

Terapia biológica en la Enfermedad de Kawasaki

Autores: Fuente Lucas G¹, Martí Masanet M², Vicent Castelló MC¹, González Fernández MI², Martín de Lara I¹, López Montesinos B², Gómez Pérez O¹, Calvo Penadés I².

Centros: Hospital General Universitario de Alicante¹. Hospital Universitari i Politècnic la Fe de Valencia²



Índice

- Caso clínico
- Enfermedad de Kawasaki resistente a IGV
- Manejo terapéutico
- Resolución caso clínico
- Conclusiones
- Bibliografía

Caso clínico



- Lactante mujer de **2 meses** procedente de otro hospital por **fiebre (>38º)** de **14 días** de evolución

- Antecedentes personales:

-Embarazo sin incidencias.
-Parto eutócico 39+6 SG. AEG.
-Perinatal sin incidencias
-Lactancia materna exclusiva

-Cuadro de **deposiciones líquidas de 6 días de evolución previo al inicio de la fiebre**
-Familiares con síntomas similares
-Cede el cuadro 48 horas antes del inicio de la fiebre

- La fiebre comienza a los 49 días de vida
- El primer día de fiebre se acompaña de **exantema morbiliforme y lengua “en fresa”**
- Aumento de RFA y resto de pruebas complementarias realizadas normales
- **No se realiza estudio cardiológico**

A su llegada al HGUA

- Exploración física



Las imágenes no corresponden al paciente del caso clínico

- Analítica sanguínea

Bioquímica:

-Triglicéridos 173 mg/dl
-GGT 594 U/L
-Ferritina 433 ug/L
-PCR 24,84 mg/dl
-VSG 62 mm



-Albúmina 2,202 mg/dL (↓)

Hemograma:

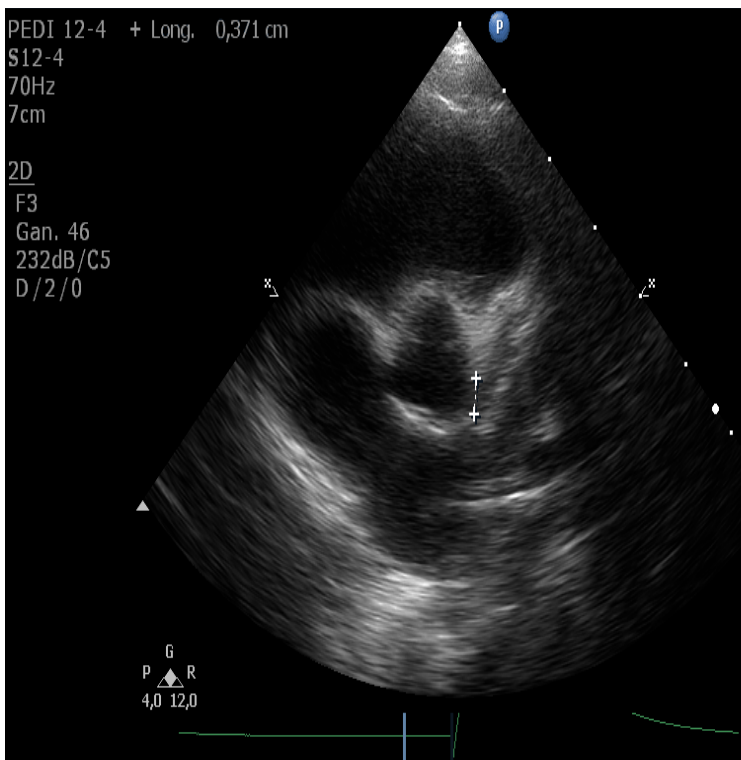
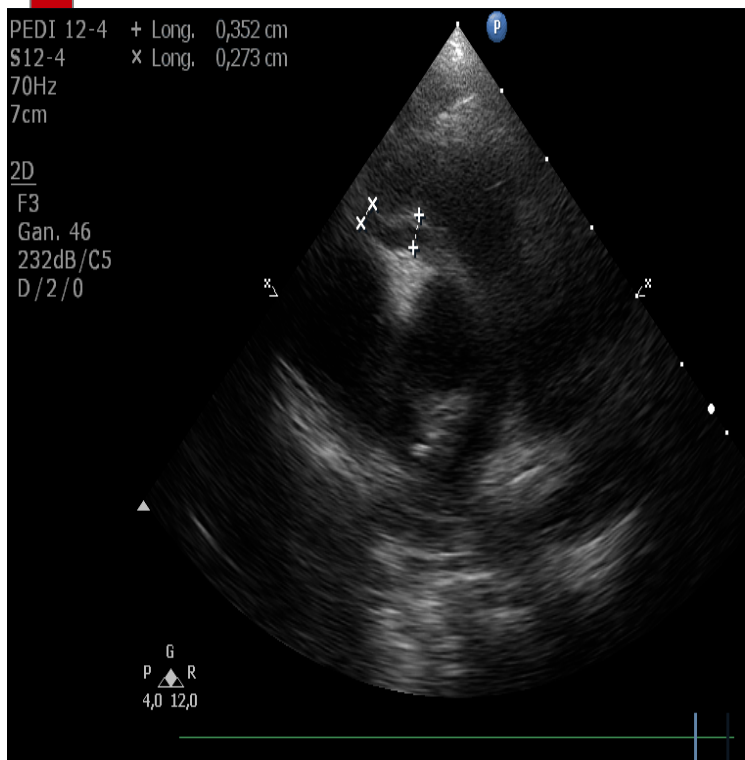
-Leucocitos $18,91 \times 10^3/\mu\text{L}$
-Neutrófilos $14,399 \times 10^3/\mu\text{L}$
-Plaquetas $160 \times 10^3/\mu\text{L}$ (N)



