

Ghali Ballout

Clàudia Perona Garcia

FÁRMACOS ANTI TNF- α EN LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Dirigido por Dr. Joaquín Escribano Subías

Grado de medicina



**UNIVERSITAT
ROVIRA i VIRGILI**

Reus

2021

ÍNDICE GENERAL

RESUMEN	3
RESUM	4
ABSTRACT	5
INTRODUCCIÓN	6
Definición	6
Epidemiología	6
Etiología	6
Clínica y diagnóstico	6
Manejo	9
Pronóstico	11
Datos de interés.....	11
¿Por qué es importante realizar esta revisión?.....	11
Objetivo	12
MATERIAL Y MÉTODOS	13
Estrategia de búsqueda	13
Criterios de selección.....	14
Evaluación de los riesgos de sesgo	15
Grado de evidencia y fuerza de las recomendaciones	16
Análisis estadístico.....	17
RESULTADOS	19
Selección de estudios	19
Síntesis y análisis de los estudios incluidos	19
Análisis agrupado de los estudios incluidos	34
Resultados principales del metaanálisis.....	35
DISCUSIÓN	39
CONCLUSIONES	41
ANEXOS.....	42

Introducción. La enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis sistémica de origen desconocido que afecta a arterias de pequeño y mediano calibre. Constituye la primera causa de afectación cardíaca adquirida en niños en Occidente, siendo las manifestaciones cardiovasculares la mayor causa de morbimortalidad. Actualmente el tratamiento de elección son las inmunoglobulinas intravenosas (IgIV), pero aun así el 10-20% de los pacientes no responden y presentan fiebre persistente o recurrente, sin estar consensuado aun el tratamiento a seguir en estos casos. Antagonizar el TNF- α , una citoquina proinflamatoria, reduce la inflamación en otras patologías inflamatorias, pero en la EK sus beneficios y riesgos siguen sin estar claros, así como el momento de su introducción.

Objetivos. Determinar si el uso de fármacos anti TNF- α disminuye la resistencia a IgIV y la incidencia de lesiones coronarias en pacientes pediátricos diagnosticados de EK.

Material y métodos. Realizamos una revisión sistemática de la literatura en busca de estudios originales para responder al objetivo definido de acuerdo con unos criterios de inclusión y exclusión predefinidos. Como fuentes primarias de búsqueda utilizamos las herramientas Mesh y Clinical Queries de Pubmed y CENTRAL, y como fuentes secundarias utilizamos el metabuscador TripDataBase, la Cochrane Library y el portal NICE. Analizamos de forma crítica los artículos encontrados a fin de seleccionar aquellos a incluir.

Resultados. De acuerdo con los criterios de inclusión definidos incluimos un total de 6 ensayos clínicos aleatorizados y 4 ensayos retrospectivos, cuyos resultados analizamos de manera crítica y, posteriormente, de manera cuantitativa mediante un metaanálisis. Dividimos nuestro estudio en 3 metaanálisis, cada uno dividido en 2 subgrupos. En el primer metaanálisis se analizó la resistencia al tratamiento, obteniendo los siguientes valores en el subgrupo de ensayos clínicos: OR=0'46; IC 95% (0'25-0'85); y los siguientes en el análisis combinado: OR=0'43; IC 95% (0'26-0'70). En el segundo metaanálisis se analizó la incidencia de aneurismas coronarios, obteniendo los siguientes valores en el subgrupo de ensayos clínicos: RR=0'99; IC 95% (0'24-4'08); y los siguientes en el análisis combinado: RR=1; IC 95% (0'47-2'11). En el tercer metaanálisis se analizó el perfil de seguridad del Infliximab, obteniendo los siguientes valores en el subgrupo de ensayos clínicos: RR=0'91; IC 95% (0'77-1'08); y los siguientes en el análisis combinado: RR=0'9; IC 95% (0'78-1'05).

Conclusión. Los anti TNF- α disminuyen significativamente el riesgo de refractariedad al tratamiento en la EK, siendo seguros y con un bajo grado de efectos adversos. Sin embargo, no se han mostrado eficaces en la disminución de la incidencia de aneurismas coronarios.

Palabras clave. Enfermedad de Kawasaki, anti TNF- α , tratamiento, resistencia, aneurismas.

Introducció. La malaltia de Kawasaki és una vasculitis sistèmica d'origen desconegut que afecta a artèries de petit i mitjà calibre. Constitueix la primera causa d'afectació cardíaca adquirida en nens a occident, sent les manifestacions cardiovasculars la major causa de morbimortalitat. Actualment el tractament d'elecció són les immunoglobulines intravenoses, però encara així el 10-20% dels pacients no responen i presenten febre persistent o recurrent sense estar consensuat encara el tractament a seguir en aquests casos. Antagonitzar el TNF- α , una citoquina proinflamatòria, redueix la inflamació en altres patologies inflamatòries, però en la malaltia de Kawasaki els seus beneficis i riscos segueixen sense estar clars, així com el moment de la seva introducció.

Objectius. Determinar si l'ús de fàrmacs anti TNF- α disminueix la resistència a IgIV i la incidència de lesions coronàries en pacients pediàtrics diagnosticats de malaltia de Kawasaki.

Material i mètodes. Realitzem una revisió sistemàtica de la literatura en busca d'estudis originals per a respondre a l'objectiu definit d'acord amb uns criteris d'inclusió i exclusió predefinits. Com a fonts primàries de cerca vam utilitzar les eines Mesh i Clinical Queries de Pubmed i CENTRAL i com a fonts secundàries utilitzem el metabuscador TripDataBase, la Cochrane Library i el portal NICE. Vam analitzar de forma crítica els articles trobats a fi de seleccionar aquells a incloure.

Resultats. D'acord amb els criteris d'inclusió definits vam incloure un total de 6 assajos clínics aleatoritzats i 4 assajos retrospectius, els resultats dels quals vam analitzar de manera crítica i, posteriorment, de manera quantitativa mitjançant un metaanàlisis. Vam dividir el nostre estudi en 3 metaanàlisis, cada un dividit en 2 subgrups. En el primer metaanàlisis es va analitzar la resistència al tractament, obtenint els següents valors en el subgrup d'assajos clínics: OR 0'46; IC 95% (0'25-0'85); i els següents en l'anàlisi combinat: OR 0'43; IC 95% (0'26-0'70). En el segon metaanàlisis es va analitzar la incidència d'aneurismes, obtenint els següents valors en el subgrup d'assajos clínics: RR 0'99; IC 95% (0'24-4'08); i els següents en l'anàlisi combinat: RR 1; IC 95% (0'47-2'11). En el tercer metaanàlisis es va analitzar el perfil de seguretat de l'Infliximab, obtenint els següents valors en el subgrup d'assajos clínics: RR 0'91; IC 95% (0'77-1'08); i els següents en l'anàlisi combinat: RR 0'9; IC 95% (0'78-1'05).

Conclusions. Els anti TNF- α disminueixen significativament el risc de refractarietat al tractament en la malaltia de Kawasaki, sent segurs i mostrant un baix grau d'efectes adversos. Tot i així, no s'han mostrat eficaços en la disminució de la incidència d'aneurismes coronaris.

Paraules clau. Malaltia de Kawasaki, anti TNF- α , tractament, resistència, aneurismes.

ABSTRACT

Background. Kawasaki disease (KD) is a systemic inflammatory vasculitis that affects medium- and small-size vessels, of which the exact cause is unknown. It is the leading cause of acquired heart disease in children, and its cardiovascular outcomes are the major cause of morbidity and mortality. Intravenous immunoglobulins (IgIV) are used as the first line therapy, but approximately 10-20% of children receiving this initial treatment do not respond correctly and show a persistent or recurrent fever. Blocking TNF- α , a proinflammatory cytokine, reduces inflammation in other inflammatory diseases, but its exact benefits and risks in children with KD are still to be determined.

Objectives. To determine if the use of TNF- α blockers reduces the resistance to IgIV and the coronary aneurysms in children diagnosed with KD.

Material and methods. According to predefined inclusion and exclusion criteria, we conducted a systematic review in search of original studies to find an answer to our objective. As primary search sources we used Mesh and Clinical Queries tools from Pubmed and CENTRAL, and as secondary sources we used the metasearch engine TripDataBase, the Cochrane Library and NICE portal. We critically analyzed the articles that we found in order to select which ones to include.

Results. We included a total of 6 randomized controlled trials and 4 retrospective trials. Subsequently, we combined the quantitative results in a meta-analysis. We divided our study into 3 meta-analyses, with each one divided in 2 subgroups. In the first one, we analyzed the treatment resistance, obtaining the following results in the clinical trials subgroup: OR=0'46; IC 95% (0'25-0'85); and the following in the combined analyses: OR=0'43; IC 95% (0'26-0'70). In the second meta-analysis, we analyzed the incidence of aneurysms, with the following results in the clinical trial subgroup: RR=0'99; IC 95% (0'24-4'08); and the following in the combined analysis RR=1; IC 95% (0'47-2'11). In our third meta-analysis, we analyzed Infliximab safety profile, obtaining RR=0'91; IC 95% (0'77-1'08) in the clinical trial subgroup, and RR=0'9; IC 95% (0'78-1'05) in the combined one.

Conclusions. TNF- α blockers significantly reduce initial resistance in patients with KD, and they were safe and well-tolerated. However, they did not prove to be effective in reducing the incidence of coronary aneurysms

Key words. Kawasaki disease, TNF- α blockers, treatment, resistance, aneurysms.

Definición

La EK, también conocida como Síndrome del nódulo linfático mucocutáneo o Síndrome mucocutáneo linfonodular, es una vasculitis sistémica aguda y febril de origen desconocido que afecta a arterias de pequeño y mediano calibre, especialmente las coronarias.

Epidemiología

Es una patología más prevalente en la etnia asiática, sobre todo japonesa, y en la etnia negra (1). Entre el 75-85% de los casos se dan en niños menores de 5 años, con una edad media de 1'5 años en el momento del diagnóstico y siendo más prevalente en el sexo masculino, con una ratio de 1'5:1 (2). Japón presenta incidencias superiores a otras regiones asiáticas con 308/100.000 niños menores de 5 años (3). Mientras que en España la incidencia general se desconoce, en Cataluña esta sería de 8/100.000 para las mismas edades (4).

La EK es la primera causa de afectación cardíaca adquirida en niños en Occidente (5). La aparición de aneurismas coronarios ocurre hasta en un 25% de los niños no tratados, siendo muy importante su cribado en todos los casos y permitiendo así una reducción a aproximadamente el 4% en pacientes tratados con IgIV (6).

Etiología (7)

La etiología de esta enfermedad es, actualmente, desconocida. Se habla de un posible estímulo infeccioso que desencadenaría una respuesta inflamatoria anómala en sujetos con predisposición genética. Un polimorfismo del gen ITPKC y diversos agentes infecciosos han sido implicados en su patogenia, así como superantígenos, la implicación de los cuales hace pensar en la EK como una variable del shock tóxico estafilocócico o estreptocócico.

Clínica y diagnóstico (7)

El diagnóstico de la EK clásica se basa en los criterios diagnósticos de la *American Heart Association*, que incluyen fiebre de al menos 5 días de duración que no responde a antitérmicos asociada con al menos 4 de los siguientes 5 criterios principales, ordenados de más a menos frecuente:

- Cambios en la mucosa de los labios y la lengua, con lengua aframbuesada y depapilada, orofaringe congestiva y labios eritematosos, resecos y fisurados.
- Conjuntivitis bulbar bilateral no exudativa generalmente indolora.
- Exantema típicamente maculopapular generalizado polimorfo y no vesiculoso.
- Afectación distal con eritema, induración y edema de manos y pies en fase aguda, y/o descamación periungueal.

- Linfadenopatía cervical mayor a 1'5 cm y generalmente unilateral.

La presencia de 4 o más criterios principales, sobre todo cuando la afectación distal está presente, permite realizar el diagnóstico de EK, aunque la fiebre no persista durante 5 días. Aquellos pacientes que no cumplen los criterios en su totalidad son generalmente orientados como EK atípica o incompleta y si se detectan anomalías coronarias se confirma el diagnóstico en la mayoría de los casos. Esta forma atípica ocurre más comúnmente en pacientes menores de 6 meses, pudiendo la fiebre y la irritabilidad ser los únicos síntomas. Estos pacientes presentan un riesgo más importante de desarrollar anomalías coronarias.



Figura 1. Imágenes adaptadas de McCrindle et al 2017 (7). Características clínicas de la EK clásica. A) Exantema. B) Conjuntivitis. C) Afectación de la mucosa orolabial. D y E) Afectación palmo-plantar. F) Adenopatía cervical. G) Aneurismas arterias coronarias: imagen del tracto de salida del ventrículo izquierdo obtenida por resonancia magnética que muestra un aneurisma gigante de la arteria coronaria derecha (RCA) con un trombo no oclusivo (flecha amarilla) y un aneurisma gigante de la arteria coronaria izquierda (LMCA). Ao: aorta. AoV: válvula aórtica. LV: ventrículo izquierdo. RV: ventrículo derecho. H) Aneurismas arterias periféricas: imagen obtenida por resonancia magnética que muestra aneurismas en las arterias axilares, subclavias, ilíacas y femorales (flechas amarillas). Fotografías obtenidas con el permiso del paciente, Kawasaki Disease Foundation Inc.

En la EK es de suma importancia evaluar los parámetros analíticos para confirmar el diagnóstico y predecir la respuesta al tratamiento. Estos criterios son: elevación de reactantes de fase aguda, trombocitosis o trombocitopenia, hipoalbuminemia, transaminasas y bilirrubina elevadas, y valores de propéptido natriurético cerebral N-terminal elevados.

Las manifestaciones cardiovasculares y sus complicaciones constituyen la mayor causa de morbimortalidad de la EK, de manera que su detección es fundamental. Su desarrollo empieza en la primera semana, cuando las células inflamatorias infiltran las capas arteriales provocando una panarteritis que afecta a toda la circunferencia arterial. La lesión abarca desde una simple dilatación a aneurismas de distintas características, empezando de forma proximal para extenderse distalmente y siendo la localización más frecuente la arteria descendente anterior izquierda. La mayoría de los pacientes solo presentan dilatación, que se suele resolver entre las 4 o 8 primeras semanas. Así, en los pacientes con sospecha de EK se debe realizar una ecocardiografía para no retrasar su tratamiento (nivel de evidencia 1A). Cuando se asocia una lesión coronaria la EK se considera severa. En la siguiente tabla se recoge la clasificación por severidad de las lesiones cardiovasculares en la EK.

A. Clasificación de los aneurismas coronarios durante la fase aguda de la enfermedad	
-	Aneurismas pequeños o dilatación: dilatación localizada con diámetro interno ≤ 4 mm. En pacientes ≥ 5 años: el diámetro interno de un segmento es < 1.5 veces mayor que un segmento adyacente.
-	Aneurismas medianos: diámetro interno entre > 4 mm hasta < 8 mm. En pacientes ≥ 5 años: el diámetro interno de un segmento mide entre $1.5-4$ veces más que un segmento adyacente.
-	Aneurismas gigantes: diámetro interno ≥ 8 mm. En pacientes ≥ 5 años: el diámetro interno de un segmento es > 4 veces mayor que un segmento adyacente.
B. Clasificación de severidad	
I.	Ausencia de dilatación coronaria: pacientes sin dilatación coronaria incluido durante la fase aguda.
II.	Dilatación coronaria transitoria durante la fase aguda: pacientes con dilatación leve y transitoria que remite en los 30 primeros días de la enfermedad.
III.	Regresión: pacientes que cumplen con criterios de aneurismas coronaria en el día 30 del inicio de la enfermedad, pero con desaparición de las lesiones durante el primer año, y que no cumplen con criterios del grupo V.
IV.	Remanente: pacientes a los que se les detecta aneurismas/s por coronariografía a partir del segundo año y que no cumplen con criterios del grupo V.
V.	Lesiones coronarias estenosante detectadas por coronariografía: <ul style="list-style-type: none"> a) Sin hallazgos isquémicos b) Con hallazgos isquémicos
VI.	Otros hallazgos: cuando los pacientes presentan enfermedad valvular moderada o severa, insuficiencia cardiaca, arritmias severas u otras anomalías cardíacas, dichas condiciones deben describirse además de la gravedad de la EK.

Tabla 1. Clasificación de la severidad de las lesiones cardiovasculares en la EK. Adaptada de Guidelines for Diagnosis and Management of Cardiovascular Sequelae in Kawasaki Disease (8).

Esta clasificación permite relacionar el tamaño de los aneurismas y la incidencia de complicaciones según la severidad de la enfermedad en el momento del diagnóstico y planificar así el manejo. Sin embargo, esta clasificación no tiene en cuenta el tamaño del paciente, pudiendo infraestimar la dilatación y llevarnos al infradiagnóstico. Por ello, la AHA

propone la clasificación del riesgo de anomalías coronarias usando el Z score para evaluar la severidad de la dilatación mediante la corrección con la superficie corporal del paciente.

- 1- Pacientes sin afectación coronaria (Z-Score <2).
- 2- Pacientes solo con dilatación (Z-Score ≥ 2 y <2,5; o Z-Score inicial <2 con decrecimiento de ≥ 1 durante el seguimiento).
- 3- Pacientes con aneurismas pequeños (Z-Score $\geq 2,5$ y <5).
- 4- Pacientes con aneurismas medianos (Z-Score ≥ 5 y <10 con dimensión <8mm).
- 5- Pacientes con aneurismas grandes o gigantes (Z-Score ≥ 10 o dimensión >8mm).

Además de la ecocardiografía, es necesario obtener un ECG para detectar posibles arritmias. En cambio, no es necesario realizar otras pruebas de imagen excepto en pacientes con anomalías coronarias proximales severas en fase aguda, adolescentes, pacientes con aneurismas sintomáticos o pacientes con sospecha de afectación vascular no coronaria.

Manejo (9)

El tratamiento de la EK incluye el manejo de la enfermedad aguda y el manejo de esta a largo plazo. El manejo de la enfermedad aguda pretende disminuir la inflamación y el daño arterial y prevenir la trombosis hasta que se resuelve la inflamación sistémica y se estabilizan las dimensiones lumenales de las arterias coronarias, mientras que el manejo a largo plazo incluye la vigilancia del paciente, la trombopprofilaxis y la prevención de isquemia miocárdica causada por trombosis coronaria arterial, estenosis u oclusiones.

El tratamiento principal son las IgIV, y se inician en pacientes diagnosticados de EK o con alta sospecha, ya que existe un bajo riesgo de efectos adversos y un alto riesgo de aneurismas coronarios en pacientes que no reciban este tratamiento. Aun siendo el tratamiento de elección, el 10-20% de los pacientes no responden a esta terapia inicial, presentando fiebre persistente o recurrente de más de 36 horas después de la infusión. Debido a este porcentaje de resistencias, antes de iniciar el tratamiento con IgIV debemos considerar utilizar los SCORES de capacidad de respuesta a IgIV para predecir una posible resistencia al tratamiento e intensificar el tratamiento. El más utilizado son los criterios de Kobayashi (tabla 2) los cuales podrían indicar, en niños no japoneses, riesgo de resistencia a IgIV con una puntuación igual o mayor a 4, pero no pueden excluir de forma fiable la resistencia a IgIV si son negativos. Otros SCORES disponibles actualmente son el Egami SCORE y el Sano SCORE (8).

Kobayashi score (≥ 5 puntos, sensibilidad 76%, especificidad 80%)	Umbral	Puntuación
Na	≤ 133 mmol/L	2
AST	≥ 100 UI/L	2
Día del inicio del tratamiento o diagnóstico desde el inicio de los síntomas	Hasta el día 4	2
Neutrófilos	$\geq 80\%$	2
PCR	≥ 10 mg/dL	1
Plaquetas	$\leq 300.000 / \mu\text{L}$	1
Edad (meses)	≤ 12 meses	1

Na: sodio; AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanina aminotransferasa; PCR: proteína C reactiva.

Tabla 2. Score de Kobayashi para la predicción de resistencia al tratamiento con IgIV en la EK. Adaptado de Kobayashi 2006 (10).

Así, en pacientes recién diagnosticados que se encuentren en los primeros diez días de enfermedad o que después de diez días aun presenten fiebre, inflamación y/o afectación de las arterias coronarias se inicia terapia con una perfusión de 2g/kg de IgIV durante 10-12 horas asociada a dosis moderadas o altas de aspirina vía oral cada 6 horas (11). No se recomienda utilizar dosis altas de IgIV después de diez días de enfermedad en pacientes que no presenten fiebre y en los cuales las pruebas de laboratorio y la ecocardiografía sean normales (12). Respecto a la aspirina, no hay evidencia de que esta reduzca el riesgo de aneurismas coronarios (13), pero está recomendada para prevenir la formación de trombos. Además, no existe consenso sobre si darla hasta que el paciente se encuentre afebril durante 48-72 horas o durante 14 días desde el diagnóstico ni sobre si darla a dosis altas o a dosis bajas (14, 15).

Actualmente aún no está consensuado el tratamiento a seguir como terapia de segunda línea en la EK resistente a IgIV, siendo posibles varias opciones (9): una segunda infusión de IgIV a dosis altas asociada o no a corticoesteroides (16) o bien fármacos anti TNF- α como Infliximab (17) o Etanercept (18).

El manejo a largo plazo de la EK debe ser altamente individualizado y las recomendaciones dependen de la implicación coronaria, es decir, de las dimensiones lumbales de las arterias coronarias y sus características, categorizando así a los pacientes según el riesgo de complicaciones. El seguimiento se realiza con ecocardiografía para controlar las dimensiones lumbales de las arterias coronarias y los signos de disfunción ventricular o trombosis. En casos no complicados esta se realiza entre la primera y la segunda semana y entre la cuarta y la sexta

semana, y cuando existen anormalidades coronarias se realizan 2 o más evaluaciones semanales.

Pronóstico (7)

La causa más importante de morbimortalidad a largo plazo son las secuelas cardíacas. Aneurismas pequeños y/o fusiformes suelen regresar, mientras que los mayores de 8mm suelen ser de peor pronóstico, pudiendo persistir y causar estenosis con posterior oclusión. En cuanto a la mortalidad, existe un pico entre los 15-45 días del debut de la fiebre, sobre todo en menores de un año y en mayores de 10 años.

Datos de interés

En abril de 2020 el servicio nacional de Salud del Reino Unido alertó de un nuevo síndrome inflamatorio en niños actualmente conocido como síndrome multisistémico inflamatorio pediátrico temporalmente asociado con el SARS-COV-2 (PIMS-TS). La mayoría de afectados tenían evidencia de infección actual o pasada por Covid – 19 y presentaban características clínicas similares a las que se encuentran en la EK y el síndrome del shock séptico, motivo por el cual en un principio esta enfermedad fue conocida como síndrome Kawasaki – like. Actualmente esta entidad se conoce como síndrome multisistémico inflamatorio pediátrico (MIS-C) asociado a infección por SARS-CoV-19 (19), cuya inmunopatogenia y aparente relación con la EK son desconocidos.

¿Por qué es importante realizar esta revisión?

