

Enfermedad de Kawasaki refractaria

Isabel C Moribe Quintero,* Miguel A Cabrera Vázquez,**
 Rosella Lee Ng,** Marco A Yamazaki Nakashimada***

RESUMEN

La enfermedad de Kawasaki es la segunda vasculitis aguda más frecuente en la edad pediátrica, la GGIV es el tratamiento establecido para la enfermedad. A nivel mundial se establece que un 10-20% de los pacientes manejados con GGIV a dosis de 2 g/kg/dosis no responden al tratamiento, siendo este grupo de pacientes un reto terapéutico para los médicos tratantes, se describen diferentes medidas terapéuticas como son: segunda dosis de GGIV, corticoesteroides en dosis altas, algunos anticuerpos monoclonales como infliximab, anakinra, etanercept, tocilizumab, rituximab y otros como metotrexate y plasmaféresis. En la búsqueda de identificar los pacientes de alto riesgo para no responder al tratamiento, grupos de expertos han creado herramientas diagnósticas aplicables al momento del diagnóstico con el fin de modificar las medidas terapéuticas y disminuir el riesgo de resistencia al tratamiento con GGIV, como son las escalas de Kobayashi, Sano y Egami, entre otras.

Palabras clave: Enfermedad de Kawasaki, resistencia al tratamiento con GGIV, no respondedores al tratamiento con GGIV.

ABSTRACT

Kawasaki disease is the second most frequent acute vasculitis in the pediatric age, GGIV is the established treatment for the disease. Worldwide, it is established that 10-20% of patients that are treated with GGIV at 2 g/kg/dose do not respond to treatment, this group of patients is a therapeutic challenge for physicians, there are different therapeutic measures that we can use, such as: 2nd dose of GGIV, corticosteroids in high doses, some monoclonal antibodies such as infliximab, anakinra, etanercept, tocilizumab, rituximab and others such as methotrexate and plasmapheresis. In the search to identify patients at high risk for refractory treatment, groups of experts have created diagnostic tools applicable at the time of diagnosis in order to modify the therapeutic measures and reduce the risk of treatment resistance to GGIV, such as scales of Kobayashi, Sano and Egami, among others.

Key words: Kawasaki disease, resistance to intravenous immunoglobulin, unresponsiveness intravenous immunoglobulin.

Glosario

EK = Enfermedad de Kawasaki.
 GGIV = Gammaglobulina intravenosa.
 ASA = Ácido acetilsalicílico, aspirina.
 PCR = Proteína C reactiva.
 VSG = Velocidad de eritrosedimentación globular.
 CE = Corticoesteroides.

proBNP = Pro-peptido natriurético cerebral N-terminal.
 CAA = Aneurismas de arterias coronarias.
 CsA = Ciclosporina.
 MTX = Metotrexate.
 ASC = Área de superficie corporal.

* Médico Residente de segundo año de Subespecialidad de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica.

** Médico Residente de primer año de Subespecialidad de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica.

*** Adscrito al Servicio de Inmunología Pediátrica.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis aguda que conduce a la formación de aneurismas de las arterias coronarias en aproximadamente un 25% de los pacientes no tratados, disminuyendo hasta un 4% en los pacientes tratados con gammaglobulina humana intravenosa (GGIV). Actualmente es la principal causa de cardiopatía adquirida en niños.¹ Desde los años 80 en un estudio en población japonesa se documentó la disminución de la incidencia de aneurismas de las arterias coronarias en los pacientes manejados con dosis altas de GGIV. Furusho y col. seleccionaron dos grupos de pacientes con EK completa, a un grupo de 40 pacientes les administra GGIV a dosis de 400 mg/kg/dosis diarias por cinco días y al otro grupo de 45 pacientes sólo le da manejo con ASA entre 30-50 mg/kg/día dividida en tres dosis al día. Dentro de los resultados obtiene que el grupo que recibió GGIV tuvo menor porcentaje de aneurismas de las arterias coronarias 42 vs 15% a los 29 días y 31 vs 7.5% a los 30-60 días.² Años más tarde se reporta que los pacientes tratados con dosis altas de GGIV 2 g/kg/dosis en una sola infusión tuvieron un número menor de días de fiebre, disminución rápida de los reactantes de fase aguda y menor porcentaje de aneurismas de las arterias coronarias.³ El tratamiento con GGIV a dosis de 2 g/kg/dosis en una sola infusión entre ocho a 10 horas está recomendado en la EK idealmente en los primeros 10 días de enfermedad.¹ Ahora bien, ¿qué conducta debe uno seguir en aquellos pacientes que no responden a la GGIV? ¿Cuándo utilizar corticoesteroides? No existe aún un consenso en relación con la conducta terapéutica en estos casos. En este artículo abordamos las diferentes opciones terapéuticas en aquellos pacientes con EK que no respondieron a una primera dosis de GGIV.

DEFINICIÓN DE RESISTENCIA AL TRATAMIENTO CON GGIV O NO RESPONDEDORES AL TRATAMIENTO CON GGIV

Aproximadamente, el 10-20% de los casos de EK tratados con GGIV no tendrá una respuesta adecuada al tratamiento con la dosis inicial de GGIV, persistiendo con datos clínicos de inflamación sistémica. La AHA define a los pacientes resistentes al tratamiento con GGIV (también denominados «no respondedores») como pacientes que desarrollan fiebre persistente o recrudescencia de la misma al menos 36 horas después de finalizar la infusión de GGIV, la base inmunológica de la resistencia al tratamiento con GGIV se desconoce.¹ Este grupo de pacientes cursan con aumento del riesgo de padecer aneurismas de las arterias coronarias, importantemente de aneurismas gigantes. En general se describe que los pacientes con EK tratados con GGIV a dosis adecuadas dentro de los primeros 10 días de la enfermedad

presentan dilatación transitoria de las arterias coronarias en un 20% de los casos, aneurismas de las arterias coronarias en un 5% y sólo 1% desarrollará aneurismas de arterias coronarias gigantes.⁴ Considerando que los pacientes que presentan resistencia al tratamiento presentan mayor morbilidad de la enfermedad, se han realizado estudios con la intención de identificar factores de riesgo que nos permitan identificar a este grupo de pacientes, lo cual a su vez permitiría un tratamiento diferente desde el inicio de la enfermedad en estos pacientes. Kobayashi, Sano y Egami y sus colaboradores reportaron predictores para identificar pacientes de alto riesgo a presentar resistencia al tratamiento con GGIV.

