

# Enfermedad de Kawasaki. Revisión de la literatura

## *Kawasaki Disease: a Review of the Literature*

Zoilo Morel Ayala<sup>(1)</sup>, Junior Greco<sup>(2)</sup>

*La ignorancia afirma o niega rotundamente; la ciencia duda.*  
Voltaire (1694-1778)

### RESUMEN

La Enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis sistémica febril, con predilección por las arterias de pequeño y mediano calibre, cuya complicación más frecuente es la dilatación aneurismática de las arterias coronarias. Actualmente es la primera causa de cardiopatía adquirida en la infancia en los países desarrollados. El propósito de esta revisión es conocer las características clínicas y las posibles formas de presentación de esta patología, además del tratamiento actual.

**Palabras clave:** Enfermedad de Kawasaki, incompleto, atípico, aneurisma, Inmunoglobulina intravenosa, corticoides, infliximab.

### ABSTRACT

Kawasaki disease KD is a febrile type of systemic vasculitis with a predilection for small- and medium-sized arteries. The most frequent complication is aneuritic coronary artery dilation. It is currently the most common cause of acquired cardiopathy in childhood in developed countries. The purpose of this review is to highlight the clinical characteristics and possible manners of presentation as well as the current treatment for the disease.

**Keywords:** Kawasaki disease, aneurysm, atypical, incomplete, intravenous immunoglobulin, corticosteroids, infliximab.

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis sistémica febril, con predilección por las arterias de pequeño y mediano calibre, que afecta principalmente a niños menores de 5 años. Es actualmente la primera causa de cardiopatía adquirida en la infancia en los países desarrollados, lo que la convierte en una enfermedad de suma trascendencia. El diagnóstico se realiza por criterios clínicos de fiebre persistente de al menos 5 días de duración y 4 de 5 criterios clínicos: cambios en extremidades, exantemas polimorfos, inyección

conjuntival no exudativa, cambios en los labios y la mucosa oral y adenopatías > 1,5 cm, habitualmente unilateral. La complicación más frecuente es la dilatación y los aneurismas de las arterias coronarias, la cual ocurre en el 20-25% de los niños no tratados<sup>(1-3)</sup>.

La enfermedad fue descrita por primera vez en Japón por Tomisaku Kawasaki en 1967, con el nombre de Síndrome mucocutáneo ganglionar. El primer caso visto por el autor fue en 1961, pero en esa

1. Reumatología Pediátrica, Cátedra de Pediatría, Hospital de Clínicas, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Asunción. San Lorenzo, Paraguay. Servicio de Pediatría, Hospital Central del Instituto de Previsión Social. Asunción, Paraguay. Hospital General Pediátrico Niños de Acosta Nú, Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Reducto, San Lorenzo, Paraguay.

2. Cardiología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital Central del Instituto de Previsión Social. Asunción, Paraguay.

**Correspondencia:** Dr. Zoilo Morel. E-mail: zoiloma@hotmail.com

Recibido: 06/08/2014; Aceptado: 25/09/2014.

oportunidad, él no sospechó que se trataba de una nueva enfermedad hasta un año más tarde, en que volvió a diagnosticar a otro paciente con iguales características<sup>(4)</sup>. Kawasaki demostró la existencia de los primeros 7 enfermos en un Congreso japonés en 1962 con el nombre de “Síndrome de la fiebre no escarlata con descamación”, sin que obtuviera reconocimiento. Este no llega hasta 1968 con la primera publicación de 50 casos en una revista japonesa (dada la dificultad de publicación en revistas pediátricas extranjeras) con el nombre de “Síndrome mucocutáneo ganglionar”. Sin embargo, la enfermedad no es reconocida en el resto del mundo hasta que fuera publicada en 1974 en lengua inglesa. Inicialmente, Kawasaki pensó que la enfermedad era autolimitada y que no presentaba complicaciones. Sin embargo, en la autopsia realizada en uno de los primeros casos ya se encontraron graves alteraciones cardíacas, que fueron confirmadas más tarde en un estudio nacional realizado en 1970 sobre 10 autopsias de enfermos, en las que se comprobó las terribles secuelas coronarias. Esto hizo que en un principio se relacionara a la enfermedad con la periarteritis nodosa en su forma infantil. Sin embargo, estudios necrópsicos en ambas enfermedades pudieron demostrar que realmente la periarteritis nodosa en su forma infantil no era sino la enfermedad de Kawasaki, fue así que a finales de los años setenta quedó perfectamente definida como un cuadro clínico y anatomopatológico único.

## ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La enfermedad de Kawasaki es una vasculitis aguda, autolimitada, de etiología desconocida que se presenta predominantemente en los lactantes y niños pequeños, menores de 5 años, de todas las razas. Se caracteriza por fiebre, conjuntivitis bilateral no exudativa, eritema de los labios y mucosa oral, cambios en las extremidades, rash, y adenopatías cervicales. Los aneurismas de la arteria coronaria o la ectasia de la arteria coronaria se presentan en el 15% a 25% de los niños con la enfermedad y puede llevar a infarto de miocardio (MI), muerte súbita, o enfermedad isquémica del corazón. En los Estados Unidos, la EK ha superado a la Fiebre Reumática Aguda como la principal causa de cardiopatía adquirida en niños. El tratamiento de la enfermedad de Kawasaki en la fase aguda está

dirigido a reducir la inflamación en la pared de las arterias coronarias, la prevención de la trombosis coronaria, mientras que a largo plazo, la terapia en personas que desarrollaron aneurismas coronarios va dirigida a la prevención de la isquemia miocárdica o el infarto<sup>(1-3)</sup>.

Por sus características, se piensa que la enfermedad tiene un origen infeccioso: signos y síntomas propios de otras enfermedades infecciosas; incidencia estacional con brotes epidémicos frecuentes; enfermedad propia de niños pequeños, pero poco frecuente en los primeros meses de la vida (cuando existe aún inmunidad materna transferida) y, también, rara en niños mayores y adultos, posiblemente por adquisición de inmunidad permanente a través de formas oligo-sintomáticas. Sin embargo, hasta este momento no se ha podido identificar un agente causal concreto. Se han publicado casos atribuidos a *Propionibacterium acnés*, Retrovirus, diferentes virus de la familia del Herpes, Parvovirus, Rickettsia, Coronavirus, sin que se haya podido confirmar ninguno de esos agentes. En los últimos años ha surgido una nueva hipótesis relacionada con la respuesta de superantígenos, que son agentes infecciosos, frecuentemente toxinas bacterianas, cuyo mecanismo se basa en estimular una vía anómala de la respuesta inmunitaria. Los linfocitos T reconocen los antígenos convencionales no como proteínas completas, sino como fragmentos peptídicos del antígeno inicial procesado por el macrófago para ese fin. Una vez procesado el antígeno, el fragmento es colocado en el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH). Este complejo péptido-CMH es reconocido por los linfocitos T, y en ese momento se produce su activación y la formación de linfocitos con capacidad específica.

