

Corticoterapia en la enfermedad de Kawasaki

Marta Márquez de Prado Yagüe R1 pediatría

Sección: Escolares

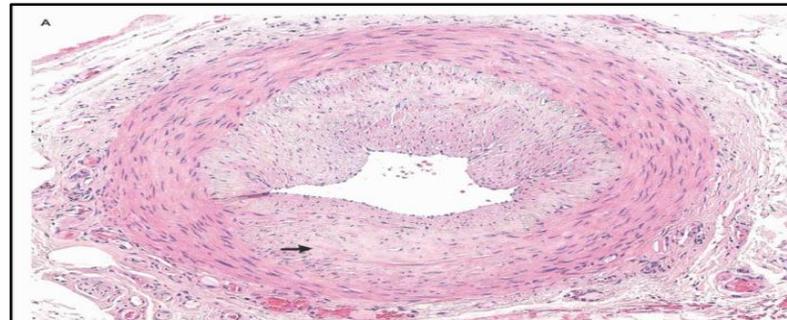
Tutor: Pedro Alcalá Minagorre

Índice

- Introducción
 - Patología
 - Complicaciones
 - Tratamiento actual
- Planteamiento del problema
- Revisión
- Aplicación a la práctica clínica
- Conclusiones

Introducción: patología de la EK

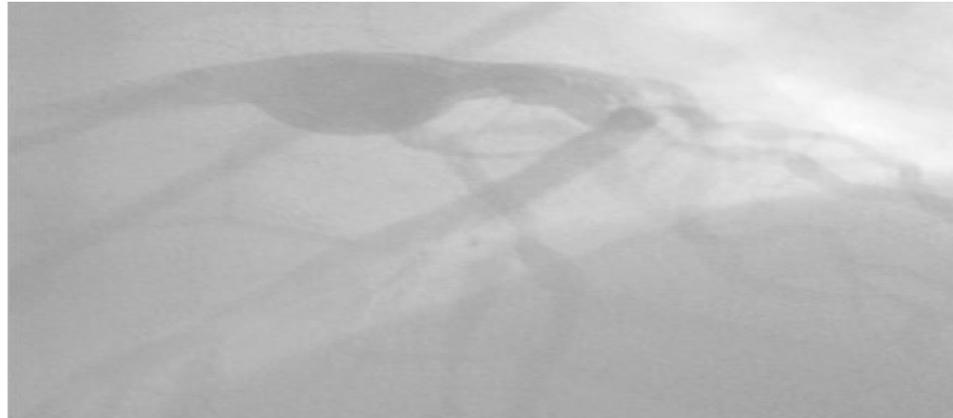
- Enfermedad multisistémica → vasculitis de vasos de pequeño y mediano calibre
- **Fase aguda:** edema en capa media de arterias afectas. Lámina elástica interna íntegra
- **Fase subaguda:** infiltrado de neutrófilos que rápidamente son sustituidos por numerosos mononucleares CD8 e IgA → destrucción de la elástica interna ± proliferación fibroblástica
- Posteriormente la inflamación da paso a fibrosis progresiva que puede causar estenosis



Introducción: complicaciones de la EK

- Principal complicación: alteraciones cardiovasculares → **aneurismas de arterias coronarias:**

- disfunción miocárdica
- enfermedad isquémica
- muerte súbita



Introducción: complicaciones de la EK

Lesiones coronarias

- **Evolución de las lesiones coronarias:**
 - resolución angiográfica en 50-67% tras 1-2 años
 - ruptura de aneurismas coronarios: posible durante primeros meses, pero raro
- **Evolución de pacientes sin lesiones coronarias detectadas:**
 - a pesar de no tener ectasias/aneurismas, durante la fase aguda se produce una vasculitis sistémica → menor flujo de reserva miocárdica, resistencias coronarias aumentadas y disfunción endotelial

Introducción: tratamiento actual de la EK

- El tratamiento actual de la enfermedad de Kawasaki (EK) consiste en administrar IGIV+ AAS
- ✓ **Inmunoglobulina intravenosa:**
 - suprime la actividad de los neutrófilos y regula su infiltración en tejidos endoteliales
 - entre los días 5 y 10 del inicio de la enfermedad (**clase de recomendación I, nivel de evidencia A**)
- ✓ **Ácido acetilsalicílico:**
 - inicialmente por su efecto antiinflamatorio (80-100 mg/kg/día) por vía oral entre los días 5 y 10 del inicio de la enfermedad (**clase de recomendación I, nivel de evidencia A**)
 - misma dosis hasta 72 h afebril
 - desciende a 3-5 mg/kg/día → 6-8 semanas si no hay evidencia de compromiso coronario (**clase de recomendación I, nivel de evidencia C**)
 - si los niños desarrollan aneurismas → mantener antiagregación hasta su resolución (**clase de recomendación I, nivel de evidencia B**)

