

# Estudio clínico-epidemiológico de Enfermedad de Kawasaki antes y durante la pandemia por COVID-19. IAHULA. 2010-2022

Serna Chavarro Dery Alexis<sup>1</sup>, Sierra Ramírez Lyna N<sup>2</sup>, Goyo Rivas José de Jesús<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Pediatra Puericultor. <sup>2</sup>Jefe del Departamento de Cardiología Pediátrica, IAHULA. <sup>3</sup>Jefe de la Unidad de Laboratorio de Investigación Pediátrica, Facultad de Medicina. Universidad de Los Andes. Mérida-Venezuela.

## RESUMEN

La Enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis sistémica de vasos medianos, que afecta preferentemente a niños menores de 5 años. En su etiología desconocida, se propone predisposición genética e interacción con agentes respiratorios virales, incluyendo el coronavirus estacional. Se ha informado un aumento notable en la incidencia de esta enfermedad en la pandemia COVID-19. El objetivo fue comparar las características clínico-epidemiológicas de la EK, antes y durante la pandemia COVID-19, en el IAHULA, Mérida, Venezuela (2010 - 2022). Se diseñó un estudio comparativo, de series de casos clínicos, una cohorte comprendió entre el 01/01/2010 y el 10/03/2020; y la otra del 11/03/2020 al 30/04/2022, se valoraron aspectos demográficos, clínicos, ecocardiográficos y tratamiento. Se analizó la distribución de frecuencias, medias, desviación estándar, pruebas Chi-cuadrado o *t* de Student. Encontramos un total de cuarenta y nueve pacientes (n=49, 100 %), veintitrés (n=23, 46,9 %) con EK completa predominaron durante pandemia (68,8 % vs 63,6 %, *p*=0,034), presentaron en mayor proporción conjuntivitis bulbar no exudativa, leucocitosis y elevación de la proteína C reactiva (PCR), el derrame pericárdico resaltó como hallazgo cardiovascular; todos tuvieron IgG SARS-CoV-2 positiva, al igual que 2 con prueba antigénica.

DOI: <https://doi.org/10.54868/BVI.2022.33.2.4>

ORCID: 0000-0002-1610-773X

Responsable: Dra. Dery Alexis Serna Chavarro.

Correo electrónico: deryka100@gmail.com;

Tel: +58-424-7104471.

Historia del artículo:

Recibido en su forma original: 17-11-2022. Aprobado con modificación: 23-12-2022. Publicado On-line: 11-02-2023.

La media de la edad fue de 3,2±3,1 años. Los menores de 5 años fueron los más afectados. Siete presentaron otros virus desencadenantes de la expresión de EK prepandemia. **Conclusión:** El SARS-CoV-2 pudo actuar como disparador del aumento de EK completa en pandemia; administrar precozmente inmunoglobulina, evaluar y el seguimiento cardiovascular respectivo son fundamentales.

**Palabras clave:** Enfermedad de Kawasaki; COVID-19; EK completa e incompleta; Hallazgos cardiovasculares; Clínica; Complicaciones.

## SUMMARY

Kawasaki disease (KD) is a systemic vasculitis of medium vessels, which preferentially affects children under 5 years of age. In its unknown etiology, genetic predisposition, and interaction with viral respiratory agents, including the seasonal coronavirus, are proposed. A marked increase in the incidence of this disease has been reported in the COVID-19 pandemic. The objective was to compare the clinical-epidemiological characteristics of KD, before and during the COVID-19 pandemic, at IAHULA, Mérida, Venezuela (2010 - 2022). A comparative study was designed, of series of clinical cases, a cohort between 01/01/2010 and 03/10/2020; and the other from 03/11/2020 to 04/30/2022, demographic, clinical, echocardiographic and treatment aspects were assessed. The distribution of frequencies, means, standard deviation, Chi-Square or Student's *t* tests were analyzed. We found a total of forty-nine patients (n=49, 100 %), twenty-three (n=23, 46.9 %) with complete KD predominated during the pandemic (68.8 % vs 63.6 %, *p*=0.034), they presented a higher proportion of non-exudative bulbar conjunctivitis, leukocytosis and elevated C-reactive protein (CRP), pericardial effusion stood out as a cardiovascular finding in 20 % of cases; all had positive SARS-CoV-2 IgG, as did 2 with antigenic testing. The mean age was 3.2±3.1 years. Children under 5

years of age were the most affected. Seven had other viruses that triggered pre-pandemic EK expression. **Conclusion:** SARS-CoV-2 could have acted as a trigger for the increase in complete KD in a pandemic; early administration of immunoglobulin, evaluation and respective cardiovascular follow-up are essential.

**Key words:** Kawasaki disease; COVID-19; Complete and incomplete KD; Cardiovascular findings; Clinic; Complications.

## INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis de vasos medianos, de etiología indeterminada, que suele afectar preferentemente a niños menores de 5 años<sup>1</sup>.

Varios agentes virales, incluido el coronavirus estacional, podrían actuar como desencadenantes de la enfermedad en niños genéticamente predispuestos<sup>2</sup>.

Japón tiene la más alta incidencia anual de la EK, con más de 300 por cada 100 000 niños menores de 5 años, en comparación con 25 por 100 000 niños en América del Norte<sup>2</sup>. América Latina no tiene estudios precisos de incidencia, aunque se estima en 3 por 100 000 niños<sup>3</sup>.

La EK presenta variación estacional, agrupamiento epidemiológico y un riesgo muy bajo de recurrencia. Se sugiere que los agentes infecciosos pueden ser el detonante principal de la enfermedad, aunque no se ha identificado ningún microorganismo específico único que la produzca. La hipótesis que los factores genéticos del huésped involucrados en la fisiopatología resultan en una fuerte activación del sistema inmune innato. La dilatación coronaria y los aneurismas son la principal complicación (26 % a 40 % si no se administra tratamiento, y se reduce entre 3 % a 6 % cuando se trata oportunamente con infusión de inmunoglobulina). La EK representa la principal causa de enfermedad cardíaca adquirida en los países desarrollados. Entre otras alteraciones, la pericarditis ocurre en el 18 % y la miocarditis en el 3 % de los casos, esta última lleva ocasionalmente a shock cardiogénico, durante la fase aguda de la enfermedad<sup>4</sup>; condición conocida como Síndrome de shock por EK. Además, otros pacientes cumplen criterios del síndrome de activación de macrófagos, siendo semejante a la linfocitosis hemofagocítica secundaria<sup>5</sup>.