En la etiología de la EK, para algunos, se destaca una fuerte influencia genética con la identificación de un SNP funcional (*itpkc\_3*) en el inositol 1,4,5 trifosfato 3-quinasa C (ITPKC) en el cromosoma 19q13.2 que se asocia significativamente con la enfermedad de Kawasaki y también con un mayor riesgo de lesiones coronarias, tanto en niños de Japón y EE.UU. Experimentos relacionados con reguladores de la activación de células T reportan hallazgos y aportan nuevos conocimientos sobre los mecanismos de activación inmune en la enfermedad de Kawasaki haciendo hincapié en la importancia de las células T activadas en la patogénesis de esta vasculitis. Se

observa un balance alterado en Th17/Treg en pacientes con EK, y éste es un factor importante en la disfunción inmunológica, ya que la IL-17 inducida por las células Th17 tiene propiedades proinflamatorias, induciendo expresión de citocinas y quimosinas, resultando en inflamación tisular<sup>(5-9)</sup>.

## EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad de Kawasaki es marcadamente más frecuente en Japón y en los niños de ascendencia japonesa, con una incidencia anual de 112 casos por 100.000 niños menores de 5 años. En los Estados Unidos, la enfermedad de Kawasaki es más común durante los meses de invierno y principios de la primavera; los chicos superan a las niñas de 1,5 a 1,7:1 y el 76% de los niños son menores de 5 años de edad. La tasa de letalidad de la enfermedad de Kawasaki en Japón es de 0,08%, mientras que en EE.UU es de 0,1%<sup>(9)</sup>. El índice de mayor mortalidad se registra alrededor de 15 a 45 días después del inicio de fiebre, tiempo en que la vasculitis de la coronaria se produce de forma concomitante con una marcada elevación del recuento de plaquetas con un Síndrome de hipercoagulabilidad<sup>(10)</sup>. Los niños se ven afectados un 50 por ciento con más frecuencia que las niñas. Entre 80 y 90 por ciento de los casos ocurren en niños menores de 5 años, con una edad media de alrededor de 2 años. La EK es relativamente poco común entre los niños menores de 6 meses y la aparición después de la pubertad es muy poco frecuente, y sólo hay aislados reportes de casos publicados en los adultos<sup>(11,12)</sup>.

## DIAGNÓSTICO

En ausencia de una prueba específica de diagnóstico o cuadro clínico patognomónico, se han establecido criterios clínicos para ayudar al diagnóstico de la EK (*Tabla 1*).

Otros hallazgos clínicos y de laboratorio observados en los pacientes con esta enfermedad son con frecuencia útiles en el diagnóstico.

Por lo general, no todas las características clínicas están presentes en el momento de realizar el diagnóstico. Los pacientes con fiebre de 5 días y 4 características principales pueden ser diagnosticados como Enfermedad de Kawasaki Típica. La

fiebre generalmente es alta, en picos y remitente, con temperaturas máximas en general de 39°C y en muchos casos llegando hasta 40°C. Ante la falta de adecuado tratamiento, la fiebre persiste por una media de 11 días, pero puede continuar durante 3 a 4 semanas y, raramente, incluso más tiempo.

Los cambios en las extremidades son características. Se presentan eritema de las palmas y plantas, a veces induración dolorosa de las manos o los pies, o eritema en región perineal a menudo se producen en la fase aguda de la enfermedad. La descamación de los dedos de las manos y de los pies por lo general comienza en la región periungueal de 2 a 3 semanas después de la aparición de la fiebre y puede extenderse incluyendo las palmas y plantas.

Una erupción eritematosa aparece generalmente dentro de los 5 días de la aparición de fiebre. La erupción puede adquirir varias formas, la más común es la erupción maculo papular difusa inespecífica. De vez en cuando se ve un exantema urticarial, una erupción escarlatiniforme, una eritrodermia, una erupción cutánea con eritema multiforme, o, en raras ocasiones, la erupción micropustular. Las lesiones ampollares y erupciones vesiculares no se han descrito. La erupción por lo general es muy amplia, con la participación del tronco y las extremidades y la acentuación en la región perineal.

La inyección conjuntival bilateral suele comenzar poco después de la aparición de fiebre. Por lo general compromete la conjuntiva bulbar (perdonarán al limbo, zona avascular alrededor del iris) con mucha más frecuencia que la conjuntiva palpebral o tarsal, no se asocia con un edema exudado conjuntival o ulceración de la córnea y por lo general no causa dolor.

Los cambios de los labios y la cavidad oral incluyen:

- Eritema, sequedad, fisuras, descamación, fisuras, y sangrado de los labios.
- Una "lengua de fresa", indistinguible de la que se asocia con la producida por los estreptococos en la escarlatina, con eritema y prominentes papilas fungiformes.
- Eritema difuso de la mucosa orofaríngea. Ulceraciones orales y faríngea exudados no se ven.

La linfadenopatía cervical es la menos común de todos los criterios clínicos principales. Por lo general

es unilateral y confinado en el triángulo cervical anterior, y los criterios clásicos incluyen un ganglio linfático de 1.5 cm de diámetro. A menudo son firmes, no fluctuantes y no dolorosos.

Las manifestaciones de exantema polimorfo, cambios en las extremidades y cambio en mucosa oral fueron las más halladas en el estudio, siendo la adenopatía cervical la menos encontrada coincidiendo con datos encontrados con la literatura consultada<sup>(1-3)</sup>.

El diagnóstico y tratamiento de las formas de EK denominadas "atípicos" e "incompleta" siguen siendo los dilemas fundamentales al evaluar a los niños con fiebre alta prolongada, resistente al tratamiento. La American Heart Association y la American Academy of Pediatrics, definen la EK "Atípica" en un niño con fiebre alta y síntomas y signos que anuncian la aparición de la enfermedad y que no están incluidos en los criterios clínicos principales de EK, como abdomen agudo signos de dolor, síntomas respiratorios o gastrointestinales<sup>(13,14)</sup>.

Los signos atípicos más comunes que pueden ser observados en el EK se enumeran en la **tabla 2**.

**Tabla 1.** Criterios diagnósticos de la enfermedad de Kawasaki.

(Academia Americana de Pediatría, 2004).
* Fiebre persistente de al menos 5 días de duración †
* Presencia de al menos 4 de los criterios principales ‡
1. Inyección conjuntival bilateral bulbar sin exudados.
2. Cambios en labios y en la cavidad oral: eritema, labios fisurados, lengua aframbuesada, enantema.
3. Exantema polimorfo.
4. Cambios en las extremidades:
- agudos: eritema de palmas y plantas; edema de pies y manos.
- subagudos: descamación periungueal de dedos de las manos y pies en las 2da y 3ra semanas.
5. Linfadenopatía cervical (>1.5 cm de diámetro) generalmente unilateral.
* Exclusión de otras enfermedades con hallazgos similares.
† Se podrá realizar el diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki (equivalente a la definición clásica), en presencia de 4 o más criterios principales, en el 4to día de fiebre. Los clínicos experimentados que hayan tratado muchos casos de Enfermedad de Kawasaki previamente, podrán realizar el diagnóstico antes del 4to día de fiebre.
‡ Se podrá realizar el diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki, en presencia de fiebre ≥ 5 días y < 4 criterios clínicos, cuando se detecten alteraciones coronarias en la ecografía bidimensional o en la angiografía coronaria.