El factor de necrosis tumoral (TNF) es una citoquina proinflamatoria liberada por los macrófagos y linfocitos T activados ante un estímulo infeccioso o daño tisular y es un componente importante en el mantenimiento de la respuesta inflamatoria y en la regulación de la respuesta inmunitaria. Así, una desregulación en su producción puede inducir una respuesta inflamatoria exagerada, inflamación crónica y daño orgánico. Está ampliamente demostrado que diversas patologías inflamatorias y autoinmunes presentan niveles séricos elevados de TNF (20, 21) de manera que es lógico pensar que antagonizar sus efectos podría reducir la actividad inflamatoria y el daño tisular resultante. Así fue demostrado por primera vez en los años 90 en el tratamiento de la artritis reumatoide (22). Actualmente están aprobados cinco fármacos anti TNF: Infliximab, Adalimumab, Certolizumab pegol, Golimumab, y Etanercept.

En el plasma de los pacientes con EK en fase aguda se han documentado niveles elevados de TNF- α , siendo más altos en aquellos que desarrollaron anomalías en las arterias coronarias (23,24). Numerosos son los estudios que demuestran que antagonizar el TNF- α reduce la inflamación en otras patologías y se ha propuesto que su bloqueo pudiera ser eficaz en el control de la inflamación en pacientes con EK. Tanto el Infliximab, anticuerpo monoclonal quimérico que se une específicamente a TNF- α , como el Etanercept, un bloqueador del

receptor TNF- α , han sido evaluados en diferentes estudios como terapia inicial y como tratamiento de rescate en los pacientes no respondedores a IgIV.

Aunque varios estudios han establecido que el bloqueo del TNF - α es fundamental para obtener efectos antiinflamatorios en niños con EK (**25**), sus beneficios y riesgos siguen sin estar claros, así como el momento de su introducción, su duración y en qué tipo de pacientes sería adecuado su administración. Para responder a la pregunta planteada y ante un deseo de agrupar la información y la evidencia más actualizada disponible acerca de este tema, realizamos este metaanálisis.

Objetivo

Realizamos esta revisión con el objetivo de responder a la siguiente cuestión:

¿Disminuye el tratamiento con fármacos anti TNF- α la resistencia a IgIV y la incidencia de lesiones coronarias en pacientes pediátricos diagnosticados de EK?

- La población sujeta a estudio fueron niños y niñas menores de 19 años de edad diagnosticados de EK.
- Intervención: Infliximab o Etanercept como tratamiento inicial o como tratamiento de rescate, asociado o no al tratamiento con IgIV.
- Comparación: Los grupos control pudieron recibir tanto placebo como IgIV, en el contexto de tratamiento inicial o tratamiento de rescate.
- Resultados: Persistencia o recurrencia de la fiebre, incidencia de lesiones coronarias comprobadas por ecocardiografía y efectos adversos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Revisamos la literatura más novedosa disponible sobre el tratamiento con anti TNF- α en pacientes con EK para responder al objetivo definido. Usamos diferentes bases de datos y los estudios escogidos en base a una serie de criterios de inclusión y de exclusión fueron analizados de forma crítica, con el fin de exponer sus resultados y analizar si estos pueden ser agrupados en un metaanálisis.

Estrategia de búsqueda

Fuentes primarias

Para acudir a fuentes originales, usamos la búsqueda libre en MEDLINE, a través del portal gubernamental norteamericano de PubMed, de libre acceso. Este portal cuenta con un extenso número de publicaciones y con una variedad de filtros que permiten acotar la búsqueda a aquellos tipos de resultados que nos interesen y facilitar así el proceso y hacer la búsqueda más precisa. También permite, a través de la herramienta MeSH, determinar aquellas palabras clave que utilizaremos como índice de la búsqueda, facilitando la exploración de la información.

También usamos Clinical Queries de PubMed, un buscador especializado cuya ventaja radica en la aplicación de filtros metodológicos por categorías o ámbitos y la amplitud de la búsqueda. Para esta revisión, seleccionamos la categoría *Therapy* en la categoría *Clinical Study Category* y filtro amplio permitiendo una búsqueda de mayor sensibilidad.

También realizamos una búsqueda en el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (CENTRAL), una fuente muy concentrada de informes de ensayos controlados aleatorizados. La mayoría de estos registros provienen de bases de datos bibliográficas (principalmente PubMed y Embase), pero los registros también se obtienen de otras fuentes publicadas o no, incluida ClinicalTrials.gov.

Fuentes secundarias

Para completar la selección de artículos acudimos a TripDataBase. Se trata de un metabuscador que permite un acceso rápido a guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas de alta calidad metodológica, revisiones de temas, editoriales, etc. Su algoritmo se basa en jerarquizar la información mediante la combinación de un criterio temporal y, sobre todo, un criterio de publicación, basado en la calidad metodológica de la fuente. TripDataBase permite una búsqueda altamente actualizada y a la que se pueden aplicar diferentes filtros según el tipo y fecha de publicación, y la fuente de la que proviene. Para ampliar la búsqueda de revisiones sistemáticas, también usamos el portal de la Cochrane Library, cuyas revisiones se actualizan cada 4 años.

Dado que la pregunta planteada en nuestra revisión trata de un tema novedoso, comprobamos en los portales National Guideline Clearinghouse y National Institute for Clinical Excellence (NICE) si existen guías de práctica clínica (GPC) de reciente aparición que no hayan sido incluidas aún en TripDataBase ni en la biblioteca de la Cochrane.

El día 12 de octubre de 2020 realizamos una primera búsqueda bibliográfica en los buscadores especializados TripDataBase y Pubmed. En esta primera búsqueda incluimos todos aquellos ensayos clínicos aleatorizados publicados en inglés desde el 19 de septiembre de 2018 en los que se comparaba el tratamiento inicial o de rescate con fármacos anti TNF- α con placebo u otros fármacos en niños menores de 19 años con EK. Usamos el filtro de publicación desde el 19 de septiembre de 2018 porque era la fecha en la que se realizó la búsqueda de la última revisión sistemática publicada sobre el tema (25).

La dificultad para encontrar publicaciones de alta evidencia científica tipo ensayo clínico aleatorizado motivó la ampliación de los criterios de inclusión iniciales. Con el fin de obtener un número más grande de estudios, ampliamos el criterio - tipo de publicación - a estudios prospectivos y retrospectivos, además de anular el criterio temporal previamente usado. Para ello, primero revisamos la búsqueda realizada previamente, y luego seleccionamos aquellos estudios que cumplían con los nuevos criterios de selección y exclusión.

El algoritmo de búsqueda se especifica en la figura 2 en el anexo.

Criterios de selección

Antes de efectuar la búsqueda de publicaciones, definimos una serie de criterios de inclusión para su selección:

- Tipo de publicación: revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos aleatorizados, estudios de cohortes prospectivos, estudios de casos y controles y GPC.
- Idioma de publicación en inglés.
- Tipo de pacientes: pacientes menores de 19 años diagnosticados de EK típica o atípica según los criterios diagnósticos de la AHA (7) o guía japonesa para el diagnóstico de EK (26).
- Tipo de intervención: tratamiento con Infliximab o Etanercept, asociado o no a IgIV, como tratamiento inicial o de rescate. Los grupos control pudieron recibir placebo o una segunda infusión de IgIV.

De igual forma definimos una serie de criterios de exclusión:

- Publicaciones que no cumplen los criterios de inclusión definidos.
- Pacientes que no cumplen los criterios de inclusión definidos.
- Estudios con ausencia de grupo control.
- Pacientes con patología concomitante.
- Objetivos definidos diferentes a los objetivos de nuestra revisión.

Las variables de interés en esta revisión fueron las siguientes:

- Resistencia al tratamiento definida como persistencia o recurrencia de la fiebre (38°C o mayor) después de las 36-48 horas de finalizar el tratamiento.
- Incidencia de dilataciones coronarias medidos por ecocardiografía y/o angiografía coronaria, definidas como un Z score mayor a 2'5.
- Incidencia de efectos adversos durante o después de finalizar el tratamiento.

Para identificar los estudios potencialmente relevantes para nuestra revisión primero leímos los títulos para descartar aquellos que de manera obvia no coincidían con nuestro tema de revisión. Si el caso lo requería, leímos los resúmenes para excluir los estudios que no cumplían con nuestros criterios de inclusión o cumplían con algún criterio de exclusión. Analizamos de forma completa y crítica aquellos artículos que parecían poder ser interesantes y aquellos en los que teníamos alguna duda a fin de seleccionar los artículos a incluir en nuestra revisión. Finalmente, la extracción de datos se realizó por duplicado y de forma independiente completando unas tablas predefinidas, que se encuentran en el anexo.

Evaluación de los riesgos de sesgo

Un sesgo es un error sistemático, o una desviación de la verdad, en los resultados o inferencias (**27**). Éstos pueden dar lugar a la subestimación o la sobrestimación del verdadero efecto de la intervención y por este motivo es importante evaluar el riesgo de sesgo en todos los estudios incluidos. También nos ayudamos de la declaración CONSORT 2010 (**28**) para la comprobación de la información y análisis de los ensayos clínicos incluidos.

En los ensayos clínicos aleatorizados los sesgos que deben ser evaluados son:

- **Sesgo de selección.** Hace referencia a las diferencias sistemáticas entre las características iniciales de los grupos que se comparan, llevando a que la comparación no sea válidamente causal. Las principales fuentes de sesgo de selección son la formación de la población de estudio y la recogida de la información, y se puede prevenir con un muestreo probabilístico y la ocultación de la secuencia de aleatorización.
- **Sesgo de realización.** Hace referencia a las diferencias sistemáticas entre los grupos en estudio en cuanto a la asistencia proporcionada o a la exposición a factores diferentes a las intervenciones de interés. Se puede prevenir con técnicas de enmascaramiento.
- **Sesgo de detección.** Hace referencia a las diferencias sistemáticas en la forma de obtención y evaluación de los resultados entre los grupos de estudio y se puede prevenir con técnicas de enmascaramiento de los evaluadores.
- **Sesgo de atrición o desgaste.** Hace referencia a la pérdida de pacientes post-aleatorización o al seguimiento incompleto de estos. Se puede prevenir con comparaciones de características basales entre seguidos y perdidos, métodos de ponderación, análisis de sensibilidad y análisis por intención de tratar.

- **Sesgo de notificación.** Hace referencia a las diferencias sistemáticas entre los resultados publicados y los no publicados.

En los estudios retrospectivos los sesgos que deben ser evaluados son:

- **Sesgo de selección.** Para obtener resultados fiables es necesario que los pacientes provengan de la misma población general, así como ser seleccionados mediante criterios de inclusión y exclusión rigurosos.
- **Sesgo de detección.** En condiciones ideales el entrevistador no debe conocer la exposición del paciente. Por defecto, la interacción entrevistador-paciente debe ser lo más estandarizada posible.
- **Sesgo en la cronología.** Los estudios retrospectivos, si se realizaron muchos años atrás, pueden originar errores de medición.
- **Sesgo de información.** Hace referencia a las fuentes y datos a partir de los cuales se extrae la información. Siempre que sea posible, se usarán datos objetivos.
- **Sesgo de seguimiento.** Tanto la exposición como el plan que se seguirá con los pacientes deben ser claramente definidos antes del estudio.
- **Sesgo de confusión.** La regresión puede controlar los factores de confusión después de la recolección de los datos. El diseño de casos y controles y la aleatorización también controlan estos factores.

La evaluación del riesgo de sesgo se expone dentro del apartado de riesgo de sesgos de las tablas de síntesis correspondientes a cada estudio en el anexo.

Grado de evidencia y fuerza de las recomendaciones

Una vez realizada la búsqueda y elegidos los estudios a incluir, procedimos a analizar en detalle cada uno de ellos. Para evaluar el grado de evidencia y fuerza de la recomendación de cada estudio incluido en la revisión usamos el sistema de jerarquización *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*, que evalúa la calidad de la evidencia en función del diseño del estudio y el riesgo de sesgos, y cada uno de estos niveles de evidencia se relaciona, a posteriori, con un determinado grado o fuerza de recomendación (**29**).

La calidad de la evidencia indica hasta qué punto nuestra confianza en la estimación de un efecto es adecuada para apoyar una recomendación, y la fuerza de la recomendación indica hasta qué punto podemos confiar en que poner en práctica la recomendación conlleva más beneficios que riesgos.

Niveles de evidencia	
1++	Metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgos
1+	Metaanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgos
1-	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgos
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal.
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgos y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgos y riesgo significativo de que la relación no sea causal
3	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos
4	Opinión de expertos

Tabla 3. Niveles de evidencia científica SIGN.

Grados de recomendación	
A	Al menos un metaanálisis, revisión sistemática o ensayo clínico clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana de la guía; o un volumen de evidencia científica compuesto por estudios clasificados como 1+ y con gran consistencia entre ellos.
B	Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2++, directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 1++ o 1+.
C	Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2+ directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada de estudios clasificados como 2++.
D	Evidencia científica de nivel 3 o 4; o evidencia científica extrapolada de estudios clasificados como 2+.
√	Practica recomendada basada en la experiencia clínica y el consenso del equipo redactor.

Tabla 4. Grados de recomendación SIGN.

Análisis estadístico

Una vez extraídos los resultados de cada estudio individual se agrupan y combinan estadísticamente mediante el metaanálisis. Para ello, recurrimos a la herramienta Excel para metaanálisis del *Erasmus Research Institute of Management* (30). Esta herramienta también permite obtener el estimador, el intervalo de confianza (IC), nivel de significación, así como el

peso de cada estudio para la obtención del resultado grupal. Para medir el efecto de la intervención sobre las variables usamos el riesgo relativo (RR) y el odds ratio (OR).

Existen unos aspectos estadísticos de suma importancia a tomar en cuenta siempre que se procede a realizar un metaanálisis. El más importante es el grado de heterogeneidad o la diferencia entre los diferentes estudios incluidos, y es el principal factor que determina la elección del modelo estadístico para la combinación de resultados. El modelo de efectos fijos (*Mantel-Haenszel*), basado en la variabilidad intra-estudio y en el tamaño de la muestra, se utiliza cuando la heterogeneidad es baja, aportando mayor validez interna y mayor potencia estadística y precisión de sus resultados; mientras que el modelo de efectos aleatorios (*DerSimonian-Laird*) es menos potente y al no ponderar el tamaño muestral puede dar excesiva importancia a estudios de pequeño tamaño.

Para determinarlo, se pueden usar diversos métodos. En nuestro caso, el estadístico utilizado fue la prueba Q de Cochran, cuya distribución es χ^2 con k-1 grados de libertad (donde k es el número de estudios incluidos). Para considerar que existe heterogeneidad, tomamos como valor de referencia $Q_p < 0'1$.

El siguiente paso fue valorar el estadístico I^2 , cuyo objetivo es determinar qué porcentaje de variabilidad en los resultados se debe a la heterogeneidad que existe y no simplemente al azar. De esta forma, un valor de $I^2 > 75\%$ indica una alta heterogeneidad mientras que valores inferiores al 25% corresponden a un bajo nivel de heterogeneidad.

Selección de estudios

Búsqueda inicial

La primera búsqueda bibliográfica realizada en los buscadores especializados TripDataBase y Pubmed permitió encontrar 12 artículos en TripDataBase y 51 artículos en Pubmed. Mediante la ayuda de MeSH encontramos 6 artículos a partir de dos términos de búsqueda diferentes. La búsqueda realizada en CENTRAL permitió encontrar 15 resultados.

Después de descartar los artículos repetidos en los diferentes buscadores, de aplicar el filtro de tipo de estudio ensayo clínico aleatorizado y de descartar algunos estudios por los motivos especificados en el anexo en la página X, la búsqueda bibliográfica tan solo incluyó 1 ensayo clínico aleatorizado (CL Han, 2018) (**31**) y una revisión sistemática de la Cochrane que incluye 5 ensayos clínicos aleatorizados (Burns 2008, Mori 2018, Portman 2018, Tremoulet 2014 y Youn 2016) (**32-36**).

Búsqueda ampliada

La ampliación de los criterios de inclusión y la anulación del criterio temporal inicialmente utilizado permitió incluir 1 estudio más. Por otro lado, también revisamos la guía de práctica clínica de la AHA (**7**) que nos permitió incluir otro estudio más. Con la búsqueda mediante *Clinical Queries de Pubmed* con filtro amplio, encontramos 70 artículos. Después de revisar manualmente las publicaciones encontradas, incluimos dos estudios más.

La búsqueda ampliada incluyó 4 ensayos retrospectivos (Nagatomo 2018, MB Son 2011, A Dionne 2019, Jone PN 2018) (**37, 38, 39, 40**).

Los motivos que llevaron a la exclusión de los diferentes estudios mediante la revisión manual de los mismos se encuentran reflejados en el anexo.

El diagrama de la búsqueda se encuentra en la figura 2 en el anexo.

Síntesis y análisis de los estudios incluidos

Portman, 2018 (34)

Resumen

Ensayo clínico fase 3, multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego que busca probar si el Etanercept reduce tanto la resistencia a IgIV como la progresión de la enfermedad de las arterias coronarias. Los participantes, procedentes de 8 centros hospitalarios, eran niños entre 2 meses y 18 años diagnosticados de EK en los que se había iniciado el tratamiento con IgIV el día diez de fiebre o el día 12 si la PCR era mayor de 3.

Un total de 205 pacientes fueron asignados aleatoriamente a cada grupo de tratamiento, asignando 103 al grupo experimental y 102 al grupo control. El grupo experimental recibió una dosis de 0,8 mg/kg de Etanercept subcutáneo inmediatamente después de la infusión de IgIV y 2 dosis semanales más. El grupo control, por su parte, recibió el mismo volumen de placebo después de la infusión de IgIV y 2 dosis semanales más.

La variable principal evaluada fue la proporción de pacientes que presentaron resistencia a IgIV. Los cambios en las arterias coronarias, la resolución de los parámetros inflamatorios y los valores de PCR y hemoglobina fueron evaluados como variables secundarias. El seguimiento de los pacientes se realizó durante 6 semanas y fueron monitorizados mediante la temperatura corporal, la realización de ecocardiogramas a las 12 horas del tratamiento y en las semanas 2 y 5-6, estudios de laboratorio y el registro de eventos adversos.

Los resultados mostraron una tasa de resistencia a IgIV inferior en el grupo Etanercept (13/100, 13%) que en el grupo placebo (22/101, 22%), aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Sin embargo, esta diferencia sí que fue significativa ($p = 0'032$) en los niños mayores de 1 año (OR: 0'40; IC del 95%; 0'17-0'94) y en los afroamericanos ($p = 0'046$) (OR: 0'07; IC del 95%; 0'01-0'83). En los dos grupos los participantes con dilatación basal de las arterias coronarias mostraron tasas de dilatación más altas. Se revelaron tasas de dispersión y rango de cambio de la puntuación Z mayores en el grupo placebo que en el grupo Etanercept, sin ser estas estadísticamente significativas. Sin embargo, el análisis evolutivo de cada paciente mostró que el grupo Etanercept experimentó mayores reducciones estadísticamente significativas en las puntuaciones Z a lo largo del tiempo. En cuanto a los niveles de PCR y hemoglobina y el perfil de seguridad no hubo diferencias significativas entre los dos grupos.

Los resultados de este ensayo clínico no revelan una disminución significativa de la resistencia a IgIV en la población general, pero sí en los niños mayores de un año y en los afroamericanos. En cuanto a las anomalías de las arterias coronarias se muestra una disminución en la dilatación coronaria con Etanercept, especialmente en aquellos pacientes con anomalía basal. En conclusión, este estudio revela un perfil riesgo - beneficio razonable para el uso de Etanercept concomitante a la primera infusión de IgIV en niños con EK.

Análisis

Se trata de un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado y doble ciego con muy bajo riesgo de sesgos clasificado como 1++ según la SIGN.

La aleatorización se realizó mediante una asignación 1:1 en bloques de 4 pacientes manteniendo siempre el cegado y las características basales de los participantes no presentaban diferencias significativas entre los dos grupos. Por lo tanto, el riesgo de sesgo de selección es bajo.

El riesgo de sesgos de realización y detección también es bajo ya que todo el personal sanitario e investigadores estuvieron cegados y una única unidad de investigación, independiente a los investigadores, monitorizó los diferentes parámetros. Además, las imágenes ecocardiográficas fueron evaluadas por un solo comité, cuyos miembros no conocían la asignación del tratamiento.

Después de la aleatorización, cuatro pacientes se retiraron del estudio antes de recibir cualquier medicación. Para reducir el riesgo de sesgo de atrición, se usó un análisis por intención de tratar modificado, en el que los cuatro pacientes que se retiraron del estudio antes de completar una segunda dosis del tratamiento sí que fueron incluidos en el análisis estadístico. No se produjeron otras pérdidas durante el seguimiento. Un paciente fue asignado al grupo experimental, pero por error recibió placebo. Este paciente se incluyó en el grupo Etanercept, pero para la evaluación de efectos adversos se incluyó en el grupo control.

Todos los resultados de los objetivos presentados al inicio del estudio fueron expuestos, presentando así un bajo riesgo de sesgo de notificación. El análisis por subgrupos debe ser considerado como exploratorio y son necesarios futuros ensayos clínicos estratificados para validar los resultados encontrados en el presente estudio y su amplia aplicación clínica.

Tremoulet, 2014. (35)

Resumen

Ensayo clínico fase 3, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que busca evaluar la adición de Infliximab a la terapia estándar inicial de la EK. Los participantes, procedentes de dos centros hospitalarios de Estados Unidos, eran niños entre 4 semanas y 17 años que cumplían los criterios de la AHA para la EK.

Un total de 196 participantes fueron incluidos y asignados aleatoriamente a dos grupos de tratamiento, asignando 98 al grupo experimental y 98 al grupo control. El grupo experimental recibió una infusión de Infliximab de 5 mg/kg durante 2 horas e inmediatamente después la infusión de IgIV. El grupo control, por su parte, recibió una solución salina de 5 ml/kg e inmediatamente después la infusión de IgIV.

La variable principal evaluada fue la proporción de pacientes que presentaron resistencia al tratamiento, definida como una temperatura de 38°C o más entre las 36 horas y los 7 días después de completar la infusión de IgIV. Las variables secundarias evaluadas fueron los cambios en las arterias coronarias y en diversos parámetros analíticos y el número de días con fiebre; la duración de la estancia hospitalaria y las reacciones adversas. Los pacientes fueron monitorizados mediante la toma de la temperatura corporal, datos de laboratorio y la realización de ecocardiogramas durante el ingreso y a las semanas 2 y 5, que se informaron según las dimensiones de las arterias coronarias como puntuaciones Z y clasificándolas en arterias coronarias normales, dilatadas o aneurismáticas.

Los resultados mostraron que la resistencia al tratamiento fue similar en el grupo experimental (11/98, 11'3%) y en el grupo control (11/97, 11'2%), aunque esta semejanza no fue estadísticamente significativa. La mediana de días de fiebre en el grupo Infliximab fue de 1 (0-4), en comparación con 2 (4-6) en el grupo placebo ($p < 0'0001$). En cuanto a la aparición de efectos adversos esta no difirió significativamente entre el grupo Infliximab (56%) y el grupo placebo (67%). En cuanto a los cambios en la puntuación Z, en general Infliximab mostró mayores reducciones medias de las anomalías de las arterias coronarias, pero sin ser estas estadísticamente significativas. En general, la reducción de los parámetros inflamatorios fue significativamente mayor ($p = 0'0003$ para la PCR y $p = 0'024$ para el recuento absoluto de neutrófilos) en el grupo Infliximab que en el grupo placebo en las primeras 24 horas, pero similar en la semana 2.

En conclusión, este estudio no revela una disminución significativa en la resistencia a IgIV con la adición de Infliximab al tratamiento primario, sin embargo, la administración de este sí parece lograr una mayor reducción en la puntuación Z de las arterias coronarias, una reducción de los días de fiebre y de los marcadores de inflamación.

