



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARIA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**ERITEMA PERINEAL EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE KAWASAKI EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA DE 2012-2017**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

ESPECIALISTA EN ALERGIA E INMUNOLOGIA CLINICA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

Dra. Maydeli Santamaría Piedra

TUTOR DE TESIS:

Dr. Marco Antonio Yamazaki Nakashimada

Ciudad de México; julio de 2018



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
Ciudad de México; julio del 2018

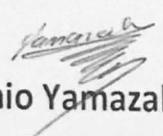


ERITEMA PERINEAL EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE KAWASAKI EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DE 2012-2017


Dr. José Nicolás Reynes Manzur
Director de Enseñanza


Dr. Manuel Enrique Flores Landero
Jefe del Departamento de Pre y Posgrado


Dr. José Guadalupe Huerta López
Profesor Titular del Curso


Dr. Marco Antonio Yamazaki Nakashimada
Tutor de Tesis

ÍNDICE

1. Antecedentes.....	4-14
2. Planteamiento del Problema.....	15
3. Justificación.....	16
4. Objetivo General y Específicos.....	17
5. Material y Métodos.....	18
6. Descripción de las variables.....	19-26
7. Descripción general del estudio.....	26
8. Análisis estadístico.....	26
9. Resultados.....	27-36
10. Discusión.....	37-39
11. Conclusión.....	39
12. Referencias.....	40-42

ERITEMA PERINEAL EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE KAWASAKI EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA DE 2012-2017

Dra. Maydeli Santamaría Piedra*
Dr. Marco Antonio Yamazaki-Nakashimada**

* Residente de quinto año Alergia e Inmunología clínica pediátrica del INP

**Médico adscrito al servicio de Inmunología del INP

ANTECEDENTES

La enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis sistémica idiopática que afecta especialmente a lactantes y niños pequeños. La etiología sigue siendo desconocida y no existe una prueba diagnóstica.²

Epidemiología

La Enfermedad de Kawasaki es la causa más común de cardiopatía adquirida pediátrica en América del Norte, Europa y Japón.²

Se ha reportado casos en más de 60 países en todos los continentes y cada vez es más reconocido en muchos países de recursos limitados²

Los países del noreste de Asia (especialmente Japón y Corea) y Taiwán informan una incidencia 10-20 veces mayor que EE. UU. y Europa, y la incidencia continúa en aumento. Por ejemplo, la incidencia actual en Japón es de 265/100 000 <5 años, con aproximadamente 14 000 diagnósticos de EK informados en 2012.²

La fascinante epidemiología de la enfermedad ha proporcionado importantes pistas sobre la etiología. Varios países han informado de una estacionalidad distinta en EK. Japón informa dos picos estacionales de incidencia de EK en enero y julio, con un mínimo en octubre. Corea, a una latitud similar, tiene picos similares en junio, julio y diciembre. Taiwán tiene picos en mayo, junio y la incidencia más baja se registra de noviembre a enero. En Chandigarh (India), se observa un pico constante en octubre con un mínimo en febrero².

Un estudio global de la estacionalidad de EK describió un pico de invierno y un nadir de verano-otoño en regiones no tropicales del hemisferio norte, pero una estacionalidad menos clara (en parte relacionada con menos datos) en el hemisferio sur.³

La mayoría de los pacientes tienen entre 6 meses y 5 años, aunque también se presentan casos en niños mayores y adultos¹⁰.

En México no se conoce con exactitud la incidencia de la EK. En 1977 se informó del primer caso en el país y hasta el 31 de mayo de 2012 se habían registrado en publicaciones mexicanas 13 artículos originales de series de casos y 15 artículos de casos clínicos, sumando un total de 250 pacientes diagnosticados con EK hasta ese momento.⁷

Etología

Varios estudios epidemiológicos en EK han informado que los factores genéticos y ambientales contribuyen a la patogénesis de la enfermedad¹⁷

Algunos informes han sugerido la participación de infecciones microbianas como bacterias y hongos. En la etiología se ha considerado que existe una activación del sistema inmune desencadenado por un proceso infeccioso en un huésped genéticamente susceptible⁹.

En los estadounidenses de origen japonés que viven en Hawai, la incidencia es similar a la de Japón (> 200/100 000), lo que sugiere una contribución genética esencial a la susceptibilidad de EK.²

Diferentes aspectos clínicos y epidemiológicos son los que permiten establecer la teoría de que se trata de un síndrome de origen infeccioso como que se trata de un padecimiento autolimitado, se acompaña de fiebre, exantema, enantema y adenopatía lo cual tiene una superposición del cuadro clínico con enfermedades infecciosas tales como adenovirus y escarlatina.

Se han sugerido múltiples desencadenantes infecciosos víricos, incluidos virus coxsackie, parainfluenza virus, virus sincitial respiratorio, metapneumovirus humano, chikungunya y citomegalovirus. Dos estudios recientes demostraron que hasta aproximadamente la mitad de todos los pacientes con EK tenían uno o más virus respiratorios detectados por PCR, pero su función etiológica no está demostrada^{11,14} ya que ningún virus ha sido confirmado repetidamente en estudios de EK⁹

Las bacterias también se han sugerido como el desencadenante de la EK, y la investigación se centra principalmente en superantígenos bacterianos. Los superantígenos producidos por varias bacterias son capaces de estimular un gran porcentaje de células T al unirse a la región V β de los receptores de células T y así estimular la producción de citocinas proinflamatorias.^{9?}

Un estudio que analizó cinco superantígenos (exotoxina pirogénica de estreptococos (SPE) -A, C, G y J, y la toxina-1 del síndrome de shock tóxico (TSST-1), encontró estos en el 70% de las muestras de heces tomadas de pacientes con EK en fase aguda, frente al 27% en controles sanos que visitan el mismo centro para las vacunas¹². Sin embargo, el papel de los superantígenos en KD sigue sin estar claro.

Se ha considerado una etiología de toxina superanténica / bacteriana para EK principalmente debido a tres observaciones: (a) los pacientes con EK experimentan descamación periférica, como se sabe que ocurre con la escarlatina y el síndrome de shock tóxico; (b) en algunos estudios, los linfocitos T de sangre periférica en EK aguda han mostrado expansión de familias de cadenas V β específicas del receptor de células T ; y (c) las citoquinas pueden detectarse en la sangre periférica en la EK aguda; sin embargo, hasta ahora no se ha detectado toxina bacteriana en sangre periférica de pacientes con EK. La distribución de la toxina a través del torrente sanguíneo sería necesaria para explicar la participación de múltiples órganos y tejidos en el proceso inflamatorio agudo de EK.¹⁷

Se ha formulado la hipótesis de que la EK puede desencadenarse por un agente

aerotransportado originario de Asia central. Se sugiere que este gatillo putativo se dispare a varias regiones geográficas del mundo en la troposfera y al ingresar en el tracto respiratorio superior desencadene la enfermedad. El muestreo de aire de la troposfera ha demostrado una alta densidad de esporas de *Candida albicans*⁴ aunque no está claro si esto es necesario o suficiente para causar EK.

Curiosamente, un extracto de la pared celular de *C. albicans* se usa como un estímulo en algunos modelos animales de EK. La administración de antígenos de la pared celular de *Candida* indujo una vasculitis coronaria tipo EK en el ratón.¹⁹ Sin embargo, se desconoce la respuesta al antígeno de la pared celular de *Candida* en pacientes con EK.

C. albicans coloniza el tracto intestinal y causa una micosis profunda invasora en un huésped inmunocomprometido. El β -glucano (BG) es uno de los componentes principales de la pared celular fúngica y los patrones moleculares asociados a los hongos patógenos (PAMP). El BG estimula el sistema inmune del huésped e induce una respuesta inflamatoria que conduce a la producción de mediadores inflamatorios¹⁶

Varios investigadores han estudiado la respuesta inmune del huésped a hongos patógenos y PAMP fúngicos.

Se han detectado anticuerpos contra BG en sueros humanos como una molécula de reconocimiento de BG en la respuesta inmune adquirida. Este título de anticuerpos fluctuó en pacientes con micosis profundas cuyos sueros eran β -1,3-glucano-positivos. Estos resultados sugieren que el anti-BG sirve como un indicador de la respuesta humana a la BG y podría usarse para comprender mejor las respuestas inmunes a BG en humanos.¹⁸

Ishibashi, Fukazawa et. al. examinaron la respuesta específica a BG (uno de los principales antígenos de la pared celular fúngica) en pacientes con EK, mediante la medición del título anti-BG. Encontraron que los pacientes con EK mostraron un alto título anti-BG en comparación con los niños del grupo control.¹⁶ Concluyendo que Anti-BG no solo podría ser un indicador de la respuesta inmune a la BG, sino que también podría ser un potenciador de las respuestas inflamatorias formando un complejo inmune.

Las características clínicas y epidemiológicas de EK respaldan una causa infecciosa, y la epidemiología indica una probable susceptibilidad genética a la enfermedad

El encuentro de un individuo susceptible con el agente desconocido probablemente conduzca a una respuesta inmune (exagerada) que involucre vías innatas y adaptativas. Se han realizado múltiples estudios, tanto evaluando los modelos animales como la respuesta inmune en la sangre periférica, así como la infiltración inmune en las arterias coronarias.¹³

El paradigma general de la respuesta inmune es un desequilibrio entre las vías proinflamatorias y antiinflamatorias. Por ejemplo, las células T reguladoras, un subconjunto de células T que limitan la inflamación, han demostrado ser importantes en la inflamación vascular¹⁵

El mapeo de desequilibrio de ligamiento de polimorfismos de nucleótido único que muestran una asociación significativa con EK están comenzando a identificarse. Se encontró uno de estos polimorfismos en el gen de inositol 1,4,5-trifosfato 3-quinasa C (ITPKC), que desempeña un papel importante en la transducción de señales en linfocitos T, particularmente en la regulación negativa. La actividad reducida de ITPKC en EK puede dar como resultado un aumento de la activación de los linfocitos T y una respuesta inflamatoria exagerada en los tejidos. Este gen se asoció con una duplicación aproximada del riesgo de EK.¹⁷

Además, se ha encontrado que la ruta de señalización de IL-1 está regulada positivamente, encontrándose concentraciones aumentadas de IL-1 en sangre periférica de pacientes con EK durante la fase aguda. Recientemente, ha quedado claro que los inflamomas, multiproteínas que forman parte del sistema inmune innato, son inducidos por el gen NLRP3 y promueven la producción de IL-1 β e IL-18, desempeñan un papel en EK¹⁵

Dentro de los estudios genómicos, se ha demostrado una fuerte asociación entre algunos polimorfismos de los genes, CASP3²¹ BLK, CD40- CD40L, FCGR2A TGFB2-TGFBR2-SMAD3²⁰, con un mayor riesgo de desarrollar lesiones en arterias coronarias y/o a la resistencia al tratamiento con gammaglobulina intravenosa (GGIV).

