



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

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

Título: “Asociación de la vacuna de BCG con el desarrollo y
severidad de la Enfermedad de Kawasaki en pacientes del
Instituto Nacional de Pediatría”

TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
PEDIATRÍA

PRESENTA:

DRA. NORMA MONTSERRAT HERNÁNDEZ DÍAZ

TUTOR DE TESIS:

DR. MARCO ANTONIO YAMAZAKI NAKASHIMADA

ASESORES METODOLÓGICOS:

DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA
FIS. MAT. FERNANDO GALVÁN CASTILLO





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.

TÍTULO DE TESIS
ASOCIACIÓN DE LA VACUNA DE BCG CON EL DESARROLLO Y SEVERIDAD
DE LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI EN PACIENTES DEL INSTITUTO
NACIONAL DE PEDIATRÍA

DR. LUIS XOCHIHUA DIAZ
ENCARGADO DE DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA

DR. GABRIEL GUTIERREZ MORALES
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO

DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA

DR. MARCO ANTONIO YAMAZAKI NAKASHIMADA
MÉDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE INMUNOLOGÍA
TUTOR DE TESIS

DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA
ASESORA METODOLÓGICA

FISICO MATEMÁTICO FERNANDO GALVÁN CASTILLO
ASESOR METODOLÓGICO

Índice	Páginas
1. Marco teórico.....	4-13
2. Planteamiento del Problema	14
3. Justificación	15
4. Objetivo General y Específicos	15
5. Material y Métodos	15-30
6. Resultados	31-35
7. Discusión	36-37
8. Conclusión	37
9. Bibliografía	38-41
10. Anexos	42

MARCO TEÓRICO

1. ANTECEDENTES

1.1 Definición del problema de salud a tratar

La Enfermedad de Kawasaki es una vasculitis sistémica autolimitada, de origen desconocido, que ocurre principalmente en niños menores de 5 años. Es la enfermedad que más frecuentemente condiciona enfermedad cardíaca adquirida cuya mayor incidencia se ha observado en países asiáticos.(1)

Fue descrita por primera vez por el Dr. Tomisaku Kawasaki en 1967 en Japón, a partir de entonces ha sido descrita en el resto del mundo. En Japón se reportó una incidencia de 80 a 90 por cada 100,000 niños menores de 5 años, mientras que en Estados Unidos de América solo lo presentaron 10 de cada 100,000 niños.(6) En Corea, la incidencia anual es de 113.1 por cada 100,000 niños menores de 5 años. En México, así como en los países latinoamericanos, la incidencia de la enfermedad aún no se conoce con exactitud.(1)

1.2 Epidemiología y estadísticas:

La epidemiología reporta mayor prevalencia en personas asiáticas, principalmente japoneses y niños afrodescendientes. La mayoría de los casos, aproximadamente del 75-85% de los niños que lo presentan son menores de 5 años de edad, con una edad media de 1.5 al momento del diagnóstico y con una relación mayor en hombres de 1.5:1 en Estados Unidos.(15, 16,17)

Los factores de riesgo que se observaron fueron principalmente en ciertas razas y etnias, así como entre familias. Los niños en Asia e Islas del Pacífico presentaron mayor riesgo de presentar la enfermedad, seguidos por Afroamericanos, Hispanos y raza blanca, con un menor riesgo de incidencia. Por un lado, se ha observado que los niños japoneses, coreanos y taiwaneses presentan un mayor riesgo, así como en hermanos gemelos. Se ha advertido mayor riesgo entre grupos étnicos y miembros familiares. Esto último sugiere una predisposición genética como un factor de riesgo. Sin embargo, ningún marcador genético asociado puede representar >1% de la susceptibilidad de riesgo para presentar esta enfermedad.

También posibles genes en los que se codifican las citocinas, quimiocinas, metalopeptidasas de matriz, antígeno leucocitario humano y fragmento Fc de baja afinidad de la inmunoglobulina G, entre otros podrían ser considerados factores de riesgo.(14)

1.3 Fisiopatología

La etiología de la Enfermedad de Kawasaki sigue siendo desconocida, sin embargo, se han asociado factores fisiopatológicos como agentes infecciosos, factores ambientales, alteraciones inmunológicas y predisposición genética. Muchas características de esta enfermedad sugieren que la causa podría ser infecciosa, por la edad y la estación del año de presentación, así como ciclos epidémicos. Agentes infecciosos incluidas bacterias, toxinas de bacterias y virus se han asociado a Enfermedad de Kawasaki, sin embargo, continúa sin identificarse un agente causal.(15, 19)

La patogenia en la fase aguda se debe a una activación del sistema inmune innato que conduce a la activación elevada de neutrófilos y de vías de señalización de la interleucina 1, interleucina 6 y factor de necrosis tumoral (TNF). Durante la primera semana posterior al inicio de la fiebre se activan células proinflamatorias y células T reguladoras, las cuales sugieren una respuesta del sistema inmune adaptativo. Asimismo, durante dicha semana la respuesta inflamatoria conduce a una inflamación sistémica en todas las arterias de mediano calibre, así como múltiple órganos y tejidos.(15)

1.4 Diagnóstico clínico

La presentación clínica típica de la Enfermedad de Kawasaki es la presencia de fiebre generalmente mayor a 5 días, inyección conjuntival bilateral, exantema, edema en manos y pies, presencia de adenopatías cervicales, edema y eritema de labios y lengua.(2) De acuerdo con los criterios de 2017 para Enfermedad de Kawasaki según la Asociación Americana del Corazón (AHA) debe presentar:(15)

Fiebre \geq 5 días y \geq 4 de los siguientes datos clínicos:

- Cambios en la cavidad oral y labios, incluyendo eritema y fisuras de los labios, lengua en fresa, enrojecimiento difuso en la mucosa oral y faríngea.
- Conjuntivitis bulbar bilateral, no purulenta.
- Erupción polimorfa (maculopapular, eritema multiforme y eritrodermia difusa) en las extremidades, tronco o regiones perineales.
- Cambios en las extremidades (agudo: edema en manos y pies, eritema en palmas y plantas; subagudo: descamación en los dedos).
- Linfadenopatía cervical (generalmente unilateral, ≥ 1 nódulo linfático y >1.5 cm de diámetro).

Las recomendaciones que realiza la *Single Hub and Access Point for Pediatric Rheumatology in Europe* (SHARE) para la evaluación y diagnóstico de la Enfermedad de Kawasaki son las siguientes:(23)

- Se debe considerar el diagnóstico de esta enfermedad en cualquier niño que presente enfermedad exantemática febril y evidencia de presencia de inflamación, particularmente si persiste por más de 4 días.
- Es diagnóstico y se debe de iniciar tratamiento de forma inmediata si presenta alguno de los siguientes:
 - 5 o 6 de los criterios diagnósticos de la Enfermedad de Kawasaki antes del quinto día de inicio de la fiebre.
 - Si presenta aneurismas coronarios (Z-score ≥ 2.5) o dilatación coronaria (Z-score >2 pero <2.5).
 - Elevación persistente (≥ 5 días) de marcadores de inflamación y/o fiebre persistente, principalmente en niños pequeños que no tienen otra explicación.