Análisis

Este estudio cuenta con un nivel de evidencia científica 1++ según la escala SIGN al tratarse de un ensayo clínico de fase 3 con muy bajo riesgo de sesgos.

Los participantes fueron asignados de forma aleatoria a uno de los dos grupos mediante un diseño de bloques permutados de 2 o 4 pacientes, a razón de 1:1 y estratificados por edad, sexo y centro, disminuyendo así el riesgo de sesgo de selección. Para disminuir el riesgo de sesgo de realización y detección, todos los miembros sanitarios estuvieron cegados a la asignación, incluidos los ecocardiografistas, así como los propios familiares y los pacientes.

Las pérdidas fueron similares entre ambos grupos: 4/98 (4'1%) en el grupo intervención y 5/98 (5'1%) en el grupo de control. No se especifica el motivo de las pérdidas, pero al usar un análisis por intención de tratar modificado, en el que se incluyó a todos los participantes aleatorizados que recibieron al menos una dosis del tratamiento, el riesgo de sesgo de atrición es bajo. Además, existe un bajo riesgo de sesgo de notificación, ya que se informaron todos los resultados que se planificaron en el protocolo.

Aunque las características basales entre los grupos fueron similares, la incidencia de resistencia al tratamiento en el grupo placebo fue del 11% que, comparada con bases de datos antiguas (20%) resultó ser inferior, pudiendo este hecho haber reducido la potencia del estudio.

La farmacéutica Janssen Biotech, proveedora de Infliximab, revisó el artículo y propuso cambios, pero la decisión final acerca del contenido fue tomada por los autores del ensayo. No se especifican qué cambios se realizaron, pero no tuvieron ningún papel en el diseño del estudio ni en la recogida de los datos y análisis.

Resumen

Ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, cruzado y multicéntrico que busca probar la seguridad, tolerabilidad y farmacocinética del Infliximab en sujetos con EK resistente a IgIV. Los participantes, procedentes de 6 centros hospitalarios fueron niños y niñas diagnosticados de EK y tratados con IgIV antes del día 14 de fiebre que presentaban fiebre persistente 40 horas a 7 días después de completar la infusión inicial de IgIV.

Un total de 24 sujetos fueron asignados al azar a un grupo de tratamiento, asignando 12 participantes al grupo experimental y 12 al grupo control. El grupo experimental recibió 5 mg/kg de Infliximab y el grupo control, por su parte, recibió una segunda infusión de IgIV.

Las variables principales evaluadas fueron la seguridad, la tolerabilidad y la farmacocinética del Infliximab y las variables secundarias evaluadas fueron la duración de la fiebre y los cambios en los marcadores de inflamación y en las puntuaciones Z de las arterias coronarias. Los pacientes fueron monitorizados mediante la toma de la temperatura corporal, y aquellos en los que no se redujo la fiebre cruzaron para recibir el otro tratamiento en estudio. La farmacocinética del Infliximab se estudió mediante la concentración plasmática máxima, los anticuerpos séricos contra Infliximab y datos de laboratorio. Los ecocardiogramas se realizaron al inicio del estudio y entre 2 y 4 semanas después de la administración del fármaco y se informaron las dimensiones de las arterias coronarias clasificándolas en normales ($Z < 2.5$), dilatadas ($Z \geq 2.5$) o aneurismáticas ($Z \geq 4$ con dilatación focal del vaso ≥ 1.5 veces el segmento adyacente).

Los resultados mostraron que la disminución de la fiebre en las primeras 24 horas fue significativamente mayor ($p = 0.003$) en el grupo experimental (11/12, 91.67%) que en el grupo control (8/12, 66.67%). En cuanto a la farmacocinética no se observaron diferencias significativas y ningún sujeto experimentó reacciones infusionales. Respecto a las pruebas de laboratorio no se observaron diferencias significativas entre los dos grupos a las 24 horas, y en ningún momento para los niveles de PCR. En cuanto a las anomalías coronarias no se observaron diferencias significativas entre los dos grupos. En general, 11 sujetos (46%) tenían ecocardiogramas normales en todos los puntos temporales, 8 sujetos (33%) tenían al menos un segmento de arteria coronaria dilatado y 5 sujetos (21%) desarrollaron aneurismas. De estos 5 sujetos, 4 de ellos tenían anomalías coronarias ya documentadas en el momento de la inscripción al estudio.

En conclusión, este estudio revela que tanto Infliximab como una segunda infusión de IgIV son bien tolerados y seguros, pudiendo considerar al Infliximab como una alternativa potencial a las infusiones adicionales de IgIV en pacientes con EK resistente. Aun así, son necesarios más estudios para evaluar cuál es el tratamiento óptimo.

Análisis

Este estudio cuenta con un nivel de evidencia científica 1- según la escala SIGN al tratarse de un ensayo clínico aleatorizado con alto riesgo de sesgos.

Como puntos fuertes debemos destacar que los participantes fueron asignados a cada brazo de tratamiento con razón 1:1 en bloques permutados estratificados por edad (menores de 1 año y mayores de 1 año), disminuyendo así los sesgos de selección y de confusión. Las características basales de los participantes no presentaban diferencias significativas entre ambos grupos, excepto para las concentraciones séricas de TNF-RI que sí fueron más elevadas en el grupo Infliximab, pudiendo haber sobreestimado así el efecto del fármaco.

Por otra parte, este estudio presenta importantes puntos débiles. El estudio tan solo incluyó a 24 pacientes, 15 de los cuales provenían del mismo centro. Tanto la familia como los investigadores conocían la asignación del tratamiento, incurriendo así en un sesgo de realización. Además, cada centro interpretó sus propios resultados ecocardiográficos, generando un alto riesgo de sesgo de detección.

El diseño cruzado puede influir en la respuesta al tratamiento y en las variables evaluadas debido a un efecto residual o de arrastre. Aun así, los participantes que recibieron el tratamiento cruzado fueron analizados de forma separada. Se produjo únicamente una pérdida en el grupo control y ninguna en el grupo experimental. El protocolo completo del estudio no se encuentra disponible, por lo que consideramos que el riesgo de sesgo de atrición es indeterminado. Todos los resultados de los objetivos presentados al inicio del estudio fueron expuestos, presentando un bajo riesgo de sesgo de notificación.

Youn, 2016 (36)

Resumen

Ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo que busca probar el Infliximab como primer retratamiento en pacientes con EK resistente. Los participantes eran niños coreanos entre 3 meses y 13 años con EK que no respondieron a la primera infusión de IgIV.

Un total de 43 participantes fueron asignados al azar a un grupo de tratamiento, asignando 11 pacientes al grupo experimental y 32 al grupo control. El grupo experimental recibió una dosis de 5 mg/kg de Infliximab y el grupo control, por su parte, recibió una segunda infusión de IgIV. Cuando, a pesar del tratamiento recibido, permanecían febriles, recibieron tratamiento cruzado o metilprednisolona intravenosa en pulsos durante 3 días.

Las variables evaluadas fueron la necesidad de tratamiento adicional, la duración de la fiebre, los días de hospitalización y la incidencia de anormalidades en las arterias coronarias y de efectos adversos. Los pacientes fueron monitorizados mediante diversos parámetros de laboratorio y la realización de ecocardiogramas hasta 8 semanas después del tratamiento.

Los resultados mostraron que la resistencia al tratamiento fue significativamente menor ($p = 0'093$) en el grupo Infliximab (1/11 pacientes, 9'1%) que en el grupo IgIV (11/32 pacientes, 34'4%), así como la mediana de duración de la fiebre ($p = 0'044$), con una duración de 6 horas (1-30) en el grupo Infliximab y una duración de 17 horas (1-154) en el grupo IgIV. La disminución de la fiebre también fue significativamente mayor en el grupo experimental (9/11 - 81'3%) que en el grupo control (18/32 - 56'3%) ($p = 0'098$). La mediana de días de hospitalización fue significativamente menor en el grupo Infliximab, con una mediana de 8 días (6-12), que en el grupo IgIV, con una mediana de 10 días (6-14) ($p = 0'046$). Respecto a las anomalías coronarias, se desarrollaron aneurismas en 4 sujetos del grupo control (12'5%) y en 1 sujeto del grupo experimental (9'1%), pero esta diferencia no fue significativa. En cuanto a los valores de laboratorio y los efectos adversos estos no difirieron significativamente entre los grupos. En el grupo IgIV 5 sujetos (15'6%) experimentaron una reacción infusional frente a 1 sujeto (9'1%) en el grupo Infliximab.

Los resultados de este ensayo clínico no revelan una reducción significativa de las anomalías coronarias con el uso de Infliximab, pero sí de la necesidad de tratamiento adicional, de la estancia hospitalaria y de la duración de la fiebre. En conclusión, este estudio propone, con cautela, el uso de Infliximab como la primera opción de tratamiento de rescate en pacientes con EK resistente.

Análisis

Este estudio cuenta con un nivel de evidencia científica 1- según la escala SIGN al tratarse de un ensayo clínico aleatorizado con alto riesgo de sesgos.

En primer lugar, cabe destacar que en la publicación no aparece un resumen inicial detallado del ensayo. Las características basales entre los dos grupos de estudio fueron similares, sin embargo, no se incluyen los datos exactos. El estudio tan solo incluyó 43 pacientes y aunque la asignación de estos a cada grupo fue aleatoria, la distribución fue asimétrica. Tampoco se analizaron los datos según subgrupos o estratos preestablecidos. Debido a todas las razones anteriores, existe un riesgo alto de sesgo de selección.

Por otra parte, aunque los autores refieren una asignación aleatorizada, el método exacto no aparece descrito y tanto los pacientes, sus padres, como los médicos evaluadores e investigadores no fueron cegados para la asignación del tratamiento. Esto genera que exista un alto riesgo de sesgo de realización y detección. Además, el diseño cruzado, en el que los pacientes que no respondían a uno de los tratamientos recibían el otro fármaco en estudio, hace que los resultados no puedan atribuirse de forma clara a un determinado medicamento debido a un posible efecto residual o de arrastre. También existe un riesgo de sesgo de atrición indeterminado, ya que no se especifica el tipo de análisis usado y los autores no refieren si hubo o no pérdidas post aleatorización.

Como punto fuerte encontramos que todos los resultados de los objetivos presentados al inicio del estudio fueron expuestos, presentando un bajo riesgo de sesgo de notificación.

Mori, 2018 (33)

Resumen

Ensayo clínico fase 3 aleatorizado, de grupos paralelos y multicéntrico que busca comparar la eficacia y seguridad del Infliximab con una segunda infusión de IgIV como tratamiento de rescate en la EK refractaria. Los pacientes, procedentes de diez instituciones médicas de Japón, eran niños de 1 a 10 años diagnosticados de EK refractaria.

Un total de 31 sujetos fueron asignados al azar a un grupo de tratamiento, asignando 16 al grupo experimental y 15 al grupo control. El grupo experimental recibió 5 mg/kg de Infliximab durante 2 horas y el grupo control, por su parte, recibió una infusión de IgIV.

La variable principal evaluada fue la disminución de la fiebre dentro de las primeras 48 horas posteriores a la infusión del fármaco del estudio. Las variables secundarias evaluadas fueron la duración de la fiebre, la incidencia de anomalías en las arterias coronarias y la presencia o no de síntomas clínicos graves durante la enfermedad. El seguimiento de los pacientes se realizó durante 56 días y fueron monitorizados mediante la toma de la temperatura corporal, la realización de ecocardiogramas hasta el día 56, las concentraciones séricas de Infliximab y el registro de reacciones adversas.

Los resultados mostraron que la tasa de defervescencia de la fiebre durante las primeras 48 horas fue significativamente mayor ($p = 0'023$) en el grupo experimental (12/16, 76'7%) que en el grupo control (5/15, 37%), además esta disminución fue alcanzada más precozmente con Infliximab ($p = 0'0072$). En cuanto a las arterias coronarias, se encontraron lesiones hasta el día 21 en 1 paciente que recibió Infliximab (6'3%) y en 3 pacientes que recibieron IgIV (20%), ningún paciente tuvo una nueva lesión después del día 21. Las puntuaciones Z no fueron significativamente diferentes entre los grupos hasta el día 56. Respecto a la aparición de efectos adversos (EA) y reacciones adversas medicamentosas (RAM), aparecieron EA en 15 sujetos del grupo Infliximab (93'8%) y en 15 del grupo IgIV (100%); y RAM en 11 pacientes del grupo Infliximab (68'8%) y 10 del grupo IgIV (66'7%). No aparecieron EA graves en ninguno de los dos grupos.

Los resultados de este ensayo clínico revelan que el Infliximab logra una mayor tasa de defervescencia de la fiebre en 48 horas en comparación con una segunda infusión de IgIV en pacientes con EK resistente. En cuanto a la prevención de las lesiones coronarias se necesita un ensayo clínico aleatorizado más grande para concluir si la terapia anti TNF- α puede ser más efectiva que una segunda infusión de IgIV.

Análisis

Este estudio cuenta con un nivel de evidencia científica 1- según la escala SIGN al tratarse de un ensayo clínico aleatorizado con alto riesgo de sesgos.

Los pacientes fueron aleatorizados y distribuidos entre ambos grupos de forma central mediante un método de asignación dinámica y razón 1:1 según sexo y edad. Las características basales, demográficas y clínicas fueron similares, pero no se dispone del nivel de significación. Consideramos, de esta manera, que el sesgo de selección es bajo.

Debido a diferencias en la forma de administración de los fármacos, tanto los pacientes, su familia como los evaluadores e investigadores conocían la asignación al tratamiento con el consiguiente aumento del riesgo de sesgo de realización y de detección.

Un 45% del total de participantes no completaron el estudio debido a la aparición de resistencia o de lesiones coronarias, y estas pérdidas fueron más importantes en el grupo control, generando un desequilibrio importante entre los dos brazos de tratamiento. Sin embargo, se usó un análisis por intención de tratar y de esta manera consideramos un riesgo moderado de sesgo de atrición. Todos los resultados de los objetivos presentados al inicio del estudio fueron expuestos, presentando así un bajo riesgo de sesgo de notificación.

Cabe destacar también el reducido número de participantes y el período de seguimiento relativamente corto. Finalmente, todos los pacientes incluidos presentaban EK típica con presentaciones clínicas uniformes además de no incluir pacientes con EK atípica, lo que cuestiona la validez externa de este ensayo.

Chung-Ling Han, 2018 (31)

Resumen

Ensayo clínico aleatorizado que busca comparar los efectos terapéuticos de la IgIV única frente a una combinación de IgIV e Infliximab en niños con EK. Los participantes, procedentes de un centro de Baoji, eran niños entre 6 meses y 5 años diagnosticados de EK.

Un total de 154 sujetos fueron asignados al azar a un grupo de tratamiento, asignando 77 al grupo experimental y 77 al grupo control. El grupo experimental recibió una infusión de 1 g/kg de IgIV y 5 mg/kg de Infliximab y el grupo control, por su parte, recibió una única infusión de 1 g/kg de IgIV seguida de pulsos de infusión lenta durante 10-11 horas. Aquellos pacientes a los que se les detectó resistencia o refractariedad al tratamiento fueron excluidos del estudio para recibir un tratamiento más complejo.

Las variables clínicas evaluadas fueron la duración de la fiebre y de la estancia hospitalaria, la tasa de incidencia de dilatación de las arterias coronaria y aparición de aneurismas y diversos parámetros de laboratorio. Los pacientes fueron monitorizados mediante la toma de la temperatura corporal y otros indicadores de laboratorio durante los 4 primeros días después de la infusión del fármaco del estudio.

Los resultados mostraron que la aparición de refractariedad al tratamiento fue significativamente menor ($p < 0'001$) en el grupo experimental (4/77, 5'2%) que en el grupo

control (14/77, 18'2%). En general, en el grupo de tratamiento combinado se obtuvieron mejores resultados con menor duración de la fiebre (IgIV + Infliximab 4 días - IgIV 6 días, medianas) y estancia hospitalaria (IgIV + Infliximab 7'5 días - IgIV 9'375 días, medianas), así como menor incidencia de dilataciones coronarias: grupo IgIV + Infliximab 3/77 (4%) vs grupo IgIV 4/77 (5%). Sin embargo, no hubo diferencias significativas en cuanto a la aparición de aneurismas de las arterias coronarias entre los dos grupos. En cuanto a los parámetros de laboratorio y la temperatura corporal, estos disminuyeron de manera más rápida en el grupo experimental que en el grupo control, lo que sugiere un mayor efecto antiinflamatorio de la terapia combinada con Infliximab.

Los resultados de este ensayo clínico revelan que la introducción temprana de Infliximab junto con IgIV en niños con EK tiene mejores resultados clínicos y reduce notablemente la incidencia de complicaciones coronarias en comparación con la terapia tradicional. En conclusión, este ensayo clínico propone la asociación de Infliximab a la primera infusión de IgIV como alternativa al tratamiento tradicional en niños con EK.

Análisis

Este estudio cuenta con un nivel de evidencia científica 1- según la escala SIGN al tratarse de un ensayo clínico aleatorizado con alto riesgo de sesgos e importantes limitaciones y puntos débiles.

En primer lugar, los autores no indican cómo se calculó el tamaño muestral, y los criterios de inclusión y exclusión para el reclutamiento de los participantes no se explican detalladamente. A pesar de que los autores refieren la aleatorización de la asignación de los participantes a cada brazo de tratamiento, no se especifica el método empleado, y aunque las características demográficas basales entre ambos brazos de tratamiento fueron similares y no mostraron diferencias significativas entre grupos, no se especifica el nivel de significación. De esta manera, consideramos un riesgo de sesgo de selección indeterminado.

Los autores no especifican si los propios pacientes, su familia y los investigadores fueron cegados acerca del tratamiento asignado, por lo que consideramos que existe un riesgo de sesgo de detección y de realización indeterminados. En cuanto a las pérdidas, un total de 18 participantes fueron excluidos por presentar resistencia al tratamiento administrado durante el ensayo. Aun habiendo este elevado número de pérdidas los autores no especifican si el análisis estadístico se realizó por protocolo o por intención de tratar, de manera que consideramos un alto riesgo de sesgo de atrición o desgaste.

Hay una clara falta de información acerca del método mediante el cual se obtuvieron los resultados, incurriendo en un riesgo indeterminado de sesgo de detección. Aun así, todos los resultados de los objetivos presentados al inicio del estudio fueron expuestos, presentando un bajo riesgo de sesgo de notificación.

Resumen

Ensayo retrospectivo que busca comparar pacientes con EK con lesiones en las arterias coronarias en la presentación inicial tratados con terapia estándar con aquellos tratados con terapia estándar e Infliximab. Los participantes fueron niños estadounidenses diagnosticados de EK entre enero de 2009 y julio de 2016 que presentaban lesiones en las arterias coronarias objetivadas por ecocardiograma en el momento del diagnóstico.

Un total de 69 niños fueron incluidos en el estudio. Se revisaron retrospectivamente sus registros médicos utilizando un formulario estandarizado para recopilar datos demográficos, información clínica, hallazgos ecocardiográficos y resultados de laboratorio. De los 69 pacientes incluidos 34 de ellos habían sido tratados con una infusión de 2 g/kg de IgIV y 35 con IgIV más Infliximab. Excepto por el hecho de que los controles tenían más probabilidades de haber sido diagnosticados antes de 2014, no hubo diferencias entre los dos grupos.

Las variables evaluadas fueron la resistencia a IgIV, definida como el recrudecimiento de la fiebre entre las 36 horas y 7 días posteriores a la infusión de IgIV, la duración de la estancia hospitalaria y la evolución de las anomalías en las arterias coronarias.

Los resultados mostraron una resistencia significativamente mayor ($p = 0'003$) en el grupo control (15/34, 44%) que en el grupo intervención (4/35, 11%). En cuanto a la estancia hospitalaria esta fue más corta en el grupo intervención que en el grupo control, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa. No hubo diferencias significativas entre los dos grupos para los costes hospitalarios, los valores de PCR 24 horas después del tratamiento ni para las puntuaciones Z de las arterias coronarias a las 2 y 6 semanas del tratamiento. Se observaron más eventos adversos en el grupo control (6/34) que en el grupo intervención (1/35), pero la diferencia entre grupos tampoco fue estadísticamente significativa.

Los resultados de este ensayo clínico sugieren que el uso de IgIV junto con Infliximab como terapia inicial en pacientes con EK y lesiones en las arterias coronarias desde el momento del diagnóstico reduce la necesidad de terapia adicional, pero sin demostrar diferencias significativas en la evolución de las lesiones coronarias. En conclusión, este estudio apoya el uso de Infliximab como terapia adyuvante en pacientes con EK y lesiones coronarias en el diagnóstico, y brinda una alternativa a la corticoterapia.

Análisis

Este estudio cuenta con un nivel de evidencia científica de 2- según la escala SIGN. Se trata de un estudio que, al ser retrospectivo y de un solo centro, presenta varias limitaciones.

Todos los pacientes se incluyeron en función de unos criterios de inclusión bien definidos pero amplios. Excepto por el hecho de que los pacientes del grupo IgIV tenían más posibilidades de

haber sido diagnosticados antes de 2014, no hubo diferencias significativas en las características basales entre los dos grupos, pudiendo incurrir en un riesgo bajo de selección.

Los autores del estudio no detallan como fueron interpretados los ecocardiogramas y el resto de los resultados, de manera que consideramos un riesgo de detección indeterminado. Las fuentes y datos a partir de los cuales se extrajo la información fueron fuentes fiables y objetivas, pudiendo incurrir así en un riesgo bajo de información. Se revisaron retrospectivamente los datos de pacientes ingresados entre el año 2009 y 2016, pudiendo incurrir en un riesgo moderado de cronología.

No hay información disponible sobre posibles factores de confusión, siendo estos comunes en los estudios retrospectivos. La principal limitación del estudio es el hecho de que la mayoría de los pacientes tratados con IgIV sola se presentaron en los primeros años del estudio, por lo que podría haber alguna diferencia entre los dos grupos que ocurrió durante estos periodos de tiempo, pudiendo incurrir así en un riesgo alto de confusión.

Dionne, 2018 (39)

Resumen

Estudio clínico retrospectivo multicéntrico que evalúa si el tratamiento combinado de IgIV con Infliximab o corticoides mejora las lesiones coronarias ya presentes en el momento del diagnóstico en pacientes con EK. Los pacientes, procedentes de 3 centros hospitalarios, fueron niños diagnosticados entre 2008 y 2017 de EK con lesiones coronarias al diagnóstico.

Se incluyeron un total de 121 pacientes, los cuales fueron divididos en 3 grupos en función del tratamiento recibido: 30 pacientes (25%) recibieron corticoides más IgIV, 58 (48%) recibieron Infliximab más IgIV y 33 (27%) recibieron únicamente IgIV. 50 pacientes recibieron un tratamiento adicional debido a la resistencia al tratamiento inicial o debido a lesión coronaria. Se revisaron de forma retrospectiva los registros médicos para obtener las características demográficas, evolución clínica, valores analíticos y tratamientos recibidos en la fase aguda.

La variable primaria evaluada fueron los cambios en el Z score coronario durante el primer año de seguimiento. Como variables secundarias, se evaluó el empeoramiento en el Z score, la afectación bilateral coronaria, el tiempo de normalización del diámetro y la resistencia al tratamiento inicial, definida como la persistencia o empeoramiento de la fiebre a las 36 horas de finalizar la primera infusión de IgIV.

