



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

Recambio Plasmático en Enfermedad  
de Kawasaki Refractaria en pacientes  
del Hospital Infantil de México Federico  
Gómez.

## TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN:

REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

r Dra. María Axel Viridiana Barba Aguilar

TUTORES:

DR. ENRIQUE FAUGIER FUENTES  
DRA. SANDRA RODRIGUEZ AGUIAR

DIRECTOR METODOLÓGICO:  
DR. HORACIO MÁRQUEZ GONZÁLEZ



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2023



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**JEFE DE ENSEÑANZA**

**DR. SARBELIO MORENA ESPINOSA**  
**DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO**  
**HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

---

**DIRECTOR DE TESIS**

**DR. ENRIQUE FAUGIER FUENTES**  
**PROFESOR TITULAR REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA**  
**HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**



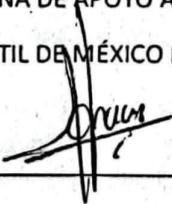
**DIRECTORA DE TESIS**

**DRA. SANDRA RODRIGUEZ AGUAYO**  
**MÉDICO ADSCRITO DE REUMATOLOGÍA**  
**HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**



**ASESOR METODOLÓGICO**

**M. EN C. HORACIO MÁRQUEZ GONZÁLEZ**  
**MÉDICO ADSCRITO A OFICINA DE APOYO A LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA**  
**HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ.**



## Dedicatorias

A mi abuelita Reyna, a mi abuelito joven, a mi abuelita Beatriz y a mi abuelito José por darme lo más preciado de mi vida, a mis padres. Por inculcarnos el don del trabajo y la responsabilidad en cada una de nuestras labores, por darme todo el amor y aunque algunos de ustedes me visualizan en el cielo, ¡lo logramos!

A mis padres, las personas más importantes de mi vida. A ustedes que me lo han dado todo y que me han guiado para perseguir cada uno de mis sueños. Quienes me heredaron cada una de sus cualidades que me permitieron ser valiente, libre, responsable y sobre todo, ser feliz. Gracias papitos, por impulsarme todos los días, a pesar de mis altas y bajas siempre dándome fortaleza para vivir cada día de mi vida. Mamita, te amo. Papito, te amo.

A mi hermana Abita, el cerebro artista de la familia. Gracias por ser siempre mi motivación y mi otro cerebro. Gracias por guiarme y ser mi luz en el camino, por ser esa hermana grandiosa y leal que muy pocos hermanos pueden tener. No lo olvides, siempre debemos perseguir nuestros sueños, siempre.

A mi madrina y a mi tía Claus, mis otras 2 mamás. Que me han brindado el amor de una mamá, que han seguido cada una de mis aventuras y que siempre son las primeras en la lista cuando necesito ayuda. Las amo mucho mamás.

A José Ramón, mi compañero de vida. Mi prometido, y al publicarse este texto mi esposo. Gracias por impulsarme cada día a cumplir mis metas y mezclarse en ellas para que todo salga bien. Por seguirme en mis locuras y ser partícipe de las mismas. Te Amo y espero pronto, lleguemos también a tu meta. Y tengamos unas 1000<sup>100</sup> metas más.

A los Aguilar, mi familia, gracias por estar unidos siempre. A Arturo Contreras y Jessica Rito, quienes siempre saben antes que nadie todas mis loqueras.

A María Dolores Rodríguez Villa, la primer maestra que me acercó a la ciencia, quien me inculcó el gusto por la literatura científica y quien me mencionó por primera vez el “deberías ser médico” lo agradezo maestra, eternamente. A los doctores Samara Mendieta, Enrique Faugier y Sandra Rodríguez por ser mis maestros y enseñarme la pasión por “la Reuma”.

A los pacientes, no lo olviden. A pesar de tener una enfermedad reumatológica, siempre luchamos en equipo por la persona más importante en el consultorio, ¡ustedes! A Iyari, Mari Fer, José Juancito, Marquitos, Angelito y a todos los niños que me han permitido ser su doctora, gracias.

<b>I. ÍNDICE</b>	
<b>II. RESUMEN</b> .....	1
<b>III. ANTECEDENTES</b> .....	3
<b>IV. MARCO TEÓRICO</b> .....	5
<b>V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	16
<b>VI. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</b> .....	17
<b>VII. JUSTIFICACIÓN</b> .....	18
<b>VIII. HIPÓTESIS</b> .....	19
<b>IX. OBJETIVOS</b> .....	20
<b>X. METODOLOGÍA</b> .....	21
<b>XI. CONSIDERACIONES ÉTICAS</b> .....	22
<b>XII. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICOS</b> .....	23
<b>XIII. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES</b> .....	24
<b>XIV. RESULTADOS</b> .....	25
<b>XV. DISCUSIÓN</b> .....	32
<b>XVI. CONCLUSIONES</b> .....	35
<b>XVII. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES</b> .....	36
<b>XVIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	37
<b>XIX. LIMITACIÓN DEL ESTUDIO</b> .....	41
<b>XX: ANEXOS</b> .....	42

## **II. RESUMEN**

### **INTRODUCCIÓN.**

La Enfermedad de Kawasaki es una vasculitis sistémica que afecta principalmente a menores de 5 años, de los cuales, un 25% de los pacientes no tratados desarrollan aneurismas coronarios, disminuyendo este riesgo a un 4% cuando son tratados con inmunoglobulina. Existen casos refractarios a la terapia convencional candidatos a otros tratamientos como esteroides, fármacos modificadores de la enfermedad, biológicos y el recambio plasmático. Este último ha demostrado eficacia en casos refractarios y graves sobre otras terapias de tratamiento.

### **OBJETIVOS.**

Describir la experiencia del uso de recambio plasmático en la Enfermedad de Kawasaki refractaria en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

### **MATERIAL Y MÉTODOS.**

Reporte de serie de casos con diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki refractaria sometidos a recambio plasmático en el Hospital Infantil de México como tercera línea de tratamiento.

### **RESULTADOS.**

Se reportaron 2 casos refractarios a tratamiento. Ambos casos con diferentes escenarios de Enfermedad de Kawasaki; el primero con datos de choque y evolución tórpida previo al diagnóstico, con la presencia de aneurismas coronarios sin respuesta a tratamiento convencional, con franca mejoría en los reactantes de fase aguda y sin progresión de aneurismas posterior a recambio plasmático. El segundo caso se caracterizó por el incremento del tamaño de los aneurismas coronarios, valorado por Z score, a pesar de tratamiento y reactantes de fase aguda en límites inferiores en comparación al paciente del primer caso; sin embargo, presentó detención de la progresión de aneurismas posterior a recambio plasmático. En ambos pacientes fue favorable el uso de esta terapia.

## **CONCLUSIONES.**

Nuestros hallazgos apoyan el recambio plasmático como una terapia útil para el manejo de la Enfermedad de Kawasaki refractaria, logrando disminución de reactantes de fase aguda, síntomas clínicos y la progresión del tamaño de los aneurismas coronarios.

### III. ANTECEDENTES

La Enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis sistémica, autolimitada, de etiología desconocida y que afecta vasos de mediano calibre. Se presenta principalmente en menores de 5 años. El impacto clínico de esta enfermedad radica en las complicaciones cardíacas, principalmente la presencia de aneurismas coronarios hasta en un 25% de los pacientes no tratados y en el 4% de los pacientes tratados<sup>1</sup>. Esto la convierte en la causa más común de enfermedad cardíaca adquirida en la infancia<sup>2</sup>.

El inicio de esta enfermedad data de 1960 por el Dr. Tomisaku Kawasaki quien reportó los primeros casos en niños japoneses para posteriormente registrar diversos casos en diferentes partes del mundo. De acuerdo con estadísticas, se tiene registro hasta el 2014 con 136,960 adultos japoneses que cursaron con Enfermedad de Kawasaki en la niñez y 15,000 de esos casos indicaron antecedentes de aneurismas coronarios<sup>3</sup>. En México se han realizado estudios con reportes de aproximadamente 688 casos de 1995 a 2015<sup>4</sup>; sin embargo, la epidemiología no se conoce con exactitud en países latinoamericanos. Es por ello que en 2013 los doctores Tremoulet, Brea, Ulloa y otros crearon REKAMLATINA (Red de Enfermedad de Kawasaki en América Latina), una red de investigación en América Latina para conocer y estudiar esta enfermedad en la región.<sup>5</sup>

En cuanto a las diferentes presentaciones de esta enfermedad, se tiene conocimiento de tres presentaciones: típico, incompleto y refractario<sup>6</sup>. El curso típico (clásico, completo) se cumple cuando los síntomas y signos satisfacen los criterios diagnósticos presentados por la American Heart Association (AHA). El incompleto cuando los signos y síntomas cumplen algunos, pero no todos los criterios diagnósticos. Finalmente, el refractario que se diagnostica cuando el niño tiene fiebre persistente o presenta fiebre posterior a las 36 horas de completar el tratamiento con inmunoglobulina. Este último representa el 10-20% de los casos<sup>7</sup>.

Las recomendaciones de tratamiento establecen a la inmunoglobulina como terapia estándar inicial para esta enfermedad<sup>8</sup> debido a la reducción significativa en la tasa

de aneurismas coronarios, así como a la reducción en la duración de la fiebre y otros síntomas asociados.

De acuerdo con guía ACR 2021 y guía AHA 2017, en los casos refractarios se han descrito otras terapias: segunda dosis de inmunoglobulina, pulsos de esteroide, fármacos modificadores de la enfermedad (ciclosporina, ciclofosfamida), biológicos (infliximab, anakinra); también se ha descrito al recambio plasmático en la bibliografía<sup>6</sup> de acuerdo con la disponibilidad en el centro hospitalario.