Planteamiento del problema

Este tratamiento ha reducido las complicaciones coronarias de un 15-25% a un 5%

- Pese a la evidencia sobre la aplicación de este tratamiento, existe un porcentaje de pacientes cuya evolución no es favorable

Entre un 15 y un 20% persiste la fiebre tras 36 horas de inicio del tratamiento

Planteamiento del problema



- **Fracaso terapéutico:** Se considera “fracaso terapéutico” de la IGIV la persistencia de fiebre y reactantes elevados > 36 h después de la infusión
- Aquellos que no responden al tratamiento con IGIV: riesgo aumentado de aneurismas en carótida y aneurismas gigantes

¿Debemos hacer algo más?

Corticoterapia en EK: primeras experiencias

- Los corticosteroides se han utilizado para diversos tipos de vasculitis y se utilizaron en un principio para la EK
- Su mecanismo de acción (suprimir la respuesta inmune y el efecto antiinflamatorio) hace razonable pensar que puedan ser útiles en esta enfermedad
- No obstante, su uso ha sido discutido tradicionalmente por dar resultados contradictorios en algunos estudios

Corticoterapia en EK: primeras experiencias

- En 1979, Kato et al publican en Pediatrics: Kawasaki Disease: Effect of Treatment on Coronary Artery Involvement

2 meses después del diagnóstico, la angiografía demostró aneurismas:

- 20% de los tratados con antibióticos
- **64.7% de los tratados con corticoides**
- 11% de los tratados con AAS



Se retiran los corticoides como terapia para la enfermedad

Sesgos:

- Estudio observacional
- n muy pequeña
- Sesgo de selección

Eur J Pediatr (2012) 171:571–578
DOI 10.1007/s00431-011-1585-4

ORIGINAL PAPER

A meta-analysis on the effect of corticosteroid therapy in Kawasaki disease

**Bo-hui Zhu · Hai-tao Lv · Ling Sun · Jian-min Zhang ·
Lei Cao · Hong-liang Jia · Wen-hua Yan · Yue-ping Shen**

Original article

Effects of steroid pulse therapy on immunoglobulin-resistant Kawasaki disease

T Furukawa, M Kishiro, K Akimoto, S Nagata, T Shimizu, Y Yamashiro

Coronary Artery Complication in Kawasaki Disease and the Importance of Early Intervention

A Systematic Review and Meta-analysis

Shaojie Chen, MD, MM, PhD; Ying Dong, MD, MM, PhD; Marcio Galindo Kiuchi, MD, MS, PhD; Jiazhi Wang, MD; Ruotian Li, MD, PhD; Zhiyu Ling, MD, PhD; Tingquan Zhou, MD, PhD; Zhenglong Wang, MD, PhD; Martin Martinek, MD; Helmut Pürerfellner, MD; Shaowen Liu, MD, PhD; Mitchell W. Krucoff, MD

- Metanálisis y revisión sistemática
- **Objetivo:** evaluar el efecto de la corticoterapia en la enfermedad de Kawasaki
- **Material:** estudios publicados en bases de datos de Medline, Cochrane y Clinicaltrials
- **Medida:** tasa de anomalías coronarias y duración de enfermedad y eventos adversos

