



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA
SECRETARÍA DE SALUD
DEPARTAMENTO DE OFTALMOLOGÍA**

MANIFESTACIONES OCULARES EN ENFERMEDAD DE KAWASAKI

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE ALTA ESPECIALIDAD EN
OFTALMOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**PRESENTA
DRA. BELINA ARIAS CABELLO**

**TUTORA Y ASESORA
DRA. HORTENCIA FERNÁNDEZ ÁLVAREZ
MÉDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE OFTALMOLOGÍA
DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**



MÉXICO D.F.

2014

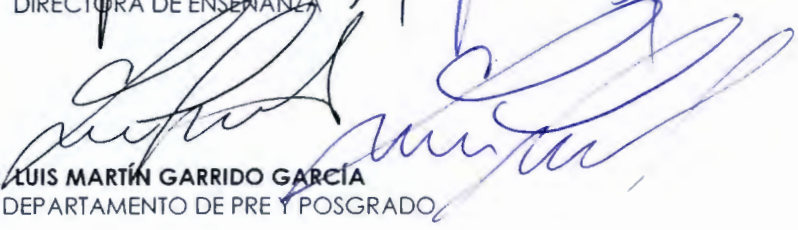


INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA
DEPARTAMENTO DE OFTALMOLOGÍA


"MANIFESTACIONES OCULARES EN ENFERMEDAD DE KAWASAKI"



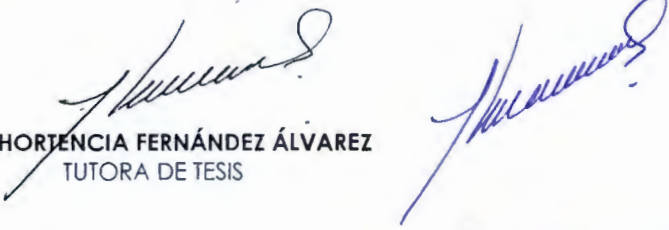
DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA



DR. LUIS MARTÍN GARRIDO GARCÍA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. JUAN CARLOS ORDAZ FAVILA
JEFE DEL SERVICIO Y TITULAR DEL CURSO DE OFTALMOLOGÍA



DRA. HORTENCIA FERNÁNDEZ ÁLVAREZ
TUTORA DE TESIS



DRA. BELINA ARIAS CABELLO
AUTORA DE TESIS



➤ INDICE

▪ Resumen	4
▪ Antecedentes.....	5
▪ Pregunta de investigación	14
▪ Justificación	14
▪ Objetivos	14
▪ Diseño de estudio	15
▪ Material.....	16
▪ Métodos	16
▪ Aspectos Éticos	17
▪ Cronograma.....	17
▪ Resultados	18
▪ Discusión.....	22
▪ Conclusiones	25
▪ Referencias	26
▪ ANEXO 1	28

➤ **RESUMEN**

Introducción: La enfermedad de Kawasaki (**EK**) es una vasculitis aguda, sistémica y autolimitada, que afecta a niños menores de 5 años, la cual cursa con diferentes manifestaciones en varios sistemas, siendo para propósito de este estudio, las manifestaciones oculares las principales a estudiar. Esta patología se está presentando con mayor frecuencia en nuestro país, aunado al aumento de manifestaciones oculares típicas y atípicas. Lo mismo para la edad de presentación, en donde se observa que los pacientes más grandes presentan manifestaciones más graves. Se pretenderá revalorar el criterio oftalmológico diagnóstico de la enfermedad de Kawasaki.

Objetivo: Conocer las manifestaciones oculares más comunes en la Enfermedad de Kawasaki, así como saber cuál de estas es la más grave. Conocer la fase de la enfermedad, edad y sexo del paciente en donde se presentan más manifestaciones oculares.

Metodología: Se tomará como población a todos aquellos pacientes menores de 18 años del Instituto Nacional de Pediatría con diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki que acudieron a valoración oftalmológica desde el año 2003 hasta diciembre de 2013. Se tomarán como variables principales: edad, sexo, fase de la enfermedad, presencia de alteraciones oculares como conjuntivitis, uveítis, papiledema y otras manifestaciones agregadas y/o atípicas. Se reportará la incidencia de las manifestaciones, así como la relación entre éstas con la fase de la enfermedad.

➤ ANTECEDENTES

La enfermedad de Kawasaki (EK) es una entidad descrita por primera vez en Japón en 1967 por Tomisaku Kawasaki; se refiere a una vasculitis aguda sistémica autolimitada que se presenta con mayor frecuencia en lactantes y preescolares (3 a 5 años)¹. Hoy en día se sabe que esta entidad se puede presentar tanto en comunidades endémicas como epidémicas en América, Europa y Asia, en niños de cualquier raza.

En la última encuesta nacional japonesa se reportó una incidencia de 26.9 casos por 100 000 niños de 0 a 4 años, las tasas de incidencia específicas por raza, derivadas de información administrativa (hospitalizaciones), indican que la Enfermedad de Kawasaki es más común entre americanos descendientes de Asia y las Islas del Pacífico con una tasa de 32.5/100 000 niños menores de 5 años; seguida de los americanos africanos no-hispanos con 16.9/100 000 niños; los hispanos con 11.1/100 000 y por último en caucásicos con 9.1/100 000 niños menores de 5 años ^{2,3}. En México no existen datos estadísticos; pero en una revisión realizada en este mismo instituto, en un periodo de 12 años se reportaron 209 pacientes. ⁴

En cuanto a la recurrencia familiar, se reporta un 3% en Japón. La proporción de casos con historia familia es de 1%. Dentro del primer año que se presentó la enfermedad en una familia, el hermano tiene un 2.1% de riesgo. Existe un 50% de presentarse un segundo cuadro dentro de los 10 días del primer cuadro. El riesgo de aparición entre gemelos es de 13%. Se ha reportado la aparición de la enfermedad en niños con padres con presentaron EK en la infancia, lo que sugiere un factor genético ⁵. En EEUU la EK es más común durante el invierno y primavera. Los niños se afectan con mayor frecuencia, 1.5-1.7:1 y el 76% son menores de 5 años ⁶.

