

Péptido natriurético cerebral: utilidad clínica

Brain natriuretic peptide: clinical utility

Clara Saldarriaga Giraldo¹, Carlos Andrés Jiménez Gómez²,
Juan David Ramírez Barrera³, María Clemencia Cardona Gómez⁴

¹ Médica especialista en Medicina Interna y Cardiología. Universidad de Antioquia, Universidad Pontificia Bolivariana.

Correspondencia: Clínica Cardiovascular Santa María, Calle 78B No. 75-21. E-mail: clarais@une.net.co.

² Médico especialista en Medicina Interna. Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Universidad de Antioquia.

³ Médico especialista en Medicina Interna, Residente de Cardiología Clínica. Universidad de Antioquia, Universidad Pontificia Bolivariana. E-mail: juandres2@yahoo.com.ar.

⁴ Estudiante de undécimo semestre de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana.

Resumen: el descubrimiento de biomarcadores específicos de una enfermedad brinda la única oportunidad de adelantarse al diagnóstico clínico de la entidad. Esto aporta ventajas en el tratamiento de los pacientes que se verán reflejadas en los desenlaces. Hoy día se dispone del péptido natriurético cerebral como un biomarcador ampliamente estudiado y con validación clínica, no sólo en la falla cardiaca, sino en otras condiciones comórbidas importantes. La presente revisión pretende dar una visión general del origen, del mecanismo de acción y de la utilidad clínica del péptido en las principales enfermedades cardiovasculares.

Palabras clave: péptido natriurético cerebral, falla cardiaca, diagnóstico, pronóstico.

Abstract: The discovery of specific biomarkers of disease provides the unique opportunity to anticipate the clinical diagnosis of the disease. This provides advantages in the treatment of patients that will be reflected in the outcomes. Today the brain natriuretic peptide is available as a biomarker that is extensively studied and with clinical validity, not only in heart failure but also in other important comorbid conditions. This review aims to provide an overview of the origin, the mechanism of action and the clinical utility of the peptide in major cardiovascular diseases.

Keywords: Brain natriuretic peptide, heart failure, diagnosis, prognosis.

Conflicto de intereses: los autores declararon no tener conflicto de intereses.

Medicina & Laboratorio 2011; 17: 127-144.

Módulo 13 (Química Clínica), número 11. Editora Médica Colombiana S.A., 2011®.

Recibido el 26 de noviembre de 2010; aceptado el 20 de diciembre de 2010.

En el proceso de salud y enfermedad el esperar por las manifestaciones clínicas puede retrasar el diagnóstico de manera importante, por lo que resulta útil tener a disposición exámenes de laboratorio que permitan el abordaje diagnóstico oportuno de una entidad. En los últimos años ha habido un aumento en la investigación de biomarcadores en general, y en particular de los biomarcadores en enfermedades cardiovasculares, con el fin de lograr una ventaja antes de la aparición de la manifestación clínica de una enfermedad y poder impactar favorablemente en los desenlaces. El biomarcador ideal debe cumplir con ciertas características para que sea eficiente; debe ser de fácil medición, debe ser preciso, debe ser específico de órgano y sensible, debe ser cuantificable y de fácil depuración del organismo, y por último debe permitir información pronóstica cuando se hace su determinación cuantitativa. [1]. En la **figura 1** se hace una representación esquemática del reloj del daño a nivel de órgano, donde se aprecia la importancia de los biomarcadores.



Figura 1. Representación esquemática del reloj del daño a nivel de órgano. En la cascada que sucede cuando hay daño a nivel de un órgano, el aumento del biomarcador y la aparición de las manifestaciones clínicas, sólo aparecen después de que se han iniciado los cambios a nivel molecular y celular, lo cual aumenta la importancia de los biomarcadores tempranos [1].

Existen en la actualidad diversos biomarcadores en el contexto de la enfermedad cardiovascular, los cuales son liberados dependiendo del evento estimulador o iniciador, pudiendo aportar información concerniente a la patogénesis de la falla cardíaca, a la identificación de individuos con riesgo de desarrollar falla cardíaca, o pueden ser útiles en la estratificación del riesgo, en el diagnóstico o para monitorizar el tratamiento, como se observa en la **tabla 1** [2]. A pesar de existir diversidad en los biomarcadores son pocos los que han sido validados y en muchos casos se desconoce su real utilidad. El presente artículo hace una revisión de la utilidad de uno de los biomarcadores más importantes y disponibles en nuestra práctica diaria, el péptido natriurético cerebral, para conocer su eficiencia en diferentes contextos de la falla cardíaca y de otras enfermedades. Sin embargo, también se discute el péptido natriurético atrial, que aunque comparte muchas características con el péptido natriurético cerebral, ha venido perdiendo uso.

Péptidos natriuréticos

La concepción de la fisiología del corazón ha tenido muchos cambios desde las descripciones de Harvey en torno al funcionamiento de éste como un órgano meramente hemodinámico, hasta los conceptos de Braunwald [3] de Bold [4-6] y Dzau [7] cuando ocurrió un

Tabla 1. Clasificación de los biomarcadores de enfermedad cardiovascular	
Inflamación ^{a, b, c}	Estrés oxidativo ^{a, b, d}
Proteína C reactiva	Lipoproteínas de baja densidad oxidadas
Factor de necrosis tumoral alfa	Mieloperoxidasa
Fas (APO-1)	Biopirinas urinaria
Interleuquinas-1, 6 y 18	Isoprostanos plasmáticos y urinarios
Estrés miocárdico ^{b, c, d, e}	Malondialdehído plasmático
Péptido natriurético cerebral	Neurohormonas ^{a, b, d}
N-terminal pro-péptido natriurético cerebral	Norepinefrina
Fragmento de la región media de la pro-adrenomedulina	Renina
ST2	Angiotensina II
Daño miocárdico ^{a, b, d}	Aldostera
Troponinas I y T específicas de corazón	Arginina vasopresina
Quinasa I de la cadena ligera de la miosina	Endotelina
Proteína fijadora de ácidos grasos tipo H (cardiaca)	Nuevos biomarcadores en estudio ^b
Fracción MB de creatinina quinasa	Cromogranina
Remodelación matriz extracelular ^{a, b, d}	Galectina 3
Metaloproteinasas de matriz	Osteoprotegerina
Inhibidores tisulares de metaloproteinasas	Adiponectina
Péptidos de colágeno	Factor de diferenciación de crecimiento 15
^a Útiles para determinar la patogénesis de la enfermedad cardiovascular	
^b Aportan información para el pronóstico y la estratificación del riesgo	
^c Ayudan a identificar los individuos con riesgo	
^d Posibles blancos de tratamiento	
^e Ayudan en el diagnóstico en enfermedad cardiovascular y para monitorizar el tratamiento	

cambio de paradigma acerca de cómo el corazón participaba activamente en la producción de sustancias endocrinas como el péptido natriurético cerebral y la angiotensina; conceptos revolucionarios que cambiaron la forma de entender el mecanismo de acción del cardiomiocito, además de estimular de manera acelerada la investigación respecto al tema [8-9].