Fuente: Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, Shulman ST, Bolger AF, Ferrieri P, Baltimore RS, Wilson WR, Baddour LM, Levison ME, Pallasch TJ, Falace DA, Taubert KA. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professional from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in Young, American Heart Association. *Pediatrics*. 2004;114:1708-33<sup>(1)</sup>.

**Tabla 2.** Signos y síntomas atípicos del Síndrome de Kawasaki.

<b>Neurológicas:</b> rigidez en el cuello secundaria a meningitis aséptica, parálisis del nervio facial, la pérdida auditiva neurosensorial, irritabilidad extrema.
<b>Renal:</b> piuria estéril, proteinuria, nefritis, insuficiencia renal aguda.
<b>Músculo-esqueléticos:</b> la participación conjunta (artralgias o artritis), leucocitosis en el líquido sinovial.
<b>Pulmonar:</b> derrame pleural, infiltración pulmonar.
<b>Gastrointestinales:</b> dolor abdominal, diarrea, hepatitis, ictericia obstructiva, disfunción hepática con hipertransaminasemia, hidrops vesicular, pancreatitis.
<b>Genital:</b> vulvitis, meatitis, uretritis, piuria estéril.
<b>Oftalmológico:</b> uveítis anterior.
<b>Dermatológico:</b> gangrena extremidad periférica, eritema multiforme lesiones, eritema o induración en el sitio de bacilo de Calmette-Guérin la vacunación, el fenómeno de Raynaud.

Fuente: Burns JC, Mason WH, Glode MP, Shulman ST, Melish ME, eissner C, Bastian J, Beiser AS, Meyerson HM, Newburger JW. Clinical and epidemiologic characteristics of patients referred for evaluation of possible Kawasaki disease. *J Pediatr*. 1991;118:680-86<sup>(14)</sup>.

Por el contrario, el término de EK "incompleta" se refiere a los pacientes que carecen de los criterios clínicos completos de la enfermedad, al cumplir con menos de los cuatro criterios clásicos, y sí presenta alteraciones en arteria coronaria por ecocardiografía sugere de EK (**Tabla 3**)<sup>(15,16)</sup>.

**Tabla 3.** Enfermedad de Kawasaki. Definición de formas Incompletas.

- Fiebre de al menos 5 días y 2 o 3 criterios, más
- Proteína C reactiva > 30 mg/l y/o VSG > 40 mm/h, más
- Al menos 3 criterios de laboratorio:
Albúmina ≤ 3 g/dl
Anemia para la edad del niño
Elevación de alaninaminotransferasa
Plaquetas > 450.000 después de 7 días
Leucocitos ≥ 15.000 /μl
Orina ≥ 10 células/campo

Fuente: Kobayashi T, Inoue Y, Takeuchi K, Okada Y, Tamura K, Tomomasa T, Kobayashi T, Morikawa A. Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. *Circulation*. 2006;113:2606-2612<sup>(16)</sup>.

Está claro que la presencia de daños coronarios detectada por las investigaciones de ultrasonido puede confirmar el diagnóstico de EK en muchos casos dudosos. Entre todos los pacientes con EK, los casos atípicos e incompleta tienen el mayor riesgo de desarrollar aneurisma de las arterias coronarias si no se trata con inmunoglobulina intravenosa. En los niños con sospecha de EK, los reactantes de fase aguda, en particular, la velocidad de sedimentación globular (VSG) y la proteína C reactiva (PCR), pueden proporcionar pistas importantes para el diagnóstico, a menudo están elevados en el cuarto o quinto día de enfermedad, en comparación con los niveles esperados en los niños con enfermedades

virales agudas. Los parámetros de laboratorio de forma individual tienen una sensibilidad insuficiente para el diagnóstico rápido, por lo que sólo la combinación de la historia clínica, examen físico y pruebas de laboratorio, incluyendo conteo de glóbulos blancos, VSG y PCR, podrían ayudar a descartar las otras enfermedades<sup>(17)</sup>.

Por lo tanto, las definiciones de EK atípica e incompleta aumentan las críticas sobre la validez del diagnóstico hecho sobre la base de los criterios clínicos clásicos. Se ha visto que estos pacientes con formas incompletas de la enfermedad presentan no sólo la afectación de la arteria coronaria, estos niños pueden también clínicamente presentar lesiones cardíacas no coronarias, como por ejemplo pancarditis, alteraciones del sistema de conducción, y disfunción ventricular subclínica o sutil<sup>(18)</sup>.

Un interesante hallazgo, debido a la reacción cruzada de las células T con las proteínas de choque de micobacterias, es el desarrollo de eritema e induración en sitios de inoculación del bacilo de Calmette-Guérin, (el lugar donde se realizó la vacunación)<sup>(19)</sup>.

**Hallazgos de Laboratorio:** No hay estudios de laboratorio que incluyan los criterios para el diagnóstico de EK típica, en los casos ambiguos, sin embargo, algunos hallazgos pueden apoyar el diagnóstico de EK. Las manifestaciones típicas incluyen la elevación de reactantes de fase aguda (por ejemplo, la proteína C reactiva [PCR], leucocitosis y desviación a la izquierda en los glóbulos blancos). En la segunda semana de la enfermedad, el recuento de plaquetas generalmente aumenta y puede llegar a 1.000.000/mm<sup>3</sup> en los casos más graves. Los niños con EK presentan a menudo una anemia normocítica normocrómica, las concentraciones de hemoglobina de más de dos desviaciones estándar por debajo de la media de edad se observó en la mitad de los pacientes en las primeras dos semanas de la enfermedad. La microscopía urinaria comúnmente revela presencia de glóbulos blancos. La piuria es de origen uretral y por lo tanto, no debe ser solicitado análisis de orina obtenida por punción vesical o cateterismo. Además, las células mononucleares de los glóbulos blancos, no son detectados por análisis de tiras reactivas para la esterasa leucocitaria. Así, los niños con sospecha de EK debe tener una muestra de orina

limpia. Aproximadamente el 30 por ciento de los pacientes presentan leve a moderada elevación de las transaminasas. Además, una minoría de los niños desarrolla ictericia obstructiva de hidrops de la vesícula biliar. El líquido cefalorraquídeo (LCR), como ejemplo, puede mostrar una pleocitosis mononuclear sin hipoglucorraquia o elevación de la proteína en el LCR. En una revisión retrospectiva, de 46 de 520 niños con EK se sometieron a una punción lumbar<sup>(1,3,20)</sup>.

