



INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL

**ESCUELA NACIONAL DE CIENCIAS BIOLÓGICAS
SECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
DEPARTAMENTO DE INMUNOLOGÍA**

**“EFICACIA DEL USO DE CORTICOESTEROIDES SOBRE EL
DESARROLLO DE LESIONES EN ARTERIAS CORONARIAS EN
PACIENTES CON ENFERMEDAD DE KAWASAKI EN FASE
AGUDA”**

T E S I S
**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE DOCTOR EN CIENCIAS
EN INMUNOLOGÍA**

PRESENTA:
M. en C. MARYCARMEN GODÍNEZ VICTORIA

DIRECTORAS DE TESIS:
DRA. LUVIA ENID SÁNCHEZ TORRES
DRA. SARA ELBA ESPINOSA PADILLA



MÉXICO D. F.

2010

El presente trabajo se realizó en el Laboratorio de Inmunología de los Microorganismos de la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del Instituto Politécnico Nacional y en el Instituto Nacional de Pediatría, SSA, bajo la dirección de las doctoras Luvia Enid Sánchez Torres y Sara Elva Espinosa Padilla.

La sustentante fue becada por CONACYT, con número de registro 185454 y el proyecto recibió financiamiento del Instituto Nacional de Pediatría con el número de registro 25/2007 y de la Secretaría de Investigación y Posgrado del IPN con los registros 20080436 y 20090430.

Que Dios me conceda hablar con conocimiento y tener pensamientos dignos de sus dones, porque él es quien guía a la sabiduría y quien dirige a los sabios.

En sus manos estamos nosotros y nuestras palabras, toda prudencia y toda habilidad práctica.

Él me concedió el verdadero conocimiento de los seres, para conocer la estructura del mundo y la actividad de los elementos, el principio, el fin y el medio de los tiempos, la alternancia de los solsticios y la sucesión de las estaciones, los ciclos anuales y la posición de las estrellas, la naturaleza de los animales y los instintos de las fieras, el poder de los espíritus y los pensamientos de los hombres, las variedades de las plantas y las virtudes de las raíces. Llegué a conocer cuanto está oculto y manifiesto, porque la sabiduría, artífice de todo, me lo enseñó (Sabiduría 7:15-21).

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios por darme la vida, la capacidad y la fortaleza para concluir esta etapa de mi vida como estudiante.

De manera general quiero agradecer a todos los doctores del Instituto Nacional de Pediatría por permitirme ser parte del Servicio de Inmunología Clínica. En este Instituto aprendí lo complejo pero también lo maravilloso que es la Inmunología básica aplicada a la clínica.

A todos los profesores del Posgrado de Inmunología de la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas por su excelencia al enseñarnos y por ser un ejemplo a seguir, muy en especial a la Dra. Iris Estrada quien me sorprende a cada momento de todos sus conocimientos y quien es un ejemplo a seguir para cada mujer.

A mis asesores por todas sus observaciones para mejorar cuantiosamente mi trabajo.

A los padres de cada uno de los pacientes que no solo tuvieron que soportar el sufrimiento y la angustia de ver a sus hijos enfermos sino que también aceptaron en favor de la ciencia, participar en este protocolo.

A la Dra. Luvia Enid Sánchez Torres por brindarme toda su confianza y darme la libertad de irme del laboratorio para desarrollarme en el área clínica. También le agradezco todo su apoyo incondicional tanto académico como moral, durante estos 7 años de trabajo en su laboratorio.

A los doctores Francisco Espinosa y Sara Espinosa por darme la oportunidad de estudiar en el Instituto Nacional de Pediatría y por darme la libertad de escribir y desarrollar este proyecto. También por su amistad, cariño y apoyo en todo momento.

A los doctores del Laboratorio de Inmunidad de Mucosas de la Escuela Superior de Medicina, en especial al Dr. Rafael Campos Rodríguez, por su confianza para integrarme a su grupo de trabajo y por su apoyo y respeto para el desarrollo de este proyecto.

A la Dra. Maria Eugenia Castro Mussot por todo su cariño y sus consejos durante mi estancia en la escuela.

Al Dr. Carlos Jiménez por todos los meses de dedicación para el diseño y escritura de este protocolo, por todos sus conocimientos compartidos y por su amistad y cariño.

Al maestro Chiharu Murata con quien he pasado muchísimas horas en el análisis de los resultados lo cual me ha hecho aprender mucho.

Al Dr. Martín Garrido quien participó en la valoración cardiológica de todos los pacientes de este protocolo y por su amistad y cariño.

Al Dr. Marco Antonio Yamazaki, a quién admiro y respeto, le agradezco todos sus conocimientos compartidos y por ser parte intelectual y técnica de este proyecto. También por darme la confianza de aplicar mis conocimientos dentro del laboratorio para el diagnóstico de los pacientes con inmunodeficiencias.

A los Doctores Alonso Gutiérrez, Francisco Rivas, Nidia y Aristóteles por su apoyo, su cariño y su amistad.

A todos los residentes del Instituto Nacional de Pediatría de la Sub-Especialidad en Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica, de las generaciones 2007, 2008 y 2009, que participaron arduamente en el desarrollo de este proyecto.

Al Dr. José Huerta, del INP por permitirme integrarme al grupo de residentes de Alergia y por todo su apoyo moral durante el tiempo que asistí al INP.

A mis compañeros de laboratorio con quien he compartido momentos gratos y no tan gratos, muy en especial a mis amigos Guillermo Ortiz, Esembeckia Torres y Elizabeth Domínguez.

A todos mis amigos y amigas que a pesar de no estar físicamente a su lado seguimos sintiendo el mismo amor, cariño y respeto. Muy en especial a Vero García,

Mariana Sánchez, Judith Espinosa, Jazmín García, Benjamín Velasco, Guillermo Ortiz, Uco Cuenca, Nayeli Salgado, Dieter Yong y Ramón Bello. Gracias por su fidelidad, amor y paciencia.

A Rodrigo Vian quien me ha enseñado una parte maravillosa del amor. Te amo, gracias por estar a mi lado.

De la manera más especial, quiero agradecer a mi mamá, a mis hermanos, a mis sobrinos y mis abuelitos por todo su apoyo, cariño, admiración y confianza para alcanzar una meta más en mi vida.

Dedico esta tesis con todo el amor que puedo sentir a mi mamá a quien amo infinitamente, a mis hermanos, a mis sobrinos, a mis abuelitos y a Rodrigo que ha llegado en la parte final de este proyecto pero con quien deseo compartir muchos proyectos más a lo largo de nuestras vidas.

ÍNDICE

	Página
Abreviaturas	i
Índice de cuadros	iii
Índice de figuras	iv
Resumen	vi
Abstract	vii
Introducción: Enfermedad de Kawasaki	1
Uso de corticoesteroides en la fase aguda de la enfermedad de Kawasaki: Revisión sistemática de la literatura	18
Justificación	24
Hipótesis	26
Objetivos	28
Materiales y métodos	30
Consideraciones éticas	38
Resultados	40
Discusión de resultados	67
Conclusiones	75
Referencias bibliográficas	76

ABREVIATURAS

AAS	Ácido acetilsalicílico (aspirina)
ANCA	Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos
ALT	Alanino transaminasa
AST	Aspartato transaminasa
BCG	Bacilo de Calmette y Guérin (<i>Mycobacterium Bovis</i> cepa BCG)
BH	Biometría hemática
CE	Corticoesteroide
CIC	Complejos inmunes circulantes
ECG	Electrocardiograma
Eco-CG	Ecocardiograma
EK	Enfermedad de Kawasaki
IC _{95%}	Intervalo de confianza al 95%
ICAM-1	Molécula de adhesión inter-celular 1
IFN	Interferón
IL	Interleucina
IL-12p40	Sub-unidad 40 de la interleucina 12
iNOS	Óxido nítrico sintasa inducible
INP	Instituto Nacional de Pediatría
G-CSF	Factor estimulante de colonias de granulocitos
GGIV	Gammaglobulina intravenosa
GGT	Gama glutamil transpeptidasa

LAC	Lesiones en arterias coronarias
LDH	Deshidrogenasa láctica
LFA-1	Anfígeno asociado a la función linfocitaria (Lymphocyte function-associated antigen 1)
MCP-1	Proteína quimioattractante de monolitos
MPIV	Metilprednisolona intravenosa
MPP	Metaloproteinasa de matriz
NF κ B	Factor nuclear <i>kappa</i> B
PCR	Proteína c reactiva
PSGL-1	Ligando de Selectina-P (P-selectin glycoprotein ligand-1)
sIL-2R	Receptor soluble de la interleucina 2
SNC	Sistema nervioso central
TNF	Factor de necrosis tumoral (por sus siglas en inglés <i>Tumor necrosis factor</i>)
VCAM-1	Molécula de adhesión vascular 1
VEGF	Factor de crecimiento de endotelio vascular
VSG	Velocidad de sedimentación globular

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro	Título	Página
1	Incidencia de las manifestaciones clásicas de la enfermedad de Kawasaki	8
2	Hallazgos de laboratorio en pacientes con enfermedad de Kawasaki	12
3	Metodología de la revisión sistemática y análisis de la literatura	19
4	Características generales de pacientes con enfermedad de Kawasaki, según el grupo de tratamiento	40
5	Biometría hemática y reactantes de fase aguda en pacientes con enfermedad de Kawasaki, al momento del diagnóstico según el grupo de tratamiento	42
6	Marcadores bioquímicos en pacientes con enfermedad de Kawasaki, entre ambos grupos de tratamiento	43
7	Niveles de inmunoglobulinas en pacientes con enfermedad de Kawasaki, de acuerdo al grupo de tratamiento	44
8	Características epidemiológicas y clínicas entre los pacientes con diagnóstico de enfermedad de Kawasaki atípica y enfermedad de Kawasaki completa	46
9	Respuesta al tratamiento sobre la evolución clínica de los pacientes con enfermedad de Kawasaki en fase aguda	47
10	Eficacia del uso de corticoesteroides versus aspirina en adición a la GGIV sobre el desarrollo de lesiones en arterias coronarias y la evolución de las mismas en pacientes con enfermedad de Kawasaki	61
11	Efectos adversos presentes en pacientes con EK secundarios al tratamiento	62

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura	Título	Página
1	Fisiopatología de la lesiones vascular en la fase aguda de la enfermedad de Kawasaki.	6
2	Fisiopatología de la lesiones vascular en la fase sub-aguda de la enfermedad de Kawasaki.	7
3	Manifestaciones clásicas de la enfermedad de Kawasaki	9
4	Meta-análisis del efecto de la terapia inicial de corticosteroides en la formación de aneurismas de arterias coronarias en pacientes pediátricos con enfermedad de Kawasaki	22
5	Diagrama de flujo del abordaje protocolario de pacientes con enfermedad de Kawasaki	33
6	Niveles de IgM estandarizados de acuerdo a la edad en pacientes con enfermedad de Kawasaki, al momento del diagnóstico, de acuerdo al grupo de tratamiento	45
7	Respuesta al tratamiento sobre el tiempo de normalización de los niveles séricos de la proteína c reactiva.	49
8	Respuesta al tratamiento sobre el tiempo de normalización de la velocidad de sedimentación globular (VSG)	50
9	Respuesta al tratamiento sobre el tiempo de normalización de los niveles sérica de albúmina	52
10	Respuesta al tratamiento sobre el tiempo de normalización del fibrinógeno	53
11	Tiempo de normalización de los niveles de TNF-alfa, durante la fase aguda de la enfermedad de Kawasaki, según el tratamiento	55
12	Tiempo de normalización de los niveles de IL-1 β , durante la fase aguda de la enfermedad de Kawasaki, según el	56

	tratamiento.	
13	Tiempo de normalización de los niveles de IL-6, durante la fase aguda de la enfermedad de Kawasaki, según el tratamiento	57
14	Tiempo de normalización de los niveles de IL-8, durante la fase aguda de la enfermedad de Kawasaki, según el tratamiento.	58
15	Tiempo de normalización de los niveles de IL-10, durante la fase aguda de la enfermedad de Kawasaki, según el tratamiento.	59
16	Asociación entre los niveles de IgM estandarizada a la edad y el desarrollo de lesiones en arterias coronarias	64
17	Estudio de interacción entre los niveles de IgM estandarizados con base a la edad, la probabilidad de desarrollar LAC y el grupo de tratamiento	66

RESUMEN

La enfermedad de Kawasaki (EK) es considerada una enfermedad rara de etiología desconocida que afecta principalmente a niños menores de 5 años. Se trata de una vasculitis sistémica de vasos sanguíneos de mediano calibre con afección predominante de las arterias coronarias dando como consecuencia la formación de lesiones como dilatación, ectasia o aneurismas, lo cual favorece el desarrollo de una trombosis coronaria, infarto al miocardio y muerte súbita por el infarto o por la ruptura de los aneurismas.

En diferentes ensayos clínicos se ha demostrado la eficacia del uso de corticoesteroides (CE) sobre algunos parámetros clínicos y de laboratorio cuando se administra concomitantemente con la gammaglobulina intravenosa (GGIV), durante la fase aguda de la enfermedad. Sin embargo no se ha logrado demostrar su eficacia sobre el desarrollo de lesiones en las arterias coronarias.

En este trabajo se desarrolló un ensayo clínico aleatorizado, doble-ciego donde se demostró que la administración de GGIV más CE, disminuyen hasta el 50% la probabilidad de desarrollar lesiones en arterias coronarias en pacientes con niveles elevados de IgM en suero, durante la fase aguda de la enfermedad.

ABSTRACT

Kawasaki disease (KD) is an acute febrile vasculitis of unknown etiology that occurs predominantly in infants and young children. Although acute signs and symptoms of this disease are self-limiting, coronary artery damage is develop in □15% to 25% of untreated children and is the most important complication after KD. Coronary artery lesions (CALs) involve a continuous spectrum ranging from dilatation to multiple giant aneurysms which might lead to myocardial infarction, sudden cardiac death, or ischemic heart diseases.

The efficacy of the use corticosteroids in addition to IVIG as an initial treatment in the acute phase of the disease has been demonstrated regarding symptoms and laboratory parameters so far there is not enough evidence in relation to CALs. In severe cases where a strong treatment is required it is necessary to find immunological or inflammatory markers for determining in which patients the addition of corticosteroids to IVIG as initial treatment during the acute phase of KD is recommended.

The study design consisted of a prospective, randomized, double-blind trial. The results suggest that the level of the IgM antibody is a good criterium to determine the advisability of administering corticosteroids in addition to IVGG as an initial treatment during the acute phase of KD, with the aim of decreasing the risk of developing coronary artery lesions.

INTRODUCCIÓN

Enfermedad de Kawasaki

La enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis aguda, febril y multisistémica que afecta principalmente a niños menores de 5 años de edad. En la edad pediátrica constituye la segunda enfermedad vascular más frecuente en países desarrollados.¹ Su naturaleza es autolimitada, aunque aproximadamente 25% de los pacientes que no reciben tratamiento presentan cambios coronarios, como ectasia o aneurismas, con una mortalidad de 1-4% como resultado de la ruptura de los vasos sanguíneos afectados o por infarto al miocardio.^{2,3}

Kawasaki describió la enfermedad en 1967, año en el cual reportó 50 pacientes y la denominó síndrome linfonodomucocutáneo.⁴ Landing y Larson reconocieron la gran similitud de esta entidad con la poliartetitis nodosa infantil, encontrando que los hallazgos histopatológicos de estas dos enfermedades eran indistinguibles entre sí.⁵

Su etiología continúa siendo tema de debate y aun continúa siendo desconocida. Sin embargo, con base en sus características clínicas y epidemiológicas se ha pensado en un agente etiológico infeccioso de tipo bacteriano o viral,^{6,7,8,9} o a la presencia de superantígenos derivados de estreptococos o estafilococos.^{10,11,12,13,14}

Desde 1984, se ha utilizado el tratamiento basado en gammaglobulina intravenosa (GGIV) y aspirina para una rápida resolución de la inflamación, así como para reducir la frecuencia y la severidad de las anomalías coronarias.¹⁵

Aspectos epidemiológicos

La EK es una enfermedad de la población pediátrica que se presenta desde la etapa neonatal hasta la adolescencia,¹⁶ con pico de aparición entre los 18 y 24 meses, el 50% de los casos son menores de 2 años y 80% menores de 5 años de edad.¹⁷ Aunque la enfermedad es poco frecuente en neonatos y adolescentes, cuando se presenta en esta población la severidad de la enfermedad es más grave y lleva un curso más rápido. La relación de afección hombre:mujer es de 1.4 a 1.^{17,18}

La distribución de la enfermedad es mundial y afecta a todas las etnias, aunque la mayor incidencia se reporta en personas asiáticas o con ascendencia asiática. La incidencia de la enfermedad es variable según diferentes países. En Japón es de 108 casos por 100,000 niños menores de 5 años,¹⁹ siendo el país de mayor incidencia a nivel mundial. En Estados Unidos es de 10 casos por 100,000 niños menores de 5 años de origen no asiático y de 44 casos en los de origen asiático.²⁰ En países desarrollados la enfermedad de Kawasaki se considera como la primera causa de cardiopatía adquirida en la población pediátrica.²¹

Fases clínicas de la enfermedad

El curso de la EK puede ser dividido en tres fases clínicas: aguda, sub-aguda y de convalecencia.^{20,22,23,24}

La **fase aguda** comprende desde el primer día de la fiebre hasta que esta se normaliza (1-2 semanas). En esta fase, los pacientes pueden presentar inflamación de varios órganos como miocardio, pericardio, vasos sanguíneos, meninges, pulmón, tejido linfático e hígado. Durante esta fase hay una marcada elevación de citocinas, proteínas de fase aguda como la proteína C reactiva (PCR) y de la velocidad de sedimentación globular (VSG).

La **fase subaguda** inicia una vez que la temperatura y la PCR se han normalizado y termina cuando las manifestaciones clínicas han remitido. En esta etapa el proceso inflamatorio a nivel vascular ya ha alcanzado la capa muscular y se caracteriza por una agregación plaquetaria muy importante a nivel del endotelio.

La **fase de convalecencia** termina cuando la VSG se ha normalizado (6-8 semanas). Durante esta etapa se puede desarrollar estenosis en el sitio de inflamación vascular por cambios de remodelación y/u oclusión arterial ocasionada por la agregación plaquetaria que puede ocasionar angina de pecho, infarto al miocardio o muerte súbita por ruptura de los aneurismas.

