IC_{95} 0.550-0.790$. Es decir, se encontró una disminución del 33.1% de las anormalidades coronarias en pacientes que recibieron administración oportuna de IgIV en comparación a quienes se recibieron administración tardía de IgIV.

Presentaron disfunción valvular 8 de 26 pacientes con manejo tardío de IgIV y 10 de 34 pacientes con manejo oportuno. Solo uno de los 26 pacientes con manejo tardío presentó dilatación ventricular y 2 de 34 pacientes con manejo oportuno. Presentaron derrame pericárdico 4 de los 26 pacientes con manejo tardío y 4 de los 34 pacientes con manejo oportuno. Se reportaron 2 casos con hipertensión arterial pulmonar en pacientes con manejo oportuno de IgIV. Presentó estenosis de la válvula pulmonar un paciente con manejo oportuno. No se reportó casos de disfunción ventricular.

Tabla 7. Relación uso oportuno y tardío de IgIV y complicaciones cardíacas		Administración oportuna	
		No	Si
		Recuento	Recuento
Anormalidades ecocardiograficas	No	10	18
	Si	16	16
Anormalidades coronarias	No	14	25
	Si	12	9
Disfunción valvular	No	18	24
	Si	8	10
Dilatación ventricular	No	25	32
	Si	1	2
Derrame pericárdico	No	22	30
	Si	4	4
Hipertensión arterial pulmonar	Si		2
Estenosis de la válvula pulmonar	Si		1
Disfunción ventricular	No	26	34

Fuente: 60 Expedientes de pacientes con EK del HRAEN RNP 2016-MY2021

Tabla 8. En esta tabla se relacionó el uso oportuno de IgIV con el desarrollo de anomalías coronarias, ya que las Guías Internacionales sobre la EK, recomiendan que la inmunoglobulina debe administrarse dentro de los primeros 10 días del inicio de la fiebre. De preferencia antes del séptimo día, ya que es fundamental reducir la inflamación y la duración de la fiebre antes del día 8 y 9 cuando empiezan a aparecer las lesiones coronarias, ya que después del noveno día el desarrollo de aneurismas coronarios aumenta significativamente.

Se encontró que 26 pacientes recibieron administración tardía de IgIV, de los cuales 14 pacientes tuvieron un ecocardiograma sin anomalías coronarias y 12 presentaron anomalías coronarias; 2 pacientes presentaron dilatación coronaria, 8 desarrollaron aneurisma y 2 presentaron ectasia.

Se observó que 34 pacientes recibieron administración oportuna de IgIV, de los cuales 25 pacientes tuvieron un ecocardiograma sin anomalías y 9 presentaron anomalía coronaria; 3 presentaron dilatación coronaria, 4 desarrollaron aneurismas y 2 presentaron ectasia. Del total de la población podemos observar que 21 pacientes (35%) desarrollaron anomalías coronarias, de los cuales 15% corresponde a pacientes que recibieron manejo oportuno con IgIV y 20% corresponde a pacientes que recibieron manejo tardío con IgIV.

Tabla 8. Relación entre el uso oportuno de Inmunoglobulina IV y las anomalías coronarias en pacientes con Enfermedad de Kawasaki						
Anomalías coronarias						
		SIN ANORMALIDADES	DILATACIÓN	ANEURISMA	ECTASIA	Total
Administración oportuna de IgIV	No	14	2	8	2	26
	Si	25	3	4	2	34
	Total	39	5	12	4	60

Fuente: 60 Expedientes de pacientes con EK del HRAEN RNP 2016-MY2021

Figura 4. A pesar que no fue el objetivo de este estudio, se hizo una regresión logística en la cual se relacionó por OR los factores clínicos y la administración de inmunoglobulina con la presencia de anomalías ecocardiográficas, encontrando que todos los factores en conjunto mostrados en la figura 4 se relacionan con la presencia de anomalías ecocardiográficas. Se encontró dos factores clínicos relacionados directamente con anomalías ecocardiográficas, es decir, aunque el paciente solo presente edema de manos o adenopatía cervical mayor a 1.5cm el paciente presentará anomalía ecocardiográfica.