Manifestaciones clínicas

Manifestaciones clásicas

Fiebre: La fiebre es la manifestación clínica de presentación más común y se observa en casi todos los pacientes y de acuerdo a los criterios de la AHA es esencial para el diagnóstico de EK pero de acuerdo con los criterios japoneses, la fiebre no necesita estar presente en todos.²³

Generalmente elevada 39 a 40 °C, o mayor. El primer día de la fiebre es considerado el primer día de la enfermedad, aunque algunos pacientes pueden presentar uno o más de los otros síntomas clínicos el día antes del inicio de la fiebre. La duración de la fiebre, en ausencia de tratamiento, es de una a dos semanas, pero puede prolongarse hasta tres o cuatro semanas. Con el tratamiento adecuado gammaglobulina intravenosa y ácido acetil salicílico (GGIV y AAS), la fiebre remite en uno a dos días después de iniciado el mismo.⁸

Afectación ocular: a nivel ocular se evidencia una hiperemia conjuntival, que es característica. La afectación de la conjuntiva bulbar es más evidente que la de la conjuntiva palpebral.⁸ No se acompaña de exudado, aunque estrictamente no está afectada la conjuntiva, sino que es la presencia de pequeños vasos dilatados lo que determina el enrojecimiento. Normalmente preserva el limbo (es decir, el área que rodea la córnea. Es frecuente la presencia de uveítis anterior, lo que puede detectarse por lámpara de hendidura.³¹

Cambios en labios y boca: los cambios en los labios se manifiestan por eritema, sequedad, fisuras y sangrado espontáneo o al mínimo contacto. A nivel de la boca se evidencia

eritema de la mucosa oral y faríngea, lengua aframbuesada con papilas prominentes eritematosas.³¹

No se observan ulceraciones, exudados, ni manchas de Koplik. La lengua aframbuesada no es específica de la EK, y puede estar presente en otras enfermedades mediadas por toxinas (enfermedades estreptocócicas y estafilocócicas). Las alteraciones en ojos y boca determinan una imagen característica.⁸ Sin embargo, las manifestaciones ocurren en los primeros 7-14 días de enfermedad y no ocurren en un orden particular.

Erupción cutánea: las manifestaciones cutáneas pueden adoptar varias formas de presentación. Es polimorfo, variando de macular a maculopapular o morbiliforme, sin embargo, nunca es vesicular. Comúnmente comienza en el tronco y se extiende durante los próximos días para involucrar a las extremidades.³¹ En ocasiones pueden presentarse pequeñas pústulas, sobre todo en las zonas de extensión. Las lesiones elementales pueden acompañarse de púrpura, lo que es poco frecuente, pero característico. Las manifestaciones cutáneas se acentúan con la fiebre y son cambiantes.⁸

Cambios en las extremidades: El eritema que afecta las palmas, las plantas y el edema del dorso de manos y pies se producen durante la fase febril aguda de la enfermedad. La fase subaguda de EK se caracteriza por una descamación que comienza en la punta de los dedos de los pies y manos.³¹

El eritema se caracteriza por ser intenso, con cambios abruptos, llegando a desaparecer, dejando una piel de características normales, para posteriormente reaparecer. Se intensifica con la fiebre. Las manos y pies presentan edema, sobre todo a nivel del dorso, que no deja *Godete*.

La inflamación articular puede afectar medianas y grandes articulaciones, aunque lo más frecuente es que afecte a las de pequeño tamaño, evidenciándose a nivel de las manos por la presencia de dedos de aspecto fusiforme. El dolor aumenta con la movilización, y en el lactante se manifiesta por llanto al moverlo. En la etapa de convalecencia de la enfermedad, se observa descamación a nivel periungueal, que puede acompañarse de otras alteraciones en las uñas y descamación en las plantas. Después de uno a dos meses de la enfermedad, pueden desarrollarse surcos transversales en las uñas conocidas como líneas de Beau. Estas líneas desaparecen con el crecimiento de la uña y en ocasiones se produce el recambio de ésta.^{8,31}

Adenopatía cervical: la linfadenopatía es característicamente unilateral y afecta la región cervical durante la fase aguda de la enfermedad. Es el signo menos frecuente en comparación con las otras manifestaciones clínicas. Aunque se considera que el tamaño de la adenopatía debe tener como mínimo 1.5 cm cuando está presente es notoria. Puede acompañarse de eritema de la piel, pero la adenopatía no presenta fluctuación, y no se obtiene pus si es puncionada. En ocasiones se han asistido niños con EK que inicialmente son catalogados como portadores de una adenitis de cuello, debiéndose tener en cuenta a la EK en los pacientes con adenopatía inflamatoria de cuello que no responde a los antibióticos y que no tiene otra causa que la explique.⁸

Existen otros signos clínicos de la enfermedad que proporcionan importantes pistas para el diagnóstico; sin embargo, no se han incluido en los criterios. Además de las principales

características mucocutáneas, un subconjunto de pacientes con EK puede mostrar distintas manifestaciones dermatológicas, como se describen en los siguientes párrafos.

La reactivación del sitio de inyección del bacilo de Calmette-Guerin (BCG) es un signo clínico patognomónico de la EK y se puede observar con mayor frecuencia que la linfadenopatía cervical⁵; sin embargo, en un estudio retrospectivo realizado en pacientes mexicanos diagnosticados con la enfermedad de Kawasaki desde el 1 de agosto de 1995 hasta el 31 de agosto de 2015 mostraron una menor reactivación de BCG en EK aguda (24,3%) en comparación con los informes en los países asiáticos.⁶

La piuria estéril, artritis periférica, hidrops de vesícula biliar y miocarditis son otros indicadores importantes de EK. La irritabilidad extrema, desproporcionada con respecto a la enfermedad, se observa en los niños con EK, especialmente en los bebés pequeños, y puede ser un hallazgo clínico prominente, pero esto tampoco se menciona en los criterios diagnósticos¹

Desde 1983³² se describieron pacientes con enfermedad de Kawasaki que presentaban los datos de enfermedad de Kawasaki clásico; sin embargo, el eritema perianal era mucho más evidente.

La descamación perineal es un signo clínico importante. Por lo general, aparece unos días antes de la aparición de la descamación periungueal y puede proporcionar la clave diagnóstica inicial.¹

En algunos pacientes el eritema cutáneo es más marcado en el área del pañal, siendo fácilmente confundido con una dermatitis del pañal o candidiasis. La descamación cutánea en la fase aguda de la enfermedad está presente sobre todo en el área perineal, afectando el escroto en los varones y en las niñas los labios mayores (50%). Estas manifestaciones se observan tanto en los niños que utilizan pañales como en los que no los usan.⁸

Sin embargo, una variedad de otras afecciones de la piel pueden manifestarse en el área del pañal. *Candida albicans* y *Staphylococcus aureus* se aíslan con mayor frecuencia del área afectada y se cree que tienen un papel predominante en la dermatitis del pañal³³ Las manifestaciones cutáneas en el área perineal también se presentan en enfermedades estreptocócicas y estafilocócicas.⁸

Evolución de la enfermedad

Diagnóstico

El diagnóstico de EK se basa esencialmente en una constelación de signos y síntomas clínicos y está respaldado por investigaciones de laboratorio

Existen criterios de diagnóstico para EK que se han modificado de vez en cuando. Estos incluyen las pautas de la Asociación Americana del Corazón (AHA por sus siglas en inglés) las cuales se publicaron en 2004 y se han utilizado ampliamente desde entonces. McCrindle et al²² han publicado recientemente las directrices revisadas AHA 2017 para el diagnóstico y tratamiento de la EK.

El diagnóstico es básicamente clínico y se establece con la presencia de fiebre de más de

cinco días de duración más la presencia de cuatro criterios clásicos o principales y sin otra causa que explique la enfermedad (Cuadro 1)²²

Cuadro 1. Criterios diagnósticos de la enfermedad de Kawasaki.
Fiebre de más de 5 días de duración y cuatro de los siguientes criterios
Conjuntivitis bilateral no exudativa
Exantema polimorfo
Cambios en labios y boca
Labios rojos, secos, fisurados
Eritema de boca y faringe
Cambios en extremidades
Eritema de palmas y plantas
Edema de manos y pies
Descamación manos, pies.
Adenopatía cervical mayor 1.5 cm, unilateral, única, dolorosa, no supurada
No evidencia de otra enfermedad que explique las manifestaciones

Clasificación diagnóstica

Clasificación diagnóstica

De acuerdo a las recomendaciones actuales de la Asociación Americana de Cardiología el diagnóstico se puede dividir en:

- I. Kawasaki completo o típico,
- II. Kawasaki incompleto
- III. Kawasaki atípico

El diagnóstico de enfermedad de Kawasaki completo, se hace cuando se cumplen cuatro de los cinco criterios clásicos de la enfermedad en presencia de fiebre >38.0 °C, de 5 o más días de duración. Cuando solo se presentan cuatro criterios clásicos, incluyendo la fiebre pero se demuestra ecocardiográficamente alguna alteración coronaria, también se puede establecer el diagnóstico de EK típica o completa. Un importante número de casos no reúnen las características clásicas y cerca de un 40% de los pacientes que desarrollan alteraciones coronarias tienen presentaciones atípicas de la enfermedad (Gámez-González, Yamazaki. 2012)²⁵

EK incompleta, generalmente se realiza cuando hay fiebre constante pero menos de cuatro características clínicas²² Se estima que al menos 10% de los casos de EK son incompletos. Estos casos son más frecuentes en niños pequeños, sobre todo lactantes menores de 6 meses, en donde la probabilidad de desarrollar aneurismas coronarios es mayor.²⁴ Se ha vinculado una mayor incidencia de aneurismas coronarios en los pacientes con Kawasaki incompleto, probablemente por demoras en el diagnóstico.²⁵

En estos pacientes los hallazgos de laboratorio y gabinete (ecocardiograma) pueden ser útiles para apoyar la sospecha diagnóstica.

