



Artículo Valorado Críticamente

## **Añadir corticoides intravenosos al tratamiento convencional con inmunoglobulinas y ácido acetilsalicílico no disminuye las complicaciones coronarias en la enfermedad de Kawasaki**

Pilar Aizpurua Galdeano. Pediatra. ABS 7 Badalona (España).

Correo electrónico: 19353pag@comb.es

Gloria Orejón de Luna. Centro de Salud General Ricardos. Madrid. (España).

Correo electrónico: gloriaglo04@hotmail.com

Términos clave en inglés: mucocutaneous lymph node syndrome; glucocorticoids: therapeutic use; coronary vessel anomalies; coronary aneurysm

Términos clave en español: síndrome mucocutáneo linfonodular; glucocorticoides: uso terapéutico; anomalías de los vasos coronario; aneurisma coronario

Fecha de recepción: 25 de abril de 2007

Fecha de aceptación: 30 de abril de 2007

Fecha de publicación: 1 de junio de 2007

Evid Pediatr. 2007; 3: 33      doi: vol3/2007\_numero\_2/2007\_vol3\_numero2.4.htm

### Cómo citar este artículo

Aizpurua P, Orejón de Luna G. Añadir corticoides intravenosos al tratamiento convencional con inmunoglobulinas y ácido acetil salicílico, no disminuye las complicaciones coronarias en la enfermedad de Kawasaki. Evid Pediatr. 2007;3:33.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín por medio del ETOC <http://www.aepap.org/EvidPediatr/etoc.htm>

Este artículo está disponible en: [http://www.aepap.org/EvidPediatr/numeros/vol3/2007\\_numero\\_2/2007\\_vol3\\_numero2.4.htm](http://www.aepap.org/EvidPediatr/numeros/vol3/2007_numero_2/2007_vol3_numero2.4.htm)  
EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA es la revista oficial del Grupo de Pediatría Basada en la Evidencia de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. © 2005-07. Todos los derechos reservados

## Añadir corticoides intravenosos al tratamiento convencional con inmunoglobulinas y ácido acetilsalicílico no disminuye las complicaciones coronarias en la enfermedad de Kawasaki

Pilar Aizpurua Galdeano. ABS 7 Badalona (España). Correo electrónico: 19353pag@comb.es

Gloria Orejón de Luna. Centro de Salud General Ricardos. Madrid. (España).

Correo electrónico: gloriaglo04@hotmail.com

**Referencia bibliográfica:** Newburger JW, Sleeper LA, McCrindle BW, Minichs LL, Gersony W, Vetter VL, et al. Randomized trial of pulsed corticosteroid therapy for primary treatment of Kawasaki disease. *N Engl J Med.* 2007;356:663-75

### Resumen estructurado:

**Objetivo:** estudiar la eficacia y la seguridad de los corticoides añadidos al tratamiento convencional inicial de la Enfermedad de Kawasaki (EK) con inmunoglobulina intravenosa (IgIV) y ácido acetilsalicílico (AAS).

**Diseño:** ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.

**Emplazamiento:** el estudio se realizó entre diciembre de 2002 y diciembre de 2004 en ocho centros hospitalarios de Norteamérica, siete de Estados Unidos y uno de Canadá. Seis de los centros eran universitarios.

**Población de estudio:** se incluyeron 199 pacientes en el estudio. Los pacientes seleccionados se encontraban entre el día 4 y el día 10 de la enfermedad, considerando el día 1 como el primer día de fiebre. Además tenían que cumplir al menos uno de los siguientes criterios de inclusión: que tuvieran por lo menos cuatro de los criterios clínicos mayores para el diagnóstico de EK; que el índice z\* del diámetro de la arteria coronaria proximal derecha o de la arteria coronaria descendente anterior izquierda fuera de 2,5 o más, junto con dos criterios clínicos mayores para los menores de 6 meses y con tres para los mayores; que el paciente tuviera un aneurisma coronario. Los criterios de exclusión fueron también definidos.

