

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Enfermedad de Kawasaki: Definición, etiología, diagnóstico y manejo de la fase aguda

Cristina N. Herrera,¹ Javier Tomalá-Haz²

¹Servicio de Reumatología, Hospital Roberto Gilbert Elizalde. Guayaquil, Ecuador.

²Servicio de Reumatología, Hospital Francisco Ycaza Bustamante. Guayaquil, Ecuador.

Kawasaki disease: Definition, etiology, diagnosis and management of the acute phase

PALABRAS CLAVE

Enfermedad de Kawasaki

KEYWORDS

Kawasaki disease

CORRESPONDENCIA

Cristina Herrera
cristinaherrera227@gmail.com

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no tienen conflictos de interés en esta publicación.

RESUMEN

Propósito de la revisión: Proveer una actualización en la patogénesis, diagnóstico, factores de riesgo y tratamientos en la Enfermedad de Kawasaki (EK). Hacer una reseña sobre Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico, sus similitudes y diferencias con la EK.

La enfermedad de Kawasaki es una vasculitis de vasos de pequeño y mediano calibre, fue descrita por primera vez en el año 1967. Afecta principalmente a niños menores de 5 años y representa la principal causa de cardiopatía adquirida en niños. A raíz de su descripción al no haber ninguna prueba diagnóstica patognomónica, se idearon criterios diagnósticos tanto por la Sociedad Japonesa como por la Academia Americana del Corazón. Estos criterios han sido modificados en el tiempo, y describen a la enfermedad como Kawasaki completo, incompleto y atípica, basándose en las características clínicas (fiebre, exantema polimorfo, conjuntivitis no purulenta, labios eritematosos y/o lengua aframbuesada, edema de manos y pies o descamación palmo-plantar, adenopatía cervical de más de 1,5 cm de preferencia unilateral) y datos de laboratorio (leucocitosis, anemia, trombocitosis, PCR alta, transaminasas altas, hipoalbuminemia, piuria estéril). La etiopatogenia es desconocida, aunque ya se ha encontrado ciertos genes asociados, y se sabe que la respuesta inmune involucrada es la innata y la adaptativa. El ecocardiograma inicial es importante pero no debe retrasar el tratamiento en caso de ya contar con el diagnóstico. El tratamiento oportuno con inmunoglobulina G (IGIV) endovenosa y aspirina, permite disminuir la incidencia de anomalías coronarias de un 25% a un 5%. Actualmente, la dosis de aspirina está siendo motivo de revisión. El 15% de los pacientes son refractarios a la IGIV, en ellos

se han usado una segunda dosis de IGIV, corticoterapia, infliximab, ciclosporina. La PCR y la eritrosedimentación alta son factores predictores de anormalidad de las arterias coronarias.

ABSTRACT

—
Purpose of review: To provide an update on the pathogenesis, diagnosis, risk factors and treatments of Kawasaki Disease (KD). Review Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome, its similarities and differences with KD.

Kawasaki disease is a vasculitis of small and medium vessels, it was first described in 1967. It mainly affects children under 5 years of age and represents the main cause of acquired heart disease in children. As a result of its description, as there was no pathognomonic diagnostic test, diagnostic criteria were devised by both the Japanese Society and the American Heart Academy. These criteria have been modified over time, and describe the disease as complete or incomplete, based on clinical features (fever, polymorphic exanthema, nonpurulent conjunctivitis, erythematous lips and/or raspberry tongue, edema of the hands and feet, or scaling palmo-plantar, cervical adenopathy \geq 1.5 cm mostly unilateral) and laboratory data (leukocytosis, anemia, thrombocytosis, high CRP, high transaminases, hypoalbuminemia, sterile pyuria). The etiopathogenesis is unknown, although certain associated genes have already been found, and it is known that the immune response involved is innate and adaptive. The initial echocardiogram is important but should not delay treatment if the diagnosis is already established. Timely treatment with intravenous immunoglobulin (IVIG) and aspirin allows the incidence of coronary abnormalities to be reduced from 25% to 5%. Currently, the dose of aspirin is being reviewed. 15% of patients are refractory to IVIG, in whom a second dose of IVIG, corticotherapy, infliximab, cyclosporine have been used. CRP and high erythrocyte sedimentation rate are predictors of coronary artery abnormality.

INTRODUCCIÓN

—
La enfermedad de Kawasaki (EK) fue descrita por Tomisaku Kawasaki en 1967, en Japón. Es una vasculitis sistémica inflamatoria aguda, autolimitada, de etiología desconocida que afecta a los vasos de pequeño y mediano calibre. Afecta principalmente a niños menores de 5 años, sin embargo, también

hay informes de EK en recién nacidos, adolescentes e incluso en adultos. Representa la principal causa de cardiopatía adquirida en niños, prevalente en Japón con una incidencia de 90-250 casos por cada 100.000 niños menores de 5 años. En niños blancos la incidencia es más baja 13,7 por 100.000 niños <5 años. En EE. UU. 25 por 100.000 niños <5 años son hospitalizados al año. Melonari y col reportaron en Argentina una incidencia anual de 4 casos por cada 100.000 consultas. En Chile, la incidencia es de 6,8 por 100.000 niños \leq 5 años. En Ecuador, hay pocos artículos publicados sobre la EK, Alomia y Gordillo publicaron un estudio monocéntrico encontrando que, de 6129 ecocardiogramas realizados en 7 años, 95 pacientes correspondían a EK (1,5%), de ellos 4 pacientes (4%) tuvo aneurismas coronarios.^{1,2,3,4}

Se han planteado varias teorías de etiopatogenia, entre ellas: La activación de respuestas inmunes abarca innata como adaptativa-, con sobreproducción de citocinas y activación de células endoteliales.^{2,1}

El diagnóstico se confirma con criterios clínicos lo que implica un desafío. [2][5]. La administración de inmunoglobulina G endovenosa (IGIV) junto con aspirina es eficaz para reducir la ocurrencia de anomalías de las arterias coronarias (AAC), la cual disminuye del 25-30% al 2-5%. Hasta el 15-20% de pacientes con EK no responden al tratamiento con IGIV y estos individuos tienen una mayor tasa de desarrollo de anomalías de las arterias coronarias, si bien todos los pacientes diagnosticados deben seguir protocolos de evaluación cardiológica según las guías de cada país.⁶

METODOLOGÍA

—
En este artículo de revisión, realizamos una búsqueda en MEDLINE a través de PubMed con los términos MeSH: “Kawasaki disease” en combinación con los términos: “children”, “Paediatric Systemic Inflammatory Disease”. Se tomó como filtros año de publicación \leq 5 años, metaanálisis, estudios randomizados controlados y artículos de revisión. También buscamos en la base de datos Cochrane Library y Scielo, con la palabra clave “Enfermedad de Kawasaki”. Finalmente, realizamos una búsqueda bibliográfica secundaria a partir de cada artículo para incluir más estudios o informes no identificados previamente.

