

# Revisiones y Actualizaciones



## Enfermedad de Kawasaki refractaria. Diagnostico y consideraciones terapéuticas

Melón Pardo M.<sup>1</sup>, Camacho Lovillo M. S.<sup>1</sup>, Moruno Tirado A.<sup>2</sup>.  
Secciones de Medicina Interna<sup>1</sup> y Cardiología<sup>2</sup>. Hospital Infantil Virgen del Rocío. Sevilla.

**Autor para correspondencia:** Antonio Moruno Tirado: [antonioa.moruno.sspa@juntadeandalucia.es](mailto:antonioa.moruno.sspa@juntadeandalucia.es)

**Antecedentes:** la enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis aguda autolimitada, que afecta principalmente a menores de 5 años. Constituye la principal causa de enfermedad cardíaca adquirida en la edad pediátrica en países desarrollados. Inmunoglobulina intravenosa (IGIV) y AAS son la base del tratamiento. Un 20% de los pacientes son resistentes a IGIV, presentando mayor riesgo de aneurismas coronarios. Varios escores se han desarrollado en Japón para identificar los pacientes con mayor riesgo de presentar resistencia a la IGIV.

**Objetivos y métodos:** Analizar los casos de EK diagnosticados durante cuatro años en un hospital de tercer nivel y analizar específicamente las características de los pacientes que fueron resistentes a IGIV. Se realizó estudio descriptivo retrospectivo de los casos que cumplían criterios clínicos de EK en nuestro hospital durante los años 2009-2013.

**Resultados:** se diagnosticaron 48 pacientes. La proporción niño/niña fue 26/22. El rango de edad fue de 3.3 meses a 13 años. Trece pacientes presentaban edad atípica. Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron la fiebre (100%), seguida del exantema polimorfo (89%), cambios en cavidad oral (83%), conjuntivitis bilateral (78%), cambios en extremidades (68%) y linfadenopatía cervical (43%). Un 18% fueron formas incompletas y tres pacientes desarrollaron shock cardiogénico. Un 25% presentaban alteraciones ecocardiográficas en la fase aguda. A todos se les trató con IGIV y AAS. Hubo 8 casos refractarios a IGIV. Ninguno tiene secuelas cardíacas.

**Conclusiones:** Ante una EK con datos de gravedad (refractoriedad a IGIV, PCR persistentemente elevada, <1 año o shock) existe mayor riesgo de desarrollar aneurismas coronarios.

**Palabras clave:** enfermedad de Kawasaki, refractoriedad, inmunoglobulinas.

### Kawasaki disease immunoglobulin resistance. Diagnosis and therapeutical management

**Background:** Kawasaki disease (KD) is an acute self-limited vasculitis that primarily affects children under 5 years. It is the leading cause of acquired heart disease in children in developed countries. Intravenous immunoglobulin (IVIG) and aspirin are the main stay of treatment. 20% of patients are resistant to IVIG, presenting increased risk of coronary aneurysms. Several scores have been developed in Japan to identify patients with increased risk of resistance to IVIG.

**Objectives and methods:** To analyze the cases of KD diagnosed, during four years, in a tertiary hospital, and analyze the characteristics of patients who were resistant to IVIG. Retrospective study of cases that met clinical criteria for EK, in our hospital, during the years 2009-2013 was performed.

**Results:** 48 patients were diagnosed. The boy / girl ratio was 26/22. The age range was 3.3

months to 13 years. Thirteen patients had atypical age. The most common clinical manifestations were fever (100%), followed by polymorphous rash (89%), changes in oral cavity (83%), bilateral conjunctivitis (78%), changes in extremities (68%) and cervical lymphadenopathy (43%). 18% were incomplete forms and three patients developed shock. 25% had echocardiographic abnormalities in the acute phase. All were treated with IVIG and aspirin. There were 8 cases refractory to IVIG. None has cardiac sequelae.

**Conclusions:** To an KD with severity data (refractory to IVIG, persistently elevated CRP, <1 year old or shock) there is an increased risk of developing coronary aneurysms.

