

## ORIGINAL BREVE

## Validez del NT-proBNP ajustado por la edad como biomarcador diagnóstico de la enfermedad de Kawasaki incompleta en la población pediátrica

Moisés Rodríguez-González<sup>1</sup>, Ana Castellano-Martínez<sup>2</sup>, Almudena Alonso-Ojembarrena<sup>3</sup>

**Objetivo.** Evaluar la validez diagnóstica del NT-proBNP ajustado por la edad para enfermedad de Kawasaki incompleta (EKI) en pacientes pediátricos con sospecha clínica de EKI y comparar su capacidad diagnóstica con los parámetros analíticos diagnósticos recomendados actualmente por la American Heart Association (AHA).

**Método.** Se incluyó a todos los pacientes menores de 14 años ingresados por sospecha de EKI desde 2013 hasta 2017. Se registró el valor de NT-proBNP ajustado por la edad, datos demográficos, clínicos, analíticos, ecocardiográficos y microbiológicos. El diagnóstico de EKI lo realizaron dos evaluadores según los criterios de la AHA.

**Resultados.** Se incluyeron 70 pacientes: 19 (27%) fueron clasificados como EKI, y presentaron mayores concentraciones de NT-proBNP ( $p < 0,001$ ), y un mayor porcentaje de casos de NT-proBNP elevado para la edad (84% vs 4%;  $p < 0,001$ ) en comparación con otras enfermedades febriles. El NT-proBNP ajustado por la edad tuvo una buena capacidad diagnóstica para la EKI (área bajo la curva = 0,90; IC95% 0,80-0,99), superior a la proteína C reactiva ( $p < 0,001$ ), velocidad globular de sedimentación ( $p < 0,001$ ), albúmina ( $p < 0,001$ ) y piuria estéril ( $p < 0,001$ ).

**Conclusiones.** El NT-proBNP podría ser un test diagnóstico válido para la EKI y potencialmente superior a los parámetros analíticos actualmente recomendados en los pacientes pediátricos con sospecha de EKI.

**Palabras clave:** NT-proBNP. Enfermedad de Kawasaki. Biomarcadores. Pediatría.

### *Usefulness of age-adjusted N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide level as a diagnostic marker for incomplete Kawasaki disease in children*

**Objectives.** The main objective was to assess the diagnostic usefulness of age-adjusted level of N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (NT-proBNP) as a diagnostic marker in children suspected of having incomplete Kawasaki disease (IKD). The secondary aim was to compare the diagnostic yield of NT-proBNP level with the yield of other markers currently recommended by the American Heart Association (AHA).

**Methods.** Descriptive cross-sectional study of a case series of patients under the age of 14 years admitted with clinical suspicion of IKD between 2013 and 2017. We analyzed NT-proBNP level adjusted for age. Demographic, clinical, echocardiographic, analytic, and microbiologic findings were gathered from computerized charts. Two independent evaluators made the diagnosis of IKD according to AHA criteria.

**Results.** We included 70 cases, and 19 (27%) were diagnosed with IKD. Patients with IKD had higher NT-proBNP levels than patients with other febrile diseases, and the proportion of cases of elevated age-adjusted NT-proBNP level was also higher in the IKD group (84% vs 4%;  $P < .001$ ). The diagnostic yield of age-adjusted NT-proBNP for IKD was good (area under the receiver operating characteristic curve, 0.90; 95% CI, 0.80–0.99) and significantly higher than the yields for C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, albumin, and sterile pyuria ( $P < .001$ , all comparisons).

**Conclusions.** NT-proBNP level may prove to be a valid diagnostic marker for IKD, possibly offering a higher diagnostic yield than the analyses currently recommended for children suspected of having IKD.

