



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**

**BCGITIS COMO MARCADOR DE INFLAMACION SISTEMICA
EN ENFERMEDAD DE KAWASAKI**

TESIS

**PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA**

PRESANTA:

DR. JOSÉ ARIEL CASTILLO MOGUEL

TUTOR

DR. LUIS MARTIN GARRIDO

MEXICO, D.F.

2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

INDICE

| | Página |
|---|--------|
| 1. Resumen Estructurado | 3 |
| 2. Preguntas de Investigación | 4 |
| 3. Marco Teórico | 4 |
| 3.1 Introducción | 4 |
| 3.2 Epidemiología | 4 |
| 3.3 Etiología y Patogénesis | 6 |
| 3.4 Patología | 7 |
| 3.5 Diagnóstico | 8 |
| 3.6 Enfermedad de Kawasaki y BCGitis | 10 |
| 3.7 Clasificación | 13 |
| 3.8 Evolución | 13 |
| 3.8 Hallazgos Ecocardiográficos | 14 |
| 3.9 Tratamiento | 14 |
| 3.10 Pronóstico | 15 |
| 4. Planteamiento del Problema | 16 |
| 5. Justificación | 16 |
| 6. Objetivos | 16 |
| 7. Hipótesis | 16 |
| 8. Material y Métodos | 17 |
| 8.1 Metodología de la Búsqueda | 17 |
| 8.2 Tipo de Estudio | 17 |
| 8.3 Población Objetivo | 17 |
| 8.4 Población Elegible | 17 |
| 8.5 Criterios de Inclusión | 17 |
| 8.6 Criterios de Eliminación | 17 |
| 8.7 Ubicación del Estudio | 17 |
| 8.8 Definiciones operacionales, Variables y hoja de recolección | 18 |
| 8.12 Descripción General del Estudio | 18 |
| 8.13 Tamaño de la Muestra | 18 |
| 8.14 Análisis Estadístico | 18 |
| 9. Cronograma | 19 |
| 10. Resultados | 20 |
| 11. Discusión y conclusión | 23 |
| 12. Bibliografía | 26 |
| 13. Anexos | 30 |

1. RESUMEN ESTRUCTURADO

Antecedentes: La Enfermedad de Kawasaki (EK) es una enfermedad inflamatoria de causa desconocida que condiciona lesiones coronarias como dilatación, aneurismas, estenosis y aún obstrucción coronaria en niños. En países desarrollados se considera que es la primera causa de cardiopatía adquirida. En la etapa aguda la arteritis condiciona cambios morfológicos en las arterias coronarias. Se ha denominado BCGitis a la reacción cutánea local en el sitio de aplicación de la vacuna del Bacilo de Calmette-Guérin (BCG). La BCGitis se ha reportado que se presenta en algunos pacientes en etapa aguda de EK sin validar aun su utilidad para el diagnóstico de la enfermedad. En países con elevada prevalencia de EK como Japón, se reportan cerca de 20,000 casos nuevos por año; en México no se dispone con datos epidemiológicos suficientes para establecer incidencia, sin embargo se considera una enfermedad subdiagnosticada. En México, la aplicación de la vacuna de BCG es obligatoria y tiene una cobertura del 95.6% de la población pediátrica.

Objetivos: Conocer la frecuencia de reactivación de la vacuna de BCG en la etapa aguda de los pacientes con EK atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría y su utilidad como marcador diagnóstico de la EK.

Material y Métodos: Estudio observacional, comparativo, retrospectivo y transversal. Pacientes con diagnóstico de EK atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría de Agosto de 1995 a Octubre del 2013. Se analizaron los datos clínicos, estudios de laboratorio, tratamiento utilizado y la presencia de lesiones coronarias.

Análisis Estadístico: Las variables que muestren distribución normal se expresarán en medias y desviaciones estándar, si no se utilizará mediana y máximos y mínimos. Para comparar los casos de EK con BCGitis con los que no presentaron reactivación de la vacuna, se realizará prueba t de Student para muestras con distribución normal o una prueba de U de Mann-Whitney para muestras independientes con las variables numéricas y χ^2 de Pearson con las variables categóricas. De acuerdo a los resultados, se realizará un análisis multivariado para correlacionar las variables que resulten significativas.

2. PREGUNTAS DE INVESTIGACION

1. ¿Cuál es la frecuencia en la reactivación de la vacuna de BCG en los pacientes con Enfermedad de Kawasaki en etapa aguda y su utilidad como marcador clínico diagnóstico?
2. ¿Cuál es la asociación de BCGitis con el desarrollo de lesiones coronaria en etapa aguda de la EK?
3. ¿Cuál es la relación que existe entre BCGitis y marcadores de inflamación sistémica en la Enfermedad de Kawasaki

3. MARCO TEORICO

3.1 Introducción

La enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis aguda, autolimitada de etiología desconocida, que se presenta principalmente en lactantes, preescolares y escolares. Esta enfermedad fue descrita por primera vez en Japón en 1967 por Tomisaku Kawasaki. Actualmente se sabe que tiene una distribución mundial, aunque predomina en Asia y en niños de ascendencia asiática. La EK se caracteriza por la presencia de fiebre, conjuntivitis no supurativa bilateral, eritema de labios y de la mucosa oral, alteraciones en las extremidades, exantema y adenopatía cervical. Se presentan lesiones coronarias en aproximadamente 15 a 25% de los casos no tratados de la enfermedad y puede condicionar infarto al miocardio, muerte súbita o isquemia miocárdica. En los Estados Unidos, se considera que la EK es la primera causa de cardiopatía adquirida en niños sobrepasando a la fiebre reumática. El tratamiento de la EK en la etapa aguda esta dirigido a reducir la inflamación de la vasculatura coronaria y a prevenir la trombosis coronaria, mientras que el tratamiento a largo plazo en aquellos pacientes que desarrollaron lesiones coronarias, esta encaminado a la prevención de isquemia o infarto al miocardio.¹

3.2 Epidemiología

En Japón se considera que la EK es una enfermedad endémica con una incidencia anual de de 222.9 casos por cada 100,000 niños menores de 4 años, teniendo un pico de incidencia entre los 6 y 11 meses de edad, con disminución gradual conforme va pasando los años de la vida.³ De estos pacientes cerca de 90,000 han llegado a la vida adulta.^{3,4} En los Estados Unidos se diagnostican cerca de 4,500 casos de EK al año, y la incidencia de la enfermedad depende del grupo étnico; con 32.5 por cada 100,000 niños menores de 5 años en americanos descendiente de asiáticos, 16.9 por cada 100,000 niños menores de 5 años en afroamericanos, 11.1 por cada 100,000 niños en hispanos y 9.1 por cada 100,000 niños menores de 5 años en caucásicos.¹ En México,

se desconoce la incidencia de EK siendo probablemente igual que en lo reportado en Latinoamérica de 3 casos por 100,000 niños menores de 5 años al año.⁵

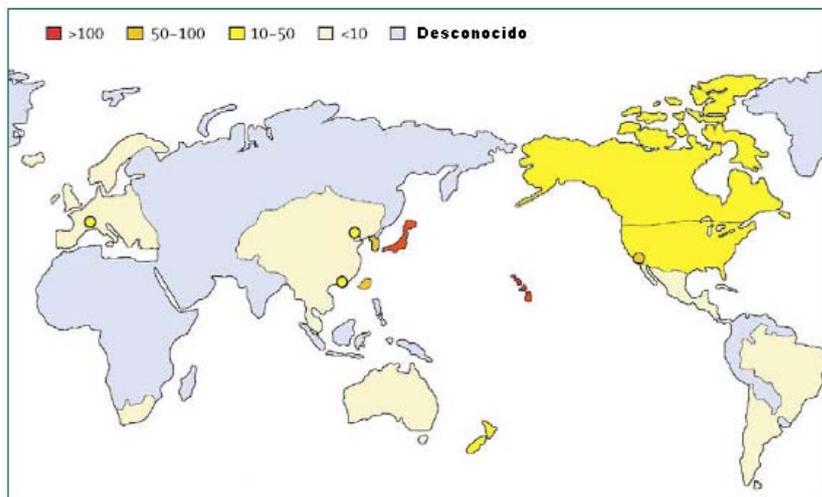
A pesar de que más de veinte países conforman Latinoamérica, a la fecha se desconoce la epidemiología, carga de enfermedad, morbimortalidad y aspectos genéticos en niños de la región. La mayor parte de las descripciones proviene de países aislados, lo constituyen reportes de casos o series pequeñas en su mayoría, o comunicaciones a través de congresos científicos, reuniones de expertos, foros de discusión u otros.⁶

En México carecemos de datos fidedignos, no obstante en una revisión de los casos de nuestro hospital por el Dr. Rodríguez-Herrera en un periodo comprendido de 1972 al 2000, se documentaron 10 casos.⁷ Por otro lado, una revisión realizada en el Instituto Nacional de Pediatría entre el año 2000 y 2011, se documentaron 209 números de casos que cumplían los criterios de la American Heart Association de la enfermedad. Esto muestra un franco aumento en la detección de la enfermedad. De éstos, la mayoría (69%) eran casos clásicos de la enfermedad siendo en una minoría casos incompletos.^{8,9}