En pacientes que se sospeche de Enfermedad de Kawasaki y que no hayan presentado aún criterios clínicos diagnóstico pero se encuentren con irritabilidad, presencia de un nuevo eritema y/o induración en el sitio de aplicación de la vacuna de BCG, se debe de tener alta sospecha de Enfermedad de Kawasaki.(23)

Los estudios de laboratorios que se deben de realizar y lo que se espera encontrar en estos pacientes son: (15, 16)

- Estudios de sangre completos, con presencia de leucocitosis o trombocitosis.
- Velocidad de sedimentación globular (VSG) o proteína C reactiva (PCR), con elevación de alguna o de ambas, las cuales, son indicadores de reactantes de fase aguda.
- Pruebas de función hepática, con presencia de transaminasas elevadas e hipoalbuminemia.
- Perfil de lípidos, con presencia de disminución de los niveles de lípidos en plasma.
- Examen general de orina, con presencia de piuria estéril.

De acuerdo con las recomendaciones de la Asociación Americana del Corazón (AHA) se debe de sospechar de Enfermedad de Kawasaki incompleto si presenta proteína C reactiva (PCR) \geq 3mg/dl y/o una velocidad de sedimentación globular (VSG) \geq 40 mm/hr. El diagnóstico se confirma si presenta cualquiera de los siguientes: (15)

- Ecocardiograma positivo (con presencia de cualquiera de los siguientes tres)
 - Z score \geq 2.5 de la rama de la arteria coronaria descendente anterior izquierda o la arteria coronaria derecha.
 - Si se observa por imagen la presencia de un aneurisma coronario.
 - La presencia de \geq 3 de los siguientes datos sugestivos: disminución de la función ventricular izquierda, regurgitación mitral, derrame pericárdico y Z score \geq 2.5 de la rama de la arteria coronaria descendente anterior izquierda o la arteria coronaria derecha.
- \geq 3 de los siguientes hallazgos de laboratorio:
 - Anemia para la edad
 - Plaquetas \geq 450,000 después del séptimo día de inicio de la fiebre
 - Albúmina \leq 3 g/dl
 - Elevación de la alanina transaminasa (ALT)
 - Conteo de glóbulos blancos \geq 15,000/mm³
 - Examen general de orina con presencia de \geq 10 leucocitos por campo

1.5 Diagnósticos diferenciales

Los diagnósticos diferenciales se deben de considerar ante la presencia de conjuntivitis exudativa, faringitis exudativa, erupciones vesiculobullosas o petequiales, esplenomegalia o úlceras orales. Por lo que se deben de descartar infecciones virales como enterovirus, virus de Epstein Barr, sarampión (principalmente en niños no vacunados), adenovirus y parvovirus; infecciones bacterianas como leptospirosis, linfadenitis cervical bacteriana, infecciones estafilocócicas y estreptocócicas como síndrome de piel escaldada, síndrome de choque tóxico o escarlatina (se debe sospechar en Enfermedad de Kawasaki cuando no mejoran después de 24-48hrs con esquema antibiótico), fiebre de las Montañas Rocosas; reacción de hipersensibilidad a algún medicamento, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, artritis idiopática juvenil, poliarteritis nodosa y enfermedad del suero.(15,17,18) En algunos casos, pacientes que presenten hipotensión, colapso cardiovascular, así como trombocitopenia y coagulopatía, lo primero que se debe de descartar es la presencia de sepsis bacteriana, pero si presenta hemocultivos negativos y continúa con fiebre persistente, se debe considerar la presencia de Enfermedad de Kawasaki.(15) También se ha observado que la acrodinia, la cual es una reacción de hipersensibilidad al mercurio, comparte datos clínicos con Enfermedad de Kawasaki, por lo que también se considera uno de los diagnósticos que se deben de descartar en estos pacientes.(19)

En un estudio retrospectivo que se realizó en el Occidente de Australia sobre las hospitalizaciones que tuvieron en el periodo de 1979-2009 de casos con Enfermedad de Kawasaki, el 84% de los pacientes presentaron los criterios clínicos clásicos. De 314 pacientes que tuvieron el diagnóstico definitivo, 287 se diagnosticaron solamente con los criterios principales (fiebre \geq 4 días y \geq 4 de los principales criterios clínicos) y solo 17 presentaron fiebre \geq 4 días, $<$ 4 de los principales criterios clínicos y hallazgos anormales en las arterias coronarias. El 9.6% presentaron una Enfermedad de Kawasaki incompleta/atípica (fiebre \geq 5 días y 3 de los principales hallazgos clínicos, sin presencia de anomalías ecocardiográficas y descartando otras etiologías).(20)

Antes de 1995 la Enfermedad de Kawasaki incompleta se había observado solo en 10-27% de los pacientes y posteriormente en el 20-45%, pero actualmente esta ha ido en aumento. En Japón se presenta con una baja prevalencia, del 16-20% a comparación con Francia que se presenta en el 34% y en Estados Unidos en un 36%. La incidencia de presentación de la Enfermedad de Kawasaki incompleta en pacientes menores de 6 meses de edad es del 35-76%.(12) Los pacientes que presentan Enfermedad de Kawasaki incompleta a esa edad se ha asociado con mayor riesgo de desarrollar anomalías coronarias, por lo que se puede asociar a un diagnóstico tardío en este tipo de presentación. Además, en esta variación de presentación otros factores de riesgo que se describieron que predispone a mayor riesgo cardiovascular son: género masculino, anemia normocrómica, elevación de la proteína C reactiva y elevación de la ALT.(21)

Ayusawa et al., refieren que el diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki incompleto se hace con la presencia de 4 signos principales y la presencia de un aneurisma coronario. Sin embargo, un comité de expertos en la AHA propuso que para considerar la presencia de una Enfermedad de Kawasaki incompleta debe presentar fiebre mayor o igual a 5 días asociada con dos o tres de los principales criterios según la AHA.(6) Dentro de los criterios diagnóstico se encuentra un rango de datos clínicos no específicos como irritabilidad, tos, diarrea, vómito, meningitis aséptica, dolor abdominal, artralgias, artritis, hipoalbuminemia, falla hepática, piuria estéril y la reacción de *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) en el sitio de aplicación.(7)

En 1970, Kawasaki describió a los primeros pacientes con presencia de eritema en el sitio de BCG. La BCGitis no está incluida en los criterios clásicos para el diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki según la AHA, sin embargo, se ha observado en el 30-50% de los pacientes con esta enfermedad. La prevalencia de la reacción en el sitio de BCG es mucho mayor que la presencia de linfadenopatía cervical en pacientes de 3 a 20 meses de edad con diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki completo.(7) Esta reacción con presencia de enrojecimiento se observó en 50% de los pacientes con Enfermedad de Kawasaki con una edad de

presentación menor a 12 meses. Por lo que la presencia de eritema o formación de costra en el sitio de aplicación de la vacuna de BCG, debe hacernos considerar en esta enfermedad como diagnóstico diferencial en un niño febril, aunque solo presente algunos o ninguno de los datos clínicos clásico de esta enfermedad.(13) Se observó que esta reactivación solo lo presentaba el 5% de los pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki incompleto. Sin embargo, varios reportes en Europa y Asia demostraron que podría ser un signo clínico de gran utilidad para el diagnóstico.(12) Kang et al., realizaron una revisión médica con 64 pacientes con Enfermedad de Kawasaki en un periodo de Enero de 2010 a Octubre de 2014. En esta se reportó que 20 de los pacientes eran menores de 1 año de edad y presentaban tasas elevadas de inflamación en el sitio de aplicación de BCG, por encima de la presencia de cambios en extremidades y linfadenopatías cervicales. Con estos resultados concluyeron que la BCGitis es un signo inicial que nos podría guiar para el diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki incompleto.(13)