**Keywords:** NT-proBNP. Kawasaki disease. Biological markers. Pediatrics.

## Introducción

La enfermedad de Kawasaki (EK) es una patología infrecuente (incidencia 25/100.000 en menores de 5 años) aunque potencialmente grave. La EK puede causar aneurismas coronarios hasta en un 25% de los pacientes si no se diagnostica y trata precozmente<sup>1,2</sup>. Su diagnóstico es clínico y se basa en los criterios diagnósticos de la American Heart Association (AHA) (Tabla 1)<sup>1,2</sup>. Su reconocimiento es más difícil en casos de EK incompleta (EKI), siendo las pruebas de laboratorio y la ecocardiografía de gran utilidad a la hora de apoyar la

sospecha diagnóstica<sup>1,2</sup>. Sin embargo, todos los hallazgos clínicos, analíticos y ecocardiográficos, a excepción de los aneurismas coronarios, son inespecíficos, y pueden presentarse en patologías más prevalentes en pediatría, sobre todo en cuadros infecciosos. Se estima que hasta un 3% de los pacientes pueden no ser identificados precozmente siguiendo las recomendaciones diagnósticas actuales, con el consecuente riesgo de desarrollar aneurismas coronarios en el futuro<sup>3</sup>. El objetivo principal del presente estudio fue evaluar la validez diagnóstica del NT-proBNP ajustado por la edad para EKI en pacientes pediátricos ingresados por sospecha de

#### Filiación de los autores:

<sup>1</sup>Sección de Cardiología Pediátrica, Unidad de Gestión Clínica de Pediatría, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España.

<sup>2</sup>Sección de Nefrología Pediátrica, Unidad de Gestión Clínica de Pediatría, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España.

<sup>3</sup>Sección de Neonatología, Unidad de Gestión Clínica de Pediatría, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España.

#### Autor para correspondencia:

Moisés Rodríguez González  
Servicio de Pediatría  
Hospital Universitario  
Puerta del Mar  
Avenida Ana de Viya, 21  
Cádiz, España

#### Correo electrónico:

doctormoisésrodríguez@gmail.com

#### Información del artículo:

Recibido: 30-6-2018

Aceptado: 24-9-2018

Online: 22-2-2019

#### Editor responsable:

Francisco Javier Martín-Sánchez

**Tabla 1.** Criterios diagnósticos de la American Heart Association para enfermedad de Kawasaki (EK) y principales diagnósticos diferenciales

Criterios diagnósticos de EK completa	Criterios diagnósticos de EK incompleta
Fiebre 5 o más días de evolución junto a 4 o más de los siguientes criterios (pueden aparecer progresivamente y no coincidir en el tiempo): Exantema polimorfo Inyección conjuntival bilateral no exudativa Adenopatía cervical > 1,5 cm Lesión palmoplantar (eritema, edema, descamación) Alteraciones de la mucosa oral (lengua aframbuesada, enantema, labios fisurados)	Fiebre 5 o más días junto a < 4 criterios clínicos + PCR > 30 mg/L o VSG > 40 mm/hora + al menos 3 de los siguientes: Albúmina < 3 g/dl Anemia normocítica y normocrómica para la edad Elevación de ALT para la edad Plaquetas > 450.000/mm <sup>3</sup> tras el 7º día de fiebre Leucocitosis > 15.000/mm <sup>3</sup> > 10 leucocitos/campo en sedimento de orina

**Ecocardiografía:** positiva si se encuentra diámetro interno de coronarias > 2-2,5 Zscore para superficie corporal, o si coinciden 3 o más de las siguientes características: realce perivascular, ausencia de afilamiento, disfunción o dilatación ventricular izquierda, regurgitación mitral o derrame pericárdico. Si la ecocardiografía es positiva, confirma el diagnóstico en cualquiera de las dos situaciones, sin necesidad de datos complementarios de laboratorio.

#### Diagnóstico diferencial de la enfermedad de Kawasaki

- **Infecciones víricas:** enterovirus, adenovirus, parvovirus, herpesvirus, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, sarampión.
- **Infecciones bacterianas:** estreptocócicas, estafilocócicas, brucelosis, leptospirosis, rickettsiosis.
- **Cuadros reumatológicos:** artritis crónica juvenil, lupus, fiebre reumática, poliarteritis nodosa.
- **Otras:** reacciones de hipersensibilidad a fármacos, síndrome de Steven-Johnson, síndrome del *shock* tóxico.

PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad globular de sedimentación.

EKI. El objetivo secundario fue comparar su capacidad diagnóstica con los parámetros analíticos diagnósticos recomendados actualmente por la AHA<sup>1,2</sup>.

