

Corticosteroides en la enfermedad de Kawasaki

México D.F. 8 de mayo, 2006

Muy estimado Dr. Espino Vela:

He leído con interés la carta al editor del Dr. Yamazaki-Nakashimada y cols.¹ en relación al uso de corticoesteroides en la Enfermedad de Kawasaki (EK) y considero necesario aclarar algunos aspectos.

Aunque la EK es una vasculitis y los corticoesteroides son el soporte principal del tratamiento para las vasculitis, en la EK esto es la excepción. La "prohibición" o el rechazo del uso de los corticoesteroides para la EK data del estudio de Kato² en 1979, en la era pre-gammaglobulina intravenosa (GGIV), en el que los pacientes con EK tratados con prednisolona oral, tuvieron un número muy elevado de aneurismas de las coronarias (11/17, 65%). Ninguno de siete pacientes en ese estudio tratado con aspirina y prednisolona desarrolló aneurismas de las coronarias. Aunque éste y otros estudios iniciales condujeron a tener precaución respecto al uso de corticoesteroides en la EK, se trataba de pequeños estudios no aleatorizados; los esteroides fueron usados como "terapia primaria". Informes recientes de los corticoesteroides como "tratamiento de rescate" en pacientes con EK refractaria a la GGIV no han mostrado que los corticoesteroides propicien un incremento de aneurismas coronarios. Sin embargo, deben usarse con cautela, por sus posibles efectos adversos como hipertensión arterial y trombosis.³

Efectivamente desde el punto de vista histórico existen estudios del uso de corticoesteroides como tratamiento inicial para la EK, incluso mucho antes del primer informe de Furusho y cols.

en 1984⁴ sobre la eficacia de la GGIV. Este estudio sobre los de otros investigadores señala que la administración de la GGIV durante la fase aguda de la enfermedad reduce el número de complicaciones de las arterias coronarias.⁵⁻⁷ El informe de Durongpisitkul y cols.⁷ en un metaanálisis del tratamiento con aspirina y gammaglobulina mostró que esta última en dosis única de >1 g/kg tuvo un número bajo de complicaciones coronarias. Por lo tanto, el tratamiento aprobado actualmente para la EK es la administración de GGIV (antes del décimo día de la enfermedad) en una dosis única a 2 g/kg, más ácido acetilsalicílico 80 a 100 mg/kg/día. Este tratamiento reduce la prevalencia de las anomalías coronarias de 20 a 25% a 2 a 4% y de aneurismas gigantes a menos del 1%.

Los esteroides son el tratamiento de elección en todos los tipos de vasculitis en pediatría. Sin embargo, su valor en el tratamiento inicial de la EK no ha sido bien establecido;⁸ hasta el momento existen ensayos individuales que sólo han mostrado menor duración de la fiebre y menos días de hospitalización.⁹ Algunos estudios como el de Nonaka y cols.¹⁰ mencionan el beneficio de los esteroides, (prednisolona) menor duración de la fiebre pero sin diferencia significativa en la frecuencia de aneurismas coronarios.

En 1996 Wright¹¹ comunicó cuatro casos de EK refractarios a dos dosis de GGIV (2 g/kg seguidas por 1 g/kg) quienes mejoraron después de la administración de 1 a 3 pulsos de metilprednisolona sin que hubieran aumentado los daños de las arterias coronarias que existían previamente. En el 2000 Dale¹² publicó un informe sobre siete pacientes con EK quienes permanecían febriles a pesar de haber recibido GGIV y aspirina, por lo que recibieron prednisolona oral (2 mg/kg/día) por dos semanas seguido por una dosis de

reducción hasta la suspensión a las seis semanas. En seis de los siete pacientes cedió la fiebre 72 h después del inicio del corticoesteroide; cinco de ellos, durante las primeras 48 horas; en ninguno progresó la enfermedad coronaria. Un paciente permaneció febril por diez días a pesar del corticoesteroide, con progresión de las anormalidades coronarias. Estos estudios⁹⁻¹² no son de suficiente magnitud para establecer conclusiones válidas.

