

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas

www.evidenciasenpediatria.es

Artículos Valorados Críticamente

El uso adicional de prednisolona disminuye las anomalías coronarias en la enfermedad de Kawasaki grave

Molina Arias M¹, González de Dios J²

¹Servicio de Gastroenterología y Nutrición. Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid (España).

²Departamento de Pediatría. Hospital General Universitario de Alicante (España).

Correspondencia: Manuel Molina Arias, mma1961@gmail.com

Palabras clave en inglés: mucocutaneous lymph node syndrome; secondary prevention; prednisolone; coronary disease; clinical trial.

Palabras clave en español: síndrome mucocutáneo linfonodular; prevención secundaria; prednisolona; enfermedad coronaria; ensayo clínico.

Fecha de recepción: 3 de julio de 2012 • **Fecha de aceptación:** 24 de julio de 2012

Fecha de publicación del artículo: 1 de agosto de 2012

Evid Pediatr.2012;8:55.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Molina Arias M, González de Dios J. El uso adicional de prednisolona disminuye las anomalías coronarias en la enfermedad de Kawasaki grave. Evid Pediatr. 2012;8:55.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2012;8:55>

©2005-12 • ISSN: 1885-7388

El uso adicional de prednisolona disminuye las anomalías coronarias en la enfermedad de Kawasaki grave

Molina Arias M¹, González de Dios J²

¹Servicio de Gastroenterología y Nutrición. Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid (España).

²Departamento de Pediatría. Hospital General Universitario de Alicante (España).

Correspondencia: Manuel Molina Arias, mma1961@gmail.com

Referencia bibliográfica: Kobayashi T, Saji T, Otani T, Takeuchi K, Nakamura T, Arakawa H, 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;379:1613-20.

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: el uso adicional de prednisolona junto con el tratamiento habitual con inmunoglobulina y aspirina disminuye el riesgo de coronariopatía en niños con enfermedad de Kawasaki grave en Japón.

Comentario de los revisores: los resultados apoyarían el beneficio del uso inicial de prednisolona en la enfermedad de Kawasaki grave y su mantenimiento para el control de la inflamación y la vasculitis de forma precoz, sin tener que esperar a que se produzca el fracaso del tratamiento habitual.

Palabras clave: síndrome mucocutáneo linfonodular; prevención secundaria; prednisolona; enfermedad coronaria; ensayo clínico.

Additional use of prednisolone improves coronary artery outcomes in patients with severe Kawasaki disease

Abstract

Authors' conclusions: addition of prednisolone to the standard treatment of immunoglobulin and aspirin improves coronary artery outcomes in patients with severe Kawasaki disease in Japan.

Reviewers' commentary: findings from this trial show that early use of prednisolone and its maintenance in patients with severe Kawasaki disease might effectively control inflammation and vasculitis before failure of standard treatment occurs.

Keywords: mucocutaneous lymph node syndrome; secondary prevention; prednisolone; coronary disease; clinical trial.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: valorar la eficacia del uso precoz de prednisolona junto con el tratamiento habitual con inmunoglobulina (Ig) para disminuir la incidencia de coronariopatía en niños con enfermedad de Kawasaki (EK) grave.

Diseño: ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado y abierto, con enmascaramiento de la variable final de resultado.

Emplazamiento: hospitalario (74 hospitales de Japón).

Población de estudio: pacientes atendidos durante un periodo de 26 meses (septiembre de 2008 a diciembre de 2010) diagnosticados de EK y que cumplieran criterios de gravedad según una escala previamente validada que tiene en cuenta la presencia de hiponatremia, fiebre, alteración de enzimas hepáticas, leucocitosis con neutrofilia, trombopenia,

aumento de proteína C reactiva (PCR) y edad menor de 12 meses¹. Se excluyeron los pacientes con EK previo, con evolución superior a nueve días o sin fiebre, los tratados previamente con corticoides o Ig y los que presentaban coronariopatía u otra enfermedad grave previa.

Intervención: los pacientes fueron aleatorizados de forma estratificada según edad, género y centro hospitalario y asignados al grupo control (GC) de tratamiento habitual (Ig intravenosa a 2 g/kg más aspirina a 30 mg/kg/día hasta ceder la fiebre seguida de 3-5 mg/kg/día durante un mínimo 28 de días) o al grupo de intervención (GI) con similar tratamiento previo más prednisolona intravenosa a 2 mg/kg/día en tres dosis durante cinco días, con disminución gradual posterior según evolución clínica y analítica.

Medición del resultado: la variable principal fue la incidencia de anomalías coronarias durante el periodo de estudio, identi-

ficadas mediante ecocardiografía bidimensional a las 1, 2 y 4 semanas del inicio de la enfermedad. Como variables secundarias se analizaron la presencia de dilatación de arterias coronarias, la necesidad de otros tratamientos de rescate, la duración de la fiebre, los valores de PCR en las semanas 1 y 2 y la presencia de efectos adversos graves.

Resultados principales: aceptaron participar en el estudio un total de 248 niños de una muestra de 476 con criterios de inclusión, asignándose 125 al GI y 123 al GC. El riesgo de coronariopatía durante el estudio fue del 3% en el GI y del 23% en el GC, lo que supone una reducción absoluta del riesgo (RAR) del 20% (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 12 a 28) y un número de pacientes a tratar para obtener beneficio en uno (NNT) de 5 (IC 95%: 4 a 9)*. La diferencia entre los dos grupos se mantuvo a la cuarta semana, con una RAR del 10% (IC 95%: 2,4 a 15,9) y un NNT de 10 (IC 95%: 6 a 41)*. Los pacientes del GI mostraron una resolución más rápida de la fiebre y mejoría de las variables analíticas a la semana cuarta respecto al GC. En el GC se observó mayor porcentaje de falta de respuesta al tratamiento (12% frente a 9%; RAR: 7%; IC 95%: 15 a 37), así como mayor necesidad de tratamientos de rescate adicionales (40% frente a 13%; RAR: 26%; IC 95%: 15 a 37)*. Los efectos adversos graves fueron similares en los dos grupos, presentándose en el 2% de los niños. Solo un paciente del GC desarrolló un aneurisma coronario gigante.