ESCALAS DE RESISTENCIA AL TRATAMIENTO CON GGIV

Kobayashi y colaboradores, en el 2006, publicaron un estudio ambispectivo en población japonesa que incluyó un total de 750 pacientes, 546 retrospectivos y 204 pacientes prospectivos. Identifican siete variables, considerando de alto riesgo a los pacientes con puntuaciones iguales o por encima de cuatro puntos, con una sensibilidad de un 86% y especificidad de un 67%, con un VPP: 43% y un VP de un 95%. De este grupo de pacientes 21% no respondió al tratamiento con GGIV, teniendo un porcentaje más elevado de aneurismas de arterias coronarias comparado con los pacientes respondedores; 35% no respondedores vs 0.8% de los respondedores en la fase aguda de la enfermedad y 15 vs 0.2% a las cuatro semanas de evolución. De los pacientes clasificados como alto riesgo, un 16% presentó aneurismas de arterias coronarias vs 1% en el grupo de pacientes clasificados como bajo riesgo. Los pacientes que presentaron puntuaciones elevadas por encima de siete puntos presentaron aneurismas de las arterias coronarias en el 36% y de éstos el 75% no respondió al tratamiento con GGIV.⁵ De esta manera reportan qué puntuaciones elevadas indican mayor riesgo de anomalías coronarias (*Cuadro I*).

Egami y col., publican en el año 2006 un estudio retrospectivo de 320 pacientes japoneses, ellos definen a

Cuadro I. Escala de Kobayashi: bajo riesgo: 0-3, riesgo alto: \geq 4.

Parámetro	Valor en puntos
AST \geq 100 UI/L	2
Sodio \leq 133 mmol/L	2
Días de fiebre \leq 4	2
% Neutrófilos \geq 80	2
Proteína C reactiva \geq 10 mg/dL	1
Edad \leq 1 año	1
Plaquetas \leq 300,000 mm ³	1

los pacientes respondedores cuando presentan resolución de la fiebre y disminución de los niveles de PCR en más de 50% en las 48 horas posteriores al finalizar el tratamiento con GGIV. La escala consta de cinco variables, clasificando los pacientes de alto riesgo con puntuaciones de tres o más con una sensibilidad de 78% y una especificidad de un 76% con VPP de 32% y un VPN de un 96%. El 13% (41 pacientes) no respondieron al tratamiento con GGIV, de éstos, 34 pacientes (83%) tenían fiebre > 37.5 °C y no mostraron una caída en la PCR del 50%, dos pacientes (5%) se volvieron afebriles pero no mostraron cambios en PCR y cinco pacientes (12%) tuvieron una caída en la PCR pero tenían fiebre persistente (*Cuadro II*).²

Sano y col., publican en el año 2007 un estudio retrospectivo en un grupo de 112 pacientes japoneses, ellos definen los pacientes no respondedores por persistencia de la fiebre (≥ 37.5 °C) después de las 24 horas de finalizar la infusión de GGIV. La escala se compone de tres variables, considerando pacientes de alto riesgo con puntuaciones de dos o más, con una sensibilidad de 77% y una especificidad de 86%, con una VPP de 59% y un VPN de 94%. De este grupo, el 20% (22 pacientes) no respondieron al tratamiento con GGIV, y presentaron anomalías de arterias coronarias desde dilataciones hasta aneurismas el 71% de los pacientes no respondedores vs el 5% de los respondedores, asimismo presentaron aneurismas de arterias coronarias el 8% de los no respondedores vs 1.1% de los respondedores (*Cuadro III*).⁶

La pregunta ha sido si estos predictores generados en poblaciones japonesas son aplicables en otras poblaciones. Diferentes grupos han realizado estudios y han valorado la utilidad de estas escalas en grupos de origen americano, encontrando una baja sensibilidad y concluyen que no son aplicables a estas poblaciones.

Cuadro II. Egami: bajo riesgo: 0-2, riesgo alto: ≥ 3 .

Parámetro	Valor en puntos
ALT ≥ 80 UI/L	2
Días de fiebre ≤ 4	1
Proteína C reactiva ≥ 8 mg/dL	1
Edad ≤ 6 meses	1
Plaquetas $\leq 300,000$ mm ³	1

Cuadro III. Sano: bajo riesgo: 0-1, alto riesgo: ≥ 2 .

Parámetro	Valor en puntos
AST ≥ 200 UI/L	1
Bilirrubina total ≥ 0.9 mg/dL	2
Proteína C reactiva ≥ 7 mg/dL	1

La Dra. Tremoulet y col. afirman que el porcentaje de pacientes con EK no respondedores al tratamiento con GGIV ha ido en incremento, reportando un porcentaje del 20% para el año 2000 y 38.3% para el año 2006. En 2008 publica un estudio retrospectivo en población de origen norteamericana, incluyendo pacientes con EK en los cuales aplican la escala de riesgo de Egami. En un grupo de 362 pacientes definen a los pacientes no respondedores al tratamiento por la presencia de fiebre persistente o reaparición de la misma a las 48 horas de terminar infusión de GGIV. Hubo alteración de arterias coronarias en el 15% de los pacientes no respondedores vs 3% de los respondedores. Aplican escala de Egami obteniendo una especificidad 89% y una sensibilidad 33.3%. Generan una escala de predictores de alto riesgo de cuatro variables, clasificando de bajo riesgo puntuación 0-1 o alto riesgo puntuación de 2-5, con una sensibilidad de 73.3% y una especificidad de un 61.9%, también dividieron el grupo de pacientes por etnicidad y aplicaron su escala y obtuvieron diferentes porcentajes de sensibilidad, entre caucásicos>hispanos>asiáticos: sensibilidad de 81.3, 68.2 y 66.75% respectivamente (*Cuadro IV*).⁷