Los resultados mostraron que la intensificación del tratamiento con Infliximab se asocia a una menor progresión de las lesiones coronarias ($p=0'001$). Por otra parte, se vio que el uso de IgIV en monoterapia o asociadas a Infliximab (7/33, 21% y 8/58, 14% respectivamente) se asoció a un mayor requerimiento de terapia adicional en comparación con aquellos que recibieron corticoides (0/30, 0%). En contraposición, un mayor número de pacientes tratados con corticoides e IgIV o IgIV en monoterapia tuvieron que recibir terapia adicional por la

aparición de lesiones coronarias (17/30, 57% y 7/33, 21%) comparado con aquellos que recibieron Infliximab (11/58, 19%) ($p = 0'0001$). Para el resto de las variables secundarias, no hubo diferencias entre los dos grupos.

Los resultados sugieren que los pacientes que recibieron el tratamiento combinado con IgIV e Infliximab presentaron un menor incremento del tamaño coronario. Sin embargo, no hubo diferencias significativas en la tasa de regresión de lesiones coronarias ni en los valores máximos de Z score coronario. En conclusión, este estudio sugiere que el tratamiento adyuvante con Infliximab o corticoides, asociados a IgIV puede ser útil para frenar la progresión de las lesiones coronarias en los pacientes diagnosticados de EK.

Análisis

Este estudio cuenta con un nivel de evidencia científica de 2- según la escala SIGN. Se trata de un estudio retrospectivo multicéntrico con diversas limitaciones y un alto riesgo de sesgos.

Los pacientes provenían de 3 centros de una misma población, y fueron incluidos en función de unos criterios rigurosos y bien definidos, y las características basales de todos ellos fueron similares. Aun así, el tratamiento administrado se basó en las características de los pacientes y en la práctica clínica de cada centro, y el uso de terapias adyuvantes fue inconsistente entre los centros, pudiendo incurrir así en un riesgo moderado de selección.

Las fuentes y datos a partir de los cuales se extrajo la información fueron fuentes fiables y objetivas, ya que se revisaron las historias clínicas de todos los pacientes, de manera que consideramos un sesgo de información bajo. Además, los ecocardiogramas fueron interpretados en cada centro y no hubo una revisión centralizada de las mediciones de las arterias coronarias, pudiendo incurrir en un riesgo alto de detección. Además, al tratarse de un estudio retrospectivo el riesgo de sesgo de cronología y de seguimiento es importante.

En cuanto a los factores de confusión, no hay información disponible, siendo estos comunes en los estudios retrospectivos. Aun así, en el análisis estadístico se utilizaron regresiones logísticas que podrían ser útiles para controlarlos. Los autores del estudio refieren que, aunque pudieron explicar algunas de las variaciones en la práctica clínica entre los centros en un modelo multivariante, podría haber otros factores de confusión que no pudieron explicar, pudiendo incurrir así en un riesgo moderado de confusión. Además, las cohortes de tratamiento fueron relativamente pequeñas, hecho que limita la capacidad de realizar análisis por subgrupos y el poder estadístico del estudio.

Resumen

Estudio retrospectivo que evalúa si el tratamiento con Infliximab mejora la duración de la fiebre y las dimensiones de las lesiones coronarias en pacientes con EK resistente. Los participantes, procedentes de 2 centros estadounidenses, eran niños diagnosticados de EK entre el año 2000 y el año 2008 y resistentes al tratamiento inicial con IgIV.

Se incluyeron un total de 106 participantes, 86 de los cuales (81%) habían recibido tratamiento de rescate con una segunda perfusión de IgIV y 20 (19%) habían recibido Infliximab. Cabe destacar que todos los pacientes tratados con Infliximab provenían de un mismo centro. Se revisaron los datos de los pacientes retrospectivamente y las variables incluidas fueron la duración total de la fiebre y del ingreso hospitalario, el número de pacientes que habían necesitado tratamiento de rescate, los efectos adversos y las lesiones coronarias evaluadas por ecocardiografía a las 72 horas de tratamiento y a las 6 semanas, considerando aneurisma toda lesión con un Z-score ≥ 3 .

El análisis univariante mostró una disminución de la duración de la fiebre en el grupo Infliximab con 8 días de mediana en comparación con el grupo IgIV con 10 días de mediana ($p = 0'028$). El análisis multivariante mostró una reducción de 1'2 días de fiebre en el grupo Infliximab ($p = 0'03$). La duración del ingreso fue menor en el grupo Infliximab con 5'5 días de mediana comparado al grupo tratado con IgIV con 6 días de mediana ($p = 0'040$). En cuanto a los efectos adversos no hubo diferencias significativas entre los dos grupos.

En conclusión, Infliximab, administrado como primer tratamiento de rescate en los pacientes resistentes al tratamiento inicial con IgIV, se asoció a una menor duración de la fiebre y del ingreso hospitalario, pero no mejoró significativamente las lesiones coronarias.

Análisis

Este estudio cuenta con un nivel de evidencia científica de 2- según la escala SIGN. Se trata de un estudio que, al ser retrospectivo, cuenta con diversas limitaciones.

Los pacientes incluidos en el estudio provenían de dos centros de una misma población y se incluyeron en función de unos criterios bien definidos. Las características basales de los pacientes de ambos grupos eran similares, considerando así un riesgo moderado de sesgo de selección. Un hecho a destacar es que todos los pacientes del grupo Infliximab procedían de un mismo centro, por lo que no podemos excluir la posibilidad de que las diferencias encontradas sean debidas a diferencias entre la atención clínica de los dos centros.

No hubo una revisión centralizada de los ecocardiogramas. Sin embargo, ambos centros utilizaron los mismos criterios para medir las arterias coronarias y estandarizar las puntuaciones Z, y fueron interpretados por cardiólogos sin conocimiento del tratamiento del

paciente, de manera que consideramos un riesgo bajo de sesgo de detección. Las fuentes y datos a partir de los cuales se extrajo la información fueron fuentes fiables y objetivas, ya que se revisaron las historias clínicas de los pacientes, pudiendo incurrir en un riesgo bajo de sesgo de información. Se revisaron retrospectivamente los datos de pacientes ingresados entre el año 2009 y 2016, pudiendo incurrir en un riesgo moderado de cronología.

Otras limitaciones a destacar son que la menor duración del ingreso hospitalario en el grupo Infliximab podría atribuirse a la propia disminución de la duración de la fiebre o al menor tiempo de perfusión del Infliximab. Además, se excluyeron a los pacientes en los que el tratamiento de rescate se había administrado debido a la presencia de anomalías coronarias en lugar de por la persistencia o recrudescencia de la fiebre, de manera que los resultados de este estudio no permiten generalizar el uso de Infliximab o IgIV como tratamiento de rescate para pacientes que se mantiene afebriles, pero presenten progresión de las lesiones coronarias. Algunos pacientes del grupo IgIV recibieron Infliximab en tratamientos posteriores, hecho que pudiera haber reducido las diferencias encontradas entre los grupos de tratamiento. Todos estos hechos podrían incurrir en un riesgo alto de sesgo de confusión.

Nagatomo, 2018 (37)

Resumen

Estudio retrospectivo que busca evaluar si el tratamiento con Infliximab es eficaz para la regresión de las lesiones coronarias en pacientes diagnosticados de EK con lesiones coronarias 1 mes después del inicio de los síntomas.

Se incluyeron un total de 49 pacientes procedentes de 3 centros japoneses, de los cuales 27 fueron tratados con Infliximab y 22 no. El grupo Infliximab presentaba unos valores basales de PCR en fase aguda más elevados y el tamaño de las arterias coronarias en el ingreso no presentaba diferencias significativas entre ambos grupos.

Se investigó y comparó de forma retrospectiva los Z-score y la regresión de las lesiones coronarias a los 2, 4 y 6 años. Las lesiones coronarias se habían medido mediante ecocardiografía durante la fase aguda, 3 meses después del inicio de los síntomas y anualmente hasta la resolución de las lesiones.

Los resultados no mostraron diferencias significativas en el Z-score máximo de las lesiones coronarias. Para el análisis de los cambios coronarios a lo largo del tiempo se emplearon las curvas de Kaplan-Meier. Se evaluó la tasa de persistencia de lesiones coronarias acumulada a los 2, 4 y 6 años de seguimiento, obteniendo un 24%, 24% y 24% en el grupo Infliximab, mientras que en el grupo no tratado con Infliximab fue de 67%, 52% y 37%, respectivamente ($p=0'03$). Finalmente, el análisis univariante de la regresión logística indicó que la respuesta a Infliximab (Hazard Ratio 2'68, $p=0'008$) y la terapia con Infliximab (Hazard Ratio 2'16, p

=0'036) son factores asociados a la regresión de las lesiones coronarias. Ni la duración del seguimiento ni de la fiebre mostraron diferencias significativas entre ambos grupos.

En conclusión, este estudio sugiere que las tasas de regresión de las lesiones coronarias son significativamente mayores en los pacientes tratados con Infliximab, aunque el tiempo de resolución de las lesiones no presenta diferencias significativas.

Análisis

Este estudio cuenta con un nivel de evidencia científica de 2- según la escala SIGN. Se trata de un estudio que, al ser retrospectivo, cuenta con diversas limitaciones.

Los pacientes incluidos en el estudio provenían de 3 centros de una misma población y se incluyeron en función de unos criterios bien definidos. Los pacientes del grupo Infliximab mostraron unos niveles basales de PCR más altos y requirieron dosis totales de IgIV más altas, hecho que podría sugerir que la gravedad de la enfermedad en el momento del diagnóstico fue mayor en este grupo, pudiendo incurrir así en un riesgo alto de sesgo de selección.

Los autores del estudio no hacen referencia a las fuentes y datos a partir de los cuales se extrajo la información, de manera que desconocemos si estas fuentes eran fiables y objetivas. Respecto a los ecocardiogramas solo mencionan que estos fueron revisados según protocolos estandarizados, pero no si hubo una revisión centralizada. Consideramos un riesgo de sesgo de detección y de información indeterminados.

El seguimiento de los pacientes fue de una mediana de 4'4 años y no fue posible realizar una observación a largo plazo, considerando este hecho una limitación del estudio ya que varios informes de casos han descrito la recurrencia de las lesiones coronarias varios años después de la regresión, pudiendo incurrir así en un riesgo alto de sesgo de seguimiento. En cuanto al riesgo de sesgo de cronología consideramos un riesgo moderado, ya que se revisaron retrospectivamente los datos de los pacientes ingresados entre el año 2005 y el año 2016.

No hay información disponible sobre posibles factores de confusión, siendo estos comunes en los estudios retrospectivos. Aun así, en el análisis estadístico se utilizaron regresiones logísticas que podrían ser útiles para controlar posibles variables de confusión. De esta manera consideramos un riesgo bajo de sesgo de confusión.

Análisis agrupado de los estudios incluidos.

En general, los estudios revisados defienden que el uso de Infliximab o Etanercept, tanto como tratamiento inicial o de rescate en los pacientes resistentes al tratamiento inicial con IgIV, se asocia a una menor duración de la fiebre, del ingreso hospitalario y de la aparición de resistencia a IgIV. Aun así, en cuanto a la resistencia a IgIV, Tremoulet 2014 (35) concluye que no existe una disminución significativa con la adición de Infliximab al tratamiento inicial, a diferencia del resto de estudios revisados. Destacamos también que, en general, todos los

estudios revisados concluyen que Infliximab y Etanercept son fármacos seguros, bien tolerados y fáciles de administrar.

En cuanto a las lesiones coronarias existen divergencias importantes entre los diferentes estudios. Algunos defienden que Infliximab y Etanercept pueden ser útiles para frenar la progresión de las lesiones coronarias, mientras que otros defienden que no se observó una mejoría significativa en la evolución y/o regresión de éstas. Algunos de los estudios que describen una reducción significativa de las lesiones coronarias lo hacen bajo circunstancias concretas, por ejemplo, Tremoulet 2014 (35) concluye que la administración de Infliximab parece lograr una mayor reducción en la puntuación Z solo de la arteria coronaria descendente anterior izquierda y Portman 2018 (34) describe que Etanercept presenta beneficio en la dilatación coronaria en aquellos pacientes con dilatación de base.

Todos los estudios revisados remarcan la necesidad de la realización de más ensayos clínicos aleatorizados para evaluar qué tratamiento es óptimo para reducir la fiebre, los parámetros inflamatorios, la estancia hospitalaria, la resistencia a IgIV y la incidencia de dilataciones / aneurismas en pacientes con EK.

Hay que tener en cuenta que algunos de los estudios descritos son estudios de baja calidad con un elevado riesgo de sesgos. Es por esto por lo que es probable que la ausencia o presencia de diferencias significativas entre el uso de Infliximab y placebo o tratamiento convencional sea debida, en parte, a la falta de potencia estadística de algunos de los estudios incluidos.

Tras la revisión crítica de los estudios incluidos, con el objetivo de determinar la magnitud del efecto de la terapia con fármacos anti TNF – α , procedemos a la realización del análisis cuantitativo de los resultados de los estudios incluidos mediante un metaanálisis. La evidencia aportada por el metaanálisis se considera superior a la de los estudios incluidos individualmente.

Resultados principales del metaanálisis

Atendiendo a las variables con más importancia y utilidad clínica, consideramos oportuno realizar 3 metaanálisis. Cada metaanálisis fue dividido en 2 subanálisis, con el objetivo de comparar, de una forma más práctica y crítica los resultados observados entre ensayos clínicos aleatorizados con estudios observacionales. Los motivos que llevaron a excluir cada estudio de cada metaanálisis se encuentran especificados en el apartado correspondiente. Por otra parte, usamos un modelo de efectos fijos en todos los metaanálisis por la homogeneidad entre estudios, cuyos parámetros se encuentran especificados en la *tabla 5*.

Metaanálisis 1 (n = 808) Resistencia al tratamiento	Metaanálisis 2 (n = 529) Aneurismas coronarios	Metaanálisis 3 (n = 669) Efectos adversos
OR global= 0'43; IC95% (0'26-0'70)	RR global= 1'00; IC95% (0'47-2'11)	RR global = 0'9; IC95% (0'78-1'05)
Valor Z = - 4'10 p valor (2 colas) = 0'000	Valor Z = - 0'01 p valor (2 colas) = 0'996	Valor Z = - 1'68 p valor (2 colas) = 0'093
Modelo de efectos fijos Q= 9'70 (Q _p =0'206)	Modelo de efectos fijos Q= 3'26 (Q _p =0'515)	Modelo de efectos fijos Q= 3'60 (Q _p =0'731)
I ² = 27'86%	I ² = 0'00%	I ² = 0'00%

Tabla 5. Resultados principales de los metaanálisis.

En el primer metaanálisis agrupamos aquellos estudios que informaron de la resistencia al tratamiento en relación con el tratamiento utilizado, ya fuera como terapia inicial o como terapia de rescate. MB Son 2011 ([38](#)) y Nagatomo 2018 ([37](#)) evaluaron la duración total de la fiebre y no la incidencia de resistencia al tratamiento, por lo que no fueron incluidos. En el subgrupo de ensayos clínicos la OR fue de 0'46 con un IC al 95% del 0'25 a 0'85, siendo éste estadísticamente significativo. En el análisis combinado global, se obtiene un OR de 0'43, que al contar con un IC al 95% estrecho y que no contiene el valor nulo (0'26-0'70) junto a una $p < 0'05$, es estadísticamente significativo, demostrando ir a favor del tratamiento con anti TNF- α .

En el segundo metaanálisis agrupamos los resultados de los estudios que informaron de la incidencia de aneurismas en relación con el tratamiento utilizado. Los motivos que nos llevaron a excluir los diferentes estudios se exponen en la tabla 6. Por una parte, el RR en el subgrupo de ensayos clínicos fue de 0'99, englobado dentro de un IC al 95% de 0'24 a 4'08. El RR combinado global resultante es de 1'00 con un IC ancho que incluye el valor nulo (0'47-2'11) sumado a una $p > 0'05$ ($p = 0'996$), no consiguiendo demostrar de forma estadísticamente significativa cualquier tipo de efecto para esta variable.

Estudio	Motivo exclusión
Burns 2008 (32)	No evalúa la incidencia de aneurismas coronarios
Portman 2018 (34)	Información insuficiente
Nagatomo 2018 (37)	Estudia la regresión de los aneurismas en pacientes que los presentaban un mes después del inicio de los síntomas
PN Jone 2018 (40)	Estudia el cambio en la puntuación Z pero no del número de pacientes que desarrollaron aneurismas
Dionne 2019 (39)	Estudia la mejoría de las lesiones coronarias en los pacientes que ya las presentaban en el momento del diagnóstico

Tabla 6. Motivo de exclusión de los estudios en el metaanálisis de la incidencia de aneurismas.

Finalmente, consideramos relevante evaluar, en un tercer metaanálisis, el perfil de seguridad del tratamiento con Infliximab agrupando los estudios que informaron de los pacientes que desarrollaron efectos adversos. CL Han 2018 ([31](#)), Dionne 2018 ([39](#)) y Nagatomo 2018 ([37](#)) no estudiaron los efectos adversos y no fueron incluidos en el metaanálisis. En este último caso, el RR en el subgrupo de ensayos clínicos fue de 0'91 (IC al 95% 0'77-1'08), mientras que el RR

combinado global obtenido fue de 0,9, con un IC al 95% de 0,78-1,05 que, al incluir el 1 no podemos considerar significativo.

Para representar gráficamente los diferentes resultados acudimos a un diagrama de efecto o *forest plot* (figuras 3, 4 y 5). Cada estudio está representado por una fila en el que aparece una zona circular, cuya área es directamente proporcional a la muestra incluida en el estudio. Los extremos de la línea horizontal representan los valores límites de los IC correspondientes. De la misma forma, el análisis combinado global de todos los estudios incluidos se encuentra representado en la parte más inferior, pudiendo ser a favor de la intervención si se sitúa a la izquierda del valor nulo, o en contra si está a la derecha. Para considerar el efecto como significativo es imprescindible que el valor nulo no esté incluido dentro del IC global.

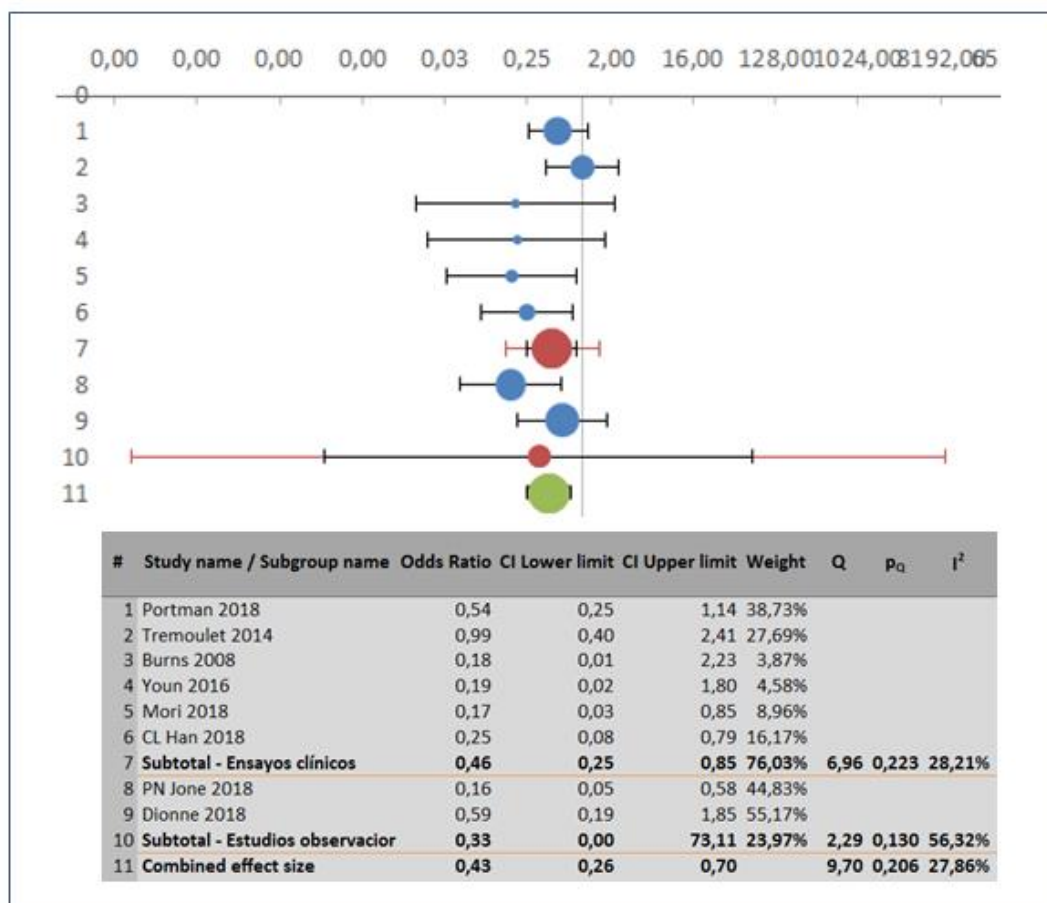


Figura 3. Forest Plot en escala logarítmica. Resistencia al tratamiento.

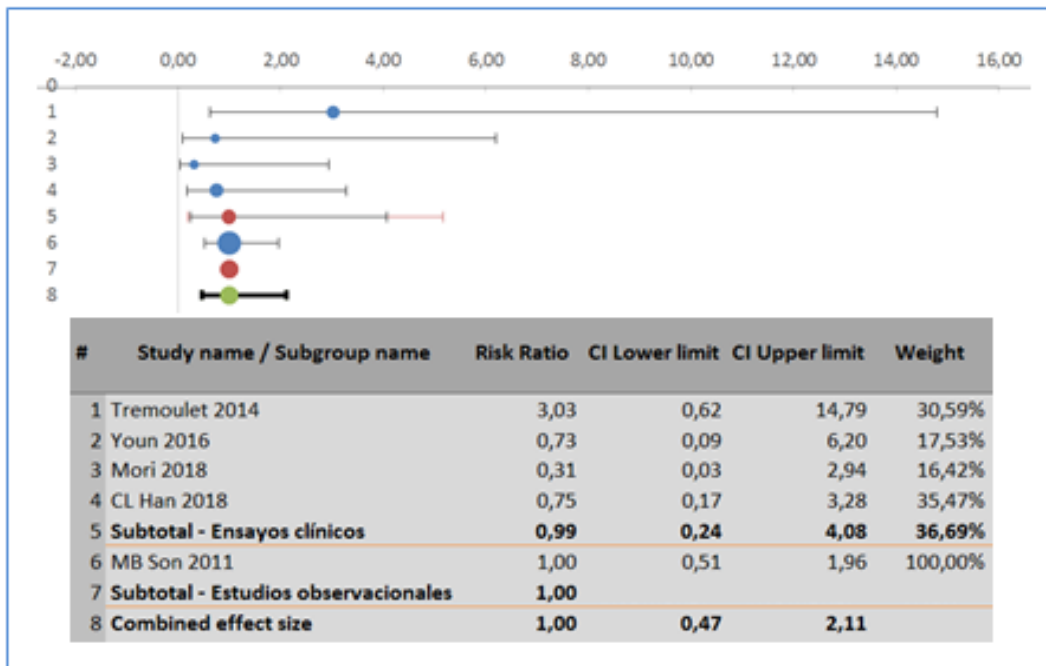


Figura 4. Forest Plot. Incidencia de aneurismas coronarios.