Conclusión: la adición de prednisolona al tratamiento habitual con Ig disminuye el riesgo de coronariopatía en niños con EK grave en Japón.

Conflicto de intereses: no existe.

Fuente de financiación: Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar de Japón.

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: la EK es causa importante de alteraciones coronarias adquiridas en países desarrollados². El tratamiento habitual con Ig y Aspirina[®] disminuye el riesgo de complicaciones, pero su fracaso en un porcentaje de pacientes produce fiebre recurrente y alto riesgo de desarrollar coronariopatía. Los corticoides se han mostrado útiles en el tratamiento de otras vasculitis, pero también se han descrito alteraciones coronarias en pacientes tratados con prednisona de forma prolongada. Además, el uso de metilprednisolona en bolos no se ha mostrado eficaz para el tratamiento de la EK³. A pesar de lo anterior, sí existen datos que sugieren la utilidad de añadir corticoides de forma precoz y continuada al tratamiento habitual con Ig, especialmente en pacientes con mayor riesgo de presentar fracaso al tratamiento⁴, lo que confiere interés al ensayo clínico analizado.

Validez o rigor científico: el ensayo clínico es de una calidad aceptable. Se describe con claridad la intervención realizada y el método de aleatorización, que se realiza de forma externa e informatizada. Aunque no fue posible el enmascaramiento de clínicos y pacientes, sí lo hubo para el análisis de la variable principal. Los dos grupos son similares al inicio del estudio, las pérdidas durante el seguimiento fueron escasas y se realizó un análisis por intención de tratar. Se calculó previamente el tamaño muestral, pero el estudio se interrumpió precozmente por alcanzarse una diferencia significativa entre los dos grupos. Como limitaciones del ensayo, existe un número elevado de pérdidas prealeatorización (47%) y los pacientes son todos japoneses, lo que podría comprometer su validez externa. Además, también existe cierta duda sobre la capacidad de generalización de la escala de riesgo¹ y se plantea cierta confusión en la diferencia entre la variable principal y alguna de las variables secundarias de resultado (dilatación coronaria); asimismo, el estudio carece de la potencia necesaria para detectar efectos adversos raros.

Importancia clínica: el tratamiento ensayado muestra una RAR de desarrollar alteraciones coronarias del 20% (IC 95%: 12 a 28), dato especialmente relevante si tenemos en cuenta que se trata de pacientes con alto riesgo de desarrollar complicaciones a pesar del tratamiento, y que son concordantes con los datos obtenidos de un metaanálisis realizado recientemente⁴. Un NNT de 4 (IC 95%: 5 a 9) es altamente favorable. La selección de pacientes de alto riesgo con EK explica la alta proporción de pacientes del GC que precisa tratamiento de rescate (40%), encontrándose una RAR del 26% (IC 95%: 15 a 37) en el GI. Aunque existen trabajos previos que demuestran la falta de eficacia de los bolos de corticoides en fases más tardías de la enfermedad, como el realizado por el equipo de Newburger JW en Boston y que fue previamente valorado en *Evidencias en Pediatría*⁵, los resultados apoyarían el beneficio del uso precoz de corticoides y su mantenimiento para el control de la inflamación y la vasculitis de forma precoz, sin tener que esperar a que se produzca el fracaso del tratamiento habitual. El uso de corticoides no se asoció a efectos adversos graves y tampoco se observaron aneurismas coronarios gigantes en el GI.

Aplicabilidad en la práctica clínica: los conocimientos acerca de la EK permiten suponer que los resultados podrían ser aplicados a nuestra población. Sin embargo, sería necesario conocer la causa del alto porcentaje de pérdidas prealeatorización y comprobar si los criterios diagnósticos y de riesgo aplicados a la población de estudio pueden ser generalizables a la nuestra. Además, habría que comprobar la reproducibilidad de los resultados en poblaciones más heterogéneas desde el punto de vista racial y realizar estudios de seguridad con un seguimiento más prolongado.

Conflicto de intereses de los autores del comentario: no existe.

*Calculado a partir de los datos del artículo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kobayashi T, Inoue Y, Takeuchi K, Okada Y, Tamura K, Tomomasa T, et al. Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. *Circulation*. 2006;113:2606-12.
2. Burns JC, Kushner HI, Bastian JF, Shike H, Shimizu C, Matsubara T, et al. Kawasaki disease: a brief story. *Pediatrics*. 2000;106:E27.
3. Newburger JW, Sleeper LA, McCrindle BW, Minich LL, Gersony VV, Vetter VL, et al. Randomized trial of pulsed corticosteroid therapy for primary treatment of Kawasaki disease. *N Engl J Med*. 2007;356:663-75.
5. Zhu BH, Lv HT, Sun L, Zhang JM, Cao L, Jia HL, et al. A meta-analysis on the effect of corticosteroid therapy in Kawasaki disease. *Eur J Pediatr*. 2012;171:571-8.
5. Aizpurua P, Orejón de Luna G. Añadir corticoides intravenosos al tratamiento convencional con inmunoglobulinas y ácido acetilsalicílico no disminuye las complicaciones coronarias en la enfermedad de Kawasaki. *Evid Pediatr*. 2007;3:33.