RESULTADOS

Etiopatogenia

Los determinantes genéticos tienen un rol en la predisposición de los niños a tener EK. Las diferencias étnicas son llamativas, es 20 veces más frecuente en Asia. Xie et al identificaron 16 polimorfismos genéticos asociados a susceptibilidad a EK (ACE, BLK, CASP3, CD40, FCGR2A, FGB, HLA-E, IL1A, IL6, ITPKC, LTA, MPO, PD1, SMAD3, CCL17 and TNF gene) y 10 polimorfismos genéticos asociados a AAC (BTNL2, CASP3, FCGR2A, FGF23, FGB, GRIN3A, HLA-E, IL10, ITPKC and TGFBR2). Muchos de estos genes son activadores o inhibidores de linfocitos (BLK, BTNL2, CD40, HLA-E, CASP3, ITPKC, PD-1).^{7,8,9}

El gen FCGR2A que codifica un receptor del fragmento Fc de tipo IIa de baja afinidad, se ha hallado tanto en europeos como en asiáticos, aunque su asociación con AAC fue detectada solo en asiáticos. Recientemente un análisis en la población europea reveló que el haplotipo FCGR2C-ORF está asociado a EK, esta variante virtualmente no existe en Asia.⁸

Varios informes epidemiológicos y clínicos han sugerido que la EK puede desencadenarse por enfermedades infecciosas, entre ellos: Mycoplasma, Chlamydia, Streptococci o Staphylococci y virus como adenovirus, virus de Epstein-Barr y parvovirus, virus sincitial respiratorio, Influenza A y B, y Metapneumovirus y la EK.^{10,11,12}

Muchos estudios han analizado la asociación entre SARS-COV-2 y el Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico con resultados conflictivos. Un metaanálisis evaluó 10 estudios observacionales donde encontraron tuvieron mayor riesgo de desarrollar EK quienes tenían infección por Coronavirus humano (HCoV) (OR: 2.3, p = 0,03). La evidencia GRADE fue de "certeza baja". De allí que existe una "certidumbre baja" de la evidencia que sugiere un mayor riesgo de EK en niños infectados con HCoV, siendo necesarios más estudios prospectivos multicéntricos para apoyar o refutar este hallazgo.¹³

Nagata et al identificaron algunos gatillos, cocos Gram positivos y bacterias Gram negativas, Los autores especularon que estas cepas podrían producir el superantígeno HSP60, induciendo así la secreción de citoquinas proinflamatorias de las células mononucleares de los huéspedes.^{8,14} Estudios troposféricos del patrón del viento sobre Japón sugiere que toxinas fúngicas y

otros antígenos microbianos podrían ser llevadas en los vientos desde el Noreste de China, siendo los responsables de la distribución estacional típica de la EK, estos mismos vientos pueden ser los responsables del patrón observado en el área del Pacífico.^{8,15}

Respecto a la fisiopatogenia, en la EK los mediadores Th17 y Th1 IL6, IL17A, TNF- α e IP10 aumentan de manera prominente, esto ha llevado al uso de terapias biológicas como los anti TNF o anti IL1, especialmente en pacientes refractarios a la IGIV en quienes la hipercitocinemia es importante. La vasculitis en la EK está mediada por una respuesta de hiperinflamación debida al desequilibrio Th17/Treg, presumiblemente asociado a variantes genéticas de HLA, Fc γ RIIA, y/o desregulación epigenética.¹⁶

Los niveles bajos de vitamina D se han relacionado con la hiperinflamación en SARS-COV2 y con complicaciones trombóticas, también se ha demostrado que está asociada a EK refractaria y a AAC. Además de la vitamina D, la microbiota intestinal coordina a las células madre mesenquimales, de allí que se sugiere que la vitamina D podría adoptarse como tratamiento para la EK.¹⁶

En resumen, la etiología de la EK es multifactorial involucrando tanto factores genéticos, ambientales y gatillos infecciosos.

DIAGNÓSTICO

Hasta el momento no existe una prueba diagnóstica confirmatoria y el diagnóstico se basa en criterios clínicos, establecidos por el Comité de Investigación del Ministerio de Salud de Japón y adaptados por la Academia Americana del Corazón, el National Institute for Health and Care Excellence de Reino Unido, en Australia, entre otros.^{1,2,5,17,9}

Enfermedad de Kawasaki completo

Se basa en la presencia de 5 días de fiebre y la presencia de ≥ 4 de las 5 características clínicas principales: 1. Eritema y agrietamiento de labios, lengua aframbuesada, y/o eritema de mucosa oral y faríngea; 2. Inyección conjuntival bulbar bilateral sin exudado; 3. Erupción maculopapular, eritrodermia difusa o eritema multiforme; 4. Eritema y edema de las manos y los pies en fase aguda y/o descamación periungueal en fase subaguda; y 5. Linfadenopatía cervical (1,5 cm

de diámetro), generalmente unilateral. Una historia clínica detallada puede revelar que más de una de las características clínicas estuvieron presentes durante la enfermedad, pero se resolvieron durante el tiempo.^{1,18}

Enfermedad de Kawasaki incompleto

Se considera como EK incompleta a la presencia de fiebre de 5 días de duración o más y presencia de ≥ 2 de los criterios clínicos previamente referidos, O fiebre de más de 7 días sin explicación; junto con proteína C reactiva (PCR) ≥ 30 mg/L y/o velocidad de sedimentación globular (VSG) ≥ 40 mm/h y, al menos, tres de las siguientes alteraciones analíticas: albúmina ≤ 3 g/dl, anemia para la edad, elevación de transaminasas, plaquetas tras el 7° día $\geq 450.000/\text{mm}^3$, leucocitos totales $\geq 15.000/\text{mm}^3$ y piuria estéril ≥ 10 leucocitos/campo O un ecocardiograma positivo.¹

La incidencia de la EK incompleto es diferente según las regiones, en EE. UU. y Canadá 23%, Austria 25%, Turquía 33% y Japón 20%, las diferencias pudieran estar en relación con las características étnicas de cada población.^{6,18}

