



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARIA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**PREVALENCIA DE LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS EN  
PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ANTECEDENTE DE  
ENFERMEDAD DE KAWASAKI EN EL INSTITUTO NACIONAL DE  
PEDIATRÍA**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL TITULO DE**

**ESPECIALISTA EN ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA  
PEDIÁTRICA**

**PRESENTA:**

**DRA. NATALIA VÉLEZ TIRADO**



**TUTOR:  
DR DAVID MENDOZA**

CIUDAD DE MEXICO.

2020



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.



## Índice

1. Antecedentes	4
2. Pregunta de investigación	7
3. Justificación	7
4. Objetivo general y específico	8
5. Materiales y métodos	8
6. Tamaño de la muestra	13
7. Análisis estadístico	13
8. Resultados	13
9. Discusión	17
10. Consideraciones éticas	19
11. Bibliografía	19

## 1. Antecedentes

La enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis de la infancia que genera compromiso sistémico y se asocia a aneurismas coronarios hasta en un 25% de los casos. Se caracteriza por ser autolimitada y afectar principalmente a niños menores de 5 años (1,2). Se ha descrito en todos los países del mundo, con una prevalencia de 243 por cada 100 000 niños menores de 5 años en Japón, en Estados Unidos entre 20-25 casos por cada 100 000 pacientes siendo mucho mayor en las islas de Hawái respecto la zona continental (1,3); y en Australia una tasa de 9,34 casos por cada 100 000 menores de 5 años (4) . En México, a pesar de no tener la prevalencia exacta, se cuenta con los datos de los principales hospitales de referencia; en el Hospital Infantil Federico Gómez atendieron 204 casos de EK desde el 2004 hasta el 2014 (5) y en el Instituto Nacional de Pediatría (INP) 315 casos desde 2011 hasta 2017.

La EK tiene una fase aguda que corresponde a los primeros 10 días de la enfermedad y se caracteriza por fiebre alta, exantema, enantema y conjuntivitis; seguido por una fase subaguda que tiene una duración de 10 a 20 días, en donde típicamente hay trombocitosis, descamación y resolución de la fiebre; y finalmente la fase de recuperación (1).

A pesar de no conocer su etiología, se sabe que la EK tiene una base genética, hecho que se respalda en el aumento de la susceptibilidad de niños japoneses e hijos de japoneses que viven en el exterior (1). Varios estudios han logrado demostrar que polimorfismos del gen *ITPKC* (inositol 1,4,5-trifosfato3-cinasa C) aumentan no solo el riesgo de EK si no también el riesgo de aneurismas coronarios en población japonesa y norteamericana. El *ITPKC* tiene funciones de regulación negativa en los linfocitos T mediante la vía del factor nuclear activado de células T (NFAT), sus polimorfismos contribuyen a hiperactividad inmunológica en este grupo de pacientes secundario a aumento de la activación de los linfocitos T y de la producción de interleucina 2 (6,7). Otros genes implicados en el aumento del riesgo de la enfermedad son el gen de la caspasa 3 (*CASP3*), *FCGR2A* y *KCNN* entre otros (6,8).

Jia et al. , encontró una regulación a la alta de los linfocitos ayudadores 17 (Th17), además de un aumento de factores de transcripción y mayores niveles de las citocinas IL-17, IL-6 e IL-23 en niños cursando con EK. Asociado a lo anterior encontraron una disminución de la expresión del factor de transcripción *Forkhead box P3* (FoxP3) con descenso en los niveles de linfocitos T reguladores en esta misma población (9). Por su parte Chen et al., encontró evidencia de aumento de la actividad del inflammasoma en pacientes con antecedente de EK resultando en mayores niveles de IL-1, implicando al sistema inmune innato en la fisiopatología de la enfermedad; lo anterior podría sugerir que este grupo de pacientes tiene un fenotipo proinflamatorio que podría aumentar el riesgo de la enfermedad (10).

Kawasaki et al., fue el primero en describir la presencia de eosinofilia en sangre periférica en pacientes con EK, posteriormente Terai et al., demostró la presencia de eosinófilos en las biopsias de microvasculatura coronaria de pacientes con lesiones cardiacas (11). Finalmente Kuo et al., mostró como los eosinófilos estaban aumentados en sangre periférica en EK antes del manejo con gamaglobulina endovenosa, pero más importante que eso demostró como en el grupo de pacientes con eosinofilia había un aumento importante de las citocinas IL-4 e IL-5 las dos pertenecientes al perfil inmunológico Th2, lo anterior es especialmente predominante durante la fase subaguda de la enfermedad (12).

Alrededor del mundo hay evidencia creciente de la asociación de EK y enfermedades alérgicas, esto podría explicarse por la disregulación inmunológica subyacente en este grupo de pacientes. En una cohorte de 1 187 757 pacientes Hassidim et al., encontró una relación estadísticamente significativa con asma [odds ratio (OR) 2,4; p= 0,048, intervalo de confianza (IC) 1.038-5.5] en niños con Kawasaki no complicado; por otra parte en los pacientes con enfermedad complicada por ectasias arteriales o aneurismas coronarios hubo una relación estadísticamente significativa con la atopía: asma (OR 3,49; p=0,003, IC 1.67-7.304), rinitis alérgica (OR 3,46; p<0,001; IC 1.92-6.22) y angioedema/urticaria (OR 16,48; p<0,001; IC 6.6-40.9) sugiriendo un aumento de la prevalencia de las enfermedad alérgicas

con la severidad de la EK (13). Por otra parte Webster et al., encontró que los niños con antecedente de EK habían sido admitidos al servicio de hospitalización al menos una vez por asma antes de los 10 años (OR =2,6 y un IC de 1.7-4.2) respecto a niños que nunca habían presentado la enfermedad (14).