La causa de la enfermedad sigue siendo desconocida. Las características epidemiológicas y clínicas sugieren una causa infecciosa, apoyado por las manifestaciones clínicas de fiebre, rash, inyección conjuntival y adenopatías cervicales. La distribución, aparición estacional, brotes en comunidades y un ciclo aparentemente epidémico sugiere que es una enfermedad infantil transmisible.

Existen varias hipótesis para la génesis de esta patología. En primer lugar se piensa que está relacionada a una respuesta inmune de tipo oligoclonal, donde la IgA tiene un papel principal; es posible que ésta respuesta se desencadene por diferentes agentes microbianos, esto apoyado por infecciones documentadas en diferentes pacientes y todos con microorganismos diferentes ⁶. Se ha visto la participación esporádica de agentes infecciosos bacterianos y virales, entre los que se cuentan: Streptococcus. pyogenes, S. aureus, adenovirus, VEB, parvovirus B19, herpes virus 6, virus parainfluenza tipo 3, VIH, sarampión, rotavirus, VVZ ^{7, 8}. También se ha observado la posibilidad de una predisposición genética a padecer Enfermedad de Kawasaki; en estudios realizados por Onouchi et al., Breunis et al, y Burns et al. encontraron alteración en polimorfismos genéticos como ITPKC, CD40L, CCR, CCL, e IL4 ^{9, 10}.

Como ya se había mencionado anteriormente, la EK es una vasculitis sistémica, que afecta principalmente a las arterias de calibre mediano, pero también pueden estar afectadas las de calibre pequeño y grandes, incluyendo capilares y venas ¹¹. Un estímulo desconocido provoca una reacción inflamatoria que inicia con la activación de células mononucleares y plaquetas que interaccionan con las células endoteliales con la siguiente expresión de moléculas de adhesión. La célula endotelial produce MCP1 (proteína quimiotrayente del monocito) que los une a la pared. Las plaquetas se irán uniendo progresivamente a la pared del vaso. Las células inflamatorias atravesarán hasta la íntima del vaso donde liberarán moléculas proinflamatorias: IL1, 6 y 8, TNF-alfa y metaloproteasas de la matriz (que producen daño en la pared arterial y por tanto favorecen la formación de aneurismas). Los neutrófilos liberan elastasa que daña la lámina elástica interna. Los macrófagos activados liberan la sintetasa inducida de NO (iNOS), con producción de NO. Las células plasmáticas infiltran la media y liberan IgA oligoclonal. La infiltración y proliferación de células musculares lisas engrosan la íntima ^{12, 13}.

Durante la fase aguda se producen cambios inflamatorios en varios órganos (miocarditis, pericarditis, valvulitis, meningitis, neumonitis, etc.), teniendo la presencia de células inflamatorias en dichos tejidos. En los vasos más afectados (arterias coronarias) existe inflamación de la capa media, con edema y necrosis del músculo liso. Hay pérdida de la integridad de la pared, favoreciendo la dilatación y formación de aneurismas. En etapas más avanzadas puede desarrollarse estenosis y oclusión arterial por trombosis sobre agregada.

Aunque las arterias coronarias son las más afectadas, otras principales están involucradas como: renales, ilíacas, hepáticas, esplénicas y axilares, igual con formación de aneurismas y estenosis ¹⁴.

Las lesiones arteriales que presentan los pacientes con enfermedad de Kawasaki tienen una progresión característica según la duración de la misma. Se clasifican en varios estadios, en los que según el tiempo transcurrido se produce una respuesta inflamatoria en las arterias coronarias y en los tejidos adyacentes ¹⁵:

Estadio	Duración	Enfermedades asociadas
I	0-9 días	Perivasculitis en las arterias de pequeño calibre. Pericarditis. Miocarditis. Inflamación del sistema de conducción atrioventricular Endocarditis. Valvulitis.
II	12-25 días	Panvasculitis característica de los vasos de mediano calibre. Formación de aneurismas. Trombosis de las arterias musculares. Miocarditis. Pericarditis. Endocarditis con valvulitis.
III	28-31 días	Proliferación mio-intimal en las coronarias y en otras arterias de mediano calibre. Desaparición de la inflamación en la microvasculatura
IV	>40 días	Cicatrización de las arterias estenosadas

Debido a que la causa es desconocida, se establecieron criterios diagnósticos para esta enfermedad. La Asociación Americana establece los siguientes criterios:

Fiebre persistente de al menos 5 días de duración Presencia de al menos 4 de los criterios principales:

- Cambios en las extremidades
 - Agudos: eritema de palmas y plantas; edema de pies y manos
 - Subagudos: descamación periungueal de dedos de las manos y pies en 2° y 3° semana.
- Exantema polimorfo
- Inyección conjuntival bilateral bulbar sin exudados
- Cambios en labios y en la cavidad oral: eritema, labios fisurados, lengua aframbuesada, enantema
- Linfadenopatía cervical(4.5 cm de diámetro) generalmente unilateral
- Exclusión de otras enfermedades con hallazgos similares

La EK cuenta con 3 fases clínicas: aguda, subaguda y de convalecencia. Durante la primera fase, que dura de 1 a 2 semanas, se caracteriza por fiebre y manifestaciones clásicas de la enfermedad. La fase subaguda comienza cuando retrocede la fiebre, erupción cutánea y adenopatía cervical, pero persiste irritabilidad, anorexia e hiperemia conjuntival, con descamación de dedos de manos y pies; la fase se prolonga hasta 4 semanas de iniciada la enfermedad. En esta fase se desarrollan los aneurismas coronarios. Por último la etapa de convalecencia se prolonga hasta que retrocede toda la sintomatología y finaliza cuando se normaliza la velocidad de segmentación, aproximadamente a 6 a 8 semanas de iniciada la enfermedad.