Fisiopatología

La vasculitis en esta patología involucra fundamentalmente a las arterias de mediano calibre, aunque también están afectadas pequeñas y grandes arterias, capilares y venas. La afectación de las arterias coronarias es la más frecuente, siendo la más importante ya que puede poner en riesgo la vida del paciente. Sin embargo, también pueden afectarse otras arterias de gran y mediano tamaño con debilitamiento de la pared y formación de aneurismas y estenosis. Las más comúnmente afectadas son las arterias renales, ilíacas, ováricas, mesentéricas, pancreáticas, hepáticas, esplénicas y axilares.²⁵

Debido a que no se conoce el agente etiológico, no se han podido describir completamente los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad. Sin embargo, con base en los hallazgos encontrados en este tipo de pacientes se ha propuesto el siguiente modelo biomolecular para explicar el daño vascular.²⁶

Ante la presencia de un antígeno extraño, se activa el sistema inmune dando origen a una elevada secreción de citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral *alfa* (TNF α), interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6), interferón *gamma* (IFN γ) y el receptor soluble de interleucina 2 (sIL-2R). Las células mononucleares circulantes y las plaquetas interactúan con las células endoteliales que expresan en su superficie moléculas de adhesión como la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1, por sus siglas en inglés *Inter-Cellular Adhesion Molecule 1*), molécula de adhesión vascular (VCAM-1, por sus siglas en inglés *vascular cell adhesion*

molecule-1), selectina-E y selectina-P (inducidas por las citocinas), permitiendo la marginación de monocitos activados, plaquetas y neutrófilos. Las células endoteliales activadas secretan la proteína quimioattractante de monocitos (MCP-1, por sus siglas en inglés *monocyte chemoattractant protein-1*) que causa mayor atracción de monocitos/macrófagos; y expresan el factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGF, por sus siglas en inglés *vascular endothelial growth factor*) lo cual incrementa la permeabilidad de los vasos sanguíneos. Durante la fase inicial o aguda, el proceso inflamatorio se localiza únicamente en el endotelio (Figura 1). Sin embargo, si esta respuesta inflamatoria persiste (fase sub-aguda), las plaquetas se adhieren a los elementos de la pared vascular, las células inflamatorias cruzan el endotelio, se acumulan en la íntima, y secretan mayor cantidad de moléculas proinflamatorias incluyendo interleucinas (IL-6, IL-8), TNF- α y metaloproteinasas de matriz (MMPs, por sus siglas en inglés *matrix metalloproteinases*). Los neutrófilos liberan gránulos de elastasa y los macrófagos activados secretan la enzima óxido nítrico sintasa en su forma inducible (iNOS, por sus siglas en inglés *nitric oxide synthases*) que en conjunto dañan la lámina elástica interna y contribuyen a la destrucción de matriz extracelular. También se observa un infiltrado de células plasmáticas secretoras de IgA oligoclonales en la capa media, lo que favorece el daño vascular. La destrucción de la pared vascular lleva a la formación de ectasias o aneurismas y/o estenosis arterial causada por remodelación del vaso sanguíneo inflamado (Figura 2).

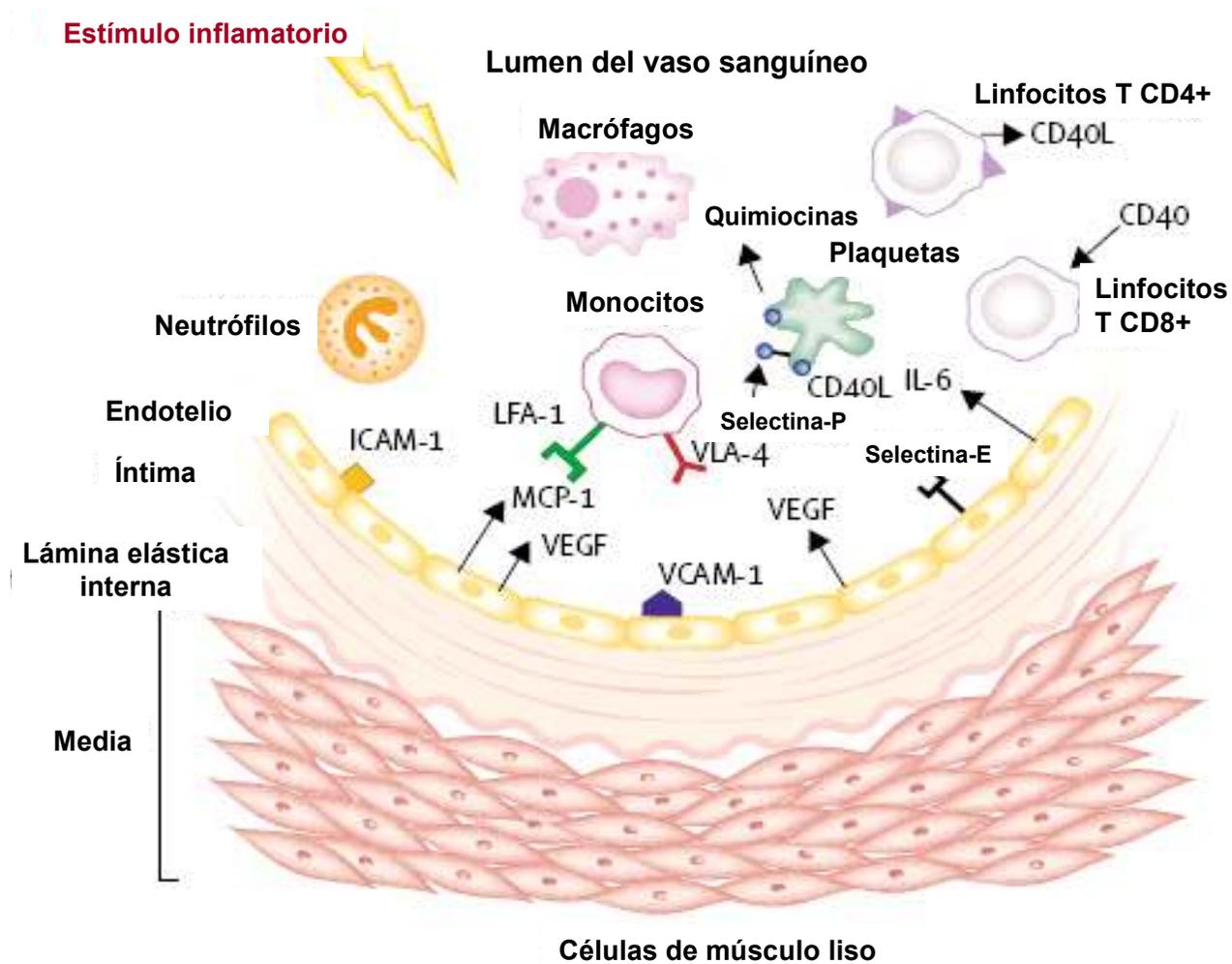


Figura 1. Fisiopatología de la lesiones vascular en la fase aguda de la enfermedad de Kawasaki. En esta figura se ilustran las moléculas y las células que participan en el proceso inflamatorio durante esta etapa. Tomado y traducido de Burns et al, 2004..²⁶

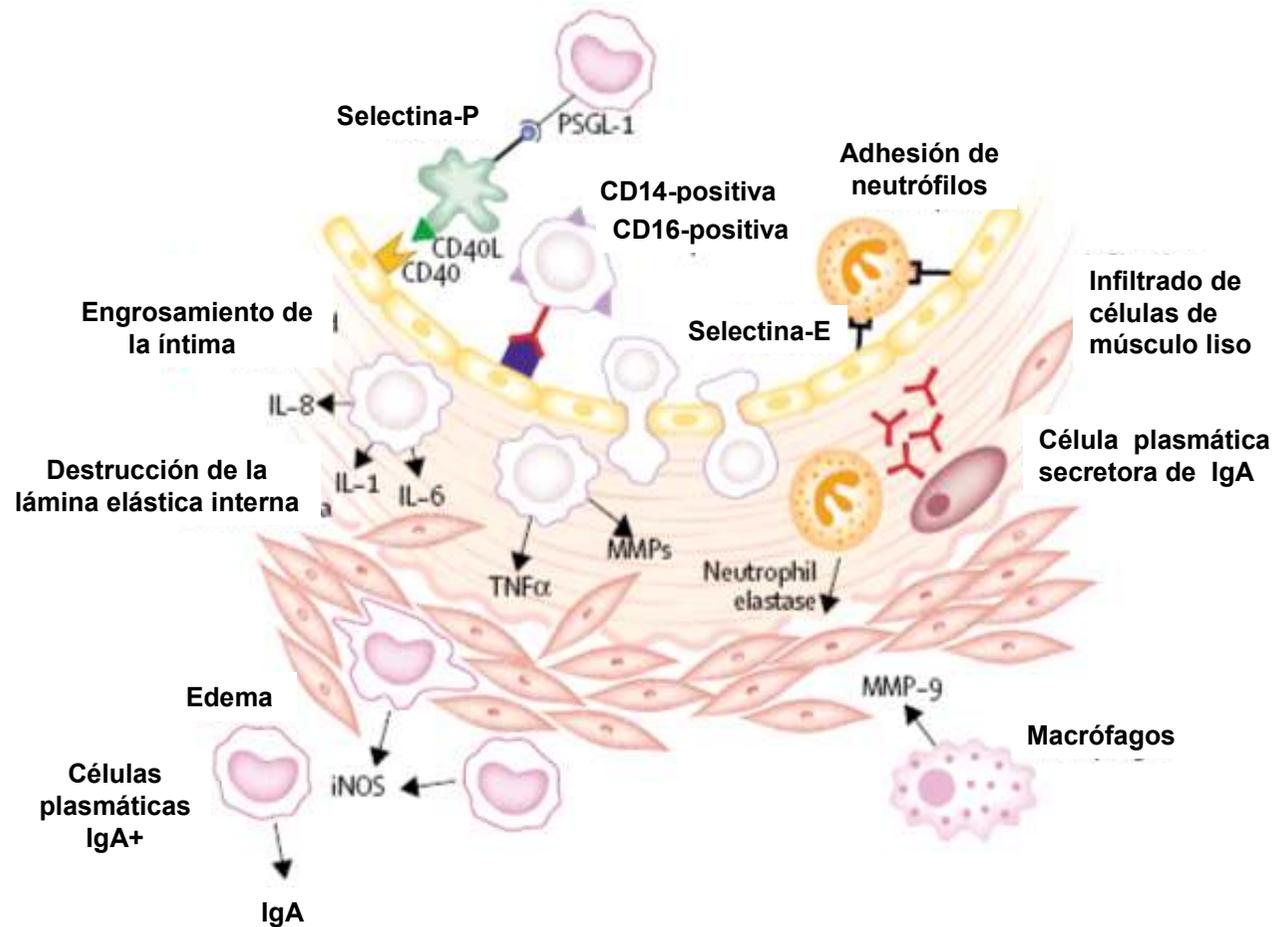


Figura 2. Fisiopatología de la lesiones vascular en la fase sub-aguda de la enfermedad de Kawasaki. Nótese el infiltrado celular y la destrucción de la pared del vaso sanguíneo. Tomado y traducido de Burns et al, 2004.²⁶

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones de la enfermedad se pueden clasificar en clásicas, no clásicas y cardíacas. Las primeras son las manifestaciones clínicas observadas con mayor frecuencia y son consideradas como criterios para establecer el diagnóstico de la enfermedad (Figura 3).²⁷ En el Cuadro 1 se muestran las diferentes manifestaciones clásicas y su incidencia.²⁸

Cuadro 1. Incidencia de las manifestaciones clásicas de la enfermedad de Kawasaki.²⁸

○ Fiebre de 39 a 40 °C, de más de 5 días de duración	100%
○ Conjuntivitis bilateral no purulenta	94 %
○ Exantema	92 %
○ Cambios en labios y boca	
▪ Labios rojos, secos, fisurados	70%
▪ Lengua en fresa	71%
▪ Eritema de boca y faringe	70%
○ Cambios en las extremidades	
▪ Eritema de palmas y plantas	80%
▪ Edema de manos y pies	67%
▪ Descamación de manos y pies	29%
○ Adenopatía cervical mayor 1.5 cm, unilateral, única, dolorosa, no supurada	42%

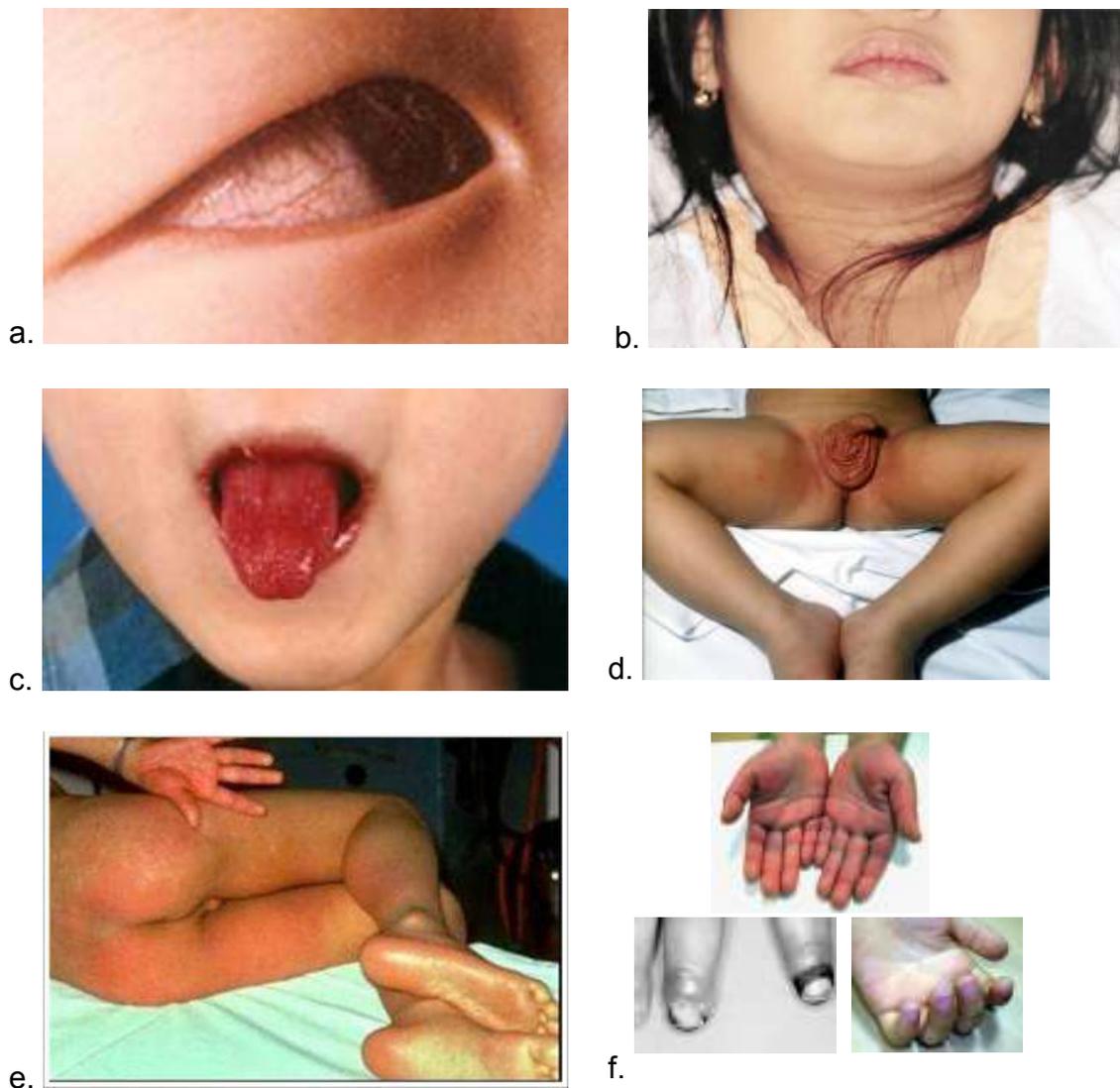


Figura 3. Manifestaciones clásicas de la enfermedad de Kawasaki. a. Conjuntivitis no exudativa; b, linfadenopatía cervical unilateral no dolorosa; c. labios rojos figurados y lengua “en fresa”, d: eczema en el área del pañal; e. eritema y edema en palmas y plantas, y exantema generalizado; f. eritema palmar, necrosis distal en dedos causada por una vasculitis severa (manifestación no clásica e infrecuente) y descamación periungueal.

La etapa aguda se caracteriza por fiebre, inyección conjuntival, eritema de la mucosa oral, eritema y edema en manos y pies, exantema y linfadenopatía cervical. Puede presentarse arteritis coronaria en esta etapa, pero los aneurismas generalmente no se visualizan en el ecocardiograma. Otras manifestaciones observadas durante esta fase son: irritabilidad, eritema e induración en el sitio de inoculación de la vacuna BCG,²⁹ artralgia, artritis, distensión de vesícula biliar, diarrea, neumonitis, miocarditis, endocarditis, pericarditis, valvulitis, otitis media, ureteritis con piuria estéril, manifestaciones del SNC³⁰ (meningitis aséptica, convulsiones, alteraciones del estado de conciencia, hemiplejía, parálisis facial, ataxia, sordera neurosensorial, infarto cerebral y derrame subdural) y, manifestaciones cutáneas^{31,32} (*Psoriasis guttata*, erupciones verrugosas e hiperqueratósicas, con eliminación de moldes cutáneos de los dedos).

Durante la etapa subaguda, la fiebre, el exantema y la linfadenopatía desaparecen, la inyección conjuntival puede persistir. Se caracteriza por descamación periungueal de manos y pies, además de la presencia de trombocitosis. Los aneurismas coronarios aparecen durante esta etapa, y el riesgo de muerte súbita es mayor. Aunque no son exclusivos de la EK, en la fase subaguda pueden aparecer surcos transversales en las uñas (líneas de Beau).

Las manifestaciones cardíacas más frecuentes en los pacientes con EK son las lesiones en las arterias coronarias. Las lesiones descritas en las arterias de estos pacientes son ectasia, aneurismas y trombosis. Los aneurismas coronarios se presentan en el 15-25% de todos los pacientes no tratados pero este riesgo

disminuye hasta 4% en los pacientes tratados con GGIV. El infarto al miocardio es otra complicación presente frecuentemente en los pacientes con AC.

El índice de Harada³³ y Yanagawa³⁴ se utiliza para predecir las lesiones de arterias coronarias (LAC). El riesgo de desarrollar estas lesiones es elevado si se presenta al menos cuatro de los siguientes siete criterios: 1) leucocitosis mayor a 12000 elementos/mm³, 2) recuento plaquetario menor de 35×10^4 elementos/mm³, 3) PCR elevada >3, 4) hematocrito menor a 35%, 5) albúmina < 3,5 g/dL, 6) edad entre 12 meses y 5 años; 7) sexo masculino.

Otros factores de riesgo de desarrollar lesiones de arterias coronarias son el inicio del tratamiento con GGIV después del día 8 de la enfermedad y la recurrencia de la enfermedad.^{35,36}

La miocarditis es la manifestación cardíaca más frecuente en la fase aguda de la EK de compromiso no coronario, presentándose en hasta el 50% de los pacientes. Se manifiesta por taquicardia la cual no está relacionada con el grado de fiebre. Puede acompañarse de arritmias cardíacas. Los cambios electrocardiográficos que pueden evidenciar miocarditis son: prolongación del espacio PR, alteraciones en el segmento ST y onda T, y disminución de voltaje de la onda R. La pericarditis con derrame pericárdico está presente en el 25% de los casos en la fase aguda. Puede presentarse compromiso valvular, evidenciado por valvulitis, sobre todo insuficiencia mitral.

Exámenes de laboratorio y gabinete

Hasta el momento no existe alguna prueba que confirme el diagnóstico de la EK, sin embargo los parámetros de laboratorio citados en el Cuadro 2, pueden apoyar el diagnóstico.

Cuadro 2. Hallazgos de laboratorio en pacientes con enfermedad de Kawasaki³⁷

Fase aguda	Leucocitosis con neutrofilia Eosinofilia (en 1/3 de los pacientes) Plaquetopenia asociada con mayor incidencia de lesiones coronarias e infarto de miocardio Anemia normocítica-normocrómica asociada a LAC Elevación de la PCR y de la VSG Disminución de IgG, Hipoalbuminemia (vinculada a mal pronóstico)
Fase subaguda	Trombocitosis (hasta de 10^6 células/dL) Aumento de IgG, IgM, IgA e IgE
Fase Crónica	VSG normal

Diagnóstico

El diagnóstico de la EK es básicamente clínico y se establece con la presencia de fiebre de más de cinco días de duración más la presencia de cuatro criterios clásicos o principales y sin otra causa que explique la enfermedad (Cuadro 1).

De acuerdo a las recomendaciones actuales de la Asociación Americana de Cardiología (American Heart Association, AHA)³⁸ y el Ministerio de Salud Japonés, el diagnóstico se puede dividir en enfermedad de Kawasaki completa o típica y Kawasaki incompleta o atípica.