## Método

Estudio descriptivo de una serie de casos con análisis transversal que incluyó a todos los pacientes menores de 14 años ingresados consecutivamente por fiebre de 5 o más días de evolución con datos clínicos sospechosos de EKI en un hospital de tercer nivel desde enero de 2013 a enero de 2017. Se excluyeron aquellos pacientes con criterios EK completa, septicemia, *shock*, patología cardíaca no atribuible a EK, insuficiencia cardíaca, renal o hepática, falta de muestra sanguínea para la determinación del NT-proBNP o administración de quimioterapia o gammaglobulina previa a la extracción de la muestra para la medición de los biomarcadores de estudio. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de nuestro centro y se obtuvo consentimiento informado de los padres o tutores.

Los investigadores registraron las variables demográficas, clínicas, de laboratorio, ecocardiográficas, y microbiológicas a partir de la historia clínica electrónica. En el momento del ingreso, se extrajeron 2 muestras de sangre, una para la determinación de parámetros analíticos de práctica clínica (proteína C reactiva –PCR–, velocidad globular de sedimentación –VSG–, número de leucocitos en sangre, hemoglobina, recuento de plaquetas, albúmina y transaminasas) y otra para la determinación de NT-proBNP. La medición del NT-proBNP se realizó mediante electroinmuno luminiscencia en un analizador Elecsys 2010 (Roche Diagnostics, Alemania). Los pediatras responsables de la asistencia no tuvieron información sobre el resultado de NT-proBNP. Los biomarcadores diagnósticos se categorizaron en negativos o positivos, según los puntos de corte de los criterios diagnósticos de la AHA<sup>1,2</sup>. Los puntos de corte de NT-proBNP se ajustaron por la edad del paciente, considerándose patológico si presentaba valores superiores a 2 Zscore para la edad<sup>4</sup>. Se realizó ecocardiografía seriada mediante un ecógrafo Phillips IE 33 con software pediá-

trico y sonda sectorial con frecuencias de 5 y 8 Hz en todos los pacientes. El manejo de los pacientes se realizó según las guías clínicas del centro. El diagnóstico de EKI se llevó a cabo por dos evaluadores independientes según los criterios de la AHA<sup>1,2</sup>, y clasificaron a los pacientes en EKI y otras enfermedades febriles (OEF).

Las variables cuantitativas se describieron como media y desviación estándar o mediana y rango intercuartil y las cualitativas como frecuencias y porcentajes. La comparación de los datos clínicos, analíticos y ecocardiográficos entre los pacientes con EKI y OEF se realizó utilizando la prueba t de Student o la prueba U de Mann-Whitney para las variables cuantitativas, o las pruebas exactas de Fisher o ji-cuadrado para las cualitativas. La correlación entre variables cuantitativas se analizó mediante las pruebas de Spearman. Se calculó el área bajo la curva (ABC) de las curvas ROC, junto con su intervalo de confianza al 95% (IC95%), así como la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN), y razón de probabilidad positiva (RPP) y negativa (RPN), del NT-proBNP y de los diferentes parámetros analíticos utilizados en el diagnóstico de la EKI según el algoritmo de la AHA. Se compararon los valores de ABC calculadas, para los test diagnósticos con un ABC > 0,6, usando el método de DeLong *et al.* La significación estadística se definió con una  $p < 0,05$ . Los análisis estadísticos se realizaron con el software STATA versión 14.0 (College Station, TX, EE.UU.: StataCorp LP).

## Resultados

Se eligieron 97 pacientes, de los que 27 fueron excluidos por presentar cardiopatía congénita (3 casos), miocarditis no secundaria a EKI (5 casos), *shock* séptico (3 casos), ausencia de muestra para la determinación de NT-proBNP (13 casos) o gammaglobulina previa a la medición de NT-proBNP (3 casos). Se incluyeron finalmente 70 pacientes (72%) con sospecha de EKI, de los cuales 19 (27%) fueron EKI. La mediana de edad fue de 3 años (RIC 0,75-5) y 43 (61%) eran mujeres. Todos los pacientes con EKI presentaron fiebre de 5 o más días, siendo el exantema (17

casos; 89%), los cambios oculares (15 casos; 79%) y orales (10 casos; 53%) los criterios clínicos más frecuentemente asociados. Las alteraciones analíticas más frecuentes fueron la elevación de PCR (18 casos; 94%) y el NT-proBNP (16 casos; 84%). Tres pacientes (16%) en fase aguda y 2 (10%) a los 12 meses del diagnóstico de la EKI presentaron aneurismas coronarios. Todos los pacientes con EKI recibieron gammaglobulina antes del décimo día. Ningún OEF precisó gammaglobulina ni desarrolló aneurismas coronarios en 12 meses de seguimiento.

