



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN – IETSI**

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA
N° 052 –SDEPF y OTS-DETS IETSI-2016
EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA INMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA EN EL
TRATAMIENTO INICIAL DE PACIENTES CON ENFERMEDAD DE KAWASAKI EN
LA FASE AGUDA**



**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y OTRAS
TECNOLOGÍAS SANITARIAS- SDEPFyOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS- DETS



**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN-
IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Agosto, 2016



 **EsSalud**

IETSI
INSTITUTO
DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS
EN SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga - Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI
2. Patricia Pimentel Álvarez - Sub Gerente (e), Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías - IETSI-ESSALUD
3. Yuani Miriam Roman Morillo- Directora de la Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías.



CONFLICTO DE INTERÉS.

Los que suscriben manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento a ser evaluado.



FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud - ESSALUD



CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de la inmunoglobulina intravenosa en el tratamiento inicial de pacientes con enfermedad de Kawasaki en la fase aguda n° 052-SDEPFYOTS-DETS IETSI-2016. Lima, Perú. 2016

LISTA DE ABREVIATURAS

AHQR	The Agency for Healthcare Research and Quality
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
EA	Eventos adversos
ETS	Evaluación de Tecnología Sanitaria
FDA	(US) Food and Drug Administration
GPC	Guías de Práctica Clínica
IGIV	Inmunoglobulina intravenosa
ASA	Ácido Acetil Salicílico
NICE	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas - Perú
RS	Revisión Sistemática
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>



CONTENIDO

I.	RESUMEN EJECUTIVO	5
II.	INTRODUCCIÓN.....	6
	A. ANTECEDENTES.....	6
	B. ASPECTOS GENERALES.....	7
	C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS	8
III.	METODOLOGIA	9
	i. ESTRATEGIA DE BUSQUEDA	9
	ii. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	9
	iii. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	9
IV.	RESULTADOS.....	10
	A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA.....	11
	B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	11
	i. GUÍAS CLÍNICAS	11
	ii. REVISIONES SISTEMATICAS.....	12
V.	DISCUSIÓN	16
VI.	CONCLUSIONES.....	19
VII.	RECOMENDACIONES.....	20
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	21
	ANEXO N° 1: condiciones de uso.....	24



I. RESUMEN EJECUTIVO

- La enfermedad de Kawasaki es una vasculitis sistémica de causa desconocida, que predominantemente afecta a niños menores de cinco años. Aunque es generalmente autolimitada, cerca de la cuarta parte de niños sin tratamiento desarrollan anomalías de las arterias coronarias (aneurismas). Estas lesiones pueden conducir a un infarto del miocardio, muerte súbita o enfermedad cardíaca isquémica en el periodo agudo de la enfermedad o a largo plazo.
- No se identificaron estudios que hayan comparado los efectos del tratamiento con IGIV con los de Aspirina en pacientes con EK en fase aguda. En su lugar, se ha evaluado los efectos de la adición de IGIV a la aspirina, en varios ensayos clínicos aleatorizados y controlados; pero la evidencia es insuficiente y no concluyente respecto al beneficio que ofrece la aspirina al tratamiento con IGIV.
- Los resultados del meta-análisis de la revisión sistemática Cochrane de Oates-Whitehead mostraron que respecto al tratamiento solo con aspirina, el tratamiento con IGIV y aspirina redujo la aparición de anomalías de la arteria carótida a los 30 días en aproximadamente un 26% (rango 39% a 10%), pero sin cambios en la duración de la fiebre.
- Respecto a la seguridad de la IGIV, generalmente la administración de IGIV fue bien tolerada, reportándose que los eventos adversos con IGIV no se incrementaron respecto al uso solo de ASA. Solo se reportó una muerte en los estudios incluidos, aunque pocos estudios describieron explícitamente que estaban reportando muertes.
- A pesar de que la aspirina ha sido utilizada en el tratamiento de la EK por muchos años debido a su importante actividad antiinflamatoria y anti plaquetaria, la adición de ácido acetilsalicílico al tratamiento con IGIV no se asoció con una disminución en la tasa de anomalías de las arterias coronarias, respecto al tratamiento solo con IGIV. Por lo que no es aconsejable el uso solo de aspirina en el tratamiento o prevención de anomalías de las carótidas en la EK.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETS, aprueba por el periodo de 2 años a partir de la fecha de publicación del presente dictamen preliminar, el uso de IGIV para el tratamiento de pacientes pediátricos con EK en fase aguda con o sin anomalías de las arterias carótidas, ya que se ha demostrado su eficacia en la reducción de anomalías de las arterias carótidas y consecuentemente disminución de la morbimortalidad en la fase aguda y a largo plazo.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente informe expone la evaluación de la inmunoglobulina intravenosa como primera línea de tratamiento de pacientes con diagnóstico de enfermedad de Kawasaki debut y activa con alteraciones de las arterias carótidas. Se realiza esta evaluación a solicitud del Dr. Jaime A. Collins Camones a través del comité Farmacoterapéutico Local del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen, quien siguiendo la Directiva 002-IETSI-ESSALUD-2015, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI la solicitud de uso fuera del petitorio de inmunoglobulina según la siguiente pregunta PICO:

P	Nina de un año con enfermedad de Kawasaki debut y activa
I	Inmunoglobulina I.V.
C	Aspirina vía oral
O	Remisión clínica Disminución de la ocurrencia de síndromes y lesiones coronarias

Luego de la revisión de la literatura científica los representantes del equipo evaluador del IETSI ajustaron los términos de la pregunta PICO original para satisfacer la necesidad del caso del paciente que inspiró la solicitud y las necesidades de otros pacientes con la misma condición clínica. Esta pregunta PICO además facilitará la búsqueda de la evidencia científica de una manera sistemática y consistente, reduciendo el riesgo de sesgo de selección de estudios y publicaciones. Así, la versión final de la pregunta PICO con la que se ha realizado la presente evaluación es:

P	Paciente menor de 18 años con enfermedad de Kawasaki debut y activa
I	Inmunoglobulina intravenosa
C	Aspirina vía oral
O	Mortalidad Anormalidades de la arteria coronaria Anormalidades de la función cardíaca Duración de la fiebre Eventos adversos Estancia hospitalaria

B. ASPECTOS GENERALES

La enfermedad de Kawasaki (EK), previamente conocida como síndrome linfomucocutáneo, es una de las vasculitis más comunes de la infancia (Burns 2004). Es una condición médica típicamente auto-limitada, con fiebre y manifestaciones de inflamación aguda de una duración promedio de 12 días sin tratamiento (Newburger 2004). Sin embargo, algunas veces se pueden desarrollar importantes complicaciones como aneurismas de las arterias coronarias, disminución de la contractilidad miocárdica, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, arritmias, y oclusión arterial periférica, aumentando significativamente la morbilidad y la mortalidad.