Sobre la relación temporal de la EK y las enfermedades alérgicas la evidencia es variable. Un estudio realizado por Hwang et al., encontró que dos tercios de las enfermedades atópicas se desarrollaron después del episodio de vasculitis, encontrando una relación predominante con la dermatitis atópica (15,16). Por otra parte Wei et al., en una cohorte de 2748 pacientes en Taiwán, encontró que el diagnóstico de enfermedades alérgicas precedía en 21,7 meses la aparición de la EK, teniendo una mayor relación con rinitis alérgica OR 1,44 (IC 95%, 1,23-1,70), urticaria OR 1,82 (IC 95%, 1,54-2,14) y dermatitis atópica OR 1,22 (IC 95%, 1,06-1,39), además el riesgo de EK aumentaba con el número de enfermedades alérgicas concomitantes en el mismo paciente, teniendo riesgo de 1,61 (IC 95%, 1,43-1,82) al tener una sola enfermedad alérgica y aumentando a 1,71 (IC 95%, 1,48-1,98) en los niños con dos enfermedades alérgicas (17,18).

Algunos trabajos realizados en Japón han buscado establecer la relación de EK con los periodos de polinización de ciertas plantas, sin embargo los resultados han sido poco concluyentes y por ahora no hay evidencia que sugiera una relación causal entre la alergia al polen y el desarrollo de EK (19,20).

La literatura sobre la asociación entre enfermedades alérgicas y EK hasta ahora está creciendo. Es probable que compartan una alteración en la regulación de las vías Th1, Th2, Th17 y Treg, y que haya un componente genético subyacente. Sin embargo, no existen estudios en México ni en el resto de Latinoamérica que evalúen la prevalencia de enfermedades alérgicas en EK en nuestra población mestiza. Es fundamental empezar a aportar datos que caractericen nuestra población.

## **2. Pregunta de Investigación**

¿Cuáles son las principales enfermedades alérgicas en pacientes pediátricos que han presentado enfermedad de Kawasaki en el Instituto Nacional de Pediatría del 2007 al 2017?

La enfermedad de Kawasaki es una entidad frecuente en el INP, hasta la fecha varios estudios internacionales realizados de forma predominante en Asia y Japón sugieren la presencia de un mayor número de enfermedades alérgicas en la población que ha presentado EK. Conocer la prevalencia de enfermedades alérgicas en EK permitiría optimizar el seguimiento a largo plazo de estos pacientes, con especial atención en la prevención primaria y secundaria del asma, la rinitis alérgica, la urticaria y la dermatitis atópica. Hasta el momento no hay ningún estudio en Latinoamérica ni en México que explore esta relación, por lo tanto hay un vacío en el conocimiento que se podría explorar.

## **3. Justificación**

La relación entre la enfermedad de Kawasaki y las enfermedades alérgicas se ha demostrado en varios estudios, principalmente para poblaciones asiáticas. Incluso se ha sugerido la mayor prevalencia de enfermedades alérgicas en pacientes con EK complicada por ectasias arteriales o aneurismas de las coronarias. Esto implicaría que este grupo de pacientes requiere un seguimiento especial, ya que las enfermedades alérgicas a pesar de no ser mortales si tienen un gran impacto en la calidad de vida de los niños y sus familias. Hasta el momento no hay ningún estudio en México que explore la relación entre estas dos entidades clínicas.

## **4. Objetivos**

### **4.1. Objetivo general**

Determinar cuales son las principales enfermedades alérgicas en pacientes de 0 a 18 años que han presentado enfermedad de Kawasaki en los años 2007 al 2017 valorados por los servicios de Alergia, Inmunología y Cardiología pediátrica.

### **4.2. Objetivos específicos**

Comparar la prevalencia de enfermedades alérgicas en enfermedad de Kawasaki complicada con la no complicada.

## **5. Materiales y métodos**

### **5.1 Clasificación de la investigación**

Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, transversal.

### **5.2 Universo de estudio**

La población fueron pacientes entre 0 y 18 años, con expediente en el Instituto Nacional de Pediatría por antecedente de enfermedad de Kawasaki.

#### **5.2.1. Criterios de inclusión**

- Edad 0 a 18 años
- Cumplir criterios de Enfermedad de Kawasaki completo según la American Heart Association (AHA) 2017:

Presencia de más de 5 días de fiebre asociado a más de 4 de los siguientes criterios clínicos:

1. Enantema: eritema en labios, labios parteados, lengua en frambuesa y/o eritema de la mucosa oral y faríngea.
2. Conjuntivitis bilateral no purulenta.
3. Exantema: maculopapular, eritrodermia difusa o similar al eritema multiforme.
4. Eritema y edema de las manos y pies en la fase aguda o descamación periungueal en la fase subaguda.