El primer informe del síndrome respiratorio agudo severo coronavirus-2 (SARS-CoV-2, por sus siglas en inglés), provino de Wuhan, China, en noviembre de 2019. Luego se propagó rápidamente por todo el mundo<sup>1</sup>. La enfermedad

causada por este virus es denominada la COVID-19. Al comparar la afectación de esta entidad entre adultos y niños, estos últimos solían estar menos afectados y desarrollaban formas más leves. Sin embargo, hay algunos reportes de casos raros con resultados graves y fatales en pediatría asociados a la COVID-19<sup>4</sup>. En abril de 2020, se documentó un aumento de 30 veces en la incidencia de EK en Bérgamo, Italia, desde el inicio de la pandemia en referencia; teniéndose confirmación de la infección por SARS-CoV-2 tanto por serología como por reacción en cadena de la polimerasa con transcripción reversa (PCR-RT, por sus siglas en inglés)<sup>1</sup>.

Las primeras investigaciones sobre la asociación del SARS-CoV-2 con la EK provinieron de Estados Unidos, Inglaterra, Francia e Italia. En dichos estudios, se incluyeron casos con un compromiso de salud de carácter hiperinflamatorio y multiorgánico, que la Organización Mundial de la Salud (OMS) y los países europeos denominaron provisionalmente como “síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado temporalmente con la infección por SARS-CoV-2” (PIMS-TS, por sus siglas en inglés) y en Estados Unidos como “Síndrome inflamatorio multisistémico en niños” (MIS-C, por sus siglas en inglés)<sup>1,2</sup>. En vista que el MIS-C “imita” a la EK, se han utilizado varios términos para ilustrar esta relación tales como: síndrome similar a Kawasaki (KLS, por sus siglas en inglés), enfermedad de Kawasaki atípica, Enfermedad de Kawasaki incompleta, Síndrome hiperinflamatorio similar a Kawasaki inducido por SARS-CoV-2 (síndrome SCiKH, por sus siglas en inglés) y Kawa-COVID-19; entre otros. Ahora bien, el MIS-C y la EK difieren en varias características clínicas, observándose que las complicaciones gastrointestinales, el shock y la coagulopatía son más comunes en los pacientes con MIS-C, siendo inusuales en la EK clásica<sup>1</sup>.

Los casos graves de enfermedad por coronavirus, la EK y el MIS-C, comparten hallazgos: un curso clínico prolongado, compromiso de múltiples órganos y similares biomarcadores activados. Se postula que los agentes etiológicos de la EK y del MIS-C sean especies de la microbiota que actuarían a través de una patogénesis común, explicada no sólo por la presencia de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP, por sus siglas en inglés), sino también a los de las células huésped lesionadas o infectadas, por patrones moleculares asociados a daño (DAMP, por sus siglas en inglés) y sustancias intracelulares como proteínas y péptidos patógenos.

En dicho contexto, la dosis adecuada y temprana de corticosteroides y/o inmunoglobulina

intravenosa, pueden ayudar a reducir la morbilidad y la mortalidad relacionada con las formas graves de las enfermedades en referencia<sup>6</sup>.

Las hipótesis antes expuestas para explicar la relación fisiopatológica entre la COVID-19 y EK no cuentan con suficiente evidencia científica. Existen factores que sugieren que el SARS-CoV-2 puede desencadenar una vasculitis tipo Kawasaki en niños, así como evidencias que apoyan las hipótesis del origen autoinmune, inflamatorio agudo con predisposición genética (gen ITPKC, por sus siglas en inglés), o una asociación a la vacuna de BCG (bacilo de Calmette-Guérin)<sup>7,8</sup>.

La presente investigación tiene como propósito comparar la frecuencia y las características clínicas-epidemiológicas de la Enfermedad de Kawasaki antes y durante la pandemia COVID-19, en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA), Mérida, Venezuela, entre los años 2010 al 2022.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de serie de casos clínicos, del tipo comparativo, entre dos cohortes, para valorar aspectos clínicos, de laboratorio, ecocardiográficos y de tratamiento en niños y adolescentes menores de 16 años, con diagnóstico de EK, antes y durante la pandemia de la COVID-19. Así, una cohorte de estudio comprende casos de EK diagnosticados entre el primero de enero del año 2010 y el 10 de marzo del año 2020; y la otra cohorte del 11 de marzo de 2020 al 30 de abril de 2022.

La población de estudio estuvo constituida por todos los niños y adolescentes (0-16 años de edad), atendidos en el IAHULA, Mérida-Venezuela. Se consideraron como criterios de inclusión para ambas cohortes aquellos que reunían características de EK, completo e incompleto, según la Asociación Americana del Corazón del 2017<sup>7</sup>, la segunda cohorte debía tener prueba molecular o serológica al SARS-CoV-2. Se procedió a la búsqueda y revisión de historias clínicas de pacientes en el rango etario descrito, con diagnóstico de egreso de "Enfermedad de Kawasaki" (ICD-10 M303, según código internacional), "síndrome de Kawasaki", "trombosis coronaria", "COVID-19", "síndrome inflamatorio multisistémico", "miocarditis viral", que conllevaron a la sospecha de EK. De las cuales se extrajeron información demográfica, clínica, asistencial y evolución intrahospitalaria, se recolectaron en una base de datos diseñada para tal fin y llevados para su análisis en el programa SPSS®, versión 15.0.