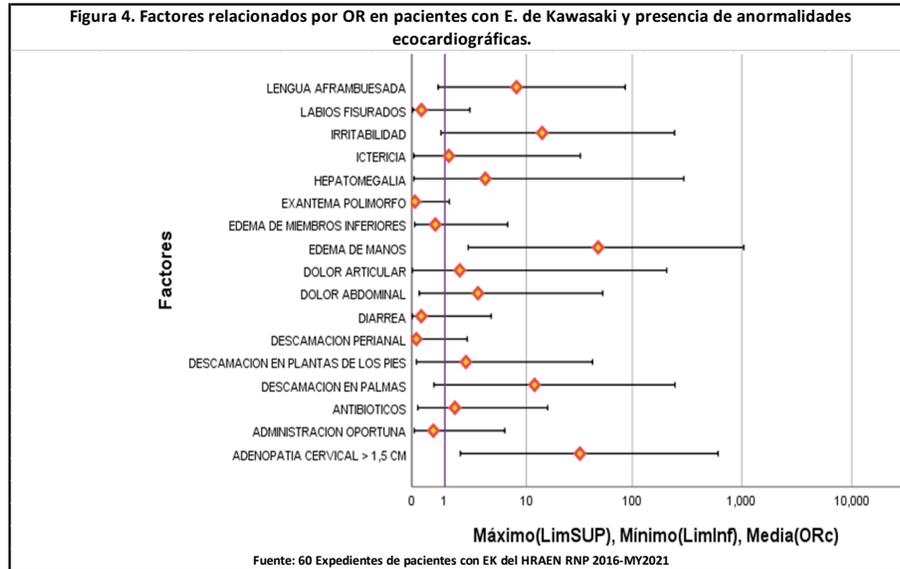


Tabla 9. Esta tabla muestra los factores relacionados por OR con anomalías ecocardiográficas, destacando dos factores; adenopatía cervical ≥ 1.5 cm y edema de manos, ya que al tener un límite inferior mayor a 1 son factores que se relacionan directamente con la presencia de anomalías ecocardiográficas, aunque solo esté presente uno de los dos.

FACTORES	OR	LIMITE INFERIOR	LIMITE SUPERIOR
Administración oportuna	0.57	0.05	6
Adenopatía cervical $\geq 1,5$ cm	32.77	1.77	608.35
Lengua aframbuesada	7.95	0.73	86.16
Labios fisurados	0.22	0.02	2.37
Exantema polimormo	0.07	0	1.2
Descamación en palmas	12.05	0.59	246.15
Descamación en plantas	2.11	0.1	43.06
Edema de manos	48.47	2.26	1040.37
Edema de miembros inferiores	0.64	0.06	6.44
Diarrea	0.22	0.01	4.26
Irritabilidad	14.31	0.84	243.75
Descamación perianal	0.1	0	2.19
Hepatomegalia	3.66	0.05	296.5
Dolor articular	1.73	0.01	206.82
Dolor abdominal	2.99	0.17	53.44
Ictericia	1.17	0.04	33.09
Antibióticos	1.47	0.13	16.19

Fuente: 60 Expedientes de pacientes con EK del HRAEN RNP 2016-MY2021

XI. DISCUSIÓN

La enfermedad de Kawasaki ha sido estudiada ampliamente. En 1967 se informó una serie de 50 casos clínicos por el Dr. Tomisaku Kawasaki, esta publicación generó controversia en relación con su asociación con cardiopatía.² En 1974, se publicó en la revista *Pediatrics* una presentación del síndrome con descripción de los criterios diagnósticos clínicos, los cuales se han mantenido hasta la fecha. Es a partir de ese momento que el conocimiento de la enfermedad se va universalizando poco a poco en diferentes países.^{2,3} En México, Rodríguez reportó el primer caso en 1977.⁵ Actualmente es la primera causa de enfermedad cardíaca adquirida en la población pediátrica en países desarrollados, esta enfermedad ha reemplazado a la fiebre reumática como la principal causa de enfermedad cardíaca secundaria en los niños del mundo desarrollado.⁷

La EK ha sido reportada en más de 60 países de todos los continentes, viéndose un incremento en su reconocimiento, sobre todo, en países subdesarrollados.⁴ La incidencia media mundial es de 1-10/100,000 por año.¹⁰ Japón es el país con mayor tasa de incidencia, actualmente se reportan 265 casos por cada 100.000 niños menores de 5 años.⁸ En México, al no ser una enfermedad de notificación obligatoria no se conoce la incidencia real de EK, pues sólo existen reportes de algunas series de casos de la enfermedad.¹¹ Desde el primer caso publicado en México en 1977 hasta mayo de 2012 se han registrado 250 casos de EK. En un estudio realizado en el HRAE del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón del 2013- 2017 se reportaron 46 casos de EK. En este estudio desde el 2016- mayo 2021 se reportaron 69 casos de EK.