EK típica o completa

El diagnóstico se hace cuando se cumplen cuatro de los cinco criterios clásicos de la enfermedad en presencia de fiebre >38.0 °C, de más de 5 días de duración o cuando se presentan cuatro criterios clásicos, incluyendo la fiebre pero se demuestra ecocardiográficamente alguna alteración coronaria. Un importante número de casos no reúnen las características clásicas y cerca de un 40% de los pacientes que desarrollan alteraciones coronarias tienen presentaciones atípicas de la enfermedad.

EK atípica o incompleta

El diagnóstico se hace si solo se demuestran cuatro criterios clásicos incluyendo la fiebre. Se estima que al menos 10% de los casos de EK son incompletos³⁹. Estos casos son más frecuentes en edades tempranas, sobre todo lactantes, en donde la probabilidad de desarrollar aneurismas coronarios es mayor, probablemente por demoras en el diagnóstico^{40,41}.

Tratamiento

El tratamiento depende de la fase en la que se encuentre el paciente. Durante la fase aguda el tratamiento está encaminado a disminuir la inflamación de la pared de las arterias coronarias. Durante la fase sub-aguda y de convalecencia el objetivo del tratamiento es prevenir las complicaciones de las lesiones en las arterias coronarias.

Tratamiento en fase aguda

El tratamiento recomendado por las guías internacionales en la fase aguda es el uso de gammaglobulina intravenosa (GGIV) a dosis de 2 g/Kg de peso en una sola infusión y aspirina a dosis antiinflamatoria (80 mg/Kg de peso al día dividido en 4 dosis). La administración de GGIV reduce la incidencia de aneurismas coronarios de 20% a menos de 4% y produce una rápida remisión de la fiebre y los síntomas asociados con rápida normalización de los valores de proteínas de fase aguda, y además mejora la función miocárdica.³⁸

El tratamiento puede ser iniciado, siempre y cuando sea posible, dentro de los 10 primeros días de iniciada la fiebre. En los pacientes en los que se demoró el tratamiento más allá del décimo día de la enfermedad, está indicado el tratamiento con GGIV solo si persisten febriles o presentan signos de actividad de la enfermedad, incluyendo elevación de los niveles de PCR y VSG, ya que hay mayor posibilidad de desarrollar aneurismas coronarios. Si el paciente se presenta con más de 10 días de evolución, con varios días de apirexia y descamación, no está indicada la administración de GGIV, ya que no hay datos que sugieran la eficacia en esta

situación y la GGIV no previene la enfermedad coronaria después de la fase aguda de la enfermedad cuando la respuesta inflamatoria ha disminuido.

Tratamiento en la fase sub-aguda y de convalecencia

El manejo agudo de pacientes con LAC depende de la extensión y la severidad de la lesión, y las decisiones son usualmente tomadas por los cardiólogos pediatras. En pacientes con enfermedad moderada (p. ej. dilatación o aneurismas pequeños o estables) es suficiente la administración de aspirina.

En pacientes con aneurismas coronarios grandes, la aspirina puede ser administrada en conjunto con otros fármacos antiagregantes y antitrombóticos como dipiridamol, heparina, warfarina o clopidogrel para prevenir la trombosis y el infarto al miocardio.

Falla al tratamiento inicial

La falla al tratamiento inicial se define como la persistencia o recrudescencia de fiebre por más de 36 h después de la administración de la GGIV. Alrededor del 10% al 15% de los pacientes con EK no responden al tratamiento con GGIV y aspirina.

Los factores de riesgo asociados a la falla al tratamiento, son: Hb <10 g/dL, neutrofilia >75%, bandemia, hipoalbuminemia, plaquetopenia, aumento de enzimas hepáticas (principalmente LDH >590 UI/L), valores elevados de la PCR y VSG, persistencia de leucocitosis y la presencia de factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF).

La guía americana recomienda una segunda dosis de GGIV a 1g/Kg en pacientes con fiebre por más de 36 h después de haber completado la infusión de GGIV inicial en la ausencia de otras explicaciones aparentes; lo que lleva a un aumento significativo del costo del tratamiento.

Los corticoesteroides han sido investigados como una alternativa a la segunda dosis de GGIV, pero debido a los resultados controversiales en su efecto sobre las LAC, la mayoría de los expertos recomiendan usarlos a menos que la fiebre persista después del segundo bolo de GGIV. En algunos centros hospitalarios utilizan metilprednisolona a dosis de 30 mg/kg/día durante tres días.^{42,43,44,45,46,47,48} En casos seleccionados de pacientes que no responden a estos regímenes terapéuticos, se han utilizado inmunosupresores como la ciclofosfamida, el infliximab⁴⁹ u otros fármacos inmunosupresores como la ciclosporina⁵⁰.

Pronóstico

Las LAC que se observan en la EK son dilatación, aneurismas y estenosis. Aproximadamente el 15-25% de los niños no tratados desarrollan anomalías coronarias, incluyendo dilatación difusa y formación de aneurismas. Este riesgo disminuye a menos del 5% en niños tratados oportuna y adecuadamente con GGIV+AAS.⁵¹ La dilatación coronaria puede detectarse a partir de los 7-10 días de iniciada la enfermedad, pero es entre la tercera y cuarta semana en donde se produce el pico de mayor incidencia.⁵² Alrededor del 50% de los casos presentan

regresión de las LAC dentro del primer o segundo año posteriores al inicio de la enfermedad; 25% presentan disminución del tamaño de aneurismas, con o sin estenosis coronaria; el 15% retroceso de aneurismas pero con estenosis coronaria y 10% finas irregularidades de los vasos coronarios pero sin estenosis.

En seguimientos a largo plazo, se estima que 40% de los pacientes con aneurismas persistentes y estenosis coronaria desarrollan infarto de miocardio⁵³. El porcentaje de niños con EK que desarrollarán aneurismas gigantes es variable, reportándose valores de entre 1 a 4%, con una mortalidad elevada en el primer año de establecida la enfermedad⁴¹.

La mortalidad es mayor en los varones y en los menores de un año de vida. El pico de mortalidad ocurre entre los 14 a 45 días después de instalada la fiebre, momento en que la vasculitis coronaria está bien establecida y se acompaña de plaquetosis e hipercoagulabilidad. Las muertes secundarias a infarto al miocardio pueden ocurrir algunos años más tarde en niños con aneurismas coronarios y estenosis.

Uso de corticoesteroides en la fase aguda de la enfermedad de Kawasaki: Revisión sistemática de la literatura

Los corticoesteroides son fármacos con actividad antiinflamatoria potente. Estos medicamentos atraviesan libremente la membrana plasmática, se unen a un receptor citoplasmático formando un complejo el cual es transportado al núcleo donde se une al DNA para su activación o modulación de su transcripción. Una de las múltiples propiedades de este grupo de fármacos, es la inhibición de la secreción de citocinas por efecto directo sobre el factor de transcripción NFκB. Esta propiedad es una de las principales causas por las que varios grupos de investigación han puesto gran interés en probar si estos fármacos disminuyen la prevalencia de lesiones en arterias coronarias en pacientes con enfermedad de Kawasaki, ya que estas lesiones están asociadas con niveles elevados de citocinas en sangre y la persistencia de su elevación. Sin embargo una de las limitantes para su uso como tratamiento en la fase aguda de la EK, son algunos estudios retrospectivos donde se reportó que el uso de estos fármacos aumenta el riesgo de desarrollar las lesiones.⁵⁴ Dada la falta de información científica con fuerte poder metodológico, las guías americana y japonesa han propuesto utilizar estos fármacos solo en aquellos pacientes que no respondan a un segundo pulso de GGIV (falla al tratamiento inicial).

En este proyecto nos dimos a la tarea de realizar una búsqueda y análisis de la literatura siguiendo los lineamientos de la metodología para una revisión sistemática. También se incluyó una búsqueda sobre los niveles de citocinas (Cuadro 3).

Cuadro 3. Metodología de la revisión sistemática y análisis de la literatura

Palabras clave utilizadas: Síndrome de Kawasaki, Enfermedad de Kawasaki, síndrome mucocutáneo, citocinas, interleucinas, corticoesteroides, esteroides, glucocorticoides y tratamiento fase inicial, fase aguda.

Bases de datos consultadas: Pubmed, Imbiomed, Artemisa, Embase, Medigraphic, Biblioteca Cochrane y NORD.

Periodo de la búsqueda: Sin límites.

Criterios de inclusión para la búsqueda: Revistas, todas; unidad de análisis, humanos; género, masculino y femenino; idiomas, inglés y español; tipo de artículos: pruebas clínicas, guías prácticas, aleatorizados controlados, revisiones, pruebas clínicas controladas, pruebas clínicas fase I, II, III y IV; edades, desde el nacimiento hasta la adolescencia.

Criterios de exclusión para la búsqueda: Para el análisis de citocinas se eliminaron los modelos animales, estudios genéticos, otros idiomas diferentes al inglés o el español, ensayos *in vitro* y casos-reporte. Para el análisis de corticoesteroides se eliminaron los diseños de estudio casos-reporte y estudios *in vitro*.

Diseños de estudio: Se aceptaron todos los diseños de estudios epidemiológicos y experimentales.

Síntesis de la literatura:

1) Revisión de tratamiento con CE: Autores, año de publicación, fecha real, país, diseño del estudio, características población (grupo caso, grupo control), tamaño muestra, instrumentos de medición, marcadores biológicos, variables independientes (intervención terapéutica), variables dependientes (enfermedad), variables confusoras y/o modificadoras del efecto, pruebas estadísticas (multivariados), resultados principales, conclusiones principales, nivel de evidencia científica, resultados principales, conclusiones principales.

2) Revisión de citocinas: Autor, fecha de publicación, fecha real, país, diseño de estudio número de sujetos, aleatorización / método de aleatorización, cegamiento / método cegamiento, eliminación (pérdidas y retiradas), características de la población (criterios de inclusión), análisis estadístico, tratamiento, limitaciones del estudio, técnica, marcador, resultados (sanos, fase aguda o en pre-tratamiento, fase sub-aguda, fase tardía, enfermedad febril), conclusiones, líneas de investigación futuras, controles de calidad, las variables a través de las cuales se sintetizó la literatura fueron

Resultados de la revisión sistemática de la literatura

1. Uso de corticoesteroides en la fase aguda de la enfermedad de Kawasaki

Al realizar la revisión sistemática sobre el uso de CE en el tratamiento inicial de la EK, observamos una importante falta de evidencia científica (ensayos clínicos aleatorizados, ECA) que apoyen el uso de estos fármacos en la fase aguda de la enfermedad.

De los cinco ensayos clínicos aleatorizados revisados, los errores metodológicos que identificamos fueron: 1) la dosis de GGIV fue inferior a la recomendada por ambas guías; 2) Tamaño de muestra muy bajo y no pareado; 3) No realizaron aleatorización del tratamiento ni puntos de cegamiento; y 4) Las dosis administradas de CE fueron muy bajas y de corta duración.^{55,56,57,58,59,60,61,62.}

Los principales resultados obtenidos de estos trabajos fueron que los CE reducen significativamente la duración de la fiebre, el tiempo de normalización de los reactantes de fase aguda (PCR y VSG), así como de algunas citocinas (IL-2, IL-6, IL-8, IL-10) y el tiempo de hospitalización. Clínicamente los pacientes mejoran más rápido y existe una regresión considerable en el tamaño de las arterias coronarias. Otro aspecto de gran importancia es que no se presentaron efectos adversos severos a estos fármacos durante y posterior al tratamiento. Sin embargo en ningún estudio se ha probado que los CE disminuyan significativamente la prevalencia de LAC.

Sin embargo, nos resulta contradictorio que la revisión sistemática de Angela Wooditch et al,⁶³ concluyeran que la adición de los corticosteroides en tratamientos con aspirina y GGIV, en la fase inicial del tratamiento de la enfermedad de Kawasaki reduzca la incidencia de los aneurismas coronarios. Al analizar cuidadosamente los efectos de los estudios seleccionados e incluidos en el meta-análisis, aún cuando el efecto global indica el beneficio del uso de los corticoesteroides, los intervalos de confianza de la Odds Ratio de los estudios tocan o rebasan el valor nulo (1) indicándonos que el efecto no es estadísticamente significativo. Los estudios de Kato (1979),⁵⁴ Neudorf (1993), y, Okada (2003)⁶⁰ son muy amplios y no son estadísticamente significativos, lo cual nos sugiere que estos estudios están introduciendo gran heterogeneidad metodológica lo que contribuye a distorsionar (sesgar) los resultados y la conclusión de los autores sea espuria (Figura 4).

2. Niveles de citocinas en la enfermedad de Kawasaki en fase aguda

Dentro de los resultados obtenidos de la revisión sistemática encontramos 17 artículos donde se evaluaron los niveles de citocinas en pacientes con enfermedad en fase aguda y solo un artículo donde evaluaron el efecto de los corticoesteroides sobre los niveles de citocinas. Además, la mayoría de los grupos de trabajos no correlacionaron los niveles de citocinas con la incidencia de LAC y los marcadores de inflamación como PCR y VSG lo que da como resultado un bajo nivel en la evidencia científica para su uso como marcador de la inflamación y como indicador de riesgo para el desarrollo de LAC

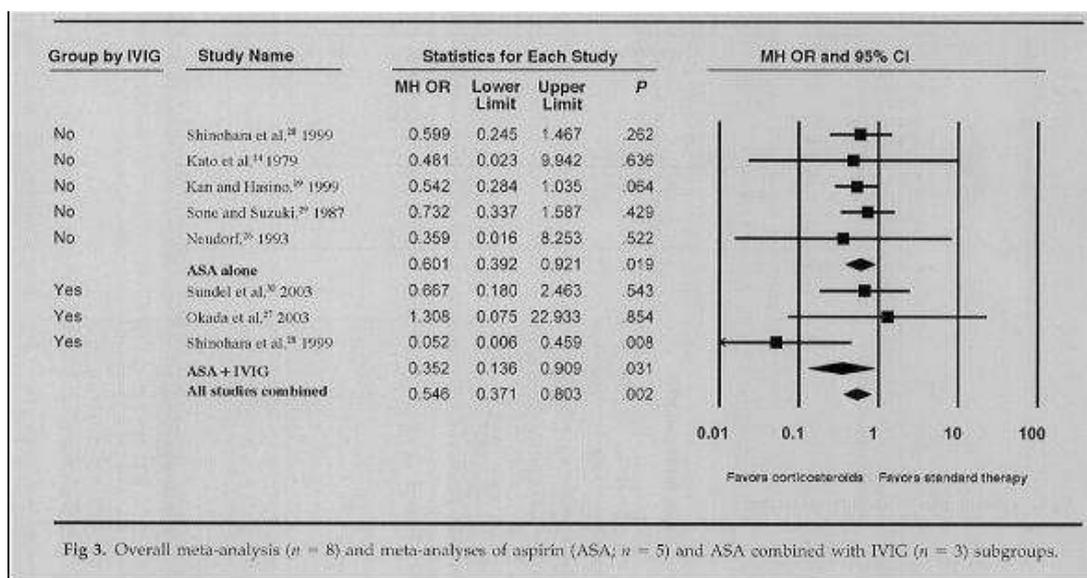


Figura 4. Meta-análisis del efecto de la terapia inicial de corticosteroides en la formación de aneurismas de arterias coronarias en pacientes pediátricos con enfermedad de Kawasaki.⁶³

Las citocinas que se encontraron elevadas durante la fase aguda de la enfermedad son la IL-6, TNF α , IL-8, IL-1^{64,65,66,67} IL-10,^{68,69} IL-15,⁷⁰ IL-17,⁷¹ IL-5 e IFN γ .⁶⁹ Sin embargo, hubo algunos resultados contradictorios donde reportan que los niveles de IFN γ , TNF α e IL-10 fueron similares a los controles. IL-4 e IL-12 no mostraron cambios significativos durante la fase aguda y sub-aguda.⁶⁴ El sIL-2R^{72,64} y el TNF⁶⁶ alcanzaron su pico máximo a la segunda semana (fase sub-aguda).

En los artículos de revisión de la enfermedad de Kawasaki, se menciona que la IL-1, TNF α , IFN γ , IL-2, IL-6, IL-8 e IL-10 son marcadores de inflamación durante la fase aguda de la enfermedad, ya que estos niveles correlacionan con los de la PCR y la

VSG. En esta revisión encontramos que solo los niveles de IL-6^{64,65,66,73} e IL-8⁷⁴ correlacionaron con los niveles de PCR y que por lo tanto pueden ser usados como marcadores de inflamación en esta patología. Los niveles de IL-8⁶⁶ (contrario a lo que reporta Toshiaki Jibiki et al., 2004),⁵⁹ IL-15,⁷⁰ IL-17,⁷¹ TNF α e sIL-2R no correlacionaron con los niveles de PCR. El resto de las citocinas no fueron evaluadas en este aspecto.

Otros de los resultados de gran interés es que los niveles de IL-6, IL-8, TNF α , sIL-2R, correlacionaron positivamente con el desarrollo de LAC. Las citocinas IL-1, IL-2, IL-4, IL-10, IL-12, IL-15, IL-17 e IFN γ no fueron correlacionadas con el desarrollo de LAC,

JUSTIFICACIÓN

Buscamos nuevos conocimientos y tecnología en el ámbito de acción de la población infantil y adolescente. Por ello, la enfermedad de Kawasaki, definida por la National Organization for Rare Disorders (NORD) en los Estados Unidos de América,⁷⁵ como una enfermedad inflamatoria multisistémica aguda de vasos sanguíneos que en su mayoría afecta a niños y jóvenes y que puede desarrollar en su evolución aneurismas coronarios que ponen en peligro la vida de los pacientes, es una enfermedad en la que se requiere aumentar la información científica sobre su historia natural y la difusión de la misma, basados en estudios con alto rigor metodológico. Por otro lado, es importante difundir, registrar, estudiar y proponer a la enfermedad de Kawasaki como línea de investigación del Servicio de Inmunología y que coloque al Instituto Nacional de Pediatría como un centro de investigación y modelo clínico de atención de referencia nacional e internacional.

Una de las necesidades más emergentes en el tratamiento de esta enfermedad es la información científica de alto rigor metodológico que evidencie la eficacia del uso de CE en adición a la GGIV, como tratamiento inicial sobre el desarrollo de LAC. Por esta razón nos dimos a la tarea de desarrollar un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego en el que se evalúe su eficacia sobre algunos marcadores biológicos implicados en el desarrollo de las LAC y la prevalencia de las mismas.

Lo novedoso de este trabajo es que es el primer estudio descrito en la literatura donde se correlacionan los niveles de citocinas, con los reactantes de fase aguda y la formación de aneurismas coronarios durante las 3 fases de la EK en pacientes tratados con CE más GGIV. También es relevante porque marca una nueva pauta en el tratamiento inicial de la enfermedad en nuestro país debido a que el Instituto Nacional de Pediatría, es centro de referencia de esta enfermedad a nivel nacional.

Por otra parte, se estudiarán algunas variables implicadas en la severidad y en la etiología con el fin de entender la historia natural de la enfermedad y de identificar aquellos pacientes que requieran un tratamiento antiinflamatorio más potente con el fin de prevenir complicaciones severas en ellos.

HIPÓTESIS

La administración de gammaglobulina intravenosa más corticoesteroides en pacientes con enfermedad de Kawasaki, en fase aguda disminuirán significativamente la prevalencia de lesiones en arterias coronarias debido al potente efecto antiinflamatorio de los corticoesteroides.