Las manifestaciones clínicas de la EK reflejan la inflamación generalizada primariamente de las arterias musculares de mediano calibre. El diagnóstico se basa en evidencia de inflamación sistémica (por ejemplo, la fiebre) en asociación con signos de inflamación mucocutánea. Típicamente, después de un breve periodo de síntomas respiratorios o gastrointestinales, se desarrollan conjuntivitis bilateral no exudativa, eritema de los labios y mucosa oral, rash, cambios en las extremidades, y linfadenopatías cervicales (Huang 2006). Los hallazgos de la mucosa oral se presentan en aproximadamente el 90% de los casos de EK, el rash polimórfico en el 70-90% de los casos, cambios en las extremidades en el 50 al 85%, cambios oculares en > 75% y linfadenopatías en el 25 al 70%.

Los aneurismas o ectasia de las arterias coronarias se desarrollan en el 20% al 30% de los niños con la enfermedad no tratados (Kato 1995, Printz 2011). Estas lesiones pueden conducir a un infarto del miocardio, muerte súbita o enfermedad cardíaca isquémica (Kato 1996, Dajani 1993). El tratamiento de la EK en la fase aguda está dirigida a reducir la inflamación en la pared de las arterias coronarias y prevenir la trombosis coronaria, mientras que el tratamiento a largo plazo en los pacientes que desarrollan aneurismas coronarios está dirigido a prevenir la isquemia miocárdica o infarto.

Los datos sobre casos en el Perú provienen de algunas pocas comunicaciones. Culqui et al publicó en el 2013 un estudio descriptivo retrospectivo de 42 casos identificados entre los años 2000 y 2012 en los hospitales Edgardo Rebagliati Martins y Guillermo Almenara. De los 42 casos, la mayoría fueron niños varones (81%), 31 pacientes (74%) tenían un tiempo de enfermedad menor de 10 días. En relación a la evolución de la enfermedad, la mayoría de los pacientes (90%) evolucionaron favorablemente, 2 pacientes (5%) presentaron aneurismas y alteración de la contractilidad muscular, otros 2 no acudieron a sus controles por lo que se desconocía su estado final. Todos los pacientes recibieron tratamiento con IGIV y aspirina, el 86% de ellos lo inicio antes de los 10 días de enfermedad. En esta cohorte pequeña de pacientes ocurrieron anomalías de las arterias coronarias en el 5% de los pacientes tratados con IGIV y aspirina.

C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS

La inmunoglobulina es un producto biológico que se deriva del plasma de donantes humanos y es usada en el tratamiento de múltiples condiciones médicas, incluyendo los estados de inmunodeficiencia primaria y secundaria, y una variedad de enfermedades inflamatorias. Para la producción de la IGIV se recolecta el plasma de varios miles de voluntarios obteniéndose únicamente la fracción que contiene los anticuerpos. Luego se purifica mediante técnicas adicionales para remover las proteínas que no son IgG y patógenos residuales que pudieran haber quedado.

La inmunoglobulina se usa como supresor del proceso inflamatorio o autoinmune por sus potenciales efectos antiinflamatorios o inmuno-moduladores propuestos en varios estudios (Leung 1988, Abe 2005, Teraí 1999, Bayary 2006), los cuales incluyen los siguientes: interacción o bloqueo de los receptores Fc de los fagocitos en el bazo y en el hígado, inhibición de la diferenciación y maduración de las células dendríticas, reducción de la subpoblaciones de monocitos pro inflamatorios en sangre periférica, supresión o neutralización de citoquinas por anticuerpos específicos en el IGIV, bloqueo de la adhesión de los leucocitos al endotelio vascular. En un modelo murino de anemia falciforme, la IGIV revirtió las crisis vaso oclusivas mediante la inhibición de la unión de los leucocitos al endotelio vascular, y así conduciendo a mejorar el flujo sanguíneo. Este último mecanismo puede jugar un rol también en los efectos que tiene la IGIV en la enfermedad de Kawasaki. La IGIV también afecta al sistema del complemento disolviendo y aclarando los depósitos de inmunocomplejos. Bloquea la apoptosis mediada por los ligando de Fas por medio de los anticuerpos en la IGIV. Induce los receptores inhibitorios Fc-gamma-RIIB en los macrófagos. Suple de anticuerpos anti-idiotípico dirigidos contra los idiotipos de los anticuerpos circulantes.

Debido a los múltiples efectos anti-inflamatorios de la IGIV, probablemente más de un mecanismo es responsable de sus efectos inmuno-moduladores en las enfermedades autoinmunes. Los productos comerciales de la IGIV no están caracterizados ni diferenciados por el contenido de anticuerpos específicos o su composición química.

En el Perú se encuentra registrado el producto denominado como inmunoglobulina humana normal 5g/100 ml, producida por SHANGHAI RAAS BLOOD PRODUCTS CO., LTD. China. Considerando el precio de adquisición de cada ampolla de S/. 680.00, el tratamiento de un niño entre 15 y 25 kilos, se necesitaría entre 6 y 10 viales, por lo que el costo ascendería a S/. 4,080 y 6,800.