Fue de Bold quien determinó la relación que existe entre los péptidos natriuréticos y el corazón, puesto que los gránulos específicos atriales que ya habían sido descritos, se consideraban como remanentes embriológicos de muy poca importancia. Su investigación la llevó a lo largo de más 12 años y utilizó más de 200.000 aurículas de ratones para demostrar y concluir cómo el producto de estos gránulos atriales aumentaban la diuresis de manera importante, aún en ratones que eran sometidos a hipotensión [10]. De ahí en adelante hubo un vertiginoso ascenso con el descubrimiento de nuevos péptidos y con estudios en sus aplicaciones clínicas (ver **figura 2**) [11].

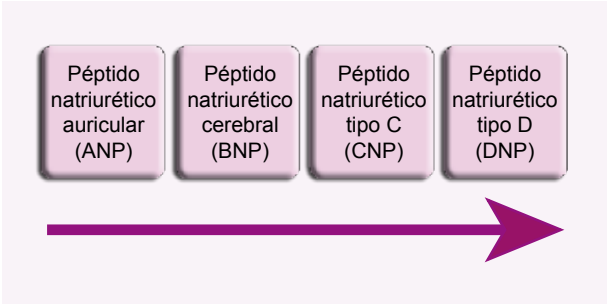


Figura 2. Secuencia del descubrimiento del sistema de péptidos natriuréticos [6].

Origen

Los péptidos natriuréticos pertenecen al grupo de los sistemas peptídicos natriuréticos, hasta la fecha se han identificado cuatro tipos, que se describen en la **tabla 2**, aunque sólo tres de ellos se encuentran en mamíferos: el ANP o péptido natriurético atrial, el BNP o péptido natriurético cerebral y el CNP o péptido natriurético tipo C [12]. Estos péptidos, aunque tienen diferente origen, comparten una estructura similar de 17 aminoácidos en su anillo central unidos por un puente disulfuro (ver **figura 3**) [13]. Este sistema se activa principalmente por la dilatación ventricular y tiene como consecuencia efectos hemodinámicos y miocárdicos favorables, siendo esto último lo más interesante desde el punto de vista del funcionamiento del sistema, ya que retarda más que promover la progresión a falla cardíaca [13]; esta característica de contrarrestar los efectos de otros sistemas y el avance en cuanto a sus propiedades diagnósticas, pronósticas y terapéuticas, ha aumentado el interés de conocer su papel real en diferentes estados comórbidos que en el curso de la enfermedad comprometerán el corazón.

Tabla 2. Tipos de péptidos natriuréticos, origen y estímulo de liberación		
Péptido*	Origen	Estímulo
Péptido natriurético atrial (ANP)	Aurículas	Distensión auricular
Péptido natriurético cerebral (BNP)	Ventrículos	Sobrecarga de presión/ volumen ventricular
Péptido natriurético tipo C (CNP)	Endotelio vascular (riñón, pulmón)	Fuerzas de cizallamiento
Péptido natriurético tipo D (DNP)	Veneno de serpiente mamba verde	

* Tienen similitud peptídica pero diferente origen genómico, los de relevancia clínica son el atrial y el cerebral. El péptido natriurético tipo C es producido en el endotelio por estímulo de las fuerzas de cizallamiento. El péptido natriurético tipo D fue aislado de serpientes (serpiente mamba verde: *Dendroaspis angusticeps*), su importancia clínica está en estudio.

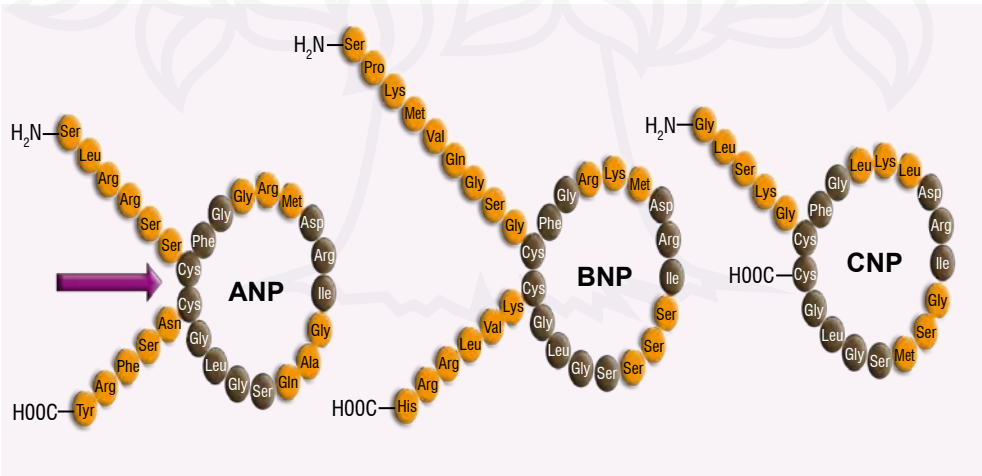


Figura 3. Estructura proteica de los péptidos natriuréticos. Nótese la flecha que indica el puente disulfuro indispensable para el reconocimiento en sus receptores. Los aminoácidos que son comunes se muestran en café [7].