Vale la pena recordar que el recambio plasmático, también llamado plasmaféresis, consiste en centrifugar la sangre del paciente por medio de una máquina especializada y el plasma filtrado que contiene citocinas inflamatorias se reemplaza con albúmina. Su mención se debe a que esta terapia ha demostrado eficacia en la disminución del riesgo en la formación y progresión de aneurismas por lo que se recomienda un inicio temprano de la terapia<sup>9</sup> en pacientes con Enfermedad de Kawasaki.

#### **IV. MARCO TEÓRICO**

La Enfermedad de Kawasaki (EK) es la segunda vasculitis sistémica más común en la infancia después de la Vasculitis por IgA. Su descubrimiento fue en Japón; sin embargo, se han reportado casos en todo el mundo. La EK es más prevalente en menores de cinco años y es la patología cardíaca adquirida más común en niños.

##### **Diagnóstico.**

El diagnóstico se realiza de acuerdo con los criterios descritos por American Heart Association (AHA) que consisten en fiebre  $\geq 5$  días y al menos 4 de los 5 siguientes criterios clínicos:

1. Eritema y agrietamiento de labios, lengua en fresa o eritema de la mucosa oral y faríngea.
2. Inyección conjuntival bulbar bilateral, sin exudado.
3. Exantema maculopapular, eritrodermia difusa o eritema multiforme.
4. Eritema y edema de manos y pies en fase aguda y/o descamación periungueal en fase subaguda.
5. Linfadenopatía cervical  $>1.5$  cm de diámetro, generalmente unilateral<sup>8</sup>.

Los criterios previamente comentados no se identifican en todos los niños con la enfermedad, por lo que aquellos con la presencia de fiebre prolongada sin causa aparente deben ser investigados para esta patología. En este contexto encontramos el diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki Incompleto en donde se incluye a todos los niños con la presencia de fiebre  $\geq 5$  días y dos o tres de los criterios clínicos mencionados, además de hallazgos por laboratorio y/o ecocardiograma compatible con aneurismas coronarios.<sup>1</sup>

Por otro lado, se describen otras manifestaciones clínicas que no se limitan al sistema cardiovascular como el desarrollo de otras alteraciones en distintos órganos y tejidos que cursan con inflamación durante esta enfermedad y causan síntomas clínicos. Asimismo, los descubrimientos neurológicos comunes incluyen irritabilidad

extrema que excede la observada en otras enfermedades febriles y otros casos reportados han presentado meningitis aséptica.

En los hallazgos gastrointestinales comunes se mencionan la presencia de hepatitis, diarrea, vómito, dolor abdominal e hidrops de la vesícula biliar y en menos casos pancreatitis e ictericia, mientras que a nivel genitourinario se han obtenido reportes de uretritis, hidrocele y fimosis. En el aparato músculo esquelético se ha reportado la presencia de artralgia y artritis; en lo respiratorio se describe rinorrea, tos, edema retrofaríngeo<sup>3</sup> y se han realizado hallazgos que incluyen infiltrados peribronquiales e intersticiales en la radiografía de tórax. Finalmente, a nivel cutáneo se menciona eritema e induración en el sitio de vacunación previa con bacilo de Calmette-Guérin. Existen algunos reportes con la presencia de choque y síndrome de activación de macrófagos que son consideradas complicaciones graves de la Enfermedad de Kawasaki.

Las pruebas de laboratorio son inespecíficas; no obstante, apoyan el diagnóstico de EK sobre todo en pacientes que no cumplen criterios completos para esta enfermedad. En estas pruebas se espera encontrar elevación de proteína C reactiva (PCR), aceleración de velocidad de sedimentación globular (VSG) y posterior al séptimo día elevación de recuento plaquetario. Otras pruebas que podemos encontrar son: anemia para la edad, hipoalbuminemia (<3 mg/dl), elevación de alaninotransferasa (ALT), leucocitosis >15000 mm<sup>3</sup>, >10 leucocitos en muestra de orina e hiponatremia. También se ha identificado en algunos pacientes la elevación de biomarcadores como el péptido natriurético de tipo B (NT-pro BNP) que sugiere probablemente afectación miocárdica<sup>8</sup>.

Dado que el 25% de los casos no tratados desarrollan aneurismas coronarios, en todos los pacientes se debe realizar ecocardiografía inicial, la principal modalidad de imagen para evaluar la función cardiaca con alta sensibilidad y especificidad para detección de anomalías. En los hallazgos cardiovasculares puede existir la presencia de inflamación en pericardio, miocardio, endocardio y valvular; también se describe la presencia de aneurismas en arterias coronarias. Las anomalías de las arterias coronarias durante la enfermedad aguda van desde la dilatación de

manera inicial en segmentos proximales y posteriormente de manera distal por lo que la evaluación ecocardiográfica de las arterias coronarias debe incluir una evaluación cuantitativa de los diámetros internos de los vasos y su medición es evaluada por medio de la escala Z score: 1) Sin aneurisma <2, 2) Solo dilatación: 2 a < 2.5, 3) Pequeño aneurisma:  $\geq 2,5$  hasta <5, 4) Aneurisma mediano:  $\geq 5$  a <10 y 5) Aneurisma grande o gigante:  $\geq 10$ . También se describen cambios electrocardiográficos como arritmias, intervalo PR prolongado, cambios inespecíficos de onda ST o T de bajo voltaje.<sup>1</sup>

## **Tratamiento**

El objetivo de la terapia en la fase aguda es reducir la inflamación y el daño arterial y prevenir la trombosis en niños con anomalías de las arterias coronarias. Los ensayos controlados aleatorios y los metanálisis han demostrado de manera inequívoca que el reconocimiento y el tratamiento precoces de la Enfermedad de Kawasaki con Inmunoglobulina intravenosa 2 gr/kg (IgIV) y ácido acetil salicílico reducen la aparición de aneurismas<sup>1</sup> por lo que el tratamiento inicial para la EK tanto completa como incompleta es una dosis alta de IgIV junto con ácido acetilsalicílico (AAS).

### **Inmunoglobulina Intravenosa (IgIV)**

El uso de inmunoglobulina comenzó en 1983, de acuerdo con estudios iniciales realizados por Furusho et al.<sup>10</sup> en donde se realizó comparación de dos grupos, en el primero se administró sólo AAS y en un segundo grupo IgIV (200 mg/kg/día 5 días) + AAS. Encontraron que la incidencia de aneurismas coronarios fue significativamente menor en el segundo grupo.

En 1991, Newburger<sup>11</sup> realizó un ensayo controlado para comparar las dosis de inmunoglobulina con la presencia de 2 grupos de estudio. Para el primero se administró 400 mg/kg/día de inmunoglobulina durante 5 días y ácido acetil salicílico, en el segundo grupo 2 gr/kg/día de IgIV y AAS en donde encontró una disminución en la incidencia de aneurismas con el descenso de un 25% a un 5% de los pacientes por lo que se generalizó la administración de dosis única a partir de 1991 y

estandarizándose a partir de 2003. En cuanto a la dosis de AAS, se estandarizó en AHA 2017 con dosis iniciales de 30 mg-50 mg/kg/día en etapa aguda y 3-5 mg/kg/día como protección del endotelio vascular y como inhibidor de la capacidad de agregación plaquetaria posterior a esta etapa y se estandarizó la dosis de 2 gr/kg para inmunoglobulina.<sup>12</sup>

A pesar de la seguridad y alta eficacia de la IgIV, se ha reportado que 15-25% de los pacientes muestran un curso refractario a pesar de este tratamiento de primera línea lo que indica un riesgo mayor de presentar aneurismas coronarios. Por lo anterior, se desarrollaron puntajes para predecir la refractariedad a la IgIV en función de los aspectos clínicos y por laboratorio previos al tratamiento.<sup>13</sup>

### **Escala de Kobayashi**

Esta escala evalúa el riesgo de resistencia (refractariedad) a IgIV. La sensibilidad es de 76% y la especificidad es de 80%. Se basa en puntaje de acuerdo con los siguientes parámetros: Sodio <133 mmol/L (2 puntos), AST  $\geq$ 100 IU/L (2 puntos), día en el que se inicia tratamiento >4 día (2 puntos), neutrófilos  $\geq$ 80% (2 puntos), PCR  $\geq$ 10 mg/dL (1 punto), plaquetas <300,000 uL (1 punto), edad <12 meses (1 punto). Es importante mencionar que un puntaje  $\geq$ 5 indica riesgo de refractariedad<sup>3</sup>. Estos pacientes ameritan tratamiento en combinación con pulsos de esteroide dado el alto riesgo de resistencia a inmunoglobulina.<sup>1</sup>

### **Escala de Harada**

Esta escala predice el riesgo de presentar aneurismas coronarios debido a que cuenta con sensibilidad de 91% y especificidad de 30%. Además, toma en cuenta los siguientes parámetros: leucocitos > 12 x 10  $\mu$ L (1 punto), plaquetas < 350 000  $\mu$ L (1 punto), PCR >30 mg/L (1 punto), hematocrito <35% (1 punto), albúmina <3.5 g/dL (1 punto), edad < 12 meses (1 punto) y ser del sexo masculino (1 punto). Clasifica como bajo riesgo de 0-3 puntos y riesgo alto es > 4 puntos<sup>14</sup>. **Anexo I. Escalas predictoras de refractariedad a inmunoglobulina y presencia de aneurismas.**

## **Enfermedad de Kawasaki Refractario**

Aproximadamente del 10% al 20% de los pacientes con EK tienden a sufrir fiebre persistente o recurrente después de la terapia primaria con inmunoglobulina. Muchos estudios han demostrado que los pacientes que son resistentes a la IgIV inicial tienen un mayor riesgo de desarrollar anomalías en las arterias coronarias.<sup>8</sup> El tratamiento administrado en casos refractarios aún no está estandarizado, aunque en los últimos años se han desarrollado ensayos clínicos que orientan al médico en la elección de agentes terapéuticos para pacientes con resistencia a la inmunoglobulina. Algunos de los fármacos utilizados son los siguientes:

**-Inmunoglobulina:** Una segunda dosis de IgIV 2 g / kg se ha convertido en el tratamiento para pacientes refractarios. Sin embargo, existen estudios (KIDCARE) en donde se compara el uso de IgIV con otras terapias como Infliximab en donde se observó una mejor respuesta con la administración de biológico<sup>7</sup>. En otros estudios se comparó la terapia combinada de segunda dosis de inmunoglobulina con pulsos de metilprednisolona (RAISE) versus monoterapia con inmunoglobulina en donde se encontró menor incidencia de aneurismas en terapia combinada de esteroide e IgIV<sup>15</sup>.