Los niveles de las citocinas proinflamatorias ($\text{TNF}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$, IL-12p70 , IL-6 e IL-10), disminuirán significativamente más rápido, en el grupo de pacientes con enfermedad de Kawasaki tratados con corticoesteroides debido a su efecto modulador sobre el factor nuclear *kappa* B ($\text{NF}\kappa\text{B}$). Al disminuir estas citocinas, también habrá una resolución más rápida de las manifestaciones clínicas y una disminución significativa de los reactantes de fase aguda.

Considerando que los corticoesteroides disminuyen la expresión de moléculas de adhesión, secreción de metaloproteasas y citocinas proinflamatorias, los pacientes que reciban gammaglobulina intravenosa más corticoesteroides no presentarán cambios de remodelación en las arterias afectadas evitando de esta manera complicaciones severas como el aumento en el tamaño de los aneurismas o el desarrollo de estenosis por fibrosis de la pared vascular.

En los pacientes con enfermedad de Kawasaki tratados con corticoesteroides se logrará una remisión de las lesiones de arterias coronarias, en un periodo de tiempo

significativamente más corto, debido a que las arterias afectadas no alcanzarán la fase de remodelación causada por el proceso inflamatorio crónico.

El uso de corticoesteroides durante la etapa aguda, no aumentará significativamente los efectos adversos secundarios en pacientes con enfermedad de Kawasaki en comparación con el grupo tratado con aspirina a dosis antiinflamatoria debido al tiempo de tratamiento y a las dosis administradas.

OBJETIVOS

Objetivo general

Evaluar la eficacia del uso de corticoesteroides *versus* aspirina a dosis antiinflamatoria como tratamiento concomitante al uso de gammaglobulina intravenosa, sobre el desarrollo de lesiones en arterias coronarias en pacientes con enfermedad de Kawasaki en fase aguda.

Objetivos particulares primarios

1. Determinar el efecto de los corticoesteroides sobre el desarrollo de lesiones en arterias coronarias en pacientes con enfermedad de Kawasaki, en fase aguda.
2. Determinar la eficacia del uso de corticoesteroides sobre la remisión de las manifestaciones clínicas en pacientes con enfermedad de Kawasaki.
3. Determinar la eficacia del uso de corticoesteroides sobre la remisión de las lesiones en arterias coronarias en pacientes con enfermedad de Kawasaki.
4. Evaluar la presencia de efectos adversos secundarios a la administración de corticoesteroides en pacientes con enfermedad de Kawasaki.

Objetivos particulares secundarios

1. Determinar la eficacia del uso de corticoesteroides sobre los niveles de citocinas durante la fase aguda de la enfermedad de Kawasaki.

2. Determinar la eficacia del uso de corticoesteroides sobre los reactantes de fase aguda, durante la fase aguda de la enfermedad de Kawasaki.
3. Correlacionar los niveles de los marcadores biológicos (hemáticos, bioquímicos e inmunológicos) determinados al momento del diagnóstico, con el desarrollo de lesiones en arterias coronarias en pacientes con enfermedad de Kawasaki, en fase aguda.

MATERIALES Y MÉTODOS

PROTOCOLO DE ESTUDIO

Tipo y diseño general del estudio

El presente protocolo se trata de un ensayo clínico aleatorizado, doble-ciego. De acuerdo a su finalidad, es un estudio analítico; con respecto a la secuencia temporal, es longitudinal; al control de asignación del tratamiento, experimental; y con base a la dirección, prospectivo.⁷⁶ Los puntos de cegamiento fueron la evaluación cardiológica y los análisis de laboratorios donde se desconocía el diagnóstico de EK atípica o incompleta y el tratamiento al cual fueron asignados los pacientes.

Población de estudio

Pacientes de cualquier sexo, de edad de 3 meses hasta 18 años, con diagnóstico de enfermedad de Kawasaki completo y Kawasaki atípico o incompleto.

Diagnóstico

El diagnóstico de enfermedad de Kawasaki se estableció siguiendo los criterios citados en la Guía Americana de Cardiología (Cuadro 1).⁸

Tamaño de muestra

El tamaño de muestra se calculó tanto para evaluar el desarrollo de aneurismas coronarios (AC) en pacientes con EK tratados con o sin CE, como para la modificación de los niveles de citocinas en los mismos grupos de pacientes. Según los cálculos realizados para obtener una significancia estadística al evaluar los niveles de citocinas, sólo se requerirían tres pacientes por grupo. Sin embargo, para obtener datos significativos sobre el desarrollo de aneurismas coronarios, se necesitaban 140 pacientes por grupo. Con estos resultados y tomando en consideración que se trata de una enfermedad rara y poco frecuente y que sólo hay treinta pacientes registrados en el Servicio de Inmunología, durante un periodo de 2 años, se decidió por conveniencia, considerar inicialmente una muestra de 15 pacientes por grupo.

Selección de la población

1. Criterios de inclusión

- a. Pacientes con diagnóstico de enfermedad de Kawasaki, establecido por los criterios citados en la guía de la American Heart Association.³⁸
- b. Pacientes con diagnóstico de enfermedad de Kawasaki que se encuentren febriles al menos 24 horas previas al momento del abordaje protocolario.
- c. Pacientes con enfermedad de Kawasaki que no hayan recibido corticoesteroides durante la historia natural de la enfermedad hasta el momento del diagnóstico.

- d. Pacientes con enfermedad de Kawasaki que no hayan recibido gammaglobulina intravenosa durante la historia natural de la enfermedad hasta el momento del diagnóstico
- e. Pacientes cuyos padres acepten y firmen la carta de consentimiento informado.

2. Criterios de exclusión

- a. Pacientes en los que no se confirme el diagnóstico de enfermedad de Kawasaki.
- b. Pacientes que se encuentren en una recaída de la enfermedad de Kawasaki
- c. Pacientes con enfermedad de Kawasaki que se encuentren después del noveno día de evolución de la enfermedad, siendo marcado el día uno de la enfermedad el día de establecimiento de la fiebre.

Proceso de atención hospitalaria de pacientes con enfermedad de Kawasaki

Una vez hecho el diagnóstico, los pacientes fueron ingresados al Servicio de Inmunología Clínica del INP, para su abordaje protocolario de acuerdo al siguiente diagrama (Figura 5).

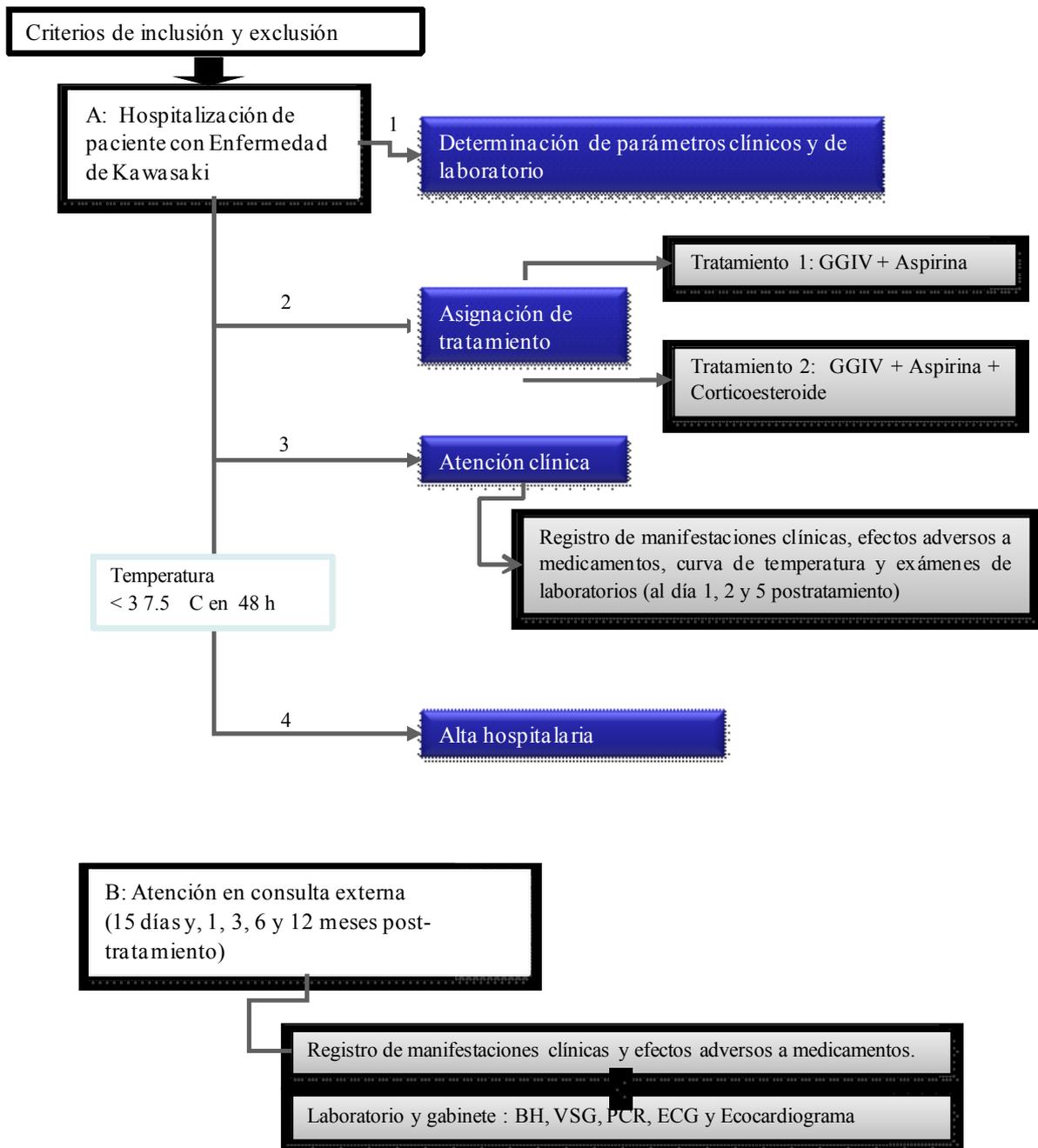


Figura 5. Diagrama de flujo del abordaje protocolario de pacientes con enfermedad de Kawasaki

Parámetros clínicos y de laboratorio pre-tratamiento

Al ingreso de los pacientes se registraron o determinaron los siguientes parámetros:

1. **Características sociodemográficas:** edad, sexo, nivel socioeconómico, área de procedencia y lugar de procedencia.
2. **Clínicos:** manifestaciones clínicas, curva de temperatura y efectos adversos al tratamiento. Todos los parámetros clínicos fueron registrados previos al tratamiento y a lo largo del estudio.
3. **Índice de severidad.** Este se determinó con base a los criterios de Harada y Yanagawa, los cuales incluyen el género masculino, la edad < 1 y >5 años, hematocrito <30%, PCR >3, leucocitos >12000/mm³, plaquetas <150000, albúmina <3.¹⁸
4. **Pruebas de laboratorio:** Biometría hemática completa, fibrinógeno, velocidad de sedimentación globular (VSG), albúmina, anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA), complejos inmunes circulantes (CIC), proteína C reactiva (PCR) e inmunoglobulinas (IgG, IgM, IgA).
5. **Pruebas de gabinete:** Radiografía de tórax, electrocardiograma (ECG) y ecocardiograma (eco-CG).

Asignación del tratamiento

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a dos grupos de tratamiento. La aleatorización simple se realizó con el programa SPSS.

Grupo 1. Estos pacientes recibieron gammaglobulina intravenosa (GGIV) a dosis de 2g/Kg de peso en una sola infusión más aspirina (AAS) a dosis antiinflamatoria (80 mg/Kg/día) hasta cumplir 48 h de apirexia o hasta la normalización de la PCR. Posteriormente la AAS se continuó a dosis de 3 mg/Kg/día para lograr un efecto antiagregante plaquetario, durante 6 semanas o hasta la remisión de los aneurismas. Este grupo fue nombrado en el resto del texto como **GGIV+AAS**.

Grupo 2. Los pacientes recibieron GGIV a dosis de 2g/Kg de peso en una sola infusión, AAS a dosis antiagregante plaquetario y corticoesteroides (CE). Los CE fueron administrados de la siguiente manera: un pulso de metilprednisolona IV (MPIV) a 30 mg/Kg con base a prednisona y fue continuada a dosis de 1 mg/Kg/día hasta que cediera la fiebre. Al ceder la fiebre se continuó con prednisona vía oral para iniciar esquema de reducción de tratamiento el cual se administró de la siguiente manera: 0.5 mg/Kg/día por 5 días, luego 0.3 mg/Kg/día por 5 días y suspendemos. Este grupo fue nombrado en el resto del texto como **GGIV+CE**,

Atención clínica durante la estancia hospitalaria

Durante su estancia hospitalaria los pacientes fueron evaluados diariamente sobre las manifestaciones clínicas, la curva de temperatura, los signos vitales y efectos adversos al tratamiento. La biometría hemática, los reactantes de fase aguda (PCR y VSG) y los niveles de citocinas fueron determinados al día 1, 2 y 5 posteriores al inicio del tratamiento (siempre a la misma hora en la que se inició).

Una vez normalizada la temperatura durante un periodo de 48 h, los pacientes fueron dados de alta del área hospitalaria y se continuó su evaluación por la Consulta Externa del los Servicios de Cardiología e Inmunología del mismo Instituto.

Atención médica extrahospitalaria (seguimiento en Consulta Externa)

Atención médica por el Servicio de Cardiología

La valoración por parte del Servicio de Cardiología se llevó a cabo de manera cegada con respecto a la clasificación del diagnóstico (EK completo o EK atípica) y al día de evolución en el que se encontraba cada paciente. Todos los ECG y eco-CG fueron realizados por el Dr. Martín Garrido (Médico Cardiólogo Pediatra, responsable de esta área en el protocolo) con el fin de evitar un sesgo de medición. Los pacientes fueron valorados 15 días, 1, 3, 6 y 12 meses pos-tratamiento con base a las recomendaciones del Ministerio de Salud Japonés,⁸ con el propósito de identificar el desarrollo de aneurismas coronarios tanto en la fase temprana como en la tardía de la enfermedad y además determinar si los aneurismas ya formados disminuían de tamaño o lograban su remisión a lo largo del tiempo.

Se midieron el lumen interno de las arterias coronaria izquierda, coronaria descendente izquierda proximal, coronaria descendente izquierda distal, circunfleja y posterior descendente. Las mediciones anteriores nos permitieron evaluar la presencia o ausencia de aneurismas coronarios, la clasificación de los aneurismas

con base a su tamaño y la remisión parcial o total de los mismos durante el periodo de estudio.

Otras complicaciones de la EK, como lo son la presencia de trombos en el lumen de las arterias coronarias, lesiones en las mismas arterias (ectasia, dilatación aneurismas), la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y la presencia de endocarditis, miocarditis, pericarditis o valvulopatías, también fueron evaluadas con el eco-CG.

Atención médica por el Servicio de Inmunología

La valoración clínica por el Servicio de Inmunología se realizó inmediatamente después de la valoración cardiológica en el día 15 y a los 1, 3, 6, y 12 meses post-tratamiento. Durante cada consulta se registraron las manifestaciones clínicas, los parámetros de laboratorio (BH, VSG, PCR y otros que se requirieran en forma particular a cada paciente), las alteraciones cardiológicas y los efectos adversos al tratamiento.

Análisis estadístico

Todos los análisis estadísticos se llevaron a cabo utilizando el paquete estadístico JMP Versión 8.0, 2008 de SAS Institute Inc. Los niveles de inmunoglobulinas séricas fueron estandarizados de acuerdo a la edad de los pacientes según los valores de referencia del Instituto Nacional de Pediatría, SSA. La significancia estadística se

determinó cuando el valor de $p \leq 0.05$. En los estudios de interacción la significancia estadística se consideró cuando el valor de $p \leq 0.15$.

Consideraciones éticas

El presente protocolo fue diseñado observándose los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos establecidos en las normas de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia, junio 1964 y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial Tokio, Japón, octubre 1975, 35ª Asamblea Médica Mundial Venecia, Italia, octubre 1983, 41ª Asamblea Médica Mundial Hong Kong, Septiembre 1989, 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996 y la 52ª Asamblea General Edimburgo, Escocia, octubre 2000. Así como, en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud de los Estados Unidos Mexicanos, en la fracción I del Artículo 89 de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos y con fundamento en el Capítulo III, Artículo 34 donde se marcan las disposiciones generales de ética que deben cumplirse en toda investigación en seres humanos menores de edad, excepto cuando se trate de mayores de 16 años emancipados.

Estimación del riesgo del protocolo

El Artículo 17 del Capítulo I del Título Segundo del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, clasifica el riesgo de probabilidad de

que el sujeto en estudio sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio en 3 grados:

- I.- Investigación sin riesgo
- II. Investigación con riesgo mínimo
- III.- Investigación con riesgo mayor que el mínimo.

La estimación del riesgo para este protocolo es grado III, donde se considera que las probabilidades de afectar al sujeto son significativas. En este rubro se encuentran los estudios radiológicos y con microondas, ensayos con los medicamentos y modalidades que se definen en el artículo 65 de este Reglamento, ensayos con nuevos dispositivos, estudios que incluyan procedimientos quirúrgicos, extracción de sangre 2% del volumen circulante en neonatos, amniocentesis y otras técnicas invasoras o procedimientos mayores, los que empleen métodos aleatorios de asignación a esquemas terapéuticos y los que tengan control con placebos, entre otros.

RESULTADOS

1. Características generales de la población

En este estudio se incluyeron 23 pacientes con enfermedad de Kawasaki; 16 fueron hombres y 7 mujeres. La edad media fue de 35 ± 35.5 meses con un $IC_{95\%}$ de 20.4 a 50.2 meses. El índice de severidad fue de 3.8 ± 1.2 , en la población total.

En el Cuadro 4 se presentan las características generales de los pacientes con base al grupo de tratamiento. No hubo diferencia estadísticamente significativa con respecto a la edad, distribución de sexos e índice de severidad entre ambos grupos de tratamiento.

Cuadro 4. Características generales de pacientes con enfermedad de Kawasaki, según el grupo de tratamiento

Variable	Grupo de tratamiento		Total	Valor de P
	GGIV + AAS	GGIV + CE		
Género (masculino:femenino)	7:4	9:3	16:7	0.5538
Edad (meses)*	44.82 ± 43.66	26.58 ± 21.82	35.30 ± 35.52	0.2131
Índice de severidad*	3.91 ± 1.31	3.65 ± 1.07	3.77 ± 1.17	0.6027

* Los valores representan la media \pm D.S.

2. Marcadores biológicos al momento del diagnóstico

Considerando que hay algunos parámetros de laboratorio que sirven como factores de riesgo para el desarrollo de LAC, en este estudio se determinaron la biometría hemática, los reactantes de fase aguda, las pruebas de función hepática y algunos parámetros inmunológicos al momento del diagnóstico con el fin de identificar factores de sesgo entre grupos de tratamiento, así como otros factores que estén involucrados con el desarrollo de las lesiones en las arterias coronarias.

Biometría hemática y reactantes de fase aguda

Dentro de la biometría hemática, el número elevado de leucocitos y la disminución en el hematocrito, en la hemoglobina y en el número de plaquetas se encuentran relacionados con el riesgo de desarrollar LAC. El aumento en la proteína C reactiva se encuentra relacionada con la severidad de la enfermedad. En el Cuadro 5 se muestra el análisis estadístico donde se compararon cada uno de estos parámetros entre ambos grupos de tratamiento.

Sólo el número de plaquetas fue significativamente más elevado ($p=0.0391$) en el grupo de pacientes tratados con GGIV+CE en comparación con el grupo tratado con GGIV+AAS. Sin embargo este dato no es relevante para nuestro estudio ya que el riesgo para el desarrollo de LAC sólo está relacionado con la disminución el número de plaquetas y no con el aumento. En el resto de los parámetros de laboratorio evaluados no se observó diferencia estadísticamente significativa.