En 1908, Albert Calmette y Camille Guérin empezaron a trabajar en una nueva cepa virulenta de *Mycobacterium Bovis*, la cual fue aislada de la mastitis tuberculosa de una vaca y en 1921 en Francia se aplicó por primera vez en un recién nacido. En México, la vacuna de BCG se introdujo por Fernando Ocaranza, director del Instituto Nacional de Higiene de la Cepa Danesa, como parte de la cartilla de vacunación al nacimiento.(3) Esta vacuna se recomendó debido a que brinda protección parcial contra tuberculosis activa, además se observó que tenía una gran eficiencia contra tuberculosis diseminada y meníngea en niños más que en la presentación pulmonar en adultos.(5) Esta vacuna establece inmunidad en aproximadamente 4 semanas, posteriormente genera una respuesta inmune sostenida durante 10 a 15 años, aunque en el sitio de inoculación de la vacuna sólo permanece durante 6 meses.(4) La vacuna de BCG induce inmunidad entrenada así como protección no específica contra infección a través de la reprogramación epigenética de las células innatas del sistema inmunológico, con duración del efecto de hasta un año.(5) La aplicación de la vacuna en Japón se realiza vía intradérmica a través de múltiples punciones,

en comparación con México y otros países en los cuales el sitio de aplicación es único, por lo que se ha observado diferente morfología en la cicatrización.(3)

Se ha observado que de acuerdo con el tipo de cepa de BCG esta va a influir en el tamaño y prevalencia de la cicatriz, así como en la activación de los diferentes niveles del sistema inmune. La vacuna percutánea Japonesa de BCG se observó que induce mayor frecuencias de Interferón-gamma BCG específico produciendo mayor estimulación en las células T CD4 y CD8, a comparación con la vacuna danesa de BCG.(3)

Se realizó una encuesta en Japón en donde se identificó la presencia de eritema en el sitio de aplicación de BCG en el 49.9% de los pacientes con Enfermedad de Kawasaki, con una particular prevalencia en niños entre 3 a 20 meses de edad en más del 70%. En México, de 399 pacientes solo 24.3% presentaron reacción en el sitio de aplicación, probablemente relacionado con diferencias étnicas o el tipo de vacuna de BCG aplicada en esa población.(5)

Los cambios en el sitio de aplicación de la vacuna y el inicio de los síntomas de la Enfermedad de Kawasaki ocurrían aproximadamente de 30 a 800 días posterior a la aplicación de la vacuna. Durante este periodo presentaban reacciones de hipersensibilidad retardada entre la inmunidad antiinfecciosa del huésped por la vacuna de BCG y secundario a los genes involucrados en el inicio de síntomas de la Enfermedad de Kawasaki, los cuales se observó que pueden inducir localmente en el sitio de aplicación de la vacuna. (8) También se ha visto que en pacientes con Enfermedad de Kawasaki recurrente tenían menor probabilidad de presentar enrojecimiento y formación de costra en el sitio de la aplicación de la vacuna, sin embargo, esto se vio afectado por las edades de distribución de Enfermedad de Kawasaki con cambios en el sitio de inoculación de BCG, los cuales estaban sesgados con los niños mayores de edad. En un estudio con un total de 53 pacientes que presentaron cambios en el sitio de aplicación de la vacuna, este signo se observó en una media de edad de 11.6 meses, en un rango de 3 a 23 meses.(22)

La reacción de la vacuna de BCG se presentó en 30-50% de los pacientes con Enfermedad de Kawasaki y se observó inicialmente en población japonesa como un signo temprano de la enfermedad.(3)

Chun et al utilizaron la BCG en el desarrollo de un modelo animal con Enfermedad de Kawasaki en ratones programados con un knockout del gen death-1, estos hallazgos sugieren la posible relación entre la BCG y la patogénesis de la Enfermedad de Kawasaki. En Japón se estudió y se identificó por primera vez la asociación del gen *ITPKC* con la Enfermedad de Kawasaki. En muchos estudios se ha demostrado que existe de forma elevada una gran frecuencia de este gen en poblaciones japonesas, europeas y taiwanesas. En un estudio en pacientes coreanos con Enfermedad de Kawasaki se identificaron polimorfismos en los genes *ITPKC* y *SLC11A1*. Estos polimorfismos se asociaron con el aumento en la producción de marcadores inflamatorios en la sangre periférica de los pacientes con Enfermedad de Kawasaki. Dentro de este estudio también se identificaron los SNPs asociados con la presencia de eritema en el sitio de aplicación de la vacuna de BCG, sin embargo, los efectos en este sitio variaron de acuerdo con la edad de presentación de esta enfermedad.(9) Se detectaron en el sitio de aplicación de la vacuna de BCG la presencia de niveles elevados de citocinas como Interleucina-1B (IL-1B) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa). La presencia de eritema y la formación de costra en el sitio de aplicación se tiene la teoría que se debe a una reacción cruzada de la micobacteria HSP65 y el homólogo humano HSP63. Se observó que las respuestas inmunes que más presentaron los pacientes con esta enfermedad fue la expresión de CD4, CD8, HSP65, el alelo C del gen ITPKC SNP rs28493229, deficiencia de IL-12 y aumentó de IgM, IgE e IgA.(10) Sireci et al., demostró que una fracción significativa de clonas de células T CD4 y CD8 en pacientes con Enfermedad de Kawasaki reconocieron los epítomos de la micobacteria en HSP65 y HSP63 humana (antígeno P1), lo que sugiere un posible papel patógeno de las células T específicas de HSP en Enfermedad de Kawasaki.

(4)

En un estudio de cohorte que se realizó en una población asiática en pacientes con Enfermedad de Kawasaki se demostró que la SNP estaba estrechamente relacionada con la reactivación de la cicatriz de BCG durante la fase aguda de la enfermedad, principalmente en pacientes menores de 20 meses. Además, se

confirmó que los genotipos GC + CC de los polimorfismos *ITPKC* rs28493229 contribuyen a la susceptibilidad de Enfermedad de Kawasaki, sin embargo, también se observó que la frecuencia del alelo C era mucho menor que la cohorte japonesa. En este estudio se observó que el alelo C de los polimorfismos *ITPKC* rs28493229 contribuyen a la susceptibilidad para desarrollar la Enfermedad de Kawasaki a través de la inducción de la función hiperinmune que reflejan en la reactivación de en el sitio de aplicación de la vacuna de BCG.(11)