En el Instituto Nacional de Pediatría se estudiaron hasta mayo del 2008 148 casos de pacientes con EK.⁸ La incidencia de lesiones coronarias en la etapa aguda de la EK varía desde un 15 a un 50%, aunque este número ha disminuido en forma importante en los últimos años. En un estudio de 10 años realizado en Japón, se reportó una incidencia de lesiones coronarias en la etapa aguda de 11.9% en el 2002. Esta mejoría ha sido atribuida al tratamiento oportuno con gammaglobulina.³ Como ya se mencionó, en México existen pocos casos reportados, sin embargo la incidencia de lesiones coronarias en la etapa aguda es de hasta 59% de los casos estudiados. Este incremento en las lesiones coronarias probablemente esta relacionado con un diagnóstico tardío de la enfermedad.⁸

Se han reportado casos de recurrencia y de ocurrencia familiar de la EK; en Japón la tasa de recurrencia es de aproximadamente un 3%. La proporción de casos con una historia familiar es aproximadamente de 1%. El riesgo de ocurrencia de la EK en gemelos homocigotos es aproximadamente del 13%. Se ha reportado también la ocurrencia de EK en niños cuyos padres tuvieron el antecedente de EK. Estos datos sugieren la presencia de factores genéticos para el desarrollo de la enfermedad que hasta el momento no han podido ser demostrados.^{3,10}

FIGURA No. 1: Numero de casos de EK por 100 000 niños menores de 5 años. ⁴



En los Estados Unidos, la EK se presenta más frecuentemente en los meses de invierno y primavera. Es mas frecuente en niños que en niñas, con una relación de 1.5-1.7:1 y un 76% de los casos es en menores de 5 años. La tasa de mortalidad para EK en Japón es de 0.08%, en los Estados Unidos, la tasa de mortalidad intrahospitalaria es de 0.17%. La mayoría de los fallecimientos fueron secundarios a secuelas cardiacas. El pico de mortalidad ocurre entre 15 a 45 días posteriores al inicio de la fiebre. Sin embargo, puede existir muerte súbita secundaria a infarto del miocardio muchos años después de la EK en pacientes que desarrollaron aneurismas coronarios o estenosis en la edad pediátrica.¹

3.3 Etiología y Patogénesis

La etiología de la EK aun es desconocida, sin embargo los aspectos clínicos y epidemiológicos de la enfermedad sugieren fuertemente una causa infecciosa. Al ser la EK una enfermedad autolimitada, generalmente no recurrente, que se manifiesta con fiebre, exantema, inyección conjuntival y adenopatía cervical se ha sugerido una etiología o un desencadenante infeccioso. Los aspectos epidemiológicos como la edad de presentación, la estacionalidad, la presentación geográfica y la historia de ciclos epidémicos son altamente sugestivos de una enfermedad transmisible en la edad pediátrica. Los hallazgos de laboratorio también sugieren una etiología infecciosa; sin embargo, hasta el momento no se ha podido identificar el agente causal por los métodos convencionales de cultivos tanto virales como bacterianos.

La hipótesis actualmente más aceptada para el desarrollo de EK, sugiere que la enfermedad es causada por un agente infeccioso que produce la enfermedad clínica únicamente en pacientes con predisposición genética, principalmente en personas con ascendencia asiática. Se cree que existen factores protectores determinados por

anticuerpos maternos pasivos en los primeros años de vida y el desarrollo de inmunidad activa posterior para explicar la ausencia de enfermedad tanto en los primeros meses de vida como en la edad adulta. Debido a que existe poca evidencia para explicar la transmisión de la enfermedad de persona a persona, esta hipótesis asume la existencia de una infección asintomática en la población, pero que solo una pequeña proporción de los niños desarrollan los síntomas de la EK. La base genética de esta susceptibilidad no se conoce hasta el momento.¹

Se han propuesto varias hipótesis para explicar la respuesta inmune de la EK, como la teoría del superantígeno bacteriano basado en una respuesta policlonal,¹⁰ la teoría de la respuesta monoclonal secundaria en respuesta a un antígeno convencional, donde la inmunoglobulina A de las células plasmáticas tienen un papel central para el desarrollo de inflamación.¹³

También se ha asociado el desarrollo de EK con agentes ambientales como toxinas, pesticidas, químicos y metales pesados, pero ningún estudio ha sido concluyente.¹

En la EK existen importantes alteraciones en el sistema inmune que incluyen una estimulación en la cascada de citocinas y en la activación de las células endoteliales. Los puntos clave que llevan al desarrollo de arteritis coronaria aun no se han determinado, pero se cree que está implicada la activación de células endoteliales, de los monocitos CD 68+, de los linfocitos CD8+ (citotóxicos) y de IgA oligoclonales de las células plasmáticas. El incremento de IgA de células plasmáticas en el tracto respiratorio que se encuentra en los pacientes con infecciones virales respiratorias fatales, sugiere que la vía respiratoria es el sitio de entrada de el o los agentes etiológicos. Algunas enzimas como las metaloproteinasas de la matriz vascular, que son capaces de dañar la pared arterial pueden ser importantes para el desarrollo de la dilatación coronaria. Los factores de crecimiento vascular endotelial, los factores quimiotácticos monocitarios, los factores de activación, el factor de necrosis tumoral alfa y varias interleucinas tienen también un papel importante en el desarrollo del proceso inflamatorio vascular.^{12,13}

3.4 Patología

La EK es una vasculitis generalizada que afecta los vasos sanguíneos de todo el cuerpo. Los aneurismas pueden ocurrir en otras arterias extra parenquimatosas musculares, como las arterias celíacas, mesentéricas, femorales, ilíacas, renales, axilares y braquiales.¹

Las etapas tempranas en el desarrollo de arteritis en la EK han sido bien estudiadas. Se han descrito 5 etapas en la morfogénesis de la arteritis: 1) degeneración endotelial con incremento en la permeabilidad vascular; 2) edema y degeneración de la capa media; 3) panarteritis necrozante; 4) formación de granulomas y 5) formación de cicatrices. Los

cambios histológicos están relacionados con inflamación de la íntima y destrucción de la lámina elástica interna que continua con infiltración hacia la túnica media con inflamación posterior de la adventicia con lo que se desarrolla una panvasculitis. Los aneurismas se forman con el incremento en la presión arterial sistémica y la fragmentación de las láminas elásticas internas y externas. La formación de los aneurismas se producen en las ramas coronarias donde se producen también las lesiones ateroscleróticas.^{14,15}

3.5 Diagnóstico

Ante la falta de un dato clínico patognomónico o de una prueba diagnóstica específica, se han establecido criterios clínicos para el diagnóstico de la EK. Existen otros datos clínicos y de laboratorio que se presentan en la EK y que son auxiliares para el diagnóstico de la enfermedad.

Hallazgos Clínicos Principales

El diagnóstico clásico de la EK se basa en la presencia de ≥ 5 días de fiebre y ≥ 4 de los 5 datos clínicos principales (Tabla No.1). Generalmente no todas las características clínicas están presentes al mismo tiempo en la evolución del padecimiento y es necesario un seguimiento cercano antes de poder establecer un diagnóstico definitivo. Los pacientes con fiebre ≥ 5 días y < 4 criterios clínicos principales pueden ser diagnosticados con EK cuando se detecta por angiografía coronaria o ecocardiografía bidimensional lesiones en arterias coronarias. En presencia de ≥ 4 de los criterios clínicos el diagnóstico de EK puede realizarse en el día 4 de la enfermedad.¹⁶⁻¹⁸

La fiebre es persistente y con temperaturas $\geq 39^{\circ}\text{C}$. Sin el tratamiento adecuado, la fiebre persiste por una media de 11 días, pero puede continuar por 3 a 4 semanas y en ocasiones muy raras aun puede durar más tiempo. Con el tratamiento adecuado, la fiebre habitualmente resuelve en 2 días.

Los cambios en las extremidades son específicos. Existe eritema de palmas y plantas con induración de las manos, los pies o ambos. Estos datos se presentan en la etapa aguda de la enfermedad. La descamación de los dedos de las manos y los pies generalmente inicia en la región periungueal entre 2 a 3 semanas posterior al inicio de la fiebre y puede extenderse a las palmas y plantas. Pueden aparecer una líneas transversales en las uñas (líneas de Beau) de 1 a 2 meses después del inicio de la fiebre.

El exantema puede aparecer 5 días posteriores al inicio de la fiebre, este exantema es inespecífico, difuso, maculopapular. En ocasiones puede existir un exantema urticariforme, escarlatiforme, eritrodermia o una erupción micropustular fina. Nunca se observan lesiones vesiculares o bulosas. Este exantema es generalizado con afectación

del tronco y las extremidades y en especial en la región perianal, donde también puede ocurrir descamación.

La inyección conjuntival es bilateral, inicia pronto después del inicio de la fiebre. Afecta la conjuntiva bulbar y en menor número de casos la conjuntiva palpebral o tarsal. No se asocia con exudados, edema conjuntival o ulceración corneal y habitualmente es indoloro. Puede existir iridociclitis o uveitis anterior, que resuelve rápidamente.