Se consideró **arteria coronaria anormal:**

- < 5 años: luz mayor de 3mm
- >5 años: luz mayor de 4 mm

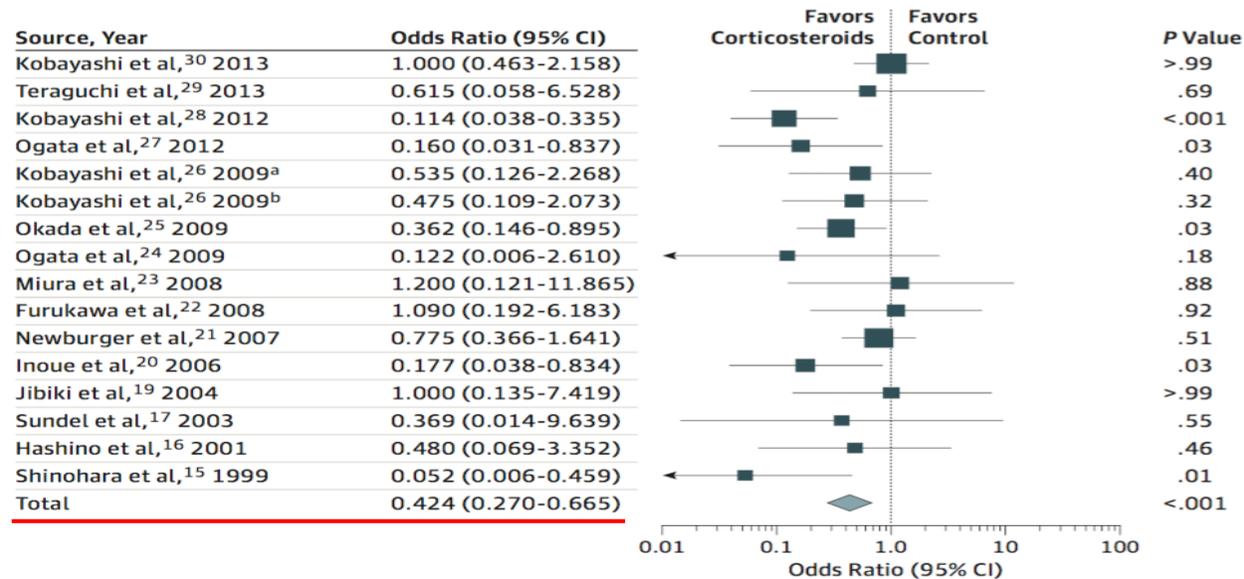
- **Selección de estudios:** aquellos que utilizaban como terapia:

- Corticoterapia + IGIV
- IGIV sola

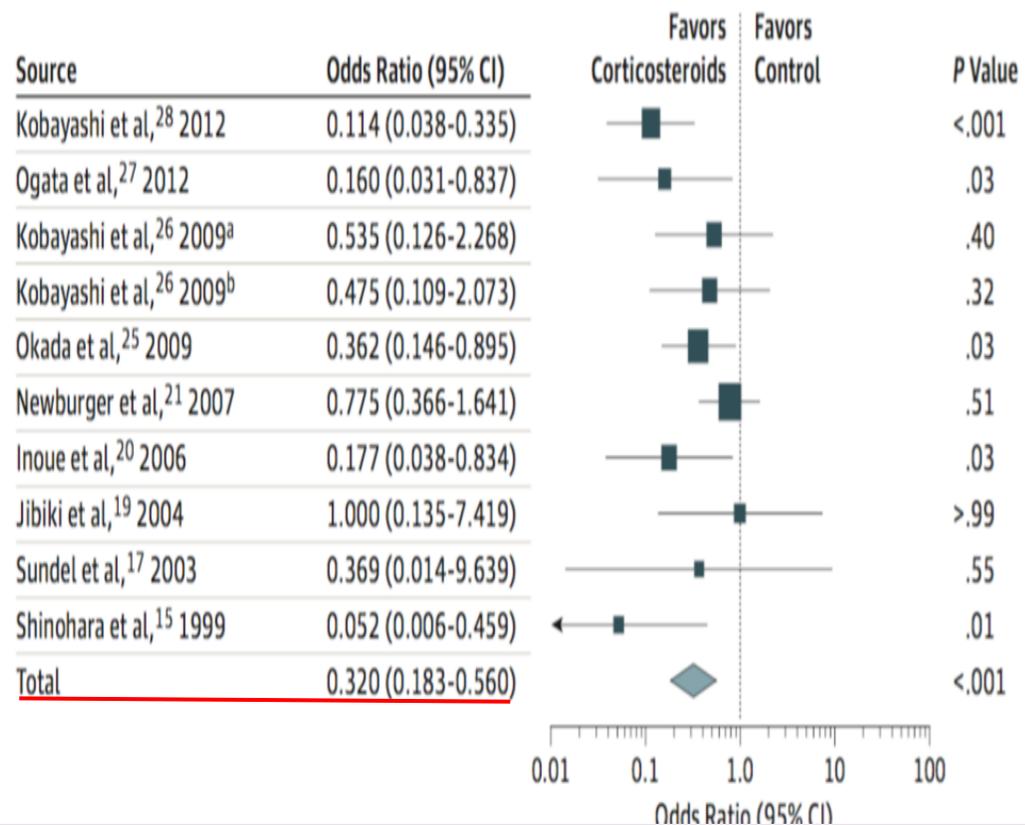
Se incluyeron aquellos que trataban con corticoterapia de forma inicial o como rescate

