

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas
www.evidenciasenpediatria.es

Artículos Valorados Críticamente

El uso de antibióticos se asocia a un mayor riesgo de enfermedad de Kawasaki

Blanco Rodríguez C¹, Ochoa Sangrador C²

¹CS Sanchinarro. Madrid. España.

²Servicio de Pediatría. Complejo Asistencial de Zamora. Zamora. España.

Correspondencia: Carolina Blanco: c_blanco50@hotmail.com

Palabras clave en español: antibióticos; enfermedad de Kawasaki; microbiota intestinal.

Palabras clave en inglés: antibiotics; Kawasaki disease; gut microbiota.

Fecha de recepción: 2 de octubre de 2024 • **Fecha de aceptación:** 16 de octubre de 2024

Fecha de publicación del artículo: 30 de octubre de 2024

Evid Pediatr. 2024;20:44.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Blanco Rodríguez C, Ochoa Sangrador C. El uso de antibióticos se asocia a un mayor riesgo de enfermedad de Kawasaki. Evid Pediatr. 2024;20:44.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2024;20:44>.

©2005-24 • ISSN: 1885-7388

El uso de antibióticos se asocia a un mayor riesgo de enfermedad de Kawasaki

Blanco Rodríguez C¹, Ochoa Sangrador C²

¹CS Sanchinarro. Madrid. España.

²Servicio de Pediatría. Complejo Asistencial de Zamora. Zamora. España.

Correspondencia: Carolina Blanco: c_blanco50@hotmail.com

Artículo original: Kim TH, Shin JS, Kim SY, Kim J. Association of Previous Antibiotics Use and Kawasaki Disease: A Cohort Study of 106,908 Patients. *Pediatr Infect Dis J.* 2024;43(7):643-50.

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: existe una asociación entre el uso de antibióticos y el desarrollo de enfermedad de Kawasaki durante los 12 meses siguientes.

Comentario de los revisores: el uso de antibióticos se asocia a un discreto mayor riesgo de enfermedad de Kawasaki. La población estudiada, con alta incidencia de enfermedad y alta exposición a antibióticos, podría cuestionar la validez externa y su aplicabilidad a otros grupos de población. Estos hallazgos refuerzan la necesidad de seguir investigando para identificar los mecanismos subyacentes de la enfermedad de Kawasaki, hasta hoy desconocidos.

Palabras clave: antibióticos; enfermedad de Kawasaki; microbiota intestinal.

The use of antibiotics is associated with a higher risk of Kawasaki disease

Authors' conclusions: there is an association between antibiotic use and the development of Kawasaki disease over the next 12 months.

Reviewers' commentary: the use of antibiotics is associated with a slight higher risk of Kawasaki disease. The population studied, with a high incidence of disease and high exposure to antibiotics, could question the external validity and its applicability to other population groups. These findings reinforce the need for further research to identify the previously unknown underlying mechanisms of Kawasaki disease.

Key words: antibiotics; Kawasaki disease, gut microbiota.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: se plantean 2 objetivos primarios. (1) Evaluar si el uso de antibióticos está relacionado *per se* con el desarrollo de la enfermedad de Kawasaki (EK). (2) En tal caso, la relación según la duración, el momento de exposición o la clase específica de antibioterapia.

Diseño: estudio de casos y controles anidado en una cohorte retrospectiva nacional.

Emplazamiento: Corea del Sur.

Población de estudio: pacientes atendidos entre los años 2016 y 2019 en hospitales de Corea del Sur, incluidos en una base de datos nacional de revisión y evaluación de seguros médicos (HIRA), que incluía 17 818 casos de EK (<5 años, hospitalizados con diagnóstico de EK codificado según ICD-10-CM, que recibieron inmunoglobulinas y un tratamiento con aspirina durante ≥ 14 días). Se excluyeron pacientes con falta de datos, tratamiento con aspirina inferior a 14 días o diagnóstico previo de EK. Los controles fueron 89 090 pacientes sin EK, que habían recibido asistencia clínica general en el hospital, emparejados mediante puntuación de propensión en proporción 1:5, según covariables de edad, sexo, residencia y periodo de asistencia en hospital.