No se encontraron diferencias clínicas entre EKI y OEF (Tabla 2). Los pacientes con EKI presentaron más frecuentemente una PCR > 30 mg/l (94% vs 51%;  $p < 0,001$ ), VSG > 40 mm/h (73% vs 47%;  $p < 0,001$ ), piuria estéril (58% vs 22%;  $p < 0,001$ ) e hipoalbuminemia (52% vs 21%;  $p < 0,001$ ). También presentaron mayores concentraciones plasmáticas de NT-proBNP (mediana 2424 (RIC 1.325-3.629) pg/ml vs mediana 187 (RIC 118-356) pg/ml;  $p < 0,001$ ), y un mayor número de pacientes con NT-proBNP ajustado por la edad elevado (84% vs 4%;  $p < 0,001$ ). Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la elevación de NT-proBNP y PCR elevada ( $r = 0,65$ ;  $p = 0,037$ ), VSG elevada ( $r = 0,24$ ;  $p = 0,02$ ), hipoalbuminemia ( $r = -0,48$ ;  $p = 0,001$ ), presencia de AC ( $p < 0,001$ ) y otros signos ecocardiográficos ( $p < 0,001$ ).

El NT-proBNP ajustado por la edad tuvo una buena capacidad diagnóstica para la EKI (ABC = 0,90; IC95% 0,80-0,99), superior a la de PCR ( $p < 0,001$ ), velocidad globular de sedimentación ( $p < 0,001$ ), albúmina ( $p < 0,001$ ) y piuria estéril ( $p < 0,001$ ) (Tabla 3). El NT-proBNP tuvo una sensibilidad de 84% (IC95% 73-94), una especificidad de 95% (IC95% 87-99), un VPP de 89% (IC95% 80-95), un VPN de 94% (89-100), una razón de probabilidad positiva (RPP) de 21,4 (IC95% 5,4-84,7), y una razón de probabilidad negativa (RPN) de 0,17 (IC95% 0,06-0,46) para el diagnóstico de la EKI.

## Discusión

El presente estudio pone de manifiesto la dificultad del diagnóstico precoz de la EKI, debido al solapamiento con OEF en la población pediátrica. Ningún criterio clínico resultó adecuado para diferenciar ambos cuadros. Solo determinados parámetros bioquímicos (PCR y VSG elevadas, hipoalbuminemia y piuria estéril) fueron de utilidad aunque, por lo general, con limitada validez diagnóstica. Además, la ecocardiografía tuvo escaso rendimiento diagnóstico en la fase aguda. Solo un 16% de los casos de EKI presentaron aneurismas coronarios. La mayoría de alteraciones ecocardiográficas detectadas fueron hallazgos inespecíficos, sobre todo el derrame pericárdico y la insuficiencia mitral. Estos resultados destacan la importancia de encontrar biomarcadores que ayuden en el diagnóstico precoz de la EK.

La EK puede causar inflamación y disfunción de todo el sistema cardiovascular lo cual puede estimular la síntesis de NT-proBNP. Este hecho explicaría la utilidad de dicho péptido como un biomarcador diagnóstico para la EK<sup>4-9</sup>.