El eritema o edema de la cicatriz de la BCG (Bacille Calmette Guérin) es frecuente en la EK, pero mucho más en los casos de EK incompleta. Usualmente son niños menores de 1 año, tienen mayor riesgo de ser refractarios a la IGIV y más riesgo de complicaciones cardíacas.^{19,20}

Enfermedad de Kawasaki atípica

El término Kawasaki atípico debería reservarse para aquellos pacientes, que presentan manifestaciones asociadas que generalmente no se observan en la EK. En el curso atípico, debemos tener presentes los siguientes datos útiles para el diagnóstico de la enfermedad de Kawasaki: pacientes menores de un año o escolares y adolescentes, fiebre que dura más de 9 días, exantema en piel por largos periodos de tiempo, problema renal o hepático, dolor abdominal agudo, hidrops de vesícula biliar, hepatitis, colangitis, pancreatitis, meningitis aséptica, uveítis anterior, hipoacusia, artritis, uretritis, derrames pleurales, parálisis de nervios faciales, eritema del sitio de aplicación de BCG (vacuna contra la tuberculosis). Es probable que en la medida en que se acumulen evidencias clínicas, esta condición de atipia quedará más claramente definida.^{3,5,21}

Por otro lado, se ha demostrado que en niños con cua-

dos atípicos e incompletos son más frecuentes los aneurismas coronarios y otras complicaciones cardíacas, además de que se manifiestan con mayor gravedad y pueden tener un peor pronóstico, incluyendo alta tasa de mortalidad: hasta 41 % en los niños con aneurismas de las arterias coronarias. Los pacientes con una presentación atípica por lo general tienen retraso en el diagnóstico y, consecuentemente, en el tratamiento.^{5,21}

Enfermedad de Kawasaki con shock

En los últimos años, los niños con EK han desarrollado complicaciones graves, como shock e insuficiencia cardíaca, y Kanegaye et al. definieron esta EK hemodinámicamente inestable como síndrome de shock por enfermedad de Kawasaki (SSEK), con el criterio específico de la presencia de una presión arterial sistólica por debajo del 20% de la presión arterial sistólica media en niños normales de la misma edad, o signos de alteración de la perfusión en la circulación periférica. La mayoría de los estudios en SSEK son informes de casos o análisis clínicos retrospectivos de muestras pequeñas, y las descripciones de su clínica las características varían unas de otras. Un estudio con el tamaño de muestra más grande en China provino de Taiwán, con una incidencia de SSEK en EK de 1,45%³, mucho menor que el ~2,8–5,3% informado en los Estados Unidos.²²

Enfermedad de Kawasaki refractario o resistente

Aproximadamente el 10–20 % de los pacientes con EK tienen fiebre persistente 36 – 48 horas después del tratamiento con IGIV y aspirina, estos pacientes se conocen como refractarios o resistentes.^{18,23}

ECOCARDIOGRAFÍA

El ecocardiograma es el estudio de imagen principal para la evaluación de los pacientes con EK porque es no invasiva, y tiene una alta sensibilidad y especificidad en detectar anomalías de las coronarias. El ecocardiograma inicial se debe realizar tan pronto como se establece el diagnóstico, pero el iniciar el tratamiento no debe ser demorado por la espera de este estudio. El estudio inicial establece una base para el seguimiento y monitorización. Un ecocardiograma normal no descarta el diagnóstico.¹

Los criterios para definir las AAC han sido definidos

por el Ministerio de Salud Japonés basados en valores absolutos de las medidas de las arterias coronarias entre pacientes de diferentes grupos etáreos. El concepto de Z-score fue introducido hace varios años para comparar el diámetro de las coronarias con el área de superficie corporal, y midiendo la desviación estándar desde el promedio en unidades Z, usando normogramas específicos (www.parameterZ.com). Esta recomendada para la coronaria derecha, descendente anterior izquierda, coronaria izquierda, y para otras estructuras como el anillo aórtico y la aorta ascendente. Un Z score < 2.5 es normal, y es patológico si ≥ 2.5 , se denomina ectasia o aneurisma dependiendo de las características morfológicas halladas. También es posible encontrar derrame pericárdico, valvulopatías o miocardiopatías.^{3,24}

En la tabla 1 se resumen las alteraciones de las arterias coronarias.

Tabla 1. Clasificación de los aneurismas coronarios en la fase aguda de la EK.

| DILATACIÓN: DIÁMETRO ≥ 2.5 SD |
|--|
| <p>Aneurisma pequeño: Dilatación localizada de un diámetro interno de ≤ 4 mm (en niños ≥ 5 años: el diámetro interno de un segmento es $\geq 1,5$ veces más grande comparado con el segmento adyacente) Z-Score ≥ 2.5 a < 5</p> |
| <p>Aneurisma mediano: Aneurisma con un diámetro interno > 4 mm y < 8 mm (en niños ≥ 5 años: el diámetro interno de un segmento es 1.5~ 4 veces más grande comparado con el segmento adyacente) Z-score = 5 a <10</p> |
| <p>Aneurisma gigante: Aneurisma con un diámetro interno de ≥ 8 mm (en niños ≥ 5 años: el diámetro interno de un segmento es ≥ 4 veces más grande comparado con el segmento adyacente) Z-score ≥ 10</p> |

Tomado de Marchesi et al. *Italian Journal of Pediatrics* (2018) 44:102
Kawasaki disease: guidelines of the Italian Society of Pediatrics, part 1 - definition, epidemiology, etiopathogenesis, clinical expression and management of the acute phase.³

FACTORES DE RIESGO

Es de importancia poder predecir qué pacientes tendrán más riesgo de desarrollar anomalías coronarias, así como si serán refractarios a la primera dosis de IGIV, para que así ellos pudieran beneficiarse con tratamientos más agresivos que eviten la aparición de AAC.