En el año 2011, Sleeper y col., publican un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado realizado en población norteamericana, incluyendo ocho centros clínicos de América del Norte, con dos objetivos, uno era comparar la respuesta a placebo versus pulsos de corticosteroides para el tratamiento primario de EK, estudio que se realiza desde diciembre de 2002 a diciembre de 2004; y el otro objetivo era la aplicabilidad de escalas de resistencia japonesas en población americana, incluyendo las escalas de Egami, Sano y Kobayashi. Ellos definen resistencia al tratamiento con GGIV por fiebre o reaparición de la misma a las 36 horas después de terminar infusión de GGIV. Del grupo de pacientes, 16% no responde al tratamiento con GGIV y al aplicar las escalas obtienen los siguientes resultados: Kobayashi con una especificidad 87% y sensibilidad 33%, Sano con una especificidad 85% y una sensibilidad 40%, Egami con una especificidad 85% y sensibilidad 42%, concluyendo que estas escalas japonesas no son aplicables a la población norteamericana por la baja sensibilidad obtenida.⁸

Cuadro IV. Escala de Tremoulet: bajo riesgo: 0-1 o alto riesgo: 2-5.

Variable	Puntos
% Bandas $\geq 20\%$	2
Días de fiebre al momento del diagnóstico ≤ 4 días o menos	1
GGT ≥ 60 IU/L	1
Hemoglobina Z score	1
Desviación estándar dependiendo de la edad ≤ -2.0	

El proBNP (pro-péptido natriurético cerebral N-terminal) es otro marcador serológico que ha tomado relevancia en los últimos años como ayuda diagnóstica en casos de EK incompleto y como predictor de resistencia al tratamiento con GGIV y riesgo para lesión de arterias coronarias, como lo reporta Tian Xie y colaboradores en su estudio publicado en 2017, en donde evaluaron predictores de resistencia al tratamiento con GGIV y de lesiones de arterias coronarias. Ellos encontraron como factores de riesgo para resistencia al tratamiento los siguientes parámetros: proteína C reactiva > 100 mg/L con una sensibilidad del 65.5% y especificidad de un 62.7%, albúmina sérica < 3.2 mg/dL con una sensibilidad de 72% y especificidad de 83.1%, proBNP con niveles por encima de 1,300 pg/mL con una sensibilidad de un 73.91% y especificidad de un 76.43%, pero con niveles séricos por encima de 360 pg/mL aumenta la sensibilidad a 78.57%, niveles de IL-6 con valores por encima de 45 pg/mL con una sensibilidad de un 76.19% y especificidad de un 61.59%, velocidad de eritrosedimentación (VSG) con niveles por encima de 75 mm/h con una sensibilidad de 53.26% y especificidad de 64%, niveles de hemoglobina bajos por debajo de 11 mg/dL con una sensibilidad de 80% y especificidad de 54%, niveles de neutrófilos con porcentajes por encima del 70% con una sensibilidad de 68% y especificidad de 66%, concluyendo que todos estos estudios de laboratorios podrían ser útiles y eficaces para identificar pacientes de alto riesgo a resistencia al tratamiento con GGIV.⁹ En un metaanálisis publicado en el 2016 sobre el valor diagnóstico del proBNP en EK, se incluyeron siete estudios para revisión sistemática y metaanálisis, encontrando una sensibilidad y especificidad diagnóstica global de 84 y 79%, en cinco estudios con niveles superiores a 200 ng/mL se encontró una sensibilidad de 85% y especificidad de 76% concluyendo que el proBNP es un estudio útil en el diagnóstico de EK.¹⁰

TRATAMIENTO PARA PACIENTES RESISTENTES AL TRATAMIENTO CON GGIV

La pregunta es: ¿cuál de todos estos marcadores podría ser el mejor para identificar los pacientes de alto riesgo para presentar resistencia al tratamiento con GGIV? ¿Cuál sería el objetivo de identificarlos al momento del diagnóstico? ¿Existen medidas terapéuticas que pudieran mejorar el pronóstico y disminuir la morbilidad y mortalidad de estos pacientes?

Existen diversas medidas terapéuticas antiinflamatorias descritas en pacientes con EK resistentes al tratamiento, así como esquemas terapéuticos modificados desde el momento del diagnóstico, es decir, como tratamiento de primera línea en pacientes clasificados como alto riesgo con escalas para evaluar resistencia al tratamiento con GGIV (anteriormente descritas).

Las medidas terapéuticas opcionales mencionadas en la guía de la AHA en pacientes no respondedores al tratamiento con GGIV son las siguientes:¹

Más frecuentemente administradas:

1. GGIV: 2 g/kg, como segunda infusión.
2. GGIV + corticoesteroides: 2 g/kg, + prednisolona 2 mg/kg/día dividida en ocho dosis al día, hasta que el paciente se encuentra afebril, y mantener por vía oral hasta que la PCR se normalice e iniciar con descensos graduales hasta suspender por dos a tres semanas.
3. Infliximab: infusión a 5 mg/kg/dosis IV, infundida en dos horas.

Alternativas terapéuticas:

1. Ciclosporina: IV: 3 mg/kg/día dividido cada 12 horas; VO: 4-8 mg/kg/día dividido cada 12 horas, ajustar dosis por niveles séricos del fármaco entre 50-150 ng/mL; con niveles séricos pico a las dos horas entre 300-600 ng/mL.
2. Otros como anakinra, plasmáfesis, etanercept, tocilizumab, metotrexate, rituximab.

GGIV segunda dosis: todos los pacientes que presenten resistencia al tratamiento con GGIV deben recibir una segunda dosis de GGIV a 2 g/kg/dosis en una infusión simple, algunas revisiones refieren que hasta el 80% de los casos responden a la segunda dosis de GGIV;¹¹ sin embargo, queda un porcentaje que continúa con datos de inflamación sistémica requiriendo otras medidas terapéuticas, AHA: clase IIa; nivel de evidencia B.

Corticoesteroides: las recomendaciones de la AHA son las siguientes:

- La administración de prednisona o prednisolona por tiempos más prolongados (por ejemplo, 2-3 semanas) más GGIV 2 g/kg/dosis + ASA, puede ser considerado en pacientes resistentes al tratamiento inicial con GGIV. (Clase IIb; Nivel de evidencia B).
- Pulsos de metilprednisolona 20-30 mg/kg/dosis puede considerarse una alternativa a la segunda infusión de GGIV o para pacientes que no respondieron a la segunda dosis de GGIV. (Clase IIb, Nivel de evidencia B).