Cuadro 5. Biometría hemática y reactantes de fase aguda en pacientes con enfermedad de Kawasaki, al momento del diagnóstico según el grupo de tratamiento

Variable	Tratamiento		Valor de P
	GGIV + AAS	GGIV + CE	
Leucocitos ($\times 10^{-3}/\text{mL}$)	13.9 \pm 5.6	17.0 \pm 6.0	0.2073
Neutrófilos	8.1 \pm 4.6	9.3 \pm 3.8	0.5038
Linfocitos	3.9 \pm 2.5	5.2 \pm 2.9	0.2732
Monocitos	595.6 \pm 488.6	1071.3 \pm 837.6	0.1153
Eritrocitos	4110.5 \pm 407.8	4136.1 \pm 396.2	0.8801
Hemoglobina (g/dL)	11.44 \pm 1.55	11.46 \pm 0.97	0.9682
Hematocrito (%)	33.6 \pm 4.1	34.2 \pm 3.0	0.6757
Plaquetas ($\times 10^{-3}/\text{mL}$)	312.3 \pm 149.2	485.6 \pm 218.4	0.0391*
Proteína C reactiva (mg/dL)	12.6 \pm 11.0	8.5 \pm 7.8	0.3190
VSG (mm/hr)	48.7 \pm 15.6	49.9 \pm 9.9	0.8151

Los valores representan la media \pm D.S.

Marcadores bioquímicos

Dentro de los parámetros bioquímicos relacionados con la severidad de la enfermedad y el riesgo de desarrollar LAC se encuentra la disminución en la albúmina. La elevación de las proteínas totales, las bilirrubinas y las transaminasas, sólo están relacionados con la severidad de la enfermedad. Con respecto a estos parámetros no se observó ninguna diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos de tratamiento (Cuadro 6).

Cuadro 6. Marcadores bioquímicos en pacientes con enfermedad de Kawasaki, entre ambos grupos de tratamiento

Variable	Tratamiento		Valor de P
	GGIV + AAS	GGIV + CE	
Albumina (g/dL)	2.6 ± 0.5	3.0 ± 0.5	0.0732
Proteínas totales	6.1 ± 0.96	6.07 ± 0.64	0.9856
Bilirrubina directa	0.38 ± 0.27	0.91 ± 1.05	0.1238
Bilirrubina indirecta	0.67 ± 1.38	0.29 ± 0.64	0.4057
AST (U/L)	148.1 ± 334.0	57.56 ± 41.8	0.3600
ALT (U/L)	188.7 ± 347.7	62.2 ± 45.1	0.2245
GGT	143.8 ± 109.8	97.5 ± 38.5	0.1839
LDH	284.5 ± 116.8	233.3 ± 40.0	0.1662

Los valores representan la media±D.S.

Marcadores inmunológicos

Dentro de los marcadores inmunológicos evaluados en este estudio se encuentra la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), complejos inmunes circulantes (CIC) y niveles séricos de inmunoglobulinas IgA, IgG e IgM.

La proporción de pacientes con ANA positivos fue del 55.6% en la población total de pacientes con enfermedad de Kawasaki incluida en este estudio. Al comparar esta proporción entre ambos grupos de tratamiento no se observó diferencia estadística significativa ($p=0.378$).

Los ANCA fueron negativos en todos los pacientes y los CIC se encontraron elevados (>20 UI/ml, nivel de corte para la población pediátrica en el INP) en el 28.4% de los pacientes con enfermedad de Kawasaki. No hubo diferencia estadística entre ambos grupos de tratamiento con respecto a estos marcadores.

Con relación a los niveles de inmunoglobulinas, en el Cuadro 7 se muestran los resultados obtenidos de acuerdo al grupo de tratamiento. Los niveles de IgM fueron significativamente más altos en el grupo de tratamiento de GGIV+CE en comparación con el grupo de tratamiento de GGIV+AAS (p=0.0352). Sin embargo esta significancia se perdió al estandarizar los niveles con base a la edad (p=0.186; Figura 6).

Cuadro 7. Niveles de inmunoglobulinas en pacientes con enfermedad de Kawasaki, de acuerdo al grupo de tratamiento

	GGIV + AAS	GGIV + CE	Valor de P
IgG (g/L)	1932.1 ± 1004.4	1547.2 ± 463.6	0.2445
IgA (g/L)	204.82 ± 131.9	138.4 ± 46.1	0.1158
IgM (g/L)	149 ± 28.4	176.9 ± 30.6	0.0352*

Los valores representan la media±D.S.

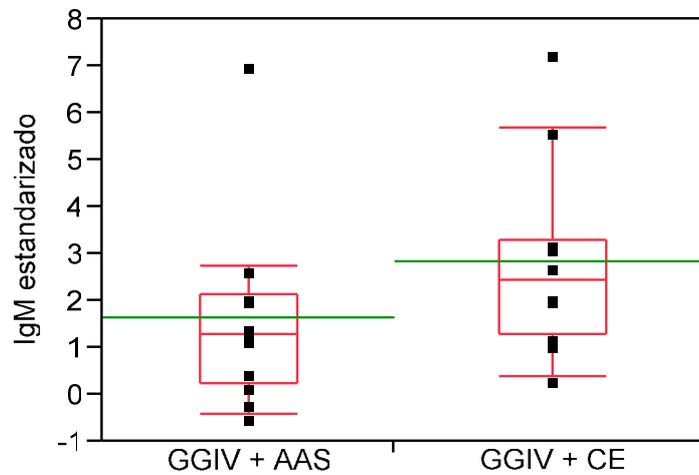


Figura 6. Niveles de IgM estandarizados de acuerdo a la edad en pacientes con enfermedad de Kawasaki, al momento del diagnóstico, de acuerdo al grupo de tratamiento. Valor de $p=0.186$.

3. Características y distribución de pacientes con enfermedad de Kawasaki atípica entre grupos de tratamiento

Se ha llegado a pensar que los pacientes con EK atípica tienen mayor incidencia en el desarrollo de LAC. Con el fin de eliminar este sesgo en los resultados se compararon estadísticamente las características epidemiológicas y clínicas, así como su distribución entre ambos grupos de tratamiento entre los pacientes con EK atípica y los de EK completa (Cuadro 8).

Cuadro 8. Características epidemiológicas y clínicas entre los pacientes con diagnóstico de enfermedad de Kawasaki atípica y enfermedad de Kawasaki completa

Variable	Total	EK atípica	EK completa	Valor de P
Número de pacientes	23	7	16	
Género (H:M)	16:7	2:5	14:2	0.005
Edad al diagnóstico (meses)	35.3 ± 34.5	26.9 ± 25.3	39.0 ± 9.5	0.4504
Índice de severidad	3.77 ± 1.17	3.54 ± 0.96	3.88 ± 1.26	0.5370
Grupo de tratamiento (%)				
GGIV+AAS	47.83	57.14	43.75	0.5538
GGIV+CE	52.17	42.86	56.25	
Prevalencia de LAC (%)	43.87	42.86	50	0.7520

Los resultados muestran ausencia de significancia estadística con respecto a la edad y el índice de severidad. La tasa de distribución de acuerdo al sexo (hombre:mujer 2:5 en EK atípica *versus* 14:2 en la EK completa; P=0.005 por la prueba de *chi-cuadrada*) fue invertida en los pacientes con EK atípica con mayor afección del género femenino. Esto se considera como un hallazgo nuevo, sin embargo no lo tomamos como un sesgo en nuestro estudio ya que se ha demostrado que el sexo masculino está asociado al desarrollo de lesiones vasculares.

No hubo diferencia estadísticamente significativa en el número de pacientes asignados a cada grupo de tratamiento (p=0.55) ni en la prevalencia de LACs entre ambos grupos (P=0.21).

4. Eficacia del uso de corticoesteroides en adición a la GGIV sobre la evolución clínica de los pacientes con enfermedad de Kawasaki

La eficacia de los corticoesteroides sobre la evolución clínica de los pacientes se determinó con el tiempo de normalización de la temperatura, tiempo de hospitalización y respuesta al tratamiento donde se consideró remisión, persistencia o recurrencia de la fiebre (Cuadro 9).

Cuadro 9. Respuesta al tratamiento sobre la evolución clínica de los pacientes con enfermedad de Kawasaki en fase aguda

Variables de interés	Total	GGIV + AAS	GGIV + CE	Valor de P
Tiempo de normalización de la temperatura (horas)	9.13±15.7	14.43±21.25	4.50±7.17	0.216
Tiempo de hospitalización (días)	5.67±2.8	5.73±2.94	5.60 ±2.75	0.919
Respuesta al tratamiento				
Remisión de la fiebre	20 (95.2%)	11 (100%)	9 (90%)	0.476
Recurrencia de la fiebre	1 (4.8%)	0 (0)	1 (10%)	

Los datos representan la media±D.S. En el caso del tipo de respuesta al tratamiento, los valores representan el número de sujetos y la proporción (%).

Aunque los resultados no fueron estadísticamente significativos en ninguna de las variables estudiadas, el uso de GGIV+CE redujo importantemente el tiempo de

normalización de la temperatura en comparación con el grupo de tratamiento de GGIV+AAS.

El tiempo de hospitalización no se vio modificado ya que en algunos casos los pacientes se mantuvieron hospitalizados con el fin de tomar las muestras de sangre correspondientes al quinto día de tratamiento.

En relación a la respuesta al tratamiento, un paciente del grupo tratado con GGIV+CE (10% de los pacientes) presentó falla al tratamiento inicial descrita tanto en la guía de la AHA como en la del Ministerio de Salud Japonés, como recurrencia de la fiebre después de 48h de haber administrado la GGIV. Sin embargo, este resultado es esperado para este tipo de enfermedad según lo establecen ambas guías internacionales para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad.

5. Eficacia del uso de corticoesteroides sobre la normalización de reactantes de fase aguda

Para evaluar la eficacia del uso de corticoesteroides sobre los reactantes de fase aguda, se determinaron los niveles de la PCR, fibrinógeno, albúmina y la VSG, los cuales son marcadores biológicos que se encuentran relacionados con el diagnóstico y la severidad de la enfermedad. Las determinaciones se realizaron al momento del diagnóstico y 1, 2 y 5 días postratamiento.

Al realizar el análisis estadístico en cada una de estas variables y en cada uno de los tiempos medidos, no observamos diferencia estadística entre los grupos. Sin embargo, los pacientes tratados con GGIV+CE disminuyeron más rápido los niveles de proteína C reactiva (al día 5) en comparación al grupo tratado con GGIV+AAS (Figura 7).

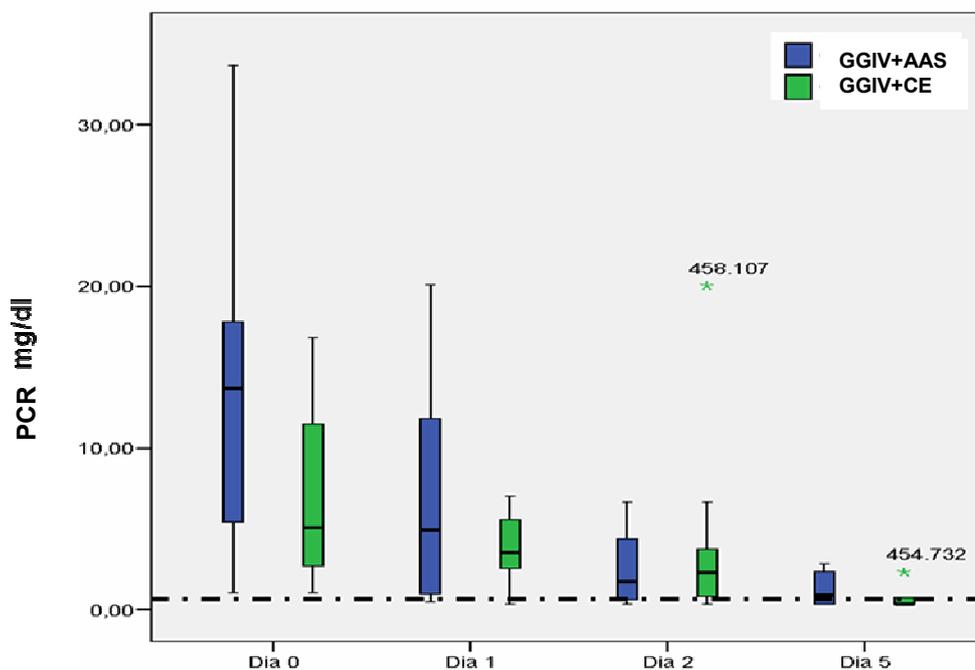


Figura 7. Respuesta al tratamiento sobre el tiempo de normalización de los niveles séricos de la proteína c reactiva. GGIV, gammaglobulina intravenosa; AAS, ácido acetilsalicílico; CE, corticoesteroide. Los valores representan la mediana \pm IC_{95%}. Los símbolos que salen de las cajas representan los valores extremos que el estadístico excluye por *default* y están identificados por el número de expediente del paciente y el color del grupo al que corresponden. La línea puntada representa el valor de referencia para la edad pediátrica según el Laboratorio de Análisis Inmunológicos del INP.

Al evaluar la velocidad de sedimentación globular, la media del grupo tratado con GGIV+CE fue menor en comparación con el grupo de GGIV+AAS, al día 5 postratamiento. Sin embargo la media no alcanza a llegar a valores normales (VSG < 12 mm/h), marcados con una línea punteada en la gráfica (Figura 8).

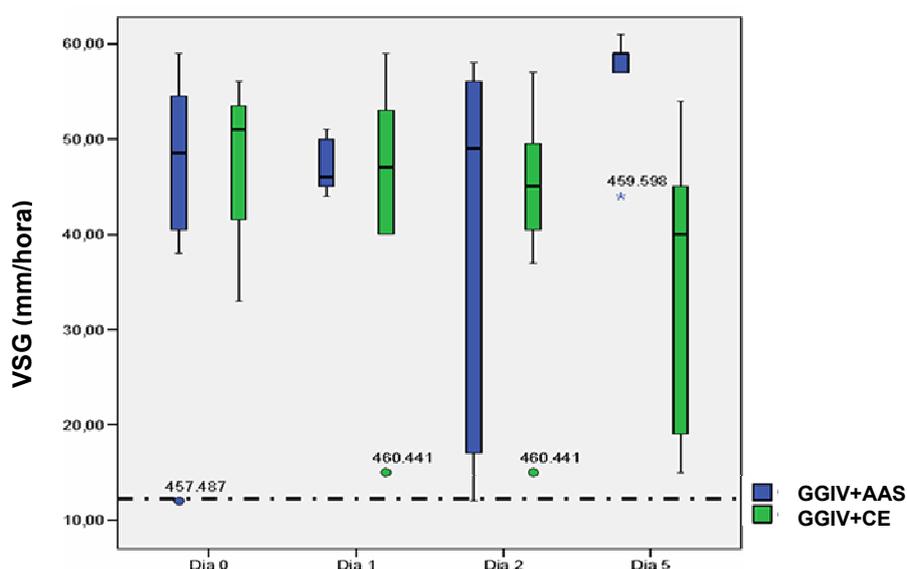


Figura 8. Respuesta al tratamiento sobre el tiempo de normalización de la velocidad de sedimentación globular (VSG). GGIV, gammaglobulina intravenosa; AAS, ácido acetilsalicílico; CE, corticoesteroide. Los valores representan la mediana \pm IC_{95%}. Los símbolos que salen de las cajas representan los valores extremos que el estadístico excluye por *default* y están identificados por el número de expediente del paciente y el color del grupo al que corresponden. La línea punteada representa el valor de referencia para la edad pediátrica establecido por el Laboratorio de Análisis Clínicos del INP.

La disminución de los niveles de albúmina (<3g/dl) en pacientes con EK es un indicador de severidad de acuerdo a los criterios de Harada y Yanagawa, y un factor de riesgo para el desarrollo de aneurismas coronarios. Al evaluar el efecto de los CE sobre la normalización en los niveles de albúmina sérica (Figura 9), no se encontró diferencia estadística entre ambos grupo al momento del diagnóstico (pre-tratamiento), sin embargo, los pacientes del grupo de GGIV+AAS, presentaron niveles de albúmina más bajos que los del grupo de GGIV+CE, aunque sin significancia estadística. Al día 2 postratamiento las medias de ambos grupos se igualaron. Sin embargo, sólo el grupo de GGIV+CE alcanzó a normalizar los niveles al día 5 postratamiento.

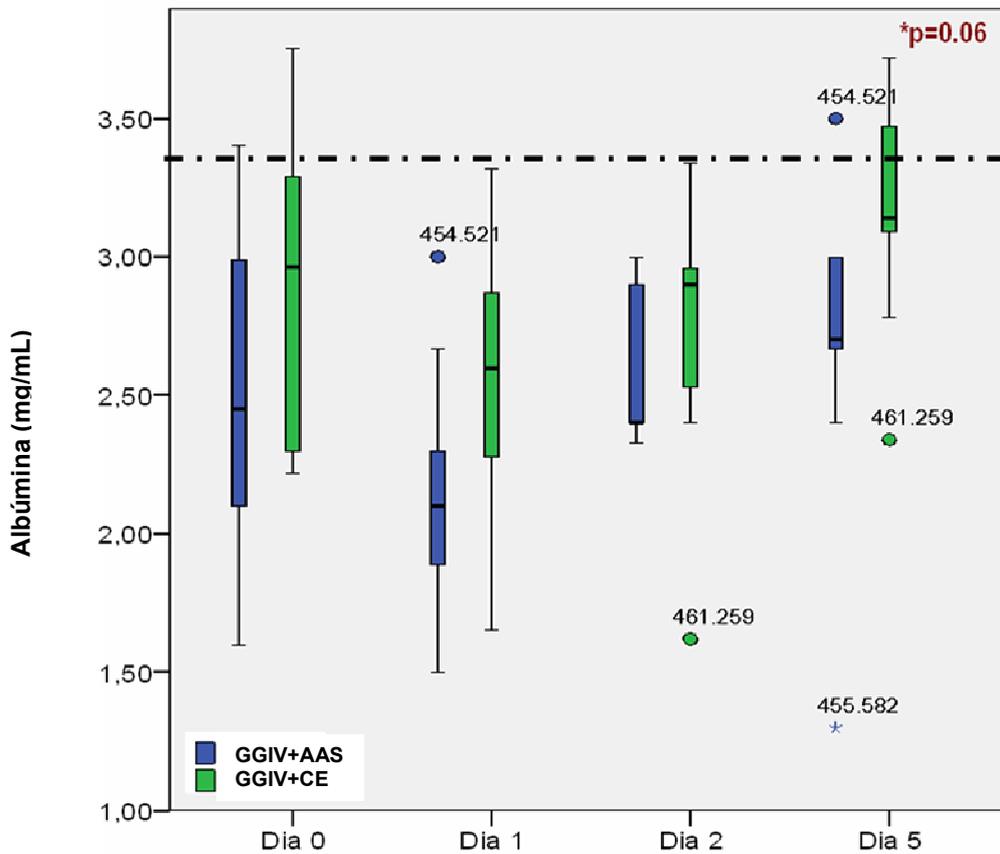


Figura 9. Respuesta al tratamiento sobre el tiempo de normalización de los niveles sérica de albúmina. GGIV, gammaglobulina intravenosa; AAS, ácido acetilsalicílico; CE, corticoesteroide. Los valores representan la mediana \pm IC_{95%}. Los símbolos que salen de las cajas representan los valores extremos que el estadístico excluye por *default* y están identificados por el número de expediente del paciente y el color de la caja al que corresponden. La línea puntada representa el valor de referencia para la edad pediátrica establecido por el Laboratorio de Análisis Clínicos del INP.