Los Score de puntuación de Harada, Kobayashi, Sano y Egami que han sido ideados para evaluar el riesgo, no

son tan sensibles y específicos en otras poblaciones como lo fueron en la población japonesa. Además, tienen el inconveniente que incorporan demasiados indicadores y nunca han sido revisados sistemáticamente.^{3,9,25}

Varios estudios entre ellos metaanálisis han identificado los factores de riesgo asociados con resistencia a la IGIV: el rash polimorfo o el edema de extremidades, la anemia, hipoalbuminemia, trombocitopenia, VSG alta, bilirrubina alta, TGP alta y la leucocitosis. El sexo masculino, hiponatremia, TGO y PCR alta fueron confirmadas como factores de riesgo a favor de la refractariedad a la IGIV en países asiáticos, pero no asiáticos.²⁶

Li et al encontraron factores similares: VSG elevada, anemia, trombocitopenia, alteraciones de la mucosa oral, linfadenopatías, edema de extremidades, rash polimorfo, administración temprana de IGIV antes del día 4 de enfermedad.^{27,28,29}

Melonari y col encontraron que la PCR y la VSG son buenos predictores de compromiso coronario.² Otros autores han encontrado factores de riesgo similares: edad menor de 1 año, PCR, VSG alta, anemia, leucocitosis, el EK refractario.^{6,30}

El radio Neutrófilos Linfocitos (NLR) y el radio Plaquetas (PLR) neutrófilos son biomarcadores para detectar EK refractaria, ambos se encuentran más altos en el grupo resistente a IVIG que en el grupo respondedor. La combinación de ambos ($NLR \geq 4,11$ y $PLR \geq 119$) fue un mejor predictor que por separado.^{30,31}

TRATAMIENTO

Inmunoglobulina endovenosa

En la década de los 80 se inició su uso, después de que Estudios Aleatorizados Controlados realizados tanto en Japón como en EE. UU. constataran su evidente eficacia. Respecto a la dosificación, Newburger y col en un estudio aleatorizado controlado compararon la dosis fraccionada 400 mg/Kg/día por 5 días versus dosis única de 2 g/Kg, la dosis única mostró ser mejor, menos duración de la fiebre y menos aparición de AAC. El tiempo ideal de aplicación es entre el 7mo y 10mo día.^{1,32,18} Su uso en el día 5 de enfermedad o antes ha sido asociado a refractariedad a la IGIV, pero podría tener un efecto protector para la aparición de ACC.²⁵ Si el diagnóstico es hecho después del día 10 de enfermedad, la AHA recomienda tratarla si la fiebre

continua o si hay presencia de aneurismas o si hay evidencia de inflamación en el laboratorio.^{33,1}

Dados los costos elevados de la IGIV y la alta incidencia en los países asiáticos de EK, He et al analizaron la eficacia de la IGIV administrándola a dosis de 2 g/Kg, 1 g/Kg/día por 2 días, 1g/Kg dosis única; encontrando que no había diferencias en la incidencia de AAC. Aunque los pacientes que recibían 1 g/kg de IVIG tenían más probabilidades de ser resistentes a una segunda dosis de IVIG, $p=0,030$.³⁴

La velocidad de infusión también ha sido analizada, la eficacia y seguridad de la IVIG administrada durante 12 h (doble velocidad) fueron similares a las administradas en 24 h (velocidad de referencia).^{35,3}

Dentro de los eventos secundarios están la cefalea, fiebre, mialgias. Meningitis aséptica (0-1% de pacientes). Otros eventos raros son la anafilaxia, nefrotoxicidad y los eventos trombóticos.³⁴

Acido acetilsalicílico (aspirina)

Dos diferentes dosis antiinflamatorias han sido usadas en EK. Preocupados por los eventos adversos en Europa y Japón se usan dosis de 30-50 mg/Kg/día a veces llamada dosis intermedia en vez de los 80-100 mg/Kg/día que se usan en EEUU. Los eventos adversos incluyen toxicidad hepática, gastritis, sangrado digestivo, pérdida de la audición neurosensorial y Síndrome de Reye. Un argumento que apoya el uso de altas dosis es que los niveles terapéuticos de salicilatos son difíciles de alcanzar en la fase aguda de la EK por la absorción alterada resultante de la hipoalbuminemia y el aumento de excreción renal. Ho et al hicieron una revisión sistemática de 6 estudios retrospectivos observacionales, sin encontrar reporte de eventos adversos.³⁶

Dos metaanálisis (Jia et al y el de Zheng et al) analizaron cohortes retrospectivas encontraron que no hubo diferencias entre dosis baja (3-5 mg/kg/día) y dosis más altas (>30 mg/kg/día) de aspirina, en términos de incidencia de AAC, resistencia a IVIG, y los días de hospitalización. Aunque Jia et al encontraron que los pacientes que usaron alta dosis tuvieron una resolución algo más rápida de la fiebre ($p=0.04$).^{37,8}

Un reciente estudio prospectivo, randomizado, open label, realizado en Irán llegó a la misma conclusión, no había diferencia estadísticamente significativa en la

frecuencia de anomalías de las arterias coronarias, entre el grupo que recibió Aspirina a alta dosis versus el grupo control, usando la dosis de IGIV a 2g/Kg/dosis ($p = 0.151$).³⁸

Aun las guías de la Reino Unido, Japón y EEUU recomiendan la dosis alta de aspirina en la fase aguda de la EK.^{36,1} Ante la evidencia de los hallazgos, muchos autores recomiendan el uso de dosis de 3-5 mg/Kg/día desde el inicio hasta completar 6 a 8 semanas.³⁹

Infliximab

El infliximab se ha usado de forma efectiva y segura como tratamiento de segunda o tercera línea en caso de refractariedad, aunque también hay estudios sobre su uso como tratamiento de primera línea. Todavía hay una incertidumbre terapéutica con respecto al mejor tratamiento para pacientes resistentes a IVIG, con una segunda infusión de IVIG ó con el uso de infliximab como los dos principales candidatos.^{40,41}

No se ha establecido un límite inferior de edad para su uso. No hay datos de seguridad disponibles para recién nacidos y lactantes. La dosis es única intravenosa de 5 mg/kg en 200-500 ml de solución salina durante al menos 2 h. Tiene una vida media de unos 9,5 días.^{24,23}

Han y col. llevaron a cabo un estudio aleatorizado controlado en pacientes menores de 5 años ($n=154$), donde comparaban la IGIV más infliximab vs. IGIV, como tratamiento inicial (pacientes naïve). Hubo menos casos de EK refractario en el grupo que usó terapia combinada (4 vs. 14, $p < 0.001$), además tuvieron menos tiempo de duración de la fiebre y estancias hospitalarias más cortas, así como menos dilatación coronaria. Sin embargo, no hubo diferencias en la tasa de aneurismas coronarios entre los 2 grupos ($p > 0.05$). Los costos de administración fueron similares en ambos grupos ($p > 0.05$). La temperatura, PCR, leucocitos y TNF descendieron de forma más rápida en la terapia combinada.⁴²