Coagulación:

-Fibrinógeno 518 mg/dl ↑

Estudio cardiológico



Coronaria normal	Z-score <2
Dilatación/ectasia	Z-score ≥ 2 y <2,5
Aneurismas pequeños	Z-score $\geq 2,5$ a <5
Aneurismas medianos	Z-score ≥ 5 a <10 y diámetro <8mm
Aneurismas gigantes	Z-score ≥ 10 y/o diámetro ≥ 8 mm

- Aneurisma** cerca del ostium de **ACD** (Z-score +7.55)
- Aneurisma** cerca del ostium de **ACI** (Z-score +5.29)
- Ectasia de ambas coronarias principales
- Ectasia de arteria circunfleja
- Insuficiencia aórtica ligera e **insuficiencia tricuspídea moderada**



Se confirma el diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki

[Enfermedad de Kawasaki]

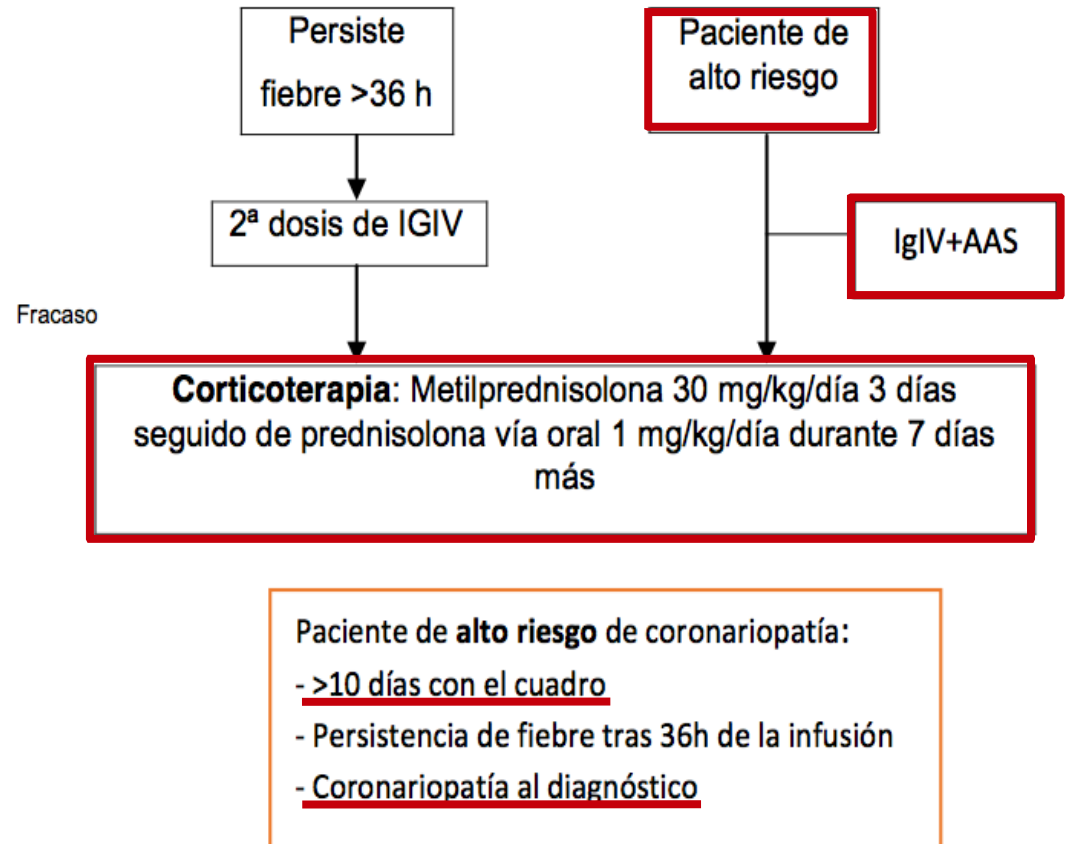


[Módulo Hospitalización Pediatría]

Autores:

Andrea Bailén Vergara, Macarena Reolid Pérez,
Marta Márquez de Prado y Pedro J Alcalá Minaoerre