- Cumplir con los criterios de Kawasaki incompleto según la AHA 2017:

Más de 5 días de fiebre con 2 o 3 criterios clínicos o más de 7 días de fiebre sin otra explicación asociado a proteína C reactiva mayor de 3 mg/dL y/o velocidad de sedimentación eritrocitaria mayor de 40 mm/h y más de 3 de los siguientes criterios:

1. Anemia para la edad.
2. Recuento de plaquetas mayor a 450 000 después del séptimo día de fiebre.
3. Albúmina menor de 3 g/dL.
4. Recuento de leucocitos totales mayor a 15 000/mm<sup>3</sup>.
5. Niveles elevados de alanino transferasa.
6. Leucocitos en orina mayores de 10 células por campo

Y

Presencia de ecocardiograma positivo: Z score para la arteria coronaria descendente anterior o la coronaria derecha mayor de 2,5; o más de 3 de los siguientes criterios: presencia de aneurisma coronario, disminución de la función ventricular izquierda, regurgitación mitral, derrame pericárdico o Z score para la arteria coronaria descendente anterior o la coronaria derecha entre 2 a 2,5.

## 5.2.2. Criterios de exclusión

Pacientes remitidos a otro hospital por problemas administrativos.

## 5.3. Tabla de variables

Variable	Tipo de variable	Escala de medida	Unidad de medida	Fuente de información	Definición conceptual
<b>Sexo</b>	Cualitativa	Nominal cualitativa	0. Femenino 1. Masculino	Expediente clínico	Condición orgánica que diferencia a los machos de las hembras
<b>Edad al diagnóstico de EK</b>	Cuantitativa	Continua	0-18 años	Expediente clínico	Tiempo transcurrido desde el nacimiento del individuo hasta el diagnóstico de EK
<b>Clasificación de EK</b>	Cualitativa	Nominal cualitativa	1. Enfermedad de Kawasaki completo 2. Enfermedad de Kawasaki incompleto	Expediente clínico	Clasificación de EK según criterios diagnósticos de AHA 2017
<b>EK complicada</b>	Cualitativa	Nominal	1. Si 2. No	Expediente clínico	Paciente que presenta Choque, aneurismas coronarios, síndrome hemofagocítico en el marco de EK
<b>Niveles de PCR</b>	Cuantitativa	Nominal	0-200 mg/dl	Expediente clínico	Cuantificación del reactante de fase aguda proteína C reactiva en mg/dl
<b>Niveles de VSG</b>	Cuantitativa	Nominal	0-200	Expediente clínico	Cuantificación del reactante de fase aguda velocidad de sedimentación globular
<b>Tratamiento EK</b>	Cualitativa	Nominal	1. GGIV 1 g y ASA 2. GGIV, ASA y esteroide 3. GGIV 2 dosis de 1 gr/kg, ASA	Expediente clínico	Esquema farmacológico que recibió el paciente para controlar la EK
<b>Edad de diagnóstico de enfermedad alérgica</b>	Cuantitativa	Nominal	0-18 años	Expediente clínico	Tiempo transcurrido desde el nacimiento del individuo hasta el diagnóstico de enfermedad alérgica en años
<b>Tipo de enfermedad alérgica</b>	Cualitativa	Nominal cualitativa	1. Asma 2. Rinitis alérgica 3. Dermatitis atópica 4. Urticaria alérgica 5. Conjuntivitis alérgica 6. Alergia alimentaria 7. Alergia a medicamentos	Expediente clínico	1. Asma: inflamación crónica de la vía aérea baja, con manifestaciones clínicas como tos seca en accesos, de predominio nocturno, disnea, incremento del esfuerzo respiratorio, asociada o no a dolor torácico y sibilancias. 2. Rinitis alérgica: inflamación de la mucosa nasal bilateral, que se manifiesta como rinorrea,

					<p>estornudos en salva, obstrucción nasal, prurito nasal e hipertrofia de cornetes.</p> <p>3. Dermatitis atópica: Inflamación crónica de la piel que se manifiesta con zonas de eccema, eritema, prurito y huellas de rascado</p> <p>4. Urticaria alérgica: reacción de hipersensibilidad caracterizada por habones y/o angioedema.</p> <p>5. Conjuntivitis alérgica: reacción de hipersensibilidad en conjuntivas de forma bilateral que se caracteriza por quemosis, eritema, prurito y lagrimeo.</p> <p>6. Alergia alimentaria: reacción de hipersensibilidad tras la ingesta de un alimento, que se manifiesta con dolor abdominal, cólico abdominal, náusea, vómito, sangrado intestinal, prurito o parestesias periorales.</p> <p>7. Alergia a medicamentos: reacción de hipersensibilidad secundaria a la ingesta de medicamentos que se caracteriza por cualquiera de las siguientes: urticaria, angioedema, sibilancias, tos, dificultad respiratoria, dolor abdominal, cólico abdominal, diarrea, hipotensión.</p>
<b>Atopia en familiares de primer grado</b>	Cualitativa	Nominal cualitativa	1. Si 2. No	Expediente clínico	Padre, madre o hermanos (se excluye hermanos adoptados) que padezcan o hayan padecido procesos alérgicos como asma, rinitis, conjuntivitis, dermatitis atópica o alergia alimentaria.
<b>Inmunoglobulina E sérica</b>	Cuantitativa	Numérica	UI/ml	Expediente clínico	Subtipo de inmunoglobulina que se relaciona con la presencia de alergia por reacción de hipersensibilidad tipo I.
<b>Eosinofilia en sangre periférica</b>	Cuantitativa	Numérica	Cel/ $\mu$ L	Expediente clínico	Número de eosinófilos absolutos medidos en el hemograma
<b>Patrón obstructivo en espirometría</b>	Cualitativa	Nominal cualitativa	1. Si 2. No	Expediente clínico	Relación entre la capacidad vital forzada y el volumen espiratorio máximo espirado en el primer segundo, se considera patrón obstructivo con una relación por debajo de 80%