Los cambios en los labios y la cavidad oral, incluyen 1) eritema, sequedad, fisuras y sangrado de los labios, 2) una “lengua en fresa” que es indistinguible de la presentada con escarlatina y 3) eritema difuso de la mucosa orofaríngea. No se observan ulceración ni exudados faríngeos.

La linfadenopatía cervical es el menos frecuente de los signos clínicos. (50 al 75%) Habitualmente es unilateral y se encuentra en el triángulo cervical anterior, es \geq a 1.5 cm de diámetro. Estos ganglios habitualmente son indurados, y no dolorosos y desaparecen al remitir la fiebre.^{1,16,17,18}

Tabla No 1. CRITERIOS CLINICOS DIAGNOSTICOS DE LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI¹

Fiebre persistente por \geq 5 días

La presencia de al menos 4 de los siguientes criterios clínicos.

1. Cambios en extremidades
 - a) Etapa Aguda: Eritema de palmas y plantas.
Edema de manos y pies
 - b) Etapa Subaguda: Descamación periungueal en manos y pies tras 2 a 3 semanas
2. Exantema polimorfo diseminado
3. Inyección conjuntival bilateral sin exudado.
4. Cambios en la cavidad oral consistentes en:
 - a) Eritema y/o fisuras de labios.
 - b) Lengua en frambuesa.
 - c) Eritema orofaríngeo difuso.
5. Adenopatía cervical usualmente unilateral \geq 1.5 cm de diámetro.

Exclusión de otras enfermedades con hallazgos similares

OTROS HALLAZGOS CLINICOS

Manifestaciones cardiovasculares

Las manifestaciones cardiovasculares pueden ser muy importantes en la etapa aguda de la EK y son la causa de morbilidad tardía. Durante la etapa aguda, puede

afectarse el pericardio, miocardio, endocardio, las válvulas cardíacas y las arterias coronarias.¹ El 60% de los pacientes tiene taquicardia y ritmo de galope; hasta un 50% de los pacientes pueden presentar miocarditis en la fase aguda pudiéndose acompañarse de arritmias cardíacas, el 20% de los pacientes muestran signos de insuficiencia cardíaca congestiva; entre el 25 a 30% presentan pericarditis y derrame pericárdico. Existe compromiso valvular con porcentajes que han variado en la literatura entre el 1% al 25% principalmente afección mitral. El electrocardiograma frecuentemente muestra bloqueo AV de 1er grado, alteraciones en el segmento ST y onda T, y disminución de voltaje de la onda R correspondientes a miocarditis.^{16,17,18,19}

Sin embargo las manifestaciones cardíacas más frecuentes en los pacientes con EK son las lesiones en arterias coronarias. Las lesiones descritas en las arterias de estos pacientes son ectasia, dilatación, aneurismas y trombosis. Los aneurismas coronarios se presentan en el 15-25% de todos los pacientes no tratados pero este riesgo disminuye hasta el 5% en los pacientes tratados con GGIV. El infarto al miocardio es otra complicación en los pacientes con aneurismas coronarios.^{16,17,18,19}

Existen además manifestaciones adicionales debido a las lesiones inflamatorias en muchos tejidos; identificando signos y síntomas neurológicos, oculares, respiratorios, gastrointestinales, genitourinarios, musculoesqueléticos y cutáneos.^{1, 16,17,18,19}

3.6 Enfermedad de Kawasaki y BCG

La vacuna contra el Bacilo Calmette-Guérin (BCG) tiene más de 80 años de existencia, siendo una de las vacunas más usadas a través de la historia. La vacuna de BCG se utiliza para prevenir tuberculosis meningea y tuberculosis miliar. La BCG fue incorporada en 1974 en el programa de inmunizaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para países subdesarrollados con alta prevalencia de tuberculosis. Actualmente la vacuna de la BCG se aplica de forma rutinaria en la mayoría de los países del mundo en donde la tuberculosis es endémica como parte del programa ampliado de inmunizaciones recomendado por la OMS. México, es un país con endemia de tuberculosis, y de acuerdo a datos de la Encuesta Nacional de Salud Pública de 2012, se registra que el esquema de vacunación implementado en el país es de los más completos en el mundo, llegando a cubrir la mayoría de la población pediátrica dentro del territorio nacional, con una cobertura de aplicación de la vacunación de BCG de 96.7%. Mientras que en Japón, país donde se emplea de manera obligatorio la aplicación de la vacuna de BCG tiene una cobertura del 97%. En países donde se aplica la vacuna se ha hecho hincapié en la reactivación del sitio de aplicación de la BCG como dato clínico de la enfermedad de Kawasaki.^{20,21,22}

La BCG se define como presencia de eritema, induración o formación en el sitio de inoculación de la vacuna de BCG.²³

La experiencia en el Reino Unido, ha demostrado que el creciente número de recién nacidos que recibieron la BCG por ser niños que han llegado recientemente de países con incidencia alta en tuberculosis ó niños que han entrado en contacto cercano con alguien infectado con tuberculosis respiratoria, es probable que este signo se vuelva más común, y la conciencia de que podía dar lugar a un diagnóstico y tratamiento temprano.²³

Se ha propuesto que la reactivación inflamatoria local en el sitio de inoculación de BCG puede ser una manifestación específica y temprana de KD. Este fenómeno se atribuye hipotéticamente a la reactividad cruzada entre la proteína de Mycobacteria de choque de calor (HSP) 65 y su homólogo humano HSP 63. Posteriormente, los estudios han revelado que las células T obtenidas de la sangre periférica de pacientes con KD, reconocen un epítipo de HSP 65 y produce una reacción cruzada con la secuencia del péptido correspondiente de HSP 63 humana. Los estudios de inmunofluorescencia en biopsia de las lesiones cutáneas y en el sitio de inflamación de la BCG en los pacientes con KD también han mostrado sorprendentes similitudes. Estos resultados pueden sugerir reactividad cruzada entre epítopos específicos de la Mycobacteria y los epítopos humanos podría desempeñar un papel en el desarrollo en el daño a los tejidos de KD.

^{23,24,25,26,27}

Existe una relación entre el anticuerpo anti-BCG en fase aguda y la fase de convaleciente, sugiriendo una desencadenante de la enfermedad, siendo específica de esta ya que no responde contra otras enfermedades de origen infeccioso como la meningitis bacteriana, neumonía o infección de vías urinarias.²⁸

Existen más de 300 proteínas demostradas que contiene el *Mycobacterium bovis*. De estas 300, destaca la proteína 65-kDa por su alta inmunogenética, que presenta un blanco de alta respuesta inmune en contra del antígeno de la Mycobacteria, capaz de producir células de T inmaduras y anticuerpos de células B con epítopos de la molécula 65 kDa.²⁹

La proteína de choque de calor se produce ante eventos adversos, por ejemplo, al exponerse a un cambio abrupto de temperatura, infección viral, exposición a superperóxido y de privación de glucosa. Anticuerpos anti-HSP65 se encuentran ausentes en la fase aguda, presentando una elevación importante en la fase convalecencia, pudiendo jugar un papel de activación del sistema inmune en la Enfermedad de Kawasaki.²⁶

La proteína de 65 kDa se encarga de la reacción inmune por la tanto aumento de factores endoteliales y citocinas que producen daño endotelial, esto se cree que es por

la aplicación de la vacuna de BCG por el antígeno de la proteína 65 kDa que produce una reacción en contra de *M. Bovis*.²⁷

La primera descripción de BCGitis con Enfermedad de Kawasaki fue en 1970. La American Heart Association (AHA) no la toma como criterio clínico diagnóstico, sin embargo una reacción en el sitio de inoculación se menciona como otros signos no cardiacos relacionados con EK. La prevalencia de la reacción en el sitio de inoculación de la BCG es mayor que la presencia de linfadenopatía cervical en pacientes con EK en edades de los 3 a los 20 meses.³⁰

Kakisaka demostró enrojecimiento del sitio de la BCG en un paciente de 11 meses sin criterios clínicos para Enfermedad de Kawasaki completo o incompleto, sugiriendo que la lesión de la piel se presenta secundariamente a la activación de células T, misma reacción que se ha demostrado con el rash cutáneo.³¹

En un caso publicado por Yamazaki en 2006 en presente a un lactante de 13 meses de edad con historia de 11 días de evolución con fiebre con presencia de eritema e induración en el sitio de inoculación de la vacuna de BCG, asociado a anemia, leucocitosis, plaquetosis, aumento en la VSG y PCR, que presentó dilatación coronaria izquierda con cambios en el sitio de BCG a los 5 horas de haber iniciado la gammaglobulina IV.³²

El eritema, induración o la descamación en el sitio de inoculación de la BCG esta reportado como un hallazgo significativo en las guías de la American Heart Association (AHA) y de las Guías japonesas para el diagnóstico de EK. Así mismo se reportado la BCGitis en pacientes con Enfermedad de Kawasaki incompleto como signo auxiliar en pacientes entre 3 y 20 meses.^{1,30,31,32,33}

Desde el punto de vista clínico Sinha y Weinstein han propuesto el término BCGitis, a la reacción en el sitio de inoculación de la BCG como criterio específico para la Enfermedad de Kawasaki en pacientes menores de 1 año, en países donde la aplicación de la vacuna es obligatoria.^{35,36}