**Keywords:** Kawasaki disease, resistance, immunoglobulins.

Recibido: 05-05-2015 Aceptado: 08-05-2015

Vox Paediatrica 2015; XXII(2):28-31

## Introducción:

La enfermedad de Kawasaki, (EK), es una vasculitis aguda y autolimitada que afecta fundamentalmente a niños menores de 5 años. Constituye la causa principal de enfermedad cardíaca adquirida en la edad pediátrica, en los países desarrollados.

Se caracteriza por fiebre, conjuntivitis bilateral no exudativa, labios y mucosa oral eritematosa, cambios en las extremidades, rash y linfadenopatía cervical. Su importancia se debe a que el 15-25% de los niños no tratados desarrollan aneurismas en las arterias coronarias que puede conducir a infarto de miocardio, muerte súbita o enfermedad isquémica cardíaca. Existen casos incompletos o atípicos, más frecuentes en edades extremas, que, por retraso en el diagnóstico y, consecuentemente en el tratamiento, tienen un mayor riesgo de desarrollo de aneurismas coronarios. El tratamiento con gammaglobulina intravenosa (IGIV) en los primeros 10 días de la enfermedad disminuye de forma significativa la prevalencia de aneurismas, (desde un 20% a <5%).

Un 20% de los pacientes son resistentes a IGIV<sup>1</sup>. Varios scores se han desarrollado en Japón, para identificar los pacientes con mayor riesgo de presentar resistencia al tratamiento con IGIV, y, por tanto, mayor riesgo de desarrollo de aneurismas coronarios.

Kobayashi et al propusieron en 2006 un modelo de predicción de refractariedad al tratamiento con IGIV basado en 7 variables: edad <12 meses, tiempo de inicio del tratamiento < 5 días y alteraciones analíticas (porcentaje de neutrófilos >80%, elevación de AST >100 UI/L, sodio <133 mmol/l, proteína C reactiva >10 mg/dl, plaquetas <300.000/mm<sup>3</sup>)<sup>2</sup>. Estos scores tienen una baja sensibilidad y especificidad en pacientes no japoneses<sup>3</sup>.

## Objetivos:

Describir las características epidemiológicas, clínicas, analíticas, tratamiento, afectación cardíaca y se-

cuelas de los casos de enfermedad de Kawasaki, diagnosticados durante cuatro años, en un hospital de tercer nivel y analizar las características específicas de los pacientes, que fueron resistentes al tratamiento con IGIV, y compararlas con los que respondieron adecuadamente.

## Material y método:

Estudio descriptivo retrospectivo de los casos que cumplían criterios clínicos de EK en nuestro hospital, durante los años 2009-2013. Se revisaron las historias clínicas individuales de pacientes con diagnóstico al alta de EK.

Se definió como EK refractaria a aquellos pacientes en los que la fiebre persistió 24-48 horas, tras la primera dosis de IGIV, o bien, recurrió a las 36 horas o más después de completar la infusión de IGIV.

Se han comparado las variables del score de Kobayashi de los pacientes respondedores a IGIV con los no respondedores.

## Resultados:

Se diagnosticó de EK a 48 pacientes durante este periodo. Nueve casos fueron formas incompletas, y 3 casos desarrollaron shock cardiogénico y requirieron ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP). La proporción niño/niña fue de 26/22. La media de edad al diagnóstico fue 3.5 años, con un rango de 3.3 meses a 13 años. Trece de los pacientes tenían edad atípica, (menos de seis meses o más de cinco años), al diagnóstico. En cuanto a la estacionalidad, 33 casos (69%) sucedieron en los meses de invierno y primavera.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes, (Figura 1), fueron la fiebre (100%) y el exantema polimorfo (89%). Un 83% presentaba cambios en la cavidad oral, 73% conjuntivitis bilateral no exudativa, 68% cambios en las extremidades, (edema o exantema en fase aguda, descamación en fase subaguda), y el 43% tenían linfadenopatía cervical mayor de 1.5 cm.