**Intervención:** los pacientes se distribuyeron de forma aleatoria en dos grupos. En el grupo de intervención se asignaron 101 pacientes, los cuales recibieron 30 mg/kg de metilprednisolona en infusión. Los 98 pacientes restantes recibieron una infusión de placebo. Además, se administró a todos los niños IgIV (2 g/kg durante 10 horas) y AAS (80 - 100 mg /kg en la fase aguda y 3 - 5 mg/kg/día hasta la finalización del estudio). Los pacientes en los que persistió la fiebre recibieron hasta dos ciclos más de tratamiento con IgIV. A todos los niños se les realizaron estudios de laboratorio y ecocardiografía bidimensional al inicio del estudio, a la primera y a la quinta semana de la aleatorización. La ecocardiografía bidimensional realizada midió el diámetro luminal interno de las principales arterias coronarias, valorando también la presencia de aneurismas coronarios según los criterios del Ministerio de Salud Japonés. La interpretación de la ecocardiografía se realizó de forma enmascarada para la identidad del paciente y el día de evolución de la enfermedad.

**Medición del resultado:** la variable principal fue el índice z del diámetro de la mayor de dos arterias coronarias:

arteria coronaria derecha y descendente anterior izquierda, a la quinta semana. Variables secundarias: porcentaje de alteraciones de las arterias coronarias, definido como la presencia de aneurismas o de un índice z de las principales arterias coronarias de 2,5 o superior. Los resultados de estas dos variables se expresaron también como la media de la diferencia encontrada en los dos grupos de estudio con sus intervalos de confianza del 95 % (IC 95%). Otras variables valoradas: número de días de hospitalización, de días de fiebre, número de episodios y de pacientes que precisaron más de un tratamiento con IgIV.

**Resultados principales:** el índice z a la quinta semana, tanto en el grupo de tratamiento como en el de placebo, fue similar:  $1,31 \pm 1,55$  y  $1,39 \pm 2,03$  respectivamente (diferencia - 0,08  $\pm$  0,26; IC 95% : -0,59 - 0,44). Tampoco hubo diferencias significativas en cuanto a la presencia de alteraciones coronarias (30,3 % en el grupo de tratamiento y 30,1% en el grupo placebo a la primera semana y 15,8 % y 18,9% respectivamente a la quinta). El número de días de la primera hospitalización fue menor en el grupo tratado con corticoides intravenosos pero el tiempo total de hospitalización, incluyendo los ingresos posteriores, fue similar en ambos grupos. Así mismo, en el grupo de intervención, la velocidad de sedimentación y la PCR fueron menores. El resto de las variables estudiadas fueron similares en ambos grupos.

**Conclusión:** añadir corticoides intravenosos al tratamiento convencional inicial de la EK con IgIV y AAS, no mejora el pronóstico con respecto a las complicaciones coronarias, no disminuye la incidencia de complicaciones, ni acorta el tiempo de hospitalización.

**Conflicto de intereses:** no existe.

**Fuente de financiación:** becas del Instituto Nacional de la Salud.

\*Nota: el índice z representa unidades de desviación estándar.

### Comentario crítico:

**Justificación:** la EK sigue siendo una enfermedad de etiología desconocida y de diagnóstico clínico. Presenta similitudes con enfermedades infecciosas y vasculíticas y, aunque generalmente es benigna, constituye la principal causa de enfermedad cardíaca adquirida en los niños. Su tratamiento, que intenta disminuir el riesgo de alteraciones en las arterias coronarias, se basa en IgIV a altas dosis y AAS. El tratamiento con corticoides

es controvertido, sin que por el momento haya ningún estudio concluyente<sup>1</sup>. Este ensayo multicéntrico pretende serlo.

