

ARTÍCULO DE REVISIÓN

DOI: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v67n1.64144>

Tratamiento farmacológico de la enfermedad de Kawasaki

Pharmacological treatment of Kawasaki disease

Recibido: 19/04/2017. Aceptado: 11/09/2017.

Hellmann Adrián Escobar¹ • Gyhill Meneses-Gaviria² • Jhon Edison Ijají-Piamba¹ • Héctor Mauricio Triana-Murcia¹ • Jaime Alexander Molina-Bolaños¹ • Juan Felipe Vidal-Martínez¹ • Cristian Felipe Correa-Gallego¹ • Anuar Alonso Cedeño-Burbano^{1,2}¹ Hospital Universitario San José Empresa social del Estado - Departamento de Anestesiología - Popayán - Colombia.² Universidad del Cauca - Facultad de Ciencias de la Salud - Departamento de Anestesiología - Popayán - Colombia.Correspondencia: Anuar Alonso Cedeño-Burbano. Departamento de Anestesiología, Hospital Universitario San José de Popayán. Calle 6 No. 10N-143. Teléfono: +57 3105287152. Popayán. Colombia. Correo electrónico: anuarcedeno@outlook.com.

| Resumen |

Introducción. La enfermedad de Kawasaki corresponde a una vasculitis sistémica de origen desconocido y su principal complicación es la formación de aneurismas coronarios.**Objetivo.** Realizar una revisión actualizada de la literatura acerca del tratamiento farmacológico de la enfermedad de Kawasaki.**Materiales y métodos.** Se realizó una búsqueda estructurada de la literatura en las bases de datos ProQuest, EBSCO, ScienceDirect, PubMed, LILACS, Embase, Trip Database, SciELO y Cochrane Library con los términos “Kawasaki disease AND therapeutics”, “Kawasaki disease AND treatment” y “Mucocutaneous Lymph Node Syndrome AND therapeutics”, en inglés y con sus equivalentes en español.**Resultados.** Se encontraron 51 artículos con información relevante para el desarrollo de la presente revisión.**Conclusiones.** El diagnóstico y el tratamiento oportuno de la enfermedad de Kawasaki son fundamentales para la prevención de las complicaciones coronarias. El tratamiento incluye la terapia combinada de ácido acetilsalicílico más inmunoglobulina G, la cual reduce la incidencia de aneurismas coronarios. Por su parte, las terapias con corticosteroides y otros fármacos inmunosupresores son alternativas utilizadas en el tratamiento de la enfermedad de Kawasaki resistente a inmunoglobulina.**Palabras clave:** Enfermedad de Kawasaki; Tratamiento farmacológico; Terapéutica; Síndrome Mucocutáneo Linfonodular (DeCS).Escobar HA, Meneses-Gaviria G, Ijají-Piamba JE, Triana-Murcia HM, Molina-Bolaños JA, Vidal-Martínez JF, et al. Tratamiento farmacológico de la enfermedad de Kawasaki. Rev. Fac. Med. 2019;67(1):103-8. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v67n1.64144>.

Introducción

La enfermedad de Kawasaki corresponde a una vasculitis sistémica que en la mayoría de los casos afecta el árbol coronario (1-4). Su etiología es desconocida, pero se cree que tiene un origen infeccioso y

| Abstract |

Introduction: Kawasaki disease is a systemic vasculitis of unknown origin and its main complication is the formation of coronary aneurysms.**Objective:** To conduct an updated review of the literature on the pharmacological treatment of Kawasaki disease.**Materials and methods:** A structured literature search was conducted in the ProQuest, EBSCO, ScienceDirect, PubMed, LILACS, Embase, Trip Database, SciELO and Cochrane Library databases with the terms “Kawasaki disease AND therapeutics”, “Kawasaki disease AND treatment” and “Mucocutaneous Lymph Node Syndrome AND therapeutics”, in English and their equivalents in Spanish.**Results:** 51 articles were found with information relevant for this review.**Conclusions:** Early diagnosis and treatment of Kawasaki disease is essential to prevent coronary complications. Treatment includes combined therapy with acetylsalicylic acid plus immunoglobulin G, which reduces the incidence of coronary aneurysms. On the other hand, corticosteroid therapies and other immunosuppressive drugs are alternatives used to treat immunoglobulin-resistant Kawasaki disease.**Keywords:** Kawasaki Disease; Drug Therapy; Therapeutic; Mucocutaneous Lymph Node Syndrome (MeSH).Escobar HA, Meneses-Gaviria G, Ijají-Piamba JE, Triana-Murcia HM, Molina-Bolaños JA, Vidal-Martínez JF, et al. [Pharmacological treatment of Kawasaki disease]. Rev. Fac. Med. 2019;67(1):103-8. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v67n1.64144>.

que afecta a individuos genéticamente susceptibles (5). La enfermedad es más frecuente en el género masculino en relación aproximada de 1.5:1 (5) y afecta principalmente a niños entre 6 meses y 5 años de edad, con un pico de incidencia alrededor de los 9-11 meses (6-8). Las formas recurrentes representan cerca del 2% de los casos (5).