En cuanto a los datos analíticos, presentaban leucocitosis y anemia, al ingreso, el 66.6% de los pacientes, trombocitosis el 62%, y trombopenia el 10%. La media de la PCR máxima fue de 168.9 mg/L (rango: 25.5-539). En la mitad de los casos aumentó la GPT, con un valor medio mayor de 83U/L.

**Fig 1:** Frecuencia de presentación de los criterios clínicos. Descripción en el texto.



A todos los pacientes se les realizó al menos una ecocardiografía, y el 25% presentó alteraciones en ésta durante la fase aguda. Las alteraciones más frecuentes fueron las ectasias coronarias (6 casos), seguida de la afectación de la función sistólica en el curso de una miocarditis aguda, (3 casos), la hiperrefrigencia de las paredes de las arterias coronarias (2 casos), y el derrame pericárdico (2 casos). En las revisiones ecocardiográficas posteriores ningún paciente presenta secuelas cardíacas.

Se trató a todos los pacientes con IGIV y AAS. La media de días desde el inicio de la fiebre hasta la infusión de IGIV fue de 9 días. Hubo ocho casos refractarios a dicho tratamiento, por lo que se les administró una segunda infusión de IGIV a seis pacientes y, bolos de corticoides intravenosos, a dos pacientes. La mediana de estancia hospitalaria fue de 5 días.

Comparando el grupo de pacientes respondedores a la primera dosis de IGIV, con el grupo de pacientes con EK refractaria, estos últimos, presentaban mayor valor medio de leucocitos totales (24174/mm<sup>3</sup> vs 20974/mm<sup>3</sup>), de PCR media (330.3 mg/L vs 172.5 mg/L), menor valor medio de sodio (128.6 mEq/L vs 132.8 mEq/L), y menor valor medio de plaquetas (52060/mm<sup>3</sup> vs 490667/mm<sup>3</sup>). Sin embargo, no había diferencias en cuanto al valor medio de GPT, ni había mayor número de pacientes menores de un año (0 pacientes vs 5 pacientes). En ambos grupos la media de días desde el inicio de la fiebre y la primera infusión de IGIV fue mayor de 5 días (Tabla I).

**Tabla I. Datos analíticos (media y rango) y Score de Kobayashi en los grupos de pacientes respondedores y no respondedores a primera dosis de IGIV.**

	RESPONDEDORES	NO RESPONDEDORES
Nº pacientes	40	8
Edad < 12 meses	8 pacientes	0 pacientes
Leucocitos máx	20974/mm <sup>3</sup> (5970-34600)/mm <sup>3</sup>	24174/mm <sup>3</sup> (11140-37200)/mm <sup>3</sup>
Neutrófilos máx	26900/mm <sup>3</sup> (77.8%) (4500-26900)/mm <sup>3</sup>	15582/mm <sup>3</sup> (69.1%) (8150-30000)/mm <sup>3</sup>
Plaquetas mín	490.667mm <sup>3</sup> (63000-535000)/mm <sup>3</sup>	52400/mm <sup>3</sup> (51000-416000)/mm <sup>3</sup>
Hemoglobina menor	106 g/L (77-146) g/L	7.5 g/L (66-115)g/L
PCR máx	172.5 mg/L (26-413) mg/L	370.3 mg/L (60.2-539)mg/L
GPT máx	94.4UI/L (11-472) UI/L	76.6 UI/L (22-440) UI/L
Natremia mín	132.8 mEq/L (119-141) mEq/L	128.6 mEq/L (126-136) mEq/L
Proteínas totales menores	7 mg/dL (5.3-8.6)mg/dL	3.8 mg/dL (1.8-7.6)mg/dL
Días (media) desde el inicio hasta 1ª dosis IGIV	6.4 días	5.6 días

Tres pacientes desarrollaron shock cardiogénico en la fase aguda, (severa afectación de la función sistólica del ventrículo izdo. con hipotensión arterial y signos de hipoperfusión periférica), y requirieron, por tanto, ingreso en UCIP para tratamiento con inotrópicos IV (dopamina, dobutamina, levosimendan y milrinona). Dos de ellos tenían más de cinco años de edad.