- **Resultados:** 16 estudios incluidos (10 utilizaron como terapia inicial corticoterapia + IGIV y 6 utilizaron corticoterapia como rescate)

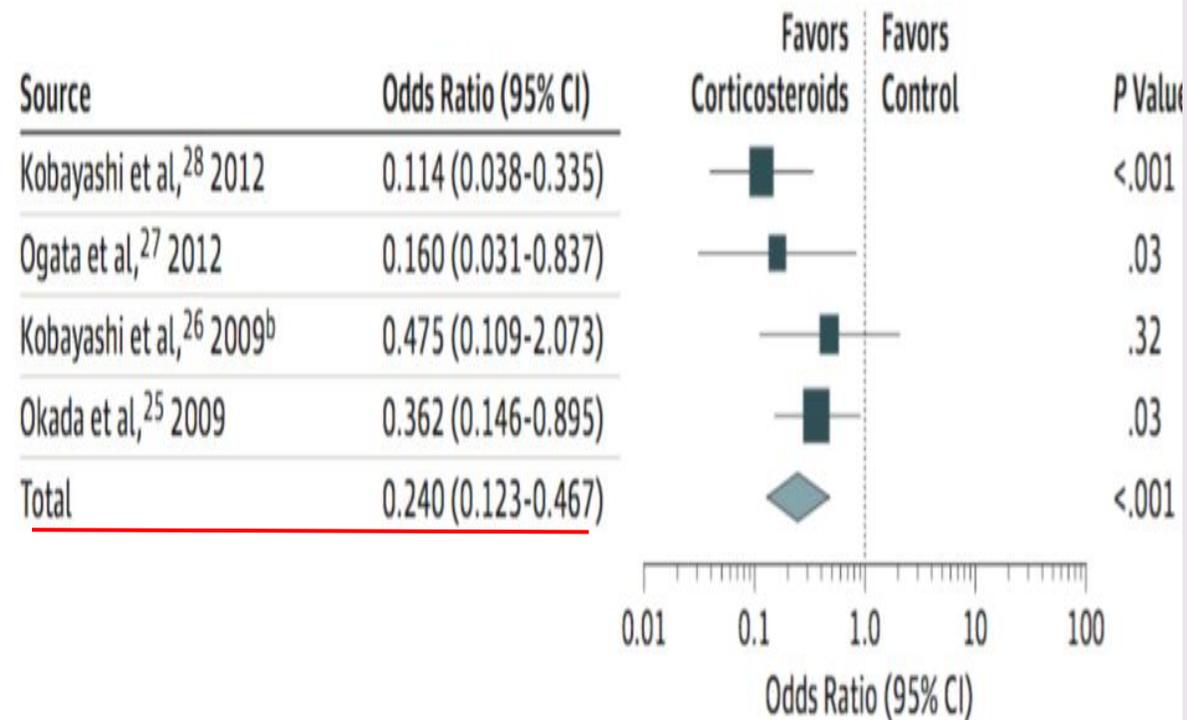
Figure 1. Meta-analysis for Incidence of Coronary Artery Abnormalities Between Corticosteroids Group and Intravenous Immunoglobulin Group



A Corticosteroids plus IVIG as initial therapy vs initial IVIG (mean [SD] duration of illness, 4.7 [1.6] d, n=2363)



C Corticosteroids for patients who were predicted at baseline to have high risk of IVIG resistance



- **Resultados:**

- No diferencias significativas en cuanto a eventos adversos (8% en el grupo de corticosteroides y 7,7% en el grupo de IGIV, OR= 1,3 IC 95%, 0,494-3,48 p= 0,59)

La mayoría de eventos adversos fueron transitorios y no se reportó muerte en ningún caso de los 16 estudios

- Menor duración de fiebre y otros síntomas
- Reducción de marcadores de inflamación
- La adición de corticoides a la terapia con IGIV se asocia con disminución de riesgo de coronariopatía, sobre todo en pacientes de alto riesgo si éstos se administran inicialmente

¿Qué pacientes son considerados como alto riesgo de no respuesta a IGIV?