Chi-Chen en el 2010 buscó la presencia de BCGitis como marcador clínico en pacientes con EK. Se estudiaron 145 pacientes, de los cuales 46 (31,7%) tuvieron una reacción de BCG en el sitio de inoculación. El grupo de BCG positivo se diagnosticó la EK y se administró tratamiento con gammaglobulina intravenosa más rápidamente que en el grupo de BCG negativo. La reactivación de BCG se presentó con más frecuencia en pacientes menores de 20 meses. En el grupo, de reactivación de la BCG se encontró mayor recuento de glóbulos blancos, de plaquetas, y en los niveles de potasio así como niveles más bajos de lipoproteínas de baja densidad. Al análisis multivariado se mostró que la edad al momento del diagnóstico fue el único factor con significancia estadística asociado con una reacción en el sitio de la inoculación de BCG.³⁷

Así mismo otro estudio realizado por Seo en el 2012 utilizaron la reactivación de la BCG como marcador de EK incompleto y encontraron que la reactivación fue más frecuente en las formas incompletas de la EK y lo propusieron como marcador diagnóstico temprano.³⁸

3.7 Clasificación de la Enfermedad de Kawasaki

De acuerdo a los criterios actuales de la (AHA)¹, el diagnóstico se puede dividir en:

- EK típico o completo: Cumple con cuatro criterios clásicos en presencia de fiebre >38.0 °C, de más de 5 días de duración. Cuando se presentan < 4 criterios clásicos, incluyendo la fiebre de más de 5 días pero con alguna alteración coronaria, también se puede establecer el diagnóstico de EK
- EK atípico o incompleto: Existen menos de cuatro criterios clásicos. Se estima que al menos 10% de los casos de EK son incompletos. Estos casos son más frecuentes en lactantes, donde la probabilidad de desarrollar aneurismas coronarios es mayor¹. En la autopsia los hallazgos son idénticos a los casos clásicos y los datos de laboratorio de estos casos son similares a los de casos clásicos
- EK caso recurrente Comienza mas de 3 meses después del episodio inicial, o después de que han regresado a lo normal VSG, PCR y plaquetas. La incidencia en EUA es de < 1%, en Hawai de 2.3% y en Japón de ~3%.¹

3.8 Evolución Clínica

Se reconocen 3 etapas clínicas en la enfermedad de Kawasaki, las cuales están en relación a los datos clínicos y los hallazgos de laboratorio y gabinete.

- Fase aguda: La fase febril aguda, generalmente dura entre una a dos semanas. Se caracteriza por fiebre, adenopatía cervical, inyección conjuntival, cambios de la mucosa oral, eritema y edema de las manos y pies, meningitis aséptica, disfunción hepática y diarrea. Es frecuente la miocarditis y puede haber derrame pericárdico. Puede además existir arteritis coronaria manifestada como ectasia y de manera menos frecuente como aneurismas coronarios.^{16,17}
- Fase subaguda: La fase subaguda comienza cuando la fiebre, el exantema, y la linfadenopatía se resuelven, aproximadamente de una a dos semanas después del inicio de la fiebre; pero pueden persistir la irritabilidad, la anorexia, la inyección conjuntival y los cambios de la mucosa oral. Se observa descamación ungueal. Durante esta fase que generalmente dura hasta cuatro semanas después del inicio de la fiebre, aparece trombocitosis. En esta fase es mas frecuente detectar aneurismas de las arterias coronarias y es cuando el riesgo de muerte súbita es más alto.^{14,15,16,17}

- Fase de convalecencia: La fase de convalecencia empieza cuando todos los datos clínicos de la enfermedad han desaparecido y continúa hasta que la velocidad de sedimentación y la proteína C reactiva se normalizan, generalmente seis a ocho semanas después del inicio de la fiebre.^{14,15,1,6,17}

3.9 Hallazgos Ecocardiográficos

A pesar de que la definición actual de EK provee una herramienta útil para la vigilancia epidemiológica, no es el método óptimo para el reconocimiento de un niño con una vasculitis sistémica, que requiere de un tratamiento rápido para evitar las complicaciones. El ecocardiograma es una herramienta ideal como modalidad de imagen al ser poco invasivo, accesible y permitir un seguimiento; permite identificar hasta en el 50% de pacientes hallazgos patológicos y además ha mostrado que un número sustancial de niños con EK y anomalías de las arterias coronarias no son identificados por la definición clásica de EK.^{1,10,17,39}

Ectasia o dilatación Es la presencia de un diámetro mayor del diámetro interno de la arteria coronaria en relación al esperado para la superficie corporal. Se define como una medida de la arteria coronaria > 2 DS en comparación con un niño sano con similar superficie corporal.

Aneurisma Coronario Corresponde a un segmento de arteria coronaria que forma una protuberancia en el trayecto de la arteria. En segmentos periféricos se define a un aneurisma coronario cuando el diámetro interno de un segmento periférico es ≥ 1.5 el diámetro del segmento adyacente. Los aneurismas son clasificados como pequeños (≤ 5 mm de diámetro interno), medianos (5 a 8 mm) o gigantes (≥ 8 mm).

Estenosis coronaria. Se refiere a la obstrucción en el trayecto de la arteria coronaria. Las lesiones tipo estenosis se clasifican en 3 grupos: oclusión (100% obstrucción), estenosis segmentaria o estenosis localizada.^{1,17,39,40}

3.10 Tratamiento

El tratamiento de la EK se basa en función del tiempo y puede ser

Tratamiento temprano. Durante la fase aguda, el objetivo del tratamiento es reducir la inflamación de la pared de las arterias coronarias y prevenir la trombosis coronaria. En esta fase los niños con EK son tratados con una sola dosis de gammaglobulina endovenosa (GGIV) (2 g/Kg) y con ácido acetilsalicílico (ASA) (80 – 100 mg/Kg/día) dentro de los 10 primeros días de iniciada la fiebre y si es posible en los primeros 7 días. Si el paciente persiste febril o presenta signos persistentes de inflamación aún más allá del décimo día de la enfermedad, está indicado el tratamiento con GGIV.^{4,17,18,41}

La utilización de corticoesteroides en el tratamiento inicial de la EK adicionados al tratamiento con GGIV, aún es controversial, por lo que las guías internacionales no incluyen a los corticoesteroides dentro del esquema de tratamiento inicial; aun los meta-análisis mas recientes muestran que la adición de corticoesteroides en el tratamiento de la EK logran una disminución en la prevalencia de aneurismas coronarios, pero debido a la gran heterogeneidad metodológica no existe una diferencia estadísticamente significativa en estos resultados.^{1,21,22,23}

Tratamiento a largo plazo. El tratamiento a largo plazo está indicado en los pacientes con EK que desarrollaron lesiones coronarias y el tipo de tratamiento depende de la severidad de las anomalías. Está encaminado a la prevención de trombosis coronaria en los vasos anormales. Dado que existe incremento en la actividad plaquetaria en los pacientes con lesiones coronarias en la EK, se debe de utilizar ácido acetilsalicílico a dosis de 3-5 mg/kg/día en pacientes con enfermedad coronaria leve. Cuando existe mayor compromiso coronario, pueden utilizarse otros agentes antiplaquetarios como dipridamol y clopidogrel. En casos de compromiso coronario severo (aneurismas múltiples o gigantes) se debe usar una combinación de agentes antiplaquetarios (ácido acetilsalicílico o clopidogrel) y un anticoagulante como la warfarina.^{1,42,43}

3.11 Pronóstico

La mayoría de los aneurismas en la EK tienden a disminuir de tamaño; cuando un aneurisma desaparece y la coronaria parece normal, se utiliza el término “regresión”. Los aneurismas pequeños y medianos tienden a la regresión en 1 a 2 años después de la enfermedad. La frecuencia de regresión oscila entre un 30 y un 50%.²⁴⁻²⁶ En los casos en donde ocurrió regresión, tradicionalmente los pacientes se consideraban curados y no se tenía seguimiento posterior. Sin embargo, se ha reportado el desarrollo de estenosis regional en los sitios de regresión a 10 años de la EK.²⁷ También se han demostrado cambios morfológicos en las coronarias como engrosamiento de la íntima, disminución en la capacidad de dilatación vascular y una función endotelial anormal en las zonas de regresión. También se ha descrito la posibilidad de desarrollar lesiones ateroscleróticas en las arterias coronarias con aneurismas, en aquellas arterias donde hubo regresión y aun en coronarias que no habían sufrido alteraciones.^{44,45,46,47}

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La EK es un padecimiento inflamatorio de etiología desconocida, que en países desarrollados es la principal causa de cardiopatía adquirida sobrepasando a la fiebre reumática. Hasta el momento no existe una prueba diagnóstica específica y su diagnóstico se sigue basando en los criterios clínicos descritos por Tomisaku Kawasaki en 1967.

La presencia de BCGitis se ha descrito como un síntoma clínico presente en la etapa aguda de enfermedad de Kawasaki en aquellos países como Japón en donde la vacunación con BCG es obligatoria. En México, donde la aplicación de la vacuna BCG es obligatoria y el diagnóstico de la EK no es frecuente es necesario conocer la relación entre BCGitis y EK y su utilidad en el diagnóstico de la etapa aguda de la enfermedad.