Previamente cuando se estaba produciendo la vacuna de BCG, se retiraron las películas de la cepa *Mycobacterium bovis* BCG Tokyo 172 cultivada para generar bacterias húmedas, que posteriormente se trituraron y se cargaron en una solución de glutamato de sodio al 15%, seguido de un rebajado por liofilización. Posteriormente, las muestras de el liofilizado se mezclaron con solución salina fisiológica para realizar suspensiones de 80 mg/ml. Por último, cada suspensión se aplicó en el punto medio en la parte lateral superior del brazo; la vacuna se administró por vía intradérmica utilizando un dispositivo desechable con 9 agujas de acuerdo al método de multipuntura (18 cicatrices de agujas).(4)

La vacuna de BCG Tokyo-172 es actualmente utilizada en Japón, Taiwán y Corea del Sur, tres de los países con mayor incidencia de Enfermedad de Kawasaki. Se observó que de 15,524 japoneses con Enfermedad de Kawasaki que recibieron vacunas con la cepa Tokyo-172, 7745 (49.9%) presentaron eritema o formación de costra en el sitio de aplicación de la vacuna.(3)

Se observó que todos los niños que habían presentado BCGitis eran previamente sanos y los que presentaron una infección por BCG diseminada generalmente aparecía en pacientes con un sistema inmune deteriorado. En Japón, los niños generalmente reciben la vacuna antes del año, y la Enfermedad de Kawasaki ocurre en el 80% de los casos entre los 6 meses y los 4 años. Por lo que sugieren una posible asociación entre la edad de vacunación de la BCG y la presentación de BCGitis.

1.6 Tratamiento:

El tratamiento de la enfermedad aguda implica reducir la inflamación y el daño arterial, así como la prevención de la trombosis, hasta que se resuelva la inflamación sistémica aguda y se estabilicen las dimensiones lumenales de la arteria coronaria. Este debe de comenzar inmediatamente en pacientes con diagnóstico establecido o fuerte sospecha clínica de enfermedad de Kawasaki debido al bajo riesgo de efectos adversos asociados con la terapia con inmunoglobulina intravenosa (IVIG) y al alto riesgo de aneurismas de las arterias coronarias en pacientes que no reciben tratamiento.

2. Planteamiento del problema

La enfermedad de Kawasaki es una vasculitis sistémica, que afecta principalmente a la población pediátrica, a menores de 5 años. Se ha observado un aumento en la incidencia, ya que esta se a diagnosticado con mayor frecuencia. El diagnóstico de la Enfermedad de Kawasaki esta basado principalmente en las manifestaciones clínicas, ya que actualmente no se cuenta con algún estudio específico para realizar el diagnostico. Sin embargo, el cuadro clínico se individualiza en cada paciente de acuerdo con la edad y a los factores de riesgo que presente. Se ha estudiado que los países que cuentan con la vacuna de BCG en su programa de vacunación y que presentan BCGitis, podría ser un signo temprano para el diagnóstico y tratamiento oportuno, especialmente en los pacientes menores de 6 meses. La importancia de realizar un diagnostico oportuno es evitar la progresión de la enfermedad y el desarrollo de complicaciones de alto impacto en la población pediátrica. Actualmente, se asocio que dependiendo de la cepa de la vacuna de BCG que se aplicó en los pacientes con Enfermedad de Kawasaki presentan diferente reacción en el sitio de aplicación de BCG, así como en el cuadro clínico. Se observó que la vacuna que se aplica en Japón, uno de los países con mayores casos de Enfermedad de Kawasaki, la cepa Tokyo-172, es una de las cepas que actualmente se aplica en México. Por lo que es de interés reportar la severidad de la Enfermedad de Kawasaki en pacientes que se les ha aplicado la vacuna de BCG y la presencia de BCGitis como un signo temprano dentro del cuadro clínico.

3. Justificación

La incidencia de la presencia de BCGitis en pacientes con Enfermedad de Kawasaki ha ido en aumento. México es uno de los principales países debido a que tiene la vacuna de BCG dentro del esquema de vacunación y se ha visto que se utilizan las mismas cepas de la vacuna que en los países asiáticos. Hoy en día se han realizado pocos estudios sobre el tema de forma global debido a que los esquemas de vacunación en algunos países que estudian intensamente la enfermedad como Canadá y Estados Unidos no incluyen la BCG, por lo que no es un signo que pueda ser detectado y relacionado con la severidad de la enfermedad. Esta situación es de suma importancia debido a que en muchas ocasiones la BCGitis es el único signo clínico que presentan los pacientes y al no ser detectado oportunamente permite el agravamiento de los pacientes por no recibir el tratamiento en la fase inicial de la enfermedad. La presencia de eritema en el sitio de vacunación de BCG se considera un dato específico de la enfermedad.

4. Objetivo General: Estimar la frecuencia de severidad en aquellos que presentaron BCGitis con diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki, en la población pediátrica mexicana del Instituto Nacional de Pediatría.

4.1 Objetivos Específicos:

4.1.1.1 Estimar la frecuencia de pacientes de 0 meses a 18 años con Enfermedad de Kawasaki que presentaron BCGitis.

4.1.1.2 Estimar la frecuencia de pacientes de 0 meses a 18 años con Enfermedad de Kawasaki severa.

Se revisarán los expedientes de los pacientes con Enfermedad de Kawasaki.

5. Material y métodos:

5.1 Clasificación de la investigación

Es un estudio observacional, retrospectivo y analítico.

5.2 Universo de estudio

Expedientes de pacientes pediátricos atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría entre los años de 2009-2019 con diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki.

5.3 Los criterios de Inclusión para este estudio:

- Pacientes de 0 meses a 18 años
- Con diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki completo e incompleto
- Antecedente de vacunación de BCG
- Presencia de BCGitis

5.4 Criterios de Exclusión:

- Pacientes >18 años
- No presenten en el expediente los datos clínicos

5.5 Variables

Variable	Definición Conceptual	Tipo de variable	Medición de la variable
Edad	Es el tiempo de vida desde el nacimiento hasta la fecha actual. La importancia de ésta variable es que se asocia con la aparición de BCGitis con la edad de	Intervalo	1= Meses 2= Años

	aplicación de la vacuna.		
Sexo	Es acorde a los genitales externos del paciente. Esta variable es importante para determinar si este se asocia con la presentación severa de la enfermedad.	Nominal	1= Masculino 2= Femenino
Inicio de la fiebre	Es el aumento temporal de en la temperatura del cuerpo en respuesta a una enfermedad. Esta variable es importante para determinar la fase de la enfermedad.	Nominal	1= Horas 2= Días
BCGitis	Es la presencia de eritema e induración en el sitio de aplicación de la vacuna de BCG. Esta variable es	Nominal	1= Presente 2= Ausente

	importante para determinar si la presencia de esta se asocia a una presentación severa de la enfermedad.		
Hiperemia conjuntival	Se trata de una vasodilatación de los vasos sanguíneos oculares, de forma bilateral, sin presencia de exudado. Esta es una variable importante ya que se encuentra presente en el 90-95% de los casos.	Nominal	1= Presente 2= Ausente
Exantema	Es una erupción maculopapular difusa inespecífica, en tronco, abdomen y extremidades, que se acentúa en la región perianal, en donde puede presentar una	Nominal	1= Presente 2= Ausente