En 1979, en la era pre-GGIV, Kato sugirió que el uso de corticoesteroides aumentaba el riesgo de aneurismas coronarios, analizó un grupo de 92 pacientes con EK tratados con cinco tipos diferentes de terapias: prednisolona, aspirina, antibióticos, combinación de esteroides y aspirina y combinación de esteroides con warfarina, reportando que al mes o dos meses de evolución, la

angiografía coronaria demostró aneurismas coronarios en 20% de los casos tratados con antibióticos, 64.7% en el grupo tratado con corticoesteroides y 11% en el grupo de pacientes tratados con aspirina, mencionando como efecto deletéreo el uso de corticoesteroides en EK; sin embargo, dicho estudio fue no controlado, no aleatorizado y de manera interesante el grupo de pacientes tratados con ASA y corticoesteroides no presentó aneurismas.¹² Posteriormente, se realizan estudios con corticoesteroides en EK considerando que esta terapéutica podría ser benéfica en pacientes no respondedores al tratamiento con GGIV, Inoue y col., en el 2006, publican un estudio clínico, multicéntrico, prospectivo y aleatorizado con uso de corticoesteroides como terapia inicial en EK, los resultados evidenciaron lo siguiente: menos incidencia de anomalías de arterias coronarias con el uso de corticoesteroides (grupo 1: 2.2 vs. grupo 2: 11.4%), menos retratamiento o resistencia al tratamiento con GGIV (5.6 vs. 18.2%), además de una menor duración de la fiebre, disminución rápida de la PCR en el grupo que recibió corticoesteroides.¹³ Okada y colaboradores, en 2009, realizaron un estudio en donde evaluaron la respuesta al tratamiento con pulsos de metilprednisolona en pacientes con EK clasificados como alto riesgo para resistencia al tratamiento con GGIV, se aplicó el puntaje de Sano, se incluyó en el estudio un total de 104 pacientes y los dividieron en dos grupos, un grupo de 72 pacientes tratados con GGIV y pulsos de metilprednisolona a dosis de 30 mg/kg/dosis y un segundo grupo de 32 pacientes tratados con GGIV, ambos recibieron ASA, y se evaluaron los resultados, encontrando que el grupo al que se trató con corticoesteroides presentó mejor control de la fiebre (65 vs. 44%) y menor lesión de arterias coronarias (24 vs. 46%).¹⁴ Kobayashi y colaboradores publicaron en el año 2012, en la revista *Lancet*, el estudio RAISE, en donde evaluaron la eficacia del tratamiento con GGIV más prednisolona en la prevención de anomalías de arteria coronaria en EK severa, aplicaron el puntaje de Kobayashi antes descrito y seleccionaron dos grupos de pacientes, un grupo de alto riesgo con puntuaciones de Kobayashi con cuatro puntos o más, y un grupo de bajo riesgo con puntuaciones por debajo de cuatro puntos, el grupo de bajo riesgo (n = 123) se trató con GGIV a 2 g/kg/dosis más ASA, y el grupo de alto riesgo (n = 125) con GGIV más prednisolona 2 mg/kg por día durante 15 días disminuyendo la dosis después de que las concentraciones de PCR se normalizaron, la incidencia de anomalías en las arterias coronarias fue menor en el grupo GGIV más prednisolona (cuatro pacientes [3%] vs. 28 pacientes [23%]), además hubo menor resistencia al tratamiento con GGIV en el grupo que usó corticoesteroides (seis pacientes [5%] vs. 36 pacientes [30%]) y disminución rápida de los niveles de PCR, demostrando el posible beneficio del uso de corticoesteroides en

los pacientes clasificados como alto riesgo al tratamiento con GGIV, en este caso con puntaje de Kobayashi.¹⁵ Chen y col., publicaron en el 2016 un metaanálisis evaluando la importancia de intervenciones tempranas en EK con impacto en anomalías de arteria coronaria, se evaluaron 16 estudios que caracterizaron a 2,746 pacientes concluyendo que los pacientes tratados con GGIV más corticoesteroides tuvieron una duración de la enfermedad más corta y menor tasa de lesión de arterias coronarias.¹⁶ En este año 2017, Andrew J Wardle y col., publicaron una revisión de la literatura del uso de corticoesteroides en el tratamiento de la EK, incluyeron siete ensayos que caracterizaron 922 pacientes en donde concluyen que los pacientes que fueron tratados con corticoesteroides más GGIV tuvieron menos anomalías en las arterias coronarias, menor duración de la fiebre, así como también disminución rápida de reactantes de fase aguda como PCR, VSG, y menor estancia hospitalaria, sin presentar eventos adversos.¹⁷ De esta manera podemos ver que los pacientes considerados de alto riesgo, en el caso de los japoneses clasificados con las escalas (ya descritas), podrían beneficiarse del uso de corticoesteroides como manejo antiinflamatorio de primera línea, en conjunto con el tratamiento de GGIV. La otra pregunta ha sido cuánto tiempo debe mantener el corticosteroide una vez iniciado. La mayoría de los estudios revisados inician reducción de los corticoesteroides hasta suspender en el momento que el paciente esté asintomático, afebril y con reactantes de fase aguda negativos y evitando así los efectos adversos a largo plazo.

Anti-TNF- α -infliximab: las recomendaciones de la AHA son las siguientes:

- La administración de infliximab (5 mg/kg) puede considerarse como una alternativa a una segunda infusión de GGIV o corticoesteroides para pacientes resistentes al tratamiento inicial con GGIV (Clase IIb, Nivel de evidencia C).