EK atípico. Se considera en los casos donde se presentan manifestaciones inusuales de la enfermedad como: nefritis²⁶, neumonía²⁷, artritis, miositis²⁸, uveítis, vasculitis retiniana y afectación del SNC²⁹, así como síndrome de choque por enfermedad de Kawasaki (SCEK), meningitis aséptica, parálisis facial, pérdida auditiva, infarto cerebral, piuria, proteinuria, nefritis, insuficiencia renal, artritis, gangrena, derrame pleural, infiltrado pulmonar, dolor abdominal, ictericia, hidrops vesicular, pancreatitis y pseudo obstrucción intestinal.²⁴

Los términos de EK incompleta y atípica, se han utilizado de manera indistinta en la literatura médica. La incidencia de casos incompletos o atípicos de la EK es de alrededor del 15 a 20% lo que sugiere que éstos pacientes son de riesgo para desarrollar secuelas cardíacas graves sobre todo aneurismas coronarios. Las formas incompletas o atípicas de EK de ninguna manera deben considerarse KD leves porque el riesgo de anomalías coronarias en estos pacientes es comparable con, si no es mayor que la EK clásica.³⁰

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de la EK se debe realizar con enfermedades infecciosas por bacterias (*Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Propionibacterium acnés*, espiroquetas: *Leptospira*, *rickettsias*: fiebre de las montañas Rocallosas), virus (*sarampión*, *adenovirus*, *parainfluenza*, *Epstein Barr*, *citomegalovirus*, *retrovirus*, *herpes virus tipo 6*), hongos (*Candida*), toxicosis por mercurio, reacciones medicamentosas (antibióticos, antifúngicos, anticonvulsivos), enfermedades del tejido conectivo (artritis idiopática juvenil con inicio febril sistémico, lupus eritematoso sistémico, otras vasculitis), neoplasias (leucemia y linfoma).

Tratamiento

Recomendaciones de AHA

La AHA recomienda que todos los niños sospechosos de tener el diagnóstico de EK sean tratados con una dosis única de 2 g / kg de gammaglobulina intravenosa (IGIV) más dosis altas (o dosis antiinflamatorias) de aspirina (ASA).

En la era anterior a la IGIV, los niños fueron tratados con ASA solamente, y los aneurismas coronarios se observaron en hasta un 20% de pacientes, con una mortalidad tan alta como del 2%. Los estudios que usaron IVIG para tratar la EK se informaron por primera vez en 1984 en Japón. Estudios en América del Norte mostraron que el tratamiento de EK con 400 mg / kg / d de IGIV durante 4 días consecutivos disminuyó la incidencia de aneurismas coronarios a 8%. En 1991, el mismo grupo mostró que una sola infusión de 2 g / kg de IGIV fue mejor que el régimen de infusión de 4 días, porque se detectaron aneurismas en 4.6% comparado con 9.1%.¹

El tratamiento debe iniciarse dentro de los primeros 10 días de la enfermedad e idealmente dentro de los primeros 7 días.¹

La gammaglobulina también se debe administrar a los niños que se presentan después del 10 ° día de la enfermedad si todavía hay fiebre, o si se observan aneurismas con

evidencia de inflamación persistente. El riesgo de aneurisma de la arteria coronaria se reduce a ~ 5% con un tratamiento rápido y apropiado²

Durante la fase aguda de la enfermedad, ASA se administra cada 6 horas, con una dosis diaria total de 80 a 100 mg/kg/día en Estados Unidos y de 30 a 50 mg/ kg/día en Japón y Europa occidental.²² Junto con la inmunoglobulina intravenosa, la dosis baja de ASA en la EK aguda no es inferior a la dosis alta para reducir el riesgo aneurismas coronarios.³⁸ Algunos centros hospitalarios, dejan una dosis baja de ASA (o dosis antiplaquetaria) de 3-5 mg / kg / día, una vez que el niño no tiene fiebre 48 a 72 horas; otros solo lo hacen a los 14 días de la enfermedad si el niño ha estado afebril durante al menos 48 a 72 horas.²²

El ASA en dosis bajas se interrumpe si se realiza un ecocardiograma normal de 6 a 8 semanas después del inicio del tratamiento. Si las arterias coronarias en ese momento no son normales, entonces la dosis baja de ASA continúa indefinidamente²²

Aproximadamente el 10-20% de los pacientes no responden a la terapia primaria estándar. Los bebés, particularmente aquellos menores de 3 meses de edad, son más propensos a presentar EK incompleta (es decir, que no cumplen los criterios diagnósticos completos) y también tienen un mayor riesgo de desarrollar EK resistente³⁹

La American Heart Association (AHA)²² define EK resistente como persistencia de la fiebre al menos 36 h después de la finalización de la primera dosis de IGIV.

Es de destacar que el uso concomitante de ibuprofeno antagoniza la inhibición plaquetaria irreversible inducida por ASA; por lo tanto, el ibuprofeno generalmente debe evitarse en niños con aneurismas de la arteria coronaria que toman ASA por sus efectos antiplaquetarios.¹

Se han utilizado diversas intervenciones en el tratamiento de la EK resistente, que incluyen IVIG adicionales, corticosteroides, productos biológicos, otros inmunomoduladores y estatinas. El objetivo del tratamiento es reducir la inflamación sistémica y local de la vasculatura, aunque no existen biomarcadores de eficacia, por lo que los estudios se basan en la resolución de la fiebre, los marcadores de inflamación sistémica y los resultados de la arteria coronaria.³⁹

Eritema perineal en la enfermedad de Kawasaki

La piel es un ecosistema complejo que consta de diferentes comunidades microbianas y es importante para proteger contra las infecciones y la penetración de agentes tóxicos del medio ambiente. La colonización microbiana de la piel infantil es crucial en la homeostasis cutánea y contribuye significativamente al desarrollo adecuado de la función inmune de la piel.

La piel humana está colonizada principalmente por cuatro tipos diferentes de microorganismo: Actinobacteria (51.8%, los géneros más notificados: Propionbacterium y Corynebacterium), Proteobacteria (16.5%), Firmicutes (24.4%, mayormente representada por Staphylococcus spp) y Bacteroidetes (6,3%).³⁴

El área del pañal se caracteriza por el aumento del pH de la piel, el contacto constante con la orina, las heces y la exposición a la colonización bacteriana. La microbiota normal favorece los niveles ácidos de pH, y cualquier aumento del pH de la piel en el área del pañal permite el crecimiento excesivo de microorganismos patógenos, incluidos *C. albicans* y *S. aureus*, que desempeñan un papel predominante en la dermatitis del pañal.³³

Por otro lado, en niños sin dermatitis del pañal, *S. epidermidis* es el organismo más abundante aislado. Otros microorganismos, incluidas especies de estreptococos, *Escherichia coli* o fermentadores distintos de *E. coli*, se observaron con menos frecuencia, y *C. albicans* rara vez se aisló de la piel.³³

La candidiasis en la región del pañal causada por la colonización por *C. albicans* se presenta como placas rojas con pápulas satelitales y pústulas superficiales que dejan un collar de escamas. Estos a menudo se extienden hasta los pliegues de la piel. La maceración de la piel es un requisito previo para el establecimiento de infecciones por *C. albicans*. El diagnóstico puede confirmarse mediante frotis y cultivo fúngico.³⁶

Las pruebas de laboratorio generalmente no son necesarias en la evaluación de la dermatitis irritativa del pañal, sin embargo, pueden ser útiles para confirmar la etiología de los casos atípicos. Estos incluyen: preparación de hidróxido de potasio (KOH) y cultivo de hongos en raspado de piel para *Candida* spp, preparación de portaobjetos de aceite mineral para escamas, cultivo viral, reacción en cadena de la polimerasa (PCR), anticuerpo fluorado directo (DFA) o preparación de Tzanck para el diagnóstico del virus del herpes simple y cultivo de lesiones cutáneas para *S. aureus* o *Streptococcus* del grupo A³³

Dentro de los factores causantes y la presentación de otras condiciones que imitan la dermatitis del pañal se encuentra la enfermedad de Kawasaki.

La descamación perineal en la enfermedad de Kawasaki es un signo clínico importante. Por lo general, aparece unos días antes de la aparición de la descamación periungueal y puede proporcionar la clave diagnóstica inicial.¹

En algunos pacientes el eritema cutáneo es más marcado en el área del pañal, siendo fácilmente confundido con una dermatitis del pañal o candidiasis. La descamación cutánea en la fase aguda de la enfermedad está presente sobre todo en el área perineal, afectando el escroto en los varones y en las niñas los labios mayores (50%). Estas manifestaciones

se observan tanto en los niños que utilizan pañales como en los que no los usan.⁸

Sin embargo, una variedad de otras afecciones de la piel pueden manifestarse en el área del pañal. *Candida albicans* y *Staphylococcus aureus* se aíslan con mayor frecuencia del área afectada y se cree que tienen un papel predominante en la dermatitis del pañal³³ Las manifestaciones cutáneas en el área perineal también se presentan en enfermedades estreptocócicas y estafilocócicas.⁸

La dermatitis estreptocócica perianal (DSP) es una enfermedad infecciosa dermatológica pediátrica que afecta predominantemente a niños, particularmente a niños más pequeños, que es causada más comúnmente por estreptococos β -hemolíticos del grupo A (SBHGA).³⁵

El diagnóstico se realiza mediante un hisopo de la región afectada que se envía para el análisis microbiológico para la búsqueda específica de SBHGA o una prueba de rápida de estreptococo³⁵.

La DSP generalmente se caracteriza por varios signos y síntomas locales y ausencia de enfermedad sistémica.

La presentación típica incluye varios grados de eritema perianal con márgenes generalmente bien definidos. Esto a menudo va acompañado de signos de inflamación como edema superficial, infiltración y sensibilidad. Los síntomas secundarios incluyen supuración, ya sea directamente de la lesión eritematosa o como consecuencia de la incontinencia (asociada a la enfermedad), defecación dolorosa descrita como dolor intraanal, que a veces provoca estreñimiento, prurito, vetas de sangre en las heces y fisuras anales.^{35,36}

Se ha observado faringitis con SBHGA concomitante o reciente en varias series de casos. Aunque los casos de DSP febril que aparentemente se asociaron con una descamación posterior, como en la escarlatina, rara vez se han notificado.³⁵

Deben obtenerse hisopos de piel perianal, vulvovaginal o peneana, si es posible de áreas supurantes, y enviarse para cultivo bacteriano en placas de agar sangre.³⁵

En los últimos años, ha habido informes crecientes de un cambio de streptococcus que causa infecciones bacterianas perianales a *Staphylococcus* spp, un estudio de Heath et al.³⁷ informaron que el 82% de los pacientes con dermatitis perianal con cultivo positivo con erupciones similares a las observadas en las infecciones estreptocócicas perianales fueron realmente positivas para las especies de estafilococos. En este estudio, se recomendó el cultivo y el tratamiento basado en patógenos, pero en la mayoría de los casos los antibióticos de cefalosporina fueron efectivos.

PLANTAMIENTO DEL PROBLEMA

A pesar de que han pasado más de 50 años desde que el primer caso de EK fue identificado por el Dr. Tomisaku Kawasaki, su diagnóstico continúa siendo un dilema clínico, no hay una prueba confirmatoria de laboratorio y hasta el momento no se conoce la etiología.

