

# Factores de riesgo asociados a afectación coronaria en niños con enfermedad de Kawasaki

## *Risk factors associated with coronary involvement in children with Kawasaki disease*

Dolores Lovera<sup>1,2</sup>, Sara Amarilla<sup>S1</sup>, Fernando Galeano<sup>1,2</sup>, Norma Astigarraga<sup>1</sup>, Silvio Apodaca<sup>1</sup>, Celia Martínez de Cuellar<sup>1,2</sup>, Antonio Arbo<sup>1,2</sup>

### RESUMEN

**Introducción:** La enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis aguda que afecta predominantemente a niños, siendo su principal complicación el desarrollo de aneurismas de la arteria coronaria en ≈25% de los casos no tratados. **Objetivo:** Describir la frecuencia de afectación coronaria en pacientes (pts) con diagnóstico de EK y analizar factores de riesgo de su presencia. **Materiales y Métodos:** Estudio descriptivo retrospectivo, que incluyó pts <16 años hospitalizados entre 1996-2018 en el IMT con diagnóstico de egreso de EK. El diagnóstico de EK y la definición de afectación de coronarias se realizó en base a las guías de la American Heart Association 2017. Se analizaron variables epidemiológicas, clínicas, laboratoriales y de tratamiento entre los grupos con afectación de coronarias o sin ella. **Resultados:** En el período de estudio se incluyeron 69 pacientes con EK, de los cuales el 81.1% fueron menores de 5 años. Presentaron EK completa 39 pacientes (56.5%), en tanto que 30 pacientes (43.5%) presentaron EK incompleta. El ecocardiograma fue anormal en 48 casos (69.5%), detectándose dilatación de las arterias coronarias en 19 casos (27.5%), y aneurismas en 7 pacientes (10%). La presencia de leucocitos >15000/mm<sup>3</sup> (p=0.01; OR 3.69, 95% IC 1.32-10.27), la trombocitosis >600000/mm<sup>3</sup> (p<0.05; OR 3.20, 95%IC 1.07-9.57) y la VSG >60 mm (p<0.01; OR 4, 95% IC 1.48-11-91) se asociaron a la presencia de anormalidad de las arterias coronarias. El requerimiento de dosis adicional de inmunoglobulina endovenosa fue más frecuente en el grupo de pacientes con anormalidades coronarias (p<0.01; OR 5.57, 95% IC 1.64-18.77). **Conclusiones:** El presente estudio permite identificar en nuestra población factores de riesgo asociados a afectación coronaria y que pueden contribuir al adecuado tratamiento de este grupo de pacientes.

**Palabras clave:** Enfermedad de kawasaki, niños, anormalidad coronaria.

### ABSTRACT

**Introduction:** Kawasaki disease (KD) is an acute vasculitis that predominantly affects children, its main complication is the development of coronary artery aneurysms in ≈25% of untreated cases. **Objective:** To describe the frequency of coronary involvement in patients (pts) diagnosed with KD and analyze risk factors for its presence. **Materials and methods:** This was a retrospective, descriptive study, that included pts <16 years who were hospitalized between 1996-2018 in the Institute of Tropical Medicine (IMT) with a discharge diagnosis of KD. The diagnosis of KD and the definition of coronary artery involvement was made based on the 2017 American Heart Association guidelines. Epidemiological, clinical, laboratory and treatment variables were analyzed between the groups with or without coronary artery involvement. **Results:** During the study period, 69 patients with KD were enrolled, of which 81.1% were under 5 years of age. 39 patients (56.5%) presented complete KD, while 30 patients (43.5%) presented incomplete KD. The echocardiogram was abnormal in 48 cases (69.5%), dilatation of the coronary arteries were detected in 19 cases (27.5%), and aneurysm in 7 patients (10%). The presence of leukocytes > 15000 / mm<sup>3</sup> (p = 0.01; OR 3.69, 95% CI 1.32-10.27), thrombocytosis > 600000 / mm<sup>3</sup> (p <0.05; OR 3.20, 95% CI 1.07-9.57) and ESR > 60 mm (p <0.01; OR 4, 95% CI 1.48-11-91) were associated with the presence of coronary artery abnormalities. The requirement for an additional dose of intravenous immunoglobulin was more frequent in the group of patients with coronary abnormalities (p <0.01; OR 5.57, 95% CI 1.64-18.77). **Conclusions:** This study allowed us to identify risk factors associated with coronary disease in our population, which can contribute to the adequate treatment of this group of patients.