III. METODOLOGIA

I. ESTRATEGIA DE BUSQUEDA

Se realizó una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de la inmunoglobulina intravenosa para el tratamiento de primera línea de los pacientes con enfermedad de Kawasaki activa y anomalías de las arterias coronarias. Esta búsqueda se realizó utilizando los meta-buscadores: Translating Research into Practice (TRIPDATABASE), National Library of Medicine (Pubmed-Medline) y Health Systems Evidence. Adicionalmente, se amplió la búsqueda revisando la evidencia generada por grupos internacionales que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC), tales como la Cochrane Group, The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), the Agency for Health care Research and Quality (AHRQ), The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) y The Scottish Medicines Consortium (SMC). Esta búsqueda se completó ingresando a la página web www.clinicaltrials.gov, para así poder identificar ensayos clínicos en elaboración o que no hayan sido publicados aún, y así disminuir el riesgo de sesgo de publicación.

II. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Se priorizó la selección de guías de práctica clínica (GPC), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS), revisiones sistemáticas (RS) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III que permitieran responder a la pregunta PICO formulada. En el caso que las RS identificadas en la presente evaluación fueran de baja calidad o no solo incluyeran ensayos clínicos de fase III, se optó extraer y evaluar de forma independiente los ensayos clínicos de fase III identificados en dichas RS.

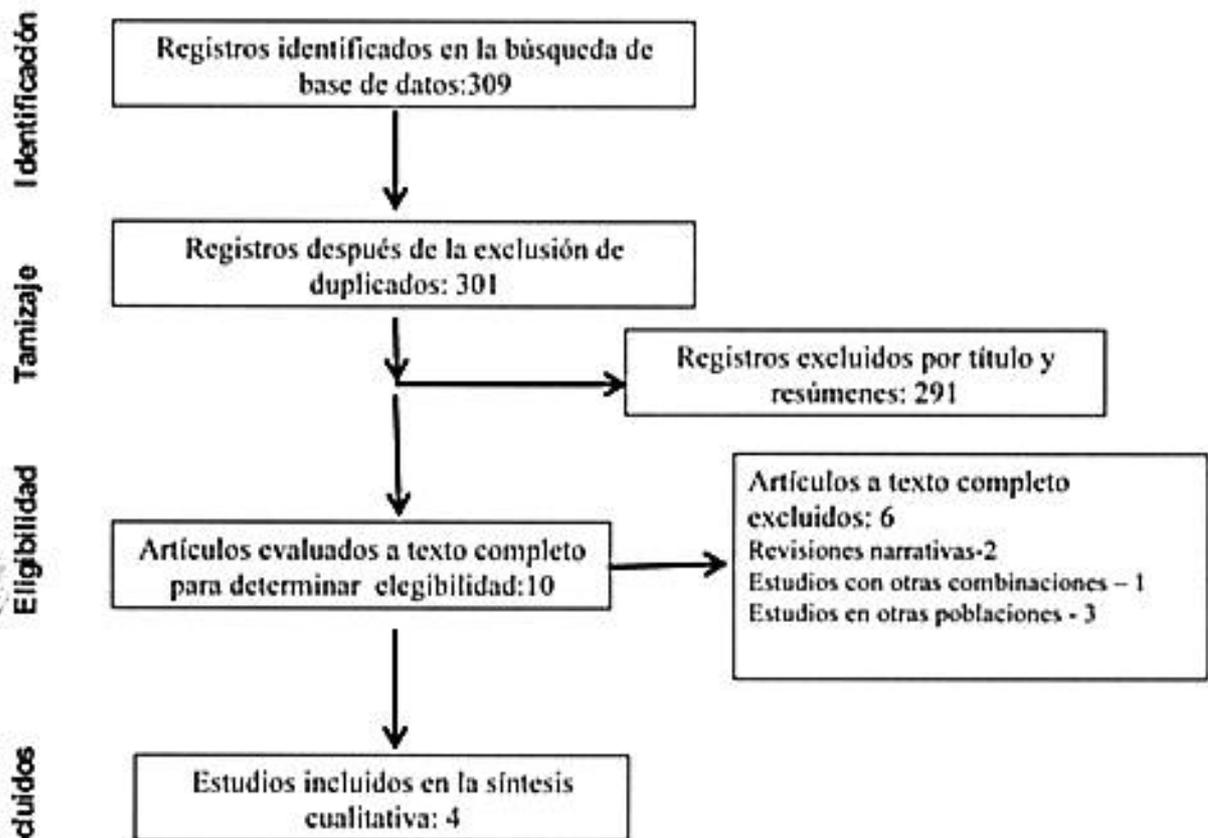
III. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Con la finalidad de realizar una búsqueda específica pero lo suficientemente sensible (tomando en cuenta la pregunta PICO y los criterios de elegibilidad), los términos de búsqueda utilizados consideraron la población de interés, la intervención y el diseño del estudio. Para ello se utilizaron términos Mesh, lenguaje libre y filtros específicos para cada buscador.

((("Mucocutaneous Lymph Node Syndrome"[Mesh]) OR kawasaki)) AND
(("Immunoglobulins"[Mesh]) OR intravenous immunoglobulin)

IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se realizó la búsqueda bibliográfica y de evidencia científica para el sustento del uso de IGIV como tratamiento de primera línea en pacientes con enfermedad de Kawasaki con anomalías de las arterias carótidas. Se presenta la evidencia disponible según el tipo de publicación priorizada en los criterios de inclusión

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍAS CLÍNICAS

La GPC "diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de enfermedad de Kawasaki en el primero, segundo y tercer nivel de atención" del CENETEC en su actualización 2015 (CENETEC 2015), responde a la siguiente pregunta: **"cuál es el tratamiento farmacológico en la enfermedad de kawasaki?"** Las recomendaciones para esta pregunta son las siguientes:

1. "En los pacientes con EK administrar: IGIV a dosis de 2g/k al realizarse el diagnóstico y preferentemente antes de los 10 días del padecimiento". El sustento de esta recomendación proviene de una GPC (Muta H 2004) y una revisión sistemática Cochrane (Oates 2003). La fuerza de recomendación es A, la que significa que está directamente basada en evidencia I (ensayos clínicos aleatorizados)

Esta GPC cuenta con una sección de metodología brevemente descrita y aunque realiza una gradación del nivel de la evidencia y la fuerza de recomendación, no evalúa de manera conjunta a todo el cuerpo de evidencia identificada, sino más bien lo hace por cada una de las referencias que adjunta a la recomendación. Por otro lado, esta guía ha incluido la información proveniente de la revisión sistemática de Oates-Whitehead, la cual será descrita en la sección de revisiones sistemáticas de este dictamen.