Existen diferencias importantes entre los dos péptidos más relevantes en enfermedad cardiovascular, el atrial y el cerebral, diferencias que explican la razón por la cual el péptido atrial ha dejado de tener importancia clínica, contrario a lo que sucede con el péptido natriurético cerebral; estas diferencias serán expuestas a continuación:

Péptido natriurético atrial (ANP)

El péptido natriurético atrial es un péptido de 28 aminoácidos producido en los miocitos auriculares. Se deriva de un precursor de 151 aminoácidos, el pre-proANP, y se almacena en gránulos en las aurículas como una pro-hormona, el proANP, de 126 aminoácidos, que al ser liberado es fraccionado por una proteasa de serina, la corina, produciéndose así los fragmentos N-terminal y el C-terminal, el péptido natriurético atrial o ANP, que es el biológicamente activo, como se observa en la **figura 4** [14-15].

El péptido natriurético atrial se expresa y almacena principalmente en gránulos en las aurículas; sin embargo, también se encuentra en bajas concentraciones en los ventrículos y riñones. El principal estímulo para la liberación del péptido natriurético atrial es el estiramiento que se da como resultado del aumento del volumen intravascular. Después de ser secretado, se difunde al seno coronario para ser distribuido a los órganos blanco. A diferencia del péptido natriurético cerebral, el péptido natriurético atrial sólo se aumenta de 10 a 30 veces en los pacientes con falla cardíaca congestiva [16].

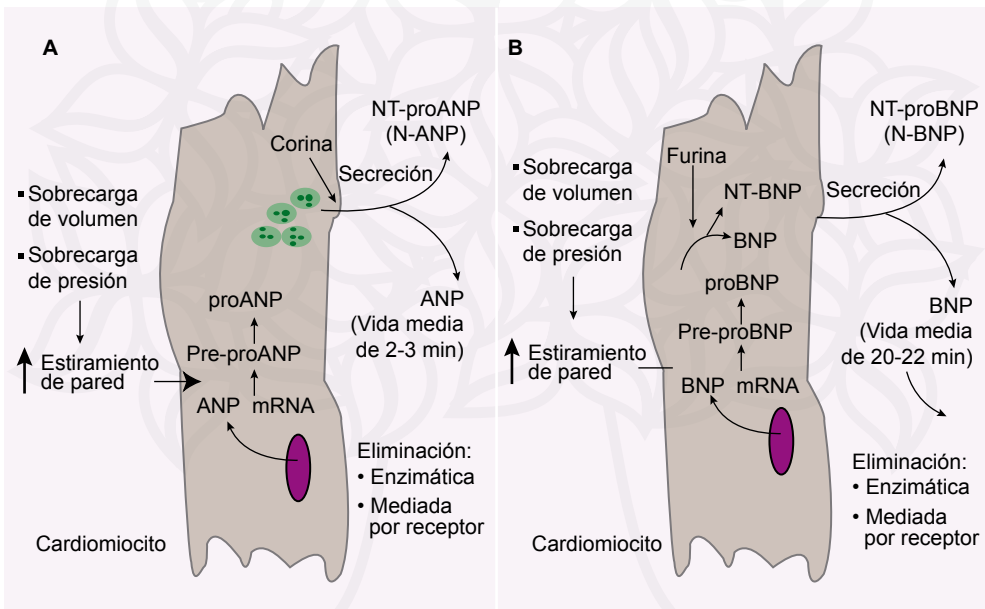


Figura 4. Representación esquemática de la síntesis y las formas moleculares de los péptidos natriuréticos ANP (A) y BNP (B) [14].

Péptido natriurético cerebral (BNP)

Su nombre deriva por el descubrimiento del mismo a partir de cerebro porcino, que posteriormente se encontró en altas concentraciones, unas 200 a 300 veces mayor, en los ventrículos de pacientes y animales sometidos a estrés cardíaco, como ocurre en la falla cardíaca congestiva o en el infarto de miocardio [12, 17]. En su forma activa es un péptido de 32 aminoácidos, estructuralmente similar al péptido natriurético atrial (ver **figura 3**), producido principalmente en los miocitos ventriculares, y no se encuentra almacenado sino que su producción comienza desde el principio con la expresión de los genes. El precursor pre-proBNP consta de 134 aminoácidos, el cual es fraccionado para convertirse en proBNP de 108 aminoácidos, el cual posteriormente es fraccionado por una proteasa de serina, la furina, produciéndose dos polipéptidos de importancia clínica, el residuo inactivo N-terminal de 76 aminoácidos, el N-terminal

propéptido natriurético cerebral o NT-proBNP, y la forma biológicamente activa de 32 amino ácidos, el BNP o péptido natriurético cerebral, como se observa en la **figura 4**.

A pesar de que el péptido natriurético cerebral se almacena con el péptido natriurético atrial en gránulos en las aurículas, el péptido natriurético cerebral no se almacena en los ventrículos; en éstos la producción del péptido natriurético cerebral se inicia con el estímulo por el aumento de la presión o del volumen auriculoventricular, que conlleva a un estiramiento de la pared. Esta sobrecarga en las paredes del corazón induce la liberación de los pre-propéptidos y al mismo tiempo se inicia el estímulo para la estimulación de los genes y la producción concomitante de mRNA del péptido natriurético cerebral (BNP mRNA) (ver **figura 4**) [14].

Otra de las diferencias importantes son los tiempos de vida media; el de péptido natriurético atrial es de tan sólo 2-3 minutos, en tanto que el del péptido natriurético cerebral es de 20-22 minutos. Estos tiempos son importantes y debido a la estabilidad en el medio sanguíneo que permite la medición seriada de ellos, la cuantificación de los péptidos natriurético cerebral y el N-terminal pro-péptido natriurético cerebral cobró mayor importancia clínica [15].

En las **tablas 3 y 4** se hace una comparación de las principales características bioquímicas y fisiológicas de ambos péptidos natriuréticos.