La ecocardiografía se recomienda de acuerdo a la evolución clínica y los resultados de laboratorio. Así, la ecocardiografía se recomienda en las siguientes circunstancias<sup>(1)</sup>:

1. *Elevación de la PCR y/o velocidad de sedimentación globular:*

- con menos de tres resultados de laboratorio anormales. Si la ecocardiografía realizada es normal y la fiebre disminuye, la EK es poco probable; si la fiebre persiste, repetir la ecocardiografía;
- si hay tres o más resultados de laboratorio anormales. El tratamiento debe ser iniciado, independientemente de los resultados de la evaluación ecocardiográfica.

2. *PCR y VSG normal y descamación periungueal:* tras la resolución de la fiebre; si la ecocardiografía es normal, la EK es poco probable.

Las anomalías ecocardiográficas sugestivas de EK son los aneurismas (raro antes de los 10 días de la enfermedad), los resultados compatibles con arteritis coronaria (por ejemplo, el brillo, perivascular, ectasia, y la falta de puesta a punto de las arterias coronarias), disminución de la contractilidad ventricular izquierda, insuficiencia valvular leve (de la válvula mitral principalmente), y derrame pericárdico.

En las arterias coronarias, los aneurismas ocurren en el 20 al 25 por ciento de los niños no tratados. Varios hallazgos clínicos en la presentación se han asociado con un mayor riesgo de desarrollar aneurismas<sup>(21)</sup>. Estos incluyen los siguientes:

- Edad menor de 1 año
- Sexo masculino
- Fiebre de 14 días
- Concentración sérica de sodio < 135 mEq/L
- Hematocrito < 35 por ciento

- Recuento de leucocitos > 12.000/mm<sup>3</sup>

Además, el riesgo de aneurismas de la arteria coronaria es mayor en niños mayores de 6 años de edad, al parecer porque se retrasa el diagnóstico. El pronóstico de los aneurismas de la arteria coronaria depende del tamaño y la forma del aneurisma. El mejor pronóstico se asocia con los aneurismas fusiformes de < 8 mm de diámetro. Por el contrario, los aneurismas gigantes, con un diámetro interior ≥ 8 mm, tienen el mayor riesgo de morbilidad y mortalidad. Hasta un tercio de dichos aneurismas se obstruyen, lo que puede provocar infarto de miocardio, arritmias o muerte súbita<sup>(1)</sup>.

El compromiso cardíaco es variable, y sin tratamiento, de acuerdo a las distintas series, varía entre un 20 y un 30%, por lo cual 70% de los casos de EK quedarían sin diagnóstico si se incluyera el compromiso coronario como criterio<sup>(1,22)</sup>.

Barone y cols. ponen de manifiesto el problema de los niños con cuadros atípicos de la enfermedad y así, el sobrediagnóstico de Kawasaki en niños que cursan con infección por adenovirus. Ciertos datos clínicos fueron más frecuentes en los niños con esta infección: conjuntivitis purulenta y faringitis exudativa. En cambio, la eritrosedimentación, el recuento de blancos y de plaquetas fueron más elevados en los pacientes con enfermedad de Kawasaki<sup>(23)</sup>. Los lactantes menores de 1 año y mayores de 5 años son los que tienen mayor riesgo de presentar formas atípicas<sup>(24)</sup>. Los reactantes de fase aguda se elevan, y sobre todo las plaquetas, en la segunda semana de enfermedad<sup>(25)</sup>.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Existen varias patologías exantemáticas que se asemejan a la enfermedad de Kawasaki. Existe un trabajo clásico sobre 42 casos que cumplían inicialmente los criterios de enfermedad de Kawasaki, y fueron finalmente diagnosticados de sarampión en 12 casos, de posible infección viral en 12 casos, reacciones medicamentosas en 6, infecciones por *Streptococcus pyogenes* en 5 y en 1 caso, respectivamente, de infección por adenovirus, virus de Epstein-Barr, influenza A, *S. aureus*, leptospirosis, otro no definido y otro de artritis idiopática juvenil<sup>(1,3,14)</sup>.

Los diagnósticos diferenciales más comunes se describen en la **tabla 4**<sup>(14)</sup>.

**Tabla 4.** Diagnóstico diferencial de la Enfermedad de Kawasaki.

	Enfermedad de Kawasaki	Síndrome tóxico	Escarlatina	SEE	SS - J	NET
Edad, años	< 5	> 5	4-6	< 5	V	V
Fiebre	V	> 39°C	V	V	V	V
Estado general	R	M	B	V	M	M
Hipotensión	No	Sí	No	No	No	No
Exantema	V	Escarlatina	Escarlatina	Escarlatina	Multiforme	V
Ampollas	No	No	No	Sí	Sí	Sí
Nikolski	No	No	No	Sí	Sí	Sí
Descamación	Dedos	Dedos/tronco	Tronco <sup>a</sup>	Tronco	Tronco	Tronco
Labios	Sí	Sí	No	No	Sí	Sí
Lengua	Fresa	Fresa	Fresa	No	No	No
Conjuntiva	Roja	Roja	No	No	Pus	Pus
A. visceral	V	Sí	No	No	Esófago	Esófago

SEE: Sx de escaldadura estafilocócica. SS-J: Sx de Stevens-Johnson. NET: Necrólisis epidérmica tóxica. a: a veces, también los dedos. V: variable. R: regular. B: bueno. M: malo. Fuente: Burns JC, Del Castillo Martin F. Enfermedad de Kawasaki. En: Casado Flores J, Serrano A, editores. Urgencias y tratamiento del niño grave. Madrid: Ergon; 2000:421-26<sup>(26)</sup>.

## TRATAMIENTO

El tratamiento en la fase aguda se realiza con Inmunoglobulina intravenosa (IGIV) y ácido acetil-salicílico (AAS). La dosis de IGIV de 2 g/kg de peso, administrada en perfusión continua en forma lenta y gradual. Dado el riesgo de fallo cardíaco por sobrecarga y la posible reacción anafiláctica, debe monitorizarse el pulso y la presión arterial del enfermo de manera constante durante la perfusión. Este tratamiento es eficaz y regularmente el enfermo queda apirético al final de la perfusión. La IGIV debe administrarse durante la fase de actividad inflamatoria de la enfermedad, es decir, en periodo febril, preferiblemente en los primeros 7-10 días de la enfermedad. La dosis apropiada de AAS no está completamente consensuada. La escuela americana recomienda 80-100 mg/kg/día dividida en 4 dosis<sup>(1,27)</sup>.