La Asociación Americana del Corazón (AHA por sus siglas en inglés: American Heart Association) publicó en el 2004 una revisión de la literatura acerca del diagnóstico, tratamiento y manejo a largo plazo de la EK. Este documento es una revisión en base a la información disponible en ese momento respecto al tratamiento inicial de los niños con EK aguda, así como también de aquellos pacientes con fiebre persistente a pesar del tratamiento inicial con IGIV, proponiendo algoritmos de actuación.

Respecto a la IGIV en la EK, los autores de esta revisión indican que su eficacia durante la fase aguda de la EK está establecida por la reducción de la prevalencia de anomalías de la arteria coronaria, referenciando la revisión sistemática de Durongpisitkul et al., 1995. Por ello, recomiendan que los pacientes con EK aguda deben ser tratados con IGIV 2 g/Kg en una sola infusión (nivel de evidencia A, la más alta y proveniente de múltiples ensayos clínicos), junto con ASA. Esta terapia debe ser

administrada dentro de los primeros 10 días de enfermedad, y si es posible dentro de los primeros 7 días de enfermedad. Las dosis altas únicas están apoyadas por los resultados de un metanálisis de Durongpisitkul 1995.

Esta revisión de la AHA baso sus recomendaciones en una revisión sistemática previa a la de Oates-Whitehead, publicada en 1995 y algunos otros ECAs. La revisión de Durongpisitkul et al., no será incluida en esta revisión debido a la antigüedad de su publicación y la existencia de una RS más actual.

La Guía para el tratamiento médico de la enfermedad de Kawasaki aguda: reporte del comité de investigación de la sociedad Japonesa de cardiología pediátrica y cirugía cardíaca, versión revisada del 2012 (Research Committee of the Japanese Society)

El comité de investigación de la sociedad Japonesa de cardiología pediátrica y cirugía presento en una guía de tratamiento en el 2003, los hallazgos de la investigación a cargo de la Universidad Médica de Kagawa realizada desde 1998 hasta el 2000, realizada con el fin de recolectar datos clínicos que apoyaran el uso de dosis únicas de IGIV. En esta versión del 2012, los miembros del comité revisaron la literatura disponible desde entonces, enfocándose en temas en los que actualmente no existen tratamientos universalmente aceptados como son los casos resistentes al tratamiento con IGIV, o las indicaciones no aprobadas de nuevos agentes terapéuticos.

En esta guía revisada se recomienda el uso de IGIV para todos los casos de EK aguda típica, esto es, cuando la EK está basada en la presencia de los principales síntomas especificados como criterios de diagnóstico (anexo N° 2) y los pacientes con riesgo de desarrollar lesiones de las arterias carótidas (anexo N° 3). En los casos de EK menos severa o con defervescencia espontanea, esta guía recomienda que los clínicos deben abstenerse de usar IGIV. Esta recomendación está en concordancia con los acuerdos detallados en la guía del comité del ministerio de salud del Japón para el uso de IGIV y gravedad según los criterios de Harada.

La evidencia que proveen es la última revisión Cochrane que muestra que el desarrollo de lesiones de las arterias carótidas puede ser reducido con una sola dosis de IGIV de 2 g/kg administrado antes del décimo día de haber iniciado los síntomas. La evidencia se catalogó como IA y la recomendación es de grado A que significa que es altamente recomendable.

ii. REVISIONES SISTEMATICAS

En el 2009 Oates-Whitehead et al publicaron una revisión sistemática Cochrane cuyo objetivo fue evaluar la efectividad de la IGIV en el tratamiento y la prevención de las consecuencias cardiacas a largo plazo de la enfermedad de Kawasaki en los niños. Los criterios de inclusión fueron ECAs que hayan evaluado las siguientes comparaciones: i) IGIV versus placebo o ningún tratamiento, ii) IGIV a diferentes dosis, iii) IGIV y salicilatos versus salicilatos solo, iv) una sola dosis de IGIV versus múltiples dosis de IGIV y v) diferentes tipos de IGIV. Se establecieron como desenlaces

principales a la mortalidad, anomalías de la arteria coronaria (e.i. dilataciones y aneurismas, diagnosticado por ecocardiografía, angiografía coronaria o autopsia) y anomalías de la función cardíaca. Los desenlaces secundarios fueron la duración de la fiebre, los eventos adversos y la estancia hospitalaria.

En esta revisión se incluyeron datos de 16 estudios, entre los cuales hubo 11 comparaciones de IGIV + ASA oral con ASA sola, 13 comparaciones de diferentes dosis de IGIV, y 4 comparaciones de diferentes tipos de IGIV. Entre las comparaciones de IGIV + aspirina oral con aspirina oral sola se usaron diferentes dosis de IGIV: 100 mg/kg en una sola dosis (2 comparaciones), 100mg/kg en 5 días (2 comparaciones), 200 mg/Kg por 3 días (2 comparaciones), 400 mg/Kg por 3 días (3 comparaciones), 400 mg/Kg por 5 días (1 comparación) y 1g/k/stat inmediatamente (1 comparación). Según las dosis de IGIV comparadas, una de ellas comparó 50-100 mg/kg/día versus 200 mg/kg/día por cinco días, otra comparó 50-100 mg/kg/d versus 400 mg/kg/d por cinco días, tres compararon 100 mg/kg/día versus 400 mg/kg/d por cinco días, cuatro compararon 200 mg/kg/día versus 400mg/kg/día por cinco días, una comparó 400 mg/kg/d por cinco días con 1 g/kg/stat, una comparó 400 mg/kg por cuatro días con 2g/kg/stat, y dos compararon 400mg/kg/día con 2g/kg stat. Respecto a las comparaciones de diferentes tipos de IVIG (tres de estas fueron comparaciones directas), una comparó 100 mg/kg/día de IGIV pepsina con 100 mg/kg/día de IGIV intacta por cinco días, una comparó 100 mg/kg IGIV pepsina con 100 mg/kg de IGIV intacta, una comparó 200 mg/kg/día de IGIV polietileno glicol tratada humana con 200 mg/kg/día de IGIV humana sulfonatada y secada al hielo.