Tabla 3. Comparación de las características bioquímicas y fisiológicas de los péptidos natriuréticos [9]		
	ANP	BNP
Longitud del péptido	28 aa	32 aa
Receptor compartido	NPR-A, NPR-C	NPR-A, NPR-C
Precursor	pre-proANP (151 aa)	pre-proBNP (134 aa)
Prohormona (precursor sin la secuencia del péptido señal)	proANP (126 aa)	proBNP (108 aa)
Almacenamiento de prohormona	Gránulos atriales	Principalmente secretado desde el ventrículo, sin almacenamiento
Principales fragmentos peptídicos circulantes	NT-proANP (pro-ANP ₁₋₃₀ ¹ , proANP ₃₁₋₆₇ ¹ , proANP ₇₉₋₉₈ ¹), ANP (proANP ₉₉₋₁₂₆ ²)	NT-proBNP (proBNP ₁₋₇₆ ¹), BNP (proBNP ₇₇₋₁₀₈ ²)
Hormona biológicamente activa (conteniendo el puente disulfuro)	ANP (proANP ₉₉₋₁₂₆ ²)	BNP (proBNP ₇₇₋₁₀₈ ²)
Vida media en plasma	2-3 minutos	20-22 minutos
Estímulo liberador	Tensión transmural atrial	Tensión de la pared ventricular
Sitio de síntesis	Aurícula cardiaca	Ventrículo cardiaco
Acciones fisiológicas	Natriuresis, vasodepresión, inhibición del eje RAA, antimitogénesis	Natriuresis, vasodepresión, inhibición de la aldosterona, ¿antimitogénesis?
Convenciones: ANP: péptido natriurético atrial; BNP: péptido natriurético cerebral; NT: N-terminal; RAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona; NPR: receptor de péptidos natriuréticos; aa: aminoácidos.		

Tabla 4. Características del BNP y del N-BNP		
Característica	BNP	N-BNP
Fragmento de la pro-hormona	C terminal	N-terminal
Peso molecular	3,5 kiloDalton	8,5 kiloDalton
Actividad fisiológica	Activo	Inactivo
Mecanismos de depuración	Receptores de aclaramiento Endopeptidasa neutral	No es claro, posiblemente es removido por mecanismos pasivos de varios órganos, incluido el riñón
Vida media en circulación	21 minutos	60 a 120 minutos
Estabilidad <i>in vitro</i>	24 horas a temperatura ambiente	Más de 3 días a temperatura ambiente

Mecanismo de acción

El principal efecto de los péptidos natriuréticos es la protección del sistema cardiovascular de la sobrecarga de volumen. Tiene otros efectos que son la vasodilatación, el aumento del lusitropismo, el antagonismo del sistema renina angiotensina y modular el sistema nervioso simpático, entre otros (ver **tabla 5**) [12]. En la **figura 5** se esquematiza el papel de los péptidos natriuréticos en la fisiología de la falla cardíaca [18].

Los péptidos natriuréticos ejercen su efecto al interactuar sobre tres receptores: los receptores NPR-A, NPR-B y NPR-C, este último también conocido con el nombre de receptor de aclaramiento natriurético (ver **figura 6**). El péptido natriurético atrial y el péptido natriu-

Tabla 5. Efectos biológicos del sistema de péptidos natriuréticos [10]

Inhibe la actividad del sistema nervioso simpático

Inhibe el sistema renina angiotensina (efecto sobre la hipertrofia y la fibrosis ventricular)

Disminuye la sensación de sed

Produce relajación del músculo liso vascular e incrementa la permeabilidad endotelial

Produce relajación del músculo liso pulmonar

Aumenta la natriuresis/diuresis

Aumenta la lipólisis

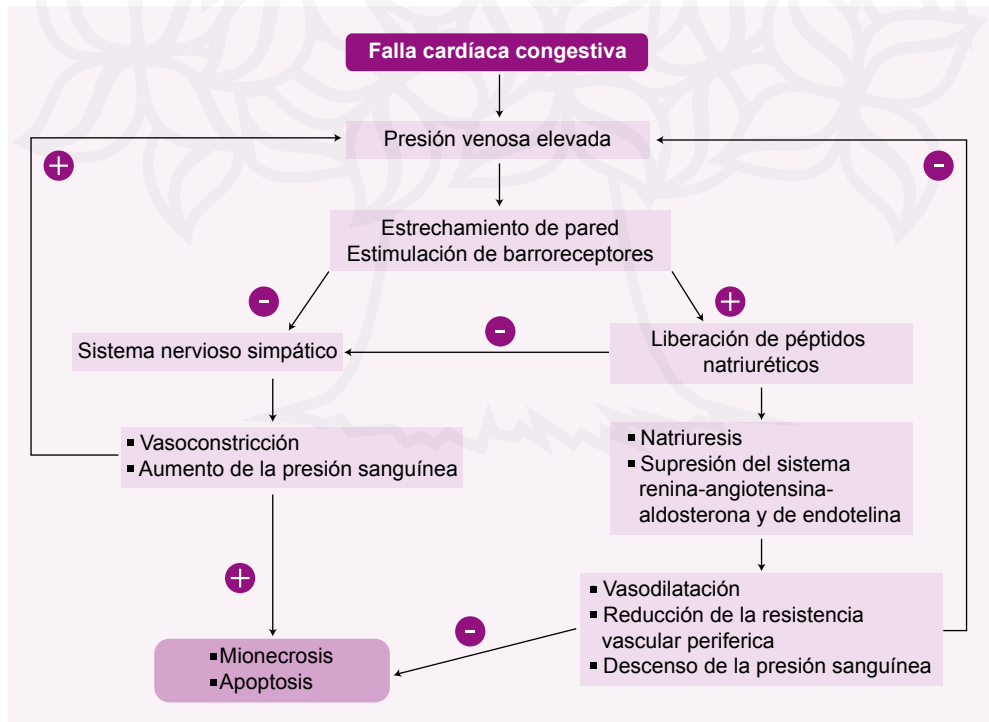


Figura 5. Papel del sistema de péptidos natriuréticos en la fisiopatología de la falla cardíaca. Como respuesta al aumento de las presiones de llenado y a las fuerzas de cizallamiento, se activa el sistema de péptidos natriuréticos. Los tipos A, B y C son liberados por las aurículas, los ventrículos y el endotelio vascular, respectivamente. Estos péptidos tienen una vida media corta e inhiben el sistema nervioso simpático, lo cual conlleva a una disminución de la presión sanguínea [9].