La incidencia anual de la enfermedad se ha estimado en 4-5 por cada 100 000 menores de 5 años para Europa y EE. UU., mientras que alcanza los 113-216 por cada 100 000 menores de 5 años en Japón, 113 por cada 100 000 menores de 5 años en Corea, 39-55 por cada 100 000 menores de 5 años en China y 69 por cada 100 000 menores de 5 años en Taiwán (5,8,9). En Latinoamérica su incidencia no está del todo establecida, pero se considera que se encuentra alrededor de 3 por cada 100 000 menores de 5 años (9).

La enfermedad de Kawasaki constituye la segunda causa más frecuente de vasculitis durante la infancia después de la púrpura de Henoch-Schönlein y es la principal causa de cardiopatía adquirida en niños en países desarrollados (10). Un porcentaje importante de los pacientes con esta enfermedad desarrollan aneurismas coronarios, reportándose valores que oscilan entre el 10-25% de los pacientes no tratados y el 2-15% tratados, según las distintas series (11-18).

El tratamiento conjunto con inmunoglobulina más aspirina a dosis relativamente altas resuelve la inflamación y reduce significativamente la incidencia de aneurismas coronarios (19,20). Sin embargo, un porcentaje significativo de los pacientes no responde al tratamiento inicial y tiene un mayor riesgo de formación de aneurismas, a menos que se administre tratamiento adicional (10). En este sentido, el objetivo del presente artículo es responder a la pregunta ¿Cuáles son las opciones de tratamiento farmacológico en paciente con enfermedad de Kawasaki?

Materiales y métodos

A junio de 2018, se realizó una búsqueda estructurada de la literatura en las bases de datos EBSCO, ScienceDirect, PubMed, LILACS, Embase, SciELO y Cochrane Library con los términos “Kawasaki disease AND therapeutics”, “Kawasaki disease AND treatment” y “Mucocutaneous Lymph Node Syndrome AND therapeutics”, tanto en inglés como en español.

En función de determinar las recomendaciones de tratamiento, se incluyeron guías de manejo, revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis y ensayos clínicos publicados en los últimos 10 años (2008-2018). Se desestimaron estudios de cohorte, casos y controles; series y reportes de casos; artículos de revisión narrativa; editoriales, y cartas al editor.

De forma secundaria, se realizó una segunda búsqueda sin limitación cronológica ni del nivel de evidencia para identificar información relevante, diferente a las recomendaciones de tratamiento pero necesaria para el desarrollo de la presente revisión. En cualquier caso, la calidad de la evidencia se valoró de forma independiente por dos coautores mediante la aplicación de un instrumento para lectura crítica: Critical Appraisal Skills Programme Español (CASPE). La inclusión o exclusión de cada una de las referencias en la presente revisión se definió por el consenso de dos coautores, mientras que las decisiones dispares fueron resueltas por un tercer coautor (Figura 1).

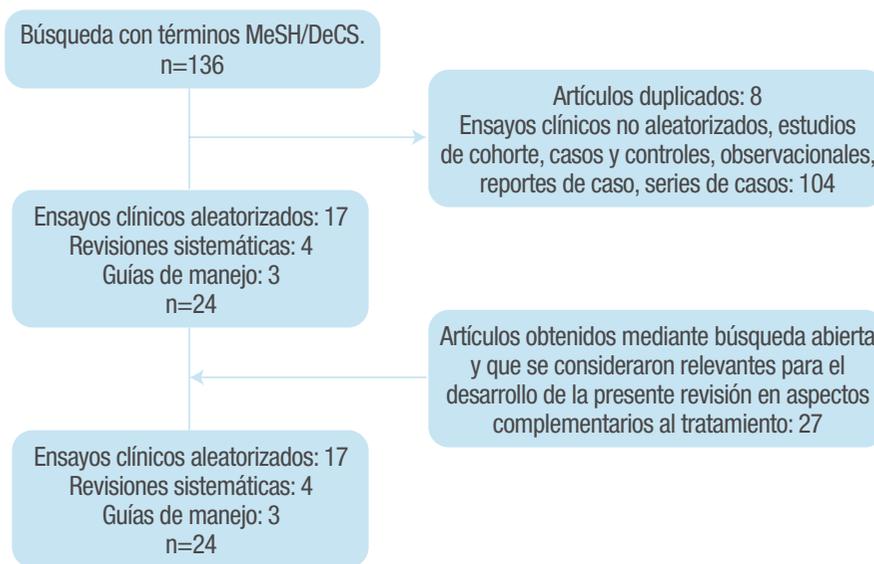


Figura 1. Flujograma de inclusión de la literatura seleccionada. Fuente. Elaboración propia.