La concentración plasmática de fibrinógeno se presentó elevada al momento del diagnóstico y no hubo diferencia estadística entre ambos grupos de tratamiento. 24 horas postratamiento los niveles de fibrinógeno disminuyeron en ambos grupos. Al

día 2 postratamiento el grupo de GGIV+CE alcanzó valores normales, pero al día 5 los niveles se elevaron ligeramente, aunque no hubo diferencias estadísticamente significativas (Figura 10).

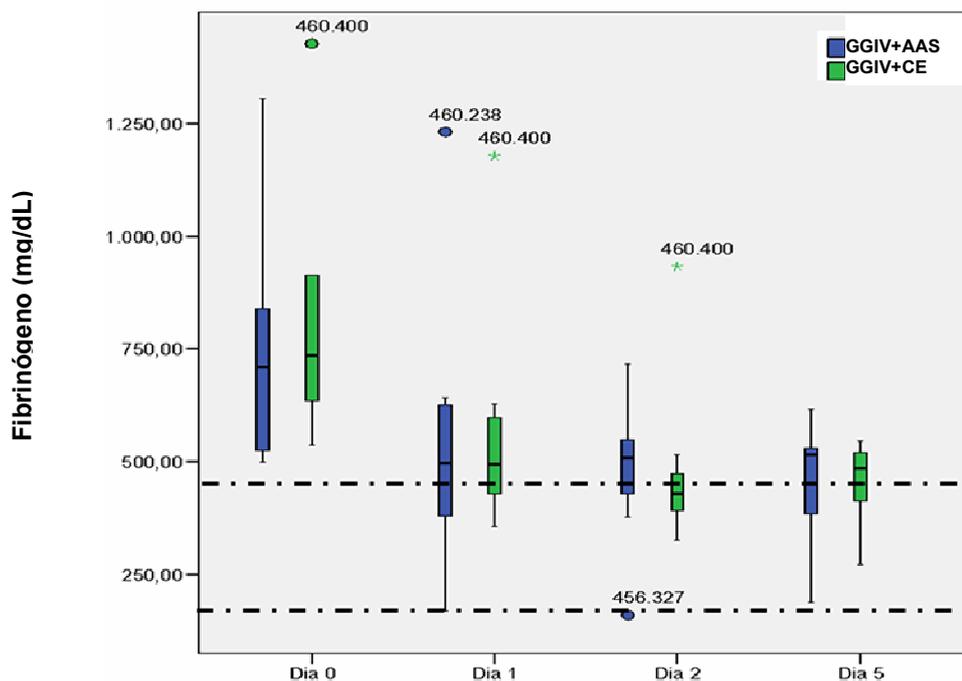


Figura 10. Respuesta al tratamiento sobre el tiempo de normalización del fibrinógeno. GGIV, gammaglobulina intravenosa; AAS, ácido acetilsalicílico; CE, corticoesteroide. Los valores representan la mediana \pm IC_{95%}. Los símbolos que salen de las cajas representan los valores extremos que el estadístico excluye por *default* y están identificados por el número de expediente del paciente y el color de la caja al que corresponden. La línea puntada representa el valor de referencia para la edad pediátrica establecido por el Banco de Sangre del INP

6. Eficacia del uso de corticoesteroides *versus* aspirina en adición a la GGIV sobre los niveles de citocinas plasmáticas

Considerando que no se conocen los valores normales de citocinas en la población pediátrica mexicana, se consideró un grupo control sin enfermedad de Kawasaki y sin algún proceso inflamatorio o infeccioso que pudiera elevar los niveles de estas moléculas al momento de la toma de la muestra. Estos valores nos sirvieron de referencia para identificar el día de normalización de los niveles de cada citocina.

Las citocinas evaluadas fueron TNF-alfa, IL-1beta (IL-1 β), IL-6, IL-8 e IL-10. Estos biomarcadores fueron determinados en plasma por citometría de flujo usando perlas de captura recubiertas con anticuerpos monoclonales específicos para cada citocina (CBA), al momento del diagnóstico y 1, 2 y 5 días postratamiento. Las determinaciones se hicieron por duplicado y los archivos del citómetro de flujo fueron analizados utilizando el programa FCAP Array Software de BD para obtener las concentraciones de cada citocina. Antes de presentar los resultados cabe mencionar que en la mayoría de los pacientes los niveles de citocinas fueron indetectables o en algunos casos estaban marcados como ≤ 0 , según el software FCAP Array, BD. Los resultados reportados como no detectados se descartaron del análisis estadístico.

Los niveles de TNF-alfa en el grupo de tratamiento con GGIV+CE fueron semejantes al los del grupo control y menores en comparación del grupo de GGIV+AAS. En

ambos grupos de tratamiento los niveles disminuyeron desde las 24 horas postratamiento hasta volverse casi indetectables y se recuperaron al día 5 postratamiento (Figura 11).

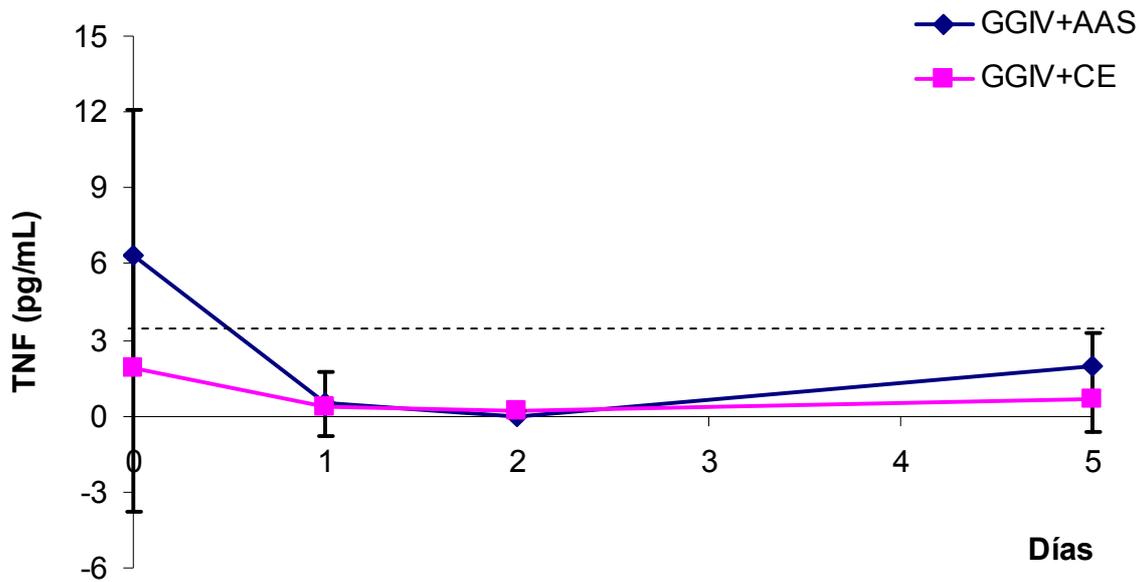


Figura 11. Tiempo de normalización de los niveles de TNF-alfa, durante la fase aguda de la enfermedad de Kawasaki, según el tratamiento. GGIV, gammaglobulina intravenosa; AAS, ácido acetilsalicílico; CE, corticoesteroide. Los valores representan la media \pm D.S. La línea puntada representa la media del nivel de TNF- α del grupo control (3.19 ± 1.44 pg/mL).

Los niveles de IL-1 β también se encontraron más bajos en el grupo tratado con GGIV+CE al momento del diagnóstico. En ambos grupos de tratamiento disminuyeron a las 24 horas postratamiento y en el caso del grupo de GGIV+CE se mantuvieron indetectables durante los 5 días de observación (Figura 12).

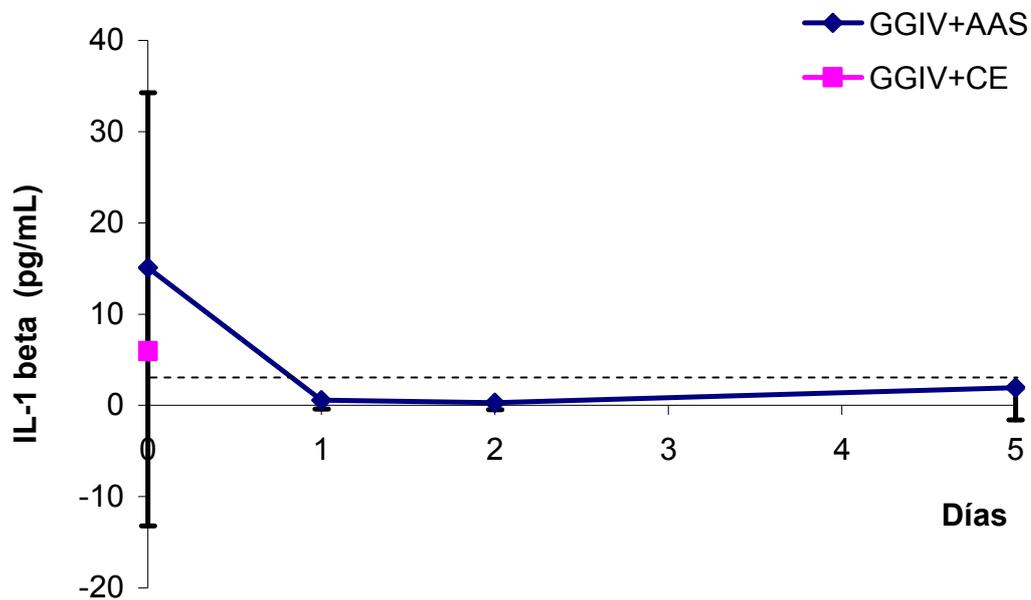


Figura 12. Tiempo de normalización de los niveles de IL-1 β , durante la fase aguda de la enfermedad de Kawasaki, según el tratamiento. GGIV, gammaglobulina intravenosa; AAS, ácido acetilsalicílico; CE, corticoesteroide. Los valores representan la media \pm D.S. La línea puntada representa la media del nivel de IL-1 β del grupo control (3.19 ± 3.04 pg/mL).

Los niveles de IL-6 disminuyeron desde las 24 horas para alcanzar valores normales a los 2 días postratamiento, tomando como referencia al grupo control (pacientes sin EK), en ambos grupos de tratamiento (Figura 13).

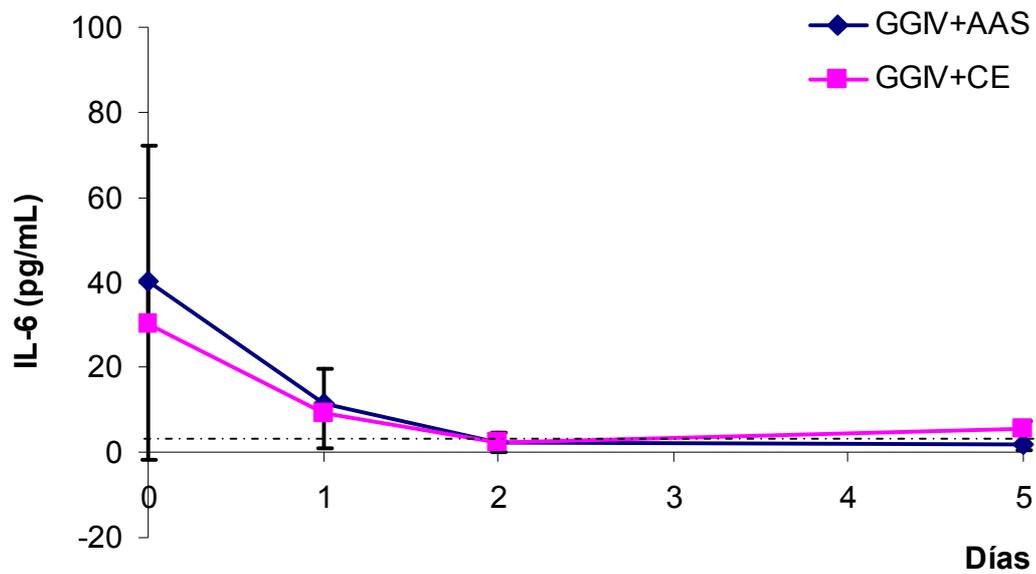


Figura 13. Tiempo de normalización de los niveles de IL-6, durante la fase aguda de la enfermedad de Kawasaki, según el tratamiento. GGIV, gammaglobulina intravenosa; AAS, ácido acetilsalicílico; CE, corticoesteroide. Los valores representan la media \pm D.S. La línea puntada representa la media del nivel de IL-6 del grupo control (2.44 ± 1.37 pg/mL).

Los niveles de IL-8 disminuyeron más rápido en el grupo tratado con GGIV+CE, alcanzando valores semejantes al control, en el día 2 postratamiento, mientras que, en el grupo de GGIV+AAS fue hasta el día 5; sin embargo, es importante mencionar que este último grupo de tratamiento mostró niveles más altos de IL-8 antes de iniciar el tratamiento (Figura 14).

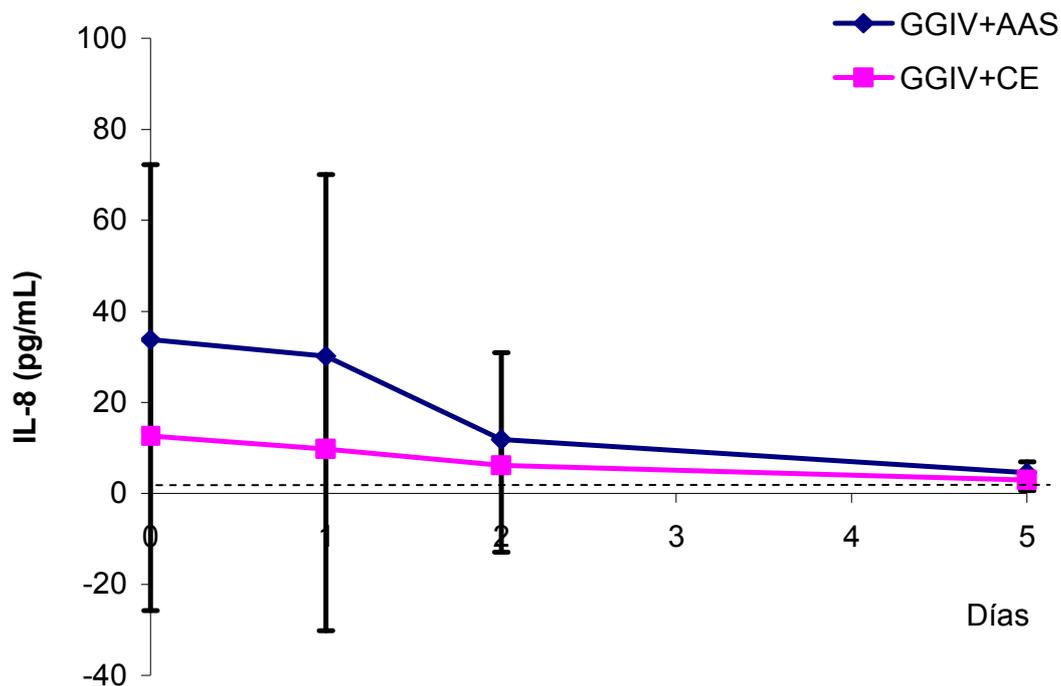


Figura 14. Tiempo de normalización de los niveles de IL-8, durante la fase aguda de la enfermedad de Kawasaki, según el tratamiento. GGIV, gammaglobulina intravenosa; AAS, ácido acetilsalicílico; CE, corticoesteroide. Los valores representan la media \pm D.S. La línea puntada representa la media del nivel de IL-8 del grupo control (1.36 ± 1.4 pg/mL).

La IL-10 a pesar de ser una citocina antiinflamatoria, también se encuentra muy elevada en la fase aguda de la enfermedad y ha sido correlacionada positivamente con el desarrollo de aneurismas coronarios. Los niveles de IL-10 también disminuyeron más rápido en el grupo de GGIV+CE, a las 24 h, mientras que el grupo de GGIV+AAS fue hasta los 2 días postratamiento (Figura 15).

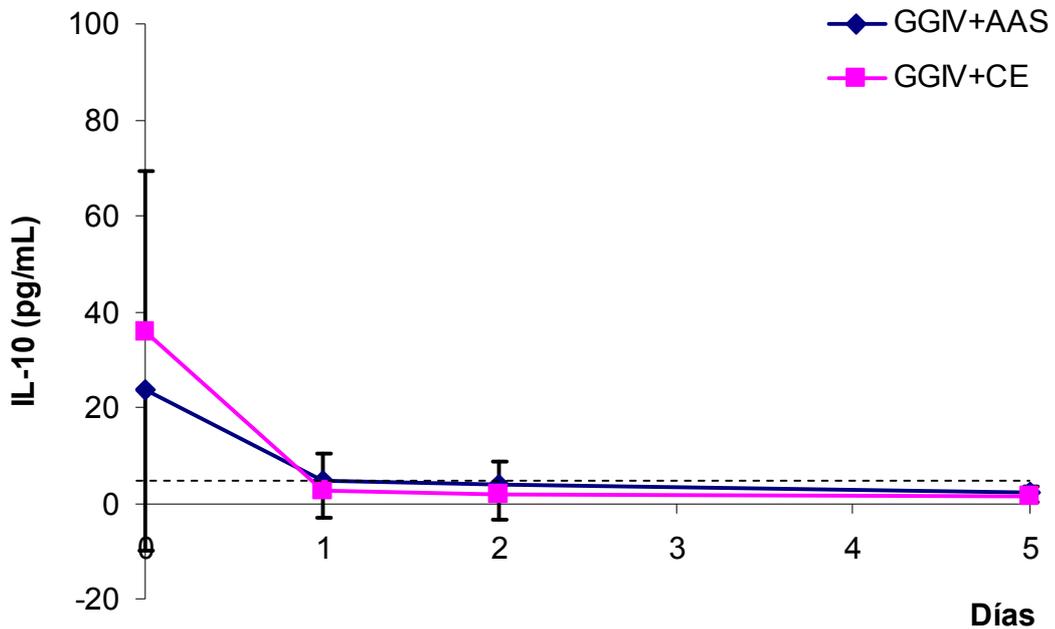


Figura 15. Tiempo de normalización de los niveles de IL-10, durante la fase aguda de la enfermedad de Kawasaki, según el tratamiento. GGIV, gammaglobulina intravenosa; AAS, ácido acetilsalicílico; CE, corticoesteroide. Los valores representan la media \pm D.S. La línea puntada representa la media del nivel de IL-10 del grupo control.

7. Eficacia del uso de corticoesteroides *versus* aspirina en adición a la GGIV sobre el desarrollo de lesiones en arterias coronarias

Para evaluar la presencia de las manifestaciones cardíacas y el desarrollo de lesiones en arterias coronarias (LAC), a todos los pacientes se les realizó una

radiografía de tórax postero-anterior, un electrocardiograma y un ecocardiograma al momento del diagnóstico y 15 días, 1, 3, 6 y 12 meses postratamiento.

El tamaño de las arterias coronarias para la identificación de LAC, fue determinado por el índice z descrito en la guía de diagnóstico y tratamiento de pacientes con EK, publicada por el Ministerio de Salud Japonés, el cual considera la superficie corporal del paciente.

Las manifestaciones cardiacas que presentaron los pacientes con EK al momento del diagnóstico fueron: cardiomegalia con hipertrofia de ventrículo derecho con flujo pulmonar normal (4.76% de los casos), derrame pericárdico leve sin repercusión hemodinámica (14.29%), dilatación de la arteria coronaria izquierda (9.52%), ectasias en ambas arterias coronarias (28.57%) y aneurisma de la arteria coronaria derecha en el 4.76% de los casos.

En estas variables tampoco se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos de tratamiento. Sin embargo, los pacientes tratados con GGIV+CE desarrollaron más lesiones arteriales (50%) en comparación con el grupo de GGIV+AAS (36.1%). Aunque la prevalencia de aneurismas coronarios fue igual en ambos grupos de tratamiento.