**Key words:** Kawasaki disease, children, coronary abnormality.

<sup>1</sup>Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Instituto de Medicina Tropical. Asunción, Paraguay.

<sup>2</sup>Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas. San Lorenzo, Paraguay.

**Correspondencia:** Antonio Arbo. **Correo:** antonioarbo@hotmail.com

**Conflicto de interés:** Los autores declaran no poseer conflicto de interés.

**Recibido:** 15/06/2020 **Aceptado:** 25/08/2020

Doi: <https://doi.org/10.31698/ped.47032020003>

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Kawasaki (EK) es una enfermedad febril aguda, auto-limitada, de etiología desconocida, que se caracteriza por una vasculitis sistémica que afecta a vasos de pequeño y mediano calibre<sup>(1)</sup>. Datos ecocardiográficos indican que hasta el 25% de los pacientes con EK no tratada desarrollan anomalías en las arterias coronarias (CAA)<sup>(2)</sup>.

Es la principal causa de patología cardíaca adquirida en niños en países desarrollados, con una incidencia anual en Japón de 204-265 casos por cada 100.000 niños bajo 5 años de edad<sup>(1,3)</sup>, prevalencia 3 a 15 veces mayores que las observadas en países occidentales<sup>(4)</sup>. En ausencia de pruebas patognomónicas, el diagnóstico sigue descansando en la identificación de hallazgos clínicos y la exclusión de otras entidades similares de causas conocidas. La administración de inmunoglobulina intravenosa (IVIG) junto con aspirina es eficaz para reducir la ocurrencia de CAA la cual disminuye desde el 25%-30% al 2%-5%<sup>(1,5,6)</sup>.

La etiología de la EK es desconocida postulándose varias teorías<sup>(7,8)</sup>. La respuesta inmune abarca tanto la inmunidad innata como adaptativa, con sobreproducción de citoquinas y activación de células endoteliales<sup>(8,9)</sup>. Hasta 15-20% de los pacientes con EK no responden al tratamiento con IVIG, y estos individuos tienen una mayor tasa de desarrollo de CAA<sup>(10-12)</sup>.

En el Paraguay el primer caso fue diagnosticado en el año 1981. A pesar de observarse anualmente casos de EK en diferentes instituciones los casos con afectación cardiovascular no están definidos acabadamente aunque se mencionan la edad menor de 1 año, el tiempo de evolución antes del diagnóstico y la falta de respuesta al tratamiento con inmunoglobulinas entre otros como factores relacionados<sup>(13)</sup>. Aquí se procede a una revisión de casos hospitalizados en el Instituto de Medicina Tropical. Se analizaron las características clínicas y la ecocardiografía de los pacientes, haciendo énfasis en los factores de riesgo de desarrollo de anomalías cardiovasculares.

## MATERIALES Y MÉTODOS

**Diseño del estudio.** Estudio descriptivo retrospectivo,

con componente analítico, que incluyó pacientes <16 años hospitalizados entre 1996-2018 en el Instituto de Medicina Tropical.

**Diagnóstico.** Fueron incluidos todos los casos de EK vistos en el periodo de estudio. El diagnóstico de EK y la definición de afectación de coronarias se realizó en base a las guías de la American Heart Association 2017<sup>(1)</sup>. En este sentido, el diagnóstico de EK clásico se basó en la presencia de 5 días de fiebre (el primer día calendario de fiebre es el día 1) y la presencia de  $\geq 4$  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 periungual en fase subaguda; y 5. Linfadenopatía cervical (1,5 cm de diámetro), generalmente unilateral<sup>(1)</sup>.