Koyabashi

AST>100	2
Sodio<133MMOL/L	2
Días de fiebre<4	2
% Neutrófilos >80	2
PCR>10 mg/dl	1
Edad <1año	1
Plaquetas < 300000/mm3	1

Egami

ALT>80	2
Días de fiebre<4	1
PCR>8 mg/dl	1
Edd<6 m	1
Plaquetas<300000/mm3	1

Sano

AST	>200
Bilirrubina total	>0.9 mg/dl
PCR	>7 mg/dl

S= 86%
E=67%

S=78%
E=76%

S=77%
E=86%

Aplicación a la práctica clínica

[Enfermedad de Kawasaki]



[Módulo Hospitalización Pediatría]

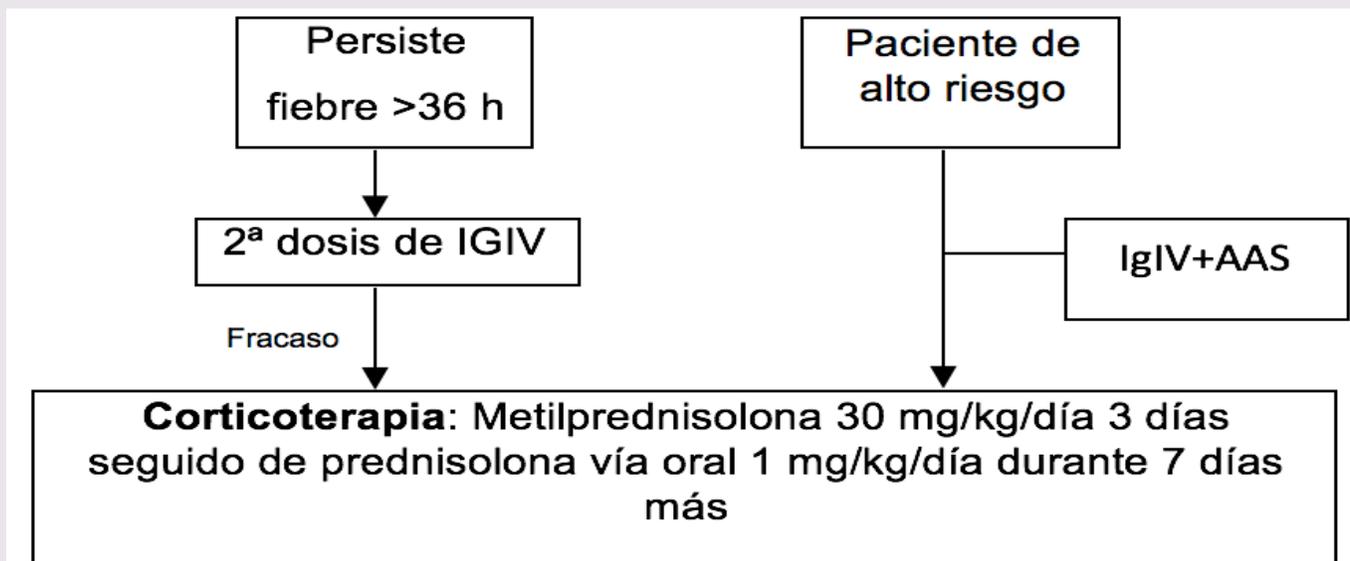
Autores:

**Andrea Bailén Vergara, Macarena Reolid Pérez,
Marta Márquez de Prado y Pedro J Alcalá Minagorre.**

Fecha de elaboración: Enero 2015.
Fecha de consenso e implementación: Abril 2015 .
Fecha prevista de revisión: 2018.
Nivel de aplicación: R2



Aplicación a la práctica clínica: ¿Qué hacemos si no hay respuesta a IGIV?



Paciente de **alto riesgo** de coronariopatía:

- >10 días con el cuadro
- Persistencia de fiebre tras 36h de la infusión
- Coronariopatía al diagnóstico

Otros tratamientos...

- **Infliximab:**

- anticuerpo monoclonal quimérico contra el factor de necrosis tumoral
- se ha observado un aumento del factor de necrosis tumoral en la fase aguda y subaguda de la EK, sobre todo en aquellos pacientes que desarrollan aneurismas coronarios
- escasos los casos publicados sobre el tratamiento de la EK con infliximab
- dosis utilizadas → 5 mg/kg por vía endovenosa, en infusión de 2-3 horas

Otros tratamientos...