**Sistema de variables:** La variable de "exposición" es la EK y sus variedades fenotípicas. Las "covariables" son de carácter demográfico (edad, sexo, procedencia, año y mes de presentación), clínico (diagnóstico de ingreso y comorbilidades; uso y tipo de antibiótico previo) y asistencial (estudios realizados, y tratamientos aplicados). Las "variables de resultado": tiempo de hospitalización, complicaciones de la enfermedad, recurrencia y mortalidad.

El estudio fue aprobado por el Comité de Bioética e investigación de la Institución. Se respetó la identidad de los pacientes y confidencialidad de los datos.

**Análisis estadístico:** Los resultados se presentaron en tablas de distribución de frecuencia, con cifras absolutas y relativas, para las variables cualitativas (sexo, procedencia, diagnóstico de ingreso, comorbilidades, uso y tipo de antibiótico previo, estudios realizados, y tratamientos aplicados). Mientras que las variables cuantitativas, se muestran en términos de media y desviación estándar (DE), si cumplen el criterio de normalidad. Se utilizaron tablas de contingencia, para comparar las características demográficas, clínicas, de laboratorio, ecocardiográficas y de tratamiento, de los pacientes admitidos con el diagnóstico de enfermedad de Kawasaki, antes y durante la pandemia de la COVID-19. Para el análisis comparativo, entre las características de los pacientes y sus resultados según el período de estudio y la variedad de EK; se aplicaron pruebas de contraste de hipótesis, tipo Chi-cuadrado, para las variables categóricas. Las variables continuas o numéricas como edad y días de hospitalización se estudiaron por su distribución. Si la distribución fue normal se analizaron con prueba t de Student o ANOVA de una vía; si la distribución no era normal, con estadística no paramétrica (U de Mann Whitney o Kruskal Wallis, según corresponda). El nivel de confianza utilizado fue del 95 %.

## RESULTADOS

En el período de estudio (2010-2022), se revisaron cuarenta y nueve (n= 49) historias clínicas con diagnóstico de egreso de EK. Veintitrés (n= 23; 46,9 %), cumplieron los criterios diagnósticos para EK completa y veintiséis (n= 26; 53,1 %) casos de EK incompleta. De acuerdo con la fecha de inicio de la pandemia de la COVID-19 (11 de marzo de 2020), se detectaron treinta y tres (n= 33; 67,3 %) niños con EK ocurrida antes y dieciséis (n= 16; 32,7 %) durante esta, respectivamente. En relación con la forma de presentación, en la etapa prepandemia

predominaron las formas incompletas y durante la misma, las completas (63,6 %; n=21 versus 68,8 %; n=11;  $p=0.034$ ) (Tabla 1).

Tabla 1. Enfermedad de Kawasaki antes y durante la pandemia de la COVID-19 según su presentación completa e incompleta

EK completa e incompleta	EK antes y durante la pandemia de la COVID-19						$p^*$
	Antes		Durante		Total		
	n	%	n	%	n	%	
Completa	12	36,4	11	68,8	23	46,9	0,034
Incompleta	21	63,6	5	31,2	26	53,1	
Total	33	100,0	16	100,0	49	100,0	

Fuente: Historias clínicas de IAHULA, Mérida-Venezuela y datos propios de la investigación (Serna-Chavarro, Goyo-Rivas, Sierra-Ramírez, 2022); \*Prueba Chi-cuadrado; EK: Enfermedad de Kawasaki.

El sexo masculino predominó (61,2 %; n= 30) en la totalidad de la muestra estudiada (Tabla 2).

Tabla 2. Distribución según el sexo de Enfermedad de Kawasaki antes o durante la pandemia de la COVID-19. IAHULA, Mérida-Venezuela, 2010-2022

Sexo	EK antes y durante pandemia de la COVID-19						$p^*$
	Antes		Durante		Total		
	n	%	n	%	n	%	
Masculino	22	66,7	8	50,0	30	61,2	0,208
Femenino	11	33,3	8	50,0	19	38,8	
Total	33	100,0	16	100,0	49	100,0	

Fuente: Historias clínicas de IAHULA, Mérida-Venezuela y datos propios de la investigación (Serna-Chavarro, Goyo-Rivas, Sierra-Ramírez, 2022); \*Prueba Chi-cuadrado; EK: Enfermedad de Kawasaki.

La media de la edad de los niños con EK, fue de  $3,2 \pm 3,1$  años (rango= 0,3-11 años). Los niños menores de 5 años representaron la mayoría de los casos (90,9 % antes de la pandemia y 81,2 % durante la pandemia,  $p = 0,650$ ) (Tabla 3).

Tabla 3. Frecuencia de Enfermedad de Kawasaki antes y durante la pandemia de la COVID-19 según grupos etarios. IAHULA. 2010-2022

Grupos etarios	EK antes y durante la pandemia de la COVID-19						$p^*$
	Antes		Durante		Total		
	n	%	n	%	n	%	
Lactantes menores	10	30,30	4	25,00	14	28,6	0,650
Lactantes mayores	10	30,30	3	18,75	13	26,5	
Pre-escolares	10	30,30	6	37,50	16	32,7	
Escolares	3	9,10	3	18,75	6	12,2	
Total	33	100,00	16	100,00	49	100,0	

Fuente: Historias clínicas de IAHULA, Mérida-Venezuela y datos propios de la investigación (Serna-Chavarro, Goyo-Rivas, Sierra-Ramírez, 2022); \* Prueba Chi-cuadrado; EK: Enfermedad de Kawasaki.

En relación con el mes de presentación de los pacientes con EK, antes de la pandemia de la COVID-19, los casos predominaron durante los meses de febrero y noviembre (18,2 %; n= 6 y 15,2 %; n= 5; respectivamente), versus en el mes de enero (56,2 %; n= 9), durante esta. La diferencia fue estadísticamente significativa ( $p= 0,009$ ) (Gráfico 1).