En relación a las características de los estudios incluidos, se describen a continuación sus características principales. La intervención consistió en la administración de IGIV más aspirina vía oral en comparación con el uso de aspirina solamente. Ningún estudio reclutó a niños con más de diez días desde el inicio de los síntomas. Ocho estudios no estipularon los criterios con los que se diagnosticó la EK. Otros ocho estudios utilizaron distintos criterios de diagnóstico entre los que se incluyeron: fiebre (>38.5 rectal) por al menos 5 días y sin explicación y la presencia de cuatro de los siguientes 1) congestión bilateral de las conjuntivas, 2) cambios en los labios y la cavidad oral (al menos con uno de los siguientes: sequedad, eritema, fisuras en los labios, lengua en fresa, eritema difuso de la mucosa oral y faríngea, 3) cambios en las extremidades (al menos uno de los siguientes: eritema de las palmas y plantas, edema indurado, descamación periungüeal de los dedos de las manos o pies), 4) eritema polimórfico, 5) adenopatía cervical no supurativa. Cinco ensayos excluyeron a los niños que tenían aneurismas de las arterias coronarias en el momento de la aleatorización y dos ensayos utilizaron la puntuación de Harada para excluir de la aleatorización a aquellos niños con menor riesgo de desarrollar aneurismas. Ningún estudio reportó haber realizado un análisis por intención a tratar.

Mortalidad

Solo algunos estudios explícitamente mencionaron que estaban reportando las muertes, entre los cuales se reportó una muerte en el grupo de 400 mg /kg de un niño

en la fase sub-aguda, quien sufrió un aneurisma gigante (Newburger 1991). La mayoría de los estudios no reporto muertes, pero tampoco aclararon que lo reportarian.

Anormalidades de la arteria carótida

Los resultados del meta-análisis mostraron una disminución estadísticamente significativa en la aparición de nuevas anomalías de la arteria carótida a los 30 días en favor de la IGIV con salicilatos sobre los salicilatos solos (7 estudios, n=979 niños, RR: 0.74 IC 95% 0.61-0.90; $I^2=62\%$), pero no desde el día 31 al 60 (7 estudios, n=1020 niños; RR: 0.75, IC 95% 0.51-1.10; $I^2=14\%$), ni desde el día 61 al 180 (4 estudios, n=721 niños; RR: 0.58, IC 95% 0.28-1.17; $I^2=0\%$). Cuando se realizó el análisis de sensibilidad planeado a priori incluyendo solo los estudios que aplicaron criterios de diagnóstico reconocidos, la heterogeneidad se redujo sin cambiar los resultados, estando a favor del tratamiento con IGIV mas salicilatos a los 30 días (2 estudios, n=238 niños; RR: 0.61, IC 95% 0.41-0.93; $I^2=24\%$) pero no desde el día 31 al 60 (3 estudios, n=263 niños; RR: 0.80, IC 95% 0.16-4.03; $I^2=66\%$).

Los estudios incluyeron diferentes dosis y regimenes de IGIV introduciendo gran heterogeneidad. Los sub-análisis según la dosis totales de IGIV utilizada, mostraron que con las dosis de 500mg/kg (1 estudio, n=283 niños; RR: 0.72, IC 95% 0.63-0.84; $I^2=0\%$) y 1200 mg/kg (2 estudios, n=175 niños; RR: 0.51, IC 95% 0.29-0.92; $I^2=58\%$) hubo un efecto positivo estadísticamente significativo a los 30 días. Pero no se observaron diferencias significativas con el resto de dosis. Los análisis según el régimen de IGIV, favorecieron a las dosis únicas altas sobre las bajas de 4 a 5 días. Así, se observó que respecto a la dosis única de 2 g/kg de IGIV, hubo un aumento estadísticamente significativo de los aneurismas de las arterias coronarias a los 30 días con las dosis de 400 mg/kg/día por 5 días (2 estudios, n=253 niños; RR: 4.47, IC 95% 1.55-12.86; $I^2=0\%$), y con la dosis de 400 mg/kg/día por 4 días a las dos semanas (1 estudio, RR: 2.31, IC 95% 1.28-4.17). Pero, comparada con la dosis única de 1gm/Kg, un único estudio no encontró diferencias estadísticamente significativas con la dosis de 400 mg/kg/día por 5 días (RR: 2.94 IC 95% 0.5-17.14). Cuando se comparó IGIV + ASA con ASA solo según la presencia o no de anomalías en las arterias coronarias, el beneficio solo se observó, aunque marginalmente, en aquellos pacientes sin anomalías en el momento del reclutamiento (5 estudios, 521 pacientes; RR 0.67, IC 95% 0.46-1.00) y no en el subgrupo de pacientes con anomalías de las arterias carótidas (3 estudios, 445 pacientes, RR= 0.75 IC 95% 0.43 -1.28).

Anormalidades de la función cardiaca

Este desenlace no fue evaluado o reportado pos los ECAs incluidos en la RS. Un estudio (Barron 1990) reporto la incidencia de pacientes con insuficiencia mitral. Seis pacientes reportaron tener la insuficiencia mitral en el momento del reclutamiento (tres en cada grupo)

Duración de la fiebre

No hubo diferencias estadísticamente significativa entre el tratamiento con IGIV y el placebo en términos de la duración de la fiebre después de la administración de IGIV (3 estudios, n=262 niños; diferencia promedio ponderada= 0.66; IC 95% -4.99 a 6.31)

Eventos adversos

Nueve estudios reportaron los eventos adversos y los autores de la RS no presentaron un meta análisis de eventos adversos, en su lugar describieron que la IGIV no parece estar asociado con un aumento de los eventos adversos. De manera específica, un estudio (Barron 1990) no encontró una diferencia estadística en el número de eventos adversos (RR0.86; IC 95% 0.19-3.93). El estudio de Newburger 1991 no encontró diferencias estadísticamente significativas en el número de eventos adversos entre el grupo que recibió IGIV y el placebo (diferencia media ponderada: 0.65 IC 95% 0.23-1.86). Ningún estudio realizó un seguimiento de más de un año a sus pacientes por lo que se desconoce la ocurrencia de secuelas cardíacas a largo plazo.