	<p>temprana descamación.</p> <p>Esta es una variable importante ya que este aparece en los primeros días de la enfermedad en conjunto con la fiebre.</p>		
Cambios orales	<p>Es la presencia en labios de eritema, fisuras descamación, grietas y sangrado espontáneo. La lengua se observa aframbuesada, con papilas prominentes y eritematosas.</p> <p>Esta variable es importante ya que es uno de los hallazgos principales en el cuadro clínico.</p>	Nominal	<p>1= Presente</p> <p>2= Ausente</p>
Linfadenopatía cervical	<p>Es la presencia de aumento de</p>	Nominal	<p>1= Presente</p> <p>2= Ausente</p>

	<p>volumen de un ganglio linfático, principalmente en región cervical anterior, de consistencia firme, no fluctuante, unilateral, >1.5cm. Es una variable importante ya que es característica del cuadro clínico, sin embargo, es la menos frecuente.</p>		
Cambios en las extremidades	<p>Es la presencia de edema y eritema en palmas y plantas. Es una variable importante ya que es un hallazgo común y característico para el diagnóstico de la enfermedad.</p>	Nominal	<p>1= Presente 2= Ausente</p>
Enfermedad de Kawasaki Incompleta	<p>Es la presencia de fiebre > 5 días inexplicable, con</p>	Nominal	<p>1= Presente 2= Ausente</p>

	al menos 2 de las características clínicas, con la presencia de compromiso coronario por ecocardiograma y alteraciones en los estudios de laboratorio.		
Enfermedad de Kawasaki Completa	Es la presencia de fiebre > 5 días y > 4 de las características clínicas principales. ES una variable importante para determinar si la severidad de la enfermedad de asocia a esta presentación.	Nominal	1= Presente 2= Ausente
Uso de una segunda dosis de Inmunoglobulina IV	Es una solución de anticuerpos humanos, que se administran de forma endovenosa. Esa es una variable importante ya que	Nominal	1= Si 2= No

	nos indicará si se encontraba en una presentación severa que no respondía al tratamiento.		
Aneurismas de la arteria coronaria	Son dilataciones segmentarias de las arterias coronarias con un Z score ≥ 2.5 . Estos pueden ser fusiformes o saculares. Es una variable importante ya que es una de las complicaciones más frecuentes y suelen aparecer a partir del 7º día.	Nominal	1= Presente 2= Ausente
Aneurismas gigantes de la arteria coronaria	Son dilataciones segmentarias de las arterias coronarias ≥ 8 mm. Es una variable importante ya que son lesiones más graves que quizás ameriten	Nominal	1= Presente 2= Ausente

	tratamiento más agresivo.		
Insuficiencia mitral	Es una valvulopatía que se produce por cierre defectuoso de la válvula mitral que genera una regurgitación de sangre desde el ventrículo izquierdo hacia la aurícula izquierda. Es una variable importante ya que es una complicación que nos indica progresión de la enfermedad.	Nominal	1= Presente 2= Ausente
Insuficiencia tricúspidea	Es una valvulopatía causada por incompetencia de la válvula tricúspide que promueve el movimiento del flujo sanguíneo procedente del	Nominal	1= Presente 2= Ausente

	<p>ventrículo derecho hacia la aurícula derecha durante la sístole. Es una variable importante ya que es una complicación que nos indica progresión de la enfermedad.</p>		
<p>Insuficiencia aórtica</p>	<p>Es una valvulopatía que se produce por el cierre defectuoso de la válvula aórtica, la cual genera regurgitación de sangre desde la aorta hacia el ventrículo izquierdo. Es una variable importante ya que es una complicación que nos indica progresión de la enfermedad.</p>	<p>Nominal</p>	<p>1= Presente 2= Ausente</p>

<p>Insuficiencia pulmonar</p>	<p>Es una valvulopatía causada por la incompetencia de la válvula pulmonar que desplaza el flujo sanguíneo de la arteria pulmonar al ventrículo derecho durante la diástole. Es una variable importante ya que es una complicación que nos indica progresión de la enfermedad.</p>	<p>Nominal</p>	<p>1= Presente 2= Ausente</p>
<p>Insuficiencia cardíaca</p>	<p>Es un síndrome de disfunción ventricular, la cual será determinada por la fracción de eyección. Es una variable importante ya que es una complicación que nos indica</p>	<p>Nominal</p>	<p>1= Presente 2= Ausente</p>

	progresión de la enfermedad.		
Derrame pericárdico	Es la acumulación de más de 50ml en el espacio pericárdico, en la cual la etiología puede ser diversa. Es una variable importante ya que es una de las complicaciones que nos indican severidad de la enfermedad e indicación de intervención inmediata.	Nominal	1= Presente 2= Ausente
Leucocitos	Es el aumento de células blancas, con predominio de las formas maduras e inmaduras de granulocitos. Esta es una variable importante que es característica de la fase aguda.	Nominal	1= > 15,000/mm ³ 2= >15,000/mm ³

<p>Plaquetas</p>	<p>Son células sanguíneas derivadas de la fragmentación de los megacariocitos. Son una variable importante ya que estas se le elevan entre la segunda semana y en las presentaciones severas no retornan a la normalidad entre la cuarta y octava semana.</p>	<p>Nominal</p>	<p>1= >450,000 2= <450,000</p>
<p>AST (IU/lt)</p>	<p>Es una enzima aminotransferasa, la cual se encuentra principalmente en el interior de las células hepáticas, que cuando presenta una lesión en el hígado esta se eleva. Esta es una variable importante ya que</p>	<p>Nominal</p>	<p>1= >48 2= <48</p>

	<p>nos ayudan al diagnóstico de la enfermedad porque se pueden llegar a elevar hasta dos veces su valor normal y estar asociados a la presentación severa de la enfermedad.</p>		
<p>ALT (IU/lt)</p>	<p>Es la enzima alanina aminotransferasa, se encuentra principalmente en el interior de las células hepáticas, que cuando presenta una lesión en el hígado esta se eleva. Esta variable es importante ya que nos ayudan al diagnóstico de la enfermedad porque se pueden llegar a elevar hasta dos veces</p>	<p>Nominal</p>	<p>1= >50 2= <50</p>

	su valor normal y estar asociados a la presentación severa de la enfermedad.		
Bilirrubina total (mg/dl)	Es una combinación de la bilirrubina directa e indirecta. Es una variable importante ya que la presencia de elevación de esta puede indicar la presencia de hemólisis.	Nominal	1= Elevada 2= No elevada
Bilirrubina directa (mg/dl)	Es la bilirrubina unida con el ácido glucurónico, la cual es hidrosoluble y se elimina por la orina. Está es una variable importante ya que nos puede indicar la presencia de alteraciones hepáticas.	Nominal	1= Elevada 2= No elevada
Bilirrubina indirecta (mg/dl)	Es la bilirrubina unida a la	Nominal	1= Elevada 2= No elevada

	albúmina, la cual es liposoluble. Está es una variable importante ya que nos puede indicar la presencia de alteraciones hepáticas.		
DHL (IU/lt)	Es una proteína que se encuentra en diversos tejidos del cuerpo. Esta es una variable importante ya que nos ayuda a verificar la presencia de daño tisular.	Nominal	1= Elevada 2= No elevada

5.6 Tamaño de la muestra

Se analizarán los expedientes de pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki completo e incompleto que estuvieron hospitalizados durante el periodo de Enero 2009 a Diciembre 2019 en el Instituto Nacional de Pediatría, se buscará un mínimo de 80 pacientes.