- **Ciclofosfamida** intravenosa
- **Ulinastatina** :inhibidor de la tripsina
- **Pentoxifilina** : componente de una metilxantina que inhibe la transcripción del ARN del TNF alfa
- **Abciximab**: inhibidor del receptor IIb/IIIa plaquetario
- **Plasmaféresis**: resultados esperanzadores, pero pocos datos

Tratamiento y seguimiento de lesiones coronarias

La Asociación Americana de Cardiología ha establecido unos niveles de riesgo

Tabla 3. Recomendaciones de tratamiento según el nivel de riesgo

Nivel de riesgo	Tratamiento	Controles y seguimiento	Actividad física
I (sin cambios coronarios)	AAS a dosis bajas hasta la semana 6-8	Control cardiológico cada 5 años	AF normal a partir de la semana 6-8
II (dilatación o ectasia coronaria transitoria, desaparece en 6-8 semanas)	AAS a dosis bajas hasta la semana 6-8	Control cardiológico cada 3-5 años	AF normal a partir de la semana 6-8
III (aneurisma único de 3-6 mm, en ≥ 1 arteria coronaria)	AAS a dosis bajas hasta que el aneurisma regrese. Puede asociarse a clopidogrel	Control cardiológico anual >11 años: prueba de esfuerzo cada 2 años Angiografía si signos de isquemia	<11 años: AF normal a partir de la semana 6-8 >11 años: AF adaptada según la prueba de esfuerzo Deportes de contacto no recomendados si AAS
IV (≥ 1 aneurisma de ≥ 6 mm o múltiples aneurismas en una misma arteria coronaria)	AAS dosis bajas + dicumarínico (INR 2-2,5) o HBPM	Control cardiológico cada 6 meses. Prueba de esfuerzo anual. Angiografía a los 6-12 meses o antes si clínicamente indicada	Deportes de contacto no recomendados AF adaptada a los resultados de la prueba de esfuerzo
V (obstrucción coronaria en la angiografía)	AAS dosis bajas + dicumarínico o HBPM	Control cardiológico cada 6 meses. Prueba de esfuerzo anual Angiografía recomendada para establecer opción terapéutica más correcta	Deportes de contacto no recomendados AF adaptada a los resultados de la prueba de esfuerzo

AAS: ácido acetilsalicílico; **AF:** actividad física; **HBPM:** heparina de bajo peso molecular; **INR:** International Normalised Ratio.

Conclusiones I

- La enfermedad de Kawasaki es una de las principales causas de cardiopatía adquirida en la infancia en países desarrollados
- Desde principios de los años 80 se ha demostrado que el tratamiento con IGIV combinado con AAS reduce estas complicaciones
- Entre un 15% y un 20% no responden a este tratamiento y tienen más riesgo de desarrollar coronariopatía

Conclusiones II

- El mecanismo de acción de los corticoides ha sugerido en numerosas ocasiones que pueda ser beneficioso en el tratamiento de esta enfermedad
- Resultados contradictorios en estudios sobre corticoterapia en la EK
- Estudios recientes muestran resultados favorables para la terapia con corticosteroides en esta enfermedad, especialmente beneficiosos en aquellos pacientes con alto riesgo de adquirir coronariopatía
- Evidencia sobre su buen perfil de seguridad

Bibliografía

- Chen S; Dong Y, Kiuchi MG, Wang J, Li R, Ling Z, et al. Coronary Artery Complication in Kawasaki Disease and the Importance of Early Intervention. A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Pediatrics. 2016; 170: 1156-1163
- Bo-hui Zhu, Hai-tao Lv. A meta-analysis on the effect of corticosteroid therapy in Kawasaki disease. Eur J Pediatr. 2012; 171:571–578
- Furukawa T, Kishiro M, Akimoto K, et al. Effects of steroid pulse therapy on immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. Arch Dis Child. 2008;93:142–146
- Sleeper LA, LuAnn Minich L Evaluation of kawasaki disease risk scoring systems for intravenous immunoglobulin resistance. Pediatr. 2011; 158: 831–835
- Robert Sundel, MD (2017) Refractory Kawasaki disease. UpToDate
- Morel Ayala Z, Greco J. Enfermedad de Kawasaki. Revisión de la literatura. Pediatr. 2014; 41: 223-234
- Bou R. Unidad de Reumatología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona. Enfermedad de Kawasaki. AEPED Protoc Diagn Ter Pediatr. 2014;1:117-129