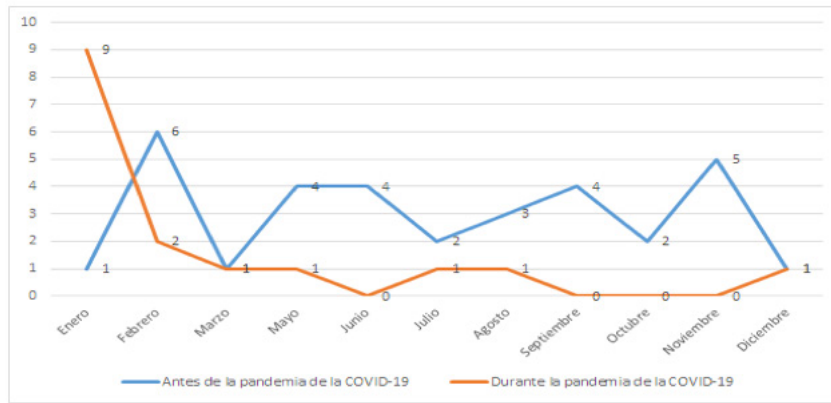


Gráfico 1. Distribución de Enfermedad de Kawasaki antes y durante la pandemia de la COVID-19 según mes de presentación en Historias clínicas de IAHULA, Mérida-Venezuela, 2010-2022. Fuente: Historias clínicas de IAHULA, Mérida-Venezuela y datos propios de la investigación (Serna-Chavarro, Goyo-Rivas, Sierra-Ramírez, 2022).

Entre los síntomas y signos típicos de la enfermedad para catalogarla como completa, se resalta el hallazgo individual de la conjuntivitis bilateral no exudativa bulbar. El 33,3 % (n= 11) de los niños diagnosticados antes de la pandemia de

la COVID-19 tuvieron conjuntivitis, en comparación con el 68,8 % (n= 11) de niños con diagnóstico durante esta. El resto de los síntomas y signos sugestivos no exhibieron asociación significativa (Tabla 4).

Tabla 4. Manifestaciones clínicas de EK antes y durante la pandemia de la COVID-19 en el IAHULA, Mérida-Venezuela, 2010-2022

	EK antes y durante la pandemia de la COVID-19		Antes		Durante		COVID-19 Total		p*
	n	%	n	%	n	%			
<b>Conjuntivitis bilateral no exudativa bulbar</b>									
Sí	11	33,3	11	68,8	22	44,9		0,021	
No	22	66,7	5	31,2	27	55,1			
Total	33	100,0	16	100,0	49	100,0			
<b>Cambios en la mucosa de los labios o cavidad oral</b>									
Sí	20	60,6	12	75,0	32	65,3		0,253	
No	13	39,4	4	25,0	17	34,7			
Total	33	100,0	16	100,0	49	100,0			
<b>Adenopatías latero-cervicales no supurativas</b>									
Sí	16	48,5	5	31,2	21	42,9		0,203	
No	17	51,5	11	68,8	28	57,1			
Total	33	100,0	16	100,0	49	100,0			
<b>Exantema polimórfico</b>									
Sí	29	87,9	16	100,0	45	91,8		0,193	
No	4	12,1	-	-	4	8,2			
Total	33	100,0	16	100,0	49	100,0			
<b>Cambios cutáneos en extremidades (manos y pies)</b>									
Sí	29	87,8	14	87,5	43	87,8		0,649	
No	4	12,2	2	12,5	6	12,2			
Total	33	100,0	16	100,0	49	100,0			

Fuente: Historias clínicas de IAHULA, Mérida-Venezuela y datos propios de la investigación (Serna-Chavarro, Goyo-Rivas, Sierra-Ramírez, 2022); \*Prueba Chi-cuadrado; EK: Enfermedad de Kawasaki.

La frecuencia de uso de antibióticos fue similar en ambos períodos (51,5 % antes y 56,3 %

durante) (Tabla 5).



Tabla 5. Administración de antibióticos antes y durante la pandemia de la COVID-19 en pacientes pediátricos con Enfermedad de Kawasaki. IAHULA, 2010-2022

Uso de antibiótico previo	EK antes y durante la pandemia de la COVID-19				Total		p*
	Antes		Durante		n	%	
	n	%	n	%	n	%	
Sí	17	51,5	9	56,3	26	53,1	0,498
No	16	48,5	7	43,7	23	46,9	
Total	33	100,0	16	100,0	49	100,0	

Fuente: Historias clínicas de IAHULA, Mérida-Venezuela y datos propios de la investigación (Serna-Chavarro, Goyo-Rivas, Sierra-Ramírez, 2022); \*Prueba Chi-cuadrado; EK: Enfermedad de Kawasaki.

El tipo de antibiótico más usado en los niños con EK diagnosticada antes fue la amoxicilina (29,4 %; n= 5) y durante predominó el uso de

azitromicina y amoxicilina, cada uno con un 22,2 % (n= 2) (Tabla 6).

Tabla 6. Tipo de antibiótico consumido en niños con Enfermedad de Kawasaki, antes y durante la pandemia de COVID-19. IAHULA, 2010-2022

Tipo de antibiótico previo consumido	EK antes y durante la pandemia de COVID-19				Total		p*
	Antes		Durante		n	%	
	n	%	n	%	n	%	
Azitromicina	2	11,8	2	22,2	4	15,4	0,216
Ampicilina-sulbactam	3	17,6	-	-	3	11,6	
Amoxicilina	5	29,4	2	22,2	7	27	
Cefalexina	2	11,8	-	-	2	7,7	
Cefixime	2	11,8	-	-	2	7,7	
TMS más amoxicilina/ácido clavulánico	-	-	1	11,1	1	3,8	
Amoxicilina/ácido clavulánico	-	-	1	11,1	1	3,8	
Azitromicina más amoxicilina	-	-	1	11,1	1	3,8	
Amoxicilina/ácido clavulánico más azitromicina más cefixime	-	-	1	11,1	1	3,8	
Otro	3	17,6	1	11,1	4	15,4	
Total	17		9,0		26,0	100,0	

Fuente: Historias clínicas de IAHULA, Mérida-Venezuela y datos propios de la investigación (Serna-Chavarro, Goyo-Rivas, Sierra-Ramírez, 2022); \*Prueba Chi-cuadrado; EK: Enfermedad de Kawasaki; TMS: trimetoprim-sulfametoxazol.