Se consideró como *EK incompleta* a la presencia fiebre de 5 días de duración o más y presencia de  $\geq 2$  de los criterios clínicos previamente referidos, junto con proteína C reactiva (PCR)  $\geq 30$  mg/L y/o velocidad de sedimentación globular (VSG)  $\geq 40$  mm/h y, al menos, tres de las siguientes alteraciones analíticas: albúmina  $\leq 3$ g/dl, anemia para la edad, elevación de transaminasas, plaquetas tras el 7º día  $\geq 450.000$ /mm<sup>3</sup>, leucocitos totales  $\geq 15.000$ /mm<sup>3</sup> y piuria  $\geq 10$  leucocitos/campo de gran aumento.

Se excluyeron aquellos pacientes en quienes no se realizó ecocardiograma en período agudo y/o de convalecencia, pacientes con afección cardiológica previa, y pacientes sin seguimiento médico luego de la fase aguda de EK.

**Ecocardiografía.** Los pacientes fueron sometidos a Ecocardiografía Doppler Color al ingreso y luego en la convalecencia (4-6 semanas del inicio de la enfermedad). Se consideró como afectación coronaria a la presencia de dilataciones (Z-score +2 a +2,5) y/o aneurismas (Z-score  $\geq 2,5$ ). Se consideró como afectación cardíaca concomitante a la presencia de derrame pericárdico, valvulopatías o miocardiopatías.

**Tratamiento.** Los pacientes fueron tratados con inmunoglobulina administrada por vía intravenosa a

2 gr/kg al momento del diagnóstico más ácido acetilsalicílico (AAS) 80-100 mg/kg/día hasta 48-72 h luego del cese de la fiebre. Se administró una segunda dosis de IGIV a 2 g/kg a pacientes con EK refractaria.

**VARIABLES ANALIZADAS.** Se analizaron variables epidemiológicas, clínicas, laboratoriales y de tratamiento entre los grupos con afectación de coronarias o sin ella. Los datos fueron recolectados de las historias clínicas, en ficha única elaborada a tal fin, validada y aprobada por el Comité de Ética del Instituto de Medicina Tropical. Para análisis de factores de riesgo, se dividió la muestra en dos grupos: pacientes con y sin CC, teniéndose en cuenta edad, días de fiebre al momento del tratamiento, frecuencia cardíaca (FC), PCR, VSG, hematocrito, hemoglobina, recuento absoluto de leucocitos y neutrófilos.

**ANÁLISIS ESTADÍSTICO.** Se utilizó la prueba T de Student para el contraste de variable cuantitativas paramétricas. En caso de distribución no paramétrica se utilizó la U de Mann-Whitney. Para el contraste de proporciones se utilizó la prueba de  $\chi^2$ . Se calculó el odds ratio (OR) con intervalo de confianza del 95%. Se consideró significativo una  $p < 0.05$ .

**ASPECTOS ÉTICOS.** El protocolo fue revisado y aprobado por el comité de investigación del Instituto de Medicina Tropical. No se obtuvo ningún consentimiento informado de los padres o tutores legales, porque se trata de un estudio retrospectivo basado en datos, no utilizándose datos de identificación del paciente.

## RESULTADOS

En el período de estudio 75 pacientes con EK fueron hospitalizados en la institución. De este grupo, 6 pacientes fueron excluidos por no hallarse la ecocardiografía. De esta manera, 69 pacientes con EK fueron incluidos en el estudio. Diecisiete pacientes (24.6%) fueron menores de 1 año, 39 (56.5%) de 1 a 5 años y 13 pacientes (18.8%) mayores de 5 años. Hubo un discreto predominio del sexo masculino (índice M/F 1.3) (tabla 1).