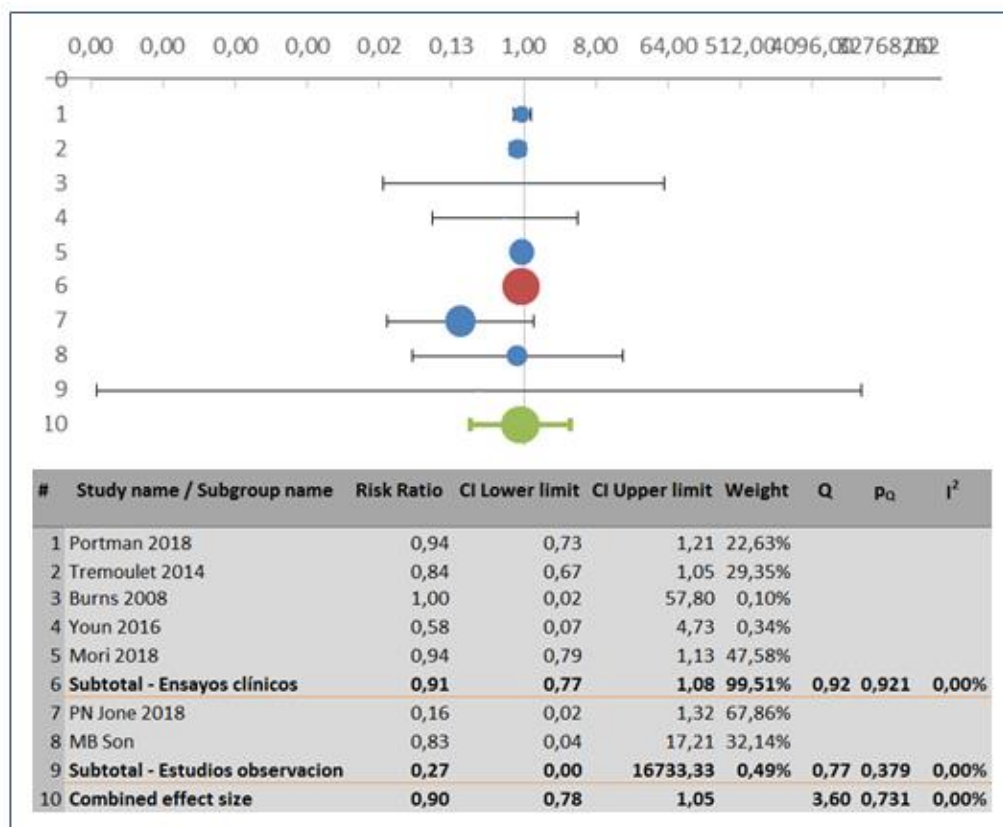


Figura 5. Forest Plot en escala logarítmica. Efectos adversos.

Nuestro estudio se dispone a favor del uso de Infliximab o Etanercept en lo referido a la aparición de resistencia al tratamiento. Debido al efecto medido con el metaanálisis y la presencia de significación estadística se acepta la hipótesis nula y, por tanto, se acepta que el uso de Infliximab o Etanercept disminuye la aparición de resistencia al tratamiento en niños con EK. Esto nos lleva a plantear el uso de Infliximab o Etanercept como tratamiento inicial en niños diagnosticados de EK.

Debido a que las secuelas coronarias son la causa más importante de morbimortalidad a largo plazo en los niños con EK y que por tanto la prevención de las lesiones coronarias es uno de los objetivos más importantes en el tratamiento, consideramos la aparición de aneurismas como la variable estudiada más relevante en nuestro estudio. En lo referido a la incidencia de aneurismas, nuestro estudio no logra probar la diferencia entre el uso de Infliximab o Etanercept y el tratamiento convencional, tanto como tratamiento inicial o como tratamiento de rescate, debido a la ausencia de significación estadística. Por tanto, ante la ausencia de demostración de diferencias significativas entre el uso de Infliximab o Etanercept y el tratamiento convencional en lo referido a la aparición de lesiones coronarias, no se rechaza la hipótesis nula y no se consigue demostrar de forma estadísticamente significativa cualquier tipo de efecto para esta variable.

En cuanto al perfil de seguridad de Infliximab, los resultados del metaanálisis no logran probar la diferencia entre el tratamiento estándar y el Infliximab debido a la ausencia de significación estadística. Por tanto, en ausencia de demostración de diferencias significativamente estadísticas entre los dos tratamientos en lo referido a la aparición de efectos adversos, no se rechaza la hipótesis nula inicialmente planteada de manera que por el momento no podemos rechazar la equivalencia en la aparición de efectos adversos con el uso de Infliximab o IgIV como tratamiento inicial o tratamiento de rescate en pacientes con EK. Aun así, la mayoría de los estudios incluidos remarcan la seguridad y buena tolerancia del Infliximab y del Etanercept.

Cabe remarcar que los tres metaanálisis contaban con un nivel alto de homogeneidad entre estudios, por lo que pudimos usar un modelo de efectos fijos para su combinación, consiguiendo así una mayor potencia estadística. Aun así, debido al reducido número de ensayos clínicos y estudios retrospectivos y al escaso poder estadístico de la mayoría de éstos, los resultados de nuestro estudio deben interpretarse con precaución y remarcamos la necesidad de realizar más ensayos clínicos de alta calidad estadística para determinar los beneficios de los anti TNF- α en los niños con EK.

Los resultados de nuestro estudio son similares y comparables con la literatura publicada sobre el tema, que remarca la necesidad de la realización de más ensayos clínicos aleatorizados ante la dificultad de concluir la superioridad de los anti TNF- α . En general, los

estudios anteriormente publicados, ante el hecho de que Infliximab y Etanercept son fármacos seguros, bien tolerados y fáciles de administrar, defienden el uso de éstos en niños con EK.

Incluimos la valoración PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyse*) en las páginas 55 y 56, en el anexo.

Para la realización de este trabajo contamos con el apoyo del Dr. Joaquín Escribano Subías y no contamos con ninguna fuente de financiación. No hubo conflictos de interés.

Limitaciones

La elaboración de este trabajo no está exenta de limitaciones y debilidades. Debido al reducido número de ensayos clínicos sobre la materia tuvimos que añadir estudios observacionales, hecho que constituye la principal limitación de nuestro trabajo. Para evitar comprometer la validez de los resultados del metaanálisis realizamos un análisis por subgrupos, diferenciando los resultados de los ensayos clínicos de los de los estudios observacionales.

Por otra parte, algunos de los estudios incluidos no incluían pacientes con EK atípica, en la que la presencia de lesiones coronarias es importante al tratarse de un criterio diagnóstico en este tipo de pacientes. Este hecho podría haber influido en los resultados de los metaanálisis, sobreestimando así el efecto global. Otro punto débil de nuestro estudio deriva del análisis combinado de estudios que incluían pacientes en tratamiento inicial y pacientes en tratamiento de rescate. Por esta razón, los resultados de nuestro estudio se refieren a ambas situaciones y no es posible detallar a cuál de ellas.

Un número importante de los estudios incluidos presentaban un riesgo de sesgos alto o indeterminado, por lo que la interpretación de los resultados de este metaanálisis debe hacerse con precaución y serían necesarios más ensayos clínicos aleatorizados. Ante estas limitaciones consideramos que la evidencia disponible en este estudio sobre la efectividad de los anti TNF- α para los niños con EK no es suficientemente sólida para permitir unas conclusiones definitivas.

CONCLUSIONES

En nuestro metaanálisis, los fármacos anti TNF- α han demostrado de forma significativa disminuir el riesgo de refractariedad al tratamiento en la EK con un OR = 0'43 (IC95% 0'26-0'70). Para ello, nos apoyamos en 6 ensayos clínicos aleatorizados (CL Han 2018, Burns 2008, Mori 2018, Portman 2018, Tremoulet 2014 y Youn 2016) (**31-36**) y en 2 estudios observacionales retrospectivos (Dionne 2018 y PN Jone 2018) (**39,40**). Además, son fármacos seguros con bajo grado de efectos adversos (RR global = 0'9; IC95% 0'78-1'05). De esta forma, consideramos que constituyen una alternativa más que razonable en el momento de decidir cuál es el mejor tratamiento en este tipo de pacientes.

Sin embargo, los fármacos anti TNF- α no se han mostrado eficaces para disminuir el número de aneurismas coronarios (RR global= 1'00; IC95% 0'47-2'11), posiblemente debido al bajo número de ensayos clínicos disponibles. Al tratarse de la complicación más importante de la EK, es imprescindible investigar en este sentido.

Con la realización de este trabajo y los resultados obtenidos no pretendemos ofrecer una solución clara e inmediata a la discusión planteada, sino poner de manifiesto una clara falta de consenso en el manejo de los pacientes afectados de EK resistente al tratamiento inicial o con previsión de resistencia, y la necesidad de más estudios de alta evidencia científica que impliquen el bloqueo del TNF- α como diana terapéutica en la EK.

EVIDENCIA	NIVEL DE EVIDENCIA
Los fármacos anti TNF- α disminuyen el riesgo de refractariedad al tratamiento en la EK.	1-

RECOMENDACIÓN	GRADO DE RECOMENDACIÓN
Se recomienda el uso de anti TNF- α en niños con EK al disminuir la refractariedad al tratamiento inicial, además de presentar pocos efectos adversos.	B

Terminología empleada en la búsqueda

“Mucocutaneous Lymph Node Syndrome / drug therapy AND infliximab”: “mucocutaneous lymph node syndrome/drug therapy”[MeSH Terms] AND (“infliximab”[MeSH Terms] OR “infliximab”[All Fields] OR “infliximab s”[All Fields])”

“Kawasaki disease AND Infliximab” y “Kawasaki disease AND TNF blockers”: “mucocutaneous lymph node syndrome”[MeSH Terms] OR (“mucocutaneous”[All Fields] AND “lymph”[All Fields] AND “node”[All Fields] AND “syndrome”[All Fields]) OR “mucocutaneous lymph node syndrome”[All Fields] OR (“kawasaki”[All Fields] AND “disease”[All Fields]) OR “kawasaki disease”[All Fields] AND (“infliximab”[MeSH Terms] OR “infliximab”[All Fields] OR “infliximab s”[All Fields]) y “mucocutaneous lymph node syndrome”[MeSH Terms] OR (“mucocutaneous”[All Fields] AND “lymph”[All Fields] AND “node”[All Fields] AND “syndrome”[All Fields]) OR “mucocutaneous lymph node syndrome”[All Fields] OR (“kawasaki”[All Fields] AND “disease”[All Fields]) OR “kawasaki disease”[All Fields] AND (“tumor necrosis factor inhibitors”[Pharmacological Action] OR “tumor necrosis factor inhibitors”[MeSH Terms] OR (“tumor”[All Fields] AND “necrosis”[All Fields] AND “factor”[All Fields] AND “inhibitors”[All Fields]) OR “tumor necrosis factor inhibitors”[All Fields] OR (“tnf”[All Fields] AND “blockers”[All Fields]) OR “tnf blockers”[All Fields])”

(TNF blockers kawasaki) AND (Therapy/Broad[filter]: “tumor necrosis factor inhibitors”[Pharmacological Action] OR “tumor necrosis factor inhibitors”[MeSH Terms] OR (“tumor”[All Fields] AND “necrosis”[All Fields] AND “factor”[All Fields] AND “inhibitors”[All Fields]) OR “tumor necrosis factor inhibitors”[All Fields] OR (“tnf”[All Fields] AND “blockers”[All Fields]) OR “tnf blockers”[All Fields] AND (“kawasaki”[All Fields] OR “kawasaki s”[All Fields]) AND (“clinical”[Title/Abstract] AND “trial”[Title/Abstract]) OR “clinical trials as topic”[MeSH Terms] OR “clinical trial”[Publication Type] OR “random*”[Title/Abstract] OR “random allocation”[MeSH Terms] OR “therapeutic use”[MeSH Subheading])

“TNF- α Kawasaki disease”: “tumor necrosis factor alpha”[MeSH Terms] OR (“tumor”[All Fields] AND “necrosis”[All Fields] AND “factor alpha”[All Fields]) OR “tumor necrosis factor alpha”[All Fields] OR (“tnf”[All Fields] AND “alpha”[All Fields]) OR “tnf alpha”[All Fields] AND (“mucocutaneous lymph node syndrome”[MeSH Terms] OR (“mucocutaneous”[All Fields] AND “lymph”[All Fields] AND “node”[All Fields] AND “syndrome”[All Fields]) OR “mucocutaneous lymph node syndrome”[All Fields] OR (“kawasaki”[All Fields] AND “disease”[All Fields]) OR “kawasaki disease”[All Fields])) AND (2018/9/19:3000/12/12[pdaf])

Algoritmo de la búsqueda

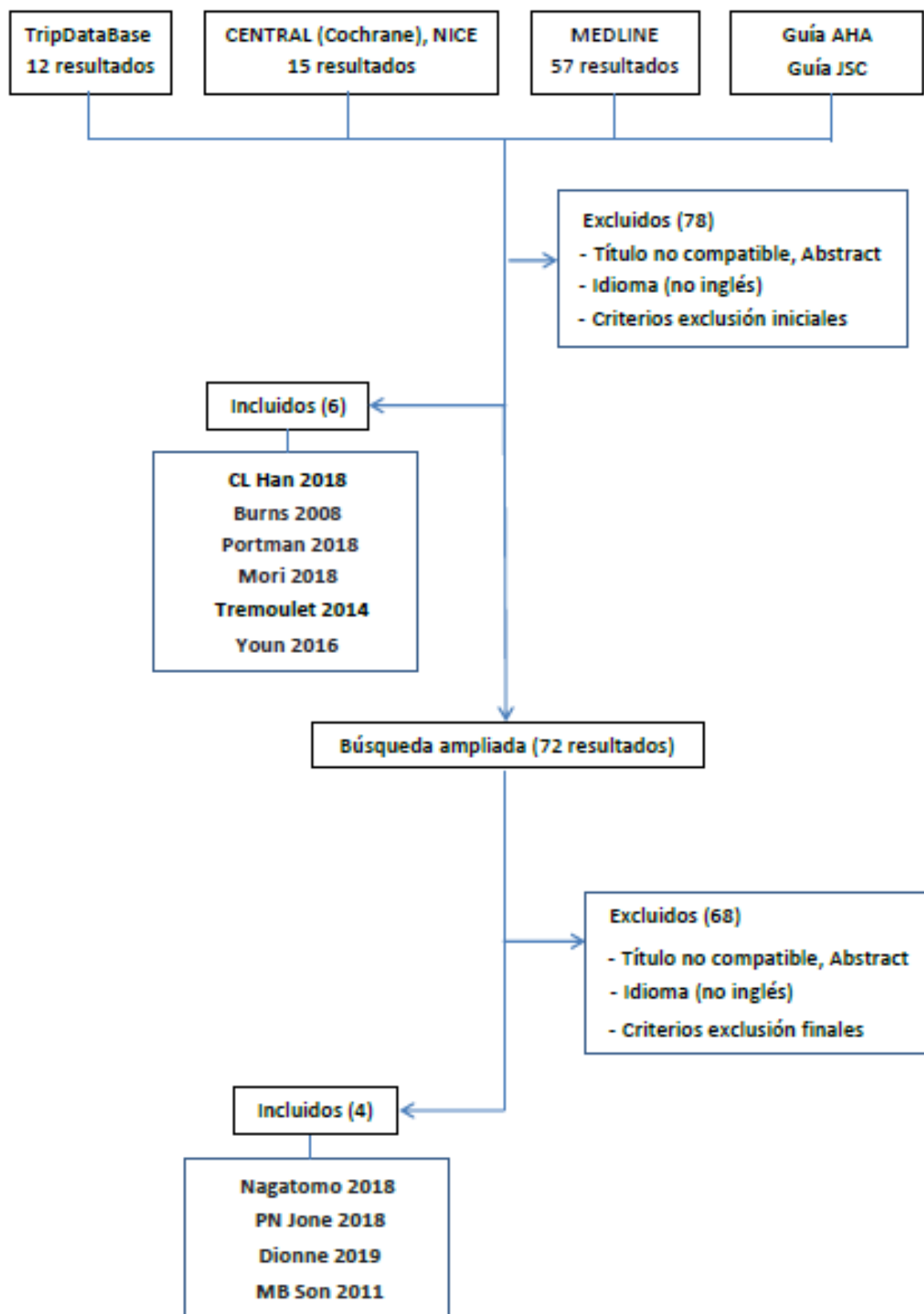


Figura 2. Algoritmo de búsqueda.

Tablas de síntesis de los estudios incluidos

Tabla de síntesis Portman, 2018 (34)	
Métodos	<p>Ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego.</p> <p>Análisis de los resultados por intención de tratar modificado.</p> <p>Objetivo: probar el Etanercept para reducir la resistencia a IgIV y la progresión de las lesiones coronarias.</p> <p>Duración del estudio: mayo 2009 - abril 2016</p> <p>Seguimiento: 6 semanas</p>
Población	<p>Multicéntrico (8 centros hospitalarios).</p> <p>205 niños de 2 meses a 18 años que cumplen los criterios de la AHA para EK e iniciaron IgIV el día 10 de fiebre o el 12 si PCR > 3.</p> <p>Exclusión si terapia con corticosteroides o cualquier otro anti TNF-α antes de la infusión de IgIV.</p> <p>n = 103 grupo experimental, 102 grupo control.</p>
Intervención	<p>Experimental: Etanercept 0,8mg/kg vía subcutánea después de la infusión de IgIV y 2 dosis semanales más.</p> <p>Control: Volumen de placebo igual que el de Etanercept en el grupo experimental después de la infusión de IgIV y 2 dosis semanales más.</p>
VARIABLES evaluadas	<p>Primarias: Proporción de pacientes que desarrollan resistencia a IgIV.</p> <p>Secundarias: Dilatación arterias coronarias y perfil de seguridad.</p>
Seguimiento	<p>Temperatura corporal, ecocardiograma, estudios de laboratorio y EA.</p>
Resultados	<p>Resistencia a IgIV: Experimental (13/100; 13%), Control (22/101; 22%) con OR 0'54 (IC95:0'25-1'14) y p = 0'10. En mayores de 1 año (OR:0'40; IC95:0'17-0'94) y afroamericanos (p = 0'046) (OR: 0'07; IC95: 0'01 - 0'83).</p> <p>Dilatación arterias coronarias: Etanercept redujo el cambio en el Z Score en aquellos con y sin dilatación inicial (p = 0'04 y p = 0'001); y redujo la progresión de la dilatación en aquellos con dilatación inicial (p = 0'03).</p> <p>EA: No hubo diferencias significativas.</p>
Conclusiones	<p>Etanercept reduce la resistencia a IgIV en mayores de 1 año y en afroamericanos; reduce la dilatación coronaria, especialmente en los pacientes con dilatación de base; y es seguro y fácil de administrar.</p>
Sesgos	<p>Selección: riesgo bajo (asignación aleatoria).</p> <p>Realización: riesgo bajo (doble ciego).</p> <p>Detección: riesgo bajo (alta homogeneidad inter-observador).</p> <p>Desgaste: riesgo bajo (análisis por intención de tratar modificado).</p> <p>Notificación: riesgo bajo (resultados informados según protocolo).</p>
Calidad de la evidencia	<p>1++ Escala SIGN</p>

Tabla de síntesis Tremoulet 2014 (35)	
Método	Ensayo clínico aleatorizado triple ciego. Objetivo: evaluar la adición de Infliximab a la terapia inicial de la EK. Duración del estudio: marzo 2009 – agosto 2012
Población	Multicéntrico (2 centros hospitalarios). 195 niños de cuatro semanas a 17 años con fiebre de 3-10 días y que cumplieran los criterios de la AHA para EK. Exclusión si otra infección concomitante. n = 98 grupo experimental, 97 grupo control.
Intervención	Experimental: Infliximab 5 mg/kg más IgIV 2 g/kg. Control: solución salina 5mL/kg más IgIV 2g/kg.
Variables evaluadas	Primarias: Resistencia al tratamiento. Secundarias: cambios en las arterias coronarias y en parámetros analíticos, duración de la fiebre y de la estancia hospitalaria y EA.
Seguimiento	Temperatura corporal, datos de laboratorio y ecocardiograma.
Resultados	Resistencia al tratamiento: Infliximab 11/98 – Placebo 11/97 (RR 0'99 IC95% 0'45-2'17, p= 0'81). Duración fiebre (mediana): Infliximab 1 día - placebo 2 días (p= 0'0001). EA: no diferencias significativas. Desarrollo de aneurismas: Infliximab: 6/98 Control: 2/98 (RR= 3, IC 95% 0'62-14'5). Cambios en el Z Score: no diferencias significativas.
Conclusiones	Infliximab reduce significativamente la duración de la fiebre y algunos marcadores de inflamación siendo seguro y bien tolerado.
Sesgos	Selección: riesgo bajo (asignación aleatoria) Realización: riesgo bajo (enmascaramiento triple ciego) Detección: riesgo bajo (evaluadores cegados) Desgaste: riesgo bajo (pérdidas similares entre ambos grupos) Notificación: riesgo bajo (informaron los resultados según protocolo)
Calidad de la evidencia	1++ Escala SIGN

Tabla de síntesis Burns 2008 (32)	
Métodos	Ensayo clínico aleatorizado cruzado. Objetivo: probar la seguridad, tolerabilidad y farmacocinética del Infliximab en pacientes con EK resistente. Duración del estudio: septiembre 2004 - septiembre 2006.

Población	Multicéntrico (6 centros). 24 niños con EK tratados con IgIV antes del día 14 de fiebre. Exclusión si otra infección concomitante o uso previo de esteroides o inmunomoduladores. n = 12 grupo experimental, 12 grupo control.
Intervención	Experimental: Infliximab 5mg/Kg. Control: IgIV 2g/Kg.
VARIABLES evaluadas	Primarias: seguridad, tolerancia y farmacocinética del Infliximab. Secundarias: duración de la fiebre, cambios en parámetros inflamatorios y en la puntuación Z de las lesiones coronarias.
Seguimiento	Temperatura corporal, concentración sérica de Infliximab, anticuerpos séricos contra Infliximab, datos de laboratorio y ecocardiograma.
Resultados	Resistencia al tratamiento: Infliximab 1/12 (8%) – IgIV 4/12 (33%). RR 0'25 con IC 95% 0'03-1'92 con p= 0'003. Parámetros de laboratorio y EA: no diferencias significativas. Aneurismas coronarios: en total 5 pacientes desarrollaron aneurismas sin diferencias significativas entre grupos.
Conclusiones	Infliximab reduce de forma significativa la resistencia al tratamiento, pero son necesarios más estudios. Tanto Infliximab como una segunda infusión de IgIV fueron bien tolerados y seguros.
Sesgos	Selección: riesgo bajo (asignación aleatorizada). Realización: riesgo alto (no hay enmascaramiento). Detección: riesgo alto (cada centro interpretó sus ecocardiogramas). Desgaste: riesgo indeterminado. No se especifica el tipo de análisis. Notificación: riesgo bajo (según métodos expuestos).
Calidad de la evidencia	1- Escala SIGN

Tabla de síntesis Youn 2016 (36)	
Método	Ensayo clínico aleatorizado y controlado. Objetivo: probar el Infliximab en pacientes con EK resistente. Duración del estudio: 1 de enero de 2010 - 30 de junio de 2015.
Población	43 niños de tres meses a 13 años con EK que no habían respondido a IgIV. Criterios de exclusión: no se describen. n = 11 grupo experimental, 32 grupo control.
Intervención	Experimental: Infliximab 5 mg/kg. Control: segunda dosis de 2 g/kg de IgIV.
VARIABLES evaluadas	Necesidad de tratamiento adicional, duración de la fiebre y de la hospitalización, incidencia de anomalías coronarias y EA.
Seguimiento	Parámetros analíticos y ecocardiograma antes del tratamiento, entre la semana 1 y 2 y las semanas 6 y 8.