En los hallazgos de laboratorio de gran utilidad para definir el carácter incompleto de la EK, se encontraron dos asociaciones significativas. Antes de la pandemia, se observó leucocitosis en 30,3 % de los niños con EK y durante la misma fue el 62,5 % ( $p=0,031$ ). En relación con la proteína C reactiva, se reportó elevado pre y durante pandemia, en 15,1 % y 43,8 % ( $p=0,029$ ) de los casos evaluados, respectivamente.

Hubo un caso que egresó contra opinión médica y no se le pudo realizar estudio ecocardiográfico, ni administrarle tratamiento, por tanto, se modificó la muestra total a 48. En veinticinco (n= 25; 52,0 %) de los niños no hubo afectación cardiovascular, el aneurisma y la ectasia coronaria fue el hallazgo más caracterís-

tico en un 45.5 % antes de la pandemia; mientras que durante esta fue el derrame pericárdico en un 20 % de los casos (Tabla 7).

La mayoría de los casos fueron tratados con la combinación aspirina-inmunoglobulina, tanto antes y durante la pandemia de la COVID-19 (97,0 %; n= 32 y 80,0 %; n= 12; respectivamente). Un alto porcentaje durante la pandemia recibió corticoesteroides (20 %; n= 3). La diferencia fue estadísticamente significativa ( $p=0,034$ ) (Tabla 8).

Antes de la pandemia, un lactante de 4 meses de edad tuvo recurrencia de EK a los trece meses después del primer episodio. Asimismo, en dicho período (primera cohorte), se observaron infecciones virales concurrentes con serología Ig M positiva: uno con infección aguda por Dengue;

Tabla 7. Hallazgos ecocardiográficos en niños con EK antes y durante la pandemia de la COVID-19 en el IAHULA, Mérida-Venezuela, 2010-2022

Hallazgos ecocardiográficos	EK antes y durante la pandemia de COVID-19						p *	
	Antes		Durante		Total			
	n	%	n	%	n	%		
Derrame pericárdico	-	-	2	13,3	2	4,15	0,388	
Derrame pericárdico y ectasia coronaria	-	-	1	6,7	1	2,1		
Arritmias	-	-	1	6,7	1	2,1		
Ectasia coronaria derecha	4	12,2	2	13,3	6	12,5		
Ectasia coronaria izquierda	4	12,2	1	6,7	5	10,4		
Aneurisma de arteria coronaria derecha	1	3,0	-	-	1	2,1		
Aneurisma de arteria coronaria izquierda	1	3,0	-	-	1	2,1		
Aneurisma de arteria coronaria derecha e izquierda	1	3,0	-	-	1	2,1		
Aneurisma de arteria coronaria izquierda y ectasia de ambas coronarias	1	3,0	-	-	1	2,1		
Aneurisma de arterias coronarias derecha e izquierda, valvulitis, derrame pericárdico y trombo intraluminal	1	3,0	-	-	1	2,1		
Valvulitis mitral y aórtica, con ectasia coronaria derecha	2	6,1	-	-	2	4,15		
Otro	1	3,0	-	-	1	2,1		
Ninguno	17	51,5	8	53,3	25	52,0		
Total	33	100,0	15	100,0	48	100,0		

Fuente: Historias clínicas de IAHULA, Mérida-Venezuela y datos propios de la investigación (Serna-Chavarro, Goyo-Rivas, Sierra-Ramírez, 2022); \*Prueba Chi-cuadrado; EK: Enfermedad de Kawasaki.

Tabla 8. Tratamientos aplicados a pacientes con Enfermedad de Kawasaki, antes y durante la pandemia de la COVID-19. IAHULA, 2010-2022

Tratamientos aplicados	EK antes y durante la pandemia						p*
	Antes		Durante		Total		
	n	%	n	%	N	%	
Inmunoglobulina más aspirina	32	97,0	12	80,0	44	91,7	0,034
Inmunoglobulina más aspirina y esteroides	1	3,0	3	20,0	4	8,3	

Fuente: Historias clínicas de IAHULA, Mérida-Venezuela y datos propios de la investigación (Serna-Chavarro, Goyo-Rivas, Sierra-Ramírez, 2022); \*Prueba Chi-cuadrado; EK: Enfermedad de Kawasaki.

dos presentaron Citomegalovirus, tres con el virus Epstein-Barr y uno con Chikungunya.

La prueba antigénica de la COVID-19 realizada en seis (n= 6) casos mostró resultados positivos en dos (n= 2) casos. Se realizaron pruebas serológicas COVID-19 a los 16 pacientes en ese período, la IgM fue negativa en todos; la IgG, resultó positiva en los dieciséis (n= 16). La mediana del tiempo de hospitalización de todos los casos fue de 10,0 días, con una amplitud intercuartil entre 5,5 a 17 días. En toda la cohorte estudiada, no ocurrieron fallecimientos.

Se encontraron ocho casos de EK en menores de seis meses de edad, todos ocurrieron en la primera cohorte, sin tendencia estacional, la mayoría del sexo masculino (62,5 %; n= 5) y presentación incompleta (62,5 %; n= 5). Tres tuvieron conjuntivitis, cinco cambios en la mucosa de los labios y adenopatías respectivamente; siete

exantema polimórfico y cambios cutáneos en las extremidades, uno tuvo serología Ig M positiva para citomegalovirus. En el ecocardiograma cuatro niños presentaron ectasia coronaria, y uno aneurisma coronario. Un caso tuvo recurrencia de la EK.

## DISCUSIÓN

Observamos que la EK presentó una mayor frecuencia de casos, durante la pandemia COVID-19; además, tuvo un comportamiento diferente tanto clínico, paraclínico, cardiovascular y de tratamiento.

Antes de la pandemia predominaron las formas incompletas (63,6 %; n= 21), comparable con una cohorte prospectiva de 12 casos de niños con EK<sup>9</sup>, valorados entre enero de 2016 y abril de 2019, en el Hospital Agustín Zubillaga de Barquisimeto,

Venezuela quienes todos manifestaron esta presentación clínica.