5.7 Análisis estadístico

Para describir las características clínicas y los datos de los pacientes se elaborará una base de datos en formato Excel con todas las variables previamente seleccionadas para el estudio y posteriormente se exportará al paquete estadístico

SPSS versión 21. Se utilizará la estadística descriptiva, resumiendo las variables cuantitativas con mediana, valor mínimo, máximo; con frecuencias y porcentajes para las variables cualitativa. Para comparar la severidad de los pacientes con Enfermedad de Kawasaki entre los que presentaban BCGitis y los que no, se utilizó chi cuadrada con una significancia $p < 0.05$. Se apoyará con gráficos para facilidad de comprensión y análisis de los resultados.

6. Resultados

Se estudió a un total de 361 pacientes, diagnosticados con la Enfermedad de Kawasaki durante los últimos diez años, del Instituto Nacional de Pediatría. De estos, se eliminaron tanto a los pacientes que se desconocía si se les había aplicado la vacuna de BCG, como los que fueron diagnosticados con Enfermedad de Kawasaki atípico. Se observó la presencia de BCGitis en 119 pacientes con Enfermedad de Kawasaki incompleto y 236 con Enfermedad de Kawasaki completa. La presencia de BCGitis se observó en su mayoría con Enfermedad de Kawasaki completa que incompleta hasta en un 64.3%. Los pacientes que se encontraban en el grupo con presencia de BCGitis eran menores de un año en comparación con los que no lo presentaron.

En la tabla 1 se estudió la relación de la edad del paciente con Enfermedad de Kawasaki y la presencia de BCGitis, en donde se observó que en menores de un año presentaron 65.7% de riesgo de presentar BCGitis, obteniéndose una P significativa $p < 0.05$.

			Presencia de BCGitis		Total
			Si presenta	No presenta	
Edad del paciente al diagnostico de Enfermedad de Kawasaki	Menores de un año	Recuento	46	24	70
		% dentro de Edad del paciente al diagnostico de Enfermedad de Kawasaki	65.7%	34.3%	100.0%
		% dentro de Presencia de BCGitis	40.4%	9.7%	19.4%
	Mayores de un año	Recuento	68	223	291
		% dentro de Edad del paciente al diagnostico de Enfermedad de Kawasaki	23.4%	76.6%	100.0%
		% dentro de Presencia de BCGitis	59.6%	90.3%	80.6%
Total	Recuento	114	247	361	
	% dentro de Edad del paciente al diagnostico de Enfermedad de Kawasaki	31.6%	68.4%	100.0%	
	% dentro de Presencia de BCGitis	100.0%	100.0%	100.0%	

En la tabla 1.2 se realizó una estimación de riesgo de los pacientes para presentar BCGitis obteniéndose un 6.2% de riesgo en menores de un año, presentando una RR de 2.8, obteniendo un riesgo dos veces mayor de presentar BCGitis.

	Valor	Intervalo de confianza de 95 %	
		Inferior	Superior
Razón de ventajas para Edad del paciente al diagnostico de Enfermedad de Kawasaki (Menores de un año / Mayores de un año)	6.286	3.579	11.040
Para cohorte Presencia de BCGitis = Si presenta	2.812	2.151	3.677
Para cohorte Presencia de BCGitis = No presenta	0.447	0.322	0.623
N de casos válidos	361		

Tabla 2. Sexo del paciente con presencia de BCGitis					
			Presencia de BCGitis		Total
			Si presenta	No presenta	
Sexo del paciente	Masculino	Recuento	72	167	239
		% dentro de Sexo del paciente	30.1%	69.9%	100.0%
		% dentro de Presencia de BCGitis	63.2%	67.6%	66.2%
	Femenino	Recuento	42	80	122
		% dentro de Sexo del paciente	34.4%	65.6%	100.0%
		% dentro de Presencia de BCGitis	36.8%	32.4%	33.8%
Total	Recuento	114	247	361	
	% dentro de Sexo del paciente	31.6%	68.4%	100.0%	
	% dentro de Presencia de BCGitis	100.0%	100.0%	100.0%	

En la tabla 2 se estudió la relación del sexo del paciente con la presencia de BCGitis presentándose hasta en un 63.2% mayor en hombres que en mujeres.

Las manifestaciones clínicas que más presentaron en el grupo de presencia de BCGitis fueron hiperemia conjuntival (90.4%), exantema (85.1%), cambios orales (87.7%) y cambios en las extremidades (73.7%). En el grupo sin presencia de BCGitis las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron hiperemia conjuntival (93.1%), exantema (75.3%), cambios orales (93.9%) y cambios en las extremidades (70.9%). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en las manifestaciones clínicas de ambos grupos.

Tabla 3. Manifestaciones clínicas en pacientes con EK

BCGitis (+)	Respuestas		Porcentaje de casos	BCGitis (-)	Respuestas		Porcentaje de casos
	N	Porcentaje			N	Porcentaje	
Hiperemia conjuntival	103	20.6%	90.4%	Hiperemia conjuntival	230	21.3%	93.1%
Exantema	97	19.4%	85.1%	Exantema	186	17.2%	75.3%
Cambios orales	100	20.0%	87.7%	Cambios orales	232	21.5%	93.9%
Linfadenopatía cervical	56	11.2%	49.1%	Linfadenopatía cervical	149	13.8%	60.3%
Cambios en las extremidades	84	16.8%	73.7%	Cambios en las extremidades	175	16.2%	70.9%
Aneurismas de arteria coronaria	11	2.2%	9.6%	Aneurismas de arteria coronaria	19	1.8%	7.7%
Aneurismas gigantes	2	0.4%	1.8%	Aneurismas gigantes	2	0.2%	0.8%
Insuficiencia mitral	8	1.6%	7.0%	Insuficiencia mitral	17	1.6%	6.9%
Insuficiencia tricúspidea	8	1.6%	7.0%	Insuficiencia tricúspidea	15	1.4%	6.1%
Derrame pericárdico	31	6.2%	27.2%	Derrame pericárdico	50	4.6%	20.2%
Total	500	100.0%	438.6%	Total	1079	100.0%	436.8%

a. Grupo de dicotomía tabulado en el valor 1.

Con respecto a los estudios de laboratorio, no se observó que los pacientes con BCGitis tuvieran una presentación más severa de Enfermedad de Kawasaki. Sin embargo, se observó la presencia de leucocitosis en un 39%, así como elevación de plaquetas hasta en un 29.5% en los pacientes que presentaron BCGitis.

Los reactantes de fase de aguda que se utilizaron en este estudio fueron PCR y VSG, ya que son con los recursos con los que cuenta el hospital.

En la Tabla 4 se observa que los estudios de laboratorio que más elevación significativa presentaron fueron la alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), deshidrogenasa láctica (DHL) y velocidad de sedimentación globular (VSG). Sin embargo, no se observó una diferencia estadísticamente significativa con respecto a los pacientes que presentaron BCGitis y los que no.

