

CARTA CIENTÍFICA

Experiencia con el bloqueo de interleucina-1 en la enfermedad de Kawasaki refractaria



Experience with interleukin-1 blockade in refractory Kawasaki disease

Sra. Editora,

Se considera enfermedad de Kawasaki refractaria (EKr) la persistencia de fiebre ($\geq 38^\circ\text{C}$) más allá de 36 h tras finalizar la primera infusión de inmunoglobulina intravenosa (IGIV) a dosis estándar (2 g/kg en 10-12 h)¹. La interleucina-1 (IL-1) desempeña un papel crucial en la inflamación vascular y las complicaciones cardíacas graves en la enfermedad de Kawasaki (EK), especialmente en la EKr². Durante la fase aguda, la elevación de los niveles de IL-1 β y la expresión de polimorfismos genéticos relacionados con esta vía (*ITPKC*, *ORAI1* y *SLC8A1*) pueden persistir tras IGIV, perpetuando la inflamación y aumentando el riesgo de aneurismas coronarios, disfunción ventricular y arritmias². Actualmente, no existe consenso sobre el tratamiento óptimo para la EKr (10-20%). Opciones como una segunda dosis de IGIV, corticoides o infliximab han mostrado beneficios principalmente en la reducción de fiebre y tiempo de hospitalización, sin claro impacto en los aneurismas coronarios¹. En este contexto, el bloqueo de IL-1 mediante anakinra ha emergido como una alternativa prometedora.

A continuación, se presentan 3 casos clínicos de EKr tratados con anakinra en nuestro centro desde 2015 (6% del total). Todos los pacientes habían recibido tratamiento de primera y segunda línea, incluyendo dos dosis de IGIV y corticoides, y en un caso infliximab. La indicación de anakinra se basó en persistencia de fiebre, inflamación sistémica o progresión de aneurismas coronarios, en contextos de gravedad variable incluyendo un paciente con *shock* cardiogénico.

En los 3 casos se utilizó anakinra por vía subcutánea a dosis inicial de 2 mg/kg/día, con escalada hasta 4 mg/kg/día en un caso. La respuesta clínica fue rápida, con resolución de fiebre en menos de 24 h en todos los pacientes y mejoría progresiva de los parámetros inflamatorios. La regresión parcial o completa de los aneurismas coronarios se observó en las semanas siguientes. La duración del tratamiento con anakinra fue de mediana 33 días (rango: 15-55 días), y se mantuvo hasta constatar la resolución del proceso

inflamatorio y la ausencia de complicaciones coronarias graves. No se registraron efectos adversos. En el paciente 3, que presentó *shock* cardiogénico, fue necesaria ventilación mecánica y soporte inotrópico (milrinona + noradrenalina) previo al inicio de anakinra. Las características clínicas, tratamientos previos, evolución analítica y ecocardiográfica, así como el seguimiento a largo plazo, se resumen en la [tabla 1](#) y [figura 1](#).

Estos casos coinciden con la evidencia reciente sobre la eficacia y seguridad del anakinra en EKr. Estudios preclínicos en modelos murinos (*LCCWE*) ya demostraron que anakinra controla la inflamación y previene las complicaciones asociadas a EK¹. En humanos, Ferrara et al., en una revisión sistemática que incluyó 22 casos clínicos, destacaron su eficacia en escenarios críticos como síndrome de activación macrofágica, *shock* cardiogénico y aneurismas gigantes³. En el ensayo abierto KAWAKINRA (IIa) que evaluó 16 pacientes con EKr tratados durante 14 días con dosis escaladas de anakinra (2-6 mg/kg/día), el 75% de los pacientes alcanzó la resolución de la fiebre y una reducción significativa de los marcadores inflamatorios con descenso de PCR > 20% respecto al ingreso dentro de las primeras 48 h tras haber recibido el último ajuste de dosis de anakinra, mientras que aproximadamente la mitad mostró normalización parcial o completa del Z-score coronario al día 45, sin documentar infecciones graves o muerte tras el uso de anakinra⁴. Por su parte, el ensayo ANAKID (I/IIa) incluyó 22 pacientes pediátricos con EKr complicada por aneurismas coronarios tratados con anakinra (2-11 mg/kg/día) durante 6 semanas. Los resultados mostraron tolerancia adecuada y reducción significativa en marcadores inflamatorios (IL-6, IL-8 y TNF- α), junto a una ligera disminución en los Z-scores⁵ coronarios al final del tratamiento. Este estudio también sugirió que la administración intravenosa es preferible durante la hospitalización aguda para mantener niveles terapéuticos consistentes, mientras que la vía subcutánea es más adecuada para el manejo ambulatorio prolongado hasta el control completo de la inflamación⁶. Aunque los resultados son prometedores, persisten interrogantes debido al tamaño muestral reducido y la ausencia de grupo control de estos estudios iniciales. Ensayos clínicos como ANACOMP (fase III; n = 84) buscan proporcionar evidencia robusta sobre su eficacia frente a segunda dosis de IGIV⁷.