Resultados	<p>Necesidad de tratamiento adicional: grupo IgIV 11/32 (34'4%) y grupo Infliximab 1/11 (9'1%) con $p = 0'093$.</p> <p>Duración fiebre: mediana de 6 horas en grupo Infliximab y de 17 en grupo IgIV ($p = 0'044$).</p> <p>Días de hospitalización: mediana de 8 días en grupo Infliximab frente a 10 en grupo IgIV ($p = 0'046$).</p> <p>Incidencia de anomalías coronarias: 4/32 (12'5%) grupo IgIV y 1/11 (9'1%) grupo Infliximab ($p=0'411$).</p> <p>EA: 5/32 (15'6%) con IgIV y 1/11 (9'1%) con Infliximab, $p = 0'363$.</p>
Conclusiones	Disminución significativa de la necesidad de tratamiento adicional, de la estancia hospitalaria y de la duración de la fiebre con Infliximab.
Sesgos	<p>Selección: riesgo alto (no se describe la secuencia de aleatorización ni ocultamiento de la asignación).</p> <p>Realización: riesgo alto (no se describe la técnica de enmascaramiento).</p> <p>Detección: riesgo alto (evaluadores de los ecocardiogramas no cegados).</p> <p>Desgaste: riesgo indeterminado.</p> <p>Notificación: riesgo bajo (según métodos expuestos).</p>
Calidad de la evidencia	1- Escala SIGN

Tabla de síntesis Mori 2018 (33)	
Métodos	<p>Ensayo clínico fase 3 aleatorizado y paralelo.</p> <p>Objetivo: comparar la eficacia y seguridad del Infliximab con una segunda infusión de IgIV en la EK refractaria.</p> <p>Duración del estudio: mayo 2012 - septiembre 2014.</p>
Población	<p>Multicéntrico (10 instituciones médicas de Japón)</p> <p>31 niños entre 1 y 10 años con EK tratados inicialmente con IgIV.</p> <p>Exclusión si arterias coronarias anómalas, vacuna BCG los 6 meses anteriores, antecedentes de infecciones complicadas.</p> <p>n = 16 grupo experimental, 15 grupo control.</p>
Intervención	<p>Experimental: Infliximab 5mg/Kg.</p> <p>Control: IgIV 2g/Kg.</p>
Variables evaluadas	<p>Primaria: disminución de la fiebre a las 48 horas</p> <p>Secundarias: duración de la fiebre, incidencia de anomalías en las arterias coronarias y síntomas clínicos graves.</p>
Seguimiento	Temperatura corporal, ecocardiograma, concentraciones séricas de Infliximab y EA.

Resultados	Disminución de la fiebre a las 48h: Infliximab (12/16), IgIV (5/15) con ($p = 0'023$), y esta disminución fue alcanzada más rápido con Infliximab. Duración de la fiebre: mediana de 16 horas con Infliximab y de 56'1 con IgIV, $p = 0'0072$. Anomalías coronarias: hasta el día 21 de seguimiento, 1 paciente tratado con Infliximab (6'3%) y 3 pacientes tratados con IgIV (20%). Efectos adversos: 16 (93'8%) con Infliximab y 15 (100%) con IgIV.
Conclusiones	Infliximab produjo una disminución de la fiebre en las primeras 48 horas mayor en el grupo Infliximab y fue bien tolerado.
Sesgos	Selección: Riesgo bajo (aleatorización y características basales similares). Realización: riesgo alto (no cegado). Detección: riesgo bajo (3 ecocardiografistas cegados). Desgaste: riesgo moderado (pérdidas superiores en grupo control, análisis por intención de tratar). Notificación: riesgo bajo (según métodos expuestos).
Calidad de la evidencia	1- Escala SIGN

Tabla de síntesis Chung-Ling Han 2018 (31)	
Métodos	Ensayo clínico aleatorizado. Objetivo: Comparar el uso de IgIV con el uso combinado de IgIV e Infliximab en niños con EK como tratamiento inicial. Duración del estudio: marzo 2013 – enero 2017.
Población	1 centro hospitalario de China. 154 niños entre 6 meses y 5 años con EK. Criterios de exclusión: no se especifican. $n = 77$ grupo experimental, 77 grupo control.
Intervención	Experimental: 1 g/kg de IgIV y 5 mg/kg de Infliximab. Control: 1 g/kg de IgIV.
Variables evaluadas	Duración de la fiebre y de la estancia hospitalaria, incidencia de dilatación de las arterias coronarias y de aneurismas coronarios y diversos parámetros de laboratorio.
Seguimiento	Temperatura corporal y otros indicadores analíticos.
Resultados	Resistencia al tratamiento: menor ($p < 0'001$) en el grupo experimental (4/17, 5'2%) comparado con el grupo control (14/77, 18'2%). Días de fiebre: mediana de 4 días en grupo experimental y de 6 en grupo control. Duración ingreso: mediana de 7'5 días en grupo experimental y de 9'375 en grupo control. Dilatación coronaria: no diferencias significativas.

Conclusiones	El uso combinado de Infliximab con IgIV en pacientes con EK presenta ventajas respecto al tratamiento con IgIV, reduciendo la incidencia de refractariedad y mejorando los parámetros inflamatorios.
Sesgos	Selección: riesgo indeterminado (criterios de inclusión y exclusión no detallados, asignación aleatoria pero no especificada). Realización: riesgo indeterminado. Detección: riesgo indeterminado. Desgaste: riesgo alto (pérdidas importantes, no especifica tipo de análisis). Notificación: riesgo bajo (según métodos expuestos).
Calidad de la evidencia	1 – Escala SIGN

Tabla de síntesis Pei-ni Jone, 2018 (40)	
Métodos	Estudio clínico retrospectivo. Objetivo: comparar pacientes con EK con lesiones en las arterias coronarias en la presentación inicial tratados con IgIV con aquellos tratados con IgIV e Infliximab. Revisión retrospectiva de los registros médicos entre 2009 y 2016.
Población	1 centro hospitalario de Estados Unidos. 69 pacientes diagnosticados de EK con lesiones coronarias al diagnóstico. n = 34 grupo IgIV más Infliximab, 35 grupo IgIV.
Variables evaluadas	Resistencia a IgIV, duración de la estancia hospitalaria y evolución de las anomalías en las arterias coronarias a las 2 y 6 semanas.
Resultados	Resistencia a IgIV: 15/34 (44%) en grupo IgIV, 4/35 (11%) en grupo IgIV y Infliximab (p = 0'003). Duración ingreso hospitalario, evolución lesiones coronarias y EA: no diferencias significativas.
Conclusiones	La terapia inicial con Infliximab en pacientes con EK y lesiones en las arterias coronarias al diagnóstico reduce la necesidad de terapia adicional.
Sesgos	Selección: Riesgo bajo (un centro y criterios de inclusión bien definidos). Detección: Riesgo indeterminado. Cronología: Riesgo moderado (años 2009 y 2016). Información: Riesgo bajo (variables fiables y objetivas). Seguimiento: Riesgo indeterminado. Confusión: Riesgo alto (pacientes tratados con IgIV sola se presentaron en los primeros años del estudio).
Calidad de la evidencia	2 – Escala SIGN.

Tabla de síntesis Dionne, 2018 (39)	
Métodos	Estudio clínico retrospectivo. Objetivo: evaluar si el tratamiento combinado IgIV con Infliximab o corticoides mejora las lesiones coronarias en la EK. Revisión retrospectiva de los registros médicos entre 2008 y 2017.
Población	Multicéntrico (3 centros hospitalarios norteamericanos). 121 pacientes con lesiones coronarias al diagnóstico, y que han recibido terapia con IgIV durante los primeros 10 días. Exclusión si tratamiento con IgIV más allá de los 10 días del inicio de la fiebre y malformaciones cardíacas congénitas. n = 58 grupo Infliximab más IgIV, 25 corticoides más IgIV, 33 IgIV
VARIABLES evaluadas	Primaria: cambios en el Z score coronario durante el primer año. Secundarias: empeoramiento en el Z score de más de 1 unidad, afectación bilateral coronaria, tiempo de normalización del diámetro luminal y resistencia al tratamiento inicial.
Resultados	Cambios Z score: la intensificación con Infliximab se asocia a una menor progresión de las lesiones coronarias (p=0'001). Resistencia al tratamiento: IgIV 7/33 (21%), IgIV más Infliximab 8/58 (14%), IgIV más corticoides 0/30 (0%) con p=0'03. Afectación bilateral y tiempo de normalización diámetro luminal: no diferencias significativas.
Conclusiones	El tratamiento con Infliximab o corticoides, asociados a IgIV, puede ser útil para frenar la progresión de las lesiones coronarias en los pacientes diagnosticados de EK.
Sesgos	Selección: Riesgo moderado (diferentes indicaciones para la intensificación del tratamiento). Detección: Riesgo alto (no revisión centralizada de ecocardiogramas). Cronología: Riesgo alto (años 2008 a 2017). Información: Riesgo bajo (variables fiables y objetivas). Seguimiento: Riesgo alto (retrospectivo). Confusión: Riesgo moderado (regresión logística).
Calidad de la evidencia	2 – Escala SIGN.

Tabla de síntesis MB Son, 2011 (38)	
Métodos	Estudio clínico retrospectivo. Objetivo: evaluar la duración de la fiebre y las dimensiones de las lesiones coronarias en pacientes con EK resistente cuya terapia de rescate fue IgIV comparado a Infliximab. Revisión retrospectiva de los registros médicos entre 2000 y 2008.

Población	2 centros hospitalarios estadounidenses. 106 pacientes resistentes al tratamiento inicial con IgIV tratados en los 10 primeros días del inicio de la fiebre o de resistencia. Exclusión si tratamiento posterior al día 10 de fiebre o con otros agentes. n= 20 grupo Infliximab, 86 grupo IgIV.
VARIABLES evaluadas	Dimensiones de lesiones coronarias, desarrollo de aneurismas, duración de la fiebre y del ingreso hospitalario, resistencia al tratamiento y EA.
Resultados	Dimensiones y desarrollo de aneurismas: no diferencias significativas. Duración fiebre (medianas): análisis univariante 8 días con Infliximab vs 10 días con IgIV ($p = 0'028$) y en análisis multivariante 1'2 días de fiebre menos con Infliximab comparado con IgIV ($p = 0'03$). Duración ingreso hospitalario (medianas): Infliximab 5'5 días, IgIV 6 días con $p = 0'040$. EA: muy raros y ausencia de diferencias significativas.
Conclusiones	Infliximab, administrado como tratamiento de rescate en pacientes resistentes IgIV, se asoció a una menor duración de la fiebre y del ingreso hospitalario, pero no mejoró significativamente las lesiones coronarias.
Sesgos	Selección: Riesgo moderado (retrospectivo, características basales similares) Detección: Riesgo bajo (estandarización de las puntuaciones Z) Cronología: Riesgo moderado (años 2009 y 2016) Información: Riesgo bajo (variables fiables y objetivas) Seguimiento: Riesgo indeterminado Confusión: Riesgo alto (exclusión de pacientes cuyo tratamiento de rescate se administró debido a la presencia de anomalías coronarias).
Calidad de la evidencia	2 – Escala SIGN.

Tabla de síntesis Nagatomo, 2018 (37)	
Métodos	Estudio clínico retrospectivo. Objetivo: evaluar si Infliximab es eficaz para la regresión de las lesiones coronarias en los pacientes diagnosticados de EK. Revisión retrospectiva de los registros médicos entre 2005 y 2016.
Población	3 centros hospitalarios japoneses. 49 niños con EK y lesión coronaria 1 mes después del inicio de la clínica. Exclusión si patología concomitante o resolución/ausencia de lesiones coronarias en el primer mes. n= 27 pacientes IgIV más Infliximab, 22 IgIV.
VARIABLES evaluadas	Regresión de las lesiones coronarias, duración de la fiebre y valores de la PCR.

Resultados	<p>Tamaño y magnitud lesiones coronarias: no diferencias significativas.</p> <p>Tasa de persistencia de lesiones coronarias a los 2,4 y 6 años: menor en el grupo Infliximab.</p> <p>Duración de la fiebre (mediana): 11 días con Infliximab más IgIV, 12 días con IgIV, con $p = 0'11$.</p> <p>Duración seguimiento: no diferencias significativas.</p>
Conclusiones	<p>Los pacientes tratados con Infliximab presentan tasas de regresión de las lesiones coronarias significativamente mayores, aunque el tiempo de resolución de las lesiones no presentó diferencias significativas.</p>
Sesgos	<p>Selección: Riesgo alto (niveles basales de PCR más altos en grupo Infliximab y requirieron dosis totales de IgIV más altas)</p> <p>Detección: Riesgo indeterminado</p> <p>Cronología: Riesgo moderado (años 2005 a 2016)</p> <p>Información: Riesgo indeterminado</p> <p>Seguimiento: Riesgo alto (observación a corto plazo)</p> <p>Confusión: Riesgo bajo (regresiones logísticas)</p>
Calidad de la evidencia	<p>2 – Escala SIGN.</p>

Tablas de exclusión de artículos

Estudios	Motivo de exclusión
<p>Amirfakhryan 2020 (41), Ramos 2018 (42), Li 2019 (43), Stock 2019 (44), Wang 2019 (45), Yeom 2018 (46), Yuan 2019 (47), Nie 2020 (48), Ferdosian 2019 (49), Jinkawa 2019 (50), Nakashima 2019 (51), Jin 2019 (52), Hashimoto 2019 (53), Vande Casteele 2018 (54), Santa 2019 (55), Luo 2020 (56), Furue 2019 (57), Nguyen 2020 (58), Tsukahara 2019 (59), Xing 2020 (60), Khan 2020 (61), Dai 2019 (62), Tsuruta 2019 (63), Waltuch 2020 (64), Lan 2020 (65), Murukami 2019 (66), Uchimura 2020 (67), Sase 2018 (68), Asayama 2020 (69), Dai 2020 (70), Qi 2020 (71), Inoue 2020 (72), Chen 2020 (73), Hidaka 2019 (74), Abe 2018 (75), Mizuta 2020 (76), Umeda 2020 (77), Tsuboi 2020 (78), Mizukawa 2020 (79), Felstenstein 2020 (80), Harwood 2020 (81), Nguyen 2020 (82), Kaneko 2020 (83), Komura 2019 (84), Sagara 2019 (85), Tsukahara 2019 (86), Sueki 2018 (87), Geller 2017 (88), Huang 2017 (89), Burns 2017 (90), Kitaoka 2016 (91), Ito 2015 (92), Fukuda 2015 (93), Takao 2015 (94), Dimitriades 2014 (95), Uchida 2014 (96), Oharaseki 2014 (97), Puéchal 2013 (98), Taguchi 2012 (99), Diaz Orta 2011 (100), Noda 2012 (101), Takada 2011 (102), Blankier 2011 (103), Xu 2011 (104), Satoh 2010 (105), Lau 2009 (106), Chung 2009 (107), Saji 2008 (108), Komai 2007 (109), Gerloni 2007 (110), Matsumoto 2006 (111), Guzman 2004 (112), Yamauchi 2004 (113), Maeyama 2001 (114), Tomita 2001 (115), Nash 1996 (116), Kew KM 2015 (117), Iro MA 2017 (118), Li X 2011 (119), Bar-Gil Shitrit A 2018 (120), Rajapakse N 2020 (121), Rayamajhi A (122), McPherson T 2018 (123), Clinical practice guideline for nutrition in chronic kidney disease 2019 (124)</p>	<p>Estudios que estudian patologías diferentes a la enfermedad de Kawasaki (título no compatible).</p>
<p>Dionne, A. 2019 (125)</p>	<p>Encuesta realizada a 73 médicos de distintos países para evaluar las diferencias que existen tanto en el tratamiento inicial como para el tratamiento de rescate de la enfermedad de Kawasaki.</p>
<p>Sagara Y, 2019 (126)</p>	<p>Estudio en el que se analiza la desmielinización del sistema nervioso central en una cohorte de pacientes que recibieron Infliximab para la EK.</p>

Moretti 2020 (127)	Resumen de la revisión sistemática ya incluida en nuestro metaanálisis
Kong WX 2019 (128), Wang Y 2020 (129), Guo C 2020 (130)	Tienen como objetivo el análisis de parámetros analíticos de laboratorio
Walser M 2020 (131), Peyre M 2013 (132), Blaisdell 2011 (133), Accomando S 2010 (134), Stenbog EV 2006 (135)	Reportes de casos únicos.
Kwon JE 2020 (136)	Estudio retrospectivo que compara la duración de la fiebre, lesión coronaria y datos de laboratorio entre grupos con diferentes dosis de ácido acetilsalicílico. Aquellos pacientes refractarios a inmunoglobulinas fueron tratados con una segunda perfusión de inmunoglobulinas, corticoides o Infliximab, pero no disponemos de los datos para poder extraer aquellos tratados con Infliximab.
Xiong Y 2020 (137), Bressieux-Degueldre S 2018 (138), Bajolle F 2012 (139)	Artículos únicamente disponibles en chino o francés.
Lan Y 2020 (140), Chen KYH 2018 (141), European Centre for Disease Prevention and Control 2020 (142)	Estudios que estudian el síndrome inflamatorio multisistémico asociado a SARS-CoV-2.
Bourgeois J 2019 (143)	Resumen clínico sobre el uso de inmunoglobulinas.
Yim D 2013 (144), Dominguez 2013 (145), Tacke CE 2012 (146), Sundel RP 2002 (147), Campbell AJ 2016 (148)	Revisiones teóricas sobre la enfermedad de Kawasaki.
Matsubara T 2018 (149), Davies S 2013 (150)	Revisiones narrativas o editoriales de autor.
Yoon KL 2017 (151)	Serie de casos (ausencia de grupo control)
Best BM 2003 (152), He L 2016 (153)	Estudios que estudian tratamientos diferentes a los antiTNF o a las inmunoglobulinas.
JPRN-UMIN000007423 (154), NCT02298062 (155)	Registros de estudios no publicados.

PRISMA 2009 Checklist (versión española) (156)

Sección/tema	#	Ítem	Presente en página #
TÍTULO			
Título	1	Identificar la publicación como revisión sistemática, metaanálisis o ambos.	1
RESUMEN			
Resumen estructurado	2	Facilitar un resumen estructurado que incluya, según corresponda: antecedentes; objetivos; fuente de los datos; criterios de elegibilidad de los estudios, participantes e intervenciones; evaluación de los estudios y métodos de síntesis; resultados; limitaciones; conclusiones e implicaciones de los hallazgos principales; número de registro de la revisión sistemática.	3-5
INTRODUCCIÓN			
Justificación	3	Describir la justificación de la revisión en el contexto de lo que ya se conoce sobre el tema.	11,12
Objetivos	4	Plantear de forma explícita las preguntas que se desea contestar en relación con los participantes, las intervenciones, las comparaciones, los resultados y el diseño de los estudios (PICOS).	12
MÉTODOS			
Protocolo y registro	5	Indicar si existe un protocolo de revisión al que se pueda acceder (por ejemplo, dirección web) y, si está disponible, la información sobre el registro, incluyendo su número de registro.	-
Criterios de elegibilidad	6	Especificar las características de los estudios (por ejemplo, PICOS, duración del seguimiento) y de las características (por ejemplo, años abarcados, idiomas o estatus de publicación) utilizadas como criterios de elegibilidad y su justificación.	14,15
Fuentes de información	7	Describir todas las fuentes de información (por ejemplo, bases de datos y períodos de búsqueda, contacto con los autores para identificar estudios adicionales, etc.) en la búsqueda y la fecha de la última búsqueda realizada.	13,14
Búsqueda	8	Presentar la estrategia completa de búsqueda electrónica en, al menos, una base de datos, incluyendo los límites utilizados de tal forma que pueda ser reproducible.	13,14
Selección de los estudios	9	Especificar el proceso de selección de los estudios (por ejemplo, el cribado y la elegibilidad incluidos en la revisión sistemática y, cuando sea pertinente, incluidos en el metaanálisis).	15
Proceso de recopilación de datos	10	Describir los métodos para la extracción de datos de las publicaciones (por ejemplo, formularios dirigidos, por duplicado y de forma independiente) y cualquier proceso para obtener y confirmar datos por parte de los investigadores.	15
Lista de datos	11	Listar y definir todas las variables para las que se buscaron datos (por ejemplo, PICOS fuente de financiación) y cualquier asunción y simplificación que se hayan hecho.	15
Riesgo de sesgo en los estudios individuales	12	Describir los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales (especificar si se realizó al nivel de los estudios o de los resultados) y cómo esta información se ha utilizado en la síntesis de datos.	15,16
Medidas de resumen	13	Especificar las principales medidas de resumen (por ejemplo, razón de riesgos o diferencia de medias).	18
Síntesis de resultados	14	Describir los métodos para manejar los datos y combinar resultados de los estudios, si se hiciera, incluyendo medidas de consistencia (por ejemplo, I ²) para cada metaanálisis.	18

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
Riesgo de sesgo entre los estudios	15	Especificar cualquier evaluación del riesgo de sesgo que pueda afectar la evidencia acumulativa (por ejemplo, sesgo de publicación o comunicación selectiva).	19-34
Análisis adicionales	16	Describir los métodos adicionales de análisis (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, metarregresión), si se hiciera, indicar cuáles fueron preespecificados.	35
RESULTADOS			
Selección de estudios	17	Facilitar el número de estudios cribados, evaluados para su elegibilidad e incluidos en la revisión, y detallar las razones para su exclusión en cada etapa, idealmente mediante un diagrama de flujo.	44
Características de los estudios	18	Para cada estudio presentar las características para las que se extrajeron los datos (por ejemplo, tamaño, PICOS y duración del seguimiento) y proporcionar las citas bibliográficas.	19-34
Riesgo de sesgo en los estudios	19	Presentar datos sobre el riesgo de sesgo en cada estudio y, si está disponible, cualquier evaluación del sesgo en los resultados (ver ítem 12).	19-34
Resultados de los estudios individuales	20	Para cada resultado considerado para cada estudio (beneficios o daños), presentar: a) el dato resumen para cada grupo de intervención y b) la estimación del efecto con su intervalo de confianza, idealmente de forma gráfica mediante un diagrama de bosque (forest plot).	36-38
Síntesis de los resultados	21	Presentar resultados de todos los metaanálisis realizados, incluyendo los intervalos de confianza y las medidas de consistencia.	36-38
Riesgo de sesgo entre los estudios	22	Presentar los resultados de cualquier evaluación del riesgo de sesgo entre los estudios (ver ítem 15).	19-34
Análisis adicionales	23	Facilitar los resultados de cualquier análisis adicional, en el caso de que se hayan realizado (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, metarregresión [ver ítem 16])	35
DISCUSIÓN			
Resumen de la evidencia	24	Resumir los hallazgos principales, incluyendo la fortaleza de las evidencias para cada resultado principal; considerar su relevancia para grupos clave (por ejemplo, proveedores de cuidados, usuarios y decisores en salud).	35-37
Limitaciones	25	Discutir las limitaciones de los estudios y de los resultados (por ejemplo, riesgo de sesgo) y de la revisión (por ejemplo, obtención incompleta de los estudios identificados o comunicación selectiva).	40
Conclusiones	26	Proporcionar una interpretación general de los resultados en el contexto de otras evidencias así como las implicaciones para la futura investigación.	41
FINANCIACIÓN			
Financiación	27	Describir las fuentes de financiación de la revisión sistemática y otro tipo de apoyos (por ejemplo, aporte de los datos), así como el rol de los financiadores en la revisión sistemática.	70

Referencias

- [1] Harnden A, Takahashi M, Burgner D. Kawasaki disease. *BMJ*. 2009; 338:b1514. doi: 10.1136/bmj.b1514.
- [2] Saguil A, Fargo M, Grogan S. Diagnosis and management of kawasaki disease. *Am Fam Physician*. 2015; 91(6):365-71.
- [3] Makino N, Nakamura Y, Yashiro M, Sano T, Ae R, Kosami K, Kojo T, Aoyama Y, Kotani K, Yanagawa H. Epidemiological observations of Kawasaki disease in Japan, 2013-2014. *Pediatr Int*. 2018;60(6):581-587. doi: 10.1111/ped.13544.
- [4] Sánchez-Manubens J, Antón J, Bou R, et al. Incidence, epidemiology and clinical features of Kawasaki disease in Catalonia, Spain. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2016; 34(3 Suppl 97):S139-44.
- [5] Kawasaki T, Kosaki F, Okawa S, Shigematsu I, Yanagawa H. A new infantile acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome (MLNS) prevailing in Japan. *Pediatrics*. 1974; 54(3):271-6.
- [6] 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):1144-8. doi: 10.1097/00006454-199812000-00009.
- [7] McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, Baker AL, Jackson MA, Takahashi M, Shah PB, Kobayashi T, Wu MH, Saji TT, Pahl E; American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2017 Apr 25;135(17):e927-e999. doi: 10.1161/CIR.0000000000000484. Epub 2017 Mar 29. Erratum in: *Circulation*. 2019; 140(5):e181-e184.
- [8] JCS Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and management of cardiovascular sequelae in Kawasaki disease (JCS 2013). Digest version. *Circ J*. 2014;78(10):2521-62. doi: 10.1253/circj.cj-66-0096.
- [9] de Graeff N, Groot N, Ozen S, Eleftheriou D, Avcin T, Bader-Meunier B, Dolezalova P, Feldman BM, Kone-Paut I, Lahdenne P, McCann L, Pilkington C, Ravelli A, van Royen-Kerkhof A, Uziel Y, Vastert B, Wulffraat N, Kamphuis S, Brogan P, Beresford MW. European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of Kawasaki disease - the SHARE initiative. *Rheumatology (Oxford)*. 2019; 58(4):672-682. doi: 10.1093/rheumatology/key344.
- [10] 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(22):2606-12. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.592865.
- [11] Chen J, Ma B, Lin LX, Xue YM. Treatment of Kawasaki disease by different doses of immunoglobulin: a metaanalysis of efficacy and safety. *Transl Pediatr*. 2012; 1(2):99-107. doi: 10.3978/j.issn.2224-4336.2012.04.05.