El estudio KIDCARE, comparó el uso de Infliximab versus una segunda dosis de IGIV ($n=103$). Los pacientes fueron asignados aleatoriamente (1:1) a una segunda dosis de IVIG (2 g/kg durante 8-12 h) o infliximab intravenoso (10 mg/kg durante 2 h sin premedicación), utilizando un diseño de aleatorización en bloques permutados al azar con bloques tamaño de dos o cuatro. El outcome primario era la resolución de la fiebre en las primeras 24 horas, sin reaparición de la fiebre atribuible a EK en los 7 días posterior al

alta; el 77 %) del grupo de infliximab cumplieron el outcome primario frente a 51 % del grupo de 2da dosis de IVIG (odds ratio 0,31, $p=0\cdot0076$). Llegando a la conclusión que infliximab es un tratamiento seguro, bien tolerado y efectivo para pacientes con Kawasaki resistentes a IVIG, y da como resultado una duración más corta de la fiebre, una menor necesidad de terapia adicional, una anemia menos severa y una duración más corta de hospitalización en comparación con la segunda infusión de IVIG.^{40,43} Otros estudios previos ya había dado resultados parecidos.^{44,45}

Glucocorticoides

Un metaanálisis que incluyó 19 estudios observó una reducción significativa de AAC cuando los corticosteroides se utilizaron como tratamiento de primera línea sumado a la IGIV. Curiosamente, el análisis de subgrupos por etnicidad mostró que la reducción del riesgo fue estadísticamente significativa en la población japonesa, pero no en los no japoneses.^{8,46}

Respecto a su indicación en casos de refractariedad, han comparado los corticoides versus una segunda dosis de IGIV. Estudios no encontraron diferencias significativas,⁴⁷ y un estudio aleatorizado, aunque que la metilprednisolona estaba asociada a reducción de la fiebre y reactantes de fase aguda, mostró mayor incidencia de fallo al tratamiento y aparición de AAC en el seguimiento a largo plazo.⁴⁸

Etanercept

El etanercept fue analizado en un estudio controlado aleatorizado en donde comparaban pacientes que recibieron IGIV y posteriormente etanercept versus placebo, los resultados no mostraron beneficio significativo de la aparición posterior de EK refractaria, aunque en quienes tenían AAC parecía mejorar las dilataciones existentes.⁴⁹

Anakinra

El rol patogénico de la vía IL-1 β ha sido bien demostrado en el modelo murino que usó un extracto celular del *Lactobacillus casei* y desarrolló EK. El trabajo en este modelo vinculó las concentraciones séricas elevadas de IL-1 con una mayor permeabilidad intestinal y disfunción de la barrera mucosa. De allí que, Anakinra se ha utilizado con éxito para tratar la EK refractaria grave en pacientes con fracaso del tratamiento con IVIG y esteroides, así como en el síndrome de activación de macrófaga causado por EK refractaria.^{18,22,50,51}

Ciclosporina

El estudio KAICA evaluó la eficacia combinada de la Inmunoglobulina y ciclosporina como tratamiento de primera línea en pacientes con factores de riesgo de mayor refractariedad a la IGIV. Encontrando que esta terapia primaria combinada es segura y eficaz. Los pacientes se asignaron al azar al grupo IVIG más ciclosporina (5 mg/kg por día durante 5 días; tratamiento del estudio) o IVIG (convencional). La incidencia de AAC fue menor en el grupo de terapia combinada que en el grupo de tratamiento convencional ($p=0\cdot010$). No se encontró diferencia en la incidencia de eventos adversos entre los grupos.^{18,51}

Otras terapias

Otras terapias han sido usadas en pacientes refractarios como la terapia de intercambio de plasma, aunque aún no hay datos estadísticamente significativos, ha dado buenos resultados en casos reporte o estudios retrospectivos pequeños.⁵² También está descrito el uso de ciclofosfamida en pacientes con EK con agrandamiento severo y progresivo de los aneurismas coronarios a pesar de la terapia antiinflamatoria y pareció detener una mayor dilatación y fue bien tolerado.^{18,53}

Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIM-P) secundario a SARS CoV2: Enfermedad de Kawasaki (EK)

Desde la su descripción inicial en diciembre 2019 en Wuhan, China, la infección causada por el virus SARS COV2 ha rápidamente evolucionado hacia una pandemia mundial que ha afectado a millones de vidas.⁵⁴ A diferencia de los adultos, la gran mayoría de los niños con SARS COV2 desarrollan síntomas leves. Sin embargo, existen niños que presentan enfermedad respiratoria significativa, y algunos niños podrían desarrollar una respuesta hiperinflamatoria similar a la observada en adultos infectados por SARS COV2. En abril 2020, hubo reportes de niños con un síndrome clínico diferente semejando a la EK y al Síndrome de Choque Tóxico. Estos pacientes tuvieron frecuentemente evidencia de exposición previa al virus SARS COV2.⁵⁵ Nuestro entendimiento de los síndromes relacionados a infección por SARS COV2 en la población pediátrica continúa evolucionando.

La incidencia de SIM-P es desconocida; aparenta ser una rara complicación tras la infección por SARS-COV2 con un estimado de ocurrir en 5.1 entre 1000.000 de personas por mes en individuos por debajo de los 21 años.⁵⁶

En reportes centinelas iniciales provenientes de Bér-gamo, epicentro italiano de la pandemia por SARS-COV2, la enfermedad de Kawasaki y la enfermedad similar al Kawasaki, se observó una incidencia 30 veces más alta de la observada en la era pre-pandemia. Desde que se hizo esta observación, los síntomas clínicos de SIM-P han sido frecuentemente comparados a los de la enfermedad de Kawasaki por sus similitudes estos incluyen: fiebre, signos mucocutáneos y secuelas cardiacas.^{55,57,58} Sin embargo, una mirada más profunda a la literatura médica nos muestra que solamente un cuarto a la mitad de los pacientes diagnosticados con SIM-P reúnen los criterios diagnósticos completos para EK. Varios aspectos epidemiológicos, clínicos y de laboratorio del SIM-P difieren de la EK no relacionada a SARS-COV2.^{56,57,59,60}

El SIM-P y la EK pudieran compartir características clínicas que pueden superponerse incluyendo: afectación conjuntival, hallazgos orofaríngeos (labios rojos y/o fisurados, lengua aframbuesada), exantema, edema y/o eritema de manos y pies y linfadenopatía cervical. Primero, la EK tiene una alta incidencia en Japón y el este de Asia, en contraste niños de raza negra no hispanos son más propensos a desarrollar SIM-P cuando son comparados con otros niños con infección por SARS-COV2.^{55,60,61,62}

Segundo, la edad de distribución del SIM-P es más amplia, abarcando desde la infancia con niños entre los 6 y 12 años con mayor riesgo de desarrollarlo.^{55,57} Opuesto a ello, la mayoría de los niños con EK debutan antes de los 5 años.