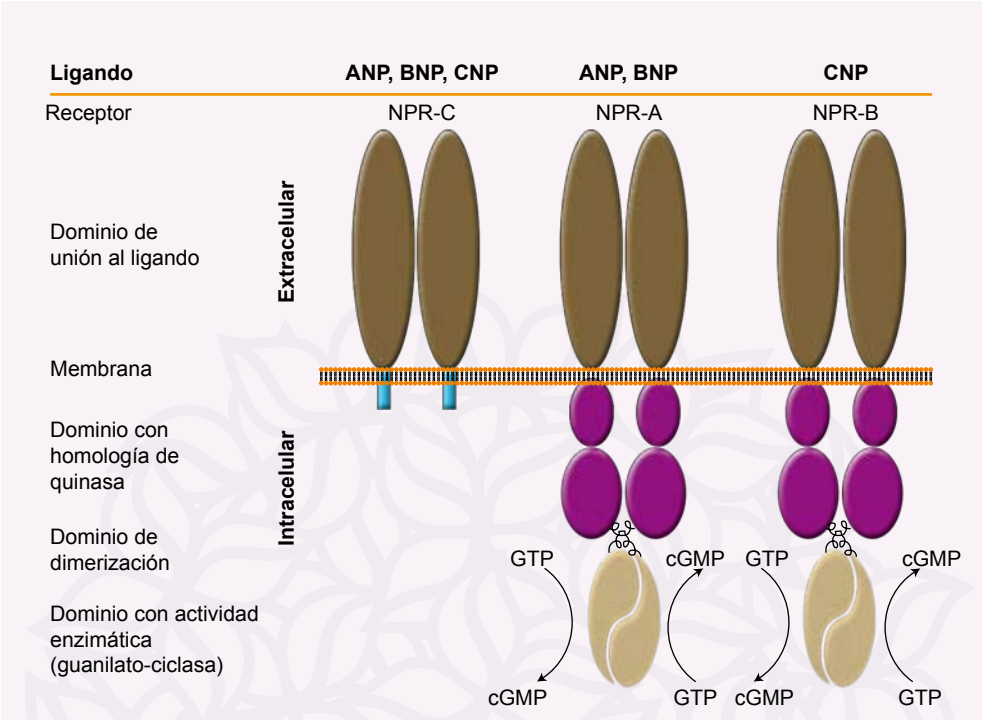


Figura 6. Estructura de los receptores NPR-A, NPR-B y NPR-C. La estructura de los NPR-A y NPR-B es muy similar y poseen un dominio con actividad enzimática (guanilato-ciclasa). El NPR-A posee mayor afinidad por el péptido natriurético atrial y por el péptido natriurético cerebral que por el péptido natriurético tipo C, en tanto que el NPR-B posee mayor afinidad por el péptido natriurético tipo C que por el atrial o el cerebral. El NPR-C posee una homología del 30% con respecto a los otros dos receptores, pero no posee actividad de guanilato-ciclasa.

rético cerebral se unen con los receptores que poseen un dominio con actividad enzimática (guanilato-ciclasa), que se encuentran en la membrana de los diferentes tejidos blanco, como son la glándula adrenal, el músculo vascular liso y el cerebro. El receptor NPR-A se localiza principalmente en el endotelio de grandes vasos y produce un importante efecto vasodilatador, además de efectos antagónicos sobre el sistema renina-angiotensina al actuar a nivel de las células renales disminuyendo la liberación de renina, y en las adrenales disminuyendo la liberación de aldosterona. Se ha descrito otro efecto al parecer mediado por el GMP cíclico (GMPc) que corresponde al paso de líquido desde el espacio intravascular al intersticio, lo que induce a una disminución de la volemia y a hipotensión [19].

El receptor NPR-B, también acoplado a la guanilato-ciclasa, se encuentra localizado principalmente en el cerebro y su afinidad por los péptidos es muy baja; tiene efectos de vasodilatación [15].

El receptor NPR-C o receptor de aclaramiento natriurético se localiza principalmente en riñón y en vasos sanguíneos, y se encarga de la depuración de los péptidos natriuréticos. Todos los péptidos natriuréticos se unen con igual afinidad a este receptor y son internalizados por endocitosis para la degradación enzimática, después de lo cual el receptor regresa a la superficie de la membrana celular. Existen además otras enzimas, las neuropeptidasas neutrales (NEP, por sus siglas en inglés) que se encuentran en la membrana del endotelio, el músculo liso, los fibroblastos y las células renales, y su función es fraccionar el anillo disulfuro de la estructura de los péptidos natriuréticos, inactivando así estas moléculas [20].

Utilidad Clínica

En la base de datos PubMed existen más de 24.000 artículos relacionados con los péptidos natriuréticos y 11.000 de éstos en el contexto de la enfermedad cardiovascular. Es de esperar que un sistema tan ligado a los estados de sobrecarga de volumen y de presión resulte útil en la evaluación de la principal enfermedad en la práctica clínica de la cardiología, la falla cardíaca. En el mundo existen aproximadamente 23 millones de pacientes con enfermedad cardíaca y cerca de 6 millones están en los Estados Unidos, por lo que el impacto económico por la falla cardíaca en los sistemas de salud es alto. Son muchas las guías que han adoptado el uso del péptido natriurético cerebral y de la porción N-terminal del péptido en el contexto de esta enfermedad, principalmente para el diagnóstico, pronóstico y tratamiento [21-23]. Las recomendaciones para su uso deben estar sustentadas en un cuadro clínico adecuado y siempre teniendo presente cuáles son las variaciones usuales en la medición del péptido que actúan como confusores y alteran su rendimiento diagnóstico (ver **tabla 6**) [24]. Para mejorar la estandarización de la prueba existe una guía de recomendaciones en la medición de biomarcadores en falla cardíaca, específicamente en el uso de péptidos natriuréticos cerebrales (ver **tabla 7**) [25-26].