El promedio de días de enfermedad fue  $7.4 \pm 4$  días. Presentaron EK completa 39 pacientes (56.5%), en tanto que 30 pacientes (43.5%) presentaron EK incompleta. La mayoría de los pacientes presentaron

exantema, conjuntivitis no purulenta, mucositis, lengua aframbuesada, adenopatía palpable, y edema de manos y pies (tabla 1).

Entre los datos laboratoriales, se detectó anemia severa (Hb  $< 8$  gr/dl) en 6 pacientes (8.7%), en tanto que el recuento de leucocitos sanguíneos  $> 15000/\text{mm}^3$  se observó en 29 pacientes (42%). Trombocitosis (plaquetas  $> 450000/\text{mm}^3$ ) se detectó en 19 casos (27.5%) y piuria ( $> 5$  leucocitos por campo) en 12 pacientes (17.4%).

El ecocardiograma fue anormal en 48 casos (69.5%). Se detectó hiperrefringencia de las arterias coronarias en 33 pacientes (47.8%) y dilatación de las arterias coronarias se observó en 19 casos (27.5%), informándose la presencia de aneurismas de pequeño y mediano tamaño en 7 pacientes (10%) (tabla 1).

Recibieron tratamiento con inmunoglobulina endovenosa al diagnóstico los 69 pacientes. Todos pacientes recibieron inmunoglobulina endovenosa en dosis de 2 g/kg de peso en una sola dosis. Dieciséis pacientes (23%) requirieron una segunda dosis de inmunoglobulina endovenosa. Se administró ácido acetilsalicílico en dosis de 80-100 mg/kg/día, lo cual se redujo al ceder la fiebre a 3.5 mg/kg. Cinco pacientes (7.2%) recibieron adicionalmente esteroides.

Al analizar las características demográficas en relación a la presencia de anomalías coronarias, se pudo observar que no hubo diferencias en el grupo etario entre aquellos que presentaron anomalía coronaria frente a los que no lo presentaron. Similar comportamiento se vió con respecto a las características clínicas de los pacientes (tabla 2). En cambio, la presencia de leucocitos  $> 15000/\text{mm}^3$  ( $p = 0.01$ ; OR 3.69, 95% IC 1.32-10.27) y la trombocitosis  $> 600000/\text{mm}^3$  ( $p < 0.05$ ; OR 3.20, 95% IC 1.07-9.57) se asociaron a la presencia de anomalía de las arterias coronarias. Más pacientes con anomalías coronarias presentaron reactantes de fase aguda (VSG  $> 60$  mm) ( $p < 0.01$ ; OR 4, 95% IC 1.48-11-91). Hubo una tendencia a que los pacientes que exhibieron anomalía en las coronarias tuvieran una Hb  $< 8$  gr/dl ( $p = 0.18$ ). El requerimiento de dosis adicional de inmunoglobulina endovenosa fue más frecuente en el grupo de pacientes con anomalías coronarias ( $p < 0.01$ ; OR 3.6, 95% IC 1.4-9.2).

**Tabla 1.** Características demográficas, clínicas y ecocardiografía de los pacientes.

Características	N° de pacientes	Porcentaje
Grupo etario	N=69	
< 1 año	17	24.6%
1 A 5 años	39	56.5%
> 5 años	13	18.8%
Sexo Masculino/Femenino	1.3	56.5%/43.4%
Días de enfermedad	7.4 ± 4	
Exantema	60	87%
Inyección conjuntival	54	78.2%
Mucositis	41	59.4%
Lengua aframbuesada	27	39%
Eritema faríngeo	22	31.8%
Adenopatía	32	46.3%
Edema de manos y pies	42	60.8%
Presentación Típica	39	56.5%
Kawasaki Incompleto	30	43.5%
Ecocardiografía		
Hiperrefringencia de arterias Coronarias	33	47.8%
Dilatación de arterias Coronarias	19	27.5%
Aneurisma de arterias Coronarias	7	10%
Derrame pericárdico	25	36.2%