Se han documentado niveles elevados de TNF- α en el plasma de los pacientes con EK en la fase aguda, siendo más altos en los pacientes que desarrollaron anomalías en las arterias coronarias, proponiendo que el bloqueo de TNF- α podría ser eficaz en el control de la inflamación en pacientes con EK.¹⁸ El infliximab, anticuerpo monoclonal quimérico que se une específicamente a TNF- α , y etanercept, un bloqueador del receptor TNF- α , ambos se han evaluado como terapia inicial y como tratamiento en los pacientes no respondedores al tratamiento con GGIV.¹⁹ En el 2008, Burns y colaboradores publicaron un estudio multicéntrico, aleatorizado y prospectivo, en un grupo de 24 pacientes que presentaron resistencia al tratamiento con GGIV, se dividieron

en dos grupos, cada uno de 12 pacientes, a un grupo se le dio manejo con GGIV 2 g/kg/dosis y al otro grupo infliximab a dosis de 5 mg/kg/dosis. Demostraron cese de la fiebre en 24 horas en 11/12 pacientes tratados con infliximab y 8/12 pacientes tratados con GGIV, además tanto el infliximab como la segunda dosis de GGIV fueron seguros y bien tolerados, y cinco pacientes que recibieron infliximab y uno que recibió GGIV desarrollaron hepatomegalia transitoria, no se evidenciaron reacciones adversas al fármaco.²⁰ En el 2014, Tremoulet y col. publican un estudio fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en donde el infliximab demostró ser seguro como tratamiento de intensificación en EK aguda, se incluyeron 196 pacientes con diagnóstico de EK, se asignaron al azar en dos grupos, 98 pacientes manejados con GGIV, ASA y placebo y 98 pacientes manejados con GGIV, ASA, infliximab dosis de 5 mg/kg/dosis, éstos como primera línea de tratamiento, es decir al momento del diagnóstico se encontró que el porcentaje de pacientes resistentes al tratamiento con GGIV fue igual en ambos grupos (11/98 pacientes de cada grupo), el control de la fiebre fue en promedio un día con el infliximab (rango 0-4) versus dos días con placebo (rango 0-6), las anomalías de arterias coronarias presentaron disminución dos veces mayor en la puntuación Z con infliximab versus placebo en la semana dos, y no hubo diferencias a las cinco semanas, además el grupo de infliximab tuvo disminución rápida de los niveles de PCR y neutrófilos, asimismo se encontró que es seguro incluso en bebés menores de seis meses.²¹ El mismo año, 2014, Kaori Sonoda y col. publican un grupo de pacientes resistentes al tratamiento con GGIV, manejados con infliximab y plasmaféresis, se reportan 76 pacientes resistentes al GGIV (recibieron ya dos dosis), todos recibieron manejo con infliximab 5 mg/kg/día y se indicó plasmaféresis a los que no respondieron a infliximab. De los 76 pacientes 70 (92.1%) respondieron a infliximab y sólo seis pacientes (7.9%) no respondieron y fueron manejados con plasmaféresis.²² Aunque siempre hay una preocupación con respecto a la reactivación de la tuberculosis latente con uso de terapias anti TNF- α , esto no se ha informado en pacientes con EK que reciben una dosis única de infliximab como terapia adjunta.¹⁷ En países con alta incidencia de tuberculosis se debe considerar realizar una evaluación rápida antes de administrar el medicamento.

Etanercept: se ha utilizado en pacientes resistentes al tratamiento con GGIV con una mejoría significativa en la inflamación y la resolución de la fiebre. En 2010 se estudió este medicamento con el objetivo de determinar la seguridad y la farmacocinética de etanercept como terapia primaria, GGIV, ASA y etanercept (0.4-0.8 mg/kg subcutáneo semanalmente por tres dosis), no se produjeron eventos adversos graves relacionados con etanercept, ningún paciente presentó resistencia al tra-

tamiento, ningún paciente mostró anomalías de arteria coronaria, y se concluyó que el etanercept parece ser seguro y bien tolerado en niños con la enfermedad.²³

Inhibidores de la calcineurina-ciclosporina: las recomendaciones de la AHA son las siguientes:

- La ciclosporina puede considerarse en pacientes con EK refractaria a la segunda dosis de GGIV, infliximab o esteroides. (Clase IIb; Nivel de evidencia C).

La ciclosporina inhibe la desfosforilación de NFAT (factor activador nuclear) y la translocación de este factor de transcripción al núcleo, teniendo un impacto en la inflamación. En el 2012, Hamada y col., publican un estudio en donde se reporta un grupo de pacientes resistentes al tratamiento con GGIV, que fueron manejados con ciclosporina, cuantificando niveles de citocinas inflamatorias, se incluyeron 19 pacientes con EK no respondedores al tratamiento, con dosis: 4 mg/kg/día vía oral, obteniendo niveles séricos de ciclosporina de 60 a 200 ng/mL. De los 19 pacientes, 14 respondieron al tratamiento y cinco pacientes no respondieron, además encontraron niveles IL-6, sIL-2R más elevados en el grupo de pacientes no respondedores, reportan que los niveles de sIL-2R disminuyeron de manera significativa en el grupo de respondedores durante el tratamiento con CsA; sin embargo, se sugiere en el estudio que la dosis baja del medicamento por vía oral pudo haber sido insuficiente.²⁴ Tremoulet A. y col. reportan un estudio en 10 pacientes con EK que no respondieron a otras terapias, todos fueron manejados con ciclosporina dosis: 3 mg/kg/día IV hasta que el paciente estuviera afebril para luego administrar 10 mg/kg/día VO, con niveles: > 3 dosis: 50-150 ng/mL, con pico a las dos horas: 300-600 ng/mL, concluyendo que la vía intravenosa seguida de terapia oral con ciclosporina (CSA) o tacrolimus oral fue bien tolerado y resultó en el control de la fiebre y la resolución de la inflamación sin tener eventos adversos graves.²⁵ La guía de la AHA recomienda las siguientes dosis: IV: 3 mg/kg/día dividido cada 12 horas, VO: 4-8 mg/kg/día dividido cada 12 horas, ajustar la dosis para mantener niveles entre 50-150 ng/mL, con pico a las dos horas: 300-600 ng/mL y suspender cuando el paciente está afebril, asintomático y PCR \leq 1.0 mg/dL, o después de dos semanas de tratamiento, disminuir la dosis hasta suspender.