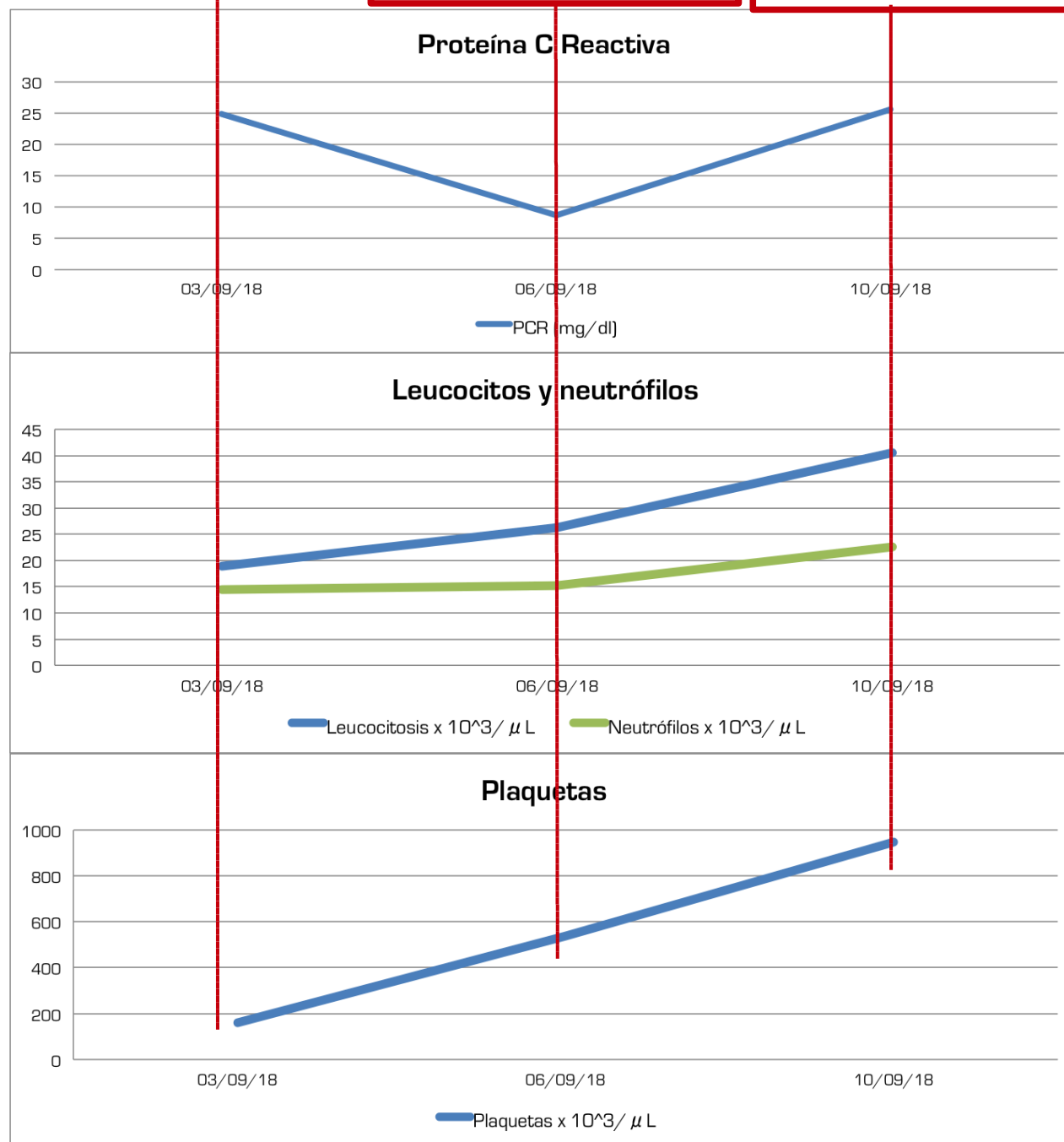
Fecha de elaboración: Enero 2015.
Fecha de consenso e implementación: Abril 2015 .
Fecha de última actualización: Febrero 2017
Nivel de aplicación: R2