Las manifestaciones clínicas que con mayor frecuencia se presentan son las siguientes:

- La fiebre por lo general es elevada, de 39-40°C o mayor. El primer día de fiebre se considera el primer día de la enfermedad. Sin tratamiento dura de 1 a 2 semanas, pudiéndose prolongar hasta 4 semanas.
- La manifestación oftalmológica más común es inyección conjuntival bilateral, siendo la bulbar más evidente que la tarsal. Por lo general es autolimitada y es uno de los criterios diagnósticos de la enfermedad. La uveítis anterior también es frecuente, se presenta en un 80% de los casos cuando se revisa al paciente con lámpara de hendidura dentro de la primera semana de la enfermedad. Es de leve a moderada, asintomática y mejora espontáneamente de 2 a 8 semanas. El principal problema es que en los pacientes en donde no se presenta hiperemia conjuntival, no se les realiza una exploración oftalmológica de rutina, pudiendo pasar por desapercibida la uveítis, lo que conlleva a largo plazo a una serie de complicaciones en un 30-40%, que tienen secuelas importantes en la agudeza visual ^{16, 17, 18, 19}.

Dentro de otras manifestaciones reportadas en el segmento anterior, se encuentran las alteraciones comeales como queratitis punteada o marginal, acompañada de pannus e infiltrados perilimbares, también se han reportado precipitados endoteliales post-uveícticos. La queratitis ulcerativa periférica, una inflamación de la misma en la periferia con lesión del epitelio

y lisis estromal, también se ha relacionado con la EK. Se han reportado casos de hemorragia subconjuntival, exudados conjuntivales y cicatrices conjuntivales ^{16, 17, 18,19}.

La afección del segmento posterior es poco frecuente, sin embargo se han reportado casos de edema de papila. Ohno, et al. en 1982, reportó edema de papila en 2 pacientes de 18 con EK; en el mismo estudio, se encontraron opacidades vítreas en 2 niños. Jacob et al reportaron un caso de EK con vitreítis unilateral, exudación retiniana, edema macular, hinchazón del sector temporal papilar ^{16, 17, 18,19}.

A pesar de que la enfermedad de Kawasaki es una vasculitis sistémica, casi no hay reportes de vasculitis retiniana, sin embargo en un caso reportado por Anand, se encontró que en la angiografía retiniana de un paciente, había envainamiento vascular sutil y fuga de contraste a nivel de los vasos papilares sugiriendo datos de periflebitis o vasculitis. En otro caso hubo vasculopatía oclusiva de vasos retinianos y vasculitis periorbitaria ^{16, 17, 18,19}.

- Alteraciones en labios y boca como eritema, xerostomía, fisuras y sangrado espontáneo o al mínimo contacto. En la boca existe eritema de la mucosa oral y faríngea, lengua aframbuesada con papilas prominentes eritematosas ²⁰.
- Las manifestaciones cutáneas pueden adoptar varias formas de presentación. Lo más característico es la presencia de un rash cutáneo eritematoso, polimorfo, máculo-papular no específico. En ocasiones se presenta una erupción de tipo escarlatiniforme o con manifestaciones similares al eritema polimorfo. Pueden presentarse pequeñas pústulas, 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. El eritema cutáneo es más marcado en el área del pañal. 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%). Es frecuente la descamación perianal y la presencia de eritema a nivel del meato urinario ²⁰.
- A nivel de las extremidades se presenta eritema bilateral de las palmas y de las plantas. Es 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, sin godete. Es un edema “molesto”, evidenciándose porque el niño “no quiere pararse”, “no quiere caminar”, o no puede sostener objetos con sus manos. Esto es debido al dolor determinado por la inflamación de pequeñas y medianas articulaciones. 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 (líneas de Beau). Estas líneas desaparecen con el crecimiento de la uña y en ocasiones se produce el recambio de ésta ²⁰.

- La adenopatía cervical es el signo menos frecuente en comparación con las otras manifestaciones clínicas. Es unilateral, puede acompañarse de eritema de la piel, pero la adenopatía no presenta fluctuación, y no se obtiene pus si es puncionada ²⁰.
- Otras manifestaciones clínicas que se han observado, y que son de gran valor, son la irritabilidad que sobre todo se presenta en lactantes. Aproximadamente un cuarto de los pacientes presentan meningitis aséptica. Otro signo es el eritema e induración en el sitio de inoculación de la vacuna BCG si se ha aplicado recientemente, se ha visto en un 36% de los pacientes. Existe artralgia y artritis en manos, rodillas y codos, pudiéndose presentar desde la primera semana o más tarde como a la 2ª y 3ª semanas ²⁰.
- Las manifestaciones cardíacas son las más importantes en la EK. Aproximadamente el 15-25% de los niños no tratados desarrollan anomalías coronarias, incluyendo dilatación difusa y formación de aneurismas. El desarrollo de aneurismas coronarios se vincula con el riesgo de muerte súbita, por trombosis coronaria e infarto agudo de miocardio. La miocarditis es la manifestación cardíaca más frecuente en la fase aguda de la EK de compromiso no coronario, presentándose en hasta el 50% de los pacientes. Puede acompañarse de arritmias cardíacas. La pericarditis con derrame pericárdico está

presente en el 25% de los casos en la fase aguda. Puede presentarse compromiso valvular, evidenciado por valvulitis, sobre todo insuficiencia mitral ²⁰.

Debido a que la causa es desconocida, el diagnóstico es clínico y no existe un examen específico, por lo que para poder establecer un diagnóstico se requieren criterios, los cuales son constelaciones de signos y síntomas, establecidos por el Comité Japonés de Investigación de EK o por la American Heart Association (AHA) ²¹. El primero toma 6 criterios:

- Fiebre persistente igual o mayor a 5 días
- Congestión conjuntival bilateral
- Cambios en labios y cavidad oral
- Exantema polimorfo
- Cambios en extremidades periféricas
- Linfadenopatía cervical aguda no purulenta

La Asociación Americana establece los siguientes criterios:

Fiebre persistente de al menos 5 días de duración Presencia de al menos 4 de los criterios principales:

- Cambios en las extremidades
 - Agudos: eritema de palmas y plantas; edema de pies y manos
 - Subagudos: descamación periungueal de dedos de las manos y pies en 2° y 3° semana.
- Exantema polimorfo
- Inyección conjuntival bilateral bulbar sin exudados
- Cambios en labios y en la cavidad oral: eritema, labios fisurados, lengua aframbuesada, enantema
- Linfadenopatía cervical(4.15 cm de diámetro) generalmente unilateral
- Exclusión de otras enfermedades con hallazgos similares

Se podrá realizar el diagnóstico de EK en presencia de 4 o más criterios principales, en el 4° día de fiebre. También se podrá realizar el diagnóstico en presencia de fiebre mayor o igual de 5

días y/o de 4 criterios clínicos, cuando se detecten alteraciones coronarias en la ecografía bidimensional o en la angiografía coronaria ²².