En este estudio el grupo de edad más afectado fueron los menores de 5 años, tal como lo reportado en la literatura.⁸ Mundialmente se reporta una proporción entre varones y mujeres de 1.5:1.⁹ En este estudio el sexo más afectado fue el sexo masculino 51.7%, respecto al femenino 48.3%, observando una relación poco significativa. 1.07:1. La estación con mayor número de casos diagnosticados fue verano, similar a la estacionalidad reportada en el hemisferio norte.⁴ Se encontró mayor afección de pacientes con estado nutricional normal.

Se sabe que el diagnóstico de EK es clínico, en nuestro medio para el diagnóstico de EK basa en los criterios de la AHA, la cual considera como criterio esencial para EK, la presencia de fiebre al menos cinco días.⁹ En este estudio, solo 4 pacientes fueron diagnosticados con fiebre de 4 días de evolución sin embargo cumplían con otras características clínicas de EK. Se observó que 13 (21.7%) fueron diagnosticados con EK al día 5 con fiebre y 36 pacientes (60%) fue diagnosticado dentro de los primeros 10 días de fiebre. La manifestación clínica más frecuente fue fiebre (90%) y la menos frecuente de los criterios clínicos principales fue la presencia de linfadenopatía cervical similar a lo reportado en la Guía de Práctica Clínica de la Sociedad Argentina.¹ Las manifestaciones clínicas menos frecuentes reportadas en esta población fueron similares a los hallazgos clínicos reportados en la literatura de EK, siendo cefalea con 8.3%, artralgias con 6.7%, disuria 5%, BCGitis 5% y edema escrotal, siendo esta la manifestación clínica menos frecuente con solo 1.7%.¹

Dentro de exámenes de laboratorios a tener en cuenta para el diagnóstico de EK se encontró una media de leucocitos al momento del diagnóstico de 17.23. Se obtuvo

una media de plaquetas de 427,395, una hemoglobina media de 9.58, una media de VSG de 46.43, una media de albúmina de 2.85 y una ALT media de 55.2.

La IgIV es considerada la piedra angular en el tratamiento para la EK, ya que ha demostrado prevenir la formación de aneurismas coronarios hasta un 90% y reducir las alteraciones coronarias de 30% a 5% por lo que no debe retrasarse la administración de la IgIV a la realización del ecocardiograma. ^{1,13,18} El uso de IgIV a dosis de 2g/kg en dosis única en infusión de 10-12 horas es el más aceptado, ya que ha demostrado ser superior a dosis diarias de IgIV a 400 mg/kg/día durante 5 días, en cuanto a prevención de alteraciones coronarias y normalización de marcadores inflamatorios y ha permitido reducir la prevalencia de aneurismas a menos del 5%. ^{1,4,9} En este estudio el 100% de la población recibió IgIV, se obtuvo una media de 12 días al momento de administración y solo 51 pacientes recibieron manejo con IgIV a 2grkg.

La literatura sugiere administrar IgIV en dosis única, sin embargo, hasta el 20% de los casos no responde a la primera dosis de IgIV, ameritando una segunda dosis, siendo este grupo de pacientes quien cursa con mayor riesgo de desarrollar aneurismas coronarios. En este estudio 46 pacientes (76.7%) recibieron una dosis de IgIV y 13 pacientes (21,7%) ameritaron dos dosis de IgIV, muy parecido a lo descrito en la literatura (20%).^{4,22} Un paciente (1.7%) recibió 3 dosis de IgIV por la persistencia de la fiebre y reactantes inflamatorios elevados, siendo este porcentaje menor a lo descrito en la literatura 2-4 % en los casos resistentes a IgIV y con enfermedad refractaria. ^{1,4,12}

Uno de los primeros estudios a realizar dentro del abordaje cardiológico de pacientes con EK debería ser el electrocardiograma. A 34 pacientes no se hizo electrocardiograma. 7 (11.7%) pacientes presentaron alteraciones electrocardiográficas la alteración más frecuente fue hipertrofia de cavidades izquierdas. Todos los pacientes fueron valorados por el servicio de Cardiología y a todos se realizó ecocardiograma con el fin de detectar anomalías en las arterias coronarias y otras complicaciones cardiacas. 32 pacientes presentaron anomalías ecocardiográficas y 21 presentaron anomalías coronarias; aneurisma (12), dilatación (5), ectasia (4).