- [12] Muta H, Ishii M, Yashiro M, Uehara R, Nakamura Y. Late intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease. *Pediatrics*. 2012; 129(2):e291-7. doi: 10.1542/peds.2011-1704.
- [13] Kuo HC, Lo MH, Hsieh KS, Guo MM, Huang YH. High-Dose Aspirin is Associated with Anemia and Does Not Confer Benefit to Disease Outcomes in Kawasaki Disease. *PLoS One*. 2015; 10(12):e0144603. doi: 10.1371/journal.pone.0144603.
- [14] Baumer JH, Love SJ, Gupta A, Haines LC, Maconochie I, Dua JS. Salicylate for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; (4):CD004175. doi: 10.1002/14651858.CD004175.pub2.
- [15] Dhanrajani A, Chan M, Pau S, Ellsworth J, Petty R, Guzman J. Aspirin Dose in Kawasaki Disease: The Ongoing Battle. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018; 70(10):1536-1540. doi: 10.1002/acr.23504.
- [16] Chen S, Dong Y, Kiuchi MG, Wang J, Li R, Ling Z, Zhou T, Wang Z, Martinek M, Pürerfellner H, Liu S, Krucoff MW. Coronary Artery Complication in Kawasaki Disease and the Importance of Early Intervention: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2016; 170(12):1156-1163. doi: 10.1001/jamapediatrics.2016.2055.
- [17] 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.
- [18] Portman MA, Dahdah NS, Slee A, Olson AK, Choueiter NF, Soriano BD, Buddhe S, Altman CA; EATAK Investigators. Etanercept With IVIg for Acute Kawasaki Disease: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics*. 2019; 143(6):e20183675. doi: 10.1542/peds.2018-3675.
- [19] Kabeerdoss J, Pilania RK, Karkhele R, Kumar TS, Danda D, Singh S. Severe COVID-19, multisystem inflammatory syndrome in children, and Kawasaki disease: immunological mechanisms, clinical manifestations and management. *Rheumatol Int*. 2021; 41(1):19-32. doi: 10.1007/s00296-020-04749-4.
- [20] Fischer R, Kontermann RE, Pfizenmaier K. Selective Targeting of TNF Receptors as a Novel Therapeutic Approach. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:401. doi:10.3389/fcell.2020.00401
- [21] Monaco C, Nanchahal J, Taylor P, Feldmann M. Anti-TNF therapy: past, present and future. *Int Immunol*. 2015;27(1):55-62. doi:10.1093/intimm/dxu102
- [22] Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, Long-Fox A, Charles P, Katsikis P, Brennan FM, Walker J, Bijl H, Ghayeb J, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with chimeric monoclonal antibodies to tumor necrosis factor alpha. *Arthritis Rheum*. 1993; 36(12):1681-90. doi: 10.1002/art.1780361206.
- [23] Hui-Yuen JS, Duong TT, Yeung RS. TNF-alpha is necessary for induction of coronary artery inflammation and aneurysm formation in an animal model of Kawasaki disease. *J Immunol*. 2006; 176(10):6294-301. doi: 10.4049/jimmunol.176.10.6294.

- [24] Furukawa S, Matsubara T, Jujoh K, Yone K, Sugawara T, Sasai K, Kato H, Yabuta K. Peripheral blood monocyte/macrophages and serum tumor necrosis factor in Kawasaki disease. *Clin Immunol Immunopathol.* 1988; 48(2):247-51. doi: 10.1016/0090-1229(88)90088-8.
- [25] Yamaji N, da Silva Lopes K, Shoda T, Ishitsuka K, Kobayashi T, Ota E, Mori R. TNF- α blockers for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019; 8(8):CD012448. doi: 10.1002/14651858.CD012448.pub2.
- [26] Ayusawa M, Sonobe T, Uemura S, Ogawa S, Nakamura Y, Kiyosawa N, Ishii M, Harada K; Kawasaki Disease Research Committee. Revision of diagnostic guidelines for Kawasaki disease (the 5th revised edition). *Pediatr Int.* 2005; 47(2):232-4. doi: 10.1111/j.1442-200x.2005.02033.x.
- [27] Centro Cochrane Iberoamericano, traductores. Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, versión 5.1.0 [actualizada en marzo de 2011] [Internet]. Barcelona: Centro Cochrane Iberoamericano; 2012. Disponible en <http://www.cochrane.es/?q=es/node/269>.
- [28] Schulz KF, Altman DG, Moher D; CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ.* 2010; 340:c332. doi: 10.1136/bmj.c332.
- [29] Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ.* 2001; 323(7308):334-6. doi: 10.1136/bmj.323.7308.334.
- [30] Suurmond R, van Rhee H, Hak T. Introduction, comparison, and validation of Meta-Essentials: A free and simple tool for meta-analysis. *Res Synth Methods.* 2017; 8(4):537-553. doi: 10.1002/jrsm.1260.

Estudios incluidos:

- [31] Han CL, Zhao SL. Intravenous Immunoglobulin Gamma (IVIG) versus IVIG Plus Infliximab in Young Children with Kawasaki Disease. *Med Sci Monit.* 2018; 24:7264-7270.
- [32] Burns JC, Best BM, Mejias A, Mahony L, Fixler DE, Jafri HS, et al. Infliximab treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *Journal of Pediatrics* 2008;153(6):833-8.
- [33] 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(1):1994.
- [34] Portman MA, Dahdah NS, Slee A, Olson AK, Choueiter NF, Soriano BD, Buddhe S, Altman CA; EATAK Investigators. Etanercept With IVIg for Acute Kawasaki Disease: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics.* 2019; 143(6):e20183675. doi: 10.1542/peds.2018-3675.
- [35] 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.
- [36] Youn Y, Kim J, Hong YM, Sohn S. Infliximab as the First Retreatment in Patients with Kawasaki Disease Resistant to Initial Intravenous Immunoglobulin. *Pediatr Infect Dis J.* 2016; 35(4):457-9.

[37] Nagatomo Y, Muneuchi J, Nakashima Y, Nanishi E, Shirozu H, Watanabe M, Uike K, Nagata H, Hirata Y, Yamamura K, Takahashi Y, Okada S, Suzuki Y, Hasegawa S, Ohga S. Effective infliximab therapy for the early regression of coronary artery aneurysm in Kawasaki disease. *Int J Cardiol.* 2018 Nov; 271:317-321. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.04.062.

[38] Son MB, Gauvreau K, Burns JC, Corinaldesi E, Tremoulet AH, Watson VE, Baker A, Fulton DR, Sundel RP, Newburger JW. Infliximab for intravenous immunoglobulin resistance in Kawasaki disease: a retrospective study. *J Pediatr.* 2011; 158(4):644-649.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.10.012.

[39] Dionne A, Burns JC, Dahdah N, Tremoulet AH, Gauvreau K, de Ferranti SD, Baker AL, Son MB, Gould P, Fournier A, Newburger JW, Friedman KG. Treatment Intensification in Patients With Kawasaki Disease and Coronary Aneurysm at Diagnosis. *Pediatrics.* 2019; 143(6):e20183341. doi: 10.1542/peds.2018-3341.

[40] Jone PN, Anderson MS, Mulvahill MJ, Heizer H, Glodé MP, Dominguez SR. Infliximab Plus Intravenous Immunoglobulin (IVIG) Versus IVIG Alone as Initial Therapy in Children With Kawasaki Disease Presenting With Coronary Artery Lesions: Is Dual Therapy More Effective? *Pediatr Infect Dis J.* 2018; 37(10):976-980.

Estudios excluidos:

[41] Amirfakhryan H. Kawasaki-like disease in children with COVID-19: A hypothesis. *Med Hypotheses.* 2020; 143:110117. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110117.

[42] Ramos E, Patiño P, Reiter RJ, Gil-Martín E, López-Muñoz F, Romero A. Melatonin: A hypothesis for Kawasaki disease treatment. *Med Hypotheses.* 2018; 119:6-10. doi: 10.1016/j.mehy.2018.07.010.

[43] Li Y, Zheng Q, Zou L, Wu J, Guo L, Teng L, Zheng R, Jung LKL, Lu M. Kawasaki disease shock syndrome: clinical characteristics and possible use of IL-6, IL-10 and IFN- γ as biomarkers for early recognition. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2019; 17(1):1. doi: 10.1186/s12969-018-0303-4.

[44] Stock AT, Jama HA, Hansen JA, Wicks IP. TNF and IL-1 Play Essential but Temporally Distinct Roles in Driving Cardiac Inflammation in a Murine Model of Kawasaki Disease. *J Immunol.* 2019; 202(11):3151-3160. doi: 10.4049/jimmunol.1801593.

[45] Wang X, Ding YY, Chen Y, Xu QQ, Qian GH, Qian WG, Cao L, Zhou WP, Hou M, Lv HT. MiR-223-3p Alleviates Vascular Endothelial Injury by Targeting IL6ST in Kawasaki Disease. *Front Pediatr.* 2019; 7:288. doi: 10.3389/fped.2019.00288.

[46] Yeom JS, Cho YH, Koo CM, Jun JS, Park JS, Park ES, Seo JH, Lim JY, Woo HO, Youn HS. A Pilot Study Evaluating Cerebral Vasculitis in Kawasaki's Disease. *Neuropediatrics.* 2018; 49(6):392-396. doi: 10.1055/s-0038-1660855.

[47] Yuan Y, Piao J, Lu N. Tumor necrosis factor- α -308 polymorphism is not associated with Kawasaki disease: A meta-analysis of case-control studies. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98(26):e15963. doi: 10.1097/MD.00000000000015963.

- [48] Nie N, Bai C, Song S, Zhang Y, Wang B, Li Z. Bifidobacterium plays a protective role in TNF- α -induced inflammatory response in Caco-2 cell through NF- κ B and p38MAPK pathways. *Mol Cell Biochem.* 2020; 464(1-2):83-91. doi: 10.1007/s11010-019-03651-3.
- [49] Ferdosian F, Dastgheib SA, Hosseini-Jangjou SH, Nafei Z, Lookzadeh MH, Noorishadkam M, Mirjalili SR, Neamatzadeh H. Association of TNF- α rs1800629, CASP3 rs72689236 and FCGR2A rs1801274 Polymorphisms with Susceptibility to Kawasaki Disease: A Comprehensive Meta-Analysis. *Fetal Pediatr Pathol.* 2019 Dec. doi: 10.1080/15513815.2019.1707917.
- [50] Jinkawa A, Shimizu M, Nishida K, Kaneko S, Usami M, Sakumura N, Irabu H, Takakuwa M, Inoue N, Mizuta M, Ikawa Y, Fujita S, Yachie A. Cytokine profile of macrophage activation syndrome associated with Kawasaki disease. *Cytokine.* 2019; 119:52-56. doi: 10.1016/j.cyto.2019.03.001.
- [51] Nakashima Y, Nanishi E, Yamamura K, Uike K, Terashi E, Hirata Y, Nagata H, Morihana E, Tanaka T, Honjo S, Takada H, Ohga S. Procalcitonin levels predicting the infliximab response of immunoglobulin resistant Kawasaki disease. *Cytokine.* 2019; 114:26-31. doi: 10.1016/j.cyto.2018.11.025.
- [52] Jin J, Wang J, Lu Y, Fan Z, Huang N, Ma L, Yu H. Platelet-Derived Microparticles: A New Index of Monitoring Platelet Activation and Inflammation in Kawasaki Disease. *Indian J Pediatr.* 2019; 86(3):250-255. doi: 10.1007/s12098-018-2765-2.
- [53] Hashimoto Y, Fukazawa R, Nagi-Miura N, Ohno N, Suzuki N, Katsube Y, Kamisago M, Akao M, Watanabe M, Hashimoto K, Tsuno K, Matsui R, Itoh Y. Interleukin-1beta Inhibition Attenuates Vasculitis in a Mouse Model of Kawasaki Disease. *J Nippon Med Sch.* 2019;86(2):108-116. doi: 10.1272/jnms.JNMS.2019_86-206.
- [54] Vande Castele N, Oyamada J, Shimizu C, Best BM, Capparelli EV, Tremoulet AH, Burns JC. Infliximab Pharmacokinetics are Influenced by Intravenous Immunoglobulin Administration in Patients with Kawasaki Disease. *Clin Pharmacokinet.* 2018; 57(12):1593-1601. doi: 10.1007/s40262-018-0653-6.
- [55] Santa K, Kumazawa Y, Nagaoka I. The Potential Use of Grape Phytochemicals for Preventing the Development of Intestine-Related and Subsequent Inflammatory Diseases. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2019;19(6):794-802. doi: 10.2174/1871530319666190529105226.
- [56] Luo Y, Yang J, Zhang C, Jin Y, Pan H, Liu L, Gong Y, Xia Y, Wang G, Zhang J, Li C, Li Q. Up-regulation of miR-27a promotes monocyte-mediated inflammatory responses in Kawasaki disease by inhibiting function of B10 cells. *J Leukoc Biol.* 2020; 107(1):133-144. doi: 10.1002/JLB.5A0919-075RR.
- [57] Furue M, Kadono T. The contribution of IL-17 to the development of autoimmunity in psoriasis. *Innate Immun.* 2019; 25(6):337-343. doi: 10.1177/1753425919852156.
- [58] Nguyen QD, Starling CT, Hebert AA. The Use of TNF α Inhibitors in Treating Pediatric Skin Disorders. *Paediatr Drugs.* 2020; 22(3):311-319. doi: 10.1007/s40272-020-00394-3.
- [59] Tsukahara C, Sase K, Fujita N, Takagi H, Kitaoka Y. Axonal Protection by Tacrolimus with Inhibition of NFATc1 in TNF-Induced Optic Nerve Degeneration. *Neurochem Res.* 2019; 44(7):1726-1735. doi: 10.1007/s11064-019-02804-6.

- [60] Xing H, Tian G. Increased Interleukin-35 suppresses peripheral CD14⁺ monocytes function in patients with Kawasaki disease. *BMC Immunol.* 2020; 21(1):17. doi: 10.1186/s12865-020-00348-x.
- [61] Khan AA, George JV, Al Hamad SMS, Jayaraj RL, Narchi H. Serum biomarkers differentiating Kawasaki disease from febrile infections: A pilot case-control study. *Saudi J Biol Sci.* 2020; 27(12):3428-3433. doi: 10.1016/j.sjbs.2020.09.034.
- [62] Dai N, Zhao C, Kong Q, Li D, Cai Z, Wang M. Vascular repair and anti-inflammatory effects of soluble epoxide hydrolase inhibitor. *Exp Ther Med.* 2019; 17(5):3580-3588. doi: 10.3892/etm.2019.7396.
- [63] Tsuruta N, Narisawa Y, Imafuku S, Ito K, Yamaguchi K, Miyagi T, Takahashi K, Fukamatsu H, Morizane S, Koketsu H, Yamaguchi M, Hino R, Nakamura M, Ohyama B, Ohata C, Kuwashiro M, Sato T, Saito K, Kaneko S, Yonekura K, Hayashi H, Yanase T, Morimoto K, Sugita K, Yanagihara S, Kikuchi S, Mitoma C, Nakahara T, Furue M, Okazaki F. Cross-sectional multicenter observational study of psoriatic arthritis in Japanese patients: Relationship between skin and joint symptoms and results of treatment with tumor necrosis factor- α inhibitors. *J Dermatol.* 2019; 46(3):193-198. doi: 10.1111/1346-8138.14745.
- [64] Waltuch T, Gill P, Zinns LE, Whitney R, Tokarski J, Tsung JW, Sanders JE. Features of COVID-19 post-infectious cytokine release syndrome in children presenting to the emergency department. *Am J Emerg Med.* 2020; 38(10):2246.e3-2246.e6. doi: 10.1016/j.ajem.2020.05.058.
- [65] Lan Y, Li S, Yang D, Zhou J, Wang Y, Wang J, Xu Y, Chen Z. Clinical characteristics of Kawasaki disease complicated with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia: A retrospective study. *Medicine (Baltimore).* 2020; 99(19):e19987. doi: 10.1097/MD.00000000000019987.
- [66] Murakami H, Li S, Foreman R, Yin J, Hirai T, Chen JDZ. Intraoperative Vagus Nerve Stimulation Accelerates Postoperative Recovery in Rats. *J Gastrointest Surg.* 2019; 23(2):320-330. doi: 10.1007/s11605-018-3969-5.
- [67] Uchimura R, Ueda T, Fukazawa R, Hayakawa J, Ohashi R, Nagi-Miura N, Ohno N, Migita M, Itoh Y. Adipose tissue-derived stem cells suppress coronary arteritis of Kawasaki disease in vivo. *Pediatr Int.* 2020; 62(1):14-21. doi: 10.1111/ped.14062.
- [68] Sase K, Kitaoka Y, Tsukahara C, Takagi H. Involvement of Beclin-1 in axonal protection by short-term hyperglycemia against TNF-induced optic nerve damage. *Mol Med Rep.* 2018; 18(6):5455-5460. doi: 10.3892/mmr.2018.9568.
- [69] Asayama K, Kobayashi T, D'Alessandro-Gabazza CN, Toda M, Yasuma T, Fujimoto H, Okano T, Saiki H, Takeshita A, Fujiwara K, Fridman D'Alessandro V, Nishihama K, Totoki T, Inoue R, Takei Y, Gabazza EC. Protein S protects against allergic bronchial asthma by modulating Th1/Th2 balance. *Allergy.* 2020; 75(9):2267-2278. doi: 10.1111/all.14261.
- [70] Dai N, Yang C, Fan Q, Wang M, Liu X, Zhao H, Zhao C. The Anti-inflammatory Effect of Soluble Epoxide Hydrolase Inhibitor and 14, 15-EET in Kawasaki Disease Through PPAR γ /STAT1 Signaling Pathway. *Front Pediatr.* 2020;8:451. doi: 10.3389/fped.2020.00451.

- [71] Qi SH, Xiao F, Wei B, Qin C. [Value of ginsenoside Rb1 in alleviating coronary artery lesion in a mouse model of Kawasaki disease]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2020; 22(9):1034-1040. Chinese. doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2003147.
- [72] Inoue T, Murakami S, Matsumoto K, Matsuda A. Functional benefits of corticosteroid and IVIG combination therapy in a coronary artery endothelial cell model of Kawasaki disease. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2020; 18(1):76. doi: 10.1186/s12969-020-00461-6.
- [73] Chen J, Yue Y, Wang L, Deng Z, Yuan Y, Zhao M, Yuan Z, Tan C, Cao Y. Altered gut microbiota correlated with systemic inflammation in children with Kawasaki disease. *Sci Rep*. 2020; 10(1):14525. doi: 10.1038/s41598-020-71371-6.
- [74] Hidaka K, Mikuni-Takagaki Y, Wada-Takahashi S, Saita M, Kawamata R, Sato T, Kawata A, Miyamoto C, Maehata Y, Watabe H, Tani-Ishii N, Hamada N, Takahashi SS, Deguchi S, Takeuchi R. Low-Intensity Pulsed Ultrasound Prevents Development of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw-Like Pathophysiology in a Rat Model. *Ultrasound Med Biol*. 2019; 45(7):1721-1732. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2019.02.015.
- [75] Abe N, Choudhury ME, Watanabe M, Kawasaki S, Nishihara T, Yano H, Matsumoto S, Kunieda T, Kumon Y, Yorozuya T, Tanaka J. Comparison of the detrimental features of microglia and infiltrated macrophages in traumatic brain injury: A study using a hypnotic bromovalerylurea. *Glia*. 2018; 66(10):2158-2173. doi: 10.1002/glia.23469.
- [76] Mizuta M, Shimizu M, Irabu H, Usami M, Inoue N, Nakagishi Y, Wada T, Yachie A. Comparison of serum cytokine profiles in macrophage activation syndrome complicating different background rheumatic diseases in children. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 :keaa299. doi: 10.1093/rheumatology/keaa299.
- [77] Umeda Y, Hayashi H, Sugiyama S, Aoyama Y. Systemic capillary leak syndrome triggered by anti-programmed death 1 checkpoint inhibitor in psoriasis. *J Dermatol*. 2020; 47(11):1322-1325. doi: 10.1111/1346-8138.15541.
- [78] Tsuboi I, Harada T, Hirabayashi Y, Aizawa S. Dynamics of hematopoiesis is disrupted by impaired hematopoietic microenvironment in a mouse model of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Ann Hematol*. 2020; 99(7):1515-1523. doi: 10.1007/s00277-020-04095-2..
- [79] Mizukawa Y, Kimishima M, Aoyama Y, Shiohara T. Predictive biomarkers for cytomegalovirus reactivation before and after immunosuppressive therapy: A single-institution retrospective long-term analysis of patients with drug-induced hypersensitivity syndrome (DiHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic syndrome (DRESS). *Int J Infect Dis*. 2020; 100:239-246. doi: 10.1016/j.ijid.2020.08.078.
- [80] Felsenstein S, Willis E, Lythgoe H, McCann L, Cleary A, Mahmood K, Porter D, Jones J, McDonagh J, Chieng A, Varnier G, Hughes S, Boullier M, Ryan F, Awogbemi O, Soda G, Duong P, Pain C, Riley P, Hedrich CM. Presentation, Treatment Response and Short-Term Outcomes in Paediatric Multisystem Inflammatory Syndrome Temporally Associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS). *J Clin Med*. 2020; 9(10):3293. doi: 10.3390/jcm9103293.