Finalmente, dado el alto costo de IgIV, efectos adversos como la aparición de anemia hemolítica después de una segunda dosis de este fármaco y la incidencia de resistencia a pesar de una segunda dosis, se han planteado otras terapias que se mencionan a continuación.

**-Infliximab (IFX):** El uso de este anti-TNF tiene origen desde 1989; no obstante, en los últimos años se ha usado a partir de ensayos clínicos aleatorizados multicéntricos, en donde se plantea la aplicación de infliximab (5 mg / kg por vía intravenosa durante 2 horas)<sup>11</sup> comparado con una segunda infusión de IgIV (2 g/kg) para determinar la seguridad, tolerabilidad y farmacocinética como terapia de rescate para pacientes en estado refractario. Así, se determinó que infliximab era bien tolerado en lactantes y niños con EK y que la farmacocinética era similar a la de los adultos, con niveles circulantes del anticuerpo monoclonal detectados hasta las 10 semanas y, a su vez, las anomalías de las arterias coronarias detectadas por

ecocardiograma se resolvieron posteriormente. No hubo reacciones adversas atribuidas al infliximab entre los sujetos del estudio. <sup>11</sup>

**-Ciclosporina:** Se describe como un inhibidor de calcineurina que disminuye la transmisión de señales de activación de las células T; sin embargo, no está aprobado en etapa aguda de la enfermedad. La dosis utilizada es de 4 mg/kg/día. En 2019 Hamada et al. <sup>16</sup>, iniciaron un protocolo Fase 3 (KAICA) donde se utilizó una segunda dosis de IgIV con ciclosporina en pacientes refractarios contra un grupo con dosis de IgIV sin ciclosporina. Encontraron que, si bien había mejoría a las 4 semanas, a las 12 semanas posteriores a su uso no había diferencia clínica significativa.

**-Anakinra:** Los primeros estudios iniciaron en 2012 con un caso refractario donde demostraron que, a las pocas horas de administración, hubo resolución de la fiebre<sup>17</sup>. En estudios recientes se ha observado que una de sus ventajas significativas es el rápido inicio de acción; sin embargo, a pesar de ser de menor costo en comparación con la IgIV, no es accesible en todos los países.

Otros fármacos utilizados en casos refractarios son ciclofosfamida, etanercept, metilprednisolona y metotrexato.

### **Recambio Plasmático**

Consiste en un proceso mecánico que elimina componentes de alto peso molecular del plasma, además, su justificación de uso como terapia de rescate es el rápido lavado de moléculas relevantes para la patogenia de las enfermedades autoinmunes. Las moléculas que pueden eliminarse mediante este recambio incluyen autoanticuerpos, complemento y otras sustancias como crioglobulinas, factores de coagulación, inmunoglobulinas y citocinas pro inflamatorias <sup>18</sup> que son eliminadas de forma rápida, por lo que se espera efecto inmediato con fines de reducir el daño orgánico <sup>19</sup>.

## **Historia de Plasmaféresis en enfermedad de Kawasaki.**

El recambio plasmático en la EK se ha descrito desde 1994, en un caso de enfermedad refractaria con aneurismas coronarios donde inicialmente se administraron 3 sesiones en una paciente de 3 años. El volumen circulante con recambio fue de 700 ml con infusión del mismo volumen con albúmina al 5%. Se observó mejoría clínica desde la primera sesión y en la tercera hubo disminución de reactantes de fase aguda. Si bien se desconocía en ese momento el mecanismo de acción del recambio, este evento fue una pieza clave para iniciar el uso de esta terapia en casos refractarios <sup>20</sup>.

En 2004, se investigó sobre su seguridad y efecto preventivo en la aparición de aneurismas coronarios en comparación de una segunda dosis de IgIV. Durante este estudio se dividieron en dos grupos: los pacientes con plasmaféresis y los que recibieron IgIV. Se encontró que el 40% de los pacientes persistía con aneurismas > 8 mm en el grupo de IgIV, a diferencia del 17% en el grupo que recibió terapia de recambio plasmático, por lo que hubo diferencia significativa<sup>21</sup>.

Con el paso del tiempo se realizaron diversos estudios, por lo que en 2012 se aprobó como tratamiento alternativo en casos refractarios en Japón. En 2017 se menciona en Guía AHA <sup>2</sup> como opción de tratamiento para EK refractaria y posteriormente en 2018 en Guía SHARE se considera como recomendación de tratamiento, sugiriendo individualizar de acuerdo con el caso clínico y con las opciones que pueden utilizarse en el centro hospitalario en donde se encuentre el paciente<sup>1</sup>.

Actualmente, prevalecen distintos protocolos de estudio que incluyen el recambio plasmático como una de las opciones de tratamiento en etapas tempranas con fin de evitar complicaciones, así como su uso en casos refractarios y en combinación con otros agentes con la finalidad de potenciar su eficacia. Por otro lado, la bibliografía reportada a nivel mundial hasta este momento es poca y en su mayoría son reportes de caso o son realizados en población asiática lo que traduce poca evidencia de su uso a pesar de las ventajas con las que cuenta este procedimiento.

## **Indicaciones para uso de recambio plasmático**

Las indicaciones para esta terapia no se encuentran estandarizadas, se menciona en la literatura dos sugerencias para su uso. La primera sugerencia es el uso temprano con el fin de evitar complicaciones o evitar la aparición de aneurismas disminuyendo el proceso inflamatorio con la extracción de citocinas proinflamatorias de manera rápida. El segundo uso se describe en situaciones especiales como casos refractarios al uso de IgIV y en pacientes graves (choque, encefalopatía, Síndrome de Activación de Macrófagos) <sup>22</sup>.

### **Procedimiento**

Se debe colocar acceso vascular con catéter de doble luz para hemodiálisis pediátrica. Posteriormente la sangre se extrae a través del catéter y pasa a través de un separador de plasma de tipo membrana, donde la sangre se separa en células sanguíneas y componentes plasmáticos. Posteriormente, se desechan los componentes de plasma extraídos y los componentes restantes se complementan con el mismo volumen de líquido de reemplazo y el líquido se transfiere nuevamente al cuerpo. El volumen objetivo es de aproximadamente 1 a 1,5 volúmenes de plasma circulante (volumen de sangre circulante (mL) = peso corporal (kg)/13 × (100–hematocrito (%) /100) ×1000)<sup>21</sup>.

### **Sesiones necesarias**

El período de tratamiento es de tres días, pero se puede extender hasta un máximo de cinco días si la fiebre y la respuesta inflamatoria persisten. <sup>21</sup>

### **Consideraciones especiales.**

En algunas situaciones, sobre todo en pacientes pediátricos el uso de plasmaféresis se debe adecuar a sus características:

**a) Medidas de hipotermia:** Los niños son naturalmente propensos a la hipotermia debido a su gran área de superficie corporal para su peso corporal, alta frecuencia respiratoria, alto volumen de ventilación por minuto para su peso, poca grasa subcutánea y alta evaporación percutánea debido a su piel delgada. Para esto es necesario adecuar el calentamiento de la máquina de plasmaféresis y administrar medidas externas con ropa térmica. <sup>21</sup>

**b) Sedación:** Dado que el flujo de sangre y el volumen de sangre de cebado son muy altos, sin olvidar que por naturaleza estos pacientes son propensos a mantenerse en movimiento, sobre todo los pacientes lactantes, se requiere una sedación confiable para la implementación segura del procedimiento.<sup>21</sup>

**c) Estancia en Unidad de cuidados intensivos:** Hay ocasiones donde es necesario realizarse en unidad intensiva, por ejemplo, en pacientes con alto riesgo de sangrado o los que permanecen bajo sedación durante el procedimiento.