5. JUSTIFICACION

En México cada vez es más frecuente el diagnóstico de EK, y siendo un país con aplicación obligatoria de la BCG deseamos conocer la frecuencia de reactivación de la vacuna durante la etapa aguda de la enfermedad y su relación con los signos clínicos clásicos de la EK así como su asociación con el desarrollo de lesiones coronarias.

6. OBJETIVOS

6.1 Objetivo general

Conocer la frecuencia de reactivación de la vacuna de BCG en la etapa aguda de los pacientes con EK atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría.

6.2 Objetivos Primarios

1. Conocer la frecuencia de reactivación de la vacuna de BCG como dato clínico en la etapa aguda en los pacientes con EK diagnosticados en el INP
2. Conocer la asociación de la reactivación de la vacuna de BCG con los criterios clínicos diagnósticos de la enfermedad de Kawasaki, con los resultados de laboratorio y la presencia de lesiones coronarias en los pacientes en la etapa aguda de la EK.

7. HIPOTESIS

La reactivación de la BCG es un marcador clínico útil para el diagnóstico de la EK.

8. MATERIAL Y METODOS

8.1 Metodología de la Búsqueda

Bases de datos consultadas

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos y agencias de evaluación de tecnología en salud desde 1980 y hasta diciembre del 2013 en MEDLINE, EMBASE, en la biblioteca Cochrane Plus, en la biblioteca de la EBSCO, en la base de datos ARTEMISA, en la base de datos virtual SCIELO y en la base de datos internacional para ensayos clínicos (<http://www.controlled-trials.com>).

- Palabras clave utilizadas

“Kawasaki syndrome AND BCGitis”, “Kawasaki disease AND BCG reactivation”

- Criterios de inclusión

Humanos; idiomas inglés y español; tipo de artículos: ensayos clínicos, metanálisis y revisiones sistemáticas.

8.2 Tipo de Estudio

- Por su finalidad es: *comparativo*
- Por su control de asignación es: *observacional*
- Por su secuencia temporal es: *transversal*
- Por su cronología es: *retrospectivo*

8.3 Población Objetivo

Pacientes con diagnóstico de EK.

8.4 Población Elegible

Pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría con diagnóstico de EK en la etapa aguda entre agosto del 1995 y octubre del 2013.

8.5 Criterios de Inclusión

- Pacientes de cualquier género con el diagnóstico de EK en la etapa aguda en el Instituto Nacional de Pediatría de acuerdo a los criterios establecidos por la Academia Americana de Pediatría.¹

8.6 Criterios de Eliminación

- Pacientes que no cuenten con la totalidad de las variables estudiadas.

8.7 Ubicación del Estudio

- Servicio de Cardiología del Instituto Nacional de Pediatría

8.8 Definiciones operacionales, Variables y Hoja de Recolección de Datos

- Definiciones operacionales. Ver Anexo No. 1
- Variables. Ver Anexo No. 2
- Hoja de Recolección de datos Ver Anexo No. 3

8.9 Descripción General del Estudio

- 1) Se buscarán en el archivo clínico y en las bases de datos del Servicio de Cardiología del Instituto Nacional de Pediatría a los pacientes con el diagnóstico de EK en el período de agosto de 1995 (cuando se inició el registro de EK en el Instituto) a octubre del 2013.. Se incluirán en el estudio a aquellos pacientes que cumplan con los criterios de selección ya mencionados.
- 2) Los datos recolectados se almacenarán en una hoja de recolección de datos. (Anexo 3)
- 3) Se capturarán los datos en una base de datos electrónica del programa Excel
- 4) Se realizará el análisis estadístico a través del programa SPSS versión 16.

8.10 Tamaño de la muestra

Por ser una enfermedad poco frecuente, se incluirán todos los pacientes con diagnóstico de EK en la etapa aguda durante el período de agosto del 1995 a octubre del 2013 en el Instituto Nacional de Pediatría.

8.11 Análisis Estadístico

Las variables que muestren distribución normal se expresarán en medias y desviaciones estándar, si no se utilizará mediana, máximos y mínimos. Para comparar los casos de EK con BCGitis con los que no presentaron reactivación de la vacuna, se realizará prueba t de Student para muestras con distribución normal o una prueba de U de Mann-Whitney para muestras independientes con las variables numéricas con distribución no normal y χ^2 de Pearson para las variables categóricas. De acuerdo a los resultados, se realizará un análisis multivariado para correlacionar las variables que resulten significativas.

9. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

- Septiembre 2014

Búsqueda de la literatura y elaboración del protocolo de investigación

- Octubre de 2014 a diciembre 2014

Corrección del protocolo y presentación del protocolo a los Comités de Investigación y Ética del INP

- Enero 2015 a febrero del 2015

Redacción del escrito e informe final

- Marzo del 2015

Envío del estudio para su publicación

10. RESULTADOS

TABLA 1

| Edad (meses) | BCG+ | BCG- |
|--------------|------|------|
| < 12 | 44 | 42 |
| 13-24 | 36 | 65 |
| 25-36 | 9 | 62 |
| 37-48 | 3 | 43 |
| 49-60 | 2 | 22 |
| >61 | 3 | 68 |
| Total | 97 | 302 |

TABLA 2

| Tabla 2 | COMPARACION DE VARIABLES CATEGORICAS ENTRE BCG + Y BCG- | | | | |
|---------------------------------|---|-------------|------------------|--------------|--------------------------|
| | BCG - 302 | BCG + 97 | <i>p</i> | OR | IC 95% |
| Manifestaciones clínicas | | | | | |
| Menor 12 meses | 42 | 44 | 0.0000001 | 5.139 | 3.068 - 8.608 |
| Mayor 12 meses | 260 | 53 | | | |
| Sexo masculino | 209 | 58 | 0.107 | 0.662 | 0.412 – 1.063 |
| Conjuntivitis | 269 | 91 | 0.237 | 1.861 | 0.755 – 4.584 |
| Exantema | 253 | 86 | 0.325 | 1.483 | 0.737 – 2.985 |
| Lesiones palmares | 223 | 63 | 0.094 | 0.656 | 0.402 – 1.071 |
| Lesiones plantares | 212 | 68 | 1.000 | 0.955 | 0.604 – 1.641 |
| Alteraciones orales | 285 | 93 | 0.794 | 1.387 | 0.455 – 4.225 |
| Adenopatía cervical | 209 | 61 | 0.263 | 0.754 | 0.467 – 1.217 |
| Artralgias | 39 | 6 | 0.095 | 0.455 | 0.182 – 1.085 |
| Insuficiencia cardíaca | 20 | 4 | 0.467 | 0.605 | 0.202 – 1.820 |
| SNC | 43 | 19 | 0.202 | 1.467 | 0.808 – 2.664 |
| EK Incompleto | 65 | 18 | 0.569 | 0.831 | 0.465 – 1.485 |
| Síntomas gastrointestinales | 51 | 17 | 0.752 | 0.836 | 0.388 – 1.802 |
| EK Atípico | 30 | 10 | 0.708 | 0.835 | 0.388 - 1.802 |

| | | | | | |
|--|-----|----|----------|-------|----------------|
| GGIV | 275 | 92 | 0.383 | 1.740 | 0.598 – 4.662 |
| Esteroides | 160 | 55 | 0.639 | 1.138 | 0.717 – 1.805 |
| Segunda GGIV | 16 | 4 | 0.608 | 0.664 | 0.216 – 2.038 |
| Tercera GGIV | 2 | 0 | | | |
| Hallazgos en Electrocardiograma | | | | | |
| Arritmias | 12 | 2 | 0.531 | 0.500 | 0.11 – 2.283 |
| Alteraciones repolarización | 19 | 7 | 0.813 | 1.150 | 0.465 – 2.844 |
| Isquemia | 3 | 2 | 0.599 | 2.084 | 0.342 – 12.699 |
| Hallazgos en Ecocardiograma | | | | | |
| Miocarditis | 24 | 9 | 0.671 | 1.120 | 0.541 – 2.704 |
| Derrame pericárdico | 23 | 22 | 0.000133 | 3.614 | 1.906 – 6.830 |
| Pericarditis | 33 | 14 | 0.364 | 1.389 | 0.709 – 2.724 |
| Hipocinesia | 3 | 3 | 0.155 | 3.209 | 0.637 – 16.174 |
| AC i | 111 | 37 | 0.716 | 1.094 | 0.680 – 1.760 |
| ACG i | 20 | 11 | 0.126 | 1.855 | 0.834 – 4.029 |