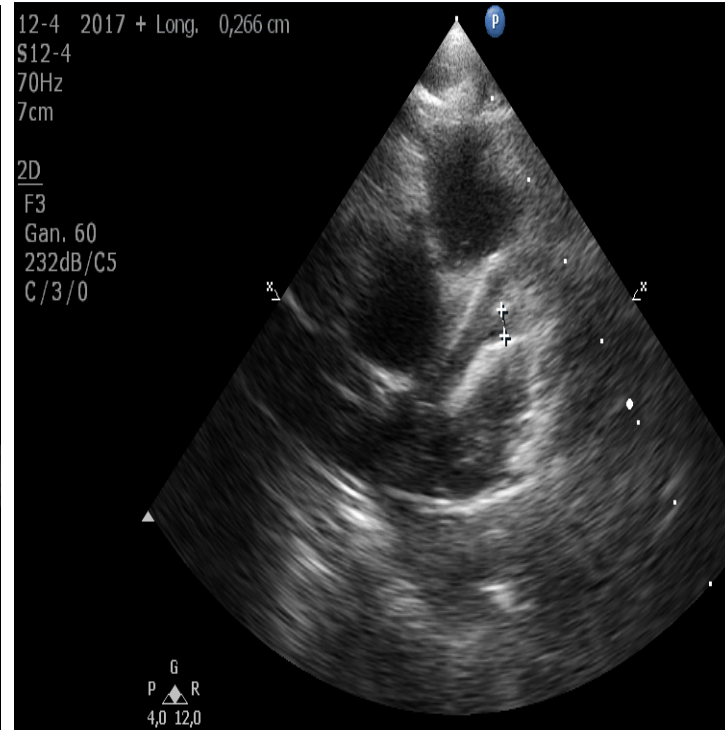
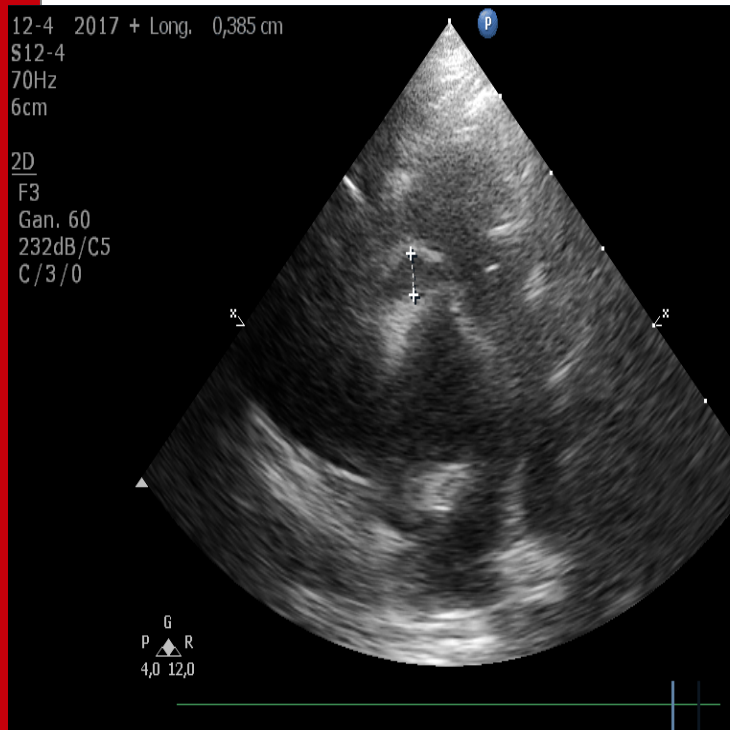
Inicio de tratamiento

Bajada de dosis de
corticoides

Reaparición de la
fiebre



Estudio cardiológico



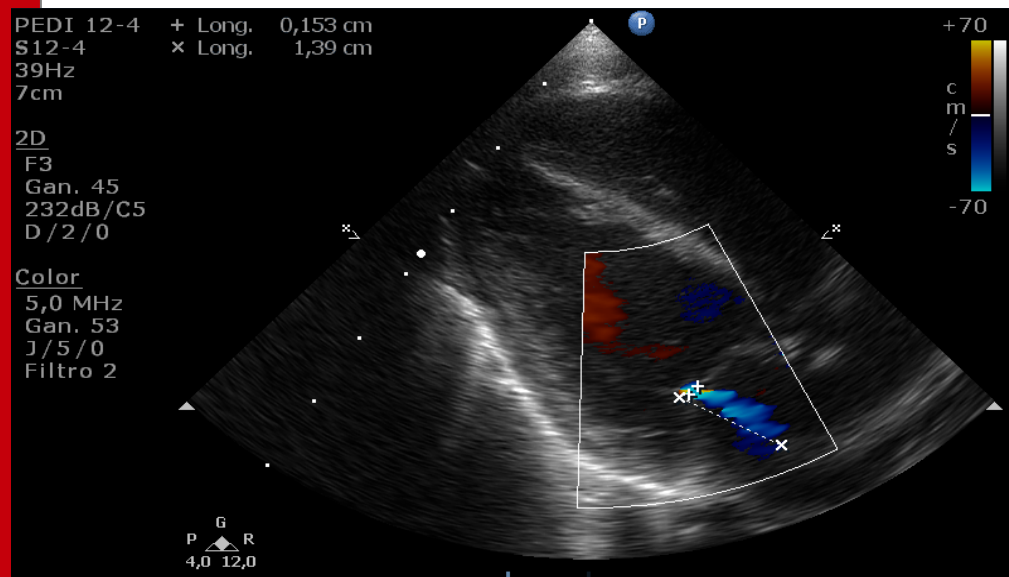
Coronaria normal	Z-score <2
Dilatación/ectasia	Z-score ≥ 2 y <2,5
Aneurismas pequeños	Z-score $\geq 2,5$ a <5
Aneurismas medianos	Z-score ≥ 5 a <10 y diámetro <8mm
Aneurismas gigantes	Z-score ≥ 10 y/o diámetro ≥ 8 mm