**Tabla 2.** Comparación de datos demográficos, clínicos, analíticos, ecocardiográficos y microbiológicos entre enfermedad de Kawasaki incompleta (EKI) y otras enfermedades febriles

	EKI N = 19 n (%)	OEF N = 51 n (%)	p
<b>Datos demográficos</b>			
Edad (años) [mediana (RIC)]	1,4 (0,8-4)	3,5 (2-6)	0,024
Sexo femenino	11 (58)	32 (63)	0,711
<b>Datos clínicos</b>			
Fiebre $\geq$ 5 días	19 (100)	51 (100)	-
Exantema polimorfo	17 (89)	42 (82)	0,467
Cambios orales/labiales	10 (53)	29 (57)	0,751
Cambios extremidades	3 (16)	15 (29)	0,264
Cambios oculares	15 (79)	29 (57)	0,089
Linfadenopatía cervical	4 (21)	15 (29)	0,432
<b>Laboratorio</b>			
Leucocitos > 15.000/mm <sup>3</sup>	10 (53)	28 (55)	0,865
Plaquetas > 450.000/mm <sup>3</sup>	8 (42)	18 (45)	0,600
Anemia para la edad	12 (63)	22 (43)	0,136
PCR > 30 mg/L	18 (94)	26 (51)	0,001
VSG > 40 mm/h	14 (73)	24 (47)	0,037
Albúmina < 30 g/dL	10 (52)	11 (21)	0,012
ALT elevada para edad	12 (63)	20 (39)	0,074
Leucocituria > 10/campo	11 (58)	11 (22)	0,004
NT-proBNP > 2 Zscore para edad	16 (84)	2 (4)	< 0,001
<b>Ecocardiografía</b>			
Disfunción sistólica VI	2 (10)	1 (2)	0,035
Dilatación VI	1 (5)	0 (0)	0,296
Insuficiencia mitral	12 (63)	2 (4)	< 0,001
Derrame pericárdico	14 (73)	13 (35)	< 0,001
Otros	14 (73)	13 (25)	< 0,001
AC en fase aguda	3 (16)	0 (0)	< 0,001
AC 12 meses	2 (9)	0 (0)	< 0,001
<b>Estudio etiológico positivo*</b>	5 (26)	40 (78)	< 0,001

\*Agentes etiológicos de OEF (n): *Streptococcus* (6), *Staphylococcus* (2), *Borrelia burgdorferi* (1), *Mycoplasma pneumoniae* (2), enterovirus (9), Parvovirus B19 (6), adenovirus (6), virus de Epstein Barr (5), citomegalovirus (2), ACJ (1), idiopáticos (11). Agentes etiológicos de EKI (n): enterovirus (2), adenovirus (2), citomegalovirus (1), idiopáticos (14). OEF: otras enfermedades febriles; RIC: rango intercuartílico; AC: aneurismas arterias coronarias; VEB: virus de Epstein Barr; CMV: citomegalovirus; VI: ventrículo izquierdo.

La correlación observada del NT-proBNP con factores relacionados con la respuesta inflamatoria aumentada (PCR, VSG, hipoalbuminemia) y la asociación con alteraciones ecocardiográficas apoyarían esta hipótesis. Nuestro principal hallazgo fue que el NT-proBNP discriminó adecuadamente los casos de EKI respecto a OEF y además fue el parámetro analítico que mostró una mayor capacidad diagnóstica para la EKI en comparación con todos los incluidos en el algoritmo diagnóstico de la AHA. Así, un NT-proBNP elevado para la edad indicaría que un paciente pediátrico con fiebre de 5 o más días de evolución con datos clínicos sospechosos de EKI, muy probablemente presente una EKI. Sin embargo, un NT-proBNP normal no descartaría completamente EKI. Por ello, y debido a la importancia de las posibles secuelas, debería siempre tratarse como tal ante la duda. Estos resultados coinciden con los de un reciente metanálisis que mostró una alta capacidad diagnóstica del NT-proBNP [ABC 0,87 (IC 95% 0,83-0,89)] para EK y una sensibilidad agrupada de un 89% (IC95% 78-95%) y una RPP de un 3,20 (IC95% 2,10-