Se relacionó el uso oportuno y tardío de IgIV con el desarrollo de complicación cardiaca ya que la AHA y la Sociedad Japonesa de Cardiología Pediátrica recomiendan que la inmunoglobulina debe administrarse dentro de los primeros 10 días de inicio de la fiebre,^{19,20} de preferencia antes del séptimo día, ya que es fundamental reducir la inflamación y la duración de la fiebre antes del día 8 y 9 cuando empiezan a aparecer las lesiones coronarias, ya que después del noveno día la tasa de desarrollo de aneurismas coronarios aumenta significativamente.¹⁵ Se encontró que quienes recibieron manejo oportuno, es decir quienes recibieron IgIV dentro de los primeros diez días de fiebre presentaron menor anomalías ecocardiográficas y menor anomalía coronaria respecto a quienes recibieron manejo tardío con IgIV. Observando así la importancia de un manejo oportuno con IgIV en la EK.

XII. CONCLUSIÓN

Se analizaron los expedientes de pacientes con Enfermedad de Kawasaki que recibieron manejo oportuno y tardío con IgIV encontrando que las complicaciones cardiacas más frecuentes fueron; anomalías coronarias en 21 pacientes, disfunción valvular en 18 pacientes y derrame pericárdico en 8 pacientes.

El momento de administración de IgIV en pacientes con EK fue de 12 días.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes al momento del diagnóstico fueron fiebre mayor a 5 días (90%), inyección conjuntival no exudativa (86.70%) y exantema polimorfo (70%).

En los exámenes de laboratorio se encontró un recuento máximo de leucocitos de 45mil y un mínimo de 4mil. Se reportó un recuento máximo de plaquetas de 1 millón y un recuento mínimo de 18mil; se obtuvo una hb mínima de 5.9 y una hb máxima de 12.6; una PCR mínima de 0.5gr y una máxima de 108; una VSG mínima de 20 y máxima de 66.

Se encontró que el manejo oportuno con IgIV disminuye el riesgo de complicaciones cardiacas y ecocardiográficas.

Aunque no fue el objetivo del estudio, se observó que no todos reciben IgIV a 2gr/kgdo.

En algunos casos se retrasa el tratamiento oportuno a pesar de hacer el diagnóstico temprano.

XIII. BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Enfermedad de Kawasaki: Consenso Interdisciplinario e Inter sociedades (Guía Práctica Clínica). Sociedad Argentina De Cardiología. 2017; 85(5): 2-13.
- 2.- Velázquez E, Cárdenas A, Maya SE, Orozco AP. Enfermedad de Kawasaki Oligoasintomática. Rev Cent Dermatol Pascua. 2017; 26 (1): 10-14.
- 3.- Soza G, González A, Tremoulet A, Ulloa R. Dr. Tomisaku Kawasaki (1925-2020) y su legado en América Latina. Rev Chilena Infectol. 2020; 37(4): 339-342.
- 4.- Gámez LB, Yamazaki MA. Enfermedad de Kawasaki: un vistazo al cincuenteno. Rev Invest Med Sur Mex. 2015; 22(4): 169-181.
- 5.- Sotelo N. 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.
- 6.- González A, Ulloa R, Brea J, Soza G, Tremoulet A. Origin and importance of the Latin American Kawasaki Disease Network (REKAMLATINA). Rev Chilena Infectol. 2013; 30(4): 330-332.
- 7.- Ramón JA. Utilidad de la escala de Kobayashi en la predicción de complicaciones coronarias de la Enfermedad de Kawasaki, en el Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño "Dr. Rodolfo Nieto Padrón" 2010-2019. TESIS 2020: 1-45.
- 8.- Newburger J, Takahashi M, Burns J. Kawasaki Disease. Journal of the American College of Cardiology. 2016; 67(14): 1738-1749.
- 9.- McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki Disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association. Circulation. 2017; 135: e927-e999. doi: 10.1161/CIR.0000000000000484