<b>Severidad de la obstrucción a al flujo según VEF1</b>	Cualitativa	Nominal cualitativa	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Leve (VEF1 &gt;70%)</li> <li>2. Moderada (VEF1 60-69%)</li> <li>3. Moderadamente grave (VEF1 50-59%)</li> <li>4. Grave (VEF1 &lt;49%)</li> </ol>	Expediente clínico	Severidad de la disminución de la relación del la capacidad vital forzada y el volumen espiratorio máximo espirado en el primer segundo, denota gravedad de la enfermedad.
<b>Sensibilización a pruebas cutáneas</b>	Cualitativa	Nominal cualitativa	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Si</li> <li>2. No</li> </ol>	Expediente clínico	Prueba que permite identificar reacciones de hipersensibilidad tipo I mediadas por IgE por el método prick con extractos de alérgenos estandarizados o prick by prick en el caso de alimentos.
<b>Grupo de alérgenos a los cuales está sensibilizado</b>	Cualitativa	Nominal cualitativa	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Gramíneas</li> <li>2. Árboles</li> <li>3. Pastos</li> <li>4. Ácaros</li> <li>5. Hongos</li> <li>6. Cucaracha</li> <li>7. Animales</li> </ol>	Expediente clínico	Grupo de extractos estandarizados (uniformes y reproducibles) que se utilizan para realizar las pruebas cutáneas
<b>Prueba de reto oral a alimentos</b>	Cualitativa	Nominal cualitativa	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Positiva</li> <li>2. Negativa</li> </ol>	Expediente clínico	Ingesta de un alimento sospechoso de producir alergia alimentaria, bajo supervisión médica en la cual se documenta la presencia o ausencia de síntomas asociados.

## 6. Tamaño de la muestra

Por ser la enfermedad de Kawasaki una entidad por frecuente se incluyeron todos los paciente que cumplieron criterios completos o incompletos según AHA 2017 durante los años 2007 a 2017.

## 7. Análisis estadístico

Para el análisis univariado se calculó la frecuencia, medias y desviación estándar (DE) o intervalos de confianza del 95%, según el tipo de variable. Las variables cualitativas se compararon mediante una prueba  $\chi^2$ ; las variables cuantitativas se compararon mediante una prueba T de Student o prueba U de Mann Whitney según normalidad. Se calculó el *Odds ratio* para la presencia de enfermedad alérgica en el grupo con EK complicada y EK no complicada. Se consideraron como diferencias significativas los valores de P menores a 0,05. El análisis de los datos se realizó mediante el programa SPSS versión 25 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

## 8. Resultados

En total 509 pacientes con EK asistieron al INP entre 2007 y 2017. Se excluyeron 44 pacientes porque fueron remitidos a otros hospitales por trámites administrativos.

La edad media de presentación de la enfermedad fue de 3,2 años (rango de 0,2 a 16 años), siendo el 64,7% de sexo masculino. El 16,4% de pacientes con EK tuvo una presentación complicada, 20,9% presentación incompleta y 12,9% presentación atípica (Tabla 1).

La prevalencia de enfermedad alérgica en los pacientes con EK durante este período fue de 22,4% (104/464), siendo la más frecuente rinitis alérgica (13,3%), seguida por asma (8%), alergia a medicamentos (6,9%), alergia alimentaria (3,9%), dermatitis atópica (2,6%) y conjuntivitis alérgica (0,4%). No tuvimos pacientes con urticaria o angioedema.

**Tabla 1. Características de los pacientes**

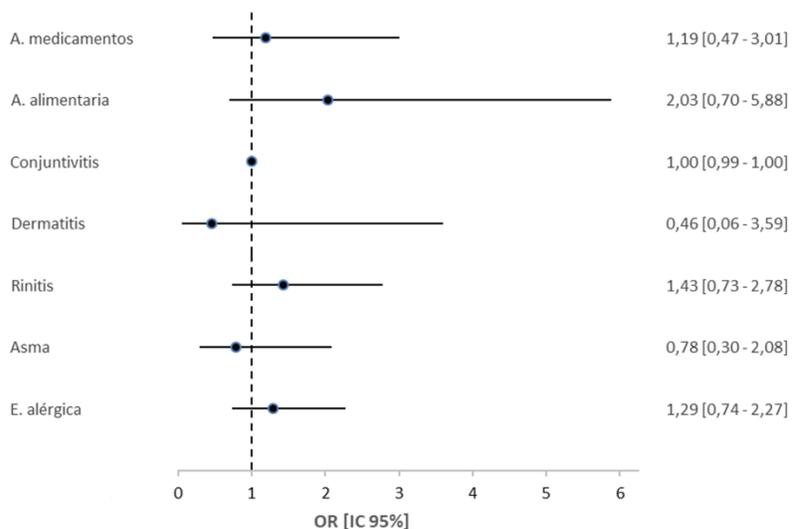
	<b>EK n=464</b>	<b>EK no complicada n=388</b>	<b>EK complicada n=76</b>	<b>P*</b>
Edad en años (sd)	3,2 (3,1)	3,2(2,9-3,5)	3,6(2,7-4,5)	NS
Sexo masculino n(%)	300 (64,70%)	249 (64,20%)	51 (67,1%)	NS
Tipo de Kawasaki				
Complicado	76 (16,4%)			
Incompleto	97 (20,9%)	83 (21,4%)	14 (18,4%)	NS
Atípico	60 (12,9%)	41 (10,6%)	19 (25,0%)	p<0,005
Enfermedad alérgica	104 (22,4%)	84 (21,6%)	20 (26,3%)	NS
Asma	37 (8,0%)	32 (8,2%)	5 (6,6%)	NS
Rinitis	62 (13,4%)	49 (12,6%)	13 (17,1%)	NS
Dermatitis atópica	12 (2,6%)	11 (2,8%)	1 (1,3%)	NS
Conjuntivitis alérgica	2 (0,4%)	2 (0,5%)	0 0	NS
Alergia alimentaria	18 (3,9%)	13 (3,4%)	5 (6,6%)	NS
Alergia a medicamentos	32 (6,9%)	26 (6,7%)	6 (7,9%)	NS
Leucocitos x10 <sup>3</sup> /mL	13,2 (13,1-14,2)	13,3 (12,7 - 13,8)	15,8 (14,3-17,4)	p<0,005
Eosinófilos x10 <sup>3</sup> /mL	0,37 (0,33-0,42)	0,36 (0,32-0,39)	0,47 (0,32 - 0,63)	NS
Plaquetas x10 <sup>3</sup> /mL	374,2 (256,2-392,3)	362,6 (344,5 - 380,7)	433,2 (374,1-492,3)	p<0,005
PCR (mg/L)	6,75 (5,98-7,49)	6,2 (5,4-7,0)	9,4 (7,4-11,6)	p<0,005
VSG (s)	38,5 (36,9-40,3)	37,9 (35,9-39,7)	42,2 (37,9-46,5)	p<0,005