En el primer período, nuestro estudio tiene 122,4 meses con treinta y tres (n= 33) casos y el segundo período de 25,6 meses con dieciséis (n=16) casos; la frecuencia mensual antes de la pandemia fue de 0,26 casos por mes, y durante 0,62 casos por mes, se encontró 2,4 veces mayor durante la pandemia COVID-19. Verdoni et al.<sup>5</sup>, describieron aumento de casos de EK durante la pandemia de la COVID-19 de 4,92 casos por mes versus 0,30 casos por mes antes de esta.

En la segunda cohorte de nuestro estudio predominaron las formas completas (68,8%) y tres casos (20 %) presentaron derrame pericárdico. Toubiana et al.<sup>2</sup>, reportaron veintiún niños con EK, entre el 27 de abril y el 11 de mayo de 2020, once (n= 11; 52 %) cumplían los criterios completos; hubo derrame pericárdico en diez (48 %) pacientes. Shimizu et al.<sup>10</sup>, estudiaron las características de esta enfermedad durante la pandemia de la COVID-19 en Japón; de 32 casos, sólo uno era incompleto.

McC Crindle et al.<sup>11</sup>, reportaron que el 76 % de los niños con EK tenían menos de cinco años, la media de la edad de nuestro estudio fue de 3,2 ± DE 3,1 años.

Encontramos una diferencia significativa en el patrón estacional de la EK, antes de la pandemia de la COVID-19, la mayoría de los casos sucedieron en los meses de febrero y noviembre (18,2 %; n= 6 y 15,2 %; n= 5; respectivamente), en tanto que durante esta, la mayor ocurrencia fue en el mes de enero (56,2 %; n= 9). En Venezuela, Paniz-Mondolfi et al.<sup>12</sup>, expusieron estudios observacionales de la superposición entre los brotes de EK y los picos estacionales de infecciones por arbovirus, sugieren el posible papel de dichos agentes patógenos, así las regiones con las tasas más altas de infecciones arbovirales, simultáneamente presentaron mayor incidencia de la enfermedad. González M et al.<sup>13</sup>, planteó que dicha enfermedad se presenta durante todo el año; aunque, los casos tienden a agruparse en temporadas frías entre el primer y el último trimestre del año, respectivamente, denotando variabilidad estacional probablemente relacionada con el predominio de diferentes agentes etiológicos.

El derrame pericárdico, arritmias, valvulitis mitral y aórtica; ectasia y aneurismas coronarios fueron los hallazgos cardiovasculares que encontramos. En la totalidad de la muestra 25 casos (52 %) no presentaron alteraciones ecocardiográficas, se destacó que en la primera cohorte se presentaron aneurismas coronarios y

en la segunda se observó derrame pericárdico. Verdoni et al.<sup>5</sup>, registraron ecocardiograma anormal en seis (60 %) de diez pacientes con EK durante la pandemia de la COVID-19, versus dos (10 %) de 19 pacientes antes de la misma que presentaron depresión de la función ventricular izquierda, insuficiencia de la válvula mitral y derrame pericárdico. Nabavizadeh et al.<sup>14</sup>, valoró la relación entre los hallazgos ecocardiográficos de la EK en 307 pacientes, 193 (62,9 %) no presentaban anomalías en la ecocardiografía, los cambios que reportaron fueron aneurismas y dilataciones coronarias e insuficiencia mitral trivial. Sabatino et al.<sup>15</sup>, estudiaron la función miocárdica en niños con EK, evidenciaron en 45 (45 %) dilatación de la arteria coronaria, 38 casos (84 %) aneurismas coronarios, de los cuales, 13 (34 %) eran aneurismas coronarios gigantes. Rodríguez-González et al.<sup>16</sup>, obtuvieron doce casos de insuficiencia mitral, catorce con derrame pleural y tres con aneurisma coronario.

Durante la pandemia observamos un alto porcentaje de niños con EK, quienes además de la combinación aspirina-inmunoglobulina, recibieron corticoesteroides (20 %; n= 3), siendo un hallazgo interesante, si se considera que la eficacia de los esteroides en el tratamiento inicial de la EK no está clara, y se informa evidencia contradictoria. La Asociación Americana del Corazón, considera el uso de los esteroides para pacientes de alto riesgo<sup>17</sup>.

Todos los pacientes de la segunda cohorte presentaron IgG positiva contra el analito del SARS-CoV-2. Ninguno fue positivo a la IgM; sugiriendo la presentación de la EK como respuesta postinfecciosa. Dos casos fueron positivos a la prueba antigénica del SARS-CoV-2, dichas pruebas se tomaron debido a síntomas respiratorios de menos de 5 días de evolución, quienes además presentaron Ig G reactiva contra el SARS-CoV-2, demostrando una probable reinfección. No se tomó prueba de PCR-RT por no disponibilidad de este recurso. Dichos resultados corresponde valorarlos y ser estudiados en el contexto de los métodos de diagnóstico convencionales de las pruebas indirectas de anticuerpos humanos específicas para el SARS-CoV-2, para detectar exposiciones activas y previas<sup>18</sup> y su relación con EK. Durante la pandemia de la COVID-19 en Venezuela, Plaza M et al.<sup>19</sup>, presentaron el caso de un paciente masculino de 8 años, quien manifestó fiebre, exantema maculopapular difuso, inyección conjuntival no supurativa bilateral y dolor abdominal de 5 días de evolución, con diagnóstico presuntivo de EK; la prueba



molecular y serológica para SARS-CoV-2 resultaron negativas, detectaron cuatro contactos epidemiológicos intradomiciliarios positivos.

Encontramos prescripción de antibióticos en un 51,5 % y 56,3 % en cada una de las cohortes respectivamente; Binder et al.<sup>20</sup> también destacaron el alto porcentaje de prescripción antibiótica lo que retardó el tiempo efectivo de aplicación de inmunoglobulina y probabilidad de aumento en la resistencia bacteriana. Araque et al.<sup>21</sup>, estudiaron 32 pacientes con EK, 21 (58,3 %) recibieron tratamiento antibiótico inicial por sospecha de infección bacteriana y destacaron que la piuria estéril se comportó como factor confuso para hacer diagnóstico de infección de vías urinarias.