**IGIV:** La presentación más conocida en nuestro medio es la de frasco-ampolla de 5 gr/100ml. La infusión debe iniciar a un flujo de 0.01 ml/kg/minuto, aumentando a 0.02 ml/kg/minuto después de 15 a 30 minutos, y así aumentar gradualmente hasta llegar a 0.08 ml/kg/minuto. En caso de reacciones, puede ser necesario disminuir la velocidad de infusión o suspender la medicación, además del uso de anti-

piréticos, corticoides y anti-histamínicos.

## Efectos Inmunoreguladores de la IGIV<sup>(28)</sup>

### I. Efectos mediados por receptor-Fc

Bloqueo de los receptores Fc en los macrófagos y células efectoras

Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos

La inducción de los receptores inhibitorios FcRIIB

Promueve la eliminación de anticuerpos que bloquean FcRn

### II. Efectos anti-inflamatorios

Atenuación del daño mediado por el complemento

Disminución de la inflamación mediada por complejos inmunes

Inducción de citocinas antiinflamatorias

Inhibición de la activación de las células endoteliales

Neutralización de toxinas microbianas

Reducción de las necesidades de esteroides

Modulación de metaloproteinasas de la matriz

### III. Efecto en las células B y anticuerpos

Control de células B emergentes de la médula ósea

Señalización negativa a través del receptor Fc gamma

Regulación a la baja / regulación al alza selectiva de la producción de anticuerpos

Neutralización de anticuerpos circulantes por anti-idiotipos

### IV. Efecto sobre las células T

Regulación de la producción de citoquinas de células T-helper

Neutralización de los superantígenos de células T

Regulación de la apoptosis

### V. Efecto sobre las células dendríticas

Inhibición de la diferenciación y maduración

Regulación de la producción de citoquinas inflamatorias

### VI. Otros

Mutuamente interactúa con las moléculas inmunológicas

Supresión de la producción de autoanticuerpos contra células endoteliales

Aceleración de la fagocitosis derivada de la unión de neutrófilos y macrófagos (efecto opsonina)

Supresión de genes relacionados con la

inflamación - S100 mRNA

Supresión de la expresión génica de MCP-1 de CCR2 receptor producida por los macrófagos

Los efectos colaterales son detallados en la **tabla 5**.

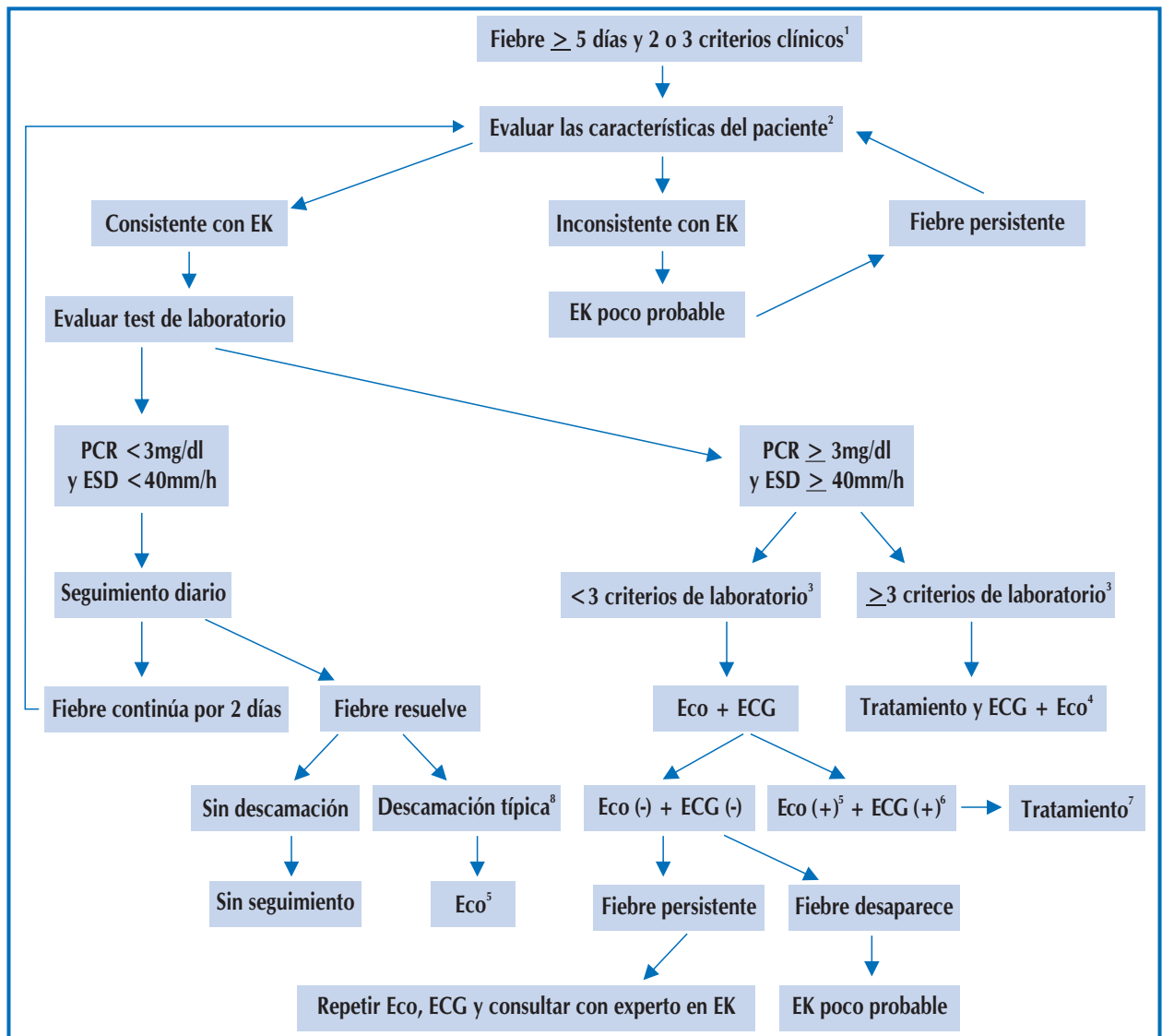
**Tabla 5.** Efectos colaterales de la IGIV.

	Comunes	Raros
<b>General</b>	Fatiga, fiebre, eritema facial frialidad	Anafilaxia
<b>Efectos secundarios sistémicos</b>	Pérdida de apetito, mialgia, artralgia, artritis	Síntomas de resfriado común, Anafilaxia, edema palpebral
<b>Neurológico</b>	Dolor de cabeza, migraña, mareos	Meningitis aséptica, debilidad, sensaciones anormales
<b>Respiratorio</b>	Dificultad respiratoria, tos, espasmos bronquiales	Derrame pleural, trastornos pulmonares relacionadas con transfusiones, Edema pulmonar
<b>Cardiovascular</b>	Hipertensión, hipotensión, dolor pectoral	Pulso irregular, Infarto de Miocardio
<b>Gastrointestinal</b>	Pérdida del apetito, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea	Alteraciones en el gusto
<b>Renal</b>		Trastornos renales tubulares renales, insuficiencia renal
<b>Dermatológica</b>	Urticaria, eritema, acné, prurito	Eritema exudativo multiforme
<b>Hematológicos</b>	Hemólisis	Tromboembolismo, Síndrome de hiperviscosidad, leucopenia

**Fase de convalecencia:** Es cuando el enfermo está asintomático, y se inicia profilaxis antiagregante con ácido acetilsalicílico en dosis de 3-5 mg/kg. Esta profilaxis se mantiene 2-3 meses hasta que la cifra de plaquetas y la ecografía sean normales. Para los enfermos con lesión coronaria, la profilaxis se mantiene de por vida o hasta la normalización de la misma; se debe evitar el uso del ibuprofeno, por su efecto antagonista con la aspirina.