Estancia hospitalaria

Dos estudios reportaron la duración de la estancia hospitalaria como un desenlace (Sato 1995; Sato 1999), pero no se describieron sus resultados en la RS. El estudio de Barron 1990 observó que la duración de hospitalización fue significativamente menor en el grupo de la dosis de 1gm/Kg/día que en el grupo de 400 mg/Kg/día por 5 días pero esto se debió a que los niños debían permanecer 5 días para recibir la medicación.



V. DISCUSIÓN

La enfermedad de Kawasaki, o el síndrome linfonodular mucocutáneo es una vasculitis sistémica (inflamación de los vasos sanguíneos) de causa desconocida, que predominantemente afecta a niños menores de cinco años. Aunque es generalmente autolimitada, cerca de la cuarta parte de niños afectados no tratados desarrollan complicaciones importantes a nivel de las arterias coronarias, como la formación de aneurismas, o disfunción miocárdica. Estas lesiones pueden conducir a un infarto del miocardio, muerte súbita o enfermedad cardíaca isquémica en el periodo agudo de la enfermedad o a largo plazo. Por lo tanto, es de interés común ofrecer un tratamiento efectivo para la prevención y el tratamiento de las anomalías de las arterias coronarias que pueden desarrollarse en esta enfermedad.

Hasta la fecha, no se ha identificado evidencia directa para responder a la pregunta PICO sobre la eficacia y seguridad de la IGIV en comparación al ASA, en el tratamiento de niños con EK en fase aguda. En su lugar, los efectos de la IGIV han sido estudiados en combinación con ASA respecto al de ASA solamente. Debido a la naturaleza inflamatoria de la EK, la administración de ASA ha constituido una práctica clínica habitual tradicional y se continúa usando en la actualidad. Las modificaciones del tratamiento de la EK ha sido la adición de otros medicamentos con propiedades antiinflamatorias como la IGIV y los cortico esteroides. Es así, que para responder a la pregunta de esta evaluación se usó la evidencia de la comparación del tratamiento combinado de IGIV y ASA, con ASA solo.

La evidencia de mayor calidad sobre los beneficios del uso de la IGIV en términos de la disminución de la aparición de anomalías de las arterias carótidas proviene de la revisión sistemática Cochrane de Oates-Whitehead. Los resultados del meta-análisis mostraron que el tratamiento con ASA e IGIV redujo la aparición de anomalías de la arteria carótida a los 30 días en aproximadamente un 26% (rango 39% a 10%), respecto al tratamiento únicamente con ASA; pero sin cambios en la duración de la fiebre. Este beneficio permaneció invariable en los pacientes sin anomalías de las arterias carótidas, pero no en aquellos que ya tenían anomalías en las carótidas al recibir el tratamiento con IGIV. Sin embargo, al tratarse de un análisis de subgrupos, se trata de un análisis secundario que incluye estudios con alta heterogeneidad, no se puede determinar con solidez que el efecto de la intervención varié según la presencia o no, de anomalías en las arterias previamente al tratamiento. Respecto a las dosis utilizadas, los análisis favorecieron a las dosis únicas altas sobre las bajas administradas en 4 o 5 días. Así, se observó que la dosis única de 2 g/kg de IGIV, disminuyó significativamente la aparición de aneurismas de las arterias coronarias a los 30 días en comparación de las dosis de 400 mg/kg/día por 4 o 5 días. El reporte de los desenlaces de anomalías de la función cardíaca y la estancia hospitalaria fueron incompletos entre los estudios que no permitió el cálculo de un estimado resumen. Existe evidencia de adecuada calidad que apoya la eficacia del tratamiento con IGIV en reducir la aparición de

anormalidades de las arterias carótidas, en los pacientes con EK de fase aguda y sin anormalidades aun.

Las GPC consultadas concuerdan en el nivel de evidencia y la fuerza alta de recomendación sobre el uso de IGIV a dosis única de 2g/kg como tratamiento de primera línea y administrada durante los primeros 10 días de haber iniciado la enfermedad. La evidencia que respalda esta recomendación procede de revisiones sistemáticas de ECAs, la más reciente, la RS Cochrane, que incluyo a niños con debut de EK y con historia de enfermedad menor a los diez días. Los efectos de beneficio observados en ensayos clínicos aleatorizados y controlados se corresponden con el hallazgo de la disminución de la incidencia de anormalidades de las carótidas en estudios observacionales a nivel poblacional. La incidencia de complicaciones cardiacas reportadas en la última encuesta nacional de Japón disminuyo aproximadamente la mitad de lo reportado en el periodo de 1997-1998, cuando los pacientes solo muy raramente recibían IGIV 2 g/kg (Nakamura).

Respecto a la seguridad de la IGIV, generalmente la administración de IGIV fue bien tolerada, reportándose que los eventos adversos con IGIV no se incrementaron respecto al uso solo de ASA. Solo se reportó una muerte en los estudios incluidos, aunque pocos estudios describieron explícitamente que estaban reportando muertes. A pesar de ser infrecuentes, los eventos adversos pueden incluir escalofríos y temblores post administración, shock con cianosis e hipotensión, reacciones anafilácticas, meningitis aséptica (25), anemia hemolítica (26), disfunción hepática, ictericia, falla renal aguda, trombocitopenia y edema pulmonar. Por lo tanto, a pesar de ser infrecuentes los eventos adversos con pacientes deben ser cuidadosamente monitoreados por estos potenciales eventos adversos