TABLA 3

| | BCG - (n = 319) | BCG + (n = 97) | p |
|---|-----------------------------|-----------------------------|------------------|
| Edad (meses) | 44.92 ± 38.44 | 19.09 ± 20.539 | 0.0000001 |
| Inicio de manifestaciones al diagnóstico (días) | 9.11 ± 5.351 | 9.31 ± 7.499 | 0.777 |
| Días de fiebre | 8.99 ± 6.981 | 8.99 ± 6.981 | 0.829 |
| Temperatura (°CC) | 39.218 ± 0.729 | 39.262 ± 0.515 | 0.750 |
| Días de fiebre posterior a GGIV | | 0.77 ± 1.049 | 0.140 |
| Hemoglobina (gr/dl) | 11.752 ± 1.709 | 11.28 ± 1.37 | 0.005 |
| Leucocitos (mm3) | 13,818.91 ± 7,183.83 | 15,710.10 ± 6,603.84 | 0.022 |
| Neutrófilos (%) | 65.47 ± 16.69 | 60.46 ± 18.315 | 0.014 |
| Bandas (%) | 1.42 ± 4.29 | 1.65 ± 5.767 | 0.687 |

| | | | |
|------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|--------------|
| Plaquetas (mm3) | 377,491.00± 215,626.32 | 438,000 ± 2067,746.927 | 0.016 |
| VSG (mm/hr) | 43.68 ± 15.59 | 45.67 ± 13.532 | 0.272 |
| PCR | 8.92 ± 8.85 | 9.872 ± 8.358 | 0.440 |
| Albúmina | 2.99 ± 0.72 | 3.055 ± 0.542 | 0.454 |
| Sodio (mEq/l) | 135.03 ± 10.96 | 135.91 ± 3.806 | 0.467 |
| AST (UI/l) | 70.55 ± 83.30 | 52.55 ± 37.551 | 0.055 |
| ALT (UL/l) | 70.21 ± 83.30 | 85.45 ± 206.094 | 0.321 |
| BT (mg/dl) | 1.10 ± 1.52 | 0.985 ± 1.121 | 0.534 |
| BD (mg/dl) | 0.511 ± 1.02 | 0.423 ± 0.670 | 0.479 |
| BI (mg/dl) | 0.615 ± 0.86 | 0.559 ± 0.514 | 0.590 |
| DHL | 287.67 ± 117.61 | 282.21 ± 72.559 | 0.691 |

Del total de 416 casos con EK diagnóstico en el periodo de 20 años, se excluyeron 17 casos por no contar en el expediente con datos del estado de la BCG.

Se estudiaron 399 casos con enfermedad de Kawasaki con antecedente de aplicación de la vacuna BCG en la edad infantil. De 97 casos (24.3%) tuvieron una reactivación en el sitio de vacunación de BCG [(BCG+) Grupo].

Los niños en el [grupo(BCG+)] fueron más jóvenes en comparación con el [grupo(BCG-)] 19.09 ± 20.54 vs 44.32 ± 38.44 meses con una diferencia significativamente estadística (p<0.0000001).

Ambos grupos mostraron un grupo heterogéneo de edades, de 3 a 131 meses, [(BCG+) grupo], y de 2 a 200 meses en el [grupo(BCG-)], pero la mayoría de los pacientes en el [grupo(BCG+)] fueron menores de 24 meses de edad (82.47 %): 44 casos fueron menores de 12 meses de edad (45.36 %), 36 pacientes tuvieron entre 12 y 24 meses de edad (37.11%), 9 pacientes tuvieron entre 25 y 36 meses de edad (9.27%), 3 pacientes tuvieron entre 37 y 48 meses de edad (3.09%), 2 pacientes tuvieron entre 49 y 60 meses de edad (2.06%) y 3 pacientes fueron mayores de 60 meses de edad (3.09%). Tabla 1.

El porcentaje de pacientes varones en ambos grupos fue prácticamente el mismo. (59.79% en el [grupo(BCG+)] vs 69.2% en el [grupo (BCG-)], sin significación estadística p<0.107). En él [grupo(BCG+)], las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron los cambios orales (95.87%), hiperemia conjuntival (93.81%), exantema (100%), las lesiones plantares (70.10%), alteraciones en palmas (64.94 %), y adenopatías cervicales (62.88%).

En el [grupo (BCG+)], las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron los cambios orales (95.87%), hiperemia conjuntival (93.81%), exantema (100%), las lesiones plantares (70.10%), alteraciones en palmas (64.94%), y adenopatías cervicales (62.88%).

En él [grupo (BCG-)], las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron los cambios orales (94.67%), hiperemia conjuntival (89.34%), exantema (84.83%), lesiones palmares (73.93%), las lesiones en palmas (70.21%) y linfadenopatía cervical (69.90%). No hubo diferencia estadística significativa en todas las manifestaciones clínicas entre los dos grupos.

La duración de la fiebre desde el inicio al diagnóstico fue de 9.31 ± 7.50 en el [grupo (BCG+)], en comparación con 9.11 ± 5.395 en el [(BCG-) grupo] con una $p < 0.777$. En el [grupo (BCG+)], 18 pacientes (18.56%) presentaron la forma incompleta de la EK, en comparación con 65 pacientes (21.52%), la cual tampoco tuvo significancia estadística $p < 0.569$.

El [grupo (BCG+)] tuvo valores de hemoglobina ligeramente más bajos 11.28 ± 1.37 vs 11.75 ± 1.70 con significación estadística $p < 0.005$. El recuento de glóbulos blancos en el [grupo (BCG+)] fue más alto que el [grupo (BCG-)] $15,710.10 \pm 6,603.84$ vs $13,818.91 \pm 7,183.70$ ($p < 0.022$). Los neutrófilos y el recuento de células inmaduras (bandas) fueron menores en el [grupo (BCG+)] 60.46 ± 18.32 vs 65.42 ± 16.70 y 1.65 ± 5.76 vs 1.42 ± 4.30 . La cuenta plaquetaria fue mayor en el [grupo (BCG+)] 438.000 ± 206.746 vs 377.491 ± 215.626 ($p < 0.0016$).

Los valores de VSG, albúmina, sodio, ALT, bilirrubina total y LDH fueron ligeramente superiores en el [grupo (BCG+)], y los valores de PCR y AST fueron menores en el [grupo (BCG+)] sin significación estadística.

La comparación de las manifestaciones clínicas y los resultados de laboratorio se muestran en la Tabla 2 y 3.

Noventa y dos pacientes 94.84% en el [grupo (BCG+)] recibieron tratamiento con Gammaglobulina intravenosa (GIV) en comparación con 275 pacientes (91.36%) del [grupo (BCG-)]. Los días de la fiebre después del tratamiento GIV fueron similares en ambos grupos. El [grupo (BCG+)] 0.91 ± 1.78 vs 0.93 ± 1.01 sin significación estadística $p < 0.916$. Cuatro pacientes (4.12%) en el [grupo (BCG+)] requirieron una segunda dosis de GIV en comparación con dieciséis pacientes (5.29%) del [grupo (BCG-)] sin significación estadística $p < 0.608$ y ningún paciente requirió de una tercera dosis de GIV.

Treinta y siete pacientes (38.14%) en el [grupo (BCG+)], y ciento once pacientes (36.75%) en el [grupo (BCG-)] desarrollaron anomalías de las arterias coronarias sin significancia estadística ($p < 0.716$). Hubo dos muertes en nuestra serie, uno en cada grupo.

11. DISCUSION:

La enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis aguda, autolimitada de etiología desconocida, que se presenta principalmente en lactantes, preescolares y escolares. En los Estados Unidos, se considera que la EK es la primera causa de cardiopatía adquirida en niños sobrepasando a la fiebre reumática.¹

La Enfermedad de Kawasaki sigue siendo un reto diagnóstico, a pesar que ya pasaron más de 50 años desde su descripción inicial por Tomisaku Kawasaki. Aun no se tiene una prueba diagnóstica específica para su diagnóstico, así que el diagnóstico se hace con criterios clínicos y la exclusión de otras enfermedades febriles.^{25,27,28,29.}

Se han descrito muchos otros datos clínicos como signos asociados, sin validar aun su importancia en el diagnóstico. Uno de ellos, es la reactivación en el sitio de la vacuna de la BCG descrito desde 1982.²³ La vacuna contra el Bacilo Calmette-Guérin (BCG) tiene más de 90 años de existencia, siendo una de las vacunas más usadas a través de la historia. Es una vacuna a base de virus vivos atenuados de *Mycobacterium bovis*.^{20,21,22}

Actualmente, la reactivación de la vacuna de BCG en EK, se define como la presencia de eritema, induración o formación de costra en el sitio de inoculación de la vacuna durante la fase aguda de la enfermedad. ¹

En México, a pesar de ser un país con una baja incidencia de KD hay dos informes que describen una reactivación del sitio de la vacunación con BCG. En ambos casos, la reactivación se produjo en los niños varones menores de 13 meses de edad. ^{31,32}

Aun no son claras las asociaciones entre la reactivación en el sitio de vacunación de BCG y los signos clínicos clásicos, resultados de laboratorio, el tratamiento utilizado, y la valoración de la afección en las arterias coronarias en pacientes EK.

El objetivo inicial de este estudio, fue el buscar la asociación de la reactivación en el sitio de vacunación de la BCG con el desarrollo de aneurismas coronarios, sin embargo, no se encontró asociación ($p < 0.716$).

Encontramos mayor frecuencia de reactivación en el sitio de aplicación de BCG en un 60%, comparado con la presencia de adenopatías cervicales, en menores de 20 meses en un 50%, pudiendo sustituir al criterio de adenopatías cervicales. ^{1,20,23,24 y 25}

Seo en 2012, estudió 83 pacientes que tuvieron reactivación en el sitio de vacunación de BCG en etapa aguda. Dividió a los pacientes en EK completo e incompleto, y no encontró diferencias clínicas, en los estudios de laboratorios ni ecocardiográficamente. Finalmente sugirió que la reactivación en el sitio de la vacuna de BCG puede ser útil para el diagnóstico de EK incompleto en lactantes.