Al evaluar su evolución solo el 33.3% (1 paciente) presentó remisión de estas lesiones en el grupo 2 (GGIV+CE) versus el 75% del grupo 1 (GGIV+AAS), pero solo se ha concluido el seguimiento de 3 de los 5 pacientes que desarrollaron LAC en el

grupo de GGIV+CE, los dos restantes aun se encuentran en observación (Cuadro 10).

Cuadro 10. Eficacia del uso de corticoesteroides versus aspirina en adición a la GGIV sobre el desarrollo de lesiones en arterias coronarias y la evolución de las mismas en pacientes con enfermedad de Kawasaki

Variables de interés	Total	GGIV + AAS	GGIV +CE	P
Desarrollo de LAC				
Ninguna	12 (57.1)	7 (63.6)	5 (50)	0.714
Dilatación	3 (14.3)	1 (9.1)	2 (20)	
Ectasia	4 (19.0)	2 (18.2)	2 (20)	
Aneurismas	2 (9.5)	1 (9.1)	1 (10)	
Evolución de LAC				
Persistencia	2 (28.6)	1 (25)	1 (33.3)	0.491
Disminución de tamaño	1 (14.3)	0 (0)	1 (33.3)	
Remisión de la lesión	4 (57.1)	3 (75)	1 (33.3)	

8. Efectos adversos al tratamiento

Los efectos adversos a cada uno de los tratamientos, fueron evaluados durante su administración y durante un año después del tratamiento. Se consideraron todos los efectos adversos descritos en el Anexo 1 de este protocolo para cada uno de los medicamentos empleados.

El 35% de la población total presentó al menos un efecto adverso (40% de los pacientes tratados con GGIV + CE y 30% del grupo de GGIV + AAS; Cuadro 11).

El principal efecto observado fue la hipertensión arterial (HTA), durante la administración de la GGIV. La presión arterial se normalizó al disminuir la velocidad de infusión del medicamento y no se presentó posterior a la administración del mismo, en todos los casos.

Es importante mencionar que la HTA observada en un paciente del grupo de GGIV + CE, fue secundaria a la administración de GGIV y no del propio CE. Si consideramos lo anterior, la prevalencia de efectos adversos en este grupo de pacientes disminuye del 60 al 50%, siendo menor el porcentaje comparado con el grupo de tratamiento con GGIV + AAS, pero no significativo ($p > 0.05$)

Cuadro 11. Efectos adversos presentes en pacientes con EK secundarios al tratamiento

Efecto adverso	GGIV + AAS	GGIV + CE
Nausea	9.09 % (1/11)	10% (1/10)
Vómito	9.09 % (1/11)	10% (1/10)
Deshidratación	9.09 % (1/11)	0 %
Síndrome de Cushing	0 %	10% (1/10)
Artralgias	0%	10% (1/10)
Faringitis viral	0%	10% (1/10)
Hipertensión arterial	27.27 % (3/11)	10% (1/10)

Los datos representan la proporción de pacientes y entre paréntesis el número de pacientes que presentaron el evento.

9. Asociación de marcadores biológicos con el desarrollo de LAC

Al realizar el análisis estadístico para identificar aquellos marcadores biológicos que se encuentran asociados con el desarrollo de LAC, ningún parámetro hemático o bioquímico presentó asociación alguna con las lesiones vasculares.

Con respecto a los marcadores inmunológicos, los ANA mostraron una asociación positiva con el desarrollo de LAC, aunque esta asociación no alcanzó la significancia estadística ($p=0.057$) probablemente, por el tamaño de muestra incluido en este estudio. Los ANCA y los CIC, no mostraron ninguna asociación.

Para asociar los niveles de inmunoglobulinas con el desarrollo de LAC, los niveles de IgG, IgA e IgM fueron estandarizados de acuerdo a la edad tomando como base los valores de referencia del Instituto Nacional de Pediatría. Con base en el análisis estadístico, solo los niveles de IgM presentaron una asociación positiva con el desarrollo de LAC (Figura 16).

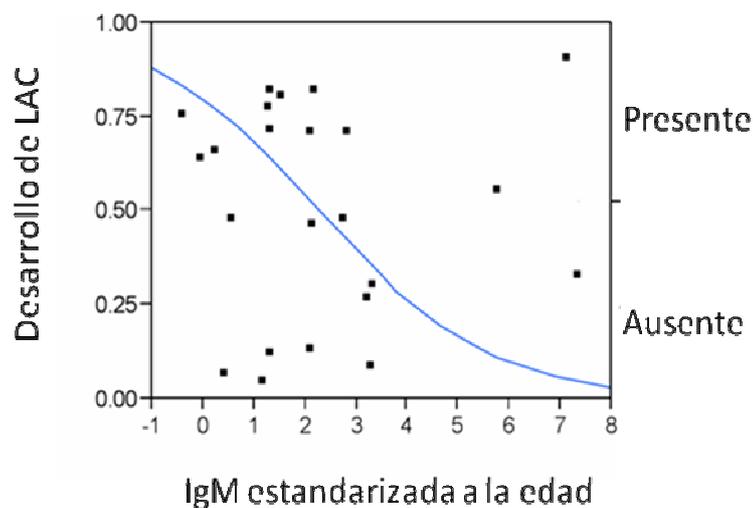


Figura 16. Asociación entre los niveles de IgM estandarizada a la edad y el desarrollo de lesiones en arterias coronarias. A mayor número de desviaciones estándar por arriba de los niveles basales de IgM sérica, hay mayor prevalencia en el desarrollo de lesiones en arterias coronarias ($p=0.0233$; Log-Likelihood).

10. Probabilidad de desarrollar lesiones en arterias coronarias según el tratamiento administrado en pacientes con niveles elevados de IgM

Considerando que entre más elevado sea el nivel de IgM, hay mayor probabilidad de desarrollar lesiones en las arterias coronarias según se muestra en la figura 16 y que los pacientes tratados con GGIV+CE presentaron niveles más altos de IgM en comparación con los que fueron tratados con GGIV+AAS, pero que la prevalencia de LAC fue igual entre ambos grupos (esperando que fuera mayor en el primer grupo), realizamos un análisis estadístico de interacción entre los niveles de IgM, la

probabilidad de desarrollar LAC y el grupo de tratamiento con la intención de conocer el efecto de la administración de GGIV+CE sobre el desarrollo de estas lesiones en pacientes con niveles elevados de IgM, en comparación con los pacientes tratados con GGIV+AAS.

En la Figura 17 se muestra el estudio de interacción entre los niveles de IgM estandarizada a la edad, el desarrollo de lesiones en arterias coronarias y el tratamiento administrado. En esta figura se puede observar que cuando los niveles de IgM se encuentra por arriba de 0.5 D.S. de los valores de referencia, la probabilidad de desarrollar LAC en pacientes tratados con GGIV+AAS es del 30.5% y en los pacientes tratados con GGIV+CE es más alta (45%). Cuando los niveles de IgM son 1.5D.S. más altos, la probabilidad se iguala en ambos grupos (GGIV+AAS 37.1% y GGIV+CE=36.6%); pero cuando estos niveles están por arriba de 2.9D.S. la probabilidad de desarrollar estas lesiones en los pacientes tratados con GGIV+CE disminuye significativamente (al 52%) en comparación con los que son tratados con GGIV+AAS los cuales presentan una probabilidad del 95.3% de desarrollar LAC.

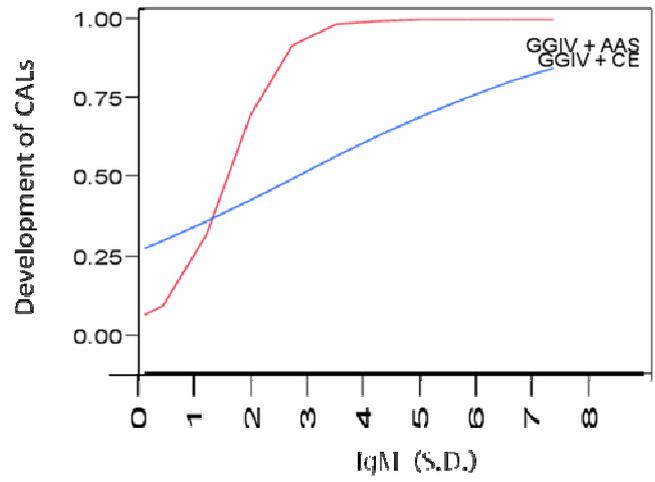


Figura 17. Estudio de interacción entre los niveles de IgM estandarizados con base a la edad, la probabilidad de desarrollar LAC y el grupo de tratamiento (*p=0.1143; Log-Likelihood; para este tipo de estudio, la significancia estadística se considera cuando el valor de $p \leq 0.15$).

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La enfermedad de Kawasaki es un padecimiento raro de etiología desconocida, caracterizado por una respuesta inmune severa con elevación marcada de citocinas causada por estímulo desconocido. La enfermedad se presenta de manera súbita y su principal complicación es la formación de aneurismas coronarios. Los aneurismas pueden romperse y causar muerte súbita o dentro del proceso de remodelación de estas lesiones, puede haber agregación plaquetaria y como consecuencia la formación de trombos que pueden causar infarto al miocardio y con ello la muerte durante la juventud de los pacientes.

El tratamiento a base de corticoesteroides en adición a la GGIV durante la fase aguda de la enfermedad ha sido muy controversial debido a que en 1972, Kato et al, publicaron un artículo donde concluyeron que los CE favorecían el desarrollo de aneurismas coronarios. Este estudio ha causado gran controversia ya que el diseño de estudio fue retrospectivo y las dosis de GGIV y de CE no fueron controladas, además se incluyeron pacientes en fase sub-aguda de la enfermedad donde el riesgo de desarrollar aneurismas coronarios es mayor.

Actualmente existen dos meta-análisis donde evalúan la eficacia de los CE *versus* aspirina en pacientes con EK en fase aguda. El primer meta-análisis concluye que los CE son eficaces para prevenir el desarrollo de aneurismas coronarios, sin embargo al revisar cada uno de los trabajos incluidos en este estudio, se puede

observar en cada uno de ellos, que los intervalos de confianza son muy amplios y que rebasan el valor nulo debido probablemente al tamaño pequeño de muestra y a su bajo poder metodológico. En el segundo meta-análisis se incluyeron dos estudios clínicos aleatorizados publicados recientemente. En él se concluye que no hay diferencia significativa entre dar CE o aspirina y que es necesario realizar ensayos clínicos aleatorizados (ECA) con un tamaño de muestra mayor para alcanzar una significancia estadística.

Lo anterior nos dio la pauta para diseñar un ensayo clínico donde se evaluara la eficacia del uso de CE versus aspirina (AAS) en adición a la GGIV en pacientes con EK en fase aguda, determinada por la prevalencia del desarrollo de lesiones en arterias coronarias y la disminución de algunos marcadores biológicos involucrados en el desarrollo de estas lesiones.

Las bases para considerar a este trabajo como un ECA de alto rigor metodológico es que se trata de un estudio aleatorizado, doble-ciego y controlado. Es de gran importancia mencionar que también se evaluaron diferentes parámetros sociodemográficos y clínicos (Cuadro 4) marcadores hemáticos (Cuadro 5), bioquímicos (Cuadro 6) e inmunológicos (Cuadro 7) donde se puede observar que no hubo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos de tratamiento lo que permite que sean comparables entre sí al momento de evaluar la eficacia del uso de CE sobre el riesgo de desarrollar LAC, reactantes de fase aguda y niveles de citocinas.

Dentro de las limitaciones metodológicas consideradas en nuestro estudio están principalmente el tamaño de muestra y la inclusión de los pacientes con diagnóstico de EK atípica los cuales no son incluidos en otros estudios publicados por el elevado riesgo de desarrollar aneurismas coronarios en estos pacientes.

El tamaño de muestra afectó importantemente ya que al realizar el análisis estadístico en las tablas de 2x2 o 2xN no se alcanzó el valor mínimo esperado en algunas casillas dando como resultado una pérdida en la significancia estadística.

En el Cuadro 8 se muestra el análisis estadístico donde se compararon diferentes parámetros demográficos, clínicos, distribución entre grupos de tratamiento y la prevalencia de LAC entre los pacientes con EK completa y EK atípica. En ninguno de estos parámetros hubo diferencia estadísticamente significativa, a excepción de la distribución de género, lo que nos permite afirmar que la inclusión de los pacientes con EK atípica no representa un sesgo de selección para nuestro estudio.

Al analizar la distribución de género entre ambos diagnósticos, los pacientes con EK atípica mostraron tener mayor prevalencia de mujeres contrario a lo observado en la EK completa donde se observó mayor predominio en hombres. Consideramos que esto no representa mayor relevancia para este estudio debido a que se ha demostrado que el sexo masculino es un factor de riesgo para el desarrollo de LAC y no el sexo femenino. Sin embargo es de gran importancia este hallazgo ya que establecer el diagnóstico de EK atípica termina siendo un reto para los médicos y

este podría ser un factor que ayudará al momento de la evaluación clínica de los pacientes.

Al evaluar la eficacia del uso de CE sobre las manifestaciones clínicas, no hubo diferencias estadísticamente significativa sobre el tiempo de normalización de la temperatura, el tiempo de hospitalización y la respuesta al tratamiento. Esta ausencia de significancia estadística se debe al bajo número de pacientes incluido en este estudio, ya que en el análisis estadístico de las tablas de 2×2 o $2 \times N$, hubo casillas vacías lo que da como resultado ausencia de dicha significancia. Sin embargo, la temperatura se normalizó más rápido en el grupo de pacientes tratados con GGIV+CE en comparación con el grupo de GGIV+AAS.

Consideramos que otro aspecto que refleja estos resultados en el tiempo de hospitalización, es que la mayoría de los pacientes se hospitalizaron hasta completar el número de muestras (5 días) para la determinación de citocinas y reactantes de fase aguda, sin importar la mejoría clínica.

En relación a la respuesta al tratamiento, un paciente del grupo tratado con GGIV+CE (10% de los pacientes) presentó falla al tratamiento inicial descrita tanto en la guía de la AHA como en la del Ministerio de Salud Japonés, como recurrencia de la fiebre después de 48 h de haber administrado la GGIV. Sin embargo, este resultado es esperado para este tipo de enfermedad según lo establecen ambas guías internacionales para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad.

Cuando se determinó la eficacia del uso de CE sobre los reactantes de fase aguda, los niveles de PCR disminuyeron más rápido en el grupo tratado con GGIV+CE, aunque el efecto no fue estadísticamente significativo debido a un caso donde los niveles se encontraron muy elevados al quinto día postratamiento (Figura 7). Lo mismo sucedió con los niveles de albúmina sérica los cuales alcanzan valores normales al quinto día de tratamiento (Figura 9).

La velocidad de sedimentación globular y el fibrinógeno no se vieron modificados importantemente por los corticoesteroides (Figuras 8 y 10).

La eficacia de los CE sobre los niveles de TNF-alfa, IL-1, IL-6, IL-8, IL-10 e IL-12, no pudo ser demostrada en este trabajo debido al bajo número de pacientes incluidos en este estudio y a que en varios casos los niveles fueron indetectables por la técnica de CBA. Actualmente existen algunos estudios donde se ha comparado la sensibilidad entre la técnica de CBA y ELISA para la determinación de citocinas séricas o plasmáticas. En estos trabajos se ha demostrado que cuando los niveles de citocinas no son tan elevados, la técnica de ELISA resulta ser más sensible que la de CBA.^{77,78} Esto nos impide formar una conclusión sobre la eficacia de los CE sobre la disminución de los niveles de citocinas y nos obliga a utilizar la técnica de ELISA sobre las mismas muestras analizadas por CBA para poder concluir sobre la eficacia de los CE.

En concordancia con los 5 estudios clínicos publicados sobre la eficacia del uso de CE en adicción a la GGIV como tratamiento inicial de la EK, a pesar de haber

corregido varios factores de sesgo identificados en estos trabajos (dosis de medicamentos, aleatorización del tratamiento y cegamiento), no se observó significancia estadística sobre la prevalencia de lesiones en arterias coronaria ni sobre la evolución de las lesiones cuando se compararon con los pacientes tratados con GGIV+AAS. Aunque al igual que los otros resultados y los trabajos publicados, la gran limitante fue el tamaño de muestra.

Al asociar cada uno de los marcadores hemáticos, bioquímicos e inmunológicos con el riesgo de desarrollar LAC, encontramos que los niveles de IgM se asociaron fuertemente con el riesgo de desarrollar LAC (Figura 16). Este hallazgo ha sido demostrado también por otros autores lo que da fiabilidad a nuestros resultados.

Estos resultados son esperados ya que en diferentes trabajos se ha demostrado la elevación en los niveles séricos de IgM, IgA e IgG durante la fase aguda de la EK,^{79,80,81} debido a la activación policlonal de las células B.^{82,83} Además, la vasta mayoría de pacientes tienen un número de elevado de células B circulantes que secretan espontáneamente IgG e IgM, así como también linfocitos con IgG e -IgM unida a su membrana.^{84,85}

La evidencia de que esta activación del sistema inmune contribuye al daño del endotelio vascular se apoya en la observación de que los pacientes en fase aguda tienen anticuerpos IgM circulantes los cuales son capaces de lisar solo a las células endoteliales activadas por IFN γ , IL-1 o TNF,⁸⁶ siendo esta actividad lítica mediada por el complemento y por citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos.⁸⁷

Por otra parte, los linfocitos B IgA+ circulantes se encuentran disminuidos durante la fase aguda de la enfermedad debido a la infiltración de estas células en tejidos selectivos tales como tracto respiratorio, riñón y páncreas, y particularmente en las paredes de los vasos sanguíneos, jugando probablemente un papel importante en la patogénesis de la enfermedad.⁸⁸

Sin embargo, algunos estudios han sido contradictorios acerca de los niveles de inmunoglobulinas y su asociación con el desarrollo de LAC. En trabajos recientes se reportó que los niveles séricos más bajos de IgM se asocian con un mayor índice z de las arterias coronarias, el cual mide el diámetro interno del vaso sanguíneo tomando en consideración el peso y la edad del paciente; y que los niveles más bajos de IgG, estandarizada a la edad, indican un factor de riesgo para el desarrollo de las lesiones.³⁷ Además, al estandarizar los niveles de IgG con la edad correlacionan inversamente con la severidad de las lesiones en las arterias coronarias pero que en fases más tardías de la enfermedad, los niveles más altos de IgG y más bajos de IgA han sido asociados con el desarrollo de las LAC.³⁷

Considerando esta asociación entre niveles de IgM y el desarrollo de LAC, hicimos un análisis estadístico de interacción entre estas dos variables y el tratamiento con el fin de saber qué pasa con los pacientes que tienen niveles elevados de IgM y reciben tratamiento con GGIV+CE, ya que los CE tienen la propiedad de inhibir la síntesis de inmunoglobulinas dentro de sus efectos anti-inflamatorios.⁸⁹

Los resultados de este análisis estadístico mostraron que los CE disminuyen del 93% al 50%, el riesgo de desarrollar LAC cuando los pacientes tiene niveles de IgM por arriba de 3 D.S. de sus valores de referencia con base a su edad (Figura 17).

Estos resultados son de gran importancia ya que en ningún trabajo publicado se había estudiado esta interacción. Además, una de las perspectivas para los ensayos clínicos para el tratamiento de la EK es la identificación de marcadores biológicos que sirvan para seleccionar a que pacientes es más recomendable tratar con GGIV+CE, como tratamiento inicial de la enfermedad. Aunque este estudio no permite concluir tajantemente la eficacia del uso de los CE sobre el desarrollo de LAC, sí marca la pauta para realizar otros ensayos clínicos controlados donde se consideren pacientes con EK que presenten niveles elevados de IgM por arriba de 2 DS de su valor de referencia, los cuales sean asignados aleatoriamente a dos grupos de tratamiento (GGIV+AAS y GGIV+CE) con el fin de confirmar los resultados observados en este estudio.