Evaluación del factor de riesgo: el factor de riesgo medido fue el uso de antibióticos, agrupado en las siguientes categorías: penicilinas, cefalosporinas, macrólidos, sulfonamidas, tetraciclinas, glicopeptidos, fluorquinolonas, lincosamida, nitroimidazol u otros. Se recogió la duración en días del tratamiento. También se recogió información demográfica (edad, sexo, región de residencia, comorbilidad), enfermedades previas infecciosas graves, enfermedades comunes entre 2 meses a 2 semanas antes de la EK y visitas hospitalarias por enfermedades alérgicas comunes (rinitis, dermatitis atópica, asma y urticaria) en el año previo.

Medición del resultado: se comparó el uso de antibióticos en pacientes con EK y controles. Se definieron para el análisis 4 cohortes según edad y periodo de uso de antibióticos: (1) mayores de 28 días con uso de antibióticos en los primeros 28 días desde nacimiento (cohorte 1); (2) más de 12 meses de edad y uso de antibióticos en los primeros 12 meses de vida (cohorte 2); (3) más de 12 meses de edad con uso antibiótico en los seis meses previos a la fecha del caso (cohorte 3); (4) más de 12 meses de edad con uso antibiótico en los 12 meses previos a la fecha del caso (cohorte 4). Se analizaron las diferencias en la distribución de las variables independientes mediante la diferencia de medias estandarizada (DME), considerándose significativa una DME mayor de 0,1. Se comparó el uso de las tres clases principales de antibióticos (penicilinas, cefalosporinas y macrólidos), el número acumulado de antibióticos y cada clase de antibióticos entre casos y controles. Se realizó análisis de regresión logística multivariable por separado en cada cohorte, ajustándose todas las variables independientes disponibles. Las estimaciones se validaron internamente mediante remuestreo (*bootstrapping*) en 1000 muestras. La multicolinealidad entre covariables se probó utilizando el factor de inflación de la varianza.

Resultados principales: no hay diferencias demográficas, ni en la historia médica previa de pacientes con EK o controles (incluyendo presencia de enfermedades alérgicas), salvo historia previa de sepsis/bacteriemia (DME 0,220), infecciones de piel y tejidos blandos (DME 0,117) u otitis (DME 0,109), que fue mayor en los casos. No había diferencia significativa entre presencia de rinitis alérgica y urticaria ni en el número de visitas hospitalarias por estas.

El uso de antibióticos fue mayor en los casos de las cohortes 2 (DME 0,203), 3 (DME 0,387) y 4 (DME 0,434). La duración en días de antibióticos fue mayor en las cohortes 3 y 4 (DME 0,202 y 0,215, respectivamente). El número de clases de antibióticos (>3) fue mayor en las cohortes 3 (DME 0,106) y 4 (DME 0,189), siendo mayor para los que usaron los tres tipos principales de antibióticos (penicilinas, cefalosporinas y macrólidos) (DME 0,206 para la cohorte 3 y 0,265 para la cohorte 4). No se encontró asociación entre el uso temprano de antibióticos (en neonatos y lactantes <1 año) y la EK. Sí se objetivó asociación entre uso previo y EK; los casos habían usado antibióticos más frecuentemente en los 12 meses

anteriores (91,3% frente a 82,7%), con una *odds ratio* (OR) de 1,23 (intervalo de confianza del 95% [IC 95]: 1,14 a 1,32) y en los 6 meses anteriores (84,1% frente a 72,4%), con una OR de 1,18; IC 95: 1,12 a 1,26). Los casos recibieron mayor número de clases de antibióticos, más penicilinas y macrólidos. Tras la validación interna se mantuvieron como variables significativas el uso de cualquier antibiótico en los 6 meses (OR 1,18; IC 95: 1,14 a 1,24) y 12 meses previos (OR 1,23; IC 95: 1,16 a 1,30) y el número de clases de antibióticos recibidas.

Conclusión: el uso de antibióticos en los 12 meses previos se asocia a la EK.

Conflicto de intereses: no existe.

Fuente de financiación: no consta.

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: hoy en día la etiología de la EK no ha sido aclarada. A pesar de la sospecha de que un agente infeccioso pudiera ser el desencadenante de la enfermedad en individuos genéticamente predispuestos, un reciente estudio encontró una asociación débil¹, por lo que se postula que otros factores, entre los que estaría el uso de antibióticos en estas infecciones, podrían estar implicados, produciendo un desequilibrio en la microbiota²⁻⁴, que favorecería la EK.