- 10.- García F, Flores AJ, Villarreal AV, Salinas DR, Lara PB, Maldonado MR, et al. Enfermedad de Kawasaki en un hospital pediátrico en México. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2016; 73(3): 166-173.
- 11.- Gil G, Nieto N, León A, Hernández Z. Enfermedad de Kawasaki. *Rev Hosp Jua Mex.* 2018; 85(3): 154-158.
- 12.-Butters C, Curtis N, Burgner D. Kawasaki disease fact check: Myths, misconceptions and mysteries. *Journal of Paediatrics and Child Health.* 2020; 1-3. doi:10.1111/jpc.15101.
- 13.- Matiz S, Ariza C, Salinas C, Huertas M, Sanguino R. Enfermedad de Kawasaki. *Rev Colomb Cardiol.* 2017; 24(3): 307.e1-307.e6.
- 14.- Sotelo N. Curso atípico o incompleto de la enfermedad de Kawasaki en edades pediátricas. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2016; 73(3): 147-148.
- 15.-Cortes N, De la Maza F, Díaz J, Domínguez A. Bruna S. Velásquez A. Actualización En Enfermedad De Kawasaki: Diagnóstico, Estudio Y Tratamiento. *Rev. Ped. Elec.* 2020; 17(1): 1-7.
- 16.- Muta H, Ishi M, Egami K, Furui J, Sugahara Y, Akagi T, et al. Early Intravenous Gamma-globulin Treatment for Kawasaki Disease: The Nationwide Surveys in Japan. *The Journal of Pediatrics.* 2004; vol 496-499.
- 17.-Medina R, Mejía MP, Araujo L, Prado LM. Enfermedad de Kawasaki. *Acta Pediátrica Hondureña.* 2018; 8(2): 819-228.
- 18.- Abrams J, Belay E, Uehara R, Maddox R, Schonberger L, Nakamura Y. Cardiac Complications, Earlier Treatment, and Initial Disease Severity in Kawasaki Disease. *THE JOURNAL OF PEDIATRICS.* 2017; 1-6.
- 19.- Zhang RL, Hong H, Lei C, Lp N, Chen J, Yuen B. Current pharmacological intervention and development of targeting IVIG resistance in Kawasaki disease. *Current Opinion in Pharmacology* 2020; 54: 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2020.08.008>

- 20.- Saji T, et al. Guidelines for medical treatment of acute Kawasaki disease: Report of the Research Committee of the Japanese Society of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery (2012 revised version). *Pediatrics International*. 2014; 56: 135–158. doi: 10.1111/ped.12317
- 21.- Rife E, Gedalia A. Kawasaki Disease: an Update. *Current Rheumatology Reports*. 2020; 22(75): 1-10. <https://doi.org/10.1007/s11926-020-00941-4>.
- 22.- Moribe IC, Cabrera MA, Lee R, Yamazaki MA. Enfermedad de Kawasaki refractaria. *Asma, Alergia e Inmunología Pediátricas*. 2018; 27(3): 94-102.
- 23.- López IC. Características clínicas y factores asociados en la Enfermedad de Kawasaki en el Hospital Regional De Alta Especialidad del Niño Rodolfo Nieto Padrón 2013-2017. TESIS. 2018: 1-46.

XIV. ORGANIZACIÓN

RECURSOS HUMANOS

a) Responsable del estudio:

Dra. Ana Ruth Hernández Tepach, R3 de Pediatría.

b) Directores de la tesis:

Dra. Miriam Guerra Arroyo, Adscrito al servicio de Cardiología Pediátrica del Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón.

Dr. Carlos Humberto Aguilar Arguello, Adscrito al servicio de Infectología Pediátrica del Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón.

Dr. Manuel Eduardo Borbolla Sala, Adscrito al departamento de Investigación del Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón.

RECURSO MATERIALES

a) Físicos

Expedientes clínicos

Base de datos

Computadora

Internet

b) Financieros

No se realizaron gastos ya que los estudios fueron realizados dentro del HNRNP.

XV. EXTENSIÓN

Se autoriza a la Biblioteca de la UNAM la publicación parcial o total del presente trabajo recepcional de tesis, ya sea por medios escritos o electrónicos.