**Tabla 3.** Comparación de parámetros de validez diagnóstica de los diferentes biomarcadores estudiados

Variable	ABC (IC95%)*	Sensibilidad (IC95%)	Especificidad (IC 95%)	VPP (IC95%)	VPN (IC95%)	RPP (IC95%)	RPN (IC95%)
NT-proBNP	0,901 (0,800-0,987)	84% (73-94)	95% (87-99)	89% (80-95)	94% (89-1)	21,4 (5,4-84,7)	0,17 (0,06-0,46)
Leucocitosis > 15.000/mm <sup>3</sup>	0,489 (0,381-0,587)	52% (48-57)	45% (40-49)	26% (19-30)	72% (65-77)	0,96 (0,32-2,5)	1,04 (0,65-4,32)
8º día plaquetas > 450.000/mm <sup>3</sup>	0,534 (0,380- 0,688)	42% (38-45)	65% (61-69)	31% (25-35)	75% (67-81)	1,2 (0,71-3,10)	0,89 (0,45-3,8)
Anemia	0,600 (0,451-0,749)	63% (59-68)	67% (62-71)	37% (29-45)	81% (75-89)	1,47 (0,83-6,37)	0,65 (0,22-2,44)
PCR > 30 mg/L [n(%)]	0,719 (0,597-0,840)	95% (90-99)	49% (44-53)	42% (35-50)	96% (87-1)	1,94 (0,98-5,67)	0,1 (0,01-0,38)
VSG > 40 mm/h [n(%)]	0,633 (0,490-0,777)	74% (70-79)	53% (46-59)	34% (28-41)	83% (75-91)	1,47 (0,53-5,82)	0,55 (0,19-1,23)
Albumina < 30 g/dL	0,655 (0,504-0,807)	52% (47-55)	8% (75-84)	48% (39-54)	82% (076-89)	2,41 (0,92-7,34)	0,6 (0,11-2,33)
ALT elevada	0,620 (0,471-0,768)	63% (58-67)	57% (52-61)	38% (31-45)	82% (74-90)	1,62 (0,87-4,55)	0,61 (0,35-2,12)
Piuria estéril	0,682 (0,534-0,861)	58% (52-62)	79% (73-82)	50% (42-54)	83% (77-90)	2,64 (0,96-5,33)	0,59 (0,10-2,21)

\*Se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar las ABC según método de De Long *et al.* entre NT-proBNP ajustado para edad y: PCR ( $p < 0,001$ ), VSG ( $p < 0,001$ ), albúmina ( $p < 0,001$ ), piuria estéril ( $p < 0,001$ ), y ALT elevada ( $p < 0,001$ ). No se realizó comparación con aquellos biomarcadores cuya ABC fue menor o igual a 0,6. ABC (área bajo la curva).

VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; RPP: razón de probabilidad positiva; RPN: razón de probabilidad negativa. IC95%: intervalo de confianza al 95%.

4,80), lo que significa que es un NT-proBNP alto permitiría confirmar el diagnóstico en un contexto clínico de sospecha de EK<sup>10</sup>. Otros autores también hallaron que el NT-proBNP ajustado por edad discriminaba bien entre EK y OEF [ABC 0,88 (IC95% 0,85-0,912)]<sup>4,11-13</sup>, también superando a los criterios diagnósticos bioquímicos de la AHA<sup>4,13</sup>. Recientemente se ha publicado un algoritmo para EK que incluía el NT-proBNP ajustado a edad como criterio diagnóstico, lo cual ha mostrado mejorar el rendimiento diagnóstico, dejando de tratar a solo un 5% de casos de EK1 respecto a un 47% con los criterios de la AHA<sup>14</sup>.

La concentración de NT-proBNP no es específica para EK1, pudiendo aumentar significativamente en pacientes con patología cardíaca, como insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía congénita, miocarditis, pericarditis, hipertensión pulmonar o sepsis<sup>15</sup>. Al excluirse del estudio estos casos, no pudo valorarse la validez diagnóstica de NT-proBNP para discriminar EK1 de patologías cardíacas. Por tanto, para una correcta aplicación del NT-proBNP en el diagnóstico de EK1, se debería realizar siempre ecocardiografía para excluir patología cardíaca. El NT-proBNP es por tanto un complemento a esta y al resto de criterios, que debe utilizarse de forma conjunta para mejorar el rendimiento diagnóstico de EK1, pero nunca sustituirlos.

El presente estudio presenta diversas limitaciones. El tamaño muestral fue pequeño debido a la baja incidencia de la EK1 y el carácter unicéntrico. La clasificación de los pacientes se basó en las recomendaciones diagnósticas actuales, que aunque amplia y universalmente reconocidas, carecen de un test específico, por lo que existe la posibilidad de error en el diagnóstico. Esta es una limitación común en estudios de biomarcadores en EK, y dificulta mucho determinar la aportación en términos de validez diagnóstica de la incorporación del NT-proBNP a las recomendaciones diagnósticas actuales<sup>14</sup>.