**d) Transfusión de hemoderivados:** Otros casos requieren que se realice transfusión de concentrado eritrocitario durante el procedimiento, sobre todo en pacientes con anemia o propensos a mayor pérdida de factores de coagulación.<sup>21</sup>

### **Mecanismo de acción.**

En la actualidad el mecanismo del recambio plasmático no ha sido descrito en su totalidad y tampoco se conoce el efecto sobre los anticuerpos. Sin embargo, en últimos estudios se reporta que permite la eliminación directa de citocinas proinflamatorias (IL-6, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$  e IL-17, IFN  $\gamma$ ) y de marcadores como CD14+ y CD16+ de la circulación sanguínea<sup>23</sup> y se menciona como hipótesis la eliminación de autoanticuerpos. Un estudio japonés llevado entre 2012 y 2017, menciona la obtención de muestras sanguíneas antes y posterior a recambio plasmático con medición de PCR, en donde encontraron disminución significativa de PCR después de las sesiones de plasmaféresis. En este mismo estudio se midió receptor soluble de IL-2, IL-6, IL-4, IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$  antes y después del procedimiento con poca diferencia significativa.<sup>23</sup>

En 2014, Fujimaru et al; realizaron un estudio en donde se realizó la medición de Z score coronario previo y posterior al recambio plasmático en donde no se observó mayor deterioro de las lesiones coronarias y en uno de los pacientes se reportó el retroceso de un aneurisma un año después del tratamiento. Además menciona la eliminación de anticuerpos circulantes, complemento y citocinas como efecto de la plasmaféresis en EK.<sup>24</sup>

## Parámetros de evaluación de respuesta

Durante este procedimiento se obtienen muestras de sangre antes y después del recambio con la finalidad de medir PCR, recuentos totales de leucocitos y recuentos fraccionarios de neutrófilos, linfocitos y monocitos mediante técnicas estándar. Los niveles plasmáticos del receptor soluble de IL-2, IL-6, IL-4, IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$  se han medido en centros donde existe acceso a este recurso, mas no son de forma rutinaria, al igual que la detección de CD14+CD16+ monocitos, T reg (CD4+CD25+FOXP3+) células y Th17 (CD4+IL-17A+) células por citometría de flujo. <sup>23</sup>

## Otras terapias asociadas

Se ha descrito su uso con terapias coadyuvantes como el uso de metilprednisolona e infliximab.

- A) **Metilprednisolona:** Existen distintos reportes de caso desde 2001 en los que se utilizaron en conjunto el recambio plasmático con metilprednisolona en pulsos, uno de ellos lo realizaron Mitsui et al, en 2015 con disminución de reactantes de fase aguda e interleucinas <sup>25</sup>, posteriormente en 2018 Yuriko, et al mencionan que no hay diferencia significativa entre el uso de ambas terapias y el uso de una sola terapia <sup>26</sup>. Actualmente no se ha llegado a una conclusión del uso en conjunto de ambos tratamientos.
- B) **Infliximab:** En una corte de 76 pacientes entre los periodos comprendidos entre 2005 y 2012, se realizó un estudio por Sonoda, en donde se evaluaron casos refractarios en donde el 92% utilizó únicamente infliximab y el 8% plasmaféresis en conjunto con anti TNF, reportando en los casos de recambio plasmático mejoría de los síntomas y mejoría en Z score de aneurismas a comparación del grupo con 2 tratamientos <sup>27</sup>. En 2019, Shimada, replicó el mismo estudio en pacientes con aneurismas gigantes observando que se redujo el uso de sesiones de recambio plasmático y descenso de PCR en el grupo de pacientes con infliximab, sin embargo, no hubo diferencia significativa en Z score <sup>28</sup>.

## **Complicaciones**

Las complicaciones asociadas reportadas en los diferentes casos son neumotórax, lesión vascular e infección asociada al catéter. Así como reacciones a los anticoagulantes y líquidos de reemplazo (anafilaxia, tendencia al sangrado e hipocapnia); complicaciones por el cebado (hipotensión, shock hipovolémico e hipotermia), hemorragia <sup>21</sup>.

## **Desventajas**

Algunos procedimientos deben hacerse en Unidad de Cuidados intensivos y en otros casos es necesaria la administración de sedación. En todas las situaciones se debe tener acceso vascular y se debe contar con la infraestructura hospitalaria y personal calificado para realizar el procedimiento.

## **Grados de Recomendación.**

No hay un consenso sobre el uso del recambio plasmático y la mayoría de la evidencia es con base en reportes de casos. En la Guía AHA 2017 se describe con nivel de evidencia C y Clase IIb <sup>8</sup>. En otras Guías internacionales como SHARE 2018 se describe con nivel de evidencia científica Grado 4 y Grado de recomendación D<sup>1</sup>. Es una opción terapéutica ante Kawasaki refractario.

## V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Enfermedad de Kawasaki es una vasculitis de causa desconocida que afecta en su mayoría a los pacientes menores de 5 años, es la segunda vasculitis más frecuente en la edad pediátrica y la principal causa de cardiopatía adquirida. Al tener como complicación trascendente la afectación de arterias coronarias, es importante disminuir el riesgo de esta alteración, por lo que se ha estandarizado el uso de inmunoglobulina como primera opción de tratamiento dado que reduce el riesgo de aneurismas, la duración de la fiebre es de menor tiempo y hay disminución de los síntomas asociados. Sin embargo, del 10 al 20% de los casos pueden tener un curso refractario<sup>8</sup> y requieren intensificar el esquema farmacológico para prevenir y tratar las complicaciones secundarias. En guías internacionales como ACR 2021, SHARE 2018, AHA 2017<sup>1,2,8</sup> se ha descrito el uso de diferentes terapias farmacológicas para la Enfermedad de Kawasaki refractaria; como el uso de una segunda dosis de inmunoglobulina, esteroides, biológicos y el uso de terapia de recambio plasmático.

La realización de protocolos en los últimos años ha arrojado que el uso del recambio plasmático disminuye el riesgo de afección coronaria de forma temprana por medio del descenso de citocinas proinflamatorias, además de reducir la progresión de Z score<sup>21,22,23,24</sup>. No obstante, a pesar de los múltiples beneficios de la terapia de recambio plasmático en pacientes pediátricos con Enfermedad de Kawasaki refractaria existe poca evidencia del uso de esta terapia, en su mayoría son reporte de casos y el grupo de estudio es en población japonesa.

## **VI. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿El recambio plasmático logra el control de la enfermedad de Kawasaki refractaria?

## VII. JUSTIFICACIÓN

Desde hace varios años el uso de inmunoglobulina intravenosa se ha estandarizado como terapia inicial en la Enfermedad de Kawasaki, la cual, ha demostrado que su uso reduce el riesgo de aneurismas coronarios. A pesar de esto, existen reportes de casos refractarios a este fármaco por lo que se ha descrito en guías internacionales el uso de otras terapias farmacológicas.

La terapia de recambio plasmático se implementó como una opción en pacientes pediátricos con Enfermedad de Kawasaki refractario pues existe evidencia de que su aplicación reduce las citocinas proinflamatorias, los reactantes de fase aguda y disminuye la progresión de Z score. No obstante, a pesar de los múltiples beneficios, la casuística reportada a nivel mundial es poca, en su mayoría son reportes de casos que describen la experiencia de su uso. Por esta razón, el presente trabajo tiene como propósito aportar la experiencia obtenida en nuestro centro describiendo los beneficios clínicos y bioquímicos del uso de esta terapia.

## **VIII. HIPÓTESIS**

La terapia de recambio plasmático logra el control de la Enfermedad de Kawasaki Refractaria a otras líneas de tratamiento. Reduce proteína C reactiva, evita la progresión de Z score y reduce síntomas asociados a esta enfermedad.

## **IX. OBJETIVOS**

### **GENERAL**

Describir la experiencia del uso de recambio plasmático en dos pacientes con Enfermedad de Kawasaki refractaria del Hospital Infantil De México Federico Gómez.

### **ESPECÍFICOS**

- Describir las características clínicas y sociodemográficas de los pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki refractaria sometidos a terapia de recambio plasmático.
- Determinar la terapia escalada en casos refractarios utilizada previa a la terapia de recambio plasmático.
- Reportar el puntaje obtenido en las escalas de Harada y Kobayashi de los pacientes con Enfermedad de Kawasaki refractarios sometidos a terapia de recambio plasmático.
- Describir las manifestaciones clínicas previas y posteriores a la terapia de recambio plasmático.
- Reportar las características bioquímicas previas y posteriores a la terapia de recambio plasmático.
- Especificar las características ecocardiográficas (Z score) previas y posteriores a la terapia de recambio plasmático.
- Determinar las principales complicaciones de la terapia de recambio plasmático.

## **X. METODOLOGÍA**

**Lugar donde se realizó el estudio:** Hospitalización del Servicio de Reumatología Pediátrica del Hospital infantil de México Federico Gómez.

**Tipo de estudio:** Serie de Casos.

**Población de estudio:** Se incluyeron pacientes del Hospital Infantil de México con diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki refractaria, que ameritaron recambio plasmático, para el control de la enfermedad.

**Muestra de estudio:**

**Fuente de información:** Censo de pacientes, historia clínica, estudios de laboratorio.

**Criterios de inclusión:**

- Pacientes del Hospital Infantil de México con diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki refractaria sometidos a terapia de recambio plasmático.

**Criterios de exclusión:**

- Pacientes que perdieron seguimiento en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.
- Pacientes con diagnóstico extra-institucional.

## **XI. CONSIDERACIONES ÉTICAS**

De acuerdo con el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Artículo 17, el presente estudio ingresa dentro de la categoría investigación sin riesgo debido a que no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada en el manejo de los pacientes que participaron en el estudio. Se respetó en todo momento la privacidad de los pacientes en estudio.

## **XII. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICOS**

Los datos fueron analizados por medio de programa Excel. Se realiza reporte de casos bajo directrices de Guía CARE, guía utilizada para la notificación de casos clínicos.