En el metaanálisis de Wooditch y Aronoff¹³ se halló una reducción en la incidencia de aneurismas coronarios con el uso de corticosteroides como tratamiento inicial en la EK; sin embargo, este estudio merece los siguientes comentarios: Primero, este metaanálisis permitió la combinación de ensayos individuales en los que se utilizaron glucocorticoides con aspirina y gammaglobulina intravenosa. Sin embargo, la capacidad de un metaanálisis de ensayos pequeños para predecir los resultados de grandes ensayos clínicos aleatorizados es discutible. Asimismo, este metaanálisis tiene defectos o imperfecciones: sólo dos estudios fueron prospectivos, aleatorizados, apropiadamente controlados; sólo un estudio incluyó las dosis de gammaglobulina intravenosa actualmente recomendadas; dos estudios usaron dosis menores de GGIV y en los restantes cinco estudios sólo se usó aspirina. Además, las dosis, duración y tipo de esteroides administrados variaron ampliamente en los estudios. Por la razón anterior y como lo señalan varios autores, la utilidad de los corticosteroides en el tratamiento inicial de la EK no está bien establecida en la actualidad.^{3,8,14,15}

Por esta razón, como lo comenta el Dr. Yamazaki-Nakashimada, se está llevando a cabo un estudio multicéntrico aleatorizado, doble ciego (placebo) por la National Heart, Lung, and Blood Institute¹⁴ que proporcionará mayor información sobre la eficacia de estos tratamientos. Entre tanto no se justifican los corticosteroides como tratamiento inicial en todos los pacientes con enfermedad de Kawasaki. Se espera que se

descubran la etiología y la patogenia de esta enfermedad, lo que permitirá un mejor tratamiento y quizás una vacuna preventiva.

Dr. Raymundo Rodríguez Herrera

Departamento de Medicina Interna

Instituto Nacional de Pediatría

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Yamazaki NM, Hernández BV, Espinosa PS, Espinosa RF. Corticosteroides en la enfermedad de Kawasaki. Carta al Editor. *Acta Pediatr Mex* 2006;27(3):
2. Kato H, Sigeyuki K, Takashi Y. Kawasaki disease: Effect of Treatment on Coronary Artery Involvement. *Pediatrics* 1979;63:175-9
3. Freeman AF, Shulman ST. Refractory Kawasaki Disease. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:463-4
4. Furusho K, Kamiya T, Nakano H, Kiyosawa K, Hayashidera T, Tamura T, Hirose O, Manabe Y, Yokoyama T, et al. High-dose intravenous gammaglobulin for Kawasaki disease. *Lancet* 1984;2:1055-8
5. Newburger JW, Takahashi m, Burns JC, Beiser AS, Chung KJ, Duffy CE, Glode MP, Mason WH, Reddy V, Sanders SP, et al. The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. *N Engl J Med* 1986;315:341-7
6. Terai M, Shulman ST. Prevalence of coronary artery abnormalities in Kawasaki disease is highly dependent on gammaglobulin dose but independent of salicylate dose. *J Pediatr* 1997;131:888-93
7. Durongpisitkul K, Gururaj VJ, Park JM, Martin CF. The prevention of coronary artery aneurysm in Kawasaki disease: a meta-analysis on the efficacy of aspirin and immunoglobulin treatment. *Pediatrics* 1995;96:1057-61
8. Shulman ST. Is there a role for corticosteroids in Kawasaki disease? *J Pediatr* 2003;142:601-3
9. Kijima Y, Kamiya T, Suzuki A, Hirose O, Manabe H. A trial procedure to prevent aneurysm formation of the coronary arteries by steroid pulse therapy I Kawasaki disease. *JPN Cir J* 1982;46:1239-42
10. Nonaka Z, Maekawa K, Okabe T, Eto Y, Kubo M. Randomized controlled study of intravenous prednisolone and gammaglobulin treatment in 100 cases with Kawasaki disease. In: Kato H ed. *Kawasaki disease. Proceedings of the 5th International Kawasaki Disease Symposium. Fukuoka, Japan, 22-25 May 1995.* New York, NY. Elsevier Science 1995;pp328-31
11. Wright DA, Newburger JW, Baker A, Sundel RP. Treatment of immune globulin-resistant Kawasaki disease with pulsed doses of corticosteroids. *J Pediatr* 1996;128:146-9.
12. Dale RC, Saleem MA, Daw S, Dillon MJ Treatment of severe complicated Kawasaki disease with oral prednisolone and aspirin. *J Pediatr* 2000;137:723-6.
13. 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;27:989-5.
14. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA y cols. 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
15. Meissner HC, Leung DY. Síndrome de Kawasaki: ¿dónde están las respuestas? *Pediatrics* 2003;112:672-5.