Resultados

Se encontraron 51 artículos con información relevante para el desarrollo de la presente revisión, 24 referentes al tratamiento que incluyen 4 revisiones

sistemáticas, 17 ensayos clínicos y 3 guías de manejo. La Tabla 1 resume las características más relevantes de los principales estudios incluidos.

Tabla 1. Principales estudios encontrados mediante estrategia de búsqueda estructurada.

Estudio	Descripción general	Objetivo	Conclusiones
Athappan <i>et al.</i> (1). 2009	Revisión sistemática Población: pacientes con enfermedad de Kawasaki	Evaluar el curso clínico de la enfermedad de Kawasaki y las alteraciones de la arteria coronaria en pacientes en quienes se adicionó corticosteroides a la terapia convencional con aspirina e inmunoglobulina G	La inclusión de corticosteroides en el tratamiento inicial de la enfermedad de Kawasaki disminuyó las tasas de retratamiento con IGIV. Sin embargo, la incidencia de aneurismas coronarios o eventos adversos no disminuyó.
Wooditch & Aronoff (21) 2005	Revisión sistemática Población: niños diagnosticados con enfermedad de Kawasaki	Evaluar el efecto del uso temprano de corticosteroides sobre la formación de aneurismas coronarios en niños con enfermedad de Kawasaki	La inclusión de corticosteroides en regímenes que contienen aspirina para el tratamiento inicial de la enfermedad de Kawasaki reduce la incidencia de aneurismas coronarios.

Continúa en la siguiente página.

Estudio	Descripción general	Objetivo	Conclusiones
Chen <i>et al.</i> (22) 2013	Revisión sistemática Población: pacientes con enfermedad de Kawasaki	Comparar la incidencia de anomalías coronarias entre el uso de IGIV más terapia con corticosteroides versus terapia con IGIV sola	La combinación de corticosteroides con el régimen convencional de IGIV como estrategia de tratamiento inicial podría reducir el riesgo de anomalías coronarias.
Durongpitsitkul <i>et al.</i> (16) 2003	Cohorte retrospectiva Población: niños diagnosticados con enfermedad de Kawasaki	Determinar la ocurrencia y las variables asociadas con el fracaso inicial del tratamiento con IGIV	Los pacientes anémicos (Hb <10 G/DL), con recuento alto de neutrófilos (>75%) y recuento alto de bandas e hipoalbuminemia tuvieron más riesgo de no responder a una dosis única de IGIV. No se encontró correlación entre edad, sexo, días de enfermedad hasta el inicio del tratamiento y velocidad de sedimentación globular con el fracaso del tratamiento.
Tremoulet <i>et al.</i> (23) 2014	Ensayo clínico Población: paciente menores de 18 años con diagnóstico de enfermedad de Kawasaki	Evaluar la eficacia y seguridad de la adición de infliximab a la terapia convencional en pacientes con enfermedad de Kawasaki	La adición de infliximab al tratamiento primario en la enfermedad de Kawasaki aguda no redujo la tasa de resistencia al tratamiento; sin embargo, fue seguro y bien tolerado y redujo la duración de la fiebre, algunos marcadores de inflamación, la afectación descendente anterior izquierda y las tasas de reacción de IGIV.
McCordle <i>et al.</i> (24) 2017	Guía de manejo Población: pacientes con enfermedad de Kawasaki	Proporcionar recomendaciones actualizadas para el diagnóstico, el tratamiento de la enfermedad aguda y el manejo a largo plazo	Estas recomendaciones proporcionan una guía actualizada y mejor basada en la evidencia para los proveedores de atención médica que diagnostican y manejan la enfermedad de Kawasaki, pero la toma de decisiones clínicas debe ser individualizada para las circunstancias específicas del paciente

IGIV: inmunoglobulina intravenosa.

Fuente: Elaboración propia.

Discusión

A continuación, se presenta una síntesis de la evidencia respecto al tratamiento farmacológico de la enfermedad de Kawasaki.

Tratamiento de la enfermedad de Kawasaki

El objetivo del tratamiento es reducir la respuesta inflamatoria para prevenir la presentación de anomalías coronarias (23-29).

Ácido acetilsalicílico (ASA)

La administración del ASA debe realizarse de manera conjunta con inmunoglobulina. Se recomienda la administración de 30-50 mg/kg/día, con mejor tolerancia gastrointestinal (10). Un metaanálisis que comparó el uso de ASA a dosis intermedias de 30-50 mg/kg/día con dosis altas de 80-120 mg/kg/día —ambas asociadas al uso conjunto de inmunoglobulina—, no encontró diferencia significativa en la incidencia de aneurisma arterial coronario entre ambos grupos (8,10). Después de la defervescencia la dosis puede reducirse a 2-5 mg/kg/día en dosis única para mantener el efecto antiagregante. El uso concomitante de ibuprofeno durante el tratamiento con ASA debe evitarse, ya que puede antagonizar la función antiagregante del salicilato (30).