A pesar de los criterios antes mencionados, en ocasiones se tiene a un niño febril que no cumple con los criterios pero tiene varios hallazgos compatibles con Enfermedad de Kawasaki, en este caso se hace el diagnóstico de Kawasaki incompleta, la prevalencia de presentación va de un 15 a 32.6%, y se ha observado con mayor frecuencia en los extremos para la edad, es decir menores de 1 año y mayores de 5 a 9 años. Para dicha variante de Kawasaki se han propuesto hallazgos de laboratorio y gabinete para confirmar el diagnóstico como ²³:

Laboratorio

- Albúmina sérica menor o igual a 3g/dl
- Anemia por la edad
- Elevación de alanina aminotransferasa
- Plaquetas después de 7 días mayor o igual a 450 000/mm³
- Leucocitos en sangre mayor o igual a 15 000/mm³
- Leucocitos en orina mayor o igual 10/HPF

Ecocardiográficos

- Arterias coronarias (descendente izquierda o coronaria derecha)
- Lumen >3mm en niños menores de 5 años
- Lumen >4mm en niños mayores de 5 años
- Un segmento 1.5 veces más grande que otro
- Lumen coronario irregular

Otras 6 manifestaciones sugestivas (más de 3, es positivo)

- Brillantez perivascular de arterias coronarias
- Falta de estrechez coronaria
- Función disminuida de ventrículo izquierdo
- Regurgitación mitral
- Efusión pericárdica

La terapia principal en la enfermedad es la inmunoglobulina intravenosa (IGIV). Se ha demostrado que, junto con la administración de ácido acetil salicílico (AAS), disminuye la duración total de los síntomas clínicos y la frecuencia de aneurismas coronarios. La terapia administrada de inmunoglobulina intravenosa es una dosis única de 2 g/kg en infusión durante 10 a 12 horas. La AAS inicialmente se administra a 80-100 mg/kg/día, dividido en cuatro dosis, y se mantiene esta pauta hasta que el paciente permanece, al menos, 48h afebril; entonces se cambia a dosis antitrombóticas a 3-5 mg/kg una vez en el día y se mantiene hasta resolverse los aneurismas ²⁴.

Un 10-25% de los pacientes no responden al tratamiento inicial con IGIV. Se define la EK refractaria o resistente como la persistencia o reaparición de la fiebre tras 48 horas de finalizar la infusión de IGIV. Si se presentan valores de hemoglobina <10 g/dL, neutrófilos >75%, ALT >80 U/L, porcentaje elevado de bandas y albumina baja, los pacientes tienen más riesgo de ser resistentes al tratamiento con una única dosis de IGIV. En los pacientes que no responden a las IGIV se han utilizado otros tratamientos para frenar la respuesta inflamatoria, como los corticoides: metilprednisolona 30 mg/kg/día durante 3 días. Ante el hallazgo de valores elevados del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) en la EK, especialmente en los niños que desarrollan aneurismas coronarios, se han utilizado inhibidores del TNF- α , como infliximab ²⁵,
^{26,27}.

➤ PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las manifestaciones oculares que se presentan en la Enfermedad de Kawasaki?

➤ JUSTIFICACIÓN

La enfermedad de Kawasaki es una enfermedad vasculítica presente en niños, particularmente en menores de 5 años de edad. Esta enfermedad se está diagnosticando en México cada vez con mayor frecuencia. El espectro clínico se ha ampliado, así como las diferentes manifestaciones oculares asociadas. Con este estudio se analizarán estas asociaciones así como su incidencia y gravedad, y al mismo tiempo revalorar los criterios diagnósticos oftalmológicos para esta enfermedad, apoyando a lo anterior, en muchas ocasiones no se realiza una exploración oftalmológica a los pacientes que no presentan hiperemia conjuntival, dejando de lado la uveítis, la cual, si no es detectada a tiempo, conlleva a una serie de complicaciones y secuelas graves para la visión.

➤ OBJETIVOS

- General.
 - Describir las manifestaciones oculares en pacientes con Enfermedad de Kawasaki que asistieron al servicio de Inmunología y Oftalmología en el Instituto Nacional de Pediatría desde 1998 a 2013.
- Específicos
 - Describir la estructura ocular más frecuentemente afectada y su manifestación clínica en los pacientes con Enfermedad de Kawasaki que asistieron al servicio de Oftalmología en el Instituto Nacional de Pediatría.
 - Determinar en qué fase de la Enfermedad de Kawasaki se presentan las manifestaciones oculares.

- Establecer la edad y género en que es más frecuente la manifestaciones oculares de la Enfermedad de Kawasaki en pacientes del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de 1998 a 2013

➤ DISEÑO DEL ESTUDIO.