- Aneurisma cerca del ostium de ACD (**Z-score +8.77**)
- Aneurisma cerca del ostium de ACI (Z-score +4.71)
- Aneurisma en ADA (**Z-score +7.65**) y en A. circunfleja (**Z-score +5.32**)
- Insuficiencia mitral, aórtica y pulmonar ligera e **insuficiencia tricuspídea moderada**

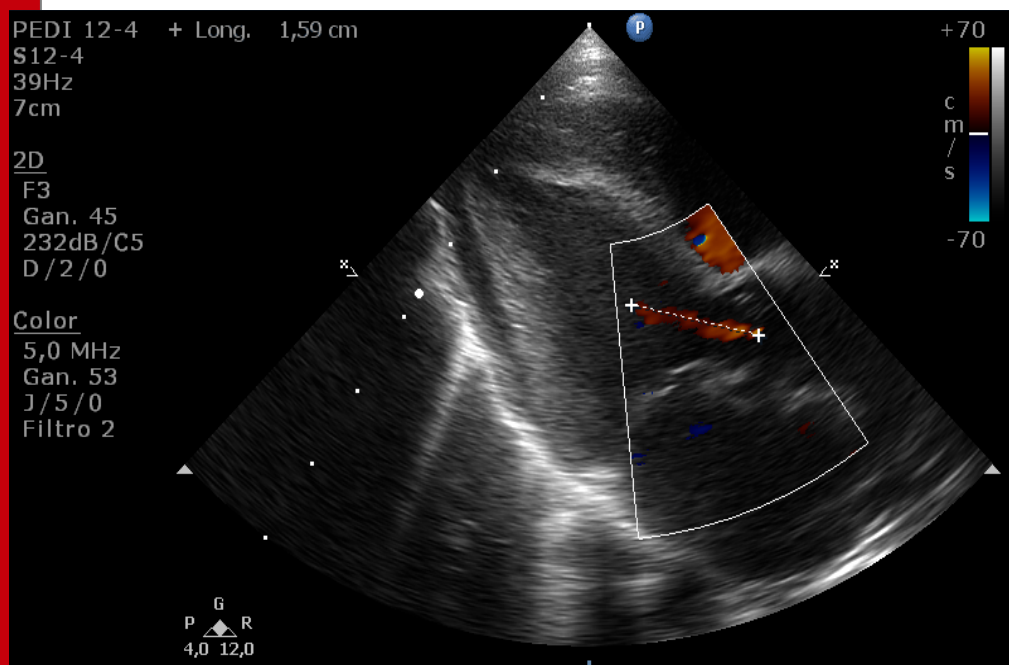


-Se administra **2ª dosis de Inmunoglobulinas iv**

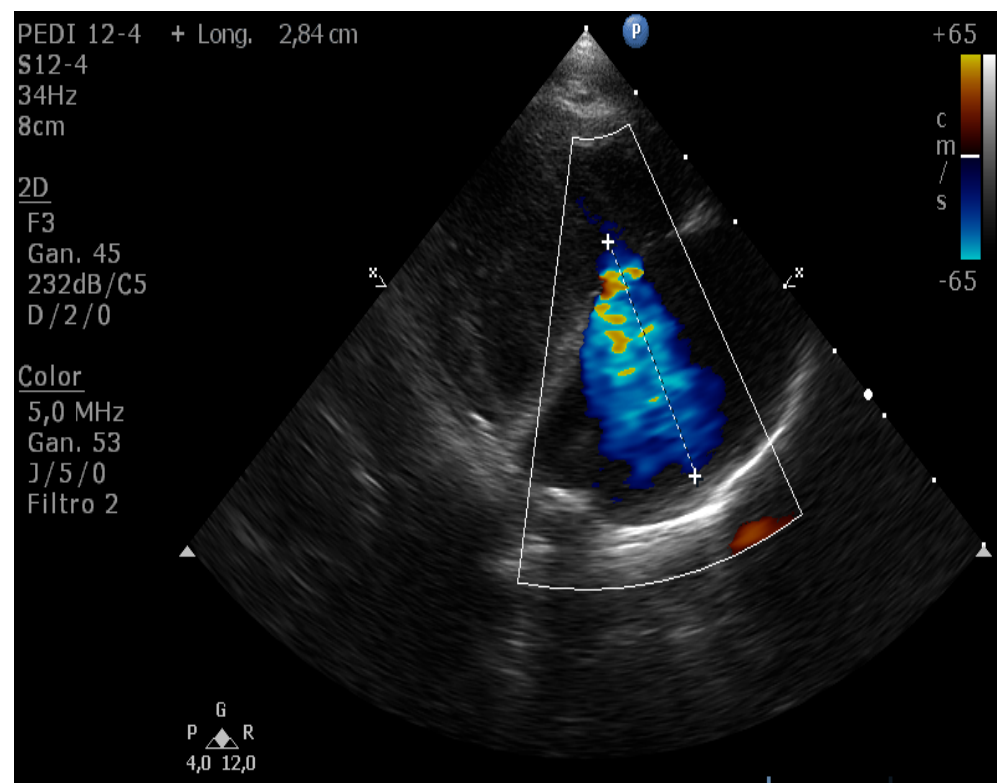
-Se decide traslado a Hospital La Fe (Valencia)