### XIII. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

<b>VARIABLE</b>	<b>DEFINICIÓN</b>	<b>ESCALA</b>	<b>TIPO</b>
<b>Género</b>	Son los conceptos sociales de las funciones, comportamientos, actividades y atributos que cada sociedad considera apropiados para los hombres y las mujeres.	1. Femenino 2. Masculino	Cualitativo dicotómica
<b>Edad</b>	Años de vida al momento del diagnóstico.	Numérica	Cuantitativa
<b>Fecha de diagnóstico</b>	Fecha de la integración del diagnóstico, con datos clínicos y estudios de laboratorio.	Numérica	Cuantitativa
<b>Escala de Harada</b>	Puntuación al diagnóstico.	Numérica	Cuantitativa
<b>Escala Kobayashi</b>	Puntuación al diagnóstico.	Numérica	Cuantitativa
<b>PCR inicial</b>	Valor de Proteína C reactiva al diagnóstico.	Numérica	Cuantitativa
<b>PCR posterior a plasmaféresis</b>	Valor de Proteína C reactiva posterior a plasmaféresis.	Numérica	Cuantitativa
<b>Z score de Aneurismas coronarios iniciales</b>	Medición de aneurismas al diagnóstico.	Numérica	Cuantitativa
<b>Z score de Aneurismas coronarios posterior a plasmaféresis.</b>	Medición de aneurismas posterior a plasmaféresis.	Numérica	Cuantitativa
<b>Manifestaciones clínicas al diagnóstico.</b>	Síntomas clínicos al diagnóstico de la enfermedad	Numérica	Cuantitativa

#### XIV. RESULTADOS

Se estudiaron dos casos de pacientes con Enfermedad de Kawasaki Refractaria en el Servicio de Reumatología Pediátrica del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Los dos pacientes fueron de sexo masculino y la edad fue de uno y dos años al momento del diagnóstico. El diagnóstico del primer caso se estableció a los 13 días del inicio de la fiebre y en el segundo caso a los 3 días del inicio de síndrome febril. El caso número uno contó con un puntaje de Kobayashi mayor a 5 puntos, prediciendo riesgo de refractariedad a IgIV y en ambos casos el Harada fue menor a 4 puntos, es decir, menor riesgo de desarrollo de aneurismas coronarios. (Tabla 1 Generalidades).

**Tabla 1. Generalidades.**

	<b>Caso 1</b>	<b>Caso 2</b>
Edad	1 año	2 años
Género	Masculino	Masculino
Días de padecimiento al momento del diagnóstico	13 días	5 días
Criterios Enfermedad de Kawasaki	Fiebre, exantema polimorfo, inyección conjuntival no exudativa, queilitis.	Fiebre, exantema polimorfo, inyección conjuntival, queilitis, ganglio cervical derecho.
Síntomas agregados	Evacuaciones disminuidas de consistencia, irritabilidad, emésis, choque hipovolémico compensado, edema escrotal.	Irritabilidad, emésis, induración BCG.
PCR al diagnóstico	9.8 mg/dL	8.2 mg/dL
Harada	<4 puntos	<4 puntos
Kobayashi	>5 puntos	<5 puntos
Comorbilidad	Ninguna	Ninguna

**Tabla1. Generalidades** En ambos casos se incluyen los criterios clínicos de Enfermedad de Kawasaki al momento del diagnóstico y síntomas agregados; además de PCR al inicio, los días al inicio del padecimiento y los puntajes de Escala Harada y Kobayashi. Fuente. Archivo Clínico Hospital Infantil de México.

**Caso 1.** Paciente masculino de dos años, previo sano que inició padecimiento 13 días previos al diagnóstico. Ingresó a servicio de Urgencias con antecedente de evacuaciones disminuidas de consistencia, fiebre mayor a cinco días, hiperemia conjuntival y dermatosis generalizada. Tratado en otra institución bajo la sospecha de gastroenteritis y probable alergia a antibióticos administrados. Ingresó a nuestra

institución con datos de choque hipovolémico por lo que se realiza abordaje infeccioso, se realiza reanimación hídrica y se inicia cobertura con antibiótico. En la etapa inicial del cuadro clínico no hubo sospecha diagnóstica de EK. No hubo aislamiento de agente etiológico a pesar de múltiples cultivos; presentó deterioro del estado clínico a pesar de esquema con antibiótico de amplio espectro (meropenem, cefepime, vancomicina). Ante persistencia de fiebre y deterioro clínico se realizó abordaje para EK a los 7 días de ingreso hospitalario. Cumplió criterios AHA 2017 para EK incompleto (fiebre >5 días, erupción maculopapular, eritema de la mucosa oral, PCR <3 mg/dL, anemia para la edad, hipoalbuminemia, leucocitos >15000/mm<sup>3</sup>) y de acuerdo con algoritmo se realizó ecocardiograma, el cual reportó la presencia de aneurismas coronarios; por lo que se integró el diagnóstico. Se administró IgIV 2 gr/kg/día y AAS a dosis antiinflamatoria (50 mg/kg/día) y ante Kobayashi > 5 puntos lo que le confiere de riesgo de refractariedad a la IgIV.

De acuerdo con las guías SHARE 2018 y ACR 2021, se inició la administración de cinco pulsos de metilprednisolona 30 mg/kg/día. Persistió con PCR elevada y nuevo episodio de fiebre, por lo que se consideró refractariedad. Por curso refractario se administró segunda dosis de IgIV 2 gr/kg/día y se documentó por ecocardiograma incremento de Z score de aneurismas pequeños a Z score medianos y PCR elevada; por lo que se administró infliximab 5 mg/kg/dosis. A pesar de escalar a tercera línea de tratamiento se reportó incremento de Z score por lo que se escaló terapia con ciclofosfamida 750 mg/m<sup>2</sup>/dosis, 3 pulsos con metilprednisolona 30 mg/kg/día y azatioprina 2.5 mg/kg/día. Sin mejoría de reactantes y nueva progresión de Z score a aneurismas gigantes; por lo que se consideró uso de plasmaféresis como tratamiento. Se colocó catéter Mahurkar y se realizaron 3 sesiones de recambio (Tabla 2. Método y procedimiento de recambio plasmático Caso 1). Posterior a 3 sesiones el paciente presentó descenso de PCR y no hubo progresión en Z score de aneurismas por lo que no se consideró el incremento de sesiones.

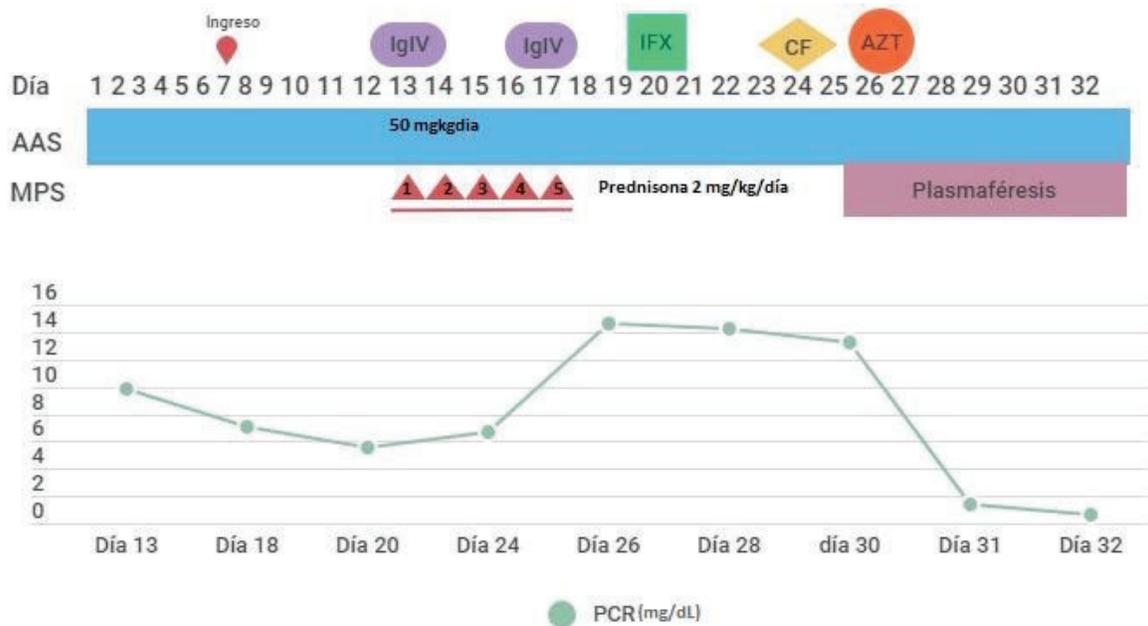
**Tabla 2. Método y procedimiento de recambio plasmático Caso 1.**

	1 sesión	2 sesión	3 sesión
Equipo	Optia®	Optia®	Optia®
Mililitros de sangre Procesados.	1510 ml	2756	1761
Relación de recambio	1:1	1:1	1:1
Albúmina %	5%	5%	5%
Recambio plasmático	576 ml	500 ml	400 ml
Volumen removido	736 ml	740 ml	546 ml
Duración	125 min	214 min	184 min
Medicamentos administrados durante el procedimiento	300 mg de Gluconato de calcio	142 ml vitaminas ACD	75 ml vitaminas ACD, 300 mg Gluconato de calcio
PCR	1.4 mg/dL	0.6 mg/dL	0.33 mg/dL
Sedación	No	No	No

**Tabla 2. Método y procedimiento de recambio plasmático en Caso 1.** Datos obtenidos en Archivo Clínico Hospital Infantil de México.

Al cumplir las 3 sesiones y mejoría clínica se retiró catéter con presencia de neumotórax al retiro, por lo que se colocó sello endopleural hasta su resolución. (Gráfica 1. Evolución Caso 1.) Posteriormente sin complicaciones.

### Gráfica 1. Evolución Caso 1



**Gráfica 1. Evolución Clínica y PCR Caso 1.** IgIV: inmunoglobulina, IFX: infliximab. CF: ciclofosfamida. AZT: azatioprina AAS: ácido acetil salicílico. MPS: metilpredisolona. PCR: proteína C reactiva (mg/dL). Datos obtenidos en Archivo Clínico Hospital Infantil de México.

El tamaño de los aneurismas fue en incremento en conjunto a la evolución del cuadro clínico. Sin embargo, la única terapia que realizó la detención de crecimiento de estos con traducción en el mantenimiento de Z score fue el recambio plasmático.