Es un estudio de serie de casos, retrospectivo

- **Definición Operacional de Variables**

Variable	Definición	Categoría	Escala	Valor
Edad	Tiempo transcurrido desde el momento del nacimiento hasta el momento del estudio	Cuantitativa Continua	Calendario	Meses
Sexo	Diferencia de características sexuales	Cualitativa nominal dicotómica		1: Masculino 2: Femenino
Presencia de EK	Cumplimiento de Criterios diagnósticos	Cualitativa nominal, dicotómica		1: Presente 2: Ausente
Fase de la enfermedad en la que se encuentra el paciente en el momento de revisión oftalmológica	Estadio dentro del ciclo de la enfermedad.	Cualitativa Nominal politémica	o	1. Aguda 2. Subaguda 3. Convalecencia
Inyección conjuntival	Enrojecimiento conjuntival debido a dilatación de los vasos conjuntivales superficiales	Cualitativa, nominal		1.Presente 2.Ausente
Tipo de Uveítis	Inflamación del tejido uveal	Cualitativa, nominal		1.Anterior 2. Intermedia 3.Posterior 4. Panuveítis
Celularidad de cámara anterior	Células inflamatorias en humor acuoso en cámara anterior	Cuantitativa, continua	Cruces	1+ 2+ 3+ 4+
Edema de papila	Inflamación de la cabeza del nervio óptico	Cualitativa, nominal		1. Presente 2. Ausente

➤ MATERIAL

• Población

- *Objetiva:* Expedientes de pacientes menores de 18 años con diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki
- *Elegible:* Pacientes con Enfermedad de Kawasaki atendidos en los servicios de Inmunología y Oftalmología del Instituto Nacional de Pediatría de 1998 a 2013.

• Criterios de selección

- *De inclusión:*
 - Pacientes menores de 18 años de edad
 - Niños y niñas
 - Con diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki
 - Que hayan sido examinados en el servicio de Oftalmología
- *De exclusión*
 - Expedientes clínicos y pacientes que no tuvieron exploración oftalmológica completa.
 - Expedientes clínicos y pacientes con enfermedades oculares previas.

➤ MÉTODOS

Se revisaron expedientes clínicos de pacientes con Enfermedad de Kawasaki, así como a pacientes menores de 18 años que asistieron a los servicios de Inmunología y Oftalmología atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría entre 1998 y 2013. Se recolectaron los datos de interés en un formato de recolección de datos. **ANEXO 1**

Se evaluarán las manifestaciones oculares al momento de la consulta, así como la etapa de la enfermedad en la que se encuentre; incluyendo edad y sexo del paciente.

➤ ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Mediante estadística descriptiva medida en porcentajes, se evaluará la frecuencia de las manifestaciones oculares en la Enfermedad de Kawasaki.

➤ ASPECTO ÉTICO

Este protocolo no afecta a ningún paciente, debido a que es una investigación retrospectiva, en la cual, la información requerida será obtenida de los expedientes clínicos en el Archivo del hospital y de acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación, título Segundo, Capítulo Primero, Artículo 17, fracción 1ª, es una investigación sin riesgo. El proyecto se apegará a los criterios de Buenas Prácticas Clínicas de la conferencia internacional de armonización, a la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial y a cada una de sus enmiendas. La información obtenida será manejada de manera que se conservará en el anonimato los nombres de los pacientes.

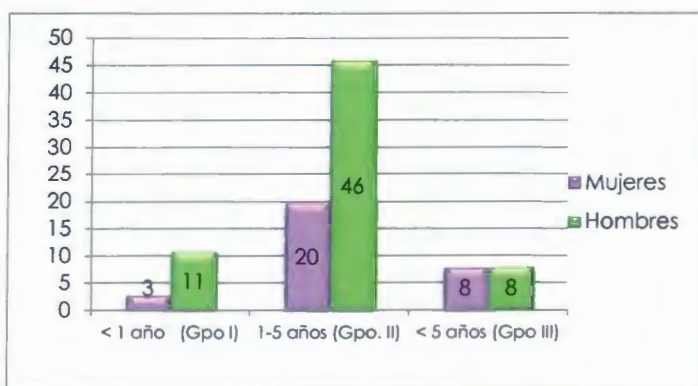
➤ CRONOGRAMA

Actividad	Abril-Junio 2013	Julio-Agosto 2013	Sept-Oct 2013	Nov-Dic 2013	Ene-Feb 2014
Revisión de la bibliografía y preparación del protocolo					
Autorización del proyecto					
Revisión de expedientes y recolección de datos					
Elaboración del informe final y presentación de los resultados					
Envío del manuscrito a publicación					

> RESULTADOS

Se revisaron 281 (100%) expedientes con diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki, sólo 96 pacientes (34.16%) fueron valorados por el servicio de Oftalmología, los cuales fueron incluidos en el estudio.

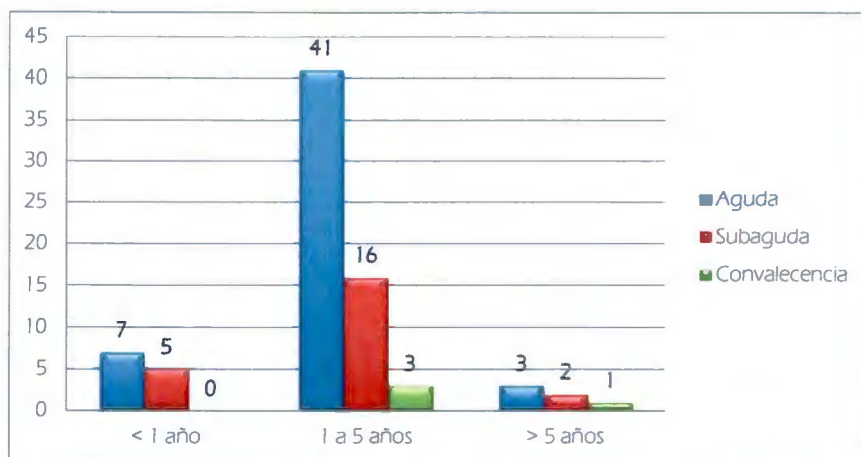
De éstos, el 67.7% (n=65) fueron hombres y 32.3% (n=31) mujeres. La edad de presentación de la enfermedad fue dividida en 3 grupos: menores de 1 año (Grupo I), 1 a 5 años (Grupo II) y mayores de 5 años (Grupo III); 14.6% (n=14) correspondieron al Grupo I, 68.7% (n=66) al Grupo II y 16.7% (n=16) al Grupo III. **Gráfica 1.**



Gráfica 1. Relación entre el número de hombres y mujeres en cada grupo de edad.