Existen datos clínicos bien definidos de la enfermedad; sin embargo, hay otros signos clínicos que proporcionan importantes pistas para el diagnóstico aunque no se han incluido en los criterios.

En el Instituto Nacional de Pediatría se han observado casos de Enfermedad de Kawasaki en fase aguda que presentan manifestaciones dermatológicas en el área del pañal, las cuales se han descrito en literatura internacional desde 1983, pero no ha sido hasta los últimos años que se ha tomado en cuenta como un signo clínico importante en estos pacientes.

No existen reportes aún de la asociación entre la presencia de eritema perineal y las diferentes características clínicas y de laboratorio en los pacientes con enfermedad de Kawasaki en fase aguda.

El propósito de este estudio es conocer la frecuencia de presentación de eritema perineal en la Enfermedad de Kawasaki y determinar las características clínicas, de laboratorio y respuesta al tratamiento de acuerdo a su clasificación diagnóstica: típico, atípico e incompleto.

Tomando en consideración lo anterior hacemos la siguiente pregunta:

¿Cuál es la frecuencia de presentación de eritema perineal en enfermedad de Kawasaki en fase aguda y su asociación con las características clínicas, de laboratorio, gabinete y respuesta al tratamiento en el Instituto Nacional de Pediatría durante el período de 2012-2017?

JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA

La enfermedad de Kawasaki es una vasculitis de vasos medianos con predilección por las arterias coronarias y ha sido reconocida como la causa más común de enfermedad cardíaca adquirida en los niños. Esta enfermedad está siendo cada vez más reconocida en varios países en desarrollo.

Muchos signos clínicos de la enfermedad proporcionan importantes pistas de diagnóstico; el eritema perineal es un signo clínico importante.

En el Instituto Nacional de Pediatría, en el servicio de Inmunología, a través de los años se han observado casos de enfermedad de Kawasaki que presentan manifestaciones dermatológicas a nivel perineal; sin embargo aún no sabemos su asociación con el perfil clínico, de laboratorio, manifestaciones cardiológicas y respuesta a tratamiento. Es por ello que evaluaremos el comportamiento clínico de los pacientes con EK y eritema perineal en comparación de aquellos pacientes sin eritema perineal.

OBJETIVOS

Objetivo general

Estimar la frecuencia de presentación de eritema perineal en paciente con enfermedad de Kawasaki en fase aguda y su asociación con las características clínicas, de laboratorio, gabinete y respuesta al tratamiento en el servicio de Inmunología del Instituto Nacional de Pediatría durante el período de 2012-2017 con la finalidad de contar con información que nos permita conocer el comportamiento clínico de estos pacientes.

Objetivos específicos

Estimar la prevalencia de presentación de eritema perineal en pacientes con enfermedad de Kawasaki en fase aguda en el servicio de Inmunología del Instituto Nacional de Pediatría en un período de 2012-2017.

Comparar las características clínicas y de laboratorio de los pacientes con enfermedad de Kawasaki que presentan eritema perineal y los que no presentan ninguna manifestación dermatológica a este nivel.

Comparar las complicaciones cardiológicas entre los pacientes con enfermedad de Kawasaki con eritema perianal y aquéllos que no lo presentan.

Describir la efectividad del tratamiento con gammaglobulina intravenosa en pacientes con enfermedad de Kawasaki que tienen eritema perineal.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio: observacional, descriptivo y retrospectivo.

Criterios de inclusión: expedientes de pacientes con diagnóstico de EK, entre 1 mes y 18 años de edad, de ambos géneros que tengan establecido el diagnóstico por los criterios citados en la guía de la Sociedad Americana del Corazón, con y sin eritema en el área del pañal en el servicio de Inmunología del Instituto Nacional de Pediatría del año 2012-2017.

Criterios de exclusión: expedientes incompletos, expedientes no vigentes.

VARIABLES DEL ESTUDIO

Variables de interes	Definición conceptual	Unidad de medida	Tipo de variable
Adenopatía cervical	Anormalidad en el tamaño de un ganglio >1.5 cm	1=Presente 2=Ausente	Cualitativo nominal dicotómica
Alanino aminotransferasa (ALT)	Enzima citoplasmática que se encuentra en el tejido hepático y en menor proporción en el músculo cardíaco y esquelético, en el riñón, en el cerebro, en el páncreas y en los pulmones.	UI/L	Cuantitativa continua
Albúmina	Es una proteína con un peso molecular de 66.000 a 69.000. circula en el plasma sanguíneo y representa un 40-60% del total. Se forma en el hígado sus funciones son el transporte de diferentes elementos (bilirrubinas, ácidos biliares, iones metálicos, entre otros) y sostén de la presión oncótica	g/dL	Cuantitativa continua
Aspartato aminotransferasa (AST)	Enzima citoplasmática y mitocondrial que se encuentra en los hepatocitos así como en el determinados tejidos (cardíaco, esquelético, renal, cerebral y pulmonar).	UI/L	Cuantitativa continua
Anemia	Disminución del número de glóbulos rojos y disminución de la hemoglobina bajo los parámetros estándares.	1=Presente 2=Ausente	Cualitativa nominal continua
Aneurisma	Dilatación localizada de una arteria o vena ocasionada por una	1=Presente 2=Ausente	Cualitativa nominal dicotómica

	degeneración de la pared vascular. Diámetro vascular >4mm		
Artralgia	Dolor de articulación	1=Presente 2=Ausente	Cualitativa nominal dicotómica
Artritis	Inflamación de una articulación. Se caracteriza por dolor, limitación de movimientos, tumefacción y calor local.	1=Presente 2=Ausente	Cualitativa nominal dicotómica
Astenia	Cansancio físico intenso, debilidad corporal general o falta de fuerza	1=Presente 2=Ausente	Cualitativa nominal dicotómica
Cefalea	Del latín <i>cephalaea</i> , y éste del griego <i>κεφαλαία</i> , de <i>κεφαλή</i> , cabeza) hace referencia a los dolores y molestias localizadas en cualquier parte de la cabeza, en los diferentes tejidos de la <i>cavidad craneana</i> , en las estructuras que lo unen a la base del cráneo, los músculos y vasos sanguíneos que rodean el <i>cuero cabelludo</i> , <i>cara</i> y <i>cuello</i>	1=Presente 2=Ausente	Cualitativa nominal dicotómica
Diarrea	Evacuación frecuente de heces acuosas, lo cual provoca una baja absorción de líquidos y nutrientes.	1=Presente 2=Ausente	Cualitativa nominal dicotómica
Dolor abdominal	Es un síntoma inespecífico de muchos procesos que pueden estar originado por causas intraabdominales, extraabdominales y por	1=Presente 2=Ausente	Cualitativa nominal dicotómica

	enfermedades sistémicas.		
Ecocardiograma	Técnica de imagen realizada con ultrasonidos, que permite valorar tanto la anatomía, como la función cardíaca.		
Edema	Líquido excesivo en el tejido debajo de la piel	1=Presente 2=Ausente	Cualitativa nominal dicotómica
Electrocardiograma	Gráfico que se obtiene con el electrocardiógrafo para medir la actividad eléctrica del corazón en forma de cinta gráfica continua.		
Eritema conjuntival	Enrojecimiento de la conjuntiva, membrana mucosa que recubre el interior de los párpados y que se extiende a la parte anterior del globo ocular.	1=Presente 2=Ausente	Cualitativa nominal dicotómica
Eritema en palmas/plantas	Enrojecimiento de la piel	1=Presente 2=Ausente	Cualitativa nominal dicotómica
Eritema en área del pañal	Dermatosis localizada en área del pañal	1=Presente 2=Ausente	Cualitativa nominal dicotómica
Exantema maculopapular	Erupción cutánea compuesta de máculas y pápulas.	1=Presente 2=Ausente	Cualitativa nominal dicotómica
Fiebre	Aumento de la temperatura corporal por encima de lo que se considera normal. Temperatura axilar mayor o igual a 38° C y menor de 40° C	°C	Cuantitativa continua
Género	Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer	1=Femenino 2=Masculino	Cualitativa nominal dicotómica
Hematocrito	Porcentaje del volumen de la sangre que ocupa la fracción de los glóbulos rojos. Sus valores dependen de la edad, el sexo y la condición física del sujeto.	Porcentaje (%)	Cuantitativa continua

Hemocultivo	Es un cultivo microbiológico de la sangre. Es un método diagnóstico en medicina empleado para detectar infecciones por bacterias u hongos en la sangre.	1=Crecimiento de microorganismo 2= Sin crecimiento 3=No realizado	Cualitativa nominal
Hemoglobina	Heteroproteína de la sangre, de peso molecular 68.000, de color rojo característico, que transporta el oxígeno desde los órganos respiratorios hasta los tejidos.	mg/dL	Cuantitativa continua
Hiponatremia	Disminución de la concentración de sodio en suero (<135)	mEq	Cuantitativa continua
Irritabilidad	Es una respuesta exagerada a los estímulos. Estimulación; sobreexcitación, sensibilidad exagerada	1=Presente 2=Ausente	Cualitativa nominal dicotómica
Isquemia	Interrupción de la circulación sanguínea en algún sector o sectores de la red de vasos arteriales del organismo, que condiciona falta de oxígeno en el tejido.	1=Presente 2=Ausente	Cualitativa nominal dicotómica
Lactato deshidrogenasa(LDH)	Enzima localizada en la sangre y otros tejidos del cuerpo y que participa en la producción de energía en las células.	UI/L	Cuantitativa continua
Lengua en fresa	Lengua que muestra una capa blanca y papilas pequeñas rojas edematosas hiperémicas.	1=Presente 2=Ausente	Cualitativa nominal dicotómica
Leucocitos	Células sanguíneas cuya función principal es la defensa del	Número de células x 10^3 /mcL	Cuantitativa continua

	organismo de sustancias ajenas o agentes infecciosos		
Leucocitosis	Incremento del número de glóbulos blancos en la sangre	Número de células x $10^3/\text{mcL}$	Cuantitativa continua
Linfocitos	Células básicas de la inmunidad adquirida.	Número de células x $10^3/\text{mcL}$	Cuantitativa continua
Monocitos	Leucocito mononuclear producido en la médula ósea, fagocítico, en tránsito por sangre periférica. Junto con los macrófagos componen el sistema mononuclear fagocítico del sistema reticuloendotelial.	Número de células x $10^3/\text{mcL}$	Cuantitativa continua
Neutrófilos	Células leucocitarias que constituyen la otra célula fagocitaria del sistema inmune, son los más numerosos e importantes componentes de la respuesta inmune innata	Número de células x $10^3/\text{mcL}$	Cuantitativa continua
Otitis	Inflamación del oído (según su localización se clasifica en otitis externa y otitis media)	1=Presente 2=Ausente	Cualitativa nominal dicotómica
Plaquetas	Célula sanguínea con capacidad para agregarse unas con otras en respuesta a diversos estímulos formando coágulos, poseen gránulos de sustancias activadoras de la coagulación.	Número de células x $10^3/\text{mcL}$	Cuantitativa continua
Proteína C reactiva	Es una proteína producida en el hígado y secretada a la sangre durante procesos inflamatorios. Se considerada un reactante de fase aguda	mg/dL	Cuantitativa continua