Tercero, la presentación clínica de disfunción del ventrículo izquierdo y el choque cardiogénico son considerablemente menos comunes en los pacientes con EK, menos del 10% de los niños con EK desarrollan choque cardiogénico secundario a EK. Cercano a un cuarto de los pacientes con EK desarrollan aneurismas coronarios. Se han documentado aneurismas coronarios en un 13% de los pacientes con SIM-P con la tendencia de revertir dentro de un tiempo de 30 días.^{56,63} Es muy importante mencionar que los niños con SIM-P pueden desarrollar aneurismas coronarios sin tener criterios para EK lo que resalta el hacer una valoración cardiológica completa es estos pacientes. Cuarto, aunque los síntomas gastrointestinales y neurológicos han sido reportados en los pacientes con EK, estos hallazgos son más frecuentes en los pacientes con SIM-P. Finalmente, los parámetros de laboratorio encontrados que divergen de las cohortes retrospec-

tivas de los pacientes con SIM-P de las cohortes históricas de pacientes con EK, incluyen conteo bajo de plaquetas, conteo bajo absoluto de linfocitos y títulos mucho más elevados de PCR en los pacientes con SIM-P.^{57,58,62,63} Estudios epidemiológicos sugieren que niños pequeños son más propensos a presentar características clínicas similares al Kawasaki mientras que los niños mayores son más propensos a padecer miocarditis y choque cardiogénico.^{56,60}

Los pacientes con SIM-P 2río a SARS-COV2 quienes reúnen criterios para EK reciben tratamiento de acuerdo con lo establecido en las guías clínicas internacionales de diagnóstico y manejo de EK.

CONCLUSIONES

—
Aún queda mucho por aprender sobre la enfermedad de Kawasaki, su diagnóstico es particularmente difícil en los casos de EK incompleto o atípicos, con más probabilidad de retardar el diagnóstico, tratamiento y empeorar el pronóstico. Los factores de riesgo de refractariedad a la IGIV son claves para definir el mejor tratamiento de los pacientes. La PCR y eritrosedimentación alta, y el radio NL y radio PL son biomarcadores útiles como predictores de refractariedad. La IGIV a dosis única de 2g/Kg sigue siendo el tratamiento de primera línea recomendado. La dosis de la aspirina está en revisión, dependiendo de las guías puede ser usada a dosis alta o baja. Algunas guías recomiendan, el uso de corticoides más la IGIV para pacientes con riesgo alto. El tratamiento de segunda línea en caso de refractariedad a la primera dosis de IGIV debe ser iniciado a las 36 a 48 horas de no remitir la fiebre, puede ser corticoterapia, infliximab o una segunda dosis de IGIV.

Desde el año 2020 cuando se acuñó el término SIM-P con relación temporal al virus SARS-COV2, se han encontrado niños con criterios clínicos para la EK, dentro de ese grupo los niños pequeños (<5 años) son los que han reunido criterios completos para EK recibiendo tratamiento en base a las guías internacionales establecidas. Por otro lado, los niños mayores (>5 años) han presentado cuadros clínicos similares a EK con mayor tendencia a desarrollar miocarditis y hasta choque cardiogénico, los pacientes con SIM-P con signos clínicos similares a la EK pueden desarrollar aneurismas coronarios que tienen la tendencia de revertir dentro de 30 días.

REFERENCIAS

1. 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: e927–99. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000484>.
2. Melonari P, Abate H, Hernán Llano López L, Cutica RJ, Teresa Apaz M, Battagliotti C, et al. Características clínico-epidemiológicas y predictores de complicaciones coronarias en niños de Argentina con enfermedad de Kawasaki Clinical-epidemiological characteristics and predictors of coronary complications in children of Argentina with Kawasaki disease. n.d. <https://doi.org/doi.org/10.4067/S0716-10182019000500636>.
3. Marchesi A, Tarissi De Jacobis I, Rigante D, Rimini A, Malorni W, Corsello G, et al. Kawasaki disease: Guidelines of the Italian Society of Pediatrics, part i - Definition, epidemiology, etiopathogenesis, clinical expression and management of the acute phase. *Italian Journal of Pediatrics* 2018;44. <https://doi.org/10.1186/s13052-018-0536-3>.
4. Alomía-A Carlos, Gordillo-T Lucía. Prevalencia de Enfermedad de Kawasaki en el Hospital Metropolitano de Quito en un periodo de 7 años. *RevEcuatPediatr* 2014; 15:11–4.
5. Martínez-Guzmán E, Berenise Gámez-González L, Rivas-Larrauri F, Sorcia-Ramírez G, Yamazaki-Nakashimada M. Manifestaciones neurológicas en la enfermedad de Kawasaki atípica. vol. 64. 2017. <https://doi.org/https://doi.org/10.29262/ram.v64i3.231>.
6. Lovera D, Amarilla S. S, Galeano F, Astigarraga N, Apodaca S, Martínez de Cuellar C, et al. Factores de riesgo asociados a afectación coronaria en niños con enfermedad de Kawasaki. *Pediatría (Asunción)* 2020; 47:132–8. <https://doi.org/10.31698/ped.47032020003>.
7. Xie X, Shi X, Liu M. The Roles of Genetic Factors in Kawasaki Disease: A Systematic Review and Meta-analysis of Genetic Association Studies. *Pediatric Cardiology* 2018; 39:207–25. <https://doi.org/10.1007/s00246-017-1760-0>.
8. Tirelli F, Marrani E, Giani T, Cimaz R. One year in review: Kawasaki disease. *Current Opinion in Rheumatology* 2020; 32:15–20. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000671>.
9. Fukazawa R, Kobayashi J, Ayusawa M, Hamada H, Miura M, Mitani Y, et al. JCS/JSCS 2020 Guideline on Diagnosis and Management of Cardiovascular Sequelae in Kawasaki Disease. *Circulation Journal* 2020; 84:1348–407. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-19-1094>.
10. Aguirre D, Cerda J, Perret C, Borzutzky A, Hoyos-Bachilloglu R. Asociación temporal entre la circulación de virus respiratorios y hospitalizaciones por enfermedad de Kawasaki Temporal association between the circulation of respiratory viruses and hospitalizations due to Kawasaki disease. 2021. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182021000200152>.
11. Sharma K, Vignesh P, Srivastava P, Sharma J, Chaudhary H, Mondal S, et al. Epigenetics in Kawasaki Disease. *Frontiers in Pediatrics* 2021;9. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.673294>.
12. Hara T, Yamamura K, Sakai Y. The up-to-date pathophysiology of Kawasaki disease. *Clinical and Translational Immunology* 2021;10. <https://doi.org/10.1002/cti2.1284>.
13. Patra PK, Das RR, Banday AZ, Singh M, Goyal K, Jindal AK, et al. non-SARS, non-MERS human coronavirus infections and risk of Kawasaki disease: A meta-analysis. *Future Virology* 2022; 17:37–47. <https://doi.org/10.2217/fvl-2021-0176>.
14. Nagata S. Causes of Kawasaki disease-From past to present. *Frontiers in Pediatrics* 2019;7. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00018>.
15. Agarwal S, Agrawal DK. Kawasaki disease: etiopathogenesis and novel treatment strategies. *Expert Review of Clinical Immunology* 2017; 13:247–58. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2017.1232165>.
16. Chang L, Yang HW, Lin TY, Yang KD. Perspective of Immunopathogenesis and Immunotherapies for Kawasaki Disease. *Frontiers in Pediatrics* 2021;9. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.697632>.
17. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, 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; 110:2747–71. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000145143.19711.78>.
18. Barrios Tascón A, Centeno Malfaz F, Rojo Sombrero H, Fernández-Cooke E, Sánchez-Manubens J, Pérez-Lescure Picarzo J. National consensus