Antes de la pandemia, encontramos siete infecciones con serología Ig M positiva concurrentes con la EK: uno caso con Dengue, uno con Chikungunya, dos con Citomegalovirus y tres con el virus Epstein-Barr. Mahajan et al.<sup>22</sup>, describieron la asociación entre diferentes infecciones tropicales desencadenantes de la EK, incluida Dengue con positividad para el antígeno NS1, además serología Ig M positiva para Chikungunya.

En nuestra investigación, observamos dos casos de valvulitis mitral; Printz B et al.<sup>23</sup> describieron la insuficiencia mitral como la lesión valvular más frecuente en un 25 % en EK; Gidding SS et al.<sup>24</sup> y Kato H et al.<sup>25</sup>, resaltaron que este daño puede ameritar a futuro reemplazo valvular.

Fue importante la afectación en los menores de 6 meses, quienes manifestaron enfermedad incompleta en un 62,5 % de los casos; con compromiso cardiovascular en todos, 4 pacientes con ectasia coronaria, uno con aneurisma coronario y otro con recurrencia; la literatura científica destaca en este grupo etario la presentación incompleta<sup>26</sup>, estos pueden cursar únicamente con síndrome febril prolongado<sup>27</sup> o asociarse a conjuntivitis no supurativa y cambios en mucosa oral, además, de tener mayor riesgo de afectación coronaria<sup>28,29</sup>.

La presente investigación, es descriptiva, del tipo comparativo con revisión retrospectiva y de una serie de casos clínicos, lo cual limita la posibilidad de establecer inferencias clínicas en otro tipo de poblaciones. Consideramos aporta datos valiosos de conocimiento del comportamiento de EK en un grupo etario venezolano cuyos hallazgos coinciden con el reporte de la literatura mundial. El IAHULA es el hospital tipo IV más importante del eje Centro-Occidental del país, instituto de referencia regional y nacional.

## CONCLUSIONES

La EK presentó mayor frecuencia de casos durante la pandemia COVID-19, predominó la presentación completa de la enfermedad; en estos pacientes evidenciaron mayor proporción de conjuntivitis bulbar no exudativa, leucocitosis superior y elevación en la PCR; en todos se encontró la serología Ig G positiva para SARS-CoV-2, el derrame pericárdico fue el hallazgo cardiovascular a resaltar. El aumento en los casos en pandemia conlleva a plantear como posible causa desencadenante en muchos pacientes al SARS-CoV-2.

El género masculino, los lactantes y preescolares fueron los principales afectados en la totalidad de los casos.

Hubo diferencia de la EK en relación con la presentación estacional. En el período prepandemia de la COVID-19 predominó durante los meses de febrero y noviembre, versus mayor ocurrencia de casos en enero durante esta.

En ambas cohortes más del 50 % de los casos con EK recibieron antibioticoterapia; la amoxicilina y la azitromicina fueron los más prescritos.

## RECOMENDACIONES

Recomendamos al personal médico conocer los criterios de EK completo e incompleto para aumentar el grado de sospecha de EK ante un síndrome febril sin causa aparente de más de 5 días de evolución.

Todo menor de 6 meses con síndrome febril prolongado debería realizarse ecocardiograma por el alto riesgo de padecer EK y tener compromiso de arterias coronarias.

El tratamiento de EK es la inmunoglobulina idealmente durante los primeros 10 días del diagnóstico de la enfermedad, no prescribirse antibióticos pues se aumenta el riesgo de resistencia bacteriana a los mismos y retarda el tiempo efectivo del manejo. La piuria estéril hace parte de las manifestaciones del EK y no debe ser factor distractor para la prescripción antibiótica.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## CONTRIBUCIONES DE AUTOR

Los autores concibieron, diseñaron y recolectaron los datos de este manuscrito, además lo redactaron, analizaron e interpretaron. Todos los autores revisaron y aprobaron la versión final.

## DECLARACIÓN DE DISPONIBILIDAD DE DATOS

Los datos que respaldan los hallazgos de este estudio están disponibles bajo petición razonable a los autores responsables o principales.