**Validez o rigor científico:** el estudio se ha realizado en varios hospitales de Estados Unidos de América y en Canadá, países con tasas de enfermedad similares a la española<sup>2</sup>, aunque con una composición étnica diferente a la nuestra.

Las características basales de los pacientes incluidos en los dos grupos del estudio fueron similares. Si precisaron otras intervenciones terapéuticas además de la intervención estándar y experimental (nuevos ciclos de tratamiento con IgIV), se administraron siguiendo los mismos criterios en ambos grupos. No hubo pérdidas significativas.

Los autores definen su estudio como aleatorizado, doble ciego y con evaluación ciega de la respuesta principal (tamaño de las arterias coronarias en el ecocardiograma). Estas son las características de un buen ensayo clínico. Sin embargo en el artículo no se especifica claramente la forma en que se realizaron estos procedimientos, lo que no permite valorar su idoneidad.

Se presenta un análisis a posteriori del subgrupo de casos que no respondieron al tratamiento inicial, que sugiere un posible efecto de los corticoides. Debemos tomar los resultados de este análisis con cautela, porque para que un análisis de subgrupos sea fiable debe estar definido a priori en el diseño del estudio y debe haberse tenido en cuenta en el cálculo del tamaño y en el método de selección de la muestra.

**Interés o pertinencia clínica:** un metanálisis publicado en *Pediatrics* en el año 2005<sup>3</sup> sugería un efecto beneficioso de los corticoides administrados junto con AAS. Sin embargo, sólo dos de los estudios incluidos eran ensayos clínicos y tenían un número pequeño de pacientes, lo que hace muy probable la existencia de sesgos. Un estudio con población japonesa (con tasas de incidencia siete veces mayores que las occidentales<sup>4</sup>) de 2006 encontró una mejoría significativa en la afectación coronaria y la duración de la enfermedad al añadir metilprednisolona al tratamiento con IgIV y AAS<sup>5</sup>. Las dosis diarias de IgIV y AAS fueron menores que las del estudio que comentamos, lo que hace que no sean comparables. Ni la administración del tratamiento ni la evaluación de los ecocardiogramas se hicieron de forma cegada, hechos que afectan negativamente su validez.

**Aplicabilidad en la práctica clínica:** este estudio concluye que el tratamiento estándar de la EK se sigue basando en las IgIV a altas dosis y AAS, aunque sugiere que en los casos en los que se prevé una mala respuesta a las IgIV, los corticoides podrían tener utilidad. El 67% de los niños diagnosticados de EK durante el periodo de estudio no fueron elegibles, la mayoría de ellos por haber sido diagnosticados más allá del décimo día de fiebre y,

por lo tanto, con peor pronóstico. Esto demuestra que esta enfermedad es un reto diagnóstico para el pediatra, por su relativa rareza y su parecido con enfermedades infecciosas frecuentes.

### **Bibliografía:**

- 1.- Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the committee on rheumatic fever, endocarditis and Kawasaki disease, council on cardiovascular disease in the young, American Heart Association. *Circulation*. 2004;110:2747-71.
- 2.- Martínez M, del Castillo F, Borque C, García MJ, de José MI, Martínez F et al. Incidencia y características clínicas de la enfermedad de Kawasaki. *An Pediatr (Barc)*. 2003;59:323-7.
- 3.- Wooditch AC, Aronoff SC. Effect of initial corticosteroid therapy on coronary artery aneurysm formation in Kawasaki disease: a meta-analysis of 862 children. *Pediatrics*. 2005;116:989-95.
- 4.- Burns JC. The riddle of Kawasaki disease. *N Engl J Med*. 2007;356:659-661.
- 5.- Inoue Y, Okada Y, Shinohara M, Kobayashi T, Kobayashi T, Tomomasa T, et al. A multicenter prospective randomized trial of corticosteroids in primary therapy for Kawasaki disease: clinical course and coronary artery outcome. *J Pediatr*. 2006;149:336-41.