En cuanto a las fases de la EK, se encontró que el 55.2% (n=53) correspondieron a la fase aguda, 23.95% (n=23) a la subaguda y 4.2 % (n=4) en fase de convalecencia. Cabe mencionar que 9.4% (n=9) pacientes presentaron EK de tipo incompleto y 7.3% (n=7) la forma atípica.

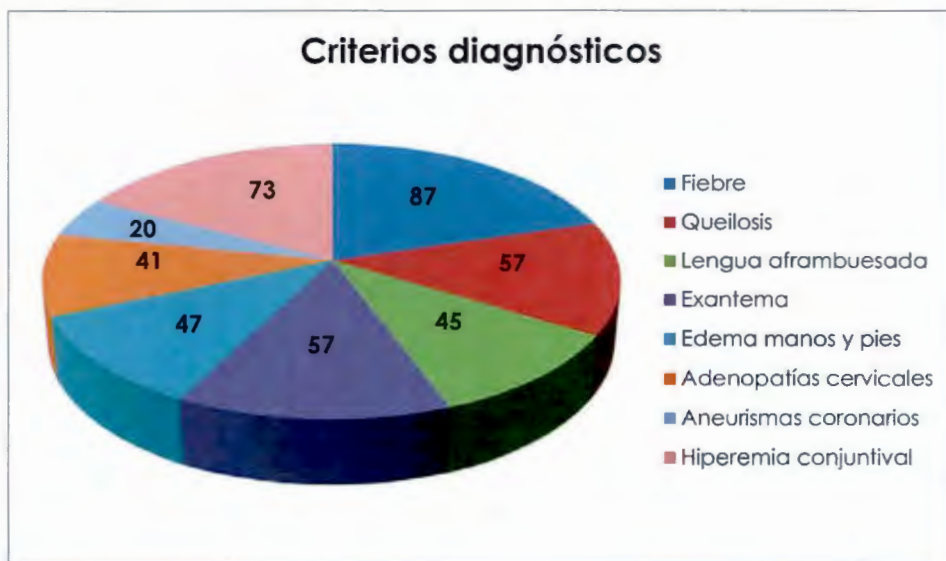
Gráfica 2.



Gráfica 2. Número de pacientes por cada grupo de edad en las diferentes fases de la enfermedad

Sólo 9 pacientes presentaron EK de tipo incompleto, 55.6% (n=5) mujeres y 44.4% (n=4) hombres, mientras que la forma atípica contó con 7 pacientes, 42.8% (n=3) mujeres y 57.1% (n=4) hombres.

Los criterios clínicos que apoyaron al diagnóstico para EK fueron los siguientes: fiebre 90.6% (n=87), queilosis 59.37% (n=57), lengua aframbuesada 46.87% (n=45), exantema 59.37% (n=57), edema de manos y pies 48.95% (n=47), adenopatías cervicales 42.7% (n=41), aneurismas coronarios 20.83% (n=20), hiperemia conjuntival 76.04% (n=73). **Gráfica 3.**



Gráfica 2. Número de pacientes que presentaron los principales criterios diagn3sticos para confirmar Enfermedad de Kawasaki

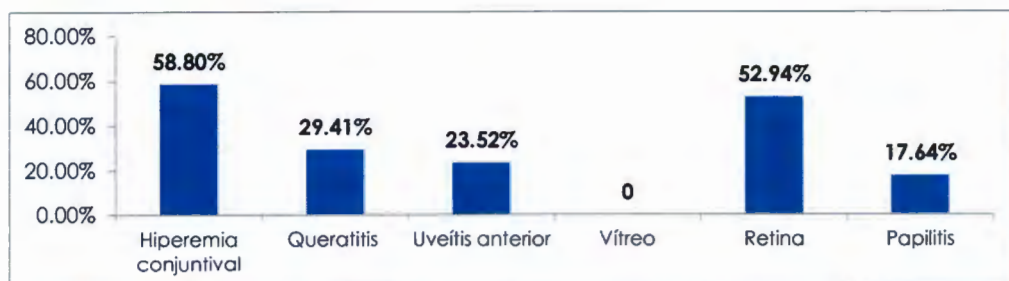
La mayoría de los pacientes, eran preescolares, por lo tanto la agudeza visual fue valorada mediante patr3n de fijaci3n, 61.45% (n=59) de ellos tuvieron fijaci3n central estable, s3lo un paciente no se pudo valorar la visi3n por encontrarse en terapia intensiva intubado. El 37.5% (n=36) restante present3 agudezas visuales que fueron desde el 20/20 y la menor 20/260. El promedio fue de 20/30 (0.66).

A pesar de que 73 pacientes presentaron hiperemia conjuntival, ya sea al momento del ingreso o por referencia de antecedentes, s3lo el 45% (n=33) de 3stos la presentaron al momento de la exploraci3n oftalmol3gica.

De los 96 pacientes, 17.7% (n=17) presentaron complicaciones oculares, la *Tabla 1* muestra los hallazgos encontrados:

No. Pac.	Edad Año.mes	Hiperemia conjuntival	Queratitis	Uveítis Ant.	Vítreo	Retina	Papilitis	Fase
1	2.11	+	-	2+	-	-	+	A
2	4.7	-	+	-	-	-	-	SA
3	1	+	-	2+	-	-	-	A
4	3.8	-	+	-	-	-	-	A
5	1	+	-	-	-	Tortuosidad	-	A
6	4	+	-	-	-	Vasculitis	-	SA
7	2.9	+	-	-	-	Adelgazamiento	-	SA
8	3.8	+	-	-	-	Vasculitis	+	INC.
						Envainamiento		
9	17	+	-	-	-	Exudados	-	A
						Envainamiento		
10	2.3	-	-	-	-	Tortuosidad	-	CONV.
11	2	-	+	-	-	-	-	SA
12	1	+	+	-	-	-	-	SA
13	1	+	-	-	-	Tortuosidad	-	A
14	1.10	-	-	-	-	Tortuosidad	+	A
15	15	-	-	2+	-	Adelgazamiento	-	INC.
16	1	+	-	+	-	-	-	A
17	4.7	-	+	-	-	-	-	SA

Tabla 1. Se muestran los 17 pacientes que tuvieron complicaciones oculares. La + indica la presencia del signo. En el caso de la uveítis representa la presencia o no de ésta así como la medición de celularidad en cámara anterior. A = Aguda; SA = Subaguda, CONV = Convalecencia; INC = Incompleto.