**Tabla 2.** Factores de riesgo asociados a alteración coronaria (dilatación).

	Dilatación n= 26 (%)	Sin dilatación n= 43 (%)	p	OR (95% IC)
<b>Datos demográficos</b>				
< 12 meses	8 (30.7)	9 (20.9)	0.39	1.69 (0.53-5.09)
12 m-5 años	15 (57.6)	24 (55.8)	1	1.07 (0.40-2.88)
> 5 años	3 (11.5)	10 (23.2)	0.34	0.43 (0.10-1.17)
Sexo masculino	13 (50)	26 (53)	0.45	0.65 (0.25-1.74)
<b>Datos clínicos</b>				
Exantema	22 (84.6)	38 (88.4)	0.72	0.72 (0.15-2.98)
Inyección conjuntival	22 (84.6)	32 (74.4)	0.38	1.89 (0.53-6.70)
Mucositis queilitis	17 (65.4)	24 (55.8)	0.46	1.49 (0.54-4.09)
Lengua aframbuesada	10 (38.4)	17 (39.5)	1	0.95 (0.35-2.59)
Eritema faríngeo	7 (27)	15 (34.8)	0.59	0.68 (0.23-2.00)
Adenopatía	10 (38.4)	22 (51.2)	0.33	0.59 (0.22-1.60)
Edema de manos y pies	15 (57.7)	27 (62.8)	0.79	0.80 (0.29-2.18)
Kawasaki completo (≥4 criterios)	14 (53.8)	25 (58.1)	0.80	0.84 (0.31-2.23)
<b>Laboratorio</b>				
Hb < 8 gr/dl	4 (15.4)	2 (4.6)	0.18	3.72 (0.63-21.98)
GB > 15000	16 (61.5)	13 (30.2)	0.01	3.69 (1.32-10.27)
Plaquetas > 600000/mm3	11 (42.3)	8 (18.6)	0.05	3.20 (1.07-9.57)
VSG > 60 mmHg	18 (69.2)	15 (34.8)	<0.01	4.20 (1.48-11.91)
GPT > 50	3 (11.5)	11 (25.6)	0.22	0.37 (0.09-1.51)
> 5 Leucocitos en orina	3 (11.5)	9 (20.9)	0.35	0.49 (0.12-2.01)
<b>Tratamiento</b>				
Requerimiento de 2da dosis Inmunoglobulina	11 (42.3)	5 (11.6)	<0.01	5.57 (1.64-18.77)
Requerimiento de corticoides	4 (15.4)	1 (2.3)	0.06	7.63 (0.80-72.54)

## DISCUSIÓN

La presente serie de EK reúne la experiencia del Instituto de Medicina Tropical en los últimos 22 años (1996-2018). La enfermedad de Kawasaki tiene un curso clínico muy característico que afecta especialmente a los niños menores de 5 años; es rara en adolescentes y adultos.

En el presente estudio se pudo estimar por primera vez la incidencia de EK en una población hospitalaria nacional, observándose en promedio una incidencia de 3 casos por cada 2000 ingresos hospitalarios. Esta cifra es muy similar a la observada en la Argentina (5 por 10000 casos hospitalarios)<sup>(14)</sup> pero significativamente menor a la incidencia de EK en el país originario de su descripción (Japón) donde se reporta una incidencia de 24-26 casos por 10000 egresos hospitalarios<sup>(3)</sup>.

El 81% de los casos fueron en edad menor de 5 años, lo cual es coincidente con otras series bibliográficas<sup>(1,14,15)</sup>. La frecuencia de manifestaciones clínicas fue similar a la descrita en la literatura<sup>(1)</sup>. El 56.5% de los casos presentaron EK completa, en tanto que los casos de EK incompleta fueron del 43.5%. Esta proporción de casos incompletos es diferente con estudios de EEUU<sup>(16)</sup>, Canadá (23%)<sup>(17)</sup>, Austria (25%)<sup>(18)</sup>, Turquía (33%)<sup>(19)</sup> y Japón (20%)<sup>(20)</sup>, que pudieran estar en relación con las características étnicas de cada población. En cambio, es comparable con los límites altos de otros estudios<sup>(21)</sup>.