En nuestro estudio, no se demostró correlación alguna entre las formas completas o incompletas con la reactivación en el sitio de vacunación de la BCG. Sin embargo, podemos inferir que en los pacientes menores de 20 meses con cuadro sugestivos de EK al presentar reactivación en el sitio de vacunación de BCG puede ser un criterio diagnóstico que apoye dicha entidad. ³⁴

Nuestros resultados apoyan lo mencionado por Uehara en 2007 quien reportó que es más frecuente la reactivación en el sitio de la vacunación de BCG en pacientes entre 3 y 20 meses de edad. La frecuencia de reactivación en el sitio de vacuna de la BCG en nuestra serie global fue del 24.31%, siendo mucho más frecuente en menores de 20 meses ($p < 0.0000001$).³³

Lia en 2013, estudió 142 pacientes con EK y dividió a los pacientes en 2 grupos de acuerdo a la reactivación en el sitio de vacunación de BCG (BCG+ y BCG-). Encontró que la reactivación en el sitio de vacunación de BCG fue más frecuente en pacientes más pequeños, especialmente en aquellos pacientes menores de 6 meses, y no encontró reactivación en pacientes mayores a 20 meses de edad.³⁵ Resultados similares se encontraron en el estudio de Takayama en donde ningún paciente tuvo una reactivación en el sitio de vacunación de BCG en KD después de 37 meses de la vacunación. Se cree que a medida que incrementa la edad, disminuye la prevalencia de reactivación en el sitio de vacunación de BCG. ²²

Nuestros resultados, mostraron hallazgos similares de acuerdo a la edad de los pacientes y con la reactivación en el sitio aplicación de la vacuna BCG, ya que la mayoría de nuestros casos fueron menores de 36 meses (93.81%).

Se ha propuesto que la reactivación en el sitio de vacunación de BCG se asocia con un diagnóstico más temprano de la EK, debido a 1) la reactivación en el sitio de vacunación de la BCG aparece muy cercano al inicio de la fiebre, 2) los pacientes con una

reactivación en el sitio de aplicación de la vacuna buscan atención médica más tempranamente y 3) el diagnóstico de EK se considera cuando se presenta la reactivación en el sitio de aplicación de la vacuna.^{33,34,35}

Nuestros pacientes con EK y reactivación en el sitio de aplicación de la vacuna mostraron aumento en el recuento leucocitario y plaquetario, aumento de VSG comparado con aquellos pacientes que no tuvieron reactivación, pero estos resultados no tuvieron significancia estadística.

Para tratar de explicar la fisiopatología de la reactivación de la vacuna de BCG en EK, Sato describió la presencia de inflamación local en estudios de histopatología de la costra de BCG, y sugirió que la reactivación del sitio de BCG es una manifestación sistémica de la vasculitis.³⁶

Desde el punto de vista inmunológico, Yokota demostró en 1991 y 1993 que existe una reacción cruzada entre la proteína de choque térmico 65 del *Mycobacterium bovis* y la proteína de choque térmico 63 presente en el humano que hasta el momento es la etiología más plausible para explicar la reactivación.^{37,38}

Así proponemos que la reactivación de la BCG puede estar orientado al tipo de vacuna empleada, la cantidad de inóculo y cepa empleada. Esta reactivación se debe a una reacción cruzada de la proteína de choque térmico 65 (HSP 65) de la vacuna y la proteína de choque térmico humana (PSH 63). Nosotros creemos que son más susceptibles de presentar esta reactivación paciente aun con un grado de inmadurez inmunológica, como son los pacientes menores de 20 meses.^{37,38,39}

Por último, la mayor secuela en la EK, es el desarrollo de aneurismas coronarios, y no encontramos diferencias en el desarrollo de aneurismas coronarios en ambos grupos, a pesar de las diferencias en la edad de presentación de la EK, hallazgos clínicos, tiempo de diagnóstico y marcadores de laboratorio.

CONCLUSIONES

En México, como en otros países de América Latina con un programa de vacunación nacional de BCG y una baja incidencia de Enfermedad de Kawasaki, una reactivación en el sitio de aplicación de la vacuna de BCG en la fase aguda de la EK, es un signo útil para el diagnóstico, sobre todo en pacientes menores de 12 meses.

10. BIBLIOGRAFIA

1. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, et al; Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease; Council on Cardiovascular Disease in the Young; American Heart Association; American Academy of Pediatrics. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease. *Circulation*. 2004;110: 2747-2771.
2. Gupta-Malhotra M, Gruber D, Abraham SS, Roman MJ et al. Atherosclerosis in survivors of Kawasaki disease. *J Pediatr* 2009;155:572-577.
3. Nakamura Y, et al. Epidemiologic Features of Kawasaki Disease in Japan: Results of the 2009–2010 Nationwide Survey. *J Epidemiol* 2012;22(3):216-221.
4. Burns JC, Glode MP. Kawasaki Syndrome. *Lancet* 2004; 364: 533–44.
5. Martínez-Ruiz M, del Castillo MF, Borque AC, Garcia-Miguel MJ, de Jose Gómez MI, Martínez-Cortés F, Baquero Artiago F. Incidencia y características clínicas de la enfermedad de Kawasaki. *An Pediatr (Barc)* 2003;59:323-7
6. Gonzalez A, Ulloa R. Orígenes e importancia de la Red de Enfermedad de Kawasaki en América Latina (REKAMLATINA). *Rev Chilena Infectol* 2013; 30 (4): 402-404.
7. Rodríguez-Herrera R y cols. Enfermedad de Kawasaki. *Acta Pediatr Mex* 2001; 22: 97-103.
8. Sotelo N, González LA. Kawasaki disease: A rare pediatric pathology in Mexico. Twenty cases report from the Hospital Infantil del Estado de Sonora. *Arch Cardiol Mex* 2007; 77:299-307
9. Coria LJ, Cervantes PV, Ortiz JF, Reyes LA, Coria GJA. Características clínicas de niños con Kawasaki atípico en un hospital de alta especialización *Rev Mex Pediatr* 2007; 74 (1): 9-15
10. Garrido-García LM, Soto-Blanquel JL, González-Garay A. Estudio de asociación entre los factores de riesgo para el desarrollo de lesiones coronarias en la etapa aguda y subaguda de la enfermedad de Kawasaki. Tesis de Pediatría. Instituto Nacional de Pediatría. Universidad Nacional Autónoma de México. México 2009.
11. Yashiro UR, Nakamura Y, Yanagawa H. Kawasaki disease in parents and children. *Acta Pediatr* 2003;92:694-697
12. Leung DY, Meissner HC, Shulman ST, et al. Prevalence of superantigen-secreting bacteria in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr* 2002;140:742-746
13. Rowley AH, Shulman ST, Spike BT, Masc CA, Baker SC. Oligoclonal IgA response in the vascular wall in acute Kawasaki disease. *J Immunol* 2001;166:1334-343
14. Amano S, Hazama F, Hamshima Y. Pathology of Kawasaki disease. Pathology and morphogenesis of the vascular changes. *Jpn Circ J* 1979;43:633-643

15. Nichols L, Lagana S, Parwani A. Coronary artery aneurysm. A review and hypothesis regarding etiology. *Arch Pathol Lab Med* 2008;132:823-828
16. Kim SH, Kim KH, Kim DS. Clinical characteristics of Kawasaki disease according to age at diagnosis. *Indian Pediatr* 2009.
17. Fimbres AM, Shulman ST. Kawasaki disease. *Pediatr Rev.* 2008;29:308-316
18. Mason WH, Takahashi M. Kawasaki Syndrome. State of the Art. *Clin Infect Dis* 1999;28:169-187.
19. Freeman A, Shulman ST. Issues in the diagnosis of Kawasaki disease. *Progr Pediatr Cardiol.* 2004;19:123-128.
20. http://www.who.int/biologicals/areas/vaccines/bcg/Bcg_background/en/
21. ENSALUD 2012.
<http://ensanut.insp.mx/informes/ENSANUT2012ResultadosNacionales.pdf>
22. Takayama N, Sakiyama H, Okabe N. Nationwide BCG cumulative vaccination rates in Japan after the revision of the Tuberculosis Prevention Law in 2005. *J Jpn Pediatr Soc* 2007;111:1042-1044.
23. Brogan PA, Bose A, Burgner O, Shingadla D, *et al.* Kawasaki Disease: an evidence based approach to diagnosis, treatment and proposals for future research. *Arch Dis Child* 2002; 88: 288-290.
24. Yokota S. Heat Shock Protein as a predisposing and Immuno-potentiating factor in Kawasaki Disease. *Acta Pediatr Jpn.*1991; 33: 758- 784.
25. Sireci G, Diell F, Salerno A, T cells recognize an Immunodominant epitope of heat shock protein 65 in Kawasaki disease. *Mol Med* 2000; 8: 581-590.
26. Sugawara T. Immunopathology of skin lesions in Kawasaki Disease. *Amer J Pathol* 1991; 40: 478-482
27. Antony D, Jessy P. Involvement of BCG scar in Kawasaki disease. *Indian Pediatr* 2005;42(1):83-84
28. Yokota S. *et al.* Presence in Kawasaki Disease of Antibodies to Mycobacterial Heat-Shock Protein HSP65 and Autoantibodies to Epitopes of Human HSP65 Cognate Antigen. *Clinical Immunology and Immunopathology* 1993;67:163-170
29. Sirece G, Dieli F, Salerno A. T Cells Recognize an Immunodominant Epitope of Heat Shock Protein 65 in Kawasaki Disease. *Molecular Medicine* 2000;6(7)581-588.
30. Uehara R, Igarashi H, Yashiro M. Kawasaki Disease Patients With Redness or Crust Formatio at the Bacille Calmatte-Guérin Inoculation Site. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29: 430-433.
31. Kakisaka Y, *et al.* Kakisaka Human herpes virus type 6 can cause skin lesions at the BCG inoculation site similar to Kawasaki Disease. *Tohoku J Exp Med.* 2012;228(4):351-3.