Inmunoglobulina

La administración de la terapia combinada con ASA e inmunoglobulina a dosis altas reduce el riesgo de aparición de aneurisma arterial coronario a 9% por 30 días y 4% por 60 días después de la instauración de la enfermedad. El efecto protector es dependiente de la dosis de gammaglobulina e independiente de la dosis de ASA utilizada (19). La prevalencia de la complicación coronaria es inversamente proporcional a la dosis total de inmunoglobulina utilizada, siendo la dosis óptima de 2 g/kg (31,32). Una única infusión de 2 g/kg endovenosos resuelve el cuadro febril en 85-90% de los casos antes de 26 horas (25,33). La inmunoglobulina debe administrarse preferiblemente entre 5 y 10 días después del inicio de la fiebre, o en cualquier término si persiste la elevación de los reactantes de fase aguda (34).

Enfermedad de Kawasaki resistente a inmunoglobulina

Cerca del 15-25% de los pacientes con enfermedad de Kawasaki no responden al manejo inicial con inmunoglobulina y tienen riesgo aumentado de padecer aneurismas coronarios, a menos que reciban tratamiento adicional (35,36).

Se considera como enfermedad de Kawasaki resistente a inmunoglobulina a la ausencia de respuesta clínica favorable tras la administración del tratamiento con esquema de inmunoglobulina en al menos dos ocasiones (8). Existen varias escalas para la valoración del riesgo de resistencia a este tratamiento que fueron desarrolladas a partir de poblaciones asiáticas. Con distintos criterios y puntos de corte para definir el alto riesgo de resistencia, todas presentan una especificidad cercana al 85-87%, pero tienen baja sensibilidad (<45%) y no han sido validadas en otras poblaciones (37).

Algunos predictores propuestos para la resistencia al tratamiento con inmunoglobulina son valores de sensibilidad y especificidad que varían en función de valores de corte (38). De acuerdo con Xie *et al.* (38), un valor de proteína C reactiva (CRP) tiene una sensibilidad del 65.52% y una especificidad del 62.7% para la predicción de resistencia cuando se alcanzan valores >100 mg/L. De forma similar, valores de albúmina <3.2 g/dL tienen como sensibilidad y especificidad la predicción de resistencia de 72% y 83.19%, respectivamente. También se ha involucrado al péptido natriurético cerebral (NT-proBNP), el cual ha mostrado una sensibilidad de 73.91% y una especificidad de 76.43% con punto de corte de >1300 pg/mL. Asimismo, niveles de interleucina-6 tienen una sensibilidad de 76.19% y una especificidad de 61.59% con valores >45 pg/mL. La velocidad de sedimentación globular (VSG) ha mostrado una sensibilidad del 53.26% y una especificidad del 64.14% para la predicción de resistencia a inmunoglobulina, con un punto de corte de 75 mm/h (38).

En pacientes con formas no clásicas (o incompletas) de Kawasaki, valores de hemoglobina <11 g/L tienen una sensibilidad y especificidad del 80% y 54.1%, respectivamente, para la predicción de resistencia. De forma similar, un porcentaje de neutrófilos >70% tiene sensibilidad del 68% y especificidad del 66.94%. Los niveles VSG tienen una sensibilidad del 70.83% y una especificidad del 65.81% para predecir la resistencia, con un punto de corte >80 mm/h, mientras que los niveles de NT-proBNP tienen una sensibilidad

de 78.57% y una especificidad de 56.67% con un punto de corte >360 pg/mL. Además, valores de interleuquina-6 exhiben una sensibilidad de 70.59% y una especificidad de 66%. Los niveles de interleucina-10 tuvieron una sensibilidad del 64.71% y una especificidad del 74.42% para un valor de corte >8 pg/mL (38).

Corticosteroides

No es claro si el empleo de corticosteroides en la enfermedad de Kawasaki disminuye la duración del proceso febril, mejora los resultados de marcadores inflamatorios y disminuye la estancia hospitalaria (39-43). El metaanálisis de Athappan *et al.* (1) encontró que la utilización combinada de corticosteroides e inmunoglobulina en el tratamiento inicial de la enfermedad de Kawasaki disminuye la tasa de falla en el tratamiento y la necesidad de retratamiento con inmunoglobulina (OR: 0.48, IC95%: 0.24-0.95) (1).

En contraste, el metaanálisis de Wooditch & Aronoff (21) encontró que la terapia combinada disminuye la incidencia de la lesión arterial coronaria (OR: 0.546; IC95%: 0.371-0.803). Este mismo estudio comparó el uso de ASA más inmunoglobulina más corticosteroides con el uso de ASA más inmunoglobulina; sin embargo, la conclusión estuvo limitada por la baja calidad y el diseño del estudio (4).

Por su parte, el metaanálisis de Chen *et al.* (22) encontró que la adición de corticoide a la inmunoglobulina en el tratamiento inicial de la enfermedad tiene ventaja para la reducción de complicaciones coronarias, en comparación con el uso de inmunoglobulina sola (OR: 0.3, IC95%: 0.20-0.46), sin un aumento significativo de la frecuencia de efectos de adversos (22).