Sólo el paciente no. 1 tuvo hipertensión ocular debido al tratamiento tópico de esteroides, que al retirar el mismo, se normalizó la presión intraocular.

> DISCUSIÓN

La EK, aún de etiología desconocida, se manifiesta por un síndrome febril de curso agudo asociado a vasculitis de pequeños y medianos vasos. No existe hasta la fecha una prueba de laboratorio para su diagnóstico, por lo que éste se basa en criterios clínicos y requiere sospecha para descartarla.

Blatt y cols. Realizaron un estudio con 37 pacientes con EK incompleto, de éstos el 45% al no cumplir con todos los criterios tuvieron retraso en diagnóstico y por consiguiente el tratamiento, las complicaciones cardiovasculares se desarrollaron en 24% de ellos, y a pesar de que el 67% de los pacientes presentaron inyección conjuntival bilateral y/o iridociclitis, la valoración oftalmológica sólo se solicitó en un 5% ²². En nuestro estudio uno de los pacientes, de 17 años de edad, la revisión oftalmológica fue solicitada 1 año después del cuadro de EK por "alteración visual", y en éste se encontraron exudados y envainamientos, lo que nos habla de que el paciente cursó con vasculitis y no tuvo un control adecuado de la enfermedad, teniendo secuelas en la visión a largo plazo. En nuestro estudio, a pesar de contar con 281 pacientes con EK, sólo el 34% de la muestra fue valorada por el servicio de Oftalmología

Sotelo y cols. realizaron una revisión de literatura de artículos de series de casos y de casos clínicos diagnosticados con EK en México desde 1977 a mayo de 2012, sumando 250 pacientes, es nuestro estudio la muestra fue de 281 pacientes pertenecientes sólo al Instituto Nacional de Pediatría, por lo que la incidencia de la EK podría ser mayor a la reportada en otros trabajos ¹⁸. Al igual que otras series reportadas por Cardozo, Treviño y Gámez ^{1,2,4}, el género masculino fue el más afectado, en razón de 2:1. También concordamos en que la edad más común de presentación es en preescolares (1 a 5 años), en esta serie el paciente más pequeño fue de 1 mes y el más grande 17 años con una media de 3.2 años.

En cuanto a las tres fases de la enfermedad, la forma aguda fue la más frecuente con 55.2%, la subaguda con 23.95% y la de convalecencia con 4.2%; el 16.65% restante presentó una forma incompleta o atípica.

Los criterios diagnósticos que presentó esta serie de casos fueron:

- fiebre 90.6%
- queilosis 59.37%
- lengua aframbuesada 46.87%
- exantema 59.37%
- edema de manos y pies 48.95%
- adenopatías cervicales 42.7%
- aneurismas coronarios 20.83%
- hiperemia conjuntival 76.04%

Algunos de los porcentajes fueron similares con la revisión de Sotelo, de los 250 pacientes: 100% presentó fiebre, 90% hiperemia conjuntival, 91% exantema, 79% cambios en cavidad oral (queilosis y lengua aframbuesada), linfadenopatía cervical 56% y 36% con aneurismas coronarios ¹⁸.

En cuanto a las manifestaciones oftalmológicas, en 76.04% se reportó hiperemia conjuntival, sin embargo, al momento de la exploración oftalmológica, sólo el 45% del anterior porcentaje se confirmó dicha hiperemia. Como lo refiere Smith y cols. en su trabajo, la valoración bajo lámpara de hendidura nos permite descartar la presencia de uveítis anterior, siendo útil para poder diferenciar la EK de otras enfermedades exantemáticas con fiebre, rash y conjuntivitis bilateral, como escarlatina, síndrome de Steven-Johnson, artritis idiopática juvenil, sarampión, infección por adenovirus, lupus y enfermedad de Bechet ^{7, 19}.

Groteau y Burns ^{12, 20} refieren que la hiperemia conjuntival es un signo común en la EK, sin embargo, la uveítis anterior también es frecuente, ésta se puede presentar hasta en un 80% de los casos cuando la exploración bajo la lámpara de hendidura se realiza en la primera semana del diagnóstico de la enfermedad. Por lo general es leve, asintomática y presenta regresión espontánea dentro de las siguientes 2 a 8 semanas.

Burns y cols. reportaron 41 pacientes con EK durante la fase aguda, 27 de ellos con uveítis anterior, 5 con queratitis y 3 con ambas. Riberio y cols. obtuvieron 15 pacientes con complicaciones oftalmológicas como uveítis anterior, papilitis y hemorragia subconjuntival ²¹.

Concordamos con dichos autores de que con esta frecuencia la uveítis anterior debe ser considerada como un criterio diagnóstico de la enfermedad. En nuestra serie, un 3.1% presentó papilitis, 4.2% uveítis anterior, 5.2% queratitis y 9.37% vasculitis.

La EK está adquiriendo mayor interés en nuestro país sobre todo por las complicaciones cardiovasculares que presenta. Sin embargo la parte oftalmológica se hace a un lado debido a que en la mayoría de los casos las uveítis se autolimitan, aun así, el tratamiento de ésta, debe ser manejado por parte del Oftalmólogo Pediatra; aunado a lo anterior, cada vez hay más reportes de complicaciones oculares más severas, que si no bien, llevan a la ceguera, si repercuten importantemente en la función visual.