Sin embargo, concluimos que el NT-proBNP podría ser un test diagnóstico válido y potencialmente superior a los biomarcadores diagnósticos analíticos actualmente recomendados en pacientes pediátricos con sospecha de EK1.

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación con el presente artículo.

**Contribución de los autores:** Todos los autores han confirmado su autoría en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS.

**Financiación:** Los autores declaran la no existencia de financiación en relación al presente artículo.

**Responsabilidades éticas:** El estudio fue aprobado por el Comité Ético del Hospital Puerta del Mar de Cádiz y se obtuvo consentimiento informado de los padres o tutores. Todos los autores han confirmado el mantenimiento de la confidencialidad y respeto de los derechos de los pacientes en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS.

**Artículo no cargado por el Comité Editorial y con revisión externa por pares**

## Bibliografía

- Newburger JW, Takahashi M, Burns JC. Kawasaki Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:1738-49.
- McCordle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation.* 2017;135:e297-99.
- Yellen ES, Gauvreau K, Takahashi M, Burns JC, Shulman S, Baker AL, et al. Performance of 2004 American Heart Association Recommendations for Treatment of Kawasaki Disease. *Pediatrics.* 2010;125:e234-41.
- McNeal-Davidson A, Fournier A, Spigelblatt L, Saint-Cyr C, Mir TS, Nir A, et al. Value of amino-terminal pro B-natriuretic peptide in diagnosing Kawasaki disease. *Pediatr Int.* 2012;54:627-33.
- Dahdah N, Fournier A. Natriuretic Peptides in Kawasaki Disease: the Myocardial Perspective. *Diagnostics (Basel).* 2013;3:1-12.
- Sato YZ, Molkara DP, Daniels LB, Tremoulet AH, Shimizu C, Kanegaye JT, et al. Cardiovascular biomarkers in acute Kawasaki disease. *Int J Cardiol.* 2013;164:58-63.
- Kato M, Ayusawa M, Watanabe H, Komori A, Abe Y, Nakamura T, et al. Cardiac function on 3-D speckle tracking imaging and cytokines in Kawasaki disease. *Pediatr Int.* 2018;60:342-8.
- Ogawa T, de Bold AJ. Brain natriuretic Peptide production and secretion in inflammation. *J Transplant.* 2012;2012:962347.
- Takeuchi D, Saji T, Takatsuki S, Fujiwara M. Abnormal tissue doppler images are associated with elevated plasma brain natriuretic peptide and increased oxidative stress in acute Kawasaki disease. *Circ J.* 2007;71:357-62.
- Lin K-H, Chang S-S, Yu C-W, Lin S-C, Liu S-C, Chao H-Y, et al. Usefulness of natriuretic peptide for the diagnosis of Kawasaki disease: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2015;5:e006703-3.
- Ye Q, Shao W-X, Shang S-Q, Zhang T, Hu J, Zhang C-C. A Comprehensive Assessment of the Value of Laboratory Indices in Diagnosing Kawasaki Disease. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67:1943-50.
- Shiraishi M, Fuse S, Mori T, Doyama A, Honjyo S, Hoshino Y, et al. N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide as a Useful Diagnostic Marker of Acute Kawasaki Disease in Children. *Circ J.* 2013;77:2097-101.
- Cho SY, Kim Y, Cha S-H, Suh J-T, Han MY, Lee HJ. Adjuvant laboratory marker of Kawasaki disease; NT-pro-BNP or hs-CRP? *Ann Clin Lab Sci.* 2011;41:360-3.
- Dionne A, Meloche-Dumas L, Desjardins L, Turgeon J, Saint-Cyr C, Autmizguine J, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide diagnostic algorithm versus American Heart Association algorithm for Kawasaki disease. *Pediatr Int.* 2017;59:265-70.
- Geiger R, Hammerer-Lercher A, Url C, Schweiggmann U, Puschendorf B, Sommer R, et al. NT-proBNP concentrations indicate cardiac disease in pediatric patients. *Int J Cardiol.* 2007;123:63-5.