Por último consideramos que debido al bajo poder estadístico en cada una de las técnicas empleadas para el análisis de nuestros resultados es recomendable ampliar el tamaño de muestra realizando estudios multicéntricos debido a la baja frecuencia de la enfermedad.

CONCLUSIONES

Los niveles de IgM se asocian positivamente con el desarrollo de lesiones en las arterias coronarias.

La administración de corticoesteroides en adición a la GGIV durante la fase aguda de la enfermedad de Kawasaki, disminuyen significativamente el desarrollo de lesiones en arterias coronarias en aquellos pacientes que presentan niveles elevados de IgM por arriba de 2 DS de sus valores de referencia ajustados a la edad.

Son necesarios otros ensayos clínicos donde se consideren los niveles de IgM para la asignación aleatoria del tratamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

¹ Gedalia A, Cuchacovich R. Systemic vasculitis in childhood. *Curr Rheumatol Rep.* 2009;11:402-9.

² de Zorzi A, Colan SD, Gauvreau K, Baker AL, Newburger JW. Coronary artery dimensions may be misclassified normal in Kawasaki disease. *J Pediatr* 1998;133:254-8.

³ Kato H, Sugimura T, Akagi T, Sato N, Hashino K, Maeno Y, Kazue T, Eto G, Yamakawa R. Long-term consequences of Kawasaki disease. A 10- to 21-year follow-up study of 594 patients. *Circulation.* 1996;94:1379–1385

⁴ Kawasaki T, Kosaki F, Okawa S, Shigematsu I, Yanagawa H. A new infantile acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome (MLNS) prevailing in Japan. *Pediatrics* 1974;54:271-6.

⁵ Landing BH, Larson EJ. Are infantile periarteritis nodosa with coronary artery involvement and fatal mucocutaneous lymph node syndrome the same? Comparison of 20 patients from North America with patients from Hawaii and Japan. *Pediatrics.* 1977;59:651-62.

⁶ Stanley TV, Grimwood K. Clasical Kawasaki disease in a neonate. *Arch Dis Chil Fetal Neonatol* 2000; 86: F135-F136.

⁷ Machado K, Gutiérrez S, Pérez C. Enfermedad de Kawasaki asociada a virus de Epstein-Barr. Arch Pediatr Urug 2002; 73: 220-5.

⁸ Leen C, Ling S. Mycoplasma infection and Kawasaki disease. Arch Dis Child 1996; 75: 226-7.

⁹ Shibata M, Ezaki T, Hori M, Nagashima M, Morishima T. Isolation of a Kawasaki disease-Associated bacteria sequence from peripheral blood leukocytes. Pediatrics International 1999; 41: 467-473.

¹⁰ Rae SM, The etiology of Kawasaki disease: a superantigen-mediated process. Progress in Pediatric Cardiology 2004;19:115-122.

¹¹ Burns JC, Kushner HI, Bastian JF, Shike H, Shimizu C, Matsubara T, Turner CL. Kawasaki disease: a brief history. Pediatrics 2000; 106: 27.

¹² Banfi A. Enfermedad de Kawasaki. Rev Chil Pediatr 2001; 76: 487-95.

¹³ Rowley AH, Shulman ST. Síndrome de Kawasaki. Clin Ped NA 1999; 2: 341-59.

¹⁴ Laupland KB, Dele Davies H. Epidemiology, etiology, and management of Kawasaki disease: State of the art. Pediatr Cardiol 1999; 20: 177-83.

¹⁵ Furusho K, Kamiya T, Nakano H, Kiyosawa N, Shinomiya K, Hayashidera T, Tamura T, Hirose O, Manabe Y, Yokoyama T. High-dose intravenous gammaglobulin for Kawasaki disease. *Lancet*. 1984; 10;2:1055-8.

¹⁶ Morens DM, O'Brien RJ. Kawasaki disease in the United States. *J Infect Dis* 1978; 137: 91-3.

¹⁷ Laupland KB, Dele Davies H. Epidemiology, Etiology, and Management of Kawasaki Disease: State of the art. *Pediatr Cardiol* 1999; 20: 177-83.

¹⁸ Yanagawa H, Yashiro M, Nakamura Y, Kawasaki T, Kato H. Epidemiological pictures of Kawasaki disease in Japan; form the nationwide incidence survey in 1991 and 1992. *Pediatrics* 1995; 149: 779-83

¹⁹ Stocheim JA, Innocentini N, Shulman S. Kawasaki disease in older children and adolescents. *J Pediatr* 2000; 137:250-2.

²⁰ Rowley AH, Shulman ST. Kawasaki syndrome. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11: 405-14.

²¹ Rowley AH, Shulman ST. Síndrome de Kawasaki. *Clin Ped NA* 1999; 2: 341-59.

²² Yamamoto T. Pediatric acute mucocutaneous lymph node syndrome: clinical observation of 50 cases. *Jpn J Pediatr* 1968; 21: 291-7.

²³ Melish ME, Hicks RM, Larson EJ. Mucocutaneous lymph node syndrome in the United States. *Am J Dis Child* 1976; 130: 599-607.

²⁴ Kawasaki T. Kawasaki disease. *Acta Paediatr* 1995; 84:713-5.

²⁵ Naoe S, Takahashi K, Masuda H, Tanaka N. Kawasaki disease. With particular emphasis on arterial lesions. *Acta Pathol Jpn* 1991; 41:785-797.

²⁶ Burns JC, Glodé MP. Kawasaki syndrome. *Lancet*. 2004; 364:533-44.

²⁷ Dajani AS, Taubert KA, Gerber MA, Shulman ST, Ferrieri P, Freed M, Takahashi M, Bierman FZ, Karchmer AW, Wilson W. Diagnosis and therapy of Kawasaki disease in children. *Circulation*. 1993; 87:1776-80.

²⁸ Prego Petit J. Enfermedad de Kawasaki. *Arch Pediatr Urug* 2003; 74:99-113.

²⁹ Garcia Pavon S, Staines Boone T, Hernandez Bautista V, Yamazaki Nakashimada MA. Reactivation of the scar of BCG vaccination in Kawasaki's disease: clinical case and literature review. *Rev Alerg Mex*. 2006; 53:76-8.

³⁰ King WJ, Schlieper A, Birdi N, Capelli M, Korncluk Y, Rowe P. The effect of Kawasaki disease on cognition and behavior. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154: 463-8.

³¹ Garty B, Mosseri R, Finkelstein Y. Guttate Psoriasis following Kawasaki disease. *Pediatr Dermatol* 2001; 18: 507-8.

³² Paseron T, Olivier V, Sirvent N, Khalfi A, Boutte P, Lacour JP. Kawasaki disease with exceptional cutaneous manifestations. *Eur J Pediatr* 2002; 161: 228-30.

³³ Harada K. Intravenous γ -globulin treatment in Kawasaki disease. *Acta Paediatr Jpn* 1991;33:805-10.

³⁴ Du ZD, Zhang T, Liang L, Meng X, Li T, Kawasaki T, Nakamura Y, Yanagawa H. Epidemiologic picture of Kawasaki disease in Beijing from 1995 through 1999. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 103-7.

³⁵ Nakamura Y, Oki I, Tanihara S, Ojima T, Yanagawa H. Cardiac sequelae in recurrent cases of Kawasaki disease: A comparison between the initial episode of the disease and a recurrence in the same patients. *Pediatrics* 1998; 102:E66.

³⁶ Nakamura Y, Yanagawa H, Harada K, Kato H, Kawasaki T. Mortality among persons with a history of Kawasaki disease in Japan. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156: 162-5.

³⁷ Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, Shulman ST, Bolger AF, Ferrieri P, Baltimore RS, Wilson WR, Baddour LM, Levison ME, Pallasch TJ, Falace DA, Taubert KA; Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. 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. *Pediatrics*. 2004;114:1708-33. Erratum in: *Pediatrics*. 2005 Apr;115:1118.

³⁸ Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, Shulman ST, Bolger AF, Ferrieri P, Baltimore RS, Wilson WR, Baddour LM, Levison ME, Pallasch TJ, Falace DA, Taubert KA; Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. 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. *Pediatrics*. 2004;114:1708-33. Erratum in: *Pediatrics*. 2005;115:1118.

³⁹ Kawasaki T. Kawasaki Disease. *Acta Paediatr* 1995; 84: 713-5.

⁴⁰ Leung DY, Meissner HC, Shulman ST, Mason WH, Gerber MA, Glode MP, Myones BL, Wheeler JG, Ruthazer R, Schlievert PM. Prevalence of superantigen-secreting bacteria in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr* 2002; 104: 742-6.

⁴¹ Morens DM, O'Brien RJ. Kawasaki disease in the United States. *J Infect Dis* 1978; 137: 91-3.

⁴² Wright DA, Newburger JW, Baker A, Sundel RP. Treatment of immune globulin-resistant Kawasaki disease with pulsed doses of corticosteroids. *J Pediatr* 1996; 128: 146-149.

⁴³ Wallace C, French J, Kahn S, Sherry D. initial Intravenous gammaglobulin treatment failure in Kawasaki disease. *Pediatrics* 2000; 105: www.pediatrics.org/cgi/content/full/105/6/e78 4 screens.

⁴⁴ Han R, Silverman E, Newman A, McCrindel B. Management and outcome of persistent or recurrent fever after initial intravenous gamma globulin therapy in acute Kawasaki disease. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154: 694-9.

⁴⁵ Burns J, Capparelli E, Brown J, Newburger JW, Glode M. US/Canadian Kawasaki syndrome study group. Intravenous gamma-globulin treatment and retreatment in Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 1144-8.

⁴⁶ Shen C, Wang N. Antioxidants may mitigate the deterioration of coronary arteritis in patients with Kawasaki disease unresponsive to high-dose intravenous gamma-globulin. *Pediatr Cardiol* 2001; 22: 419-22.

⁴⁷ Newburger JW. Treatment of Kawasaki disease: Corticosteroids revisited. *J Pediatr* 1999; 135: 411-3.

⁴⁸ Shinohara M, Sone K, Tomamasa T, Morikawa A. Corticosteroids in the treatment of the acute phase of Kawasaki disease. *J Pediatr* 1999; 135: 465-9.

⁴⁹ Weiss JE, Eberhard BA, Chowdhury D, Gottlieb BS. Infliximab as a novel therapy for refractory kawasaki disease. *Rheumatol* 2004;31:808–10.

⁵⁰ Raman V, Kim J, Sharkey A, Chatila T. Response of refractory Kawasaki disease to pulse steroid and cyclosporin therapy. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 6: 635-7.

⁵¹ 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.

⁵² de Zorzi A, Colan SD, Gauvreau K, Baker AL, Newburger JW. Coronary artery dimensions may be misclassified normal in Kawasaki disease. *J Pediatr* 1998; 133: 254-8.

⁵³ Nakamura Y, Yashiro M, Tanihara S, Ojima T, Yanagawa H. Giant coronary aneurysms due to Kawasaki disease: a case-control study. *Pediatrics International* 2002; 44: 254-8.

⁵⁴ Kato H, Koike S, Yokoyama T. Kawasaki disease: effect of treatment on coronary artery involvement. *Pediatrics*. 1979; 63:175-9.

⁵⁵ Okada K, Hara J, Maki I, Miki K, Matsuzaki K, Matsuoka T, Yamamoto T, Nishigaki T, Kurotobi S, Sano T; Osaka Kawasaki Disease Study Group. Pulse methylprednisolone with gammaglobulin as an initial treatment for acute Kawasaki disease. *Eur J Pediatr*. 2009; 168:181-5.

⁵⁶ Inoue Y, Kobayashi T, Morikawa A. Treatment of Kawasaki disease. *N Engl J Med*. 2007; 28;356:2746-7.

⁵⁷ Newburger JW, Sleeper LA, McCrindle BW, Minich LL, Gersony W, Vetter VL, Atz AM, Li JS, Takahashi M, Baker AL, Colan SD, Mitchell PD, Klein GL, Sundel RP;

Randomized trial of pulsed corticosteroid therapy for primary treatment of Kawasaki disease. Pediatric Heart Network Investigators. N Engl J Med. 2007; 15;356:663-75.

⁵⁸ Inoue Y, Okada Y, Shinohara M, Kobayashi T, Kobayashi T, Tomomasa T, Takeuchi K, Morikawa A. A multicenter prospective randomized trial of corticosteroids in primary therapy for Kawasaki disease: clinical course and coronary artery outcome. J Pediatr. 2006; 149:336-341.

⁵⁹ Jibiki T, Terai M, Kurosaki T, Nakajima H, Suzuki K, Inomata H, Terashima I, Honda T, Yasukawa K, Hamada H, Kohno Y. Efficacy of intravenous immune globulin therapy combined with dexamethasone for the initial treatment of acute Kawasaki disease. Eur J Pediatr. 2004; 163:229-33.

⁶⁰ Okada Y, Shinohara M, Kobayashi T, Inoue Y, Tomomasa T, Kobayashi T, Morikawa A; Gunma Kawasaki Disease Study Group. Effect of corticosteroids in addition to intravenous gamma globulin therapy on serum cytokine levels in the acute phase of Kawasaki disease in children. J Pediatr. 2003;143:363-7.

⁶¹ Sundel RP, Baker AL, Fulton DR, Newburger JW. Corticosteroids in the initial treatment of Kawasaki disease: report of a randomized trial. J Pediatr. 2003;142:611-6.

⁶² Kato H, Koike S, Yokoyama T. Kawasaki disease: effect of treatment on coronary artery involvement. *Pediatrics*. 1979;63:175-9.

⁶³ 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.

⁶⁴ Dong Soo Kim. Serum Interleukin-6 In Kawasaki disease. *Yonsei Medical Journal* 1992; 33:183-188.

⁶⁵ S. Furukawa, T. Matsubara, K. Yone, Y. Hirano, K. Okumura , and K. Yabuta. Kawasaki disease differs from anaphylactoid purpura and measles with regard to tumour necrosis factor- α and interleukin 6 in serum. *Eur J Pediatr* 1992; 151:44-47

⁶⁶ Lin CY, Lin CC, Hwang B, Chiang BN. Cytokines predict coronary aneurysm formation in Kawasaki disease patients. *Eur J Pediatr* 1993; 152:309-312

⁶⁷ Gupta M, Noel GJ, Schaefer M, Friedman D, Bussel J, Johann-Liang R. Cytokine modulation with immune gamma-globulin in peripheral blood of normal children and its implications in Kawasaki disease treatment.. *J Clin Immunol* 2001; 21:193-199.

⁶⁸ Kim DS, Lee HK, Noh GW, Lee SI, Lee KY. Increased serum interleukin-10 level in Kawasaki disease. *Yonsei Med J*. 1996;37:125-30.

⁶⁹ Kobayashi N, Mori M, Kobayashi Y, Miyamae T, Imagawa T, Okuyama T, Kurozumi H, Yokota S. Intravenous gamma-globulin therapy improves hypercytokinemia in the acute phase of Kawasaki disease. *Mod Rheumatol* 2004; 14:447–452

⁷⁰ Jang GC, Kim HY, Ahn SY, Kim DS. Raised serum interleukin 15 levels in Kawasaki disease. *Ann Rheum Dis.* 2003 ;62:264-6.

⁷¹ Sohn MH, Noh SY, Chang W, Shin KM, Kim DS. Circulating interleukin 17 is increased in the acute stage of Kawasaki disease. *Scand J Rheumatol.* 2003;32:364-6.

⁷²Okada Y, Shinohara M, Kobayashi T, Inoue Y, Tomomasa T, Kobayashi T, Morikawa A; Gunma Kawasaki Disease Study Group. Effect of corticosteroids in addition to intravenous gamma globulin therapy on serum cytokine levels in the acute phase of Kawasaki disease in children. *J Pediatr.* 2003; 143:363-7.

⁷³ Mitani Y, Sawada H, Hayakawa H, Aoki K, Ohashi H, Matsumura M, Kuroe K, Shimpo H, Nakano M, Komada Y. Elevated levels of high-sensitivity C-reactive protein and serum amyloid-A late after Kawasaki disease: association between inflammation and late coronary sequelae in Kawasaki disease. *Circulation.* 2005; 4: 111:38-43.

⁷⁴ Jibiki T, Terai M, Kohno Y. High concentrations of interleukin-8 and monocyte chemoattractant protein-1 in urine of patients with acute Kawasaki disease. *Eur J Pediatr.* 2004; 163:749-50.

⁷⁵

http://www.rarediseases.org/search/rdbdetail_abstract.html?disname=Kawasaki%20Disease

⁷⁶ Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady DG, Newman TB. *Designing Clinical Research.* 3^d edition. Lippincott Williams and Wilkins, 2007.

⁷⁷ Young SH, Antonini JM, Roberts JR, Erdely AD, Zeidler-Erdely PC. Performance evaluation of cytometric bead assays for the measurement of lung cytokines in two rodent models. *J Immunol Methods.* 2008; 29;331:59-68.

⁷⁸ Timmons BW, Hamadeh MJ, Tarnopolsky MA. Two methods for determining plasma IL-6 in humans at rest and following exercise. *Eur J Appl Physiol.* 2009;105:13-8.

⁷⁹ Furukawa F, Ohshio G, Hamashima Y. Possible polyclonal B cell activation in mucocutaneous lymph node syndrome. *Eur J Pediatr.* 1986;145:104-8.

⁸⁰ Lacroix J, Lapointe N, Weber M, Rousseau E, Van Doesburg N, Jacob JL, Chad Z. [Prospective study of 64 cases of Kawasaki's disease] Arch Fr Pediatr. 1985; 42:771-6.

⁸¹ Lin CY, Hwang B. Serial immunologic studies in patients with mucocutaneous lymph node syndrome (Kawasaki disease). Ann Allergy. 1987;59:291-7.

⁸² Furukawa F, Ohshio G, Hamashima Y Possible polyclonal B cell activation in mucocutaneous lymph node syndrome. Eur J Pediatr. 1986;145:104-8.

⁸³ Leung DY, Burns JC, Newburger JW, Geha RS. Reversal of lymphocyte activation in vivo in the Kawasaki syndrome by intravenous gammaglobulin. J Clin Invest. 1987; 79:468-72.

⁸⁴ Leung DY, Chu ET, Wood N, Grady S, Meade R, Geha RS. Immunoregulatory T cell abnormalities in mucocutaneous lymph node syndrome. J Immunol. 1983;130:2002-4.

⁸⁵ Tokai J. Kuno-Sakai H, Ohta T, Kikuchi T, Hikino N, Takesue R, Iwagaki H, Takakura I, Kimura M. Polyclonal increases of serum immunoglobulins and increase of immunoglobulin-bearing peripheral blood lymphocytes in children with Kawasaki disease. Exp Clin Med. 1982;7:661-4.

⁸⁶ Leung DY. Immunomodulation by intravenous immune globulin in Kawasaki disease. *J Allergy Clin Immunol.* 1989;84(4 Pt 2):588-93; discussion 593-4.

⁸⁷ Lin CY, Hwang B. Serial immunologic studies in patients with mucocutaneous lymph node syndrome (Kawasaki disease). *Ann Allergy.* 1987;59:291-7.

⁸⁸ Rowley AH, Eckerley CA, Jäck HM, Shulman ST, Baker SC. IgA plasma cells in vascular tissue of patients with Kawasaki syndrome. *J Immunol.* 1997;159:5946-55.

⁸⁹ Brunton, Laurence L. Goodman and Gilman manual de farmacología y terapéutica. Editorial: McGraw-Hill. Año: 2008. Edición: 1^a ED