Dos ensayos clínicos aleatorizados (19,37) han estudiado la utilidad de los corticosteroides en los pacientes con alto riesgo de resistencia a la inmunoglobulina en enfermedad severa (definida mediante escalas de riesgo), con resultados discrepantes. Kobayashi *et al.* (19), en el estudio RAISE realizado en Japón, encontraron que la terapia primaria con corticosteroides e inmunoglobulina disminuye la incidencia de anomalías coronarias en comparación con inmunoglobulina sola; en contraste, los hallazgos de Sleeper *et al.* (37) plantean que la terapia conjunta inicial no mejoró los resultados coronarios.

Bajo la actual perspectiva, se recomienda el tratamiento con corticosteroides en los siguientes casos: i) enfermedad de Kawasaki que no responde a un primer curso de tratamiento con inmunoglobulina, ii) enfermedad de Kawasaki resistente a inmunoglobulina, iii) enfermedad de Kawasaki severa y iv) enfermedad de Kawasaki con cambios ecocardiográficos tempranos.

No existe consenso acerca de la dosis y el tiempo de tratamiento con corticosteroide. Algunos autores recomiendan una dosis de 30 mg/kg una vez al día por 1-3 días y estudios recientes muestran buenos resultados en los pacientes con enfermedad de Kawasaki con alto riesgo de lesión coronaria cuando se combina inmunoglobulina intravenosa con prednisolona a 2 mg/kg sosteniéndola hasta que la PCR se normaliza (19,44). De cualquier forma, se recomienda vigilar la posible aparición de adversos como hipertensión, infección secundaria, hiperglicemia y necrosis ósea (10).

Antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α 1)

El infliximab es un anticuerpo monoclonal de la inmunoglobulina G1, específico contra el FNT- α 1 (45), que produce una rápida resolución del cuadro agudo, pero no se ha demostrado que disminuya la incidencia de la lesión coronaria (46). A pesar de esto, se le considera una alternativa solo o en adición a los corticosteroides en los casos resistentes a inmunoglobulina, en tratamiento conjunto con esta última. La dosis recomendada es de 5 mg/kg (47). El etanercept

es otra alternativa dentro de los antagonistas del TNF- α , aunque la evidencia es aún más insuficiente para recomendar su uso; estudios en curso han encontrado una mejoría en las escalas de afectación de las arterias coronarias (48).

Otras terapias

En casos refractarios se ha administrado ciclofosfamida, metotrexate, ciclosporinas, plasmaferesis, ciclofosfamida y abciximab; estos medicamentos se han utilizado como terapia adicional y han logrado disminuir la duración de la fiebre, mejorar los parámetros inflamatorios de los exámenes de laboratorio y disminuir las citoquinas proinflamatorias (49,50). Su administración puede ser considerada como último recurso en pacientes con enfermedad de Kawasaki refractaria al tratamiento con inmunoglobulina, esteroides e infliximab (24).

Complicaciones y pronóstico

La principal complicación de la enfermedad de Kawasaki es la aparición de aneurismas coronarios, aunque cerca del 50% de las lesiones sufren regresión antes de cinco años. En la mayoría de las anomalías leves (3-4mm) la regresión se produce dentro de los dos primeros años, mientras que es muy raro que los aneurismas gigantes (>8mm) resuelvan; algunos de estos últimos pueden desarrollar estenosis con riesgo aumentado de trombosis coronaria, infarto de miocardio y muerte súbita (8).

Entre los factores de riesgo para el desarrollo de lesión arterial coronaria se incluyen la enfermedad de Kawasaki incompleta, la ausencia de respuesta al tratamiento con inmunoglobulina endovenosa, la fiebre persistente y algunas variaciones del gen PELI₁ (51). Otros factores de riesgo para el desarrollo de aneurismas coronarios incluyen historia familiar de enfermedad de Kawasaki, edad \leq 1 año, género masculino, fiebre \geq 14 días, hemoglobina \leq 10 g/dL, hematocrito \leq 35%, leucocitosis \geq 30 000 cel/mm³, recuento plaquetario \geq 350 000, eritrosedimentación \geq 101 mm/h, sodio sérico \leq 135 mEq/L y albúmina sérica \leq 3 g/L (27).

En síntesis, la enfermedad de Kawasaki constituye una causa importante de morbilidad cardiovascular, por lo que un diagnóstico y tratamiento oportuno es fundamental para la prevención de sus complicaciones, en especial dilataciones de la vasculatura coronaria, infartos de miocardio subsecuentes y muerte súbita. En todo caso, la mejor evidencia se inclina al tratamiento de primera línea, consistente en la administración de terapia combinada de ASA más inmunoglobulina G, el cual tiene efecto comprobado sobre la disminución de la inflamación y la reducción de la incidencia de aneurismas coronarios (31,32). El mecanismo, se cree, incluye la reducción de la producción de citoquinas inflamatorias, la neutralización de superantígenos bacterianos u otros agentes etiológicos, el aumento de la actividad de las células T supresoras, la reducción de la producción de óxido nítrico por parte de los neutrófilos y el bloqueo de receptores de la fracción cristalizante (Fc), entre otros efectos (21).