Validez o rigor científico: se trata de un estudio de base poblacional muy amplio, realizado a partir del registro oficial de Corea del Sur, país con sistema nacional de seguro obligatorio que cubre a toda la población, similar al que existe en nuestro país y con una estricta regulación gubernamental de los antibióticos. Se define adecuadamente la población diana, las variables de estudio y los resultados. El diseño y el análisis multivariado fueron adecuados. Existe la posibilidad de sesgos por factores de confusión no identificados, como la codificación incorrecta al trabajar con una gran base de datos, o por falta de información de factores no analizados que pudieran haber influido en los resultados (tipo de parto, lactancia materna, uso de antibióticos prenatales, antecedentes familiares de EK o la administración de probióticos previa), alterando desde primeras etapas de la vida la microbiota intestinal. Se realizó un correcto análisis de los resultados obtenidos, incluyendo una validación interna mediante *bootstrapping* paramétrico.

Importancia clínica: el uso de antibióticos en el año previo se asoció a un riesgo un 23% mayor de EK (OR 1,23; IC 95: 1,16 a 1,3); para su uso en los 6 meses previos el riesgo fue un 18% mayor (OR 1,18; IC 95: 1,14 a 1,24). La magnitud de esta asociación es débil. Para una incidencia pre-pandemia esperada en Corea del Sur de 239 casos 100 000 menores de 5 años⁵, podemos estimar que el 17% de los casos de EK

serían atribuibles al uso de antibióticos en los 12 meses previos (fracción atribuible poblacional [FAP]: 17%; IC 95: 11,2 a 22,1%); para su uso en los 6 meses previos la FAP sería 12,8% (IC 95: 9 a 17,3%)*. En otro estudio publicado unicéntrico, realizado en Japón⁷ y de pequeño tamaño muestral, se encontró una asociación mucho mayor (OR 11,7; IC 95 4,7 a 29,1).

Aplicabilidad en la práctica clínica: según este estudio el uso de antibióticos en la infancia se asocia a un discreto mayor riesgo de EK. Sin embargo, el efecto observado no es suficiente para establecer una relación causal. La población estudiada, con alta incidencia de EK y alta exposición a antibióticos, podría cuestionar la validez externa y su aplicabilidad a otros grupos de población. Estos resultados nos alertan para hacer un uso responsable de antibióticos, en un periodo de la vida con alta frecuencia de infecciones y alta exposición a antibióticos, considerando las posibles consecuencias. Además, refuerzan la necesidad de seguir investigando para identificar los mecanismos subyacentes de la EK.

Conflicto de intereses de los autores del comentario: no existe.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shin JS, Kim SY, Jang MS, Kim J. Comparison of Previous Infectious and Allergic Diseases Between Patients with Kawasaki Disease and Propensity Score-matched Controls: A Nationwide Cohort Study. *J Pediatr*. 2023;255:207-13.
2. Teramoto Y, Akagawa S, Hori SI, Tsuji S, Higasa K, Kaneko K. Dysbiosis of the gut microbiota as a susceptibility factor for Kawasaki disease. *Front Immunol*. 2023;14:1268453.
3. Shen J, Ding Y, Yang Z, Zhang X, Zhao M. Effects of changes on gut microbiota in children with acute Kawasaki disease. *PeerJ*. 2020;8:e9698.
4. Wang F, Qian F, Zhang Q, Zhao J, Cen J, Zhang J, et al. The reduced SCFA-producing gut microbes are involved in the inflammatory activation in Kawasaki disease. *Front Immunol*. 2023;14:1124118.
5. Oh KJ, Lee SY. Decreased incidence of Kawasaki disease in South Korea during the SARS-CoV-2 pandemic. *Front Pediatr*. 2024;12:1307931.
6. Calcupedev. Herramienta de cálculo epidemiológico en pediatría. E. Ortega Páez. Comité de Pediatría Basada en la Evidencia de la AEP. 2019 [en línea] [consultado el 08/10/2024]. Disponible en www.aepap.org/calculadora-estudios-pbe/##
7. Fukazawa M Jr, Fukazawa M, Nanishi E, Nishio H, Ichihara K, Ohga S. Previous antibiotic use and the development of Kawasaki disease: a matched pair case-control study. *Pediatr Int*. 2020;62(9):1044-48.

* Cálculos realizados por los revisores a partir de los datos originales utilizando Calcupedev⁶.