**Fracaso terapéutico:** Se considera "el fracaso terapéutico" de la IGIV como la persistencia de la fiebre y de los reactantes elevados  $\geq 36$  h después de la infusión. Alrededor del 10% de los enfermos no responden clínica ni analíticamente a la primera dosis y en estos casos se aconseja repetir una segunda dosis de IGIV a 1-2 g/kg. Si después persiste la fiebre o la elevación de los reactantes, no hay un acuerdo en la conducta a seguir. Algunos autores aconsejan administrar una tercera dosis de gammaglobulina, mientras que otros recomiendan tratamiento con corticoides o anti-TNF. Los pacientes refractarios a la IGIV, los que permanecen febriles 36 horas después de la finalización de la primera dosis de la inmunoglobulina intravenosa por lo general son tratados con una segunda, y quizás incluso una tercera dosis de inmunoglobulina intravenosa<sup>(1,29)</sup>.

En casos de presentación de EK incompleto debe utilizarse el siguiente algoritmo<sup>(1)</sup> (**Figura 1**).



**Figura 1.** Algoritmo de presentación de EK incompleto.

1. Niños  $\leq 6$  meses de edad, al día  $\geq 7$  de fiebre sin otra explicación: deben ser sometidos a estudios de laboratorio y si hay evidencias de inflamación sistémica, realizar ecocardiografía, aun si el niño no tiene criterios clínicos.

2. Véase Criterios de diagnóstico. Características que sugieren otra enfermedad: conjuntivitis exudativa, faringitis exudativa, lesiones intraorales discretas, exantema vesicular o bulloso, o adenopatías generalizadas. Considerar diagnósticos alternativos.

3. **Criterios de laboratorio:** albúmina  $\leq 3$  g/dl, anemia para la edad, aumento de alaninotransferasa, recuento plaquetario  $\geq 450.000/\text{mm}^3$  después de 7 días, recuento de glóbulos blancos  $\geq 15.000/\text{mm}^3$  y orina con  $\geq 10$  glóbulos blancos/campo.

4. Puede tratar antes de realizar ecocardiografía.

5. **Ecocardiografía:** considerar positivo la presencia de refringencia perivascular, función ventricular izquierda disminuida, regurgitación mitral, derrame pericárdico, diámetro interno de arterias coronarias  $>3$  mm en  $<5$  años, y  $>4$  mm en  $>5$  años de edad, o si el diámetro de un segmento mide  $\geq 1,5$  veces que el segmento adyacente o en relación con la aorta, o si hay claramente irregularidad en la luz coronaria. Realizado por un ecocardiografista entrenado.

6. ECG patológico: arritmias, taquicardia, prolongación del intervalo PR, bajo voltaje de ondas R, cambios en la onda ST-T, ondas Q anormales, trastornos de la repolarización.

7. Si la ecocardiografía o el ECG son positivos, se debe administrar tratamiento dentro de los 10 días del comienzo de la fiebre y más allá de los 10 días aquellos pacientes con signos clínicos y de laboratorio (proteína C reactiva, eritrosedimentación) que indican inflamación.

8. Descamación típica, se inicia bajo el lecho ungueal de los dedos de las manos y luego de los pies.

PCR: proteína C reactiva; ESD: eritrosedimentación; Eco: ecocardiografía; EK: enfermedad de Kawasaki.

Fuente: Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, Shulman ST, Bolger AF, Ferrieri P, Baltimore RS, Wilson WR, Baddour LM, Levison ME, Pallasch TJ, Falace DA, Taubert KA. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Pediatrics*. 2004;114:1708-33<sup>(1)</sup>.



## FACTORES DE RIESGO

Se han desarrollado varios modelos de predicción para identificar niños con EK refractarios al tratamiento con IGIV, y por tanto, con alto riesgo de complicaciones coronarias (*Tabla 6*)<sup>(30-32)</sup>.

**Tabla 6.** Sistemas de Puntaje para predicción de Resistencia a IGIV.

EGAMI <sup>(30)</sup>	KOBAYASHI <sup>(31)</sup>	SANO <sup>(32)</sup>
	Na $\leq$ 133 (2 puntos)	Bilirubina total $\geq$ 0.9 mg/dl (1 punto)
$\leq$ 4 días de enfermedad (1 punto)	$\leq$ 4 días de enfermedad (2 puntos)	
ALT/GPT $>$ 100 U/L (1 punto)	ALT/GPT $\geq$ 100 U/L (1 punto)	AST/GOT $\geq$ 200 U/L (1 punto)
$\leq$ 300.000/L plaquetas (1 punto)	$\leq$ 300.000/L plaquetas (1 punto)	
PCR $\geq$ 8 mg/dL (1 punto)	PCR $\geq$ 10 mg/dL (1 punto)	PCR $\geq$ 7 mg/dL (1 punto)
Edad $\leq$ 6 meses (2 puntos)	Edad $\leq$ 12 meses (1 punto)	
	$\geq$ 80% neutrófilos (2 puntos)	
<b>Alto riesgo</b> $\geq$ 3 puntos	$\geq$ 5 puntos	$\geq$ 2 puntos

**Glucocorticoides:** Los primeros estudios realizados en Japón en enfermos tratados con corticoides antes de la introducción de la gammaglobulina encontraron mayores complicaciones, por lo que se los había contraindicado. Sin embargo, un estudio posterior en 4 niños con fracaso de la IGIV encontró buena respuesta clínica con altas dosis de metilprednisolona. Entonces, numerosos trabajos de escasa evidencia científica aconsejan el uso de glucocorticoides en enfermos sin respuesta al tratamiento inmunológico. En este momento hay 2 pautas terapéuticas, metilprednisolona intravenosa a 30 mg/kg en bolo durante 2 a 3 horas y de 1 a 3 días. No obstante, no se conoce la indicación precisa del uso del corticoide, aunque solo se recomienda la administración de metilprednisolona si no hay respuesta clínica después de la segunda dosis de IGIV. Ogata y cols. recomiendan el uso primario de corticoides con IGIV<sup>(1,33,34)</sup>.