➤ CONCLUSIONES

- La manifestación ocular de la Enfermedad de Kawasaki más común fue la hiperemia o inyección conjuntival, seguida de uveítis anterior aguda bilateral, por lo que consideramos que ésta última se debe tomar en cuenta como criterio diagnóstico.
- En la fase aguda es donde se presentan la mayoría de las manifestaciones oftalmológicas
- Estas manifestaciones son más comunes en hombres, y en menores de 5 años.
- La visión no fue afectada en la mayoría de los pacientes sin embargo el diagnóstico y tratamiento oportunos pueden evitar las secuelas visuales.
- La evaluación oftalmológica es indispensable para el diagnóstico integral y oportuno de la Enfermedad de Kawasaki, por lo que la relación del oftalmólogo, pediatra e inmunólogo se debe estrechar más.

➤ REFERENCIAS

1. Cardozo-López M, Escobar-Berrio A, Alvarán-Mejía M, Londoño-Restrepo JD. Enfermedad de Kawasaki: diagnóstico y tratamiento. *Rev. CES Med* 2012; 26(1): 261-272.
2. Treviño-Garza G, Hernández-Bautista V. Síndrome de Kawasaki. Historia y cuadro clínico. *Alergia, Asma e Inmunologías Pediátricas*. 2006. Vol. 15(3):97-103.
3. Newburger J., et al. *Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Statement for Health Professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. American Academy of Pediatrics*. 2004, Vol. 114 (6): 1708-1733.
4. Gámez-González B, Yamazaki-Nakashimada Ma. Enfermedad de Kawasaki, ¿una enfermedad exótica y rara? *Alergia, Asma e Inmunologías Pediátricas*. 2012; Vol. 21(1): 23-35.
5. Ritei U, Yashiro M, Nakamura , Yanagawa H. Parents with a history of Kawasaki disease whose child also had the same disease. *Pediatrics International*. 2011; 53, 511–514.
6. Sotelo CN y cols. Enfermedad de Kawasaki. Experiencia en siete niños. *Rev. Mex Pediatr* 2001; 68(5); 189-195
7. Prego JP. Enfermedad de Kawasaki. *Arch Pediatr Urug* 2003; 74(2): 99-113
8. Takahashi K, Oharaseki T, Yokouchi Y. Pathogenesis of Kawasaki disease. *Clinical and Experimental Immunology*, 164 (Suppl. 1), 20–22.
9. Zarranz-Ventura J, De Nova E, Moreno-Montañés J. Manifestaciones comeales en las enfermedades sistémicas. *An. Sist. Sanit. Navar*. 2008; 31 (Supl. 3): 155-170.
10. Barbosa-Cobosa RE, Recillas-Gispertb C, Arellanes-García L. Manifestaciones oculares de las vasculitis primarias sistémicas. *Reumatol Clin*. 2011;7(S3):S12–S17
11. Anand S., Yang F. Optic Disc Changes in Kawasaki Disease. *Journal of Pediatric Ophthalmology & Strabismus*. 2004; 41(3)177-179
12. Grouteau E. Severe global inflammatory involvement of ocular segments and optic disc swelling in a 12-year-old girl with Kawasaki disease. *Eur J Ophthalmol* 2011; 21 (1): 112-114
13. Jin-Yu J. Diagnosis of incomplete Kawasaki disease. *Korean J Pediatr*. 2012; 55(3): 83–87.
14. Prieto-Tato LM; et al. Enfermedad de Kawasaki: diagnóstico y tratamiento. *An Pediatr (Barc)*.2010; 73(1):25–30.
15. Martos Denia M. Enfermedad de Kawasaki resistente al tratamiento con inmunoglobulinas. Infiximab como nueva terapia. *Acta Pediatr Esp*. 2011; 69(7-8): 361-364
16. Beth M, Gauvreau K, Lin M, Baker AL, Sundel RP, Fulton DR.et.al. Treatment of Kawasaki Disease: Analysis of 27 US Pediatric Hospitals from 2001 to 2006. *Pediatrics*. 2009; Vol. 124(1): 1-8.
17. Muta H, Ishii M, Yashiro M, Uehara R, Nakamura Y. Intravenous Immunoglobulin Treatment in Patients With Kawasaki Disease. *Pediatrics*. 2012; Vol. 129(2): 291-297
18. Sotelo-Cruz. 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
19. Smith LB. Kawasaki syndrome and the eye. *Pediatr Infect Dis J*. 1989; 8 (2): 116-8.
20. Burns JC, Joffe L, Sargent RA, et al. Anterior uveitis associated with Kawasaki syndrome. *Pediatr Infect Dis*. May-Jun 1985;4(3):258-61

-
21. Natália Ribeiro de M. Alves et al. *Prospective study of Kawasaki Disease complications: review of 115 cases. Rev. Assoc. Med. Bras. 2011;57(3): 299-305*
 22. Blatt AN, Vogler L, Tychsén L. *Incomplete presentations in a series of 37 children with Kawasaki disease: the role of the pediatric ophthalmologist. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 1996;33(2):114-9*

ANEXO 1

Hoja de recolección de datos

Edad: ____ años ____ meses Sexo: F () M () Expediente: _____

Valoración Oftalmológica: Si () No ()

Fase de la EK: Aguda () Subaguda () Convalecencia ()

Criterios diagnósticos: Fiebre () Queilosis () Lengua aframbuesada () Exantema ()

Edema extremidades () Adenopatías () Alteraciones coronarias ()

Hiperemia conjuntival ()

Exploración oftalmológica:

AV: OD ___/___ (.) ___/___ OI ___/___ (.) ___/___

Reflejos pupilares:

PIO: OD ___mmHg//DC___ OI ___mmHg//DC___

SA:

Inyección conjuntival: Si () No ()

Uveítis: Si () No () OD () OI () AO ()

Anterior () Intermedia () Posterior () Panuveítis ()

Celularidad: 0.5+ () 1+ () 2+ () 3+ () 4+ ()

Iris:

Cristalino:

FO:

Vítreo: transparente () Células ()

Papila:

OD: forma: _____ color: _____ Excavación: _____ ECV: _____

OI: forma: _____ color: _____ Excavación: _____ ECV: _____

Mácula: OD OI

Vasculatura: OD OI