\* Para la diferencia entre el grupo de pacientes con EK complicada y EK no complicada

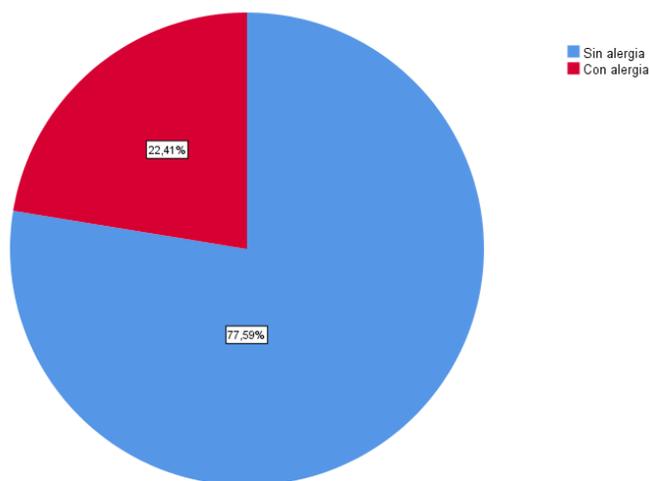
Al dividir el grupo en aquellos que tuvieron presentación complicada de EK y no complicada, no hubo diferencias significativas en edad ni sexo. La proporción de EK atípico fue mayor en el grupo de EK complicada con significancia estadística (25,0% frente a 10,6%; p<0,005). La prevalencia de enfermedad alérgica en pacientes con EK complicada (incluyendo rinitis, asma, alergia alimentaria y a medicamentos) fue mayor que en aquellos sin EK complicada, sin que fuera estadísticamente significativa (tabla1). La media de leucocitos, plaquetas, VSG y PCR en el grupo de EK complicada fue significativamente mayor que en EK no complicada con una p<0,005. Aunque la media de eosinófilos absolutos fue mayor en el grupo con EK complicada, no se encontró significancia estadística.

Realizamos una exploración de la asociación entre la presencia de enfermedad alérgica y EK complicada y no encontramos significancia estadística. Tampoco hubo una asociación significativa especificando el tipo de enfermedad alérgica (tabla 2).