Nuestra experiencia destaca que el bloqueo de IL-1 mediante anakinra es una opción terapéutica que valorar en EKr. Su capacidad para controlar de forma rápida y segura

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2025.503988>

1695-4033/© 2025 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

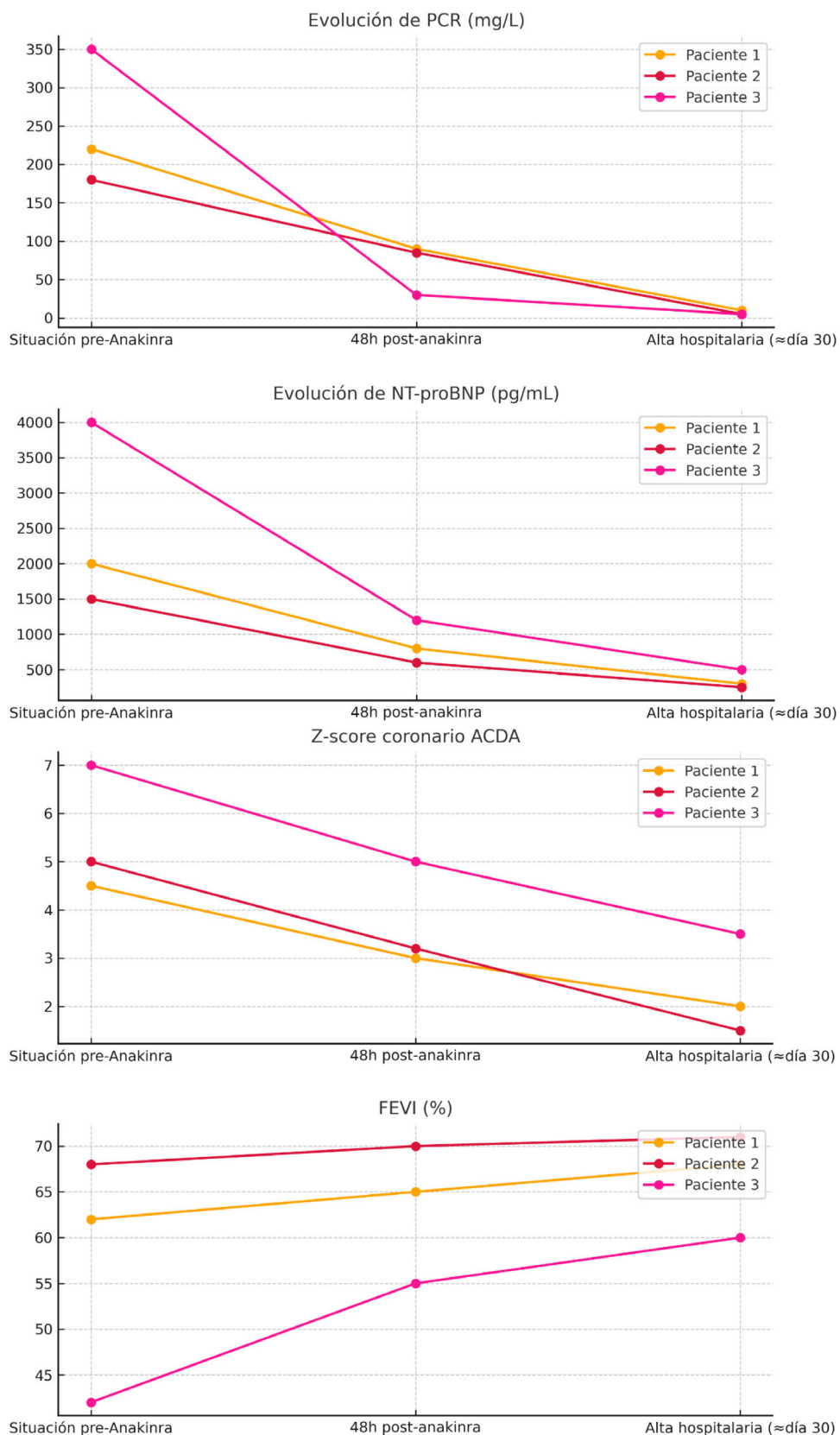


Figura 1 Evolución de PCR, NT-proBNP, Z-score coronario máximo de la arteria coronaria descendente anterior (ACDA, método Detroit) y FEVI en los 3 pacientes antes del tratamiento, a las 48 h postanakinra y al alta hospitalaria. ACDA: arteria coronaria descendente anterior; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; NT-proBNP: prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral; PCR: proteína C reactiva.