Radiografía de tórax	Permite obtener una imagen diagnóstica del tórax usando rayos X a dosis muy bajas que dibujan las siluetas de los órganos internos.		
Trombocitosis	Aumento exagerado de las plaquetas en la sangre	Número de células x $10^3/\text{mcL}$	Cualitativa nominal dicotómica
VSG (volumen de sedimentación globular)	Prueba diagnóstica de laboratorio utilizada frecuentemente en medicina que consiste en medir la velocidad con la que sedimentan los glóbulos rojos de la sangre, provenientes de una muestra de plasma sanguíneo en un periodo determinado de tiempo, habitualmente una hora.	mm/hr	Cuantitativa continua
Urticaria	Lesiones cutáneas, edematosas, de contornos geográficos y con halo eritematoso, generalmente evanescentes y cambiantes. Las lesiones se denominan habones y son la consecuencia del edema y vasodilatación de la dermis superficial.	1=Presente 2=Ausente	Cualitativa nominal dicotómica
Vomito	Expulsión forzada del contenido gástrico por la boca	1=Presente 2=Ausente	Cualitativa nominal dicotómica
z-score	Unidades de desviación estándar de la media, basada en ecuaciones de regresión permite la estandarización como una medida continua, así como dentro de un esquema de clasificación y permite	<2 2- <2.5 ≥ 2.5 - <5 ≥ 5 - <10 ≥ 10	Cuantitativa nominal

	<p>comparaciones a lo largo del tiempo. El uso de puntajes Z permite la evaluación de la gravedad de la dilatación de la arteria coronaria.</p>		
--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

- * Se solicitará la base de datos de los pacientes con diagnóstico de enfermedad de Kawasaki hospitalizados en el Servicio de Inmunología del Instituto Nacional de Pediatría en un periodo comprendido entre 2007-2017
- * Se realizará un listado de expedientes de pacientes que reúnan los criterios de inclusión.
- * Se hará una búsqueda intencionada de expedientes de pacientes que hayan presentado enfermedad de Kawasaki y tengan eritema perianal.
- * Se realizará recolección de los datos de los expedientes para ingresar al estudio (edad, género, manifestaciones clínicas, etc).
- * Se creará una base de datos en base a la hoja de cálculo Excel donde se transcribirá toda la información recolectada para su análisis posterior con el programa estadístico SPSS v 20.0.

ANALISIS ESTADÍSTICO

En este estudio se realizará un análisis univariado por medio de pruebas de tendencia central para conocer las características de la muestra estudiada, y así establecer el tipo de distribución de cada variable; para las variables categóricas se obtendrán proporciones.

Se realizará una descripción de los valores obtenidos de las variables de desenlace como son: presentación de eritema perianal, características clínicas asociadas y de laboratorio, respuesta al tratamiento. Lo anterior con la finalidad de reportar la frecuencia de presentación de eritema perianal en enfermedad de Kawasaki y el comportamiento clínico de los pacientes que lo presentan en comparación de aquellos que no lo tienen.

ÉTICA

Este trabajo no tiene implicaciones éticas al tratarse de un estudio retrospectivo

Resultados

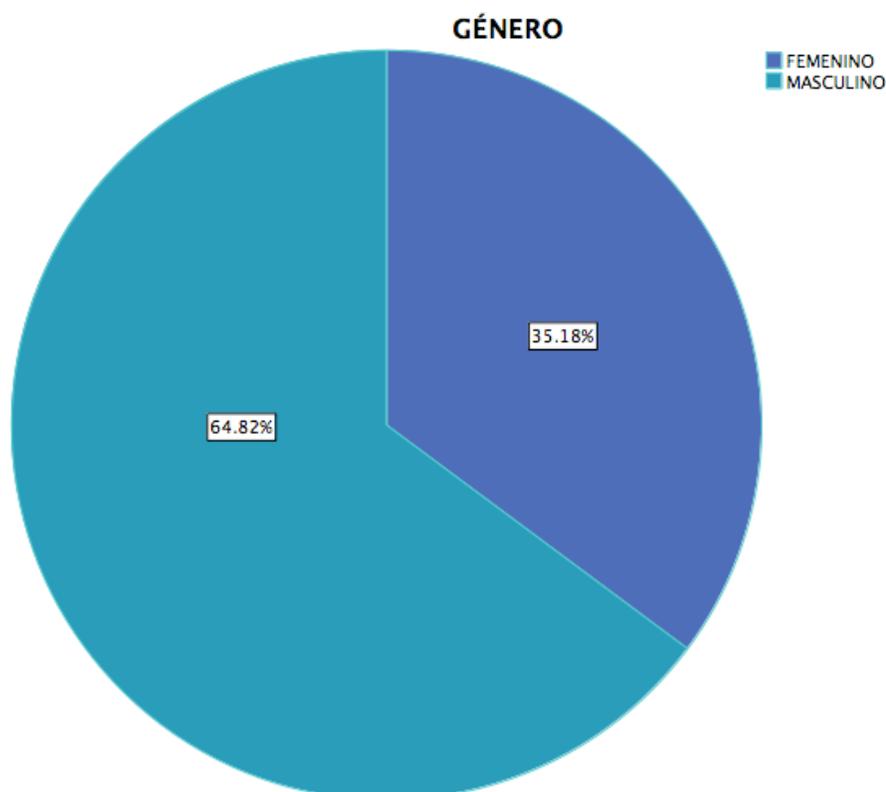
El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS versión 21. Se utilizó la prueba de Pearson X^2 para comparar las variables categóricas. Los datos se expresan como media o porcentaje según corresponda. Un valor p menor que 0.05 se consideró estadísticamente significativo.

Se revisaron 348 expedientes con el diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki registrados entre el año 2012-2017 en el Instituto Nacional de Pediatría, se seleccionaron sólo los expedientes de pacientes que fueron diagnosticados y tratados en el Instituto.

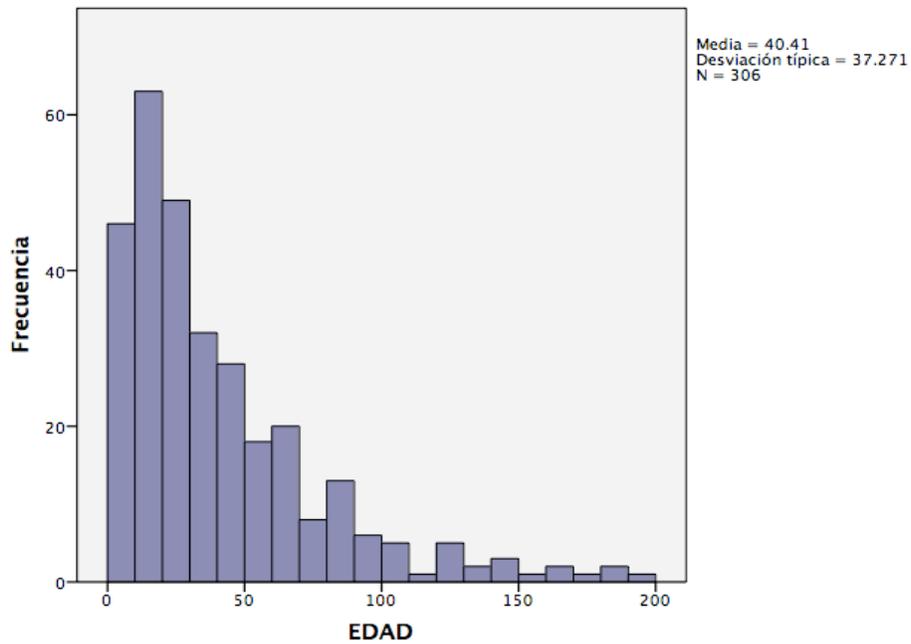
Se incluyeron 307 casos con diagnóstico de enfermedad de Kawasaki que fueron atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría en los últimos 6 años (2012-2017).

Las principales características demográficas, clínicas y de laboratorio de los pacientes con enfermedad de Kawasaki describen a continuación:

Del total de pacientes seleccionados 108 eran mujeres y 199 hombres



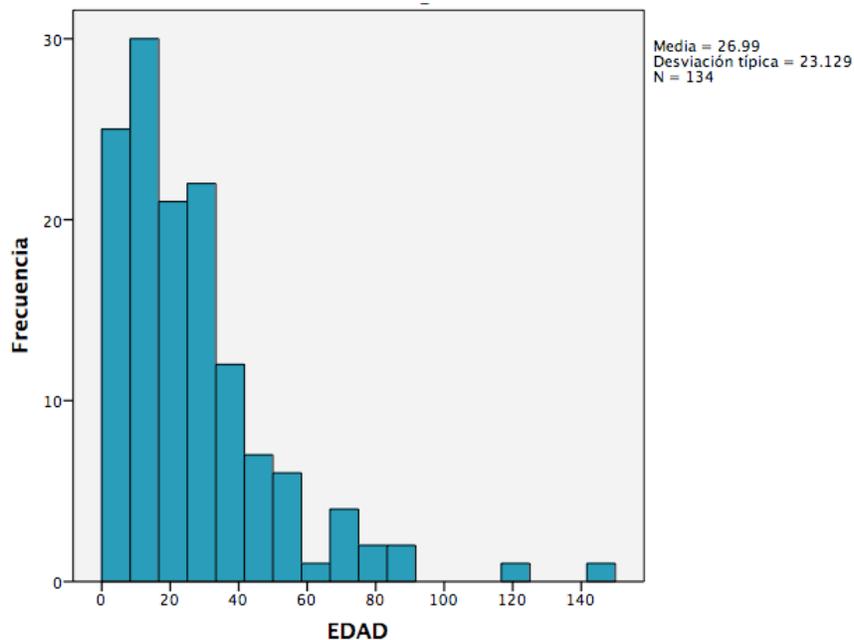
El promedio de edad de todos los pacientes analizados fue de 40.2 meses, con una mínima de 2 meses y una máxima de 195 meses.



De los 307 casos estudiados, 134 pacientes (43.6%) tuvieron cambios en el área del pañal (eritema/descamación) en la etapa aguda de la enfermedad.