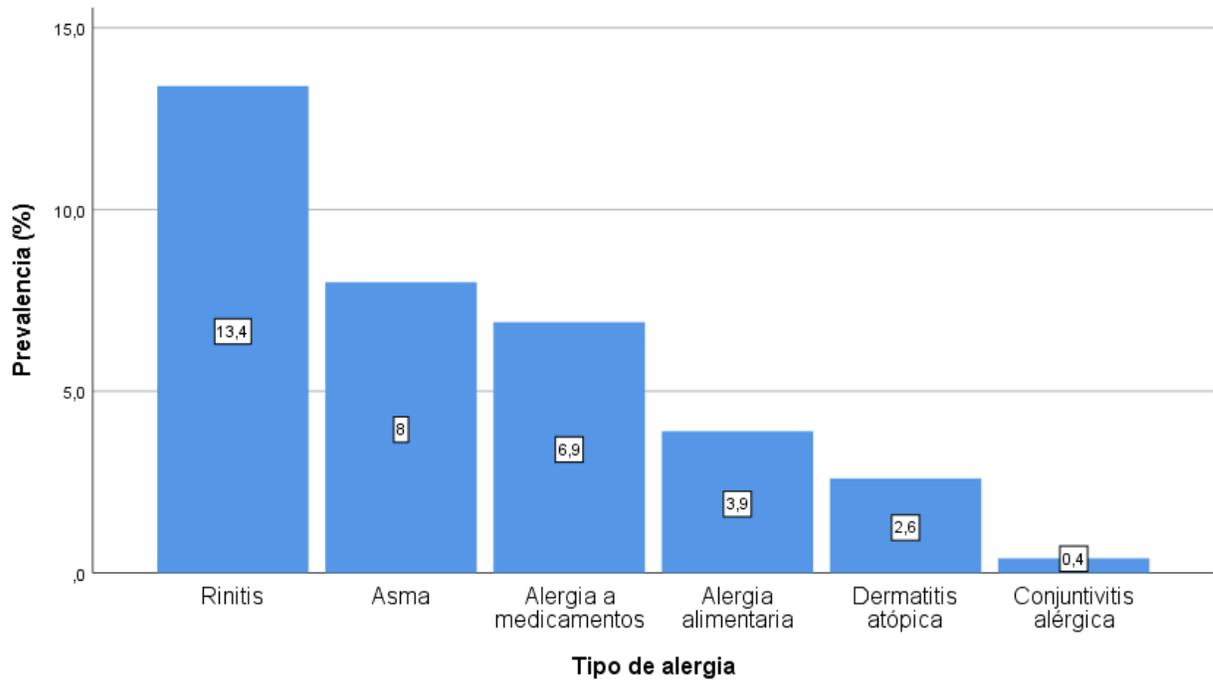
**Tabla 2**



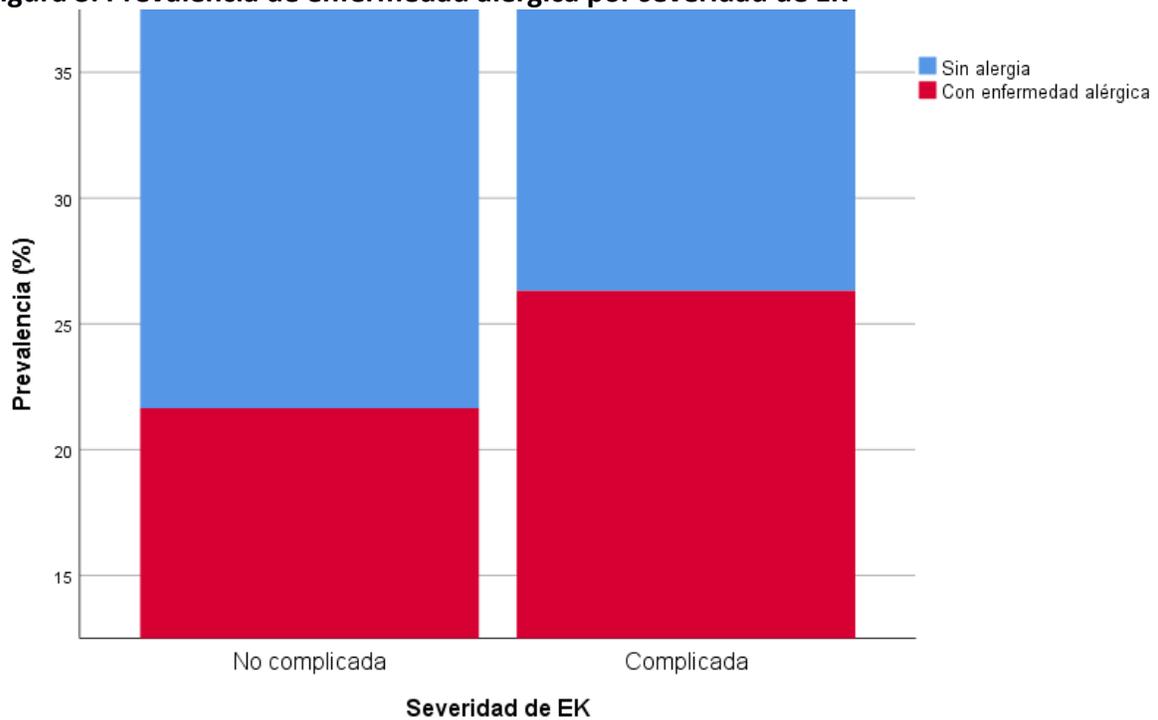
**Figura 1. Prevalencia de enfermedad alérgica en la cohorte de pacientes pediátricos con enfermedad de Kawasaki (n=464)**



**Figura 2. Prevalencia por tipo de enfermedad alérgica en la cohorte de pacientes pediátricos con enfermedad de Kawasaki (n=104)**



**Figura 3. Prevalencia de enfermedad alérgica por severidad de EK**



## 9. Discusión

En nuestro conocimiento, éste es el primer estudio que explora la prevalencia de las enfermedades alérgicas en pacientes latinoamericanos pediátricos con EK, así como su asociación con la severidad de EK.

La prevalencia de asma en nuestra cohorte de pacientes mexicanos con EK fue del 8%, lo cual es similar a la prevalencia reportada por el *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (por sus siglas en inglés, ISAAC) en escolares alrededor del mundo (9,4%), América Latina (11,2%) y México (de 2,2% a 12,5%) (21). También es similar a la prevalencia de asma en población mexicana según la Guía Mexicana de Asma(7%) (22), y a la encontrada en la región centro-occidente de México (6%) (23) y de Morelos, centro de México (11,9%) (24). De forma similar, las prevalencias de RA, DA y AA de nuestros pacientes con EK son parecidas a las descritas en población general latinoamericana y global(25)(26)(27). Lo anterior contrasta con la prevalencia de conjuntivitis alérgica de 0,4%, que está por debajo de lo reportado a nivel mundial, y podría estar asociado principalmente a subregistro en los expedientes clínicos (28). Encontramos una prevalencia de alergia a medicamentos de 6,9%, sin embargo los pacientes que se reportaron como alérgicos tuvieron en su gran mayoría reacciones cutáneas leves, ninguno fue valorado por el servicio de alergología ni fue abordado con pruebas cutáneas, moleculares o de reto a fármacos, por lo cual es probable que la verdadera prevalencia sea mucho menor.