Evidencia de primer nivel sugiere que la adición de corticosteroides al tratamiento convencional parece ser segura, pues disminuye la tasa de fallo y retratamiento con inmunoglobulina G y la incidencia de anomalías coronarias; sin embargo, algunos estudios han mostrado limitaciones metodológicas que impiden generalizar su uso, quedando indicados a criterio clínico en los casos con escasa respuesta o refractarios a inmunoglobulina, en enfermedad severa y ante la presencia de anomalías ecocardiográficas tempranas, sin que exista una pauta de tratamiento bien definida (1,42,43).

Por su parte, el infliximab parece constituir una alternativa de manejo para los casos resistentes a la inmunoglobulina, aunque

no se ha comprobado su eficacia y se necesitan más estudios para recomendar su uso (45-48). Asimismo, la evidencia de los demás fármacos inmunosupresores utilizados en otros tipos de vasculitis es insuficiente para recomendar su uso rutinario en la enfermedad de Kawasaki.

Conclusiones

El pilar de tratamiento de la enfermedad de Kawasaki es la administración de ASA más inmunoglobulina G. La evidencia, aunque limitada, parece orientarse en favor de los corticosteroides para el tratamiento de formas severas, refractarias a inmunoglobulina G y de rápida progresión. Las demás alterativas, incluyendo los antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa y otras terapias inmunosupresoras, se reservan para casos sin respuesta a tratamiento convencional, sin que exista evidencia en favor de su uso en términos de seguridad y eficacia.

Conflictos de interés

Ninguno declarado por los autores.

Financiación

Ninguna declarada por los autores.

Agradecimientos

Ninguno declarado por los autores.