El régimen de glucocorticoides más utilizado en los pacientes que no responden a la terapia con IGIV consiste en la administración intravenosa de pulsos de metilprednisolona dosis (30 mg/kg al día administrados por uno a tres días). Se sugiere que este régimen de metilprednisolona debe administrarse a pacientes refractarios a dos dosis de IVIG (un total de 4 g/kg) y que presentan signos de vasculitis activa en curso (por ejemplo, fiebre persistente). La metilprednisolona se administra en más de dos horas

una vez al día hasta alcanzar una respuesta completa (por ejemplo, la resolución de fiebre). Tampoco existe con consenso en el uso de prednisona vía oral posterior al uso de la metilprednisolona en bolos. Los niños que continúan teniendo signos de vasculitis activa deben ser tratados con el anti-factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF) o plasmaféresis.

Los anti-TNF tales como etanercept, infliximab, adalimumab o pentoxifilina pueden ser beneficiosos en la EK, especialmente en vista de los niveles muy elevados de TNF que la caracterizan. En una revisión retrospectiva de los casos recogidos en los Estados Unidos, 13 de los 16 niños que fueron refractarios al tratamiento, fueron tratados con infliximab (anticuerpo monoclonal anti-TNF-alfa), y respondieron con resolución de la fiebre<sup>(35,36)</sup>. Tremoulet y colaboradores concluyen que la adición de Infliximab 5mg/kg EV al tratamiento convencional de IGIV en EK aguda no reduce la resistencia al tratamiento; sin embargo, es seguro y bien tolerado, además reduce la duración de la fiebre y algunos marcadores de inflamación, Z score de la arteria coronaria descendente izquierda y las reacciones a la IGIV<sup>(37)</sup>.

La plasmaféresis es generalmente más efectiva en condiciones inflamatorias agudas, mientras que parece carecer de beneficios a largo plazo en las enfermedades crónicas. Por lo tanto, la EK parece ser un escenario ideal para el mismo. Sonoda y colaboradores mencionan tratamiento combinado de Infliximab y plasmaféresis en pacientes refractarios a IGIV, con buena respuesta<sup>(38,39)</sup>. Por otro lado, la plasmaféresis tiene una técnica compleja y médicamente es una intervención peligrosa, lo que la limita en su uso.

El papel potencial de otros agentes inmunosupresores más potentes (por ejemplo, ciclofosfamida o ciclosporina) en la EK no está claro. Estos medicamentos tienden a ser relativamente tóxicos, con inicios de acción retardada durante días o semanas. Debido a que incluso los pacientes con los casos más graves de EK, tienen fiebre de menos de tres semanas, cuando las terapias estándar han sido agotadas, pocos pacientes se mantendrán lo suficientemente enfermos como para considerar estos fármacos inmunosupresores. La toxicidad de estos agentes superan los beneficios en la mayoría de los pacientes con EK, por lo tanto no se recomienda su uso.

En los pacientes con EK, un pequeño estudio piloto informó de que las estatinas a corto plazo puede mejorar significativamente la inflamación vascular crónica y la disfunción endotelial sin mayores efectos adversos<sup>(40)</sup>.

## SEGUIMIENTO Y ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO

El tratamiento a largo plazo y el seguimiento de la EK dependen de la gravedad y la extensión de la afección coronaria. Se sugieren evaluaciones

periódicas y asesoramiento sobre factores de riesgo cardiovascular conocidos para todas las familias con niños que tienen la Enfermedad de Kawasaki. Para los niños que no tienen cambios en la arteria coronaria, el seguimiento más allá de la 8va. semana es innecesario, pero los niños con aneurismas u obstrucción de las arterias coronarias requerirán terapia farmacológica durante toda la vida o hasta superada la complicación<sup>(1)</sup>.

Se ha creado una estratificación de riesgos para afección miocárdica por un consenso de expertos que se presenta en la *tabla 7*<sup>(1)</sup>.

**Tabla 7.** Estratificación de riesgos para afección miocárdica.

	Nivel 1	Nivel 2	Nivel 3	Nivel 4	Nivel 5
<b>Descripción</b>	Sin lesión coronaria	Ectasia coronaria transitoria que se limita en $\leq$ 8 semanas	1 Aneurisma aislado de pequeño/mediano tamaño en 1 arteria coronaria	Al menos un aneurisma coronario de gran tamaño o aneurisma múltiples o complejos	Aneurisma con obstrucción coronaria
<b>Antiagregantes plaquetarios a largo plazo</b>	No	No	Sí	Sí + ACO o HBPM	Sí + ACO o HBPM Considerar betabloqueantes, estatinas y/o IECA
<b>Actividad física recomendada</b>	No restricción	No restricción	Restringir deporte de contacto y entrenamiento duro	Restringir deporte de contacto y entrenamiento duro. Realizar test de estrés.	Valorar ejercicio leve o moderado según test de estrés.
<b>Ecocardiografía</b>	No indicado pasado el año	Cada 3 años	Anual	Semestral	Semestral
<b>Coronariografía</b>	No indicada	No indicada	Sólo indicada si los test de estrés son positivos	Indicada si los test de estrés son positivos y si hay sospecha clínica o subclínica isquémica	Indicada para valorar posibilidades terapéuticas

ACO: anticoagulantes orales. HBPM: heparina de bajo peso molecular. IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

## REFERENCIAS

1. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, Shulman ST, Bolger AF, Ferrieri P, Baltimore RS, Wilson WR, Baddour LM, Levison ME, Pallasch TJ, Falace DA, Taubert KA. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Pediatrics*. 2004;114(6):1708-33.
2. Manlhiot C, Christie E, McCrindle BW, Rosenberg H, Chahal N, Yeung RS. Complete and incomplete Kawasaki disease: two sides of the same coin. *Eur J Pediatr*. 2012;171(4):657-62.
3. Tullus K, Marks SD. Vasculitis in children and adolescents: clinical presentation, etiopathogenesis, and treatment. *Pediatric Drugs*. 209;11(6):375-80.
4. Kawasaki T. Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children. *Pediatrics*. 1967;16(3):178-22.
5. Onouchi Y. Genetics of Kawasaki disease: what we know and don't know. *Circulation Journal*. 2012;76(7):1581-86.
6. Schlievert PM. Role of superantigens in human disease. *J Infect Dis*. 1993;167:997-1002.
7. Sissons JGP. Superantigens and infectious disease. *Lancet*. 1993;341:1627-29.
8. Takahashi K, Oharaseki T, Yokouchi Y. Update on etio and immunopathogenesis of Kawasaki disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2014;26(1):31-36.
9. Yanagawa H, Nakamura Y, Yashiro M, Ojima T, Tanihara S, Oki I, Zhang T. Results of the nationwide epidemiologic survey of Kawasaki disease in 1995 and