Existen estudios que han explorado previamente la asociación de EK con enfermedades alérgicas. Tanto en población asiática como israelí se ha encontrado esta asociación y en un estudio poblacional en Taiwan, se determinó un incremento en el riesgo de EK dado el antecedente de alergia. Se ha mostrado cómo en la fase subaguda de la EK hay aumento de citocinas Th2 (IL-4, IL-5), lo cual podría explicar que un grupo de pacientes con susceptibilidad genética tenga posterior a la EK un viraje completo de la respuesta inmunológica, aumentando la probabilidad de desarrollar enfermedades alérgicas. Esta disregulación inmunológica Th1/Th2, al igual que la Th17/Treg reportada, podrían explicar

la asociación temporal entre EK y enfermedades alérgicas, además de factores inmunogenéticos y medioambientales (29–32). La metodología de nuestro estudio no permite comparar nuestras prevalencias de alergia en pacientes con EK con controles. Sin embargo, en nuestra búsqueda encontramos similitud con las prevalencias de enfermedades atópicas de población pediátrica general en México y el mundo. Es necesario realizar estudios poblacionales controlados para determinar si nuestra población latinoamericana tiene la asociación encontrada en asiáticos e israelitas.

Hassidim et al, exploró la asociación de alergia con severidad de EK. Encontró una fuerte asociación entre la presentación de EK complicada y presencia de asma (OR 3,49; IC 1.675-7,304), rinitis alérgica (OR 3,464; IC 1,928-6,222) y urticaria crónica/angioedema (OR 16.48; IC 6.634-40,9). Sin embargo, este hallazgo lo hicieron al comparar sus pacientes con controles que tuvieron una prevalencia de enfermedades alérgicas inferior a la de su población israelí y a la global. En nuestra cohorte se exploró la asociación de enfermedad alérgica con una presentación complicada de EK comparada con no complicada, sin encontrar hallazgos significativos. Ninguno de los OR para cada tipo de enfermedad alérgica fue significativo. Aun así, los intervalos de confianza en general tendieron a mostrar un riesgo mayor de EK complicada, lo cual podría estar expresando un subgrupo de pacientes que no estamos evaluando, o variables de confusión que no logramos controlar debido a que la información fue extraída de expedientes.

Nuestro estudio tiene varias limitaciones. No todos los pacientes con EK tuvieron un seguimiento a largo plazo; un porcentaje importante continuó el seguimiento por pediatría general en su centro de salud local una vez resuelta la enfermedad, lo cual hace posible que hayamos subestimado la magnitud de enfermedades alérgicas en estos niños. Por lo tanto para determinar la verdadera prevalencia de enfermedades alérgicas en EK y su asociación con EK complicada es necesario realizar un estudio prospectivo en el cual todos los pacientes tengan un seguimiento homogéneo en la consulta externa. De igual forma se

debe estandarizar la necesidad de abordaje de los pacientes con manifestaciones alérgicas por el grupo de alergología pediátrica.

## **10. Consideraciones éticas**

Debido a que es un estudio retrospectivo, observacional y descriptivo no se requirió la toma de consentimiento informado. La información fue tomada del expediente electrónico de cada paciente, se respetó la identidad de cada uno de los participantes en el estudio.

## **11. Bibliografía**

1. 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(17):e927–99.
2. Singh S, Jindal AK, Palaria RK. Diagnosis of Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis*. 2018 Jan;21(1):36–44.
3. Tomisaku K, Surjit S. Kawasaki disease – the journey over 50 years: 1967–2017. *Int J Rheum Dis*. 2017 Nov 8;21(1):7–9.
4. Saundankar J, Yim D, Itotoh B, Payne R, Maslin K, Jape G, et al. The epidemiology and clinical features of Kawasaki disease in Australia. *Pediatrics*. 2014;133(4):e1009-14.
5. García Rodríguez F, Flores Pineda Á de J, Villarreal Treviño AV, Salinas Encinas DR, Lara Herrera PB, Maldonado Velázquez M del R, et al. Enfermedad de Kawasaki en un hospital pediátrico en México. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2016;73(3):166–73.
6. Yoon KL. Update of genetic susceptibility in patients with Kawasaki disease. *Korean J Periatr*. 2015;58(3):84–8.
7. Dietz SM, van Stijn D, Burgner D, Levin M, Kuipers IM, Hutten BA, et al. Dissecting Kawasaki disease: a state-of-the-art review. *Eur J Pediatr*. 2017;176(8):995–1009.
8. Onouchi Y, Ozaki K, Buns JC, Shimizu C, Hamada H, Honda T, et al. Common variants in *CASP3* confer susceptibility to Kawasaki disease. *Hum Mol Genet*.