Tabla 6. Condiciones asociadas con el aumento en circulación de BNP y del N-BNP								
Estiramiento del miocardio atrial y ventricular (falla cardíaca congestiva aguda o crónica, <i>cor pulmonale</i> agudo o crónico)								
Hipertrofia ventricular (enfermedad cardíaca hipertensiva)								
Expansión de volumen y consecuente aumento de presión/distensión (falla renal o hepática)								
Reducción del aclaramiento renal (falla renal aguda y crónica, edad avanzada)								
Estimulación neurohormonal y por citoquinas (sepsis, choque)								
Isquemia miocárdica (angina inestable, infarto agudo de miocardio)								
Hipoxia (embolismo pulmonar agudo, enfermedad cardíaca congénita cianótica)								
Taquicardia (fibrilación auricular, taquicardia ventricular)								
Sexo femenino								

Tabla 7. Características analíticas de las pruebas disponibles para BNP y N-BNP								
Distribuidor	N-BNP				BNP			
	Roche (Modular, Cobas, Elecsys)	Siemens (Immulin)	Roche, POC (Cardiac Reader)	Siemens, POC (Stratus SC)	Abbot (Architect)	Siemens (Advia Centaur)	Biosite (Beckman-Coulter)	Biosite, POC (Triage BNP)
Tipo de muestra	Suero o plasma (EDTA, heparina)	Plasma (heparina)	Sangre total (heparina)	Sangre total (heparina)	Plasma (EDTA)	Plasma (EDTA)	Plasma (EDTA)	Sangre total o plasma (EDTA)
Almacenamiento de la muestra								
20° a 25°C	3 días	No recomendado	8 horas	3 días	4 horas	No recomendado	4 horas	4 horas
2° a 8°C	6 días	3 días	No recomendado	3 días	24 horas	24 horas	–	–
< -20°C	24 meses	6 meses	No recomendado	12 meses	3 meses	9 meses	–	–
Rango (pg/mL)	5 a 35.000	20 a 35.000	60 a 3.000	15 a 20.000	10 a 5.000	2 a 5.000	1 a 5.000	5 a 5.000
Precisión (%), en paréntesis nivel (pg/mL)	2,6 (126)	4,4 (146)	<14 (todo el rango)	4,4 (97)	4,4 (92)	2,8 (119)	4,1 (77)	8,8 (71)
Sensibilidad analítica (pg/mL)	5	10		15	10	2	1	5
Sensibilidad funcional	50	–	–	50	–	2,5	–	–

La utilidad clínica del péptido natriurético cerebral está limitada por ciertos factores:

- La población en riesgo a evaluar: ciertas características condicionan su utilidad como la edad; se ha demostrado que en pacientes ancianos los valores basales de péptido natriurético cerebral son mayores cuando se comparan con población joven y esto justifica modificar los puntos de corte para mantener el rendimiento diagnóstico de la prueba, como se observa en la **figura 7**. El género es otro de los factores que modifica los niveles de péptido natriurético cerebral, presentándose valores más bajos en mujeres que en hombres. La enfermedad renal crónica también modifica de manera importante los valores basales al disminuir la depuración de los péptidos natriuréticos, esto hace que se altere su precisión diagnóstica y por lo tanto se ha recomendado cambiar los diferentes puntos de corte para los péptidos que se ajustan según la depuración de creatinina, como se observa en la **tabla 8** [27-28]. El peso por su parte, tiene una relación inversa por lo que ha sido denominado la “paradoja del peso” y consiste en niveles más bajos de péptido natriurético cerebral cuanto mayor peso tenga el paciente [29], explicado posiblemente por peptidasas producidas por el mayor número de adipocitos en estos pacientes [30-33].
- La variabilidad biológica: existe una variabilidad intra-individual ya demostrada, que para el péptido natriurético cerebral puede ser de hasta el 43% y para el N-terminal pro-péptido natriurético cerebral de hasta 23%. Por lo que se propone que para mayor utilidad en el seguimiento del paciente, se debe conocer su valor en peso seco [34].
- La variabilidad de la prueba utilizada: aunque no limita su precisión diagnóstica, puede tener limitaciones durante la tamización o el seguimiento, por esto se recomienda utilizar pruebas estandarizadas y aprobadas por las guías internacionales (ver **tabla 7**) [25], al igual que se debe tener cuidado al interpretar los resultados de diferentes métodos o de diferentes laboratorios, ya que se han demostrado diferencias significativas en los resultados obtenidos de varios laboratorios que utilizan diferentes métodos de análisis [35].

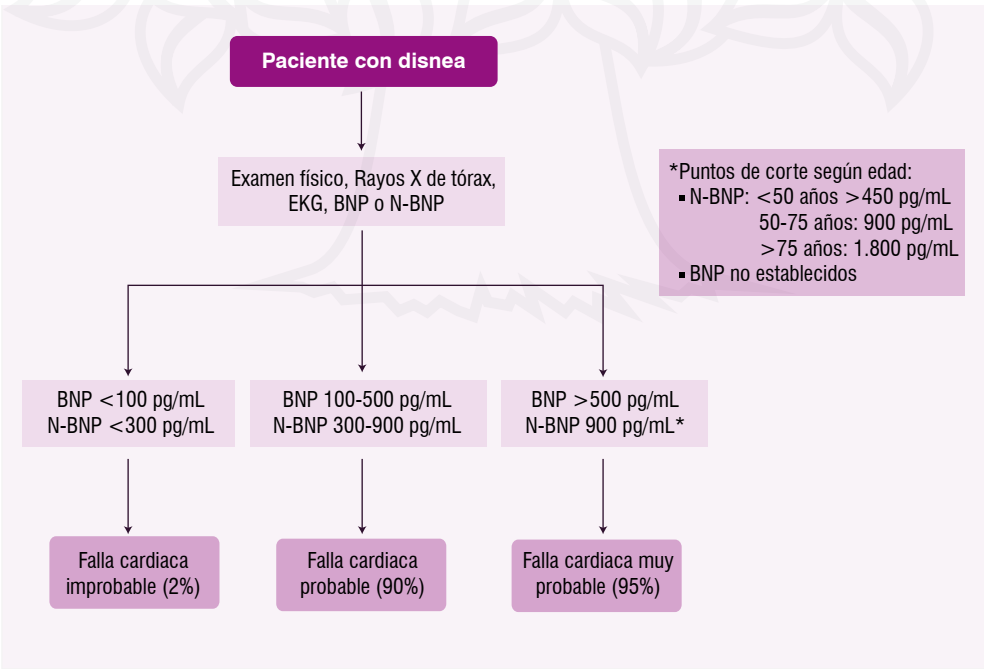


Figura 7. Algoritmo para el diagnóstico de falla cardíaca recomendado en el servicio de urgencias.