Anakinra: otras opciones terapéuticas como los biológicos dirigidos a bloquear IL-1 también se encuentran en estudios en pacientes con EK. Anakinra, un antagonista del receptor de IL-1, bloqueó con éxito el desarrollo de vasculitis en este modelo de ratón con EK.²⁶ Un estudio en fase I/IIa de dos centros con anakinra para pacientes con EK aguda se encuentra en curso, este

estudio evaluará la seguridad, farmacocinética y las propiedades antiinflamatorias y reparadoras en el endotelio de anakinra administrado durante seis semanas en esta población de alto riesgo.¹⁷

Metotrexate: en el año 2002 se describió el primer caso con EK resistente al tratamiento aplicado con metotrexate, en donde se describe un paciente masculino de seis años de edad resistente al tratamiento con GGIV requiriendo cuatro dosis de GGIV (primera dosis: 2 g/kg/dosis, segunda: 1 g/kg/dosis, tercera: 1 g/kg/dosis, cuarta: 400 mg/kg/dosis por cinco días). Al día 31 de evolución inician manejo con dexametasona y metotrexate a dosis de 10 mg/ASC por semana (dosis bajas de MTX) logrando control de la enfermedad.²⁷ Recientemente se publicó un estudio retrospectivo en el que se evaluó la respuesta clínica al tratamiento con dosis bajas de MTX como segunda línea de tratamiento en pacientes resistentes al tratamiento con GGIV (MTX a dosis de 10 mg/ASC semanal), la respuesta al tratamiento se determinó como la ausencia de síntomas en los primeros siete días de iniciar el tratamiento con MTX y resolución de la fiebre. La fiebre disminuyó significativamente dentro de las 24 horas del tratamiento con MTX, el promedio de los niveles de PCR se redujo significativamente de 40.5 a 17.2 mg/L a la semana después de la primera dosis de MTX, el conteo de leucocitos, la hemoglobina y los niveles de VSG se mejoraron levemente, pero esto no fue estadísticamente significativo, ningún paciente presentó reacciones adversas al fármaco, por lo cual se concluye que el MTX puede ser candidato en el tratamiento de los pacientes resistentes al tratamiento con GGIV.²⁸

Tocilizumab: es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el receptor de la interleucina-6, se ha propuesto como tratamiento en la EK resistente al tratamiento con GGIV, ya que sus niveles elevados se han descrito como mecanismo inflamatorio en la EK.²⁹ Recientemente en noviembre del 2017, se publicó un estudio prospectivo realizado en la ciudad de Yokohama, Japón, que incluyó cuatro pacientes con resistencia al tratamiento con GGIV, tratados con tocilizumab. Todos los pacientes fueron manejados con dosis de 8 mg/kg/dosis en una sola infusión, con resolución de la fiebre a las 48 horas del tratamiento, con mejoría clínica y disminución de reactantes de fase aguda. Al momento del diagnóstico ningún paciente tuvo lesiones de arterias coronarias; sin embargo, dos de los cuatro pacientes desarrollaron posteriormente aneurismas gigantes de arterias coronarias, uno de ellos tuvo resolución de los aneurismas coronarios a los seis meses y el otro paciente requirió de intervención por estenosis de arterias coronarias a los dos años después del diagnóstico de EK. El tocilizumab se considera como una opción de tratamiento considerando la fisiopatología de la EK; sin embargo, se postula que el tocilizumab puede acelerar la formación de arteriopatía coronaria. La interleucina-6

juega un papel importante en regeneración tisular y el bloqueo dirigido de la interleucina-6 podría interrumpir este proceso, adicionalmente la IL-6 contribuye a la reducción de la quimiotaxis de los neutrófilos en la pared arterial, además puede inhibir el factor de crecimiento del endotelio vascular, lo que mejora la proliferación y migración de células endoteliales y contribuye a la remodelación de aneurismas de arterias coronarias. Por el momento se requieren más estudios aleatorizados, controlados para determinar la respuesta al tratamiento con tocilizumab y su relación con los aneurismas de arterias coronarias.³⁰

Rituximab: es un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra el receptor CD20 de los linfocitos B. Se ha documentado en la EK un aumento de linfocitos B circulantes con el aumento de producción de anticuerpos citotóxicos dirigidos contra las células endoteliales.³¹ En el año 2012, Sauvaget E y colaboradores informaron de un paciente resistente al tratamiento con GGIV, manejado con rituximab, se trató de un paciente de seis años, género masculino, que requirió tres dosis de GGIV de 2 g/kg/dosis, ASA y corticoesteroides sin lograr resolución de la enfermedad, continuando con fiebre, elevación de reactantes de fase aguda y por último presentó artritis de la mano derecha, además de presentar aneurismas de arterias coronarias que evolucionan de manera progresiva. El día 20 de evolución administran rituximab, dosis de 15 mg/kg/dosis, dos días después el niño no tenía fiebre y tuvo mejoría de las lesiones de las arterias coronarias, confirmado con ecocardiografía. No se reportó ninguna complicación causada por el anti-CD20, a los dos meses de evolución, se resolvieron las lesiones de arterias coronarias. El costo de este medicamento y la accesibilidad de otras medidas terapéuticas limitan el uso en la clínica.³²

Plasmaféresis: la terapia de intercambio de plasma ha sido reportada como una terapéutica alternativa efectiva en pacientes con EK refractaria para reducir la incidencia de CAA.³³ La plasmaféresis generalmente no es recomendada debido a sus costos médicos y posibles riesgos, incluyendo hipotensión, anomalía electrolítica, sangrado, alergia e infección.³⁴ Sin embargo, la plasmaféresis podría tener algunas ventajas en comparación con tratamientos como infliximab y los esteroides, por ejemplo, el poder utilizarse en pacientes con infecciones activas concomitantes. Se considera que la plasmaféresis en la EK elimina las sustancias inflamatorias de la circulación sistémica, como son TNF-alfa, IL-1, IL-6, IL-2, en especial el TNF-alfa, ya que puede producir daño directo en los vasos sanguíneos y contribuir a la formación de aneurismas coronarios.¹¹ En el año 2015, Matsui y col., publican una revisión de la literatura de los casos de EK resistentes al tratamiento con GGIV tratados con plasmaféresis, se encontraron 201 pacientes tratados con plasmaféresis, siendo efectivo en 188 pacientes