- 1996 in Japan. *Pediatrics*. 1998;102(6):e65. D
10. Burns JC, Glode MP, Clarke SH, Wiggins J Jr, Hathaway WE. Coagulopathy and platelet activation in Kawasaki syndrome: identification of patients at high risk for development of artery aneurysms. *J Pediatr*. 1984;105:206-11.
11. Stockheim JA, Innocentini N, Shulman ST. Kawasaki disease in older children and adolescents. *J Pediatr*. 2000;137:250-52.
12. Gomard-Menesson E, Landron C, Dauphin C, Epaulard O, Petit C, Green L, Roblot P, Lussion JR, Broussolle C, Sève P. Kawasaki disease in adults: report of 10 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2010;89(3):149-58.
13. Levy M, Koren G. Atypical Kawasaki disease: analysis of clinical presentation and diagnostic clues. *Pediatr Infect Dis J*. 1990;9:122-26.
14. Burns JC, Mason WH, Glode MP, Shulman ST, Melish ME, Meissner C, Bastian J, Beiser AS, Meyerson HM, Newburger JW. Clinical and epidemiologic characteristics of patients referred for evaluation of possible Kawasaki disease. *J Pediatr*. 1991;118:680-86.
15. Yeo Y, Kim T, Ha K, Jang G, Lee J, Lee K, Son C, Lee J. Incomplete Kawasaki disease in patients younger than 1 year of age: a possible inherent risk factor. *Eur J Pediatr*. 2009;168:157-62.
16. Kobayashi T, Inoue Y, Takeuchi K, Okada Y, Tamura K, Tomomasa T, Kobayashi T, Morikawa A. Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. *Circulation*. 2006;113:2606-612.
17. Huang MY, Gupta-Malhotra M, Huang JJ, Syu FK, Huang TY. Acute-phase reactants and a supplemental diagnostic aid for Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol*. 2010;31:1209-13.
18. Crystal MA, Syan SK, Yeung RS, Dipchand AI, McCrindle BW. Echocardiographic and electrocardiographic trends in children with acute Kawasaki disease. *Can J Cardiol*. 2008;24:776-80.
19. Chalmers D, Corban JG, Moore PP. BCG site inflammation: a useful diagnostic sign in incomplete Kawasaki disease. *J Paediatr Child Health*. 2008;44:525-26.
20. Korematsu S, Uchiyama S, Miyahara H, Nagakura T, Okazaki N, Kawano T, Kojo M, Izumi T. The characterization of cerebrospinal fluid and serum cytokines in patients with Kawasaki Disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26(8):750-53.
21. Belay ED, Maddox RA, Holman RC, Curns AT, Ballah K, Schonberger LB. Kawasaki syndrome and risk factors for coronary artery abnormalities, United States 1994-2003. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25(3):245-49.
22. Manlhiot C, Yeung RS, Clarizia NA, Chahal N, McCrindle BW. Kawasaki disease at the extremes of the age spectrum. *Pediatrics*. 2009;124(3):e410-15.
23. Barone SR, Pontrelli LR, Krilov LR. The differentiation of classic Kawasaki disease, atypical Kawasaki disease, and acute adenoviral infection: use of clinical features and a rapid direct fluorescent antigen test. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2000;154(5):453-56.
24. Pannaraj P, Turner C, Bastian J, Burns J. Failure to diagnose Kawasaki disease at the extremes of the pediatric age range. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(8):789-91.
25. Budnik I, Hirsch T, Fernández CC, Yáñez PL, Zamorano RJ. Enfermedad de Kawasaki: una serie clínica. *Rev Chilena Infectol*. 2011;28(5):416-22.
26. Del Castillo Martin F. Enfermedad de Kawasaki. En: Casado Flores J, Serrano A, editores. Urgencias y tratamiento del niño grave. Madrid: Ergon; 2000. p. 421-26.
27. Eleftheriou D, Levin M, Shingadia D, Tulloh R, Klein NJ, Brogan PA. Management of Kawasaki Disease. *Arch Dis Child*. 2014;99(1):74-83.
28. Bayary J, Dasgupta S, Misra N, Ephrem A, Duong Van Huyen JP. Intravenous immunoglobulin in autoimmune disorders; an insight into the immunoregulatory mechanisms. *Int Immunopharmacol*. 2006;6(4):528-34.
29. Burns JC, Capparelli EV, Brown JA, Newburger JW, Glode MP. Intravenous gamma-globulin treatment and retreatment in Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17(2):1144-48.
30. Egami K, Muta H, Ishii M, Suda K, Sugahara Y, Iemura M, Matsuishi T. Prediction of resistance to intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr*. 2006;149(2):237-40.
31. Kobayashi T, Inoue Y, Takeuchi K, Okada Y, Tamura K, Tomomasa T, Kobayashi T, Morikawa A. Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. *Circulation*. 2006;113:2606-612.
32. Sano T, Kurotobi S, Matsuzaki K, Yamamoto T, Maki I, Miki K, Kogaki S, Hara J. Prediction of non-responsiveness to standard high-dose gamma-globulin therapy in patients with acute Kawasaki disease before starting initial treatment. *Eur J Pediatr*. 2007;166(2):131-37.
33. 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-e23.

34. Zhu BH, Lv HT, Sun L, Zhang JM, Cao L, Jia HL, Yan WH, Shen YP. A meta-analysis on the effect of corticosteroid therapy in Kawasaki disease. *Eur J Pediatr*. 2012;171(3):571-78.
35. Lin, CY, Lin, CC, Hwang, B, Chiang, B. Serial changes of serum interleukin-6, interleukin-8, and tumor necrosis factor alpha among patients with Kawasaki disease. *J Pediatr*. 1992;121(6):924-26.
36. Burns, JC, Mason, WH, Hauger, SB, Janai H, Bastian JF, Wohrley JD, Balfour I, Shen CA, Michel ED, Shulman ST, Melish ME. Infliximab treatment for refractory Kawasaki syndrome. *J Pediatr*. 2005;146(5):662-67.
37. Tremoulet AH, Jain S, Jaggi P, Jimenez-Fernandez S, Pancheri JM, Sun X, Kanegaye JT, Kovalchin JP, Printz BF, Ramilo O, Burns JC. Infliximab for intensification of primary therapy for Kawasaki disease: a phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014;383(9930):1731-8. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62298-9. Epub 2014 Feb 24.
38. Hokusaki T, Mori M, Nishizawa T, Nakamura T, Imagawa T, Iwamoto M, Yokota S. Long-term efficacy of plasma exchange treatment for refractory Kawasaki disease. *Pediatr Int*. 2012;54(1):99-103.
39. Sonoda K, Mori M, Hokusaki T, Yokota S. Infliximab plus plasma exchange rescue therapy in kawasaki disease. *J Pediatr*. 2014;164(5):1128-1132.
40. Huang SM, Weng KP, Chang JS, Lee WY, Huang SH, Hsieh KS. Effects of statin therapy in children complicated with coronary arterial abnormality late after Kawasaki disease: a pilot study. *Circ J*. 2008;72(10):1583-87.