Insuficiencia mitral leve



Insuficiencia aórtica leve



Insuficiencia tricuspídea moderada

Enf. Kawasaki resistente a IGIV

- Aproximadamente el **10 – 20%** de pacientes persisten con fiebre o reaparece la misma tras 36 horas de la primera dosis de IGIV
- **Resistencia a IGIV = mayor riesgo de lesiones coronarias**
- **Lesiones coronarias al diagnóstico = mayor riesgo de resistencia a IGIV**
- Existen *scores* de riesgo de resistencia en población japonesa → baja sensibilidad en población occidental
- **No hay evidencia clínica establecida** sobre el mejor manejo terapéutico de la EK resistente a IGIV

EK resistente a IGV – Manejo terapéutico

- **2º dosis de Inmunoglobulina intravenosa (2gr/kg) – Nivel IIa; Grado B de evidencia**
 - Alternativa más frecuentemente empleada
 - Estudios retrospectivos sugieren eficacia
 - No existen ensayos clínicos aleatorizados que demuestren su eficacia
- **Corticoesteroides**
 - Pauta larga prednisona 2mg/kg/día – **Nivel IIb, Grado B de evidencia**
 - Bolos metilprednisolona 30mg/kg/día durante 3 días – **Nivel IIb, Grado B de evidencia**
 - Mejoran el pronóstico coronario
 - No existen ensayos clínicos que comparen las dos pautas
- **Infliximab (5 mg/kg IV en 2h) – Nivel IIb; Grado C de evidencia**
- **Otros: Anakinra, ciclosporina, plasmaféresis**