(93.5%), pero no en 13 casos (6.5%). Los 13 casos que no respondieron a plasmaféresis, respondieron a otras medidas terapéuticas.³⁵ Hokosaki T y col., en el 2012, evalúan la eficacia a largo plazo de la plasmaféresis en pacientes con EK refractarios al tratamiento y concluyen que los resultados con plasmaféresis son favorables y la efectividad del tratamiento es buena, principalmente cuando se inicia antes de que el paciente curse con lesiones de arterias coronarias.³⁶

Ácido acetilsalicílico: la aspirina producida por el grupo de Bayer desde 1899, cuenta con grandes propiedades antiinflamatorias y antipiréticas, fue uno de los primeros fármacos usados para el manejo de la EK, desde entonces se ha documentado que, a pesar de sus propiedades antiinflamatorias no hay evidencia de que reduzca los aneurismas de las arterias coronarias (Clase IIa; Nivel de evidencia C). Con respecto a las dosis, se administra cada seis horas, dosis: 80 a 100 mg/kg/día en los Estados Unidos y 30 a 50 mg/kg/día en Japón y Europa Occidental, estas dosis bajas se han considerado con el objetivo de reducir toxicidad gastrointestinal y hepática.¹ Algunos centros usan dosis bajas al momento del diagnóstico (3-5 mg/kg/dosis).¹

En diciembre del 2017 se publica un estudio retrospectivo, con el objetivo de evaluar el impacto de la dosis de ASA sobre la resistencia a GGIV. Se toman pacientes con EK de dos centros canadienses, un centro utilizó ASA a dosis bajas al momento del diagnóstico (3-5 mg/kg/día), mientras que el otro centro utilizó ASA a dosis altas (80-100 mg/kg/día), todos los pacientes recibieron tratamiento con GGIV a dosis de 2 g/kg/dosis. Reportan la administración de una segunda dosis de GGIV en 28/122 (23%) en el grupo de dosis bajas de ASA y en el grupo de altas dosis 11/127 (8.7%), los pacientes requirieron una segunda dosis de GGIV ($p = 0.003$), encontrando una probabilidad tres veces mayor de re-tratamiento con GGIV en los pacientes tratados con dosis bajas de ASA (3-5 mg/kg/día) al diagnóstico; sin embargo, no hubo diferencias significativas en días de estancia hospitalaria y lesiones de arterias coronarias. Analizaron asociaciones con etnias, asiática y no asiática, y resistencia a la GGIV, y no hubo una asociación significativa.³⁷

CONCLUSIONES

La EK se considera la primera causa de cardiopatía adquirida en el mundo, hemos visto cómo, a pesar del tratamiento médico con GGIV a dosis adecuadas y ASA, un porcentaje de pacientes no responderá de manera adecuada al tratamiento. Lo ideal es identificar este grupo de pacientes de alto riesgo desde el momento del diagnóstico y modificar su tratamiento de primera línea y así lograr un control adecuado de la enfermedad y evitar incremento de complicaciones.

Hemos revisado algunas de las propuestas terapéuticas; sin embargo, hasta el momento no contamos con una escala como estrategia de primera línea a nivel mundial que nos permita identificar a los pacientes de alto riesgo. Las escalas japonesas no son aplicables a la población general, y si bien pueden ser útiles, requerimos de escalas aplicables a nuestra población latinoamericana (mexicana).

Una alternativa de tratamiento es el inicio de corticoesteroides al momento del diagnóstico en pacientes clasificados de alto riesgo para no responder al uso de GGIV, con dosis antiinflamatorias o en pulsos, dependiendo de las condiciones del paciente. Una segunda dosis de GGIV en pacientes que no respondan al tratamiento más corticoesteroides sería la segunda línea, y considerar infliximab y ciclosporina en caso de no responder al tratamiento mencionado. En caso de iniciar infliximab descartar infección latente por tuberculosis, principalmente en países con alta prevalencia de la enfermedad. Las otras opciones terapéuticas descritas se considerarían sólo en caso de no responder al tratamiento habitual.

BIBLIOGRAFÍA

1. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2017; 135 (17): e927-e999.
2. Egami K, Muta H, Ishii M, Suda K, Sugahara Y, Iemura M et al. Prediction of resistance to intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr*. 2006; 149 (2): 237-240.
3. Newburger JW, Takahashi M, Beiser AS, Burns JC, Bastian J, Chung KJ et al. A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome. *N Engl J Med*. 1991; 324 (23): 1633-1639.
4. Terai M, Shulman ST. Prevalence of coronary artery abnormalities in Kawasaki disease is highly dependent on gamma globulin dose but independent of salicylate dose. *J Pediatr*. 1997; 131 (6): 888-893.
5. Kobayashi T, Inoue Y, Takeuchi K, Okada Y, Tamura K, Tomomasa T et al. Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. *Circulation*. 2006; 113 (22): 2606-2612.
6. Sano T, Kurotobi S, Matsuzaki K, Yamamoto T, Maki I, Miki K et al. Prediction of non-responsiveness to standard high-dose gamma-globulin therapy in patients with acute Kawasaki disease before starting initial treatment. *Eur J Pediatr*. 2007; 166 (2): 131-137.
7. Tremoulet AH, Best BM, Song S, Wang S, Corinaldesi E, Eichenfield JR et al. Resistance to intravenous immunoglobulin in children with Kawasaki disease. *J Pediatr*. 2008; 153 (1): 117-121.
8. Sleeper LA, Minich LL, McCrindle BM, Li JS, Mason W, Colan SD et al. Evaluation of Kawasaki disease risk-scoring systems for intravenous immunoglobulin resistance. *J Pediatr*. 2011; 158 (5): 831-835.e3.