32. Garcia S. Reactivación de la cicatriz de la vacuna de BCG en la enfermedad de Kawasaki: caso clínico y revisión de la bibliografía. *Revista de Alergia México* 2006;53(2):76-78.
33. Sato N, et al. Immunopathology and cytokine detection in the skin lesions of patients with Kawasaki Disease. *The Journal of Pediatrics* 1992;122 (2):198-203.
34. Lai C.-C, Lee P, Wang CC, et al. Reaction at the Bacillus Calmette-Guérin Inoculation Site in Patients with Kawasaki Disease. *Pediatrics and Neonatology* 2013;54:43-48.
35. Nakamura T, et al. Vasculitis induced by immunization with Bacillus Calmette-Guérin followed by atypical mycobacterium antigen: a new mouse model for Kawasaki Disease. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2007;49:391-397.
36. Sinha R, Balakumar T, BCG reactivation: A useful diagnostic tool even for incomplete Kawasaki disease. *Arch Dis Child* 2005;90:891
37. Platin P, Blayo M, Dupre D, Schoenlaub P. BCG reactivation: A rare but specific sign of Kawasaki disease. *Presse Med* 1998;27:716.
38. Chi-Chieh Lai. Et al. Reaction at the Bacillus Calmette-Guérin Inoculation Site in Patients with Kawasaki Disease. *Pediatrics and Neonatology* (2013) 54, 43-48.
39. Hirashi S, Misawa H, Takeda N, Horiguchi Y, Fujino N, Ogawa N, Hirota H. Transthoracic Ultrasonic visualization of coronary aneurysm, stenosis and occlusion in Kawasaki disease. *Heart*. 2000;83:400-405
40. McCrindle BW, Li JS, Minich LL, Colan SD, Atz AM, Newburger JW. Coronary artery involvement in children with Kawasaki disease: Risk factors from analysis of serial normalized measurements. *Circulation* 2007; 116; 174-179.
41. Shulman ST, Rowley AH. Advances in Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 2004;163:285-291
42. Royle J, Burger D, Curtis N. The diagnosis and management of Kawasaki disease. *J Pediatr Child Health* 2005;41:87-93
43. Sundel RP, Baker AL, Fulton DR, Newburger JW. Corticosteroids in the initial treatment of Kawasaki disease: report of a randomized trial. *J Pediatr* 2003;142:611-616
44. Suzuki A, Yamagishi M, Kiumra K. Functional behavior and morphology of the coronary artery wall in patients with Kawasaki disease assessed by intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:291-296.
45. Sugimura T, Yokoi H, Sato N. Interventional treatment for children with severe coronary artery stenosis with calcification after long-term Kawasaki disease. *Circulation* 1997;96:3928-3933

46. Mitani Y, Okuda Y, Shimpo. Impaired endothelial function in epicardial coronary arteries after Kawasaki disease. *Circulation* 1997;96:454-461
47. Naoe S, Madua H. Kawasaki disease as a risk factor for early onset atherosclerosis. From pathological stand point of view. *Prog Pediatr Cardiol* 1997;6:211-218

14. Anexo No.1 Definiciones Operacionales

- Diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki.¹

Kawasaki Típico

- Fiebre sin causa aparente de más de 5 días de evolución
- Mas 4 de los 5 siguientes criterios clínicos
- Conjuntivitis no purulenta
- Lesiones orales
- Adenopatía cervical unilateral ≥ 1.5 cm diámetro
- Exantema inespecífico
- Cambios en extremidades
 - Etapa aguda: Edema y eritema de palmas y plantas
 - Etapa subaguda: Descamación en grandes láminas

Kawasaki Atípico

- Fiebre sin causa aparente que de más de 5 días de evolución
- No cumple con 4 de los criterios clínicos arriba descritos

- Aneurisma coronario¹

- Segmento de arteria coronaria que forma una protuberancia en el trayecto de la arteria. En segmentos periféricos se define a un aneurisma coronario cuando el diámetro interno de un segmento periférico es ≥ 1.5 el diámetro del segmento adyacente. Los aneurismas son clasificados como pequeños (≤ 5 mm de diámetro interno), medianos (5 a 8 mm) o gigantes (≥ 8 mm).

- Ectasia coronaria¹

- Presencia de un diámetro mayor del diámetro interno de la arteria coronaria en relación al esperado para la superficie corporal. Se define como una medida de la arteria coronaria > 2 DS en comparación con un niño sano con similar superficie corporal.

- BCGitis

- Presencia de enrojecimiento o formación de costra en sitio de aplicación de la vacuna de BCG.

Anexo No. 2 Variables

| NOMBRE | TIPO DE VARIABLE | UNIDADES |
|---|-------------------------|---------------------|
| Sexo | Dicotómica | Masculino/Femenino |
| Edad | Numérica continua | Meses |
| Fiebre | Numérica continua | Días |
| Lesiones orales | Dicotómica | Si/No |
| Cambios en extremidades | Dicotómica | Si/No |
| Exantema polimorfo diseminado | Dicotómica | Si/No |
| Inyección conjuntival bilateral sin exudado | Dicotómica | Si/No |
| Adenopatía cervicales | Dicotómica | Si/No |
| BCGitis | Dicotómica | Si/No |
| Kawasaki Incompleto | Dicotómica | Si/No |
| Kawasaki Atípico | Dicotómica | Si/No |
| Afección hepática | Dicotómica | Si/No |
| Afección cardíaca severa | Dicotómica | Si/No |
| Afección a sistema nervioso central | Dicotómica | Si/No |
| Hemoglobina | Numérica continua | g/dl |
| Hematocrito | Numérica continua | Porcentaje |
| Leucocitos | Numérica continua | 10 ³ /ul |
| Plaquetas | Numérica continua | 10 ³ /ul |
| Bandas | Numérica continua | Porcentaje |
| Velocidad de segmentación globular | Numérica continua | mm/1 hr |
| Proteína C Reactiva | Numérica continua | mg/dl |
| Albumina | Numérica continua | g/dl |
| Sodio | Numérica continua | mmol/l |
| Bilirrubinas totales | Numérica continua | mg/dl |
| Alanina aminotransferasa | Numérica continua | u/l |
| Gamaglobulina Intravenosa | Dicotómica | Si/No |
| Dosis de gamaglobulina | Numérica continua | Si/No |
| 2da dosis de gamaglobulina | Dicotómica | Si/No |
| Aspirina | Dicotómica | Si/No |
| Esteroides | Dicotómica | Si/No |
| Días de fiebre posterior a gamaglobulina | Numérica continua | Días |
| Lesiones coronarias | Dicotómica | Si/No |

Anexo No. 3 Hoja de recolección de datos

| BCGITIS COMO UN MARCADOR CLINICO DE LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI EN NIÑOS MEXICANOS | | |
|---|---------|-------|
| 1. Número consecutivo | | |
| 2. Enfermedad de Kawasaki 1. Control 2. | | |
| 3. Registro | | |
| 4. Género | 0. Masc | 1 Fem |
| 5. Peso (kg) | | |
| 6. Talla (cm) | | |
| Datos de la Enfermedad de Kawasaki | | |
| 7. Lesiones orales | 0. No | 1. Si |
| 8. Cambios en extremidades | 0. No | 1. Si |
| 9. Exantema polimorfo diseminado | 0. No | 1. Si |
| 10. Inyección conjuntival bilateral sin exudado | 0. No | 1. Si |
| 11. Adenopatía cervicales | 0. No | 1. Si |
| 12. Fiebre | 0. No | 1. Si |
| 13. Aneurismas coronarios | 0. No | 1. Si |
| BCGitis | | |
| Kawasaki Incompleto | | |
| Kawasaki Atípico | | |
| Afección hepática | | |
| Afección cardiaca severa | | |
| Afección a sistema nervioso central | | |
| Hemoglobina | | |
| Hematocrito | | |
| Leucocitos | | |
| Plaquetas | | |
| Bandas | | |
| Velocidad de segmentación globular | | |
| Proteína C Reactiva | | |
| Albumina | | |
| Sodio | | |
| Bilirrubinas totales | | |
| Alanina aminotransferasa | | |
| Gammaglobulina Intravenosa | | |
| Dosis de gammaglobulina | | |
| 2da dosis de gammaglobulina | | |
| Aspirina | | |
| Esteroides | | |
| Días de fiebre posterior a gammaglobulina | | |