A su llegada al H. La Fe

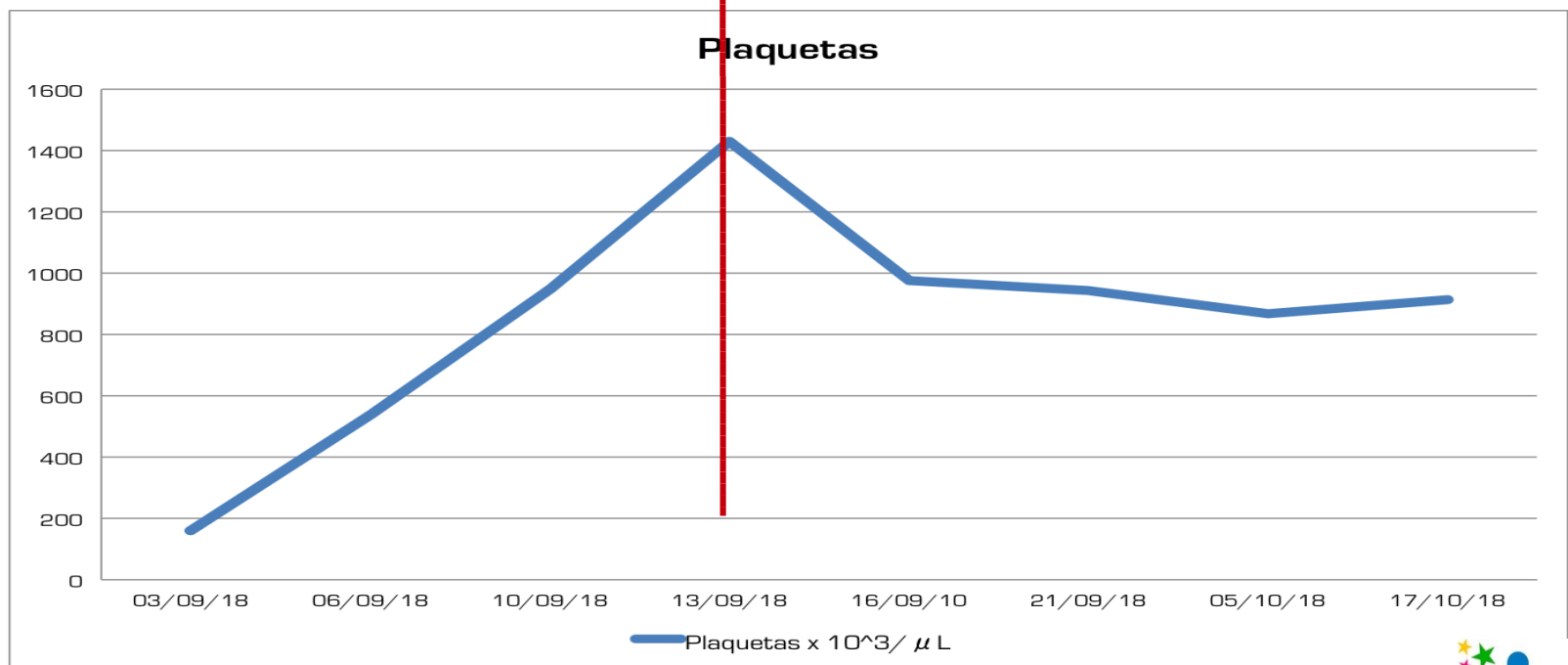
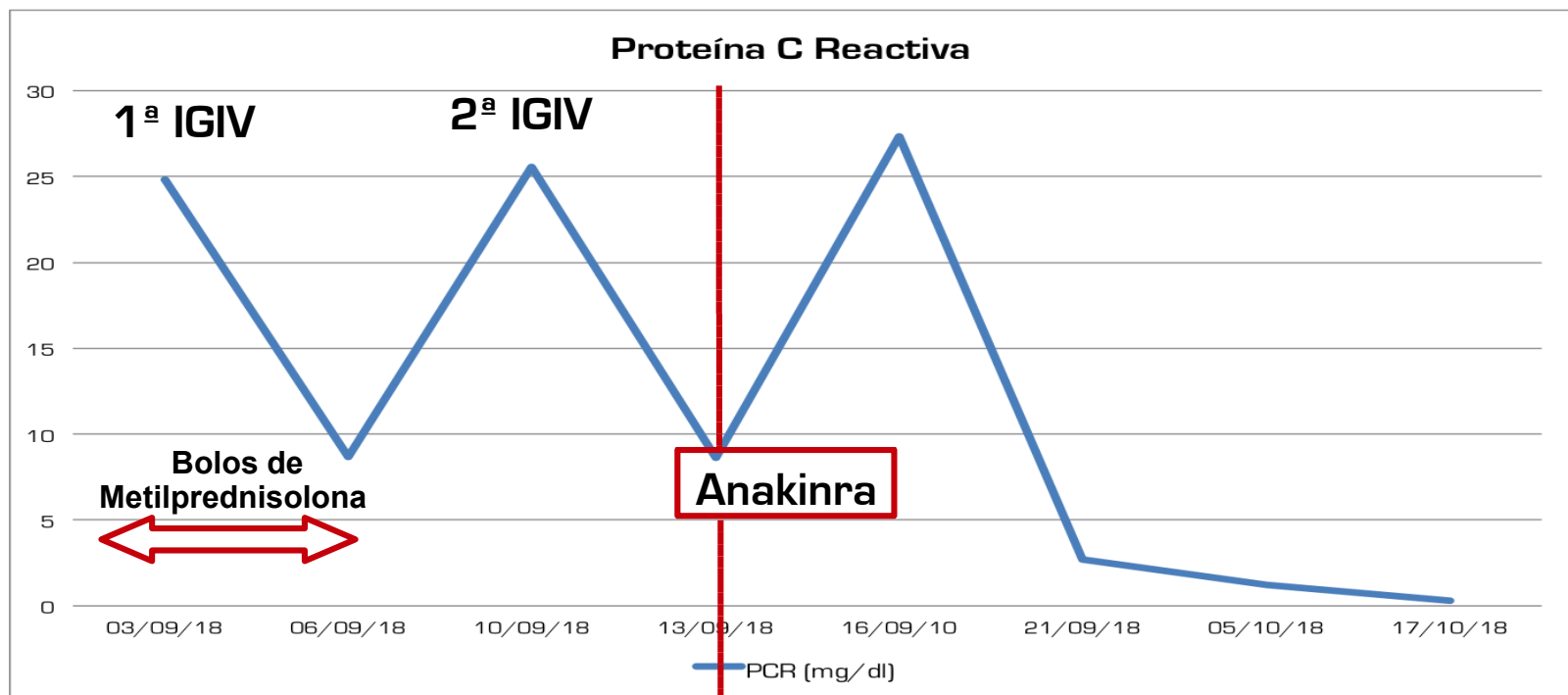
- **Estudio ecocardiográfico urgente**
 - Arteria coronaria izquierda y ADA dilatadas (Z-score +7.5)
 - Aneurisma sacular A. circunfleja (Z-Score +5.4)
 - Aneurisma fusiforme A. coronaria derecha (**Z-Score +9.7**)
- **Analítica**
 - Trombocitosis ($1.430 \times 10^3/\mu\text{L}$)
 - PCR 8,6 mg/dl
 - Ferritina 745 ng/ml

Tratamiento:

- **Anakinra** subcutáneo a 2 mg/kg/día
- Anticoagulación: Enoxaparina 1 mg/kg cada 12 horas