9. Xie T, Wang Y, Fu S, Wang W, Xie C, Zhang Y et al. Predictors for intravenous immunoglobulin resistance and coronary artery lesions in Kawasaki disease. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2017; 15 (1): 17.
10. Yu J, Li HH, Dong L. Meta-analysis: diagnostic value of n-terminal pro-brain natriuretic peptide for Kawasaki disease. *Clin Lab*. 2016; 62 (10): 1903-1910.
11. Yamazaki-Nakashimada MA, Gámez-González LB. *Enfermedad de Kawasaki*, editorial. México: ETM; 2015; Capítulo 17, p. 243.
12. Kato H, Koike S, Yokoyama T. Kawasaki disease: effect of treatment on coronary artery involvement. *Pediatrics*. 1979; 63 (2): 175-179.
13. Inoue Y, Okada Y, Shinohara M, Kobayashi T, Kobayashi T, Tomomasa T et al. A multicenter prospective randomized trial of corticosteroids in primary therapy for Kawasaki disease: clinical course and coronary artery outcome. *J Pediatr*. 2006; 149 (3): 336-341.
14. Okada K, Hara J, Maki I, Miki K, Matsuzaki K, Matsuoka T et al. Pulse methylprednisolone with gammaglobulin as an initial treatment for acute Kawasaki disease. *Eur J Pediatr*. 2009; 168 (2): 181-185.
15. Kobayashi T, Saji T, Otani T, Takeuchi K, Nakamura T, Arakawa H et al. Efficacy of immunoglobulin plus prednisolone for prevention of coronary artery abnormalities in severe Kawasaki disease (RAISE study): a randomized, open-label, blinded-endpoints trial. *Lancet*. 2012; 379 (9826): 1613-1620.
16. Chen S, Dong Y, Kiuchi MG, Wang J, Li R, Ling Z et al. Coronary artery complication in Kawasaki disease and the importance of early intervention: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2016; 170 (12): 1156-1163.
17. Wardle AJ, Connolly GM, Seager MJ, Tulloh RM. Corticosteroids for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 1: CD011188.
18. Matsubara T, Furukawa S, Yabuta K. Serum levels of tumor necrosis factor, interleukin 2 receptor, and interferon-gamma in Kawasaki disease involved coronary-artery lesions. *Clin Immunol Immunopathol*. 1990; 56 (1): 29-36.
19. Tremoulet AH. Adjunctive therapies in Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis*. 2018; 21 (1): 76-79.
20. Burns JC, Best BM, Mejias A, Mahony L, Fixler DE, Jafri HS et al. Infliximab treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *J Pediatr*. 2008; 153 (6): 833-838.
21. Tremoulet AH, Jain S, Jaggi P, Jimenez-Fernandez S, Pancheri JM, Sun X et al. Infliximab for intensification of primary therapy for Kawasaki disease: a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014; 383 (9930): 1731-1738.
22. Sonoda K, Mori M, Hokosaki T, Yokota S. Infliximab plus plasma exchange rescue therapy in Kawasaki disease. *J Pediatr*. 2014; 164 (5): 1128-1132.e1.
23. Choueiri NF, Olson AK, Shen DD, Portman MA. Prospective open-label trial of etanercept as adjunctive therapy for kawasaki disease. *J Pediatr*. 2010; 157 (6): 960-966.e1.
24. Hamada H, Suzuki H, Abe J, Suzuki Y, Suenaga T, Takeuchi T et al. Inflammatory cytokine profiles during Cyclosporin treatment for immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *Cytokine*. 2012; 60 (3): 681-685.
25. Tremoulet AH, Pancoast P, Franco A, Bujold M, Shimizu C, Onouchi Y et al. Calcineurin inhibitor treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *J Pediatr*. 2012; 161 (3): 506-512.e1.
26. Lee Y, Schulte DJ, Shimada K, Chen S, Crother TR, Chiba N et al. Interleukin-1 β is crucial for the induction of coronary artery inflammation in a mouse model of Kawasaki disease. *Circulation*. 2012; 125 (12): 1542-1550.
27. Lee MS, An SY, Jang GC, Kim DS. A case of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease treated with methotrexate. *Yonsei Med J*. 2002; 43 (4): 527-532.
28. Jang H, Kim KY, Kim DS. Clinical outcomes of low-dose methotrexate therapy as a second-line drug for intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *Yonsei Med J*. 2018; 59 (1): 113-118.
29. Fujimaru T, Ito S, Masuda H, Oana S, Kamei K, Ishiguro A et al. Decreased levels of inflammatory cytokines in immunoglobulin-resistant Kawasaki disease after plasma exchange. *Cytokine*. 2014; 70 (2): 156-160.
30. Nozawa T, Imagawa T, Ito S. Coronary-artery aneurysm in tocilizumab-treated children with Kawasaki's disease. *N Engl J Med*. 2017; 377 (19): 1894-1896.
31. Lee HH, Park IH, Shin JS, Kim DS. Immunoglobulin V(H) chain gene analysis of peripheral blood IgM-producing B cells in patients with Kawasaki disease. *Yonsei Med J*. 2009; 50 (4): 493-504.
32. Sauvaget E, Bonello B, David M, Chabrol B, Dubus JC, Bosdure E. Resistant Kawasaki disease treated with anti-CD20. *J Pediatr*. 2012; 160 (5): 875-876.
33. Mori M, Imagawa T, Katakura S, Miyamae T, Okuyama K, Ito S et al. Efficacy of plasma exchange therapy for Kawasaki disease intractable to intravenous gamma-globulin. *Mod Rheumatol*. 2004; 14 (1): 43-47.
34. Shemin D, Briggs D, Greenan M. Complications of therapeutic plasma exchange: a prospective study of 1,727 procedures. *J Clin Apher*. 2007; 22 (5): 270-276.
35. Matsui M, Okuma Y, Yamanaka J, Uryu H, Sato N, Shichino H et al. Kawasaki disease refractory to standard treatments that responds to a combination of pulsed methylprednisolone and plasma exchange: Cytokine profiling and literature review. *Cytokine*. 2015; 74 (2): 339-342.
36. Hokosaki T, Mori M, Nishizawa T, Nakamura T, Imagawa T, Iwamoto M et al. Long-term efficacy of plasma exchange treatment for refractory Kawasaki disease. *Pediatr Int*. 2012; 54 (1): 99-103.
37. Dhanrajani A, Chan M, Pau S, Ellsworth J, Petty R, Guzman J. Aspirin dose in Kawasaki disease - the ongoing battle. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Dec 29. doi: 10.1002/acr.23504. [Epub ahead of print]

Dirección para correspondencia:
 Isabel Cristina Moribe Quintero
 Av. Imán Núm. 3700-C,
 Col. Insurgentes-Cuicuilco, 04530,
 Del. Coyoacán, Ciudad de México.
 Tel: (55) 50 59 88 46
 E-mail: isabelmoribe@hotmail.com