Tabla 8. Modificación del punto de corte del BNP en pacientes con falla renal

Estudio	Tasa de filtración glomerular (60 mL/min/1,73 m ²)	AUC*	Punto de corte (pg/mL)
BNP ^a	≤ 30	0,86	225
	30 a 59	0,81	201
	60 a 89	0,90	104
	≥ 90	0,91	70,7
PRIDE ^b	< 60	0,88	1.200
	≥ 60	0,95	450 ó 900 ^c

^a Análisis del estudio multinacional *Breathing not properly* con péptido natriurético cerebral (BNP) para el diagnóstico de insuficiencia cardíaca aguda descompensada en pacientes que presentan disnea

^b Análisis del estudio PRIDE para la investigación del N-BNP en disnea en el departamento de emergencia, para el diagnóstico de insuficiencia cardíaca aguda descompensada en pacientes con disnea

^c En el estudio PRIDE, un punto de corte de 450 pg/mL fue óptimo para los menores de 50 años de edad, mientras que 900 pg/mL fue óptimo para los mayores de 50 años

* AUC: área bajo la curva (del inglés, *area under the curve*)

- La variabilidad con la definición: no hay un estándar de referencia para el diagnóstico de falla cardíaca, puesto que la mayoría de las veces se lleva a cabo mediante el uso de criterios clínicos acompañados de imágenes. La variabilidad en la definición de la enfermedad que se evalúa afecta el rendimiento de la prueba a utilizar [34].

Falla cardíaca

Normalmente los niveles del péptido natriurético cerebral son 20 veces menores que los niveles de péptido natriurético atrial, pero en síndromes de falla cardíaca descompensada el péptido natriurético cerebral sobrepasa de manera importante estos valores, por esta razón y por su mayor tiempo de vida media hace que sea el de mayor utilidad en los pacientes con falla cardíaca [36].

Las recomendaciones de las guías clínicas para el uso del péptido natriurético cerebral y el NT pro-péptido natriurético cerebral (NT-proBNP) se basan en dos grandes estudios, el estudio de Maisel y colaboradores (BNP multinational study) [37] y el estudio de Januzzi y colaboradores (PRIDE study) [38]. En el primero, Maisel y colaboradores evaluaron en 1.586 pacientes en consulta de urgencias la utilidad del péptido natriurético cerebral para diferenciar el origen de la disnea como de causa cardíaca o pulmonar. Los niveles del péptido natriurético cerebral estuvieron más elevados en pacientes con falla cardíaca (incluyendo falla cardíaca derecha) comparados con los que no tenían falla (675 pg/mL versus 110 pg/mL), con diferencia estadísticamente significativa. Mediante el análisis por curvas ROC se encontró que un nivel de péptido natriurético cerebral mayor de 100 pg/mL presenta una sensibilidad de 90%, una especificidad de 76% y una precisión diagnóstica de 83%. Tomando valores mayores de hasta 150 pg/mL se disminuía la sensibilidad pero no se modificó la precisión diagnóstica, aspecto a tener en cuenta al momento de tomar un punto de corte diferente [37]. Además de comprobarse la utilidad en la fase aguda de la falla cardíaca, se evaluó la utilidad en la falla cardíaca crónica y se encontró que también presenta utilidad diagnóstica y pronóstica, ya que se correlaciona con los valores funcionales de acuerdo con la *New York Heart Association* (NYHA) (ver **tabla 9**) [39]. En este contexto de cronicidad, se evaluó el papel del péptido natriurético cerebral para guiar el tratamiento. Este escenario fue estudiado en un metanálisis reciente el cual demostró que la cuantificación del péptido natriurético cerebral

Tabla 9. Sistemas de clasificación y estratificación de la falla cardíaca		
Clasificación de la falla cardíaca por capacidad funcional, de acuerdo con la NYHA		Concentración de BNP (pg/mL)
Clase I	Pacientes con enfermedad cardíaca pero sin limitación de la actividad física	83,1
Clase II	Pacientes con enfermedad cardíaca con limitación leve de la actividad física. Cómodo en reposo. Sintomáticos con la actividad física ordinaria	235
Clase III	Pacientes con enfermedad cardíaca con marcada limitación de la actividad física. Cómodo en reposo. Menos de la actividad ordinaria causa síntomas	459
Clase IV	Pacientes con enfermedad cardíaca con síntomas aun en reposo.	1.119
Sistema de estratificación de acuerdo con la ACC/AHA (evaluación objetiva basada en evidencia de enfermedad cardiovascular)		
A	Sin evidencia de enfermedad cardiovascular	
B	Con evidencia de enfermedad cardiovascular mínima	
C	Con evidencia de enfermedad cardiovascular moderada	
D	Con evidencia de enfermedad cardiovascular severa	
Convenciones: NYHA: New York Heart Association; ACC: American College of Cardiology; AHA: American Heart Association.		

para guiar el tratamiento de los pacientes con falla cardíaca crónica, disminuyó todas las causas de muerte, principalmente en los pacientes menores de 75 años. Se debe tener en cuenta que este es un desenlace compuesto y cuando se evaluó muerte por causas cardiovasculares y hospitalización no hubo un efecto importante. Con estos resultados, hoy día se puede recomendar el péptido natriurético cerebral para el seguimiento de la terapia médica de falla cardíaca crónica en pacientes de menos de 75 años. Quedaría por establecer los tiempos de medición para el seguimiento y los valores óptimos en la medición seriada del péptido natriurético cerebral, así como el valor ideal al cual debería disminuir el péptido natriurético cerebral una vez instaurado el tratamiento médico [40].

En el segundo estudio, Januzzi y colaboradores demostraron que la porción N-terminal del pro-péptido natriurético cerebral también fue útil en el diagnóstico de falla cardíaca en el servicio de urgencias, en un estudio con 600 pacientes y según los resultados en la curva ROC, el mejor punto de corte fue 300 pg/mL, con una sensibilidad de 99%, una especificidad de 68% y una precisión del 83% [38].

Para los pacientes con falla cardíaca con fracción de expulsión preservada, el péptido natriurético cerebral tiene un rendimiento diagnóstico similar (tomando puntos de corte iguales), pero no diferencia si la falla cardíaca es por disfunción sistólica o diastólica [41-43].