**Tabla 3. Z score de ecocardiogramas realizados al paciente Caso 1.**

Día	13	17	20	24	26	28	30	32
Tratamiento	IgIV	IgIV	IFX	CF	PLEX	PLEX	PLEX	Control
PCR mg/dL	9.8	8.4	5.6	6.7	13.2	1.4	0.6	0.33
IP		Z 3.5	Z 5.4	Z 4.5	Z 5.9	Z 3.6	Z 2.1	Z 3.3
DA		Z 2.7	Z 5.1	Z 5.07	Z 3.5	Z 2.9	Z 2.6	Z 2.4
CDP	Z 2.1	Z 2.3	Z 4.2	Z 6.9	Z 7.4	Z 4.8	Z 2.5	Z 1.73
CDM	Z 3.6		Z 5.2	Z 5.1	Z 7.36	Z 6.7	Z 5.8	Z 3.8
CDD			Z 4.3	Z 4.5	Z 6.9	Z 4.8	Z 5.6	Z 1.64

**Tabla 3.** Z score de ecocardiogramas realizados al paciente caso 1. IgIV: inmunoglobulina, IFX: infliximab. CF: ciclofosfamida. AZT: azatioprina AAS: ácido acetil salicílico. MPS: metilprednisolona. PLEX: plasmaféresis. PCR: proteína C reactiva (mg/dL). IP: izquierda proximal. DA: descendente anterior. CDP: coronaria derecha proximal. CDM: coronaria derecha medial. CDD. Coronaria derecha distal. Datos obtenidos en Archivo Clínico Hospital Infantil de México.

**Caso 2.** Masculino de dos años, previo sano. Acudió con padecimiento de cinco días de fiebre, cumplió criterios para EK (Fiebre de cinco días de evolución, inyección conjuntival no supurativa, linfadenopatía cervical, cambios en manos y pies, erupción maculopapular). Ecocardiograma al diagnóstico de EK, el cual se reporta sin alteraciones y se administra inmunoglobulina 2 gr/kg/dosis. Presenta Harada < 4puntos y Kobayashi < 5 puntos al diagnóstico. Posterior a 36 horas de infusión de IgIV se realizó control ecocardiográfico con reporte de dos aneurismas pequeños y una dilatación. Además presentó PCR elevada con respecto al diagnóstico; por lo descrito, se consideró refractariedad y se administró segunda dosis de IgIV 2 gr/kg/dosis y 3 pulsos con metilprednisolona 30 mg/kg/dosis. (Tabla 4. Método y procedimiento de recambio plasmático Caso 2) sin lograr disminución de reactantes y con progresión de Z score por lo que se administró infliximab 5 mg/kg/dosis y azatiopina. Continuó progresión de Z score a pesar de administración de tercera línea de tratamiento por lo que se consideró uso de

plasmaféresis como tratamiento, se administró único bolo de ciclofosfamida y posteriormente 5 sesiones de recambio plasmático.

**Tabla 4. Método y procedimiento de recambio plasmático Caso 2.**

	1 sesión	2 sesión	3 sesión	4ta sesión	5ta sesión
Equipo	Optia®	Optia®	Optia®	Optia®	Optia®
Procesan MI	2202	2359	2476	2441	2274
Recambio	1145	994	1048	978	999
Albumina	5%	5%	5%	5%	5%
Recambio	1:1	1:1	1:1	1:1	1:1
Volumen Removido	1485	1220	1405	1224	1196
Duración	100 min	99 min	110 min	98 min	77 min
Medicamentos administrados durante el procedimiento	59 ml ACD	500 mg gluconato de calcio y 63 ml ACD	64 ml ACD y 500 mg de gluconato de calcio	500 mg gluconato de calcio	500 mg de gluconato de calcio
PCR mg/dL	0.7	0.3	<0.33	<0.33	<0.33
Sedación	No	No	No	No	No

Tabla 4. Método y procedimiento de recambio plasmático en Caso 2. Datos obtenidos en Archivo Clínico Hospital Infantil de México.

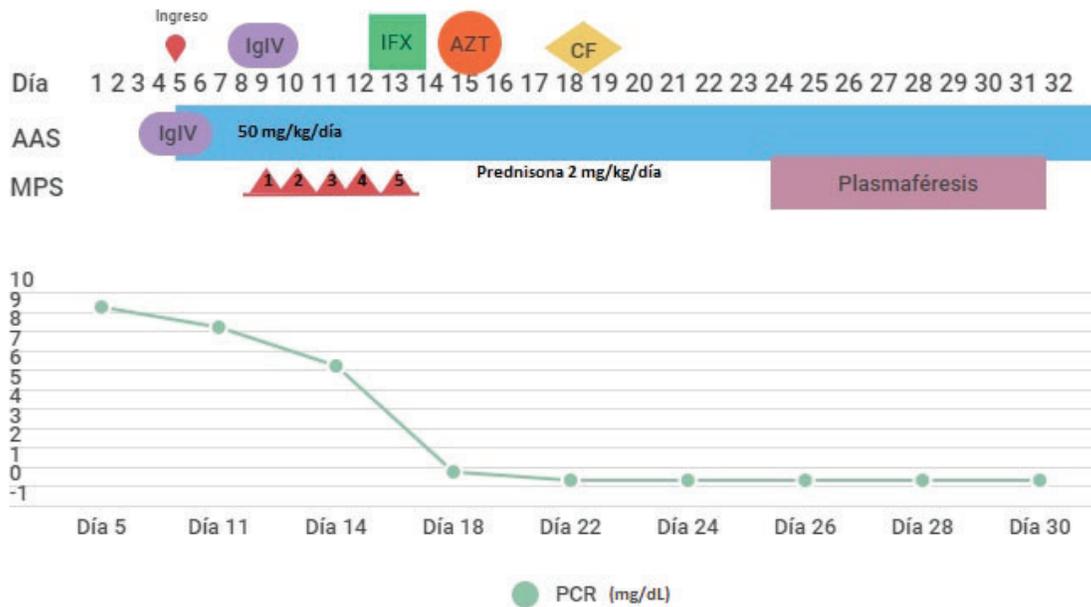
Al término de las sesiones presentó reactantes negativos y sin progresión de Z score, sin aneurismas recientes. (Tabla 5). Durante su evolución se registró descenso de fibrinógeno posterior a sesiones de plasmaféresis sin otra complicación.

**Tabla 5. Z score de ecocardiogramas realizados al paciente Caso 2.**

Día	7	9	13	18	24	26	30	34
Tratamiento	IgIV	IgIV + MPS	IFX	CF	PLEX	PLEX	PLEX	Control
PCR mg/dL	9.2	8	6.2	0.7	0.7	0.4	0.3	<0.3
IP		Z 3.28	Z 1.97	Z 4.8	Z 7.67	Z 6.8	Z 7.09	Z 4.98
DA			Z 2.22	Z 6.9	Z 10.79	Z 15.13	Z 13.59	Z 11.83
CF		-		Z 11.2	Z 11.15	Z 8.08	Z 12.09	Z 6.35
CDP	-	Z 3.28	Z 3.83	Z 11.1	Z 12.6	Z 11.55	Z 10.63	Z 11.4
CDM		-	Z 3.26	Z 12	Z 7.29	Z 10.74	Z 8.77	Z 4.99

**Tabla 5.** Z score de ecocardiogramas realizados al paciente del Caso 2. IgIV: inmunoglobulina, IFX: infliximab. CF: ciclofosfamida. AZT: azatioprina AAS: ácido acetil salicílico. MPS: metilpredisolona. PLEX: plasmaféresis. PCR: proteína C reactiva (mg/dL). IP: izquierda proximal. DA: descendente anterior. CDP: coronaria derecha proximal. CDM: coronaria derecha medial. CDD. Coronaria derecha distal. Datos obtenidos en Archivo Clínico Hospital Infantil de México.

**Gráfica 2. Evolución Clínica y PCR Caso 2**



**Gráfica 2. Evolución Clínica y PCR Caso 2.** IgIV: inmunoglobulina, IFX: infliximab. CF: ciclofosfamida. AZT: azatioprina AAS: ácido acetil salicílico. MPS: metilpredisolona. PCR: proteína C reactiva (mg/dL). Datos obtenidos en Archivo Clínico Hospital Infantil de México.

En relación a la terapia escalada, en ambos casos se administraron pulsos de esteroide intravenoso durante 5 días, con posterior inicio de esteroide vía oral (prednisona 2 mg/kg/día). Infliximab 5 mg/kg (IFX). Posterior a la segunda dosis de inmunoglobulina. Sin embargo, continuó la elevación de reactantes de fase aguda (PCR) e incrementó el número de aneurismas, así como el Z score, a pesar de esta terapia, por lo que se decidió escalar a recambio plasmático. Se observó que el uso de anti TNF (infliximab), previo al recambio fue de utilidad, con descenso de PCR en conjunto con terapia de recambio plasmático en ambos casos.

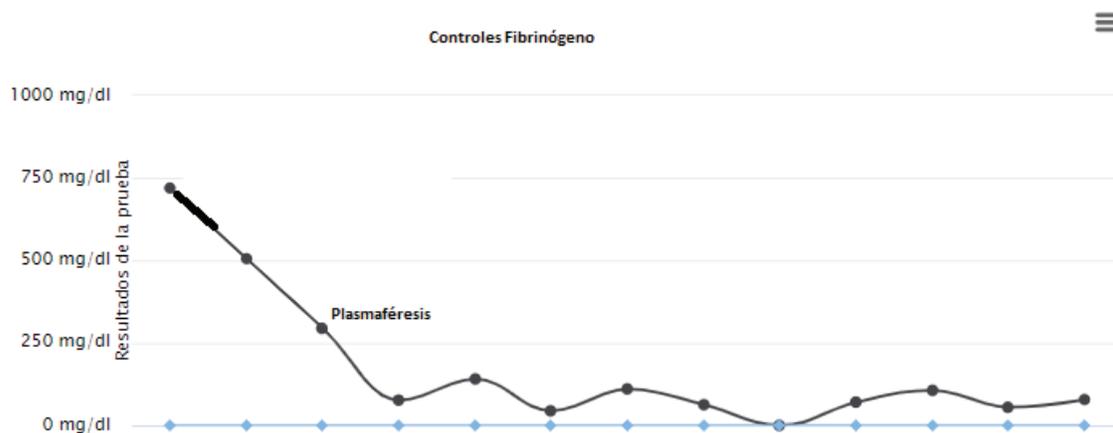
En los dos niños se realizó colocación de catéter para inicio de terapia, sin complicaciones. En ambos pacientes se ajustó el número de sesiones de acuerdo con las necesidades de cada uno de los pacientes.