A pesar de que la aspirina ha sido utilizada en el tratamiento de la EK por muchos años debido a su importante actividad antiinflamatoria y anti plaquetaria, no parece tener efecto en la disminución de la frecuencia del desarrollo de anormalidades coronarias. Una revisión sistemática Cochrane realizada por Baumer et al 2006 evaluó la efectividad de los salicilatos en tratar y prevenir las consecuencias cardiacas de la EK en los niños. Esta revisión identifico un ensayo aleatorizado con 102 niños, pero los autores de la RS no pudieron confirmar el método de asignación a los grupos de tratamiento. Se identificó un segundo estudio comparativo, posiblemente aleatorizado según la evaluación de los autores de la revisión. El ensayo aleatorizado no reporto asociación entre la adición de ácido acetilsalicílico al tratamiento con IGIV en la tasa de anormalidades de las arterias coronarias y con un amplio valor del intervalo de confianza. El ensayo posiblemente aleatorizado demostró reducción de la duración de la fiebre con altas dosis de ASA comparada con dosis bajas, pero no tuvo suficiente poder para establecer el efecto en las anormalidades de las arterias coronarias en el seguimiento. Hasta que no se realicen ECA de buena calidad, la evidencia es insuficiente para indicar si los niños con EK deben de continuar recibiendo salicilatos después de la fase aguda como parte de su tratamiento, y en ninguna circunstancia se

debe considerar usar los salicilatos como único tratamiento si el propósito es disminuir el riesgo de desarrollar anomalías en las arterias carótidas.



VI. CONCLUSIONES

- Hasta la fecha, no se ha identificado evidencia directa para responder a la pregunta PICO sobre la eficacia y seguridad de la IGIV en comparación al ASA, en el tratamiento de niños con EK en fase aguda. En su lugar, los efectos de la IGIV han sido estudiados en combinación con ASA respecto al de ASA solamente.
- Existe evidencia de adecuada calidad sobre los beneficios del uso de la IGIV durante la fase aguda de la EK (antes de los 10 días de iniciada la enfermedad) en términos de la disminución de la aparición de anomalías de las arterias carótidas. Los resultados del meta-análisis de la revisión de Oates-Whitehead, mostraron que el tratamiento con ASA e IGIV redujo la aparición de anomalías de la arteria carótida a los 30 días en aproximadamente un 26% (rango 39% a 10%), respecto al tratamiento únicamente con ASA; pero sin cambios en la duración de la fiebre.
- Respecto a la seguridad de la IGIV, generalmente la administración de IGIV fue bien tolerada, reportándose que los eventos adversos con IGIV no se incrementaron respecto al uso solo de ASA. Solo se reportó una muerte en los estudios incluidos, aunque pocos estudios describieron explícitamente que estaban reportando muertes
- A pesar de que la aspirina ha sido utilizada en el tratamiento de la EK por muchos años debido a su importante actividad antiinflamatoria y antiplaquetaria, la adición de ácido acetilsalicílico al tratamiento con IGIV no se asoció con una disminución en la tasa de anomalías de las arterias coronarias, respecto al tratamiento solo con IGIV. Por lo que no es aconsejable el uso solo de aspirina en el tratamiento o prevención de anomalías de las carótidas en la EK.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI, aprueba por el periodo de 2 años a partir de la fecha de publicación del presente dictamen preliminar, el uso de IGIV para el tratamiento de pacientes pediátricos con EK en fase aguda con o sin anomalías de las arterias carótidas, ya que se ha demostrado su eficacia en la reducción de anomalías de las arterias carótidas y consecuentemente disminución de la morbimortalidad en la fase aguda y a largo plazo.

VII. RECOMENDACIONES

Se recomienda que luego de usado el tratamiento con inmunoglobulina intravenosa el médico tratante reporte los resultados clínicos obtenidos al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI, a los 30 días, a los 6 meses y al año después del tratamiento.

Cada informe debe incorporar la siguiente información:

Desenlaces clínicos a reportar por paciente

A los 30 días:

1. Duración de la fiebre
2. Estancia hospitalaria
1. Mortalidad
2. Anormalidades de las arterias coronarias (dilataciones y aneurismas diagnosticadas por ecocardiograma o angiografía coronaria)
3. Anormalidades de la función miocárdica diagnosticadas por ecocardiograma o angiografía coronaria
4. Eventos adversos

A los 6 y 12 meses:

1. Mortalidad
2. Anormalidades de las arterias coronarias (dilataciones y aneurismas diagnosticadas por ecocardiograma o angiografía coronaria)
3. Anormalidades de la función miocárdica diagnosticadas por ecocardiograma o angiografía coronaria
4. Eventos adversos



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Burns JC, Glodé MP. Kawasaki syndrome. *Lancet* 2004; 364: 533–44.
2. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation* 2004; 110:2747.
3. Huang GY, Ma XJ, Huang M, et al. Epidemiologic pictures of Kawasaki disease in Shanghai from 1998 through 2002. *J Epidemiol* 2006; 16:9.
4. Kato H, Akagi T, Sugimura T, Sato N, Kazue T, Hashino K, et al. Kawasaki disease. *Coronary Artery Disease* 1995; 6 (3):194–206.
5. Printz BF, Sleeper LA, Newburger JW, et al. Noncoronary cardiac abnormalities are associated with coronary artery dilation and with laboratory inflammatory markers in acute Kawasaki disease. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:86.
6. Kato H, Sugimura T, Akagi T, Sato N, Hashino K, Maeno Y, et al. Long-term consequences of Kawasaki disease. A 10- to 21-year follow-up study of 594 patients. *Circulation*. 1996; 94:1379–1385.
7. Dajani AS, Taubert KA, Gerber MA, Shulman ST, Ferrieri P, Freed M, et al. Diagnosis and therapy of Kawasaki disease in children. *Circulation*. 1993; 87:1776–1780.
8. Culqui K, Ávila C, Moisés C, Carril M, Rodríguez J, Quispe M, et al. Enfermedad de Kawasaki: Comportamiento Clínico y Complicaciones Cardiovasculares en Niños Hospitalizados en dos Centros Hospitalarios de IV Nivel, 2000-2012. *Rev. Perú. pediatr.* 66 (4) 2013.
9. Leung DY, Cotran RS, Kurt-Jones E et al. Endothelial cell activation and high interleukin-1 secretion in the pathogenesis of acute Kawasaki disease. *Lancet* 1989; 2: 1298–302.
10. Abe J, Jibiki T, Noma S et al. Gene expression profiling of the effect of high-dose intravenous Ig in patients with Kawasaki disease. *J. Immunol.* 2005; 174: 5837–45.
11. Terai M, Jibiki T, Harada A et al. Dramatic decrease of circulating levels of monocyte chemoattractant protein-1 in Kawasaki disease after gamma globulin treatment. *J. Leukoc. Biol.* 1999; 65: 566–72.