Referencias

- Athappan G, Gale S, Ponniah T. Corticosteroid therapy for primary treatment of Kawasaki disease - weight of evidence: a meta-analysis and systematic review of the literature. *Cardiovasc J Afr*. 2009;20(4):233-6.
- Jibiki T, Terai M, Kurosaki T, Nakajima H, Suzuki K, Inomata H, et al. Efficacy of intravenous immune globulin therapy combined with dexamethasone for the initial treatment of acute Kawasaki disease. *Eur J Pediatr*. 2004;163(4-5):229-33. <http://doi.org/b6qwg>.
- Su D, Wang K, Qin S, Pang Y. Safety and efficacy of warfarin plus aspirin combination therapy for giant coronary artery aneurysm secondary to Kawasaki disease: a meta-analysis. *Cardiology*. 2014;129(1):55-64. <http://doi.org/f6fr2n>.
- Dietz SM, Kuipers IM, Koole JCD, Breur JMPJ, Fejzic Z, Frerich S, et al. Regression and Complications of z-score-Based Giant Aneurysms in a Dutch Cohort of Kawasaki Disease Patients. *Pediatr Cardiol*. 2017;38(4):833-9. <http://doi.org/f94z7b>.
- Luca NJ, Yeung RS. Epidemiology and management of Kawasaki disease. *Drugs*. 2012;72(8):1029-38. <http://doi.org/f3zx98>.
- Breunis WB, Davila S, Shimizu C, Oharaseki T, Takahashi K, van Houdt M, et al. Disruption of vascular homeostasis in patients with Kawasaki disease: involvement of vascular endothelial growth factor and angiopoietins. *Arthritis Rheum*. 2012;64(1):306-15. <http://doi.org/fd29mh>.
- Breunis WB, Biezeveld MH, Geissler J, Ottenkamp J, Kuipers IM, Lam J, et al. Vascular endothelial growth factor gene haplotypes in Kawasaki disease. *Arthritis Rheum*. 2006;54(5):1588-94. <http://doi.org/c64bqg>.
- Brogan PA, Bose A, Burgner D, Shingadia D, Tulloh R, Michie C, Klein N, et al. Kawasaki disease: an evidence based approach to diagnosis, treatment, and proposals for future research. *Arch Dis Child*. 2002;86(4):286-90. <http://doi.org/dh6pnt>.
- Burns JC, Glodé MP. Kawasaki syndrome. *Lancet*. 2004;364(9433):533-44. <http://doi.org/dqzqt8>.
- Eleftheriou D, Levin M, Shingadia D, Tulloh R, Klein NJ, Brogan PA. Management of Kawasaki disease. *Arch Dis Child*. 2014;99(1):74-83. <http://doi.org/gcbmq5>.
- Burns JC, Song Y, Bujold M, Shimizu C, Kanegaye JT, Tremoulet AH, et al. Immune-monitoring in Kawasaki disease patients treated with infliximab and intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol*. 2013;174(3):337-44. <http://doi.org/f5dqhb>.
- Kim JJ, Hong YM, Sohn S, Jang GY, Ha KS, Yun SW, et al. A genome-wide association analysis reveals 1p31 and 2p13.3 as susceptibility loci for Kawasaki disease. *Hum Genet*. 2011;129(5):487-95. <http://doi.org/cfdgz6>.
- Onouchi Y, Tamari M, Takahashi A, Tsunoda T, Yashiro M, Nakamura Y, et al. A genomewide linkage analysis of Kawasaki disease: evidence for linkage to chromosome 12. *J Hum Genet*. 2007;52(2):179-90. <http://doi.org/bnzw6r>.
- Tajima M, Shiozawa Y, Kagawa J. Early Appearance of Principal Symptoms of Kawasaki Disease is a Risk Factor for Intravenous Immunoglobulin Resistance. *Pediatr Cardiol*. 2015;36(6):1159-65. <http://doi.org/cvx5>.
- Inoue Y, Okada Y, Shinohara M, Kobayashi T, Kobayashi T, Tomomasa T, et al. A multicenter prospective randomized trial of corticosteroids in primary therapy for Kawasaki disease: clinical course and coronary artery outcome. *J Pediatr*. 2006;149(3):336-41. <http://doi.org/d47p2c>.
- Durongpistkul K, Soongswang J, Laohaprasitiporn D, Nana A, Prachuabmoh C, Kangkagate C. Immunoglobulin failure and retreatment in Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol*. 2003;24(2):145-8. <http://doi.org/fiktzn>.
- Ogata S, Ogihara Y, Honda T, Kon S, Akiyama K, Ishii M. Corticosteroid pulse combination therapy for refractory Kawasaki disease: a randomized trial. *Pediatrics*. 2012;129(1):e17-23. <http://doi.org/bfjwcm>.
- Dionne A, Bakloul M, Manlhout C, McCrindle BW, Hosking M, Houde C, et al. Coronary Artery Bypass Grafting and Percutaneous Coronary Intervention after Kawasaki Disease: The Pediatric Canadian Series. *Pediatr Cardiol*. 2017;38(1):36-43. <http://doi.org/f9s8d8>.
- Kobayashi T, Saji T, Otani T, Takeuchi K, Nakamura T, Arakawa H, et al. Efficacy of immunoglobulin plus prednisolone for prevention of coronary artery abnormalities in severe Kawasaki disease (RAISE study): a randomised, open-label, blinded-endpoints trial. *Lancet*. 2012;379(9826):1613-20. <http://doi.org/f2fd7k>.
- Weng KP, Ou SF, Lin CC, Hsieh KS. Recent advances in the treatment of Kawasaki disease. *J Chin Med Assoc*. 2011;74(11):481-4. <http://doi.org/bh9jsb>.
- 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(4):989-95. <http://doi.org/d6h5vt>.
- Chen S, Dong Y, Yin Y, Krucoff MW. Intravenous immunoglobulin plus corticosteroid to prevent coronary artery abnormalities in Kawasaki disease: a meta-analysis. *Heart*. 2013;99(2):76-82. <http://doi.org/f4hz9j>.
- Tremoulet AH, Jain S, Jaggi P, Jiménez-Fernández S, Pancheri JM, Sun X, et al. Infliximab for intensification of primary therapy for Kawasaki disease: a phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014;383(9930):1731-8. <http://doi.org/f2rvhr>.
- McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(17):e927-99. <http://doi.org/gd4wr7>.
- Galeotti C, Bayry J, Kone-Paut I, Kaveri SV. Kawasaki disease: aetiopathogenesis and therapeutic utility of intravenous immunoglobulin. *Autoimmun Rev*. 2010;9(6):441-8. <http://doi.org/fgnvw8>.