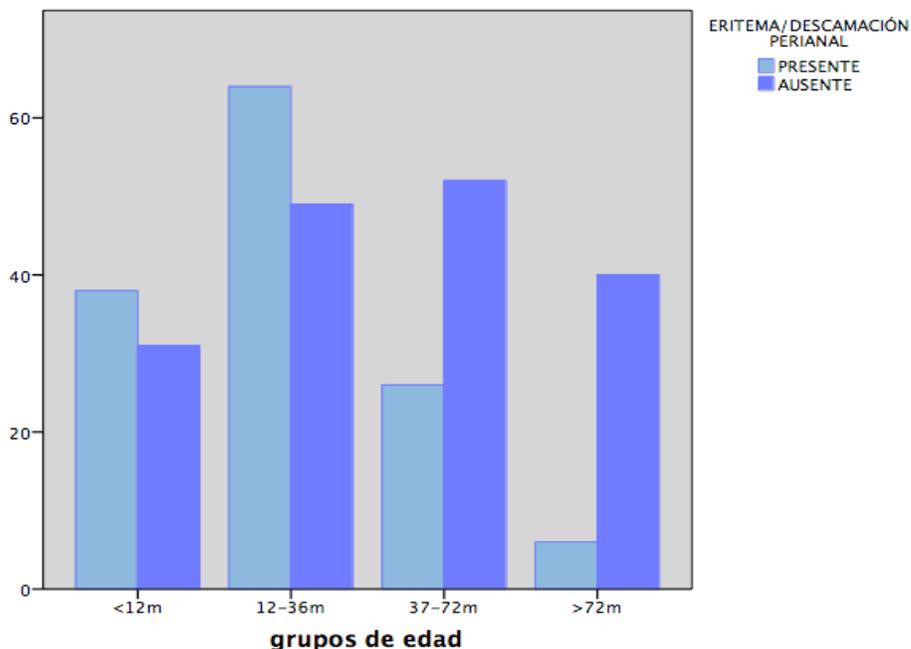


La edad promedio de los pacientes que presenta eritema perianal fue menor (26.9 meses) con una edad mínima de 2 meses y máxima de 146 meses.



El porcentaje de hombres que presentaron eritema perianal fue de 43.2% (86 casos de 199) y el porcentaje de mujeres con cambios a nivel perianal fue de 44.4% (60 casos de 108 sin significancia estadística $p < 0.8$)

La mayoría de los pacientes que presentaban eritema perianal se encontraban en rangos de edad menores de 36 meses. De los 134 pacientes con eritema perianal, 64 tenían entre 12-36 meses de edad (47.8%), 38 pacientes tenían < 12 meses (28.4%), 26 pacientes tenían entre 37-72 meses (19.4%) y sólo 6 casos tenían >72 meses (4.5%).

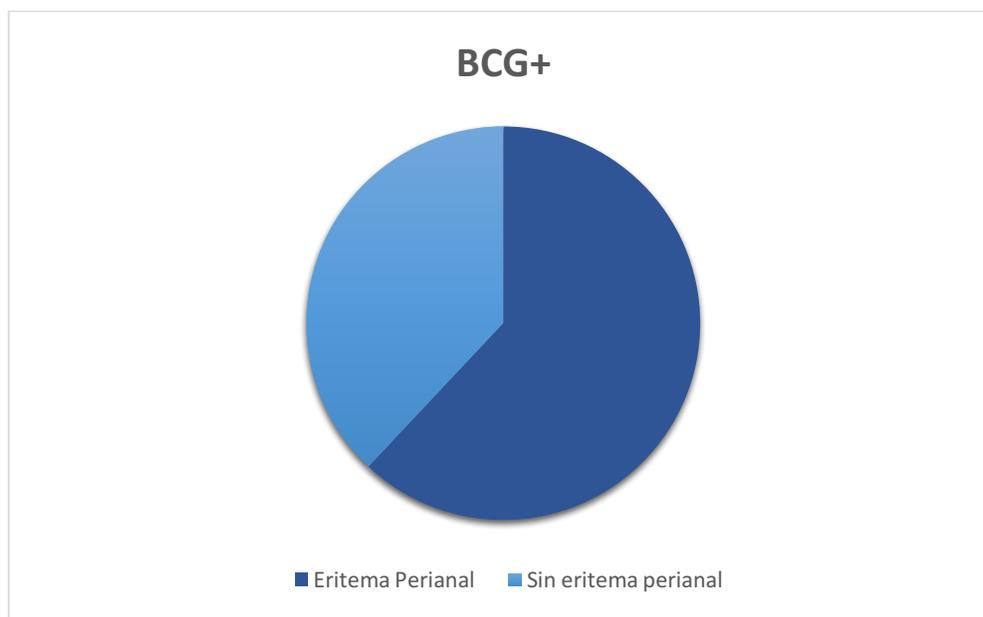


Para determinar si existe una asociación entre el eritema perianal con otras manifestaciones clínicas presentes en la etapa aguda de la enfermedad, complicaciones cardiacas o respuesta al tratamiento, se realizaron tablas de contención con interpretación del test de X^2 para evaluar las variables cualitativas.

En el grupo de eritema perianal las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron eritema conjuntival (88.8%), queilits, lengua en fresa, eritema en labios (88%), exantema polimorfo (88%), eritema/descamación de manos y pies (58.2%).

En los pacientes sin eritema perianal las características clínicas que se presentaron fueron eritema conjuntival (95.3%), alteraciones orales (86.1%), exantema polimorfo (76.8%) y adenopatía cervical (56.6%). En ambos grupos no hubo una diferencia estadística significativa. Ver tabla 2.

Otras características clínicas que apoyan el diagnóstico de enfermedad de Kawasaki es el eritema en el sitio de aplicación de la vacuna BCG; en un 62% de los pacientes que tuvieron eritema del pañal también mostraban cambios a este nivel con significancia estadística $p < .000$.



Las complicaciones cardiovasculares se presentaron en el 44.3% de los pacientes con enfermedad de Kawasaki en la fase aguda (136 pacientes de 307).

De los 134 pacientes con eritema perianal, 61 (44.9%) presentaron algún tipo de complicación cardiovascular. De estas las que se presentaron con mayor frecuencia fueron derrame pericárdico (23.8% con significancia estadística $p < .000$) y ectasia coronaria (25.3% sin significancia estadística $p < 0.5$).

Dentro del grupo de los pacientes sin eritema perianal las manifestaciones que se presentaron con mayor frecuencia fueron ectasia coronaria (22.5%) y aneurismas coronarios (19%). Ver tabla 1

Tabla1

Complicaciones cardiovasculares	Con eritema perianal	Sin eritema perianal	Valor p^*
Derrame pericárdico	32 (69.9%)	14 (30.4%)	<0.000*
Ectasia coronaria	34 (46.6%)	39 (53.4%)	<0.564
Miocarditis	8 (44.4%)	10 (55.6%)	<0.944
Aneurisma	11 (45.8%)	13 (54.2%)	<0.822

*Valor de p estadísticamente significativo <0.05

Respuesta al tratamiento

El 53% de los pacientes con eritema perianal recibió tratamiento con gammaglobulina 2gr/kg + ASA, el 43.3% (58 pacientes) gammaglobulina + ASA+ esteroide y 2 pacientes (1.5%) sólo recibieron tratamiento con aspirina. En dos pacientes (1.5%) se administró infliximab por la mala respuesta al tratamiento y en 1 paciente (0.7%) se administró metotrexate.

En el grupo de pacientes sin eritema perianal, 41% recibieron tratamiento con gammaglobulina+ASA, 56.6% gammaglobulina+ASA+ esteroide y en .2% ciclosporina, sin significancia estadística entre ambos grupos $p<.063$.

En cuando la respuesta al tratamiento administrado en la etapa aguda de la enfermedad, el 40.9% de los pacientes que tenían eritema perianal, requirieron una segunda dosis de gammaglobulina después de 36 horas del tratamiento inicial por persistencia de la fiebre (sin significancia estadística $p<0.788$).

De los pacientes que no presentaron eritema perianal 59.1% presentaron refractariedad al tratamiento.

Tabla 2	Sin eritema perianal n= 173	%	Con eritema perianal n= 134	%	Valor de p
<i>Género</i>					
Mujeres	60	34.6	48	35.8	<0.836
Hombres	113	65.3	86	64.1	
<i>Manifestaciones clínicas</i>					
Eritema conjuntival	165	95.3	119	88.8%	<0.030*
Alteraciones orales	149	86.1	118	88	<0.618
Exantema	133	76.8	118	88	<0.012*
Eritema/descamación en manos y pies	88	50.8	85	63.4	<0.028*
Edema de manos y/o pies	88	50.8	78	58.2	<0.200
Adenopatía cervical	98	56.6	74	55.2	<0.803
Eritema de la BCG	27	15.6	44	32.8	<0.000*
Dolor abdominal	47	27.1	24	17.9	<0.056
Diarrea	31	17.9	33	24.6	<0.151
Artritis	4	2.3	3	2.2	<0.966
Artralgias	33	19	10	7.4	<0.004*
<i>Clasificación</i>					
Atípicos	26	15	19	14.1	<0.835
Típicos	103	59.5	86	64.1	<0.407
Incompletos	51	29.4	32	23.8	<0.274

*Valor de p estadísticamente significativo <0.05

En el grupo de pacientes con eritema perianal 38.6% (32 pacientes) cumplían sólo con la fiebre y de 2 a 3 criterios clínicos establecidos por AHA, por lo que fueron catalogados como enfermedad de Kawasaki incompleto. Un 45.5% de los pacientes cumplían con todos los criterios clínicos y fiebre persistente >5 días, por lo que fueron considerados como enfermedad de Kawasaki típica o completa.

De los pacientes clasificados como enfermedad de Kawasaki atípica un 42.2% presentaban eritema perianal.