- on the cardiological treatment and follow-up of Kawasaki disease. *Anales de Pediatría* 2018; 89:188. e1-188.e22. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2018.04.003>.
19. Li T, Feng J, Li N, Liu T. Correct identification of incomplete Kawasaki disease. *Journal of International Medical Research* 2021;49. <https://doi.org/10.1177/03000605211001712>.
 20. Diniz LMO, Castanheira RG, Giampietro YG, Silva MS, Nogueira FD, Pessoa PD, et al. Diagnostic value of the reaction at the bacillus calmette-guérin vaccination site in Kawasaki disease. *Revista Paulista de Pediatría* 2020;39. <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2021/39/2019338>.
 21. Rowley AH. The Complexities of the Diagnosis and Management of Kawasaki Disease. *Infectious Disease Clinics of North America* 2015; 29:525-37. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2015.05.006>.
 22. Zheng Z, Huang Y, Wang Z, Tang J, Chen X, Li Y, et al. Clinical Features in Children with Kawasaki Disease Shock Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 2021;8. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.736352>.
 23. Buda P, Friedman-Gruszczynska J, Książek J. Anti-inflammatory Treatment of Kawasaki Disease: Comparison of Current Guidelines and Perspectives. *Frontiers in Medicine* 2021;8. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.738850>.
 24. Marchesi A, Tarissi De Jacobis I, Rigante D, Rimini A, Malorni W, Corsello G, et al. Kawasaki disease: Guidelines of Italian Society of Pediatrics, part II - Treatment of resistant forms and cardiovascular complications, follow-up, lifestyle and prevention of cardiovascular risks. *Italian Journal of Pediatrics* 2018;44. <https://doi.org/10.1186/s13052-018-0529-2>.
 25. Yan F, Zhang H, Xiong R, Cheng X, Chen Y, Zhang F. Effect of Early Intravenous Immunoglobulin Therapy in Kawasaki Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Pediatrics* 2020;8. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.593435>.
 26. Liu G, Wang S, Du Z. Risk factors of intravenous immunoglobulin resistance in children with Kawasaki disease: A meta-analysis of case-control studies. *Frontiers in Pediatrics* 2020;8. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00187>.
 27. Yan F, Pan B, Sun H, Tian J, Li M. Risk factors of coronary artery abnormality in children with kawasaki disease: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Pediatrics* 2019;7. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00374>.
 28. Li X, Chen Y, Tang Y, Ding Y, Xu Q, Sun L, et al. Predictors of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease in children: a meta-analysis of 4442 cases. *European Journal of Pediatrics* 2018; 177:1279-92. <https://doi.org/10.1007/s00431-018-3182-2>.
 29. Faim D, Henriques C, Brett A, Francisco A, Rodrigues F, Pires A. Kawasaki disease: Predictors of resistance to intravenous immunoglobulin and cardiac complications. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2021; 116:485-91. <https://doi.org/10.36660/abc.20190758>.
 30. Kanai T, Takeshita S, Kawamura Y, Kinoshita K, Nakatani K, Iwashima S, et al. The combination of the neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios as a novel predictor of intravenous immunoglobulin resistance in patients with Kawasaki disease: a multicenter study. *Heart and Vessels* 2020; 35:1463-72. <https://doi.org/10.1007/s00380-020-01622-z>.
 31. Wu G, Yue P, Ma F, Zhang Y, Zheng X, Li Y. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a biomarker for predicting the intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *Medicine (United States)* 2020;99. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018535>.
 32. Marchesi A, Rigante D, Cimaz R, Ravelli A, Tarissi de Jacobis I, Rimini A, et al. Revised recommendations of the Italian Society of Pediatrics about the general management of Kawasaki disease. *Italian Journal of Pediatrics* 2021;47. <https://doi.org/10.1186/s13052-021-00962-4>.
 33. Lo MS, Newburger JW. Role of intravenous immunoglobulin in the treatment of Kawasaki disease. *International Journal of Rheumatic Diseases* 2018; 21:64-9. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13220>.
 34. He L, Liu F, Yan W, Huang M, Huang M, Xie L, et al. Randomized trial of different initial intravenous immunoglobulin regimens in Kawasaki disease. *Pediatrics International* 2021; 63:757-63. <https://doi.org/10.1111/ped.14656>.
 35. Fukui S, Seki M, Minami T, Kotani K, Oka K, Yokomizo A, et al. Efficacy and safety associated with the infusion speed of intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease: a randomized controlled trial. *Pediatric Rheumatology* 2021;19. <https://doi.org/10.1186/s12969-021-00601-6>.