- [81] Harwood R, Allin B, Jones CE, Whittaker E, Ramnarayan P, Ramanan AV, Kaleem M, Tulloh R, Peters MJ, Almond S, Davis PJ, Levin M, Tometzki A, Faust SN, Knight M, Kenny S; PIMS-TS National Consensus Management Study Group. A national consensus management pathway for paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS): results of a national Delphi process. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020; S2352-4642(20)30304-7. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30304-7.
- [82] Nguyen QD, Starling CT, Hebert AA. The Use of TNF α Inhibitors in Treating Pediatric Skin Disorders. *Paediatr Drugs*. 2020; 22(3):311-319. doi: 10.1007/s40272-020-00394-3.
- [83] Kaneko S, Tsuruta N, Yamaguchi K, Miyagi T, Takahashi K, Higashi Y, Morizane S, Nomura H, Yamaguchi M, Hino R, Sawada Y, Nakamura M, Ohyama B, Ohata C, Yonekura K, Hayashi H, Yanase T, Matsuzaka Y, Sugita K, Kikuchi S, Mitoma C, Nakahara T, Furue M, Okazaki F, Koike Y, Imafuku S; Western Japan Inflammatory Disease Research Group. Mycobacterium tuberculosis infection in psoriatic patients treated with biologics: Real-world data from 18 Japanese facilities. *J Dermatol*. 2020; 47(2):128-132. doi: 10.1111/1346-8138.15156.
- [84] Komura F, Takahashi Y, Inoue T, Takakura Y, Nishikawa M. Development of a Nanostructured RNA/DNA Assembly as an Adjuvant Targeting Toll-Like Receptor 7/8. *Nucleic Acid Ther*. 2019; 29(6):335-342. doi: 10.1089/nat.2019.0787.
- [85] Sagara Y, Muneuchi J, Shimabukuro W, Joo M, Yoshino M, Nakamura R, Yoneda T, Sugitani Y, Watanabe M, Mizushima A, Takahashi Y. Infliximab Therapy and the Central Nervous Demyelination in Patients with Kawasaki Disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2019; 38(8):e185-e187. doi: 10.1097/INF.0000000000002296.
- [86] Tsukahara C, Sase K, Fujita N, Takagi H, Kitaoka Y. Axonal Protection by Tacrolimus with Inhibition of NFATc1 in TNF-Induced Optic Nerve Degeneration. *Neurochem Res*. 2019; 44(7):1726-1735. doi: 10.1007/s11064-019-02804-6.
- [87] Sueki H, Mizukawa Y, Aoyama Y. Immune reconstitution inflammatory syndrome in non-HIV immunosuppressed patients. *J Dermatol*. 2018; 45(1):3-9. doi: 10.1111/1346-8138.14074..
- [88] Geller L, Kellen R. Tumor necrosis factor antagonist-induced psoriasis in a 3-year-old boy with Kawasaki disease. *Dermatol Online J*. 2017; 23(2):13030/qt87k9b0x2.
- [89] Huang FC, Kuo HC, Huang YH, Yu HR, Li SC, Kuo HC. Anti-inflammatory effect of resveratrol in human coronary arterial endothelial cells via induction of autophagy: implication for the treatment of Kawasaki disease. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2017; 18(1):3. doi: 10.1186/s40360-016-0109-2.
- [90] Burns JC, Koné-Paut I, Kuijpers T, Shimizu C, Tremoulet A, Arditi M. Review: Found in Translation: International Initiatives Pursuing Interleukin-1 Blockade for Treatment of Acute Kawasaki Disease. *Arthritis Rheumatol*. 2017; 69(2):268-276. doi: 10.1002/art.39975.
- [91] Kitaoka Y, Tanito M, Kojima K, Sase K, Kaidzu S, Munemasa Y, Takagi H, Ohira A, Yodoi J. Axonal protection by thioredoxin-1 with inhibition of interleukin-1 β in TNF-induced optic nerve degeneration. *Exp Eye Res*. 2016; 152:71-76. doi: 10.1016/j.exer.2016.09.007..

- [92] Ito N, Sato M, Momoi N, Aoyagi Y, Endo K, Chishiki M, Kawasaki Y, Hosoya M. Influenza A H1N1 pdm09-associated myocarditis during zanamivir therapy. *Pediatr Int.* 2015; 57(6):1172-4. doi: 10.1111/ped.12712.
- [93] Fukuda K, Matsumura T, Senokuchi T, Ishii N, Kinoshita H, Yamada S, Murakami S, Nakao S, Motoshima H, Kondo T, Kukidome D, Kawasaki S, Kawada T, Nishikawa T, Araki E. Statins mediate anti-atherosclerotic action in smooth muscle cells by peroxisome proliferator-activated receptor- γ activation. *Biochem Biophys Res Commun.* 2015; 457(1):23-30. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.12.063.
- [94] Takao T, Horino T, Matsumoto R, Shimamura Y, Ogata K, Inoue K, Taniguchi Y, Taguchi T, Terada Y. Possible roles of tumor necrosis factor- α and angiotensin II type 1 receptor on high glucose-induced damage in renal proximal tubular cells. *Ren Fail.* 2015; 37(1):160-4. doi: 10.3109/0886022X.2014.959434
- [95] Dimitriades VR, Brown AG, Gedalia A. Kawasaki disease: pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Curr Rheumatol Rep.* 2014; 16(6):423. doi: 10.1007/s11926-014-0423-x.
- [96] Uchida M, Oyanagi E, Kawanishi N, Iemitsu M, Miyachi M, Kremenik MJ, Onodera S, Yano H. Exhaustive exercise increases the TNF- α production in response to flagellin via the upregulation of toll-like receptor 5 in the large intestine in mice. *Immunol Lett.* 2014; 158(1-2):151-8. doi: 10.1016/j.imlet.2013.12.021.
- [97] Oharaseki T, Yokouchi Y, Yamada H, Mamada H, Muto S, Sadamoto K, Miura N, Ohno N, Saji T, Naoe S, Takahashi K. The role of TNF- α in a murine model of Kawasaki disease arteritis induced with a *Candida albicans* cell wall polysaccharide. *Mod Rheumatol.* 2014; 24(1):120-8. doi: 10.3109/14397595.2013.854061.
- [98] Puéchal X, Guillevin L. Therapeutic immunomodulation in systemic vasculitis: taking stock. *Joint Bone Spine.* 2013; 80(4):374-9. doi: 10.1016/j.jbspin.2012.10.023.
- [99] Taguchi H, Nishi K, Suzuki T, Okano Y. [Anti-atherosclerotic effects of etanercept in rheumatoid arthritis patients]. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi.* 2012;35(3):183-7. Japanese. doi: 10.2177/jsci.35.183.
- [100] Díaz-Orta MA, Rojas-Serrano J. Terapia biológica en las vasculitis sistémicas [Biologic therapies in the systemic vasculitides]. *Reumatol Clin.* 2011; 7 Suppl 3:S33-6. Spanish. doi: 10.1016/j.reuma.2011.09.001.
- [101] Noda S, Mizuno K, Adachi M. Treatment effect of adalimumab and infliximab in Japanese psoriasis patients: results in a single community-based hospital. *J Dermatol.* 2012; 39(3):265-8. doi: 10.1111/j.1346-8138.2011.01312.x.
- [102] Takada K, Munemasa Y, Kuribayashi J, Fujino H, Kitaoka Y. Protective effect of thalidomide against N-methyl-D-aspartate-induced retinal neurotoxicity. *J Neurosci Res.* 2011; 89(10):1596-604. doi: 10.1002/jnr.22698.
- [103] Blankier S, McCrindle BW, Ito S, Yeung RS. The role of atorvastatin in regulating the immune response leading to vascular damage in a model of Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol.* 2011; 164(2):193-201. doi: 10.1111/j.1365-2249.2011.04331.x.

- [104] Xu MG, Men LN, Zu Y, Zhao CY, Meng XC, Wang T. The functions of endothelial progenitor cells were significantly improved after treatment with intravenous immunoglobulin and aspirin in children with Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol*. 2011; 32(4):455-60. doi: 10.1007/s00246-011-9900-4.
- [105] Satoh S, Hitomi A, Ikegaki I, Kawasaki K, Nakazono O, Iwasaki M, Mohri M, Asano T. Amelioration of endothelial damage/dysfunction is a possible mechanism for the neuroprotective effects of Rho-kinase inhibitors against ischemic brain damage. *Brain Res Bull*. 2010; 81(1):191-5. doi: 10.1016/j.brainresbull.2009.08.021.
- [106] Lau AC, Duong TT, Ito S, Wilson GJ, Yeung RS. Inhibition of matrix metalloproteinase-9 activity improves coronary outcome in an animal model of Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol*. 2009; 157(2):300-9. doi: 10.1111/j.1365-2249.2009.03949.x.
- [107] Chung SA, Seo P. Advances in the use of biologic agents for the treatment of systemic vasculitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2009; 21(1):3-9. doi: 10.1097/BOR.0b013e32831d28b3.
- [108] Saji T. [Clinical utility of ulinastatin, urinary protease inhibitor in acute Kawasaki disease]. *Nihon Rinsho*. 2008; 66(2):343-8. Japanese.
- [109] Komai N, Morita Y, Sakuta T, Kuwabara A, Kashihara N. Anti-tumor necrosis factor therapy increases serum adiponectin levels with the improvement of endothelial dysfunction in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2007;17(5):385-90. doi: 10.1007/s10165-007-0605-8.
- [110] Gerloni V, Pontikaki I, Gattinara M, Fantini F. Le terapie biologiche con inibitori del TNF in reumatologia pediatrica. Revisione della letteratura ed esperienza personale [Biological therapy with TNF-inhibitors in pediatric rheumatology. Review of the literature and personal experience]. *Reumatismo*. 2007; 59(3):244-61. Italian. doi: 10.4081/reumatismo.2007.244.
- [111] Matsumoto H, Koga H, Iida M, Tarumi K, Fujita M, Haruma K. Blockade of tumor necrosis factor- α -converting enzyme improves experimental small intestinal damage by decreasing matrix metalloproteinase-3 production in rats. *Scand J Gastroenterol*. 2006; 41(11):1320-9. doi: 10.1080/00365520600684571.
- [112] Guzman-Cottrill JA, Shulman ST. Recent developments and controversies in Kawasaki disease. *Minerva Pediatr*. 2004; 56(1):51-61.
- [113] Yamauchi Y, Okazaki H, Desaki M, Kohyama T, Kawasaki S, Yamamoto K, Takizawa H. Methotrexate induces interleukin-8 production by human bronchial and alveolar epithelial cells. *Clin Sci (Lond)*. 2004; 106(6):619-25. doi: 10.1042/CS20030262.
- [114] Maeyama T, Kuwano K, Kawasaki M, Kunitake R, Hagimoto N, Hara N. Attenuation of bleomycin-induced pneumopathy in mice by monoclonal antibody to interleukin-12. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2001 Jun;280(6):L1128-37. doi: 10.1152/ajplung.2001.280.6.L1128.
- [115] Tomita M, Okuyama T, Ishikawa T, Hidaka K, Nohno T. The role of nitric oxide in paraquat-induced cytotoxicity in the human A549 lung carcinoma cell line. *Free Radic Res*. 2001; 34(2):193-202. doi: 10.1080/10715760100300181.
- [116] Nash MC, Wade AM. No evidence for use of pentoxifylline in acute Kawasaki disease. *Eur J Pediatr*. 1996; 155(3):258. doi: 10.1007/BF01953955.

- [117] Kew KM, Undela K, Kotortsi I, Ferrara G. Macrolides for chronic asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 9. Art. No.:CD002997. doi:10.1002/14651858.CD002997.pub4.
- [118] Iro MA, Martin NG, Absoud M, Pollard AJ. Intravenous immunoglobulin for the treatment of childhood encephalitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 10. Art. No.:CD011367. doi: 10.1002/14651858.CD011367.pub2.
- [119] Li X, Zhang Q, Zhou M. Effects of tanshinoneia on inflammatory cytokines and GMP-140 in the patient with Kawasaki diseases. *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2011; 9(null): 86. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04380_1.
- [120] Bar-Gil Shitrit A, Koslowsky B, Milgrom Y, Lahat A, Goldin E, Granovsky-Grisaru S. Vedolizumab is safe for use in pregnant patients with IBD; Report of our preliminary data. *Journal of crohn's and colitis*. Conference: 13th congress of european crohn's and colitis organisation, ECCO 2018. Austria 2018; 12(Supplement 1): S242.
- [121] Rajapakse N, Dixit D. Human and novel coronavirus infections in children: a review. *Paediatr Int Child Health*. 2021; 41(1):36-55. doi: 10.1080/20469047.2020.1781356.
- [122] Rayamajhi A, Nightingale S, Bhatta NK, Singh R, Kneen R, Ledger E, Bista KP, Lewthwaite P, Mahaseth C, Turtle L, Robinson JS, Galbraith SE, Wnek M, Johnson BW, Faragher B, Griffiths MJ, Solomon T. A preliminary randomized double blind placebo-controlled trial of intravenous immunoglobulin for Japanese encephalitis in Nepal. *PLoS One*. 2015; 10(4):e0122608. doi: 10.1371/journal.pone.0122608.
- [123] McPherson, T., Exton, L., Biswas, S., Creamer, D., Dziewulski, P., Newell, L., Tabor, K., Wali, G., Walker, G., Walker, R., Walker, S., Young, A., Mohd Mustapa, M. and Murphy, R. (2019), British Association of Dermatologists' guidelines for the management of Stevens–Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in children and young people, 2018. *Br J Dermatol*, 181: 37-54. doi: 10.1111/bjd.17841.
- [124] Ikizler TA, Burrowes JD, Byham-Gray LD, Campbell KL, Carrero JJ, Chan W, Fouque D, Friedman AN, Ghaddar S, Goldstein-Fuchs DJ, Kaysen GA, Kopple JD, Teta D, Yee-Moon Wang A, Cuppari L. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD: 2020 Update. *Am J Kidney Dis*. 2020; 76(3 Suppl 1):S1-S107. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.05.006.
- [125] Dionne A, Burgner D, De Ferranti S, Singh-Grewal D, Newburger J, Dahdah N. Variation in the management of Kawasaki disease. *Arch Dis Child*. 2020; 105(10):1004-1006. doi: 10.1136/archdischild-2019-317191.
- [126] Sagara Y, Muneuchi J, Shimabukuro W, Joo M, Yoshino M, Nakamura R, Yoneda T, Sugitani Y, Watanabe M, Mizushima A, Takahashi Y. Infliximab Therapy and the Central Nervous Demyelination in Patients with Kawasaki Disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2019; 38(8):e185-e187. doi: 10.1097/INF.0000000000002296.
- [127] Moretti A. Are TNF- α blockers effective and safe for Kawasaki disease in children? A Cochrane Review summary with commentary. *Int J Rheum Dis*. 2020; 23(9):1252-1254. doi: 10.1111/1756-185X.13884.

- [128] Kong WX, Ma FY, Fu SL, Wang W, Xie CH, Zhang YY, Gong FQ. Biomarkers of intravenous immunoglobulin resistance and coronary artery lesions in Kawasaki disease. *World J Pediatr.* 2019; 15(2):168-175. doi: 10.1007/s12519-019-00234-6.
- [129] Wang Y, Qian SY, Yuan Y, Wang Q, Gao L, Chen X, Yu X, Zhen Z. Do cytokines correlate with refractory Kawasaki disease in children? *Clin Chim Acta.* 2020; 506:222-227. doi: 10.1016/j.cca.2020.03.014.
- [130] Guo C, Tan C, Xia X, Yuan Y, Zhao M, Yuan Z, Wang Y, Deng Z, Chen J, Zhou Y, Huang Y. Tumour necrosis factor- α and myoglobin associated with the recovery time of coronary artery lesions in Kawasaki disease patients. *J Paediatr Child Health.* 2020; 56(9):1382-1387. doi: 10.1111/jpc.14942.
- [131] Walser M, Hermann M, Hufnagel M, Haas NA, Fischer M, Dalla-Pozza R, Jakob A. Anakinra And Etanercept Combination Treatment in a Child With Severe, Nonresponsive Kawasaki Disease. *Pediatr Infect Dis J.* 2020; 39(10):e310-e313. doi: 10.1097/INF.0000000000002810.
- [132] Peyre M, Laroche C, Etchecopar C, Brosset P. Place des immunosuppresseurs dans les formes évoluées de maladie de Kawasaki : à propos de deux cas avec atteinte cardiaque sévère [The role of immunosuppressive agents in Kawasaki disease: a discussion of two cases]. *Arch Pediatr.* 2013; 20(7):748-53. French. doi: 10.1016/j.arcped.2013.04.002.
- [133] Blaisdell LL, Hayman JA, Moran AM. Infliximab treatment for pediatric refractory Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol.* 2011; 32(7):1023-7. doi: 10.1007/s00246-011-0045-2.
- [134] Accomando S, Liotta A, Maggio MC, Cardella F, Corsello G. Infliximab administration effective in the treatment of refractory Kawasaki disease. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010; 21(7):1091-2. doi: 10.1111/j.1399-3038.2010.01029.x.
- [135] Stenbørg EV, Windelborg B, Hørlyck A, Herlin T. The effect of TNF α blockade in complicated, refractory Kawasaki disease. *Scand J Rheumatol.* 2006; 35(4):318-21. doi: 10.1080/03009740600588228.
- [136] Kwon JE, Roh DE, Kim YH. The Impact of Moderate-Dose Acetylsalicylic Acid in the Reduction of Inflammatory Cytokine and Prevention of Complication in Acute Phase of Kawasaki Disease: The Benefit of Moderate-Dose Acetylsalicylic Acid. *Children (Basel).* 2020; 7(10):185. doi: 10.3390/children7100185.
- [137] Xiong Y, Du ZD. [Tumor necrosis factor- α inhibitors in the treatment of intravenous immunoglobulin non-responders of Kawasaki disease]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2020; 58(3):248-251. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2020.03.021.
- [138] Bressieux-Degueldre S, Schaffner D, Hofer M, Sekarski N, Vanoni F. Maladie de Kawasaki : mise à jour [Kawasaki disease: an update]. *Rev Med Suisse.* 2018; 14(594):384-389. French.
- [139] Bajolle F, Laux D. Maladie de Kawasaki : ce qu'il faut savoir [Kawasaki disease: what you need to know]. *Arch Pediatr.* 2012; 19(11):1264-8. French. doi: 10.1016/j.arcped.2012.07.005.
- [140] Lan Y, Li S, Yang D, Zhou J, Wang Y, Wang J, Xu Y, Chen Z. Clinical characteristics of Kawasaki disease complicated with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia: A retrospective study. *Medicine (Baltimore).* 2020; 99(19):e19987. doi: 10.1097/MD.00000000000019987.

- [141] Chen KYH, Messina N, Germano S, Bonnici R, Freyne B, Cheung M, Goldsmith G, Kollmann TR, Levin M, Burgner D, Curtis N. Innate immune responses following Kawasaki disease and toxic shock syndrome. *PLoS One*. 2018; 13(2):e0191830. doi: 10.1371/journal.pone.0191830.
- [142] European Centre for Disease Prevention and Control. Paediatric inflammatory multisystem syndrome and SARS-CoV-2 infection in children – 2020. ECDC: Stockholm; 2020.
- [143] Bourgeois J, Fairon F, San Miguel L. Polyvalent immunoglobulins – Part 1: A rapid review. Health Technology Assessment (HTA) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2019. KCE Reports 327. D/2019/10.273/82.
- [144] Yim D, Curtis N, Cheung M, Burgner D. An update on Kawasaki disease II: clinical features, diagnosis, treatment and outcomes. *J Paediatr Child Health*. 2013; 49(8):614-23. doi: 10.1111/jpc.12221.
- [145] Dominguez SR, Anderson MS. Advances in the treatment of Kawasaki disease. *Curr Opin Pediatr*. 2013; 25(1):103-9. doi: 10.1097/MOP.0b013e32835c1122.
- [146] Tacke CE, Burgner D, Kuipers IM, Kuijpers TW. Management of acute and refractory Kawasaki disease. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2012; 10(10):1203-15. doi: 10.1586/eri.12.101.
- [147] Sundel RP. Update on the treatment of Kawasaki disease in childhood. *Curr Rheumatol Rep*. 2002; 4(6):474-82. doi: 10.1007/s11926-002-0053-6.
- [148] Campbell AJ, Burns JC. Adjunctive therapies for Kawasaki disease. *J Infect*. 2016; 72 Suppl:S1-5. doi: 10.1016/j.jinf.2016.04.015.
- [149] Matsubara T. Infliximab for the treatment of Kawasaki disease. *Pediatr Int*. 2018; 60(9):775. doi: 10.1111/ped.13663.
- [150] Davies S, Gold-von Simson G. Should infliximab be used as an adjuvant to IVIG in the treatment of children with Kawasaki disease who are at high risk for resistance to conventional therapy? *Pediatr Cardiol*. 2013; 34(7):1756. doi: 10.1007/s00246-013-0731-3.
- [151] Yoon KL, Lee HY, Yu JJ, Lee JY, Han MY, Kim KY, Huh J. Multicenter, Single-Arm, Phase IV Study of [I]Combined Aspirin and High-Dose "IVIG-SN" Therapy for Pediatric Patients with Kawasaki Disease. *Korean Circ J*. 2017; 47(2):209-214. doi: 10.4070/kcj.2016.0139.
- [152] Best BM, Burns JC, DeVincenzo J, Phelps SJ, Blumer JL, Wilson JT, Capparelli EV, Connor JD; Pediatric Pharmacology Research Unit Network. Pharmacokinetic and tolerability assessment of a pediatric oral formulation of pentoxifylline in kawasaki disease. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2003; 64(2):96-115. doi: 10.1016/S0011-393X(03)00018-3.
- [153] He L, Niu CW, Liu F, Huang GY, Wu L, Huang MR, Huang M, Chu C, Liang XC, Sun SN, Wang F, Zhao L, Zhao QM, Guo Y, Xie LJ, Xu XY. A prospective randomised study of intravenous immunoglobulin treatment regimens in acute kawasaki disease. *Journal of the hong kong college of cardiology* 2016; 24(1): 49-.
- [154] JPRN-UMIN000007423. Infliximab (anti human TNF alfa monoclonal antibody, Remicade off-label treatment for refractory Kawasaki disease.

[155] NCT02298062. Infliximab for Kawasaki Disease Patients Resistant to IVIG: a Multicentre, Prospective, Randomised Trial.

[156] Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097.