- JCS Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and management of cardiovascular sequelae in Kawasaki disease (JCS 2008)--digest version. *Circ J*. 2010;74(9):1989-2020. <http://doi.org/cck849>.
- García-Pavón S, Staines-Boone T, Hernández-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(2):76-8.
28. **Bou R.** Enfermedad de Kawasaki. En: Asociación Española de Pediatría, Asociación Española de Reumatología Pediátrica. *Protocolos diagnósticos y terapéuticos en reumatología pediátrica*. 3^{ra} ed. Sevilla: Asociación Española de Pediatría; 2014. p. 171-29.
 29. **Gupta-Malhotra M, Rao PS.** Current perspectives on Kawasaki disease. *Indian J Pediatr*. 2005;72(7):621-9.
 30. **Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, DeMarco S, Tournier B, et al.** Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med*. 2001;345(25):1809-17. <http://doi.org/c3gbmc>.
 31. **Lau AC, Duong TT, Ito S, Yeung RS.** Intravenous immunoglobulin and salicylate differentially modulate pathogenic processes leading to vascular damage in a model of Kawasaki disease. *Arthritis Rheum*. 2009;60(7):2131-41. <http://doi.org/bqz2z8>.
 32. **Knott PD, Orloff LA, Harris JP, Novak RE, Burns JC.** Sensorineural hearing loss and Kawasaki disease: a prospective study. *Am J Otolaryngol*. 2001;22(5):343-8. <http://doi.org/b9v475>.
 33. **Bayry J, Lacroix-Desmazes S, Kazatchkine MD, Kaveri SV.** Monoclonal antibody and intravenous immunoglobulin therapy for rheumatic diseases: rationale and mechanisms of action. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007;3(5):262-72. <http://doi.org/b22jk6>.
 34. **Muta H, Ishii M, Yashiro M, Uehara R, Nakamura Y.** Late intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease. *Pediatrics*. 2012;129(2):e291-7. <http://doi.org/fx722h>.
 35. **Tacke CE, Burgner D, Kuipers IM, Kuijpers TW.** Management of acute and refractory Kawasaki disease. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2012;10(10):1203-15. <http://doi.org/f4h9rt>.
 36. **Soriano-Ramos M, Martínez-del Val E, Negreira-Cepeda S, González-Tomé MI, Cedena-Romero P, Fernández-Cooke E, et al.** Riesgo de afectación coronaria en la enfermedad de Kawasaki. *Arch Argent Pediatr*. 2016;114(2):107-13.
 37. **Sleeper LA, Minich LL, McCrindle BM, Li JS, Mason W, Colan SD, et al.** Evaluation of Kawasaki disease risk-scoring systems for intravenous immunoglobulin resistance. *J Pediatr*. 2011;158(5):831-5.e3. <http://doi.org/bxp7zq>.
 38. **Xie T, Wang Y, Fu S, Wang W, Xie C, Zhang Y, et al.** Predictors for intravenous immunoglobulin resistance and coronary artery lesions in Kawasaki disease. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2017;15(1):17. <http://doi.org/f92tvj>.
 39. **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(6):611-6. <http://doi.org/cg9254>.
 40. **Lim YJ, Jung JW.** Clinical outcomes of initial dexamethasone treatment combined with a single high dose of intravenous immunoglobulin for primary treatment of Kawasaki disease. *Yonsei Med J*. 2014;55(5):1260-6. <http://doi.org/f6b6rw>.
 41. **Okada K, Hara J, Maki I, Miki K, Matsuzaki K, Matsuoka T, et al.** Pulse methylprednisolone with gammaglobulin as an initial treatment for acute Kawasaki disease. *Eur J Pediatr*. 2009;168(2):181-5. <http://doi.org/bjkb4>.
 42. **Okada Y, Shinohara M, Kobayashi T, Inoue Y, Tomomasa T, Kobayashi T, et al.** 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(3):363-7. <http://doi.org/b53nrt>.
 43. **Newburger JW, Sleeper LA, McCrindle BW, Minich LL, Gersony W, Vetter VL, et al.** Randomized trial of pulsed corticosteroid therapy for primary treatment of Kawasaki disease. *N Engl J Med*. 2007;356(7):663-75. <http://doi.org/czbwvb>.
 44. **Kimura M, Harazaki M, Fukuoka T, Asakura I, Sakai H, Kamimaki T, et al.** Targeted use of prednisolone with the second IVIG dose for refractory Kawasaki disease. *Pediatr Int*. 2017;59(4):397-403. <http://doi.org/f9hbtr>.
 45. **Dominguez SR, Anderson MS.** Advances in the treatment of Kawasaki disease. *Curr Opin Pediatr*. 2013;25(1):103-9. <http://doi.org/cv25>.
 46. **Son MB, Gauvreau K, Burns JC, Corinaldesi E, Tremoulet AH, Watson VE, et al.** Infliximab for intravenous immunoglobulin resistance in Kawasaki disease: a retrospective study. *J Pediatr*. 2011;158(4):644-9.e1. <http://doi.org/bhp2tm>.
 47. **Burns JC, Best BM, Mejias A, Mahony L, Fixler DE, Jafri HS, et al.** Infliximab treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *J Pediatr*. 2008;153(6):833-8. <http://doi.org/dr6b23>.
 48. **Zhu FH, Ang JY.** The Clinical Diagnosis and Management of Kawasaki Disease: a Review and Update. *Curr Infect Dis Rep*. 2016;18(10):32. <http://doi.org/cv26>.
 49. **Cardozo-López M, Escobar-Berrio A, Alvarán-Mejía M, Londoño-Restrepo J.** Enfermedad de Kawasaki: Diagnóstico y tratamiento. *Rev CES Med*. 2012;26(2):261-72.
 50. **Bachlava E, Loukopoulou S, Karanasios E, Chrousos G, Michos A.** Management of coronary artery aneurysms using abciximab in children with Kawasaki disease. *Int J Cardiol*. 2016;220:65-9. <http://doi.org/f84cc2>.
 51. **Kim JJ, Hong YM, Yun SW, Han MK, Lee KY, Song MS, et al.** Assessment of risk factors for Korean children with Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol*. 2012;33(4):513-20. <http://doi.org/cfmv5c>.