- 2010;19(14):2898–906.
9. Jia S, Li C, Wang G, Yang J, Zu Y. The T helper type 17/regulatory T cell imbalance in patients with acute Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol*. 2010;162(1):131–7.
  10. Chen KYH, Messina N, Germano S, Bonnici R, Freyne B, Cheung M, et al. Innate immune responses following Kawasaki disease and toxic shock syndrome. *PLoS One*. 2018;13(2):1–13.
  11. Terai M, Yasukawa K, Honda T, Jibiki T, Hirano K, Sato J, et al. Peripheral blood eosinophilia and eosinophil accumulation in coronary microvessels in acute Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21(8):777–80.
  12. Kuo HC, Wang CL, Liang C Di, Yu HR, Huang CF, Wang L, et al. Association of lower eosinophil-related T helper 2 (Th2) cytokines with coronary artery lesions in Kawasaki disease. *Pediatr Allergy Immunol*. 2009;20(3):266–72.
  13. Hassidim A, Merdler I, Chorin O, Merdler-Rabinowicz R, Dallal I, Perlman M, et al. Atopic predilection among Kawasaki disease patients: A cross-sectional study of 1,187,757 teenagers. *Int Arch Allergy Immunol*. 2016;170(2):92–6.
  14. Webster RJ, Carter KW, Warrington NM, Loh AM, Zaloumis S, Kuijpers TW, et al. Hospitalisation with infection, asthma and allergy in kawasaki disease patients and their families: Genealogical analysis using linked population data. *PLoS One*. 2011;6(11):1–7.
  15. Hwang CY, Hwang YY, Chen YJ, Chen CC, Lin MW, Chen TJ, et al. Atopic diathesis in patients with kawasaki disease. *J Pediatr*. 2013;163(3):811–5.
  16. Woon PY, Chang WC, Liang C-C, Hsu CH, Klahan S, Huang Y-H, et al. Increased Risk of Atopic Dermatitis in Preschool Children with Kawasaki Disease: A Population-Based Study in Taiwan. *Evidence-Based Complement Altern Med*. 2013;1–7.
  17. Wei C-C, Lin C-L, Kao C-H, Liao Y-H, Shen T-C, Tsai J-D, et al. Increased risk of Kawasaki disease in children with common allergic diseases. *Ann Epidemiol*. 2014;24(5):340–3.
  18. Rigante D, Tarantino G, Valentini P. Non-infectious makers of Kawasaki syndrome: tangible or elusive triggers? *Immunol Res*. 2016;64(1):51–4.

19. Awaya A, Nishimura C. A combination of cross correlation and trend analyses reveals that Kawasaki disease is a pollen-induced delayed-type hyper-sensitivity disease. *Int J Environ Res Public Health*. 2014;11(3):2628–41.
20. Awaya A, Sahashi N. The etiology of Kawasaki disease: Does intense release of pollen induce pollinosis in constitutionally allergic adults, while constitutionally allergic infants develop Kawasaki disease? *Biomed Pharmacother*. 2004;58(2):136–40.
21. Lai CKW, Beasley R, Crane J, Foliaki S, Shah J, Weiland S. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: Phase Three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax*. 2009 Jun;64(6):476–83.
22. Larenas-Linnemann D, Salas-Hernández J, Vázquez-García JC, Ortiz-Aldana FI, Fernández-Vega M, Del Río-Navarro BE, et al. Guía Mexicana del Asma: GUIMA 2017. *Rev Alerg México*. 2017 Apr;64:11.
23. Ramírez-Soto M, Bedolla-Barajas M, González-Mendoza T. Prevalence of asthma, allergic rhinitis and atopic dermatitis in school children of the Mexican Bajío region. *Rev Alerg Mex*. 2018;65(4):372–8.
24. Mancilla-Hernández E, González-Solórzano EVM, Medina-Ávalos MÁ, Barnica-Alvarado RH. Prevalence of asthma and its symptoms in schoolchildren from Cuernavaca, Morelos, Mexico. *Rev Alerg Mex*. 2016;63(4):351–7.
25. Mancilla-Hernández E, Medina-Ávalos MA, Barnica-Alvarado RH, Soto-Candia D, Guerrero-Venegas R, Zecua-Nájera Y. Prevalencia de rinitis alérgica en poblaciones de varios estados de México. *Rev Alerg México*. 2015;62(3):196–201.
26. Acker WW, Plasek JM, Blumenthal KG, Lai KH. Food allergy and gastrointestinal disease Prevalence of food allergies and intolerances documented in electronic health records. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(6):1587-1591.e1.
27. Odhiambo JA, Williams HC, Clayton TO, Robertson CF, Innes Asher M, Aït-Khaled N, et al. Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC Phase Three. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(6).
28. Aït-Khaled N, Pearce N, Anderson HR, Ellwood P, Montefort S, Shah J, et al. Global

map of the prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2009;64(1):123–48.

29. Jason J, Gregg L, Han A, Hu A, Inge KL, Eick A, et al. Immunoregulatory changes in Kawasaki disease. *Clin Immunol Immunopathol*. 1997;
30. Tsai FJ, Lee YC, Chang JS, Huang LM, Huang FY, Chiu NC, et al. Identification of novel susceptibility loci for Kawasaki disease in a han Chinese population by a genome-wide association study. *PLoS One*. 2011;
31. Burgner D, Davila S, Breunis WB, Ng SB, Li Y, Bonnard C, et al. A genome-wide association study identifies novel and functionally related susceptibility loci for Kawasaki disease. *PLoS Genet*. 2009;
32. Kim JJ, Hong YM, Sohn S, Jang GY, Ha KS, Yun SW, et al. A genome-wide association analysis reveals 1p31 and 2p13.3 as susceptibility loci for Kawasaki disease. *Hum Genet*. 2011