12. Bayary J, Dasgupta S, Misra N et al. Intravenous immunoglobulin in autoimmune disorders; an insight into the immunoregulatory mechanisms. *Int. Immunopharmacol.* 2006; 6: 528–34.
13. Guía de Práctica Clínica Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad de Kawasaki. (Síndrome Mucocutáneo Linfonodular). México: Secretaria de Salud; 2 de Diciembre de 2015. Disponible en <http://www.cenetec.salud.gob.mx/interior/catalogoMaestroGPC.html>
14. Saguil A, Fargo M, Grogan S. Diagnosis and management of kawasaki disease. *Am Fam Physician.* 2015 Mar 15; 91(6):365-71 (criterios)
15. Oates-Whitehead RM, Baumer JH, Haines L, Love S, Maconochie IK, Gupta A, Roman K, Dua JS, Flynn I. Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 4.
16. 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 Dec; 96(6):1057-61.
17. Research Committee of the Japanese Society of Pediatric Cardiology; Cardiac Surgery Committee for Development of Guidelines for Medical Treatment of Acute Kawasaki Disease. Guidelines for medical treatment of acute Kawasaki disease: report of the Research Committee of the Japanese Society of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery (2012 revised version). *Pediatr Int.* 2014 Apr; 56(2):135-58.
18. Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R *et al.* Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan: Results of the 2009–2010 nationwide survey. *J. Epidemiol.* 2012; 22: 216–21.
19. Baumer JH, Love S, Gupta A, Haines L, Maconochie IK, Dua JS. Salicylate for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. Art. No.: CD004175. DOI: 10.1002/14651858.CD004175.pub2.
20. Newburger JW, Takahashi M, Beiser AS, Burns JC, Bastian J, Chung KJ, et al. A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome. *New England Journal of Medicine* 1991; 324(23):1633–9.
21. Barron KS, Murphy DJ Jr, Silverman ED, Ruttenberg HD, Wright GB, Franklin W, et al. Treatment of Kawasaki syndrome: a comparison of two dosage

regimens of intravenously administered immune globulin. *Journal of Pediatrics* 1990; 117(4):638–44.

22. Sato N, Sugimura T, Akagi T, Inoue O, Ono E, Kato H. Selective gammaglobulin treatment in Kawasaki disease: single 2 g/kg or 400 mg/kg/day for 5 days? In: Kato H editor(s). *Kawasaki Disease*. Amsterdam: Elsevier Science, 1995:332–8.
23. Sato N, Sugimura T, Akagi T, Yamakawa R, Hashino K, Eto G, et al. Selective high dose gamma-globulin treatment in Kawasaki disease: assessment of clinical aspects and cost effectiveness. *Pediatrics International* 1999; 41(1):1–7.
24. Baumer JH, Love S, Gupta A, Haines L, Maconochie IK, Dua JS. Salicylate for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. Art. No.: CD004175.



ANEXO N° 1: condiciones de uso

La persona para ser considerada para recibir inmunoglobulina intravenosa debe de cumplir con los siguientes criterios clínicos los cuales deben estar acreditados por el médico tratante al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico:

Diagnostico o condición de salud	Enfermedad de Kawasaki
Grupo etario	Pacientes menores de 18 años
Tiempo máximo que el comité Farmacoterapeutico puede autorizar el uso del medicamento en cada paciente	Dosis única de IGIV de 2g/kg
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento	<ul style="list-style-type: none"> - Pacientes con criterios para diagnóstico de EK (según Tabla 1) y - con enfermedad menor a 10 días (el primer día de fiebre se considera como primer día de enfermedad)
Presentar la siguiente información ADICIONAL debidamente documentada en el expediente del paciente de solicitud del medicamento	Ecocardiograma bidimensional o angiograma coronario Hemograma Proteína C reactiva, VSG Transaminasas, albumina Electrolitos
Presentar la siguiente información debidamente documentada al término de la administración del tratamiento y al seguimiento con el anexo 07 de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016	Hemograma Proteína C reactiva, VSG Transaminasas

Tabla 1: Criterios diagnósticos de la enfermedad de Kawasaki clásica: fiebre por al menos 5 días* y al menos cuatro de los siguientes cinco signos clínicos

Signo clínico	Frecuencia (%)
Cambios de la cavidad oral y labios: labios cuarteados y eritematosos, lengua en fresa	96.5
Rash polimórfico: maculopaular, eritema multiforme-como escarlatiforme, que afecta las extremidades, el tronco y las regiones perineales	96.0
Conjuntivitis bilateral no purulenta	89.0
Cambios en las extremidades (eritema de las manos y pies, descamación de las manos y dedos de los pies en la semana 2 y 3)	75.6
Linfadenopatía cervical (> 1.5 cm de diámetro), generalmente unilateral	62.7

Fuente: Saguil et al

* Los pacientes con fiebre al menos por 5 días y con menos de 4 signos clínicos pueden ser diagnosticados de EK cuando se detecten anomalías de las arterias carótidas por medio de ecocardiografía 2D o angiografía.

Tabla 2: Escala de gravedad de Harada

Puntuación de la escala de Harada (positivo si se cumple 4 de 7 de los siguientes)	
1.	Leucocitos > 12 000/ μ L
2.	Plaquetas <350 000/ μ L
3.	PCR (proteína C reactiva) >3 mg/dL
4.	Hematocrito <35% (o < 11.6 g/dL)
5.	Albumina <3.5 g/dL
6.	Edad \leq 12 meses
7.	Sexo masculino