Evolución

- A las 48 horas: empeoramiento del estado general, cutis marmorata y frialdad acra
- Hb: 7,4 g/dl → Transfusión CH → **HTA, aumento de PCR, de troponinas y ProBNP**
- **ECOCARDIOGRAFÍA: Disfunción moderada y dilatación de VI** → Traslado a la **UCI-P**
 - **Disfunción biventricular** secundaria a aumento de postcarga (HTA)
 - Inicio de tratamiento con **Milrinona iv** → Inhibidor de la PDE-III
 - Control de TA: Nimodipino iv + Captopril vo + Hidralacina vo
 - Pauta rápida de descenso de corticoides
 - Buena evolución hemodinámica posterior, con mejoría progresiva de la función ventricular y descenso progresivo de RFA



Evolución



- Vuelve a sala de hospitalización, donde permanece estable y con negativización de RFA.
 - Se disminuyen de forma progresiva corticoides y antihipertensivos.
 - Por persistencia de trombocitosis, se añade al tratamiento **doble antiagregación** con clopidogrel.
- Ecocardiografía previa al alta:
 - **Coronarias dilatadas**, sin trombos.
 - Insuficiencia tricúspide ligera. No IM. **Función sistólica normal**.
- Tratamiento al alta:
 - **Anakinra 20 mg/día sc**
 - Prednisolona en pauta descendente
 - AAS + Clopidogrel + Enoxaparina
 - Captopril

Evolución



- Con las semanas de evolución posteriormente se objetiva también aneurisma axilar izquierdo, con el que se mantiene actitud expectante.
- Ecocardiografía a los 6 meses:
 - Coronaria izquierda aspecto ligeramente ectásico y **coronaria derecha ectasia uniforme** desde origen con aneurisma fusiforme a nivel distal (Z-score 3.6)
 - Leve disminución del aneurisma axilar.
- Tratamiento a los 6 meses:
 - **Se suspende Anakinra.**
 - **Mantiene doble antiagregación (AAS + Clopidogrel)**

Conclusiones

- La **resistencia a IGIV** en la EK es una situación a tener en cuenta y que se relaciona con un peor pronóstico cardiológico
- No existe consenso sobre cual debe ser el tratamiento del grupo de pacientes que no responden a la 1ª dosis de IGIV
- Es necesario **desarrollar mejores modelos predictivos para población occidental** que identifiquen a aquellos pacientes con riesgo de presentar resistencia a IGIV
- Los pacientes con lesiones coronarias en el momento del diagnóstico se podrían beneficiar de una terapia inicial más agresiva
- Los **fármacos biológicos podrían ser una alternativa terapéutica** a tener en cuenta en este subgrupo de pacientes

Bibliografía

- McCrindle BW, Rowley CAH, Newburguer 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: e927-e999
- Tascón AB, Malfaz FC, Sombrero HR, Fernández-Cooke E, Sánchez-Manubens J, Picarzo JPL, et al. Consenso nacional sobre diagnóstico, tratamiento y seguimiento cardiológico de la enfermedad de Kawasaki. *An Pediatr*. 2018; 89: 188.e1-188.e22
- Tremoulet AH, Jain S, Jaggi P, Jiménez-Fernández S, Pancheri JM, Sun X, et al. Infliximab for intensification of primary therapy for Kawasaki disease: a phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014; 383: 1731-1738.
- Jone PN, Anderson MS, Mulvahill MJ, Heizer H, Glode MP, Dominguez SR. Infliximab plus Intravenous Immunoglobulin (IVIG) versus IVIG alone as initial therapy in children with Kawasaki Disease presenting with coronary artery lesions: is dual therapy more effective?. *Pediatr Infect Dis J*. 2018; 37: 976-980.
- Son MB, Gauvreau K, Burns JC, Corinaldesi E, Tremoulet A, Watson VE, et al. Infliximab for Intravenous Immunoglobulin resistance in Kawasaki Disease: a retrospective study. *J Pediatr*. 2011; 158: 644-649.
- Shafferman A, Birmingham JD and Cron RQ. High dose anakinra for treatment of severe neonatal Kawasaki Disease: a case report. *Pediatr Rheumatol*. 2014; 12: 26-30.
- Cohen S, Tacke CR, Straver B, Meijer N, Kuipers IM and Kuijpers TW. A child with severe relapsing Kawasaki disease rescued by IL-1 receptor blockade and extracorporeal membrane oxygenation. *Ann Rheum Dis*. 2012; 71: 2059-2061.
- Sánchez-Manubens J, Gelman A, Franch N, Teodoro S, Palacios JR, Rudi N, et al. A child with resistant Kawasaki disease succesfully treated with anakinra: a case report. *BMC Pediatr*. 2017; 17: 102-104.
- Tremoulet AH, Jain S, Kim S, Newburguer J, Arditi M, Franco A, et al. Rationale and study design for a phase I/IIa trial of anakinra in children with Kawasaki disease and early coronary artery abnormalities (The ANAKID Trial). *Comtemp Clin Trials*. 2016; 48: 70-75.
- Sánchez Andrés A, Mercader IS, Moya JS, Moreno JIC. Aneurismas coronarios gigantes en lactantes con enfermedad de Kawasaki. *An Pediatr* 2017; 87: 65-72.