Entre tanto, la secuencia de las sesiones fue cada 48 horas entre una y otra hasta finalizar las sesiones planeadas. Cada sesión se realizó sin sedación de los

pacientes, a pesar su edad, sin complicaciones durante el procedimiento con cooperación de los dos menores pese a la etapa lactante. En ambos casos se realizó con uso de albúmina 5% y se suplementó con calcio y vitaminas ACD para disminuir el riesgo de hipocalcemia descrito en pacientes con recambio plasmático.

Finalmente, se presentó una complicación en el primer caso asociada con el retiro de catéter, con la presencia de neumotórax que corrigió con colocación de sello endopleural, sin otras complicaciones asociadas. Además del monitoreo de reactantes, se realizó la medición de tiempos de coagulación, como monitoreo, en relación a las complicaciones que se pueden presentar por uso de recambio plasmático. Observamos la disminución de fibrinógeno en el segundo paciente, sin embargo, no hubo manifestaciones clínicas.

### Gráfica 3. Descenso de fibrinógeno en Caso 2.



**Gráfica 3.** Comportamiento del fibrinógeno en el caso 2 con relación al uso de plasmaféresis. Se observa descenso del mismo a partir de la primera sesión.

## **XV. DISCUSIÓN**

En este trabajo se presentaron dos casos representativos de la Enfermedad de Kawasaki refractaria. Situación relevante, ya que los casos reportados son escasos y la evidencia de este tratamiento a nivel mundial es poca. Aunque son dos casos, se demuestra la efectividad del recambio plasmático en Enfermedad de Kawasaki refractaria. Una de las ventajas del presente reporte de casos, es el tipo de población descrita. Niños latinos, población mexicana, a comparación de otros estudios en donde se describe sólo población asiática. Elemento trascendente al documentar mejoría clínica y bioquímica. Procedimiento innovador para la población latinoamericana. Consideramos importante el reporte de estos casos para describir la experiencia obtenida con el uso del recambio plasmático y con ella poder considerar este tratamiento en próximos casos refractarios. Además consideramos al recambio plasmático como alternativa terapéutica segura y efectiva en casos refractarios, ya que disminuye el perfil inflamatorio de EK y detiene el crecimiento de aneurismas.

Como lo refiere la Guía Japonesa JCS/JSCS 2020, la escala Kobayashi,<sup>3</sup> es útil en la predicción de refractariedad a inmunoglobulina, ya que en el primer caso de este reporte se obtuvo una puntuación >5 puntos, indicando mayor posibilidad de falla a la primera infusión de gammaglobulina. Lo que se traduce en la importancia del uso de estas escalas al diagnóstico de la enfermedad, como predictores de refractariedad. Además de obtener la puntuación, permite considerar el inicio de otras terapias descritas, como el uso de esteroides, u otras opciones terapéuticas en forma simultánea o secuencial. En el segundo caso, ambas escalas (Kobayashi y Harada) fueron menores al corte para indicar riesgo de aneurismas y refractariedad. Sin embargo, la puntuación Harada fue de 3 puntos. A pesar de que no fue positiva, destaca en importancia, ya que esta escala predice mayor riesgo de aneurismas, lo cual, predominó en el paciente. Por lo previamente comentado, consideramos que estas escalas son útiles de acuerdo con el estudio realizado por Hui en 2021.<sup>13</sup> Escalas diseñadas en población oriental y que pueden sugerir aplicabilidad en población latina.

El curso clínico de los 2 casos fue distinto. El primero se caracterizó por estado de choque y persistencia de reactantes positivos, el segundo caso presentó reactantes menos elevados y con mayor progresión de Z score por lo que el uso del recambio plasmático es útil en diferentes escenarios de la enfermedad.

A pesar de que en ambos casos existió mejoría desde la primera sesión de recambio plasmático, en ambos pacientes se adecuó la terapia de acuerdo a las necesidades, ya que los 2 niños cursaron con diferentes escenarios clínicos a pesar de contar con mismo diagnóstico. Por lo que se corrobora, que el rango de 3 a 5 terapias descrito en la bibliografía es adecuado<sup>21</sup> y es pertinente evaluar el número de sesiones de acuerdo con la evolución de los pacientes.

En la actualidad existen reportes de casos que hacen uso de esta terapia, en donde se realizó la medición de PCR y otras citocinas proinflamatorias antes y posterior al procedimiento <sup>23,24</sup>, en este estudio sólo fue posible la medición de PCR debido a la disponibilidad en el centro donde se realizó el estudio, sin embargo, existe descenso del mismo posterior al uso del recambio plasmático por lo que consideramos que puede ser suficiente la medición de este reactante como monitoreo durante las sesiones.

En ambos pacientes no hubo involución de Z score. Sin embargo, tampoco hubo evidencia de nuevos aneurismas o progresión de los mismos. Por lo anterior consideramos que el recambio plasmático, es una opción terapéutica adecuada. Lo anterior es compatible con el estudio realizado por Fujimaru en 2014<sup>24</sup>, en donde se presentan casos similares. Se puede atribuir este resultado al descenso de citocinas proinflamatorias mencionado en ese estudio.

En mención a la terapia escalada y el uso de otros fármacos en conjunto con plasmaféresis<sup>26,27,28</sup>. En ambos casos se administró infliximab, terapia descrita ante Kawasaki refractario, que proporciona buena respuesta. También ha demostrado eficacia en conjunto con recambio plasmático. Sin embargo, en este estudio no podemos comparar la monoterapia, versus doble terapia (Infliximab + recambio plasmático), tal como lo realizó Sonoda en 2012<sup>27</sup>. Tampoco podemos evaluar la respuesta de otros fármacos como metilprednisolona, azatioprina o ciclofosfamida

de forma individual, ya que la mejoría clínica y bioquímica se presentó durante las sesiones de recambio plasmático.

Finalmente, como complicaciones y efectos adversos de este procedimiento se puede describir como un procedimiento seguro. No existió, en ninguno de los dos casos complicaciones con respecto a la técnica, curso clínico, ni con respecto al monitoreo bioquímico. Es esencial el monitoreo de tiempos de coagulación ya que si hubo presencia de hipofibrinogenemia en ambos casos. En las complicaciones del primer caso (neumotórax), no se asoció directamente con el procedimiento. Fue relacionada a los preparativos indispensables para llevar a cabo las sesiones. Considerar la sedación al momento de retirar el catéter, pudo ser útil y se debe considerar en otros pacientes para evitar esta eventualidad.

## **XVI. CONCLUSIONES**

1. El recambio plasmático logró el control de la Enfermedad de Kawasaki refractaria, disminuyendo los reactantes de fase aguda y detención de la progresión de los aneurismas coronarios, lo que apoya que la terapia con recambio plasmático es una opción de tratamiento para los pacientes refractarios a terapia convencional.
2. El uso de terapia de recambio plasmático puede ser utilizado en distintos escenarios clínicos de la Enfermedad de Kawasaki, en los casos con predominio de manifestaciones cardiacas y en el caso de pacientes con predominio de manifestaciones sistémicas como fiebre y elevación de reactantes de fase aguda.
3. El recambio plasmático es un procedimiento seguro. Sin embargo, existen complicaciones y limitaciones relacionadas a infraestructura, disponibilidad de equipo y personal calificado. Otras limitaciones son los aditamentos necesarios para realizar el mismo; como la colocación de catéter, medición de factores de coagulación, suplemento de electrolitos. Por lo que es importante el monitoreo integral de los pacientes que son sometidos a este tipo de procedimientos.
4. Las escalas Harada y Kobayashi que predicen el riesgo de aneurismas coronarios y refractariedad a IgIV fueron predictoras en ambos casos, esto es importante ya que ambos pacientes son latinos y esto puede apoyar su uso en población de distintas etnias.

## **APORTACIONES**

Eficacia del recambio plasmático en Enfermedad de Kawasaki refractaria

Evidencia de disminución de PCR durante los recambios, como marcador inflamatorio.

Contribuye a la casuística de reporte de casos a nivel mundial, evidenciando la utilidad de recambio plasmático en casos de Enfermedad de Kawasaki refractario.