Dentro las complicaciones no cardiológicas, tuvieron la siguiente distribución de acuerdo a los grupos con y sin eritema perianal:

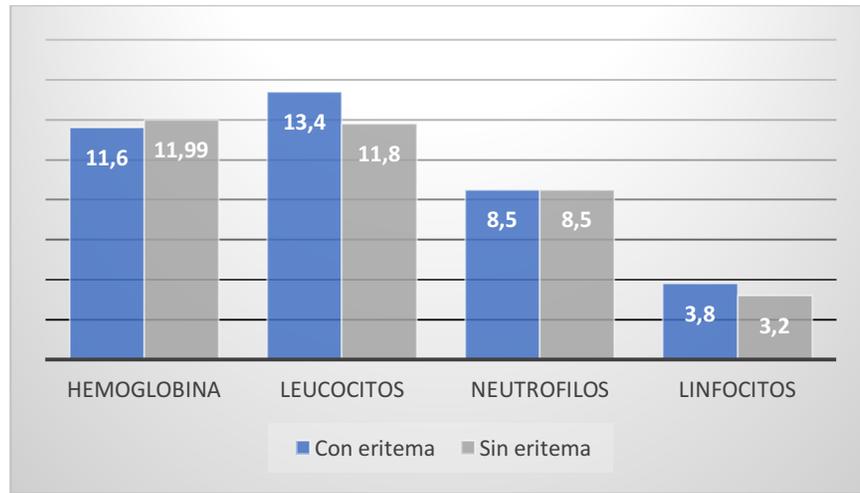
Tabla 3	Con eritema perianal n=134	Sin eritema perianal n=173	Total n=307
Hidrocolecisto	5 (3.7%)	8 (4.6%)	13 (4.2%)
Choque por Kawasaki	6 (4.4%)	15 (8.6%)	21 (6.8%)
Uveítis anterior	0	4 (2.3%)	4 (1.3%)
Síndrome hemofagocítico	1 (0.7%)	0	1 (0.32%)
Trombosis distal	0	1 (0.5%)	1(0.32%)
Convulsiones	0	3 (1.73%)	3 (0.9%)
Meningitis	2 (1.4%)	0	2 (0.65%)
Ninguna manifestación no cardiológica	119 (88,8%)	142 (82%)	261 (85)

La complicación no cardiológica más frecuente en todos los pacientes con enfermedad de Kawasaki fue el Choque (6.8%) , seguido de hidrocolecisto (4.2%) y uveítis anterior (13%).

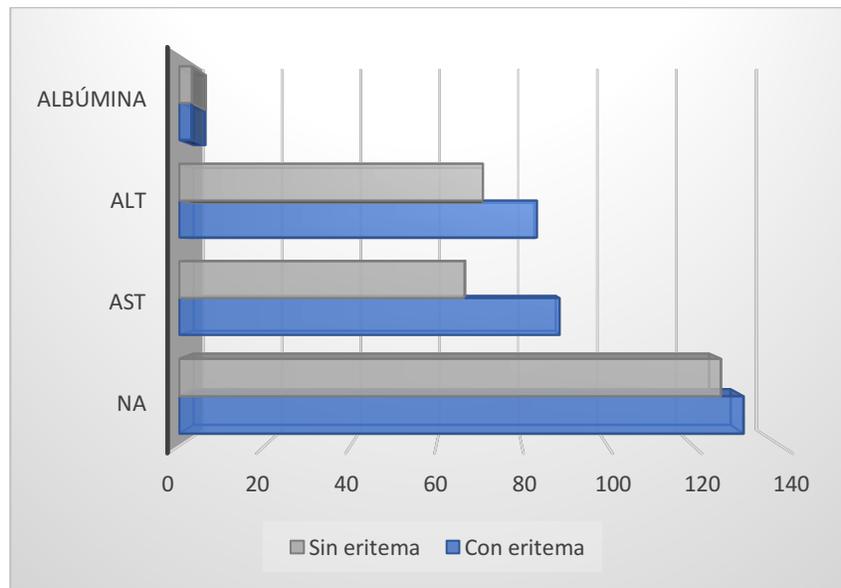
Resultados de exámenes de laboratorio
 Se compararon los promedios de cada variable de laboratorio, entre los pacientes con y sin eritema perianal, obteniendo lo siguiente:

Tabla 4 Principales hallazgos de laboratorio			
	Eritema perianal +	Ertema perianal -	Valor de p
Hemoglobina	Rango: Mínimo 5 Máximo 16 Media 11.6	Rango: Mínimo 8 Máximo 16 Media 11.99	<0.041
Leucocitos	Rango: Mínimo 1,000 Máximo 32,000 Media 13.4	Rango: Mínimo 3,000 Máximo 32,000 Media 11,800	<0.388
Neutrófilos	Rango: Mínimo 0 Máximo 28,000 Media 8,510	Rango: Mínimo 1,000 Máximo 29, 000 Media 8,500	<0.976
Linfocitos	Rango: Mínimo 0 Máximo 17, 000 Media 3, 860	Rango: Mínimo 0 Máximo 13, 000 Media 3, 200	<0.033
Sodio	Rango: Mínimo 123 Máximo 147 Media 131.4	Rango: Mínimo 125 Máximo 151 Media 126	<0.116
AST	Rango: Mínimo 9 Máximo 3332 Media 88.8	Rango: Mínimo 9 Máximo 696 Media 66.6	<0.364
ALT	Rango: Mínimo 9 Máximo 1114 Media 83.5	Rango: Mínimo 8 Máximo 600 Media 70.9	<0.284
Albúmina	Rango: Mínimo 1 Máximo 4 Media 2.9	Rango: Mínimo 1 Máximo 5 Media 3	<0.169
PCR	Rango: Mínimo 0.3 Máximo 45 Media 7.89	Rango: Mínimo 0.3 Máximo 32 Media 8.16	<0.633
VSG	Rango: Mínimo 2 Máximo 65 Media 39.54	Rango: Mínimo 5 Máximo 65 Media 39.9	<0.972

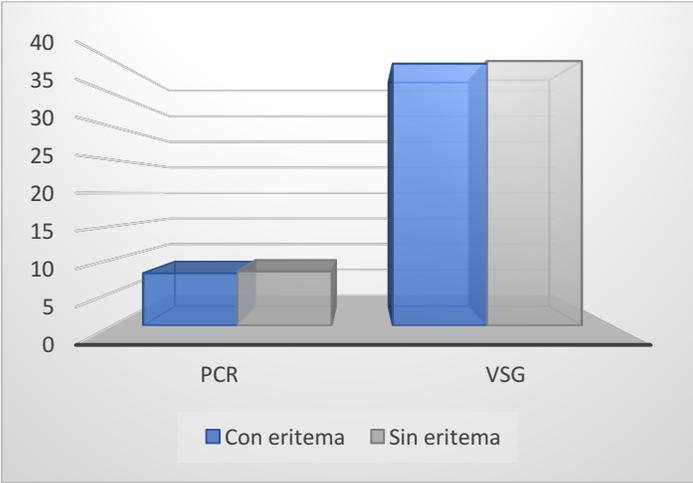
Los pacientes que tienen eritema perianal muestran un valor más alto de leucocitos; sin embargo, al igual que las otras líneas celulares no hubo significancia estadística entre ambos grupos.



En el grupo de paciente que presentan eritema perianal encontramos valores más elevados de los parámetros inflamatorios hepáticos. No hubo diferencia significativa entre los valores de albúmina y sodio entre uno y otro grupo.



Los reactantes de fase aguda estuvieron elevados en ambos grupos, sin ninguna diferencia significativa.



Discusión

La enfermedad de Kawasaki es una vasculitis sistémica, aguda, febril, con una etiología desconocida que ocurre con más frecuencia en niños menores de 5 años.⁴⁰

En este estudio nos enfocamos a describir las características de los pacientes con enfermedad de Kawasaki que presentan eritema perianal.

La enfermedad de Kawasaki afecta predominantemente a niños de corta edad, en la mayor parte de la literatura se reporta que el 80% de los casos ocurre entre los 6 meses y 4 años de edad y es poco frecuente por debajo de los 3 meses, aunque puede presentarse en todas las edades, desde la etapa neonatal hasta la edad adulta (Sotelo-Cruz, 2013). Los resultados que se obtuvieron en este estudio concuerdan con lo reportado ya que la edad promedio de todos los pacientes estudiados fue de 3.3 años (40.2 meses).

El diagnóstico de EK se basa esencialmente en signos y síntomas clínicos, respaldado por exámenes de laboratorio que denotan inflamación.^{1,8}

Hay criterios diagnósticos como los de la Asociación Americana del Corazón (AHA por sus siglas en inglés) que son utilizados ampliamente; sin embargo, existen signos clínicos de la enfermedad que proporcionan importantes pistas para el diagnóstico que no se han incluido en los criterios.

Chester W.³² desde 1983 describió pacientes con enfermedad de Kawasaki que manifestaban los signos clásicos y que además presentaban de manera mucho más evidente eritema perianal; sin embargo, no ha sido hasta los últimos años que se ha tomado en cuenta como un signo clínico importante en estos pacientes.

Hasta el momento no existen reportes que hablen de la asociación entre la presencia de eritema perineal y las diferentes características clínicas y de laboratorio en los pacientes con enfermedad de Kawasaki en fase aguda como los hay de la reactivación del sitio de inyección del bacilo de Calmette-Guerin (BCG).⁴⁰

Como lo muestran los resultados obtenidos, el eritema perianal es una manifestación cutánea frecuentemente encontrada en la fase aguda de la enfermedad; de los 307 pacientes analizados, 134 lo presentaban.

El eritema cutáneo que es más marcado en el área del pañal, es fácilmente confundido con una dermatitis del pañal o candidiasis. Estas manifestaciones se observan tanto en los niños que utilizan pañales como en los que no los usan.⁸

En nuestros pacientes la edad mínima de presentación fue 2 meses y máxima de 146 meses (edad donde ya no hay un factor predisponente para presentar la dermatitis del pañal) lo que nos habla de que esta manifestación siempre debe de buscarse en todas las edades ya que puede proporcionar la clave diagnóstica inicial.¹

La causa de esta manifestación clínica es incierta. El área del pañal se caracteriza por el aumento del pH de la piel, el contacto constante con la orina, las heces y la exposición a la colonización bacteriana.³³ Una variedad de otras afecciones de la piel pueden manifestarse en el área del pañal. *Candida albicans* y *Staphylococcus aureus* se aíslan con mayor frecuencia del área afectada y se cree que tienen un papel predominante en la dermatitis del pañal³³; sin embargo, las enfermedades mediadas por estafilococos también están estrechamente asociadas con la patogenia de la EK y estudios recientes han sugerido que los patrones epidemiológicos en algunos países podrían estar asociados con la exposición a toxinas fúngicas u otros factores ambientales; esto apoyado en que la administración de antígenos de la pared celular de *Candida* indujo vasculitis coronaria tipo EK

en ratones y tuvieron respuesta al tratamiento con gammaglobulina (Ishibashi, Fukazawa et al. 2014).

A pesar de que en varios artículos de investigación se ha encontrado la asociación de infección por *Candida albicans* y estreptococo beta hemolítico del grupo A como agentes desencadenantes de la enfermedad de Kawasaki, no existen reportes aún en la literatura internacional en donde se haya estudiado la asociación de infección micótica o bacteriana con eritema perianal en pacientes con enfermedad de Kawasaki.

Por lo anterior, sabemos que la EK es disparada por diferentes agentes infecciosos, lo que denota la importancia de que investiguemos un proceso infeccioso subyacente tratando de determinar la etiología.