### Discusión:

La EK se diagnostica por criterios clínicos que pueden aparecer de forma secuencial. Los datos clínicos y analíticos son, en muchas ocasiones, superponibles a los de otras enfermedades pediátricas, lo cual puede retrasar el diagnóstico.

Las características de los pacientes de nuestra serie son similares a las publicadas hasta el momento<sup>4</sup>. Un

16.6% de nuestros pacientes, (8/48), fueron refractarios a IGIV.

El escore de Kobayasi, ha demostrado alta sensibilidad para predecir refractariedad a IGIV, pero baja especificidad en pacientes de Estados Unidos<sup>3</sup>.

De la revisión de nuestra casuística podemos afirmar que, nuestros pacientes con datos analíticos del escore de Kobayasi, tienen más riesgo de ser refractarios a IGIV, pero el no cumplimiento de estos datos no los excluye de poder serlo. Los pacientes de nuestra serie refractarios a IGIV presentaban, fundamentalmente, datos analíticos de enfermedad más grave.

No existe un consenso referente a cuál debe ser el tratamiento, de este grupo de pacientes, que no responden a la primera dosis de IGIV. Existen estudios recientes, (RAISE study <sup>5</sup>), que demuestran que, pacientes japoneses con un escore de Kobayasi mayor de 5, se beneficiaron de añadir corticoides al tratamiento estándar inicial, disminuyendo la aparición de aneurismas coronarios. También se han realizado estudios en los que el tratamiento con infliximab en pacientes que no responden o responden parcialmente a IGIV aporta buenos resultados en cuanto a disminución de la duración de la fiebre, de la PCR y la leucocitosis, aunque no han podido demostrar la disminución en la incidencia de aneurismas coronarios<sup>6</sup>.

Si bien este escore no es aplicable a nuestra población, (no japonesa), sí que se recomienda emplear corticoides en pacientes refractarios a IGIV o, en aquellos que se presentan con datos de enfermedad más severa, (menores de un año, PCR persistentemente elevada, anemia o hipoalbuminemia, hipertransaminasemia, o quienes desarrollen características de linfocitosis hemofagocítica y/o shock), ya que son los que tienen mayor riesgo de desarrollar aneurismas coronarios.<sup>7,8</sup>

### Bibliografía:

1. Newburger JW, Fulton DR. Kawasaki disease. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2007 Apr; 9(2):148-58.
2. Kobayashi T, Inoue Y, Takeuchi K et al. Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. *Circulation.* 2006; 113:2606-12.
3. Sleeper LA, Minich LL, McCrindle BM, et al. Evaluation of Kawasaki disease risks coringsy stems for intravenous immunoglobulin resistance. *J Pediatr*2011; 158:831-5.
4. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, 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. *Circulation.* 2004; 110(17):2747-277.
5. Kobayashi T, Saji T, Otani T, et al. Efficacy of immunoglobulin plus prednisolone for prevention of coronary artery abnormalities in severe Kawasaki disease (RAISE study): a randomised, open-label, blinded-endpoints trial. *Lancet* 2012;379:1613-20.
6. Saji T, Takatsuki S, Kobayashi T. Anti TNF-(infliximab) treatment for intravenous immunoglobulin (IVIG) resistance patients with acute Kawasaki disease the effects of anticytokine therapy. *Nihon Rinsho.* 2014 Sep; 72(9):1641-9.
7. Brogan P, Levin M. Intravenous immunoglobulin plus corticosteroids prevent coronary artery abnormalities in Kawasaki disease. *Evid Based Med.* 2013; 18:217-8.
8. Eleftheriou D, Levin M, Shingadia et al. Management of Kawasaki disease. *ArchDisChild.* 2014 Jan; 99(1):74-83.