Un alto porcentaje de pacientes presentó alteraciones ecocardiográficas (69.5%), pero dilatación de coronarias se observó en el 27.5% de los casos lo cual coincide con lo reportado en otras series de EK<sup>(22)</sup>.

Un aspecto llamativo fue la frecuencia de anomalías cardiológicas las cuales no fueron anticipadas por ninguna característica clínica. Sin embargo, la trombocitosis  $>600000/\text{mm}^3$ , el recuento leucocitario

$>15000/\text{mm}^3$  y VSG $>60$  mm, fueron factores de riesgo asociados al desarrollo de anomalías cardiológicas en pacientes con EK y pueden considerarse como estrechamente relacionados a la génesis de las mismas. Los pacientes con anomalías coronarias recibieron una segunda dosis de inmunoglobulina intravenosa más frecuentemente lo que refleja la falta de respuesta clínica a la primera dosis. Debido a que la resistencia a IGIV generalmente se identifica de 24 a 48 horas después de completar el curso inicial de IGIV, las terapias de rescate generalmente se inician de 2 a 3 días después del diagnóstico de KD. Retrasar la administración de terapias de rescate pueden permitir el desarrollo de anomalías coronarias. Los pacientes que necesitan terapia de rescate tienen un mayor riesgo de anomalías coronarias, incluso si han recibido una terapia adicional eficaz<sup>(23)</sup>.

El estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar representa la experiencia de un solo centro hospitalario de país, el cual sirve como referencia de casos complejos o no resueltos en la comunidad. Por lo tanto, sus resultados pueden no extrapolarse a otros centros hospitalarios del país. En segundo lugar, el tiempo de transcurso del estudio puede suponer variación en el modo de atención de los pacientes. Pero el grupo médico principal no ha tenido cambios en el periodo del estudio.