## XVII. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES



## XVIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Graeff N, Groot N, Ozen S, Eleftheriou D, et al. European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of Kawasaki disease - the SHARE initiative. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Apr 1;58(4):672-682. doi: 10.1093/rheumatology/key344. PMID: 30535127.
- 2) Gorelik M, Chung SA, Ardalan K, Binstadt BA, Friedman K, Hayward K, et al. 2021. American college of rheumatology/vasculitis foundation guideline for the management of Kawasaki disease. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. [Internet] 2022;74(4):538–48. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/acr.24838>
- 3) Fukazawa R, Kobayashi J, Ayusawa M, Hamada H, et al; Japanese Circulation Society Joint Working Group. JCS/JSCS 2020 Guideline on Diagnosis and Management of Cardiovascular Sequelae in Kawasaki Disease. *Circ J*. 2020 Jul 22;84(8):1348-1407. doi: 10.1253/circj.CJ-19-1094. Epub 2020 Jul 8. PMID: 32641591.
- 4) Garrido-García LM, Gutiérrez-Alanis JH, Ramírez-Perea AI, Tremoulet A, Yamazaki-Nakashimada MA. Kawasaki disease in infants in the first 3 months of age in a Mexican population: A cautionary tale. *Front Pediatr*. [Internet]. 2020;8:397. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fped.2020.00397>
- 5) González-Mata A, Ulloa-Gutierrez R, Brea del Castillo J, Soza G, Tremoulet AH. Orígenes e importancia de la Red de Enfermedad de Kawasaki en América Latina (REKAMLATINA) [Origin and importance of the Latin American Kawasaki Disease Network (REKAMLATINA)]. *Rev Chilena Infectol*. 2013 Aug;30(4):402-4. Spanish. doi: 10.4067/S0716-10182013000400008. PMID: 24248109.
- 6) Abraham D, Kalyanasundaram S, Krishnamurthy K. Refractory Kawasaki disease-a challenge for the pediatrician. *SN Compr Clin Med*. [Internet]. 2021;3(3):1–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s42399-021-00775-w>
- 7) Roberts SC, Jain S, Tremoulet AH, Kim KK, et al; KIDCARE Multicenter Study Group, et al. The Kawasaki Disease Comparative Effectiveness (KIDCARE) trial: A phase III, randomized trial of second intravenous immunoglobulin versus infliximab for resistant Kawasaki disease. *Contemp Clin Trials*. [Internet] 2019;79:98–103. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cct.2019.02.008>
- 8) McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, et al; American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2017 Apr 25;135(17):e927-e999. doi:

10.1161/CIR.0000000000000484. Epub 2017 Mar 29. Erratum in: *Circulation*. 2019 Jul 30;140(5):e181-e184. PMID: 28356445.

9) Noguchi S, Saito J, Kudo T, Hashiba E, Hirota K. Safety and efficacy of plasma exchange therapy for Kawasaki disease in children in intensive care unit: case series. *JA Clin Rep*. 2018;4(1):25. doi: 10.1186/s40981-018-0156-3. Epub 2018 Mar 6. PMID: 29541684; PMCID: PMC5840196.

10) Furusho K, Kamiya T, Nakano H, Kiyosawa N, et al. High-dose intravenous gammaglobulin for Kawasaki disease. *Lancet*. 1984 Nov 10;2(8411):1055-8. doi: 10.1016/s0140-6736(84)91504-6. PMID: 6209513.

11) Ishii M, Ebato T, Kato H. History and Future of Treatment for Acute Stage Kawasaki Disease. *Korean Circ J*. 2020 Feb;50(2):112-119. doi: 10.4070/kcj.2019.0290. Epub 2019 Dec 3. PMID: 31845551; PMCID: PMC6974666.

12) Egami K, Muta H, Ishii M, Suda K, et al. Prediction of resistance to intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr*. 2006 Aug;149(2):237-40. doi: 10.1016/j.jpeds.2006.03.050. PMID: 16887442.

13) Fukazawa R, Kobayashi J, Ayusawa M, Hamada H, et al; Japanese Circulation Society Joint Working Group. JCS/JSCS 2020 Guideline on Diagnosis and Management of Cardiovascular Sequelae in Kawasaki Disease. *Circ J*. 2020 Jul 22;84(8):1348-1407. doi: 10.1253/circj.CJ-19-1094. Epub 2020 Jul 8. PMID: 32641591.

14) Liu HH, Chen WX, Niu MM, Jiang Q, et al. A new scoring system for coronary artery abnormalities in Kawasaki disease. *Pediatr Res*. 2021 Sep 28:1–9. doi: 10.1038/s41390-021-01752-8. Epub ahead of print. PMID: 34584222; PMCID: PMC8476714.

15) Kobayashi T, Saji T, Otani T, Takeuchi K, et al. RAISE study group investigators. 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 Apr 28;379(9826):1613-20. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61930-2. Epub 2012 Mar 8. PMID: 22405251.

16) Hamada H, Suzuki H, Onouchi Y, Ebata R, et al. Efficacy of primary treatment with immunoglobulin plus ciclosporin for prevention of coronary artery abnormalities in patients with Kawasaki disease predicted to be at increased risk of non-response to intravenous immunoglobulin (KAICA): a randomised controlled, open-label, blinded-endpoints, phase 3 trial. *Lancet*. 2019 Mar 16;393(10176):1128-1137. doi:

10.1016/S0140-6736(18)32003-8. Epub 2019 Mar 7. Erratum in: *Lancet*. 2019 Mar 30;393(10178):1298. Erratum in: *Lancet*. 2019 Apr 13;393(10180):1504. PMID: 30853151.

17) Ferrara G, Giani T, Caparello MC, Farella C, et al. Anakinra for Treatment-Resistant Kawasaki Disease: Evidence from a Literature Review. *Paediatr Drugs*. 2020 Dec;22(6):645-652. doi: 10.1007/s40272-020-00421-3. PMID: 32885390; PMCID: PMC7471561.

18) Hellmich B, Löffler C. Was sind die Indikationen für Rescue-Verfahren? : Rheumatische Systemerkrankungen auf der Intensivstation [What are the indications for rescue procedures? : Systemic rheumatic diseases in the intensive care unit]. *Z Rheumatol*. 2019 Dec;78(10):955-966. German. doi: 10.1007/s00393-019-00687-0. PMID: 31485728; PMCID: PMC7101899.

19) Régent A, Mouthon L, Guillevin L, Terrier B. Role of therapeutic plasma exchanges in systemic vasculitis. *Transfus Apher Sci*. 2020 Dec;59(6):102992. doi: 10.1016/j.transci.2020.102992. Epub 2020 Nov 2. PMID: 33172734.

20) Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Ito S, et al. Plasma exchange for refractory Kawasaki disease. *Eur J Pediatr*. 2004 Apr;163(4-5):263-4. doi: 10.1007/s00431-003-1267-y. Epub 2004 Feb 18. PMID: 14986117.

21) Mori M, Yamazaki S, Naruto T. The Benefits and Respective Side-Effects of PE Therapy for Intractable Kawasaki Disease. *J Clin Med*. 2021 Mar 4;10(5):1062. doi: 10.3390/jcm10051062. PMID: 33806522; PMCID: PMC7961696.

22) Miao H, Cui Y, Wang F, Zhang Y, et al. Continuous Hemofiltration Plus Plasma Exchange in Patient with Kawasaki Disease Shock Syndrome: A Case Report and Literature Review. *Ann Clin Lab Sci*. 2019 Nov;49(6):829-834. PMID: 31882435.

23) Koizumi K, Hoshiai M, Moriguchi T, Katsumata N, et al. Plasma Exchange Downregulates Activated Monocytes and Restores Regulatory T Cells in Kawasaki Disease. *Ther Apher Dial*. 2019 Feb;23(1):92-98. doi: 10.1111/1744-9987.12754. Epub 2018 Sep 21. PMID: 30239141.

24) Fujimaru T, Ito S, Masuda H, Oana S, et al. Decreased levels of inflammatory cytokines in immunoglobulin-resistant Kawasaki disease after plasma exchange. *Cytokine*. 2014 Dec;70(2):156-60. doi: 10.1016/j.cyto.2014.07.003. Epub 2014 Jul 28. PMID: 25082649.

25) Matsui M, Okuma Y, Yamanaka J, Uryu 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

Aug;74(2):339-42. doi: 10.1016/j.cyto.2015.02.014. Epub 2015 Mar 19. PMID: 25801094.

26) Abe Y, Ayusawa M, Kawamura K, Yonezawa R, et al. A Combination Therapy for Kawasaki Disease with Severe Complications: a Case Report. *Open Med (Wars)*. 2019 Dec 26;15:8-13. doi: 10.1515/med-2020-0002. PMID: 31922014; PMCID: PMC6944459.

27) Sonoda K, Mori M, Hokosaki T, Yokota S. Infliximab plus plasma exchange rescue therapy in Kawasaki disease. *J Pediatr*. 2014 May;164(5):1128-1132.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.01.020. Epub 2014 Feb 20. PMID: 24560183.

28) Shimada S, Matsuoka D, Murase T, Hachiya A, et al. Impact of infliximab administration before plasma exchange therapy on patients with Kawasaki disease. *Ther Apher Dial*. 2020 Dec;24(6):718-724. doi: 10.1111/1744-9987.13486. Epub 2020 Mar 7. PMID: 32077249.

## **XIX. LIMITACIÓN DEL ESTUDIO**

Las limitaciones de este estudio son debido al número de casos reportados, así como la ausencia de algunos datos o información en expedientes clínicos.

**Anexo I. Escalas Predictoras de Refractoriedad a Inmunoglobulina y de riesgo para presentar aneurismas coronarios.**

**Escala Harada.**

<b>Factor de Riesgo</b>	<b>Puntaje</b>
Leucocitos >12000	1
Plaquetas <350 000	1
PCR >3 mg/dL	1
Hematócrito <35%	1
Albúmina <3.5 mg/dL	1
<12 meses de edad	1
Sexo Masculino	1
	Riesgo bajo 0-3 puntos Alto riesgo >4 puntos

**Escala Kobayashi.**

<b>Factor de Riesgo</b>	<b>Puntaje</b>
Sodio <133 mmol/L	2 puntos
AST ≥100 IU/L	2 puntos
Inicio tratamiento >4 día	2 puntos
neutrófilos ≥80%	2 puntos
PCR ≥10 mg/dL	1 punto
plaquetas <300,000 uL	1 punto
edad <12 meses	1 punto
	Riesgo >5 puntos