XVI. ANEXO

Anexo 1. Cronograma de actividades

Complicación cardiaca en pacientes con Enfermedad de Kawasaki que recibieron tratamiento con inmunoglobulina intravenosa en el Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón, durante el periodo 2016-mayo 2021.

ACTIVIDADES	MES										
	01/12/2021	01/01/2021	01/02/2021	01/03/2021	01/04/2021	05/05/2021	12/06/2021	19/07/2021	26/07/2021	01/08/2021	
DISEÑO DEL PROTOCOLO											
ACEPTACION DEL PROTOCOLO											
CAPTACION DE DATOS											
ANALISIS DE DATOS											
DISCUSION											
CONCLUSIONES											
PROYECTO DE TESIS											
ACEPTACION DE TESIS ARCHIVO ELECTRONICO											
EDICION DE TESIS											
ELABORACION DE ARTICULO											
ENVIO A CONSEJO EDITORIAL DE REVISTA											

Anexo 2. Base de datos

The screenshot shows a web application interface for data entry. The main title is "COMPLICACIONES CARDIACAS EN ENFERMEDAD DE KAWASAKI". The interface is organized into several columns of input fields, including:

- General Information:** EXPEDIENTE, NOMBRE, COD_EDAD_1MES_2AÑO, EDAD EN MESES, SEXO, FECHA DE INICIO SINTOMAS, FECHA DE INGRESO, FECHA DE EGRESO, NUTRICIÓN 181, EFECTOS ADVERSOS CON APLIC VAC BCG?, CUAL EFECTO?, FAMILIAR CON KAWASAKI, SI CUAL, CARDIOPATIA CONGENITA, SI CUAL1, OTRAS COMORBILIDADES, CEFALEA, DIAS CON FIEBRE AL DX EK, INYECCION CONJUNTIVAL NO EXUDATIVA, TIENE ADENOPATIA.
- Clinical Symptoms:** ADENOPATIA CERVICAL > 1.5 CM, LENGUA AFRAMBUESADA, LABIOS FISURADOS, EXANTEMA POLIMORFO, DESCAMACION EN PALMAS, DESCAMACION EN PLANTAS PIES, EDEMA DE MANOS, EDEMA MIEMBROS INFERIORES, DIARREA, EDEMA ESCROTAL, ERITEMA ESCROTAL, IRRITABILIDAD, LEUCOS TOTALES MM3, NEUTROS TOT MM3, LINFOCITOS TOT MM3, PLAQUETAS, HEMOGLOBINA GR/DL, PCR MG/DL, VSG MM/HORA, ALBUMINA GR/DL, ALT U/LT.
- Diagnostic and Treatment:** LEUCOCITURIA > 10 LEUCOS POR CPO, DIAS INICIO SINTOMAS ADMON INMUNOGL IV, RECIBIO INMUNOGLOBULINA IV, DOSIS (GR) DE INMUNOGLOBULINA IV, NUMERO DE DOSIS DE INMUNOGLOBULINA, ADMINISTRACION OPORTUNA, ASA, CUAL ESTEROIDE, TIEMPO DE MANEJO CON ASA, ESTEROIDE, CUAL ESTEROIDE, CICLOSPORINA, ANICUERPO MONOCLONAL, ECO DILATACION CORONARIA, ECO ESTENOSIS CORONARIA, ECO ANEURISMA, LESION VALVULAR, OTRAS LESIONES, CUALES1.
- Complications and Prognosis:** DIAS DE EVOL PRIMAR ECO CONTROL, COMPLICA SEGUNDO ECO, CUAL COMPLICACION, DERRAME PERICARDICO, DILATACION VENTRICULO IZQ, DISFUNCION SISTOLICA, ALTERA ELECTROCAR, CUALES ALT, ARTRITIS, ARTRALGIAS, DOLOR ABDOMINAL, NAUCEAS, VOMITO, ICTERICIA, TOS, ERITEMA PERINEAL, DISURIA, HEPATOMEGALIA, MENINGITIS ASEPTICA, HIPONATREMIA, ANTIBIOTICOS, RESISTENCIA A INMUN, DIAMETRO MM DEL ANEI, DISFUNCION VALVULAR, DISFUNCION DEL VENTRI, DXS DE EK TIPICO, DX DE EK ATIPICO, ELECTRO PR PROLONGAD, ELEC AUMENTO DEL QRS.