## REFERENCIAS

- Kabeerdoss J, Pilaian RK, Karkhele R, Kumar TS, Danda D, Singh S. Severe COVID-19, multisystem inflammatory syndrome in children, and Kawasaki disease: immunological mechanisms, clinical manifestations and management. *Rheumatol Int.* 2021;41(1):19-32. doi: 10.1007/s00296-020-04749-4
- Toubiana J, Poirault C, Corsia A, Bajolle F, Fourgeaud J, Angoulvant F, et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the COVID-19 pandemic in Paris, France: Prospective observational study. *BMJ.* 2020;369:m2094. doi: 10.1136/bmj.m2094
- Medina Carías R, Mejía Machado MP, Araujo L, Prado López LM. Enfermedad de Kawasaki. *Act Ped Hond.* 2018;8(2):819-828. doi: 10.5377/pediátrica.v8i2.7993
- Pouletty M, Borocco C, Ouldali N, Caseris M, Basmaci R, Lachaume N, et al. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 mimicking Kawasaki disease (Kawa-COVID-19): A multicentre cohort. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(8):999-1006. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217960
- Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: An observational cohort study. *Lancet.* 2020 Jun 6;395(10239):1771-1778. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31103-X
- Rhim JW, Kang JH, Lee KY. Etiological and pathophysiological enigmas of severe coronavirus disease 2019, multisystem inflammatory syndrome in children, and Kawasaki disease. *Clin Exp Pediatr.* 2022;65(4):153-166. doi: 10.3345/cep.2021.01270
- de Figueiredo Toledo BA, Silva dos Anjos I, Mansano JT, Días Escoura L, Cunha Duarte R, Reis Abdalla D. Kawasaki's disease as a consequence of SARS-CoV-2 infection: Physiopathological relationships and clinical manifestations. *Int J Med Rev Case Rep.* 2021;5(2):48-55. doi:10.5455/IJMRCR.kawasaki-disease-172-1608317692
- Mejía Arens C, Sandi Ovares N, Salazar Campos N. Actualización en enfermedad Kawasaki en población pediátrica. *Rev Méd Sinerg.* 2020;5(6):e389.
- González Mata AJ, Maitin González MJ, Carnevale Terán MM, Santana Rodríguez MI. Enfermedad de Kawasaki: presentación inusual con solo fiebre. Barquisimeto, Venezuela. Reporte breve. *Enf Infec Microbiol.* 2019;39(3):82-85.
- Shimizu S, Ayusawa M, Go H, Nakazaki K, Namiki H, Kasuga Y, et al. Characteristics of Kawasaki Disease patients during the COVID-19 pandemic in Japan: A single-center, observational study. *Children.* 2021;8(10):913. doi:10.3390/children8100913
- McCrinkle 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-e999. doi: 10.1161/cir.0000000000000484
- Paniz-Mondolfi AE, van den Akker T, Márquez-Colmenarez MC, Delgado-Noguera LA, Valderrama O, Sordillo EM. Kawasaki disease seasonality in Venezuela supports an arbovirus infection trigger. *J Med Virol.* 2020;92(12):2903-2910. doi:10.1002/jmv.26381
- González Mata AJ, Maitin C MJ, Galicia S JJ, Carnevale T MM, Santana R ML, Moukhallalele K, et al. Enfermedad de Kawasaki (232 casos) variabilidad estacional en Venezuela, 1985 a abril 2011. *BMP.* 2011;27(3-4):104-108.
- Nabavizadeh SH, Mehdizadegan N, Moeini M, Alyasin S, Esmaeilzadeh H, Askarisarvestani A. Assessing the association of Kawasaki Disease symptoms and echocardiographic findings. *Pediatr Cardiol.* 2022;43(4):816-820. doi:10.1007/s00246-021-02792-x
- Sabatino J, Borrelli N, Fraisse A, Herberg J, Karagadova E, Avesani M, et al. Abnormal myocardial work in children with Kawasaki disease. *Sci Rep.* 2021;11(1):7974. doi:10.1038/s41598-021-86933-5
- Rodríguez-González M, Castellano-Martínez A, Alonso-Ojembarrera A. Usefulness of age-adjusted N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide level as a diagnostic marker for incomplete Kawasaki disease in children. *Emergencias.* 2019;31(2):111-114.
- Hendriks G, Chandran S. Kawasaki Disease: Management Challenges during COVID-19 Pandemic with an Upsurge in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Rheumato.* 2022;2(2):34-45. doi:10.3390/rheumato2020005
- Liu G, Rusling JF. COVID-19 antibody tests and their limitations. *ACS Sens.* 2021;6(3):593-612. doi: 10.1021/acssensors.0c02621
- Plaza M S, Álvarez P J, Sáenz A M, Rosas G M. Enfermedad de Kawasaki en paciente pediátrico en el contexto de la pandemia por COVID-19. *Dermatol Venez.* 2020;58(1):45-49.
- Binder E, Griesmaier E, Giner T, Sailer-Höck M, Brunner J. Kawasaki disease in children and adolescents: Clinical data of Kawasaki patients in a western region (Tyrol) of Austria from 2003- 2012. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2014;12(2):37. doi:10.1186/1546-0096-12-37
- Araque P, Aya-Porto A, Rodríguez Y, Bustos D, Robayo M, Hector Hernández H, et al. Caracterización de la Enfermedad de Kawasaki en niños entre 3 meses y 15 años en 2 instituciones de salud en Bogotá. *Infectio.* 2022;26(1):19-23. doi:10.22354/in.v26i1.989
- Mahajan A, Yadav S, Maheshwari A, Mahto D, Divya K, Ackshaya R, et al. Profile of Children with Kawasaki Disease Associated with Tropical Infections. *Indian J Pediatr.* 2022;89(8):759-764. doi:10.1007/s12098-021-03953-9
- Printz BF, Sleeper LA, Newburger JW, Minich LL, Bradley T, Cohen MS, et al. Noncoronary cardiac abnormalities are associated with coronary artery dilation and with laboratory inflammatory markers in acute Kawasaki disease. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(1):86-92. doi: 10.1016/j.jacc.2010.08.619
- Gidding SS, Shulman ST, Ilbawi M, Crussi F, Duffy CE. Mucocutaneous lymph node syndrome (Kawasaki disease): delayed aortic and mitral insufficiency secondary to active valvulitis. *J Am Coll Cardiol.* 1986;7:894-897. doi:10.1016/s0735-1097(86)80354-0
- Kato H, Sugimura T, Akagi T, Sato N, Hashino K, Maeno Y, et al. Long-term consequences of Kawasaki disease: a 10- to 21-year follow-up study of 594 patients. *Circulation.* 1996;94(6):1379-1385. doi:10.1161/01.cir.94.6.1379

26. Minich LL, Sleeper LA, Atz AM, McCrindle BW, Lu M, Colan SD, et al. Delayed diagnosis of Kawasaki disease: What are the risk factors? *Pediatrics*. 2007;120(6):e1434-e1440. doi: 10.1542/peds.2007-0815
27. Singh S, Agarwal S, Bhattad S, Gupta A, Suri D, Rawat A, et al. Kawasaki disease in infants below 6 months: A clinical conundrum? *Int J Rheum Dis*. 2016;19(9):924-928. doi: 10.1111/1756-185X.12854
28. Yellen ES, Gauvreau K, Takahashi M, Burns JC, Shulman S, Baker AL, et al. Performance of 2004 American Heart Association recommendations for treatment of Kawasaki disease. *Pediatrics*. 2010;125(2):e234-e241. doi: 10.1542/peds.2009-0606
29. Heuclin T, Dubos F, Hue V, Godart F, Francart C, Vincent P, et al. Increased detection rate of Kawasaki disease using new diagnostic algorithm, including early use of echocardiography. *J Pediatr*. 2009;155:695-699.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2009.04.058