36. Ho LGY, Curtis N. What dose of aspirin should be used in the initial treatment of Kawasaki disease? *Archives of Disease in Childhood* 2017; 102:1180–2. <https://doi.org/10.1136/archdis-child-2017-313538>.
37. Jia X, Du X, Bie S, Li X, Bao Y, Jiang M. What dose of aspirin should be used in the initial treatment of Kawasaki disease? A meta-analysis. *Rheumatology (United Kingdom)* 2020; 59:1826–33. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa050>.
38. Sanati F, Bagheri M, Eslami S, Khalooei A. Evaluation of high-dose aspirin elimination in the treatment of Kawasaki disease in the incidence of coronary artery aneurysm. *Annals of Pediatric Cardiology* 2021; 14:146–51. https://doi.org/10.4103/apc.APC_206_20.
39. Sakulchit T, Benseler SM, Goldman RD. Acetylsalicylic acid for children with Kawasaki disease. 2017.
40. Roberts SC, Jain S, Tremoulet AH, Kim KK, Burns JC, Anand V, et al. The Kawasaki Disease Comparative Effectiveness (KIDCARE) trial: A phase III, randomized trial of second intravenous immunoglobulin versus infliximab for resistant Kawasaki disease. *Contemporary Clinical Trials* 2019; 79:98–103. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2019.02.008>.
41. Masuda H, Kobayashi T, Hachiya A, Nakashima Y, Shimizu H, Nozawa T, et al. Infliximab for the Treatment of Refractory Kawasaki Disease: A Nationwide Survey in Japan. *Journal of Pediatrics* 2018; 195:115–120.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.10.013>.
42. Han CL, Zhao SL. Intravenous immunoglobulin gamma (IVIG) versus IVIG plus infliximab in young children with Kawasaki disease. *Medical Science Monitor* 2018; 24:7264–70. <https://doi.org/10.12659/MSM.908678>.
43. Burns JC, Roberts SC, Tremoulet AH, He F, Printz BF, Ashouri N, et al. Infliximab versus second intravenous immunoglobulin for treatment of resistant Kawasaki disease in the USA (KIDCARE): a randomised, multicentre comparative effectiveness trial. *The Lancet Child and Adolescent Health* 2021; 5:852–61. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(21\)00270-4](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00270-4).
44. Mori M, Hara T, Kikuchi M, Shimizu H, Miyamoto T, Iwashima S, et al. Infliximab versus intravenous immunoglobulin for refractory Kawasaki disease: A phase 3, randomized, open-label, active-controlled, parallel-group, multicenter trial. *Scientific Reports* 2018;8. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-18387-7>.
45. Lu Z, Wang F, Lv H. Efficacy of infliximab in the treatment of Kawasaki disease: A systematic review and meta analysis. *Experimental and Therapeutic Medicine* 2020; 21:1–1. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.9447>.
46. Yang TJ, Lin MT, Lu CY, Chen JM, Lee PI, Huang LM, et al. The prevention of coronary arterial abnormalities in Kawasaki disease: A meta-analysis of the corticosteroid effectiveness. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* 2018;51:321–31. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2017.08.012>.
47. James KE, Kalot MA, Husainat NM, Dua AB, Byram K, Springer JM, et al. Kawasaki Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Benefits and Harms of Common Treatments. *ACR Open Rheumatology* 2021; 3:671–83. <https://doi.org/10.1002/acr2.11308>.
48. Wang Z, Chen F, Wang Y, Li W, Xie X, Liu P, et al. Methylprednisolone pulse therapy or additional IVIG for patients with IVIG-resistant Kawasaki disease. *Journal of Immunology Research* 2020;2020. <https://doi.org/10.1155/2020/4175821>.
49. Portman MA, Dahdah NS, Slee A, Olson AK, Choueiter NF, Soriano BD, et al. Etanercept with IVIG for acute Kawasaki disease: A randomized controlled trial. *Pediatrics* 2019;143. <https://doi.org/10.1542/peds.2018-3675>.
50. Ferrara G, Giani T, Caparello MC, Farella C, Gamalero L, Cimaz R. Anakinra for Treatment-Resistant Kawasaki Disease: Evidence from a Literature Review. *Pediatric Drugs* 2020; 22:645–52. <https://doi.org/10.1007/s40272-020-00421-3>.
51. Hamada H, Suzuki H, Onouchi Y, Ebata R, Terai M, Fuse S, et al. Efficacy of primary treatment with immunoglobulin plus ciclosporin for prevention of coronary artery abnormalities in patients with Kawasaki disease predicted to be at increased risk of non-response to intravenous immunoglobulin (KAICA): a randomised controlled, open-label, blinded-endpoints, phase 3 trial. *The Lancet* 2019; 393:1128–37. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32003-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32003-8).
52. Mori M, Yamazaki S, Naruto T. The benefits and respective side-effects of pe therapy for intractable kawasaki disease. *Journal of Clinical Medicine* 2021; 10:1–8. <https://doi.org/10.3390/jcm10051062>.

53. Halyabar O, Friedman KG, Sundel RP, Baker AL, Chang MH, Gould PW, et al. Cyclophosphamide use in treatment of refractory Kawasaki disease with coronary artery aneurysms. *Pediatric Rheumatology* 2021;19. <https://doi.org/10.1186/s12969-021-00526-0>.
54. Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *The Lancet Infectious Diseases* 2020; 20:533-4. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30120-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30120-1).
55. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *The Lancet* 2020; 395:1607-8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31094-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31094-1).
56. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, Rosenthal EM, Muse A, Rowlands J, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *New England Journal of Medicine* 2020; 383:347-58. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2021756>.
57. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *The Lancet* 2020; 395:1771-8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31103-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31103-X).
58. Pouletty M, Borocco C, Ouldali N, Caseris M, Basmaci R, Lachaume N, et al. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 mimicking Kawasaki disease (Kawa-COVID-19): A multicentre cohort. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2020; 79:999-1006. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217960>.
59. Cheung EW, Zachariah P, Gorelik M, Boneparth A, Kernie SG, Orange JS, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome Related to COVID-19 in Previously Healthy Children and Adolescents in New York City. *JAMA - Journal of the American Medical Association* 2020; 324:294-6. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.10374>.
60. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *New England Journal of Medicine* 2020; 383:334-46. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2021680>.
61. Toubiana J, Poirault C, Corsia A, Bajolle F, Fourgeaud J, Angoulvant F, et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ (Clinical Research Ed)* 2020;369:m2094. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2094>.
62. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforou M, Jones CE, Shah P, et al. Clinical Characteristics of 58 Children with a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated with SARS-CoV-2. *JAMA - Journal of the American Medical Association* 2020; 324:259-69. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.10369>.
63. Lee PY, Day-Lewis M, Henderson LA, Friedman KG, Lo J, Roberts JE, et al. Distinct clinical and immunological features of SARS-CoV-2-induced multisystem inflammatory syndrome in children. *Journal of Clinical Investigation* 2020; 130:5942-50. <https://doi.org/10.1172/JCI141113>.