Tabla 4. Estudios de laboratorio en pacientes con EK

BCGitis (+)	Respuestas		Porcentaje de casos	BCGitis (-)	Respuestas		Porcentaje de casos
	N	Porcentaje			N	Porcentaje	
Leucocitos	44	12.9%	39.3%	Leucocitos	74	10.6%	32.3%
Plaquetas	33	9.6%	29.5%	Plaquetas	61	8.7%	26.6%
Alanina aminotransferasa (ALT)	44	12.9%	39.3%	Alanina aminotransferasa (ALT)	96	13.7%	41.9%
Aspartato aminotransferasa (AST)	44	12.9%	39.3%	Aspartato aminotransferasa (AST)	95	13.6%	41.5%
Bilirrubina total (BT)	15	4.4%	13.4%	Bilirrubina total (BT)	33	4.7%	14.4%
Bilirrubina directa (BD)	10	2.9%	8.9%	Bilirrubina directa (BD)	17	2.4%	7.4%
Bilirrubina indirecta (BI)	9	2.6%	8.0%	Bilirrubina indirecta (BI)	20	2.9%	8.7%
Deshidrogenasa láctica (DHL)	90	26.3%	80.4%	Deshidrogenasa láctica (DHL)	177	25.3%	77.3%
Velocidad de sedimentación globular (VSG)	53	15.5%	47.3%	Velocidad de sedimentación globular (VSG)	126	18.0%	55.0%
Total	342	100.0%	305.4%	Total	699	100.0%	305.2%

a. Grupo de dicotomía tabulado en el valor 1.

Se analizaron las complicaciones cardiovasculares en ambos grupos observándose que las complicaciones que presentaron con mayor frecuencia fueron derrame pericárdico, insuficiencia mitral y tricúspidea.

La presencia de aneurismas de arteria coronaria se observó hasta en un 92.3% en pacientes que no presentaron BCGitis, con una $p < 0.53$, la cual no fue significativa por lo que no se observó que tuvieran mayores complicaciones cardíacas si presentaban BCGitis en el cuadro clínico.

Tabla 5. Aneurismas de arteria coronaria en pacientes con EK

		Aneurismas de arteria coronaria			
		No presenta	Si presenta	Total	
Presencia de BCGitis	Si presenta	Recuento	103	11	114
		% dentro de Presencia de BCGitis	90.4%	9.6%	100.0%
		% dentro de Aneurismas	31.1%	36.7%	31.6%
	No presenta	Recuento	228	19	247
		% dentro de Presencia de	92.3%	7.7%	100.0%
		% dentro de Aneurismas de arteria coronaria	68.9%	63.3%	68.4%
Total	Recuento	331	30	361	
	% dentro de Presencia de BCGitis	91.7%	8.3%	100.0%	
	% dentro de Aneurismas de arteria coronaria	100.0%	100.0%	100.0%	

7. Discusión

En nuestro estudio se observó que la mayoría de los pacientes con Enfermedad de Kawasaki fueron del género masculino. Los pacientes menores de un año presentaron 65.7% de riesgo de presentar BCGitis, obteniendo una P significativa $p < 0.05$. Asimismo, los pacientes que presentaron BCGitis en el cuadro clínico fueron menores de un año presentando un riesgo dos veces mayor de presentar BCGitis.

Como ya se había observado en un estudio previamente realizado por Takayama et al. en donde 36% de los pacientes que desarrollaron BCGitis habían recibido 4-6 meses antes la vacuna de BCG.(7) Observándose en una alta prevalencia la presencia de costra en el sitio de aplicación de BCG en los pacientes que acudían al hospital en los primeros 4 días desde el inicio de la sintomatología. (22) En nuestro estudio, todos los pacientes acudieron días después del inicio de la sintomatología y no fueron descritas las características de la BCGitis.

Por otro lado, se observó la presencia de leucocitosis en los pacientes con Enfermedad de Kawasaki que presentaron BCGitis, lo que sugiere que presentan un mayor proceso inflamatorio que los que no lo presentan. Asimismo, en nuestro estudio destaca que los pacientes presentaron elevación de reactantes de fase aguda como PCR y VSG, sin embargo, no se asoció a la presencia de BCGitis.

También se busco demostrar la relación de los estudios de laboratorio con la presencia de BCGitis, ya que se han realizado estudios en los que se demostró que entre mayor es la extensión y la severidad de la BCGitis mayor es la severidad de la enfermedad, la cual se confirma en los estudios de laboratorio, con la presencia de neutrofilia, linfopenia, trombotosis y elevación de enzimas hepáticas.(25) Debido a que en la actualidad se ha demostrado que los pacientes con BCGitis presentan una relación en la severidad de la respuesta del sistema inmune tanto a nivel hepático como dérmico.(25) En nuestro estudio no se pudo demostrar esta relación ya que en los pacientes que analizamos no se describieron las características de la BCGitis. Asimismo, al analizar los estudios de laboratorio no se observó que los pacientes que presentaron BCGitis tuvieran una presentación más severa independiente de si la variedad era completa o incompleta.

La principal secuela en Enfermedad de Kawasaki es la presencia de anomalías en la arteria coronaria.(7) En nuestro estudio no se encontró asociación entre la BCGitis y la presencia de aneurismas en la arteria coronaria. Sin embargo, se analizaron otras complicaciones cardiovasculares, siendo las más frecuentes derrame pericárdico, insuficiencia mitral y tricuspídea; dos pacientes murieron por causa de choque cardiogénico y dos por infarto agudo al miocardio, los 4 pacientes recibieron una dosis de inmunoglobulina intravenosa y algunos incluso una segunda dosis. Dentro del estudio no se analizaron los niveles de troponinas ni el proBNP ya que son estudios de laboratorio con los que no cuenta nuestra institución, por lo que se realizaron de forma independiente y no fueron reportados en el expediente clínico.

8. Conclusiones

El diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki sigue siendo un reto ya que es una enfermedad que no tiene estudios específicos para su diagnóstico, por lo que el cuadro clínico y la exclusión de otras enfermedades febriles nos ayudan a llegar al diagnóstico.

Sin embargo, se ha observado que el cuadro clínico en la Enfermedad de Kawasaki varía dependiendo de la edad. Aunque hoy en día la BCGitis es un dato clínico frecuente en pacientes menores de un año, cabe destacar que la aplicación de la vacuna de BCG no se encuentra dentro del esquema de vacunación de la mayoría de países a nivel mundial. Pero para los países en los que se aplique la vacuna de BCG dentro de su esquema de vacunación podría ser de gran utilidad, ya que se ha observado que este signo aparece casi al mismo tiempo que la fiebre, lo que permitiría un diagnóstico y tratamiento oportuno.

Aunque no se observó que los pacientes que presentaron BCGitis tuvieran un cuadro clínico más severo, sí se observó que cursan con un mayor proceso inflamatorio que los que no lo presentan, pero es un tema que sigue en estudio ya que se ha observado que no todos los pacientes desencadenan la misma respuesta inflamatoria. Asimismo, en la actualidad, se han encontrado nuevos genes que podrían estar involucrados en la severidad del cuadro clínico.