Clasificando a los pacientes en casos completos, incompletos y atípicos no encontraron diferencias estadísticamente significativa entre los que presentan eritema perianal y los que no; sin embargo, con frecuencia es un dato clínico útil para el diagnóstico sobre todo de los casos incompletos.

La asociación entre la presencia de eritema perianal y otros signos clínicos, resultados de laboratorio y la respuesta al tratamiento no se ha estudiado.

Las asociaciones que se encontraron en este estudio con otros criterios clínicos fueron importantes. En el grupo de pacientes con eritema perianal, otras características clínicas cutáneas como exantema y eritema/descamación de las extremidades mostraron una relación estadísticamente significativa.

Otras características clínicas que apoyan el diagnóstico de enfermedad de Kawasaki es el eritema en el sitio de aplicación de la vacuna BCG, Gamez-Gonzalez et al. menciona a la reactivación del sitio de inyección del bacilo de Calmette-Guerin (BCG) como un signo clínico patognomónico de la EK y se puede observar con mayor frecuencia que la linfadenopatía cervical⁵. Nosotros encontramos que en el 62% de los pacientes que tuvieron eritema del pañal también mostraban cambios a este nivel con significancia estadística $p < .000$.

Dentro de las complicaciones cardiovasculares, en nuestro estudio, tampoco encontramos diferencias en el desarrollo de aneurismas de arterias coronarias en pacientes con eritema perianal; sin embargo, el derrame pericárdico se presentó con mayor frecuencia (23.8% con significancia estadística $p < .000$).

Además del diagnóstico clínico existen marcadores de la inflamación, que nos orientan sobre el grado de respuesta inflamatoria y apoyan el diagnóstico de enfermedad de Kawasaki. Destacan las proteínas de fase aguda clásicas, como la PCR y VSG.

Los resultados de los exámenes de laboratorio fueron medidos antes de la administración de la gammaglobulina intravenosa. Tabla 4

La leucocitosis es típica durante la etapa aguda de la enfermedad, con un predominio de neutrófilos, como lo presentaron nuestros pacientes. La anemia ocurre comúnmente, es normocrómica y normocítica, y se resuelve con la resolución de la inflamación.

Las elevaciones leves a moderadas en las transaminasas séricas o la gammaglutamil transpeptidasa ocurren en 40 a 60% de los pacientes²².

Lo que observamos en nuestros pacientes es que se encontraban marcadamente más altos en el grupo de pacientes que presentaban eritema perianal como marcadores de inflamación sistémica.

CONCLUSIONES

El eritema perianal es un dato clínico que se presenta con frecuencia en los pacientes con enfermedad de Kawasaki en su fase aguda y aunque no se encuentre dentro de los criterios diagnósticos establecidos por la AHA, apoya de manera importante el diagnóstico.

El eritema perianal en los pacientes con enfermedad de Kawasaki juega un papel importante en la evaluación diagnóstica junto con las otras manifestaciones mucocutáneas.

Independientemente de la edad, el eritema perianal se tiene que buscar en todos los pacientes que tengan el diagnóstico de enfermedad de Kawasaki, ya que este también se encuentra en escolares y niños mayores, no es algo exclusivo de lactantes con enfermedad de Kawasaki.

Existen casos reportados de enfermedad de Kawasaki con eritema perianal como signo clínico relevante; sin embargo, hasta el momento no se había hablado de la frecuencia de presentación y su asociación con otras manifestaciones comunes.

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones importantes; al ser un estudio retrospectivo, algunos aspectos clínicos de nuestros primeros pacientes son desconocidos. Por lo tanto, se requieren estudios prospectivos para establecer la relación entre eritema perianal y enfermedad de Kawasaki.

REFERENCIAS

1. Singh S, et al. The epidemiology of Kawasaki disease: a global update. *International Journal of Rheumatic Diseases* 2017; 0:1–9.
2. Singh S, et al. The epidemiology of Kawasaki disease: a global update. *Arch Dis Child* 2015; 0:1–5.
3. Burns JC, Herzog L, Fabri O, Tremoulet AH, Rodó X, et al. Seasonality of Kawasaki Disease: A Global Perspective. *PLoS ONE* 2012; 8(9): e74529.
4. Rodó X, et al. Tropospheric winds from northeastern China carry the etiologic agent of Kawasaki disease from its source to Japan. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2014; 111 (22). pp. 7952-7957
5. Luisa Berenise Gamez-Gonzalez, Hiromichi Hamada, Beatriz Adriana Llamas-Guillen, Miguel Ruiz-Fernandez & Marco Yamazaki-Nakashimada . BCG and Kawasaki disease in Mexico and Japan. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2017; 0: 1-3
6. Garrido LM , et al. Reaction of the BCG Scar in the Acute Phase of Kawasaki Disease in Mexican Children. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2017: 1-17 DOI:10.1097/INF.0000000000001633
7. Sotelo-Cruz N. Revisión de la enfermedad de Kawasaki en México, desde la perspectiva de las publicaciones médicas (enero de 1977 a mayo de 2012). *Arch Cardiol Mex*. 2013; 83 (3):214- 222.
8. Scuccimarrì R, MD, FRCPC. Kawasaki Disease. *Pediatr Clin N Am* 59 (2012) 425–445.
9. Dietz SM, et al. Dissecting Kawasaki disease: a state-of-the-art review, *Eur J Pediatr* (2017) 176:995–1009 DOI 10.1007/s00431-017-2937-5
10. Fraison J-B, et al, Kawasaki disease in adults: Observations in France and literature review, *Autoimmun Rev* (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2015.11.010>
11. Chang LY, et al. Viral infections associated with Kawasaki disease, *J Formos Med Assoc*. 2014 Mar;113(3):148-54.
12. Suenaga T, et al. Detection of multiple superantigen genes in stools of patients with Kawasaki disease, *J Pediatr*. 2009;155(2):266-70. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.03.013
13. Yeung RS. Kawasaki disease: update on pathogenesis, *Curr Opin Rheumatol* 2010;22(5):551-60. doi: 10.1097/BOR.0b013e32833cf051.
14. Turnier JL, et al. Concurrent Respiratory Viruses and Kawasaki Disease, *Pediatrics* 2015;136; e609
15. Franco A, et al. Specificity of regulatory T cells that modulate vascular inflammation, *Autoimmunity* 2014 Mar;47(2):95-104. doi: 10.3109/08916934.2013.860524
16. Ishibashi K, et al. Diagnostic potential of antibody titres against *Candida* cell wall β -glucan in Kawasaki disease, British Society for Immunology, *Clinical and Experimental Immunology* 2014, 177: 161–167
17. Rowley AH. Kawasaki disease: novel insights into etiology and genetic susceptibility, *Annu Rev Med* 2011;62:69-77. doi: 10.1146/annurev-med-042409-151944.
18. Masaharu Yoshida, et al. Rapid decrease of anti- β -glucan antibody as an indicator

- for early diagnosis of carinii pneumonitis and deep mycotic infections following immunosuppressive therapy in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis, *Clin Rheumatol* (2009) 28:565–571
19. Yoshikane Y, et al. JNK is critical for the development of *Candida albicans*-induced vascular lesions in a mouse model of Kawasaki Disease, *Cardiovascular Pathology* 24 (2015) 33–40
 20. Kyung Lim Yoon. Update of genetic susceptibility in patients with Kawasaki disease, *Korean J Pediatr* 2015;58(3):84-88
 21. Kuo HC, et al. A replication study for association of ITPKC and CASP3 two-locus analysis in IVIG unresponsiveness and coronary artery lesion in Kawasaki disease. *PLoS One* 2013 Jul 24;8(7):e69685.
 22. McCrindle BW, 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: e927-e999
 23. Ayusawa M, et al. Revision of diagnostic guidelines for Kawasaki disease (the 5th revised edition), *Pediatr Int.* 2005; 47(2):232-4.
 24. Paliana RK et al . Controversies in diagnosis and management of KD, *World J Clin Pediatr* 2018; 7(1): 27-35
 25. Gámez González LB y col. Enfermedad de Kawasaki, ¿una enfermedad exótica y rara? *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas*. Vol. 21, Núm. 1 Enero-Abril 2012. 23.35.
 26. Chuang et al. acute kidney injury in patients with kawasaki disease, *Pediatr Res* 2016;80(2):224-7
 27. Singh S, et al. Pulmonary presentation of Kawasaki disease—A diagnostic challenge, *Pediatric Pulmonology* 2017;1–5.
 28. Lee EY, et al. A Case of Atypical Kawasaki Disease With Myositis, *Glob Pediatr Health* 2015 Aug 7;2:2333794X15599649.
 29. Martínez-Guzmán E, Gámez-González L, Rivas-Larrauri F, Sorcia-Ramírez G, Yamazaki-Nakashimada M. Manifestaciones neurológicas en la enfermedad de Kawasaki atípica. *Rev Alerg Mex.* 2017;64(3):376-380
 30. Maric LS, et al. Risk factors for coronary artery abnormalities in children with Kawasaki disease: a 10-year experience, *Rheumatol Int* 2015;35(6):1053-8
 31. Gupta A, Singh S, et al. Kawasaki disease for dermatologists, *Indian Dermatol Online J* 2016; 7(6): 461–470.
 32. Chester W. A perianal rash in Kawasaki disease, *Pediatric infectious disease* 1983; 2 (2): 140-141
 33. Sikic Pogacar M, et al. Diagnosis and management of diaper dermatitis in infants with emphasis on skin microbiota in the diaper area, *Int J Dermatol* 2018 Mar;57(3):265-275
 34. Schommer NN, Gallo RL. Structure and function of the human skin microbiome, *Trends Microbiol* 2013;21(12):660-8.
 35. Herbst RA. Perineal Streptococcal Dermatitis/Disease, *Am J Clin Dermatol* 2003; 4 (8): 555-560
 36. Ravanfar et al. Diaper dermatitis: a review and update, *Curr Opin Pediatr* 2012, 24:472 – 479

37. Heath et al. Recent Microbiological Shifts in Perianal Bacterial Dermatitis, *Pediatric Dermatology* Vol. 26 No. 6 2009, 696–700
38. Dallaire F, Fortier-Morissette Z, Blais S, et al. Aspirin Dose and Prevention of Coronary Abnormalities in Kawasaki Disease. *Pediatrics*. 2017;139(6):e20170098
39. Phuong et al. Treatment Options for Resistant Kawasaki Disease, *Pediatr Drugs* (2018) 20:59–80.
40. Tseng et al. Bull's eye dermatoscopy pattern at bacillus Calmette–Gue rin inoculation site correlates with systemic involvements in patients with Kawasaki disease. *Journal of Dermatology* 2016; 43: 1044–1050.