La enfermedad de Kawasaki es una enfermedad con un bajo índice de diagnóstico en Paraguay. Cuando se presenta existe una mayor frecuencia de lesiones coronarias respecto a la reportada a escala mundial, probablemente debidas a retrasos en el diagnóstico. Dado que la administración oportuna de inmunoglobulina endovenosa impactaría en el desarrollo de anomalías de las arterias coronarias, son fundamentales todas las medidas que contribuyan su mejor conocimiento.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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(17):e927-e999. doi: <http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0000000000000484>
2. Newburger JW, Takahashi M, Burns JC. Kawasaki Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(14):1738-1749. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2015.12.073>
3. Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, Sadakane A, Tsuboi S, Aoyama Y, Kotani K, Tsogzolbaatar EO, Yanagawa H. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan: results of the 2009-2010 nationwide survey. *J Epidemiol*. 2012;22(3):216-21. doi: <http://dx.doi.org/10.2188/jea.je20110126>
4. Uehara R, Belay ED. Epidemiology of Kawasaki disease in Asia, Europe, and the United States. *J Epidemiol*. 2012;22(2):79-85. doi: <http://dx.doi.org/10.2188/jea.je20110131>
5. Kato H, Sugimura T, Akagi T, Sato N, Hashino K, Maeno Y, et al. Long-term consequences of Kawasaki disease. A 10- to 21-year follow-up study of 594 patients. *Circulation*. 1996;94(6):1379-1385. doi: <http://dx.doi.org/10.1161/01.cir.94.6.1379>
6. Newburger JW, Takahashi M, Beiser AS, Burns JC, Bastian J, Chung KJ, et al. A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome. *N Engl J Med*. 1991;324(23):1633-1639. doi: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199106063242305>
7. Noval Rivas M, Ardití M. Kawasaki disease: pathophysiology and insights from mouse models. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(7):391-405. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/s41584-020-0426-0>
8. Rowley AH. Is Kawasaki disease an infectious disorder?. *Int J Rheum Dis*. 2018;21(1):20-25. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/1756-185X.13213>
9. Lee Y, Wakita D, Dagvadorj J, Shimada K, Chen S, Huang G, et al. IL-1 Signaling Is Critically Required in Stromal Cells in Kawasaki Disease Vasculitis Mouse Model: Role of Both IL-1 $\alpha$  and IL-1 $\beta$ . *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35(12):2605-16. doi: <http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.115.306475>
10. Wallace CA, French JW, Kahn SJ, Sherry DD. Initial intravenous gammaglobulin treatment failure in Kawasaki disease. *Pediatrics*. 2000;105(6):E78. doi: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.105.6.e78>
11. Burns JC, Capparelli EV, Brown JA, Newburger JW, Glode MP. Intravenous gamma-globulin treatment and retreatment in Kawasaki disease. US/Canadian Kawasaki Syndrome Study Group. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17(12):1144-1148. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/00006454-199812000-00009>
12. Kobayashi T, Inoue Y, Takeuchi K, Okada Y, Tamura K, Tomomasa T, et al. Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. *Circulation*. 2006;113(22):2606-2612. doi: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.592865>
13. Schroh AM, Melonari PA, Laghezza LB, Dominguez PJ, Pierini F, Retamales EP, et al. Coronary lesions in Kawasaki disease. *Rev Argent Cardiol*. 2015;83(1):8-13. doi: <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v83.i1.5351>
14. Melonari P, Abate H, Llano López LH, Cutlca RJ, Apaz MT, Battagliotti C, et al. Características clínico-epidemiológicas y predictores de complicaciones coronarias en niños de Argentina con enfermedad de Kawasaki. *Rev Chil Infectol*. 2019; 36:636-641. doi: <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182019000500636>
15. Garrido-García LM, Soto-Blanquel JL, Espinosa-Rosales FJ. Kawasaki disease: clinical features, laboratory and coronary artery lesions. *Acta Pediatr Mex*. 2015; 36(4):314-321.
16. Han RK, Silverman ED, Newman A, McCrindle BW. Management and outcome of persistent or recurrent fever after initial intravenous gamma globulin therapy in acute Kawasaki disease. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2000; 154(7):694-699. doi: <http://dx.doi.org/10.1001/archpedi.154.7.694>
17. 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):657-662. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00431-011-1631-2>
18. Binder E, Griesmaier E, Giner T, Sailer-Höck M, Brunner J. Kawasaki disease in children and adolescents: clinical data of Kawasaki patients in a western region (Tyrol) of Austria from 2003-2012. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2014;12(1):37. doi: <http://dx.doi.org/10.1186/1546-0096-12-37>
19. Ozdemir H, Ciftçi E, Tapisiz A, Ince E, Tutar E, Atalay S, et al. Clinical and epidemiological characteristics of children with Kawasaki disease in Turkey. *J Trop Pediatr*. 2010;56(4):260-262. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/tropej/fmp110>

20. Miura M, Kobayashi T, Igarashi T, Hamada H, Iwata N, Sasaki Y, et al. Real-world Safety and Effectiveness of Infliximab in Pediatric Patients With Acute Kawasaki Disease: A Postmarketing Surveillance in Japan (SAKURA Study). *Pediatr Infect Dis J.* 2020;39(1):41-47. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0000000000002503>
21. Tremoulet AH, Best BM, Song S, Wang S, Corinaldesi E, Eichenfield JR, et al. Resistance to intravenous immunoglobulin in children with Kawasaki disease. *J Pediatr.* 2008;153(1):117-21. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2007.12.021>
22. Newburger JW, Takahashi M, Beiser AS, Burns JC, Bastian J, Chung KJ, et al. A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome. *N Engl J Med.* 1991;324(23):1633-1639. doi: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199106063242305>
23. Uehara R, Belay ED, Maddox RA, Holman RC, Nakamura Y, Yashiro M, et al. Analysis of potential risk factors associated with nonresponse to initial intravenous immunoglobulin treatment among Kawasaki disease patients in Japan. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27(2):155-160. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0b013e31815922b5>