Tabla 1 Características clínicas, tratamiento y evolución de los pacientes con Enfermedad de Kawasaki refractaria tratados con anakinra

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3
Edad/sexo/peso	15 meses/varón/12 kg	22 meses/mujer/15 kg	8 años/varón/24 kg
Diagnóstico y días de evolución antes de tratamiento de primera línea	EK completa tras 5 días de fiebre	EK completa tras 6 días de fiebre	EK completa tras 7 días de fiebre + <i>shock</i> cardiogénico/vasopléjico
Tratamiento previo a anakinra	IGIV 2 dosis + MP + AAS	IGIV 2 dosis + MP + infliximab + AAS	IGIV 2 dosis + MP + AAS + VM invasiva + soporte inotrópico (milrinona + noradrenalina)
Situación clínica pre-anakinra	Fiebre persistente día 11; FEVI del 62%	Fiebre persistente día 12; FEVI del 68%	Fiebre persistente y <i>shock</i> día 10; FEVI del 42%
Dosis anakinra máxima	4 mg/kg/día SC	2 mg/kg/día SC	2 mg/kg/día SC
Resolución fiebre	12 h tras escalada de dosis de anakinra	24 h tras inicio de anakinra	24 h tras inicio de anakinra
Duración ingreso hospitalario	23 días	15 días	19 días
Tratamiento al alta hospitalaria	Anakinra + AAS	Anakinra + AAS	Anakinra + IECA + BB + AAS +
Días totales de tratamiento con anakinra	33 días (21 días en domicilio)	15 días (12 días en domicilio)	55 días (46 días en domicilio)
Criterio de suspensión de anakinra	Ausencia de fiebre, RFA normales y regresión ecocardiográfica de aneurismas	Ausencia de fiebre, RFA y ecocardiografía normales	Ausencia de fiebre, RFA y TC coronario normales
Último control	Tras 3 años: ectasia ACDA (Z-score 2,3). Tratamiento con AAS	Tras 2,5 años: sin anomalías coronarias ni tratamiento	Tras 4 años: sin anomalías coronarias ni tratamiento

AAS: ácido acetilsalicílico; ACDA: arteria coronaria descendente anterior; BB: betabloqueantes; EK: enfermedad de Kawasaki; NT-proBNP: prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral; FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; IGIV: inmunoglobulina intravenosa; MP: metilprednisolona; RFA: reactantes de fase aguda; SC: subcutáneo; VM: ventilación mecánica.

Z-score coronario calculado según parámetros Detroit 2008.

la inflamación sistémica y evitar complicaciones cardiovasculares graves lo posiciona como una alternativa valiosa en escenarios críticos como *shock* cardiogénico o aneurismas gigantes. Una ventaja clave del anakinra es la flexibilidad en su administración, evitando la sobrecarga hídrica de una segunda dosis de IGIV, aunque en el paciente 3 se administró una segunda dosis siguiendo el consenso actual¹, fue necesario recurrir posteriormente a anakinra para lograr el control clínico e inflamatorio. Esto sugiere que en el futuro podría considerarse su uso precoz, especialmente en situaciones que requieran restricción hídrica, como la disfunción ventricular severa. Además, su vida media corta facilita ajustes rápidos según la respuesta clínica. Los ensayos clínicos en curso serán clave para consolidar su lugar dentro del algoritmo terapéutico e identificar los subgrupos que podrían beneficiarse más significativamente del tratamiento.

Bibliografía

- Barrios Tascón A, Centeno Malfaz F, Rojo Sombrero H, Fernández-Cooke E, Sánchez-Manubens J, Pérez-Lescure Picarzo J. Consenso nacional sobre diagnóstico, tratamiento y seguimiento cardiológico de la enfermedad de Kawasaki. *An Pediatr (Barc)*. 2018;89:188.e1–22.
- Atici AE, Noval Rivas M, Arditi M. The Central Role of Interleukin-1 Signalling in the Pathogenesis of Kawasaki Disease Vasculitis: Path to Translation. *Can J Cardiol*. 2024;40:2305–20.
- Ferrara G, Giani T, Caparello MC, Farella C, Gamalero L, Cimaz R. Anakinra for Treatment-Resistant Kawasaki Disease: Evidence from a Literature Review. *Pediatr Drugs*. 2020;22:645–52.
- Koné-Paut I, Tellier S, Belot A, Brochard K, Guittion C, Marie I, et al., Phase II. Open Label Study of Anakinra in Intravenous Immunoglobulin-Resistant Kawasaki Disease. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73:151–61.

5. Pettersen MD, Du W, Skeens ME, Humes RA. Regression equations for calculation of Z scores of cardiac structures in a large cohort of healthy infants, children, and adolescents: An echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21:922-34, <http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2008.02.006>.
6. Yang J, Jain S, Capparelli EV, Best BM, Son MB, Baker A, et al. Anakinra Treatment in Patients with Acute Kawasaki Disease with Coronary Artery Aneurysms: A Phase I/IIa Trial. *J Pediatr.* 2022;243, 173.e8-180.e8.
7. Koné-Paut I. A comparative clinical trial to assess a standardized escalation dose strategy of interleukin-1 blockade in Kawasaki disease: The ANACOMP trial. *Clin Invest (Lond).* 2020;10: 95-105.

Carlos Baena-Palomino^{a,*}, Lorena Estepa-Pedregosa^b, Ana Castellano-Martínez^a y Moisés Rodríguez-González^a

^a *Cardiología Infantil, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España*

^b *Cuidados Intensivos Pediátricos, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: CBaenaP@gmail.com (C. Baena-Palomino).

11 de febrero de 2025 28 de julio de 2025