9. Bibliografía

1. Garrido-García LM, Castillo-Moguel A, Vázquez-Rivera M, Cravioto P, Fernando G. Reaction of the BCG Scar in the Acute Phase of Kawasaki Disease in Mexican Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36(10):e237–41.
2. Abrams JY, Weintraub ES, Baggs JM, McCarthy NL, Schonberger LB, Lee GM, Klein NP, Belongia EA, Jackson ML, Naleway AL, Nordin JD, Hambidge SJ, Belay ED. Childhood vaccines and Kawasaki disease, Vaccine Safety Datalink, 1996-2006. *Vaccine*. 2015 Jan 3;33(2):382-7. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.10.044. Epub 2014 Nov 4. PMID: 25444786.
3. Gamez-Gonzalez LB, Hamada H, Llamas-Guillen BA, Ruiz-Fernandez M, Yamazaki-Nakashimada M. BCG and Kawasaki disease in Mexico and Japan. *Hum Vaccines Immunother* [Internet]. 2017;13(5):1091–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2016.1267083>
4. Araki T, Kodera A, Kitada K, Fujiwara M, Muraoka M, Abe Y, et al. Analysis of factors associated with development of Bacille Calmette–Guérin inoculation site change in patients with Kawasaki disease. *J Int Med Res*. 2018;46(4):1640–8.
5. Yamazaki-Nakashimada MA, Unzueta A, Berenise Gámez-González L, González-Saldaña N, Sorensen RU. BCG: a vaccine with multiple faces. *Hum Vaccines Immunother*. 2020.
6. Loh ACE, Kua PHJ, Tan ZL. Erythema and induration of the bacillus calmette-guérin site for diagnosing kawasaki disease. *Singapore Med J*. 2019;60(2):89–93.
7. Lai CC, Lee PC, Wang CC, Hwang BT, Meng CCL, Tsai MC. Reaction at the bacillus Calmette-Guérin inoculation site in patients with Kawasaki disease. *Pediatr Neonatol* [Internet]. 2013;54(1):43–8. Available from <http://dx.doi.org/10.1016/j.pedneo.2012.10.003>
8. Araki T, Kodera A, Kitada K, Fujiwara M, Muraoka M, Abe Y, et al. Analysis of factors associated with development of Bacille Calmette–Guérin inoculation site change in patients with Kawasaki disease. *J Int Med Res*. 2018;46(4):1640–8.

9. Kim KY, Bae YS, Ji W, Shin D, Kim HS, Kim DS. ITPKC and SLC11A1 gene polymorphisms and gene-gene interactions in Korean patients with Kawasaki disease. *Yonsei Med J.* 2018;59(1):119–27.
10. Rezai M, Shahmohammadi S. Erythema at BCG Inoculation Site in Kawasaki Disease Patients. *Mater Socio Medica.* 2014;26(4):256.
11. Lin MT, Wang JK, Yeh JI, Sun LC, Chen PL, Wu JF, et al. Clinical implication of the C allele of the ITPKC gene SNP rs28493229 in kawasaki disease: Association with disease susceptibility and BCG scar reactivation. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30(2):148–52.
12. Sittiwangkul R, Pongprot Y, Silvilairat S, Makonkaewkeyoon K. Clinical spectrum of incomplete kawasaki disease in thailand. *Paediatr Int Child Health.* 2013;33(3):176–80.
13. Lertamornkitti N, Wangjirapan A. A 3-month-old infant with atypical Kawasaki disease. *BMJ Case Rep.* 2018;2018:2–4.
14. Kim KY, Kim DS. Recent Advances in Kawasaki Disease. *Yonsei Med J.* 2016 Jan;57(1):15-21. doi: 10.3349/ymj.2016.57.1.15. PMID: 26632378; PMCID: PMC4696947.
15. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, Baker AL, Jackson MA, Takahashi M, Shah PB, Kobayashi T, Wu MH, Saji TT, Pahl E; American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation.* 2017 Apr 25;135(17):e927-e999. doi: 10.1161/CIR.0000000000000484. Epub 2017 Mar 29. Erratum in: *Circulation.* 2019 Jul 30;140(5):e181-e184. PMID: 28356445.
16. Harnden A, Takahashi M, Burgner D. Kawasaki disease. *BMJ.* 2009 May 5;338:b1514. doi: 10.1136/bmj.b1514. PMID: 19416993.

17. Saguil A, Fargo M, Grogan S. Diagnosis and management of kawasaki disease. *Am Fam Physician*. 2015 Mar 15;91(6):365-71. PMID: 25822554.
18. Cohen E, Sundel R. Kawasaki Disease at 50 Years. *JAMA Pediatr*. 2016 Nov 1;170(11):1093-1099. doi: 10.1001/jamapediatrics.2016.1446. PMID: 27668809.
19. Khodashenas E, Aelami M, Balali-Mood M. Mercury poisoning in two 13-year-old twin sisters. *J Res Med Sci*. 2015 Mar;20(3):308-11. PMID: 26109979; PMCID: PMC4468237.
20. Saundankar J, Yim D, Itotoh B, Payne R, Maslin K, Jape G, Ramsay J, Kothari D, Cheng A, Burgner D. The epidemiology and clinical features of Kawasaki disease in Australia. *Pediatrics*. 2014 Apr;133(4):e1009-14. doi: 10.1542/peds.2013-2936. Epub 2014 Mar 31. PMID: 24685950.
21. Novais C, Fortunato F, Bicho A, Preto L. Bacillus Calmette-Guérin reactivation as a sign of incomplete Kawasaki disease. *BMJ Case Rep*. 2016;2016:10–2.
22. Uehara R, Igarashi H, Yashiro M, Nakamura Y, Yanagawa H. Kawasaki disease patients with redness or crust formation at the bacille calmette-guérin inoculation site. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29(5):430–3.
23. de Graeff N, Groot N, Ozen S, Eleftheriou D, Avcin T, Bader-Meunier B, Dolezalova P, Feldman BM, Kone-Paut I, Lahdenne P, McCann L, Pilkington C, Ravelli A, van Royen-Kerkhof A, Uziel Y, Vastert B, Wulffraat N, Kamphuis S, Brogan P, Beresford MW. European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of Kawasaki disease - the SHARE initiative. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Apr 1;58(4):672-682. doi: 10.1093/rheumatology/key344. PMID: 30535127.
24. Yamada H, Ohta H, Hasegawa S, Azuma Y, Hasegawa M, Kadoya R, et al. Two infants with tuberculid associated with Kawasaki disease. *Hum Vaccines Immunother [Internet]*. 2016;12(11):2772–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2016.1208329>
25. Tseng HC, Ho JC, Guo MMH, Lo MH, Hsieh KS, Tsai WC, et al. Bull's eye dermatoscopy pattern at bacillus Calmette–Guérin inoculation site correlates

with systemic involvements in patients with Kawasaki disease. *J Dermatol.*
2016;43(9):1044–50.

10. Anexos

Cronograma de Actividades INP 2020

Actividades	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov
Búsqueda bibliográfica	X	X	X							
MARCO TEORICO Antecedentes Planteamiento del Problema		X	X	X	X					
Justificación, Objetivos (General y Específicos)					X	X				
MATERIAL Y METODOS										
Plan de análisis							X			
Recolección de la información								X	X	X
Procesamiento de la información									X	X
Análisis de la información									X	
Redacción del protocolo									X	
Presentación del protocolo										X