En resumen, la *American Heart Association* y la *European Society of Cardiology* apoyan el uso de la determinación de los niveles de péptidos natriuréticos (péptido natriurético cerebral o BNP y NT-pro-péptido natriurético cerebral o NT-proBNP) en la evaluación y estratificación del riesgo de pacientes con sospecha clínica de falla cardíaca, pero en quienes el diagnóstico no es evidente [23,44-45].

Síndrome coronario agudo

Existe información pronóstica del valor sérico del péptido natriurético cerebral en la mortalidad de pacientes con síndrome coronario agudo, y es tan temprana como en las seis primeras horas de iniciado el proceso isquémico. Recientemente se llevó a cabo un estudio con 2.525 pacientes con angina inestable e infarto agudo del miocardio sin elevación del segmento ST. La medición se realizó en al inicio de los síntomas de isquemia con una media de

tiempo de 40 horas. Después de haber ajustado con otras variables de riesgo, se encontró que la elevación del péptido natriurético cerebral se correlacionó con la recurrencia del infarto y con el inicio o empeoramiento de la falla cardíaca; estos resultados fueron luego replicados en pacientes con infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST. Aún es incierto si existe algún beneficio de guiar la terapia con el objetivo de disminuir los niveles de péptido natriurético cerebral [46-47]. En enfermedad coronaria estable, existe un registro de 1.085 pacientes seguidos por una media de dos años y medio, en quienes se encontró correlación entre el desarrollo de eventos adversos cardiovasculares y niveles de péptido natriurético cerebral mayores de 100 pg/mL. De igual forma a como sucede con la falla cardíaca, aunque se ha demostrado un papel pronóstico en el paciente con infarto, no se ha determinado su impacto en los desenlaces [48]. Un estudio reciente demostró que la isquemia era suficiente estímulo para desencadenar la expresión de péptido natriurético cerebral en el miocardio, independiente del estrés mecánico [49].

Enfermedad valvular

En la enfermedad valvular la producción del péptido natriurético cerebral está mediada por el aumento de las tensiones parietales producidas por la estenosis o la insuficiencia y se comportan como marcadores pronósticos en la enfermedad aórtica y la mitral; el valor pronóstico en la enfermedad valvular del lado derecho ha sido menos estudiado y por lo tanto no se ha determinado. Aunque los niveles de los péptido natriuréticos no reflejan de manera directa el daño valvular, sí demuestran las consecuencias y ayudan a determinar los posibles desenlaces adversos de los pacientes, pero hasta ahora las guías no recomiendan los valores de los péptidos natriuréticos como criterio para realizar algún tipo de intervención valvular [45,50].

Trasplante cardíaco

Se considera al trasplante cardíaco como el proceso de reemplazar el corazón en falla para restaurar la hemodinámica del paciente, lo cual en teoría debería normalizar el balance neuroendocrino. Sin embargo, los estudios, que en su mayoría derivan de ensayos retrospectivos, demuestran una elevación persistente del péptido natriurético cerebral en los pacientes trasplantados, aun en aquellos sin signos de alteración cardiovascular. Esto sugiere que la hormona cardíaca no debería ser considerada exclusivamente como un marcador hemodinámico en este contexto [51-52]. Diferentes mecanismos han sido implicados en la elevación constante del péptido; los mecanismos expuestos son la denervación cardíaca, la sobrecarga de volumen post-operatoria, la disfunción renal, la disfunción sistodiastólica, el aumento de la secreción del péptido por la interacción injerto-huésped (infiltración de cardiomiocitos y de fibroblastos en respuesta a estímulos inmunológicos) y por último, la disminución de la depuración enzimática hormonal. El principal escenario donde el péptido natriurético cerebral ha tenido alguna utilidad es en la determinación del rechazo. En la actualidad el estándar de referencia para la evaluación del rechazo es la biopsia endomiocárdica. Diversos estudios han evaluado el rendimiento del péptido natriurético cerebral para definir qué pacientes deberían ser llevados a biopsia, pero los resultados son diversos [53]. De los datos existentes se puede decir que el péptido natriurético cerebral sólo debe ser utilizado como una herramienta diagnóstica complementaria para la detección del rechazo, presentando su mejor valor diagnóstico en los primeros 90 días luego del trasplante. Por lo tanto, la elevación del péptido natriurético cerebral refleja el balance entre el daño cardíaco y la reparación a nivel celular. Se requieren más estudios para entender mejor los mecanismos que modulan la secreción del péptido natriurético cerebral, con el fin de mejorar la clasificación de riesgo y la terapia en los pacientes [52]. Particularmente se ha convertido en un indicador de disfunción diastólica y de falla cardíaca derecha, y aún más de adaptación al injerto, por lo que ha ganado propiedades pronósticas en cuanto a la interacción de injerto-huésped [54].

Enfermedad pulmonar

Aunque escapa del objetivo de esta revisión, vale la pena resumir de manera breve que otras enfermedades sistémicas como anemia y tirotoxicosis, con repercusión cardiaca, pueden elevar los niveles del péptido natriurético cerebral por un aumento en las tensiones parietales (pre y post carga). Diversas enfermedades pulmonares como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la embolia pulmonar, los cortocircuitos de derecha a izquierda y la hipertensión pulmonar (primaria o secundaria) afectan el funcionamiento del corazón, aumentando su función endocrina. Por lo tanto, los niveles elevados de péptido natriurético cerebral tendrán una información pronóstica importante además de poder ser utilizados para la estratificación del riesgo y monitoreo de la terapia instaurada. En ciertas enfermedades como la embolia pulmonar, las guías han adoptado los péptidos natriuréticos como marcadores de disfunción ventricular que indican la necesidad de tratamientos más agresivos [55-56].

Cuidado crítico

Otras situaciones de estrés diferentes a las cardiovasculares, como la sepsis, el trauma mayor o complicaciones quirúrgicas, han sido evaluadas mediante la medición del péptido natriurético cerebral, encontrándose una relación con un pronóstico adverso. Estos datos se derivan de estudios observacionales de algunos pacientes con falla cardiaca de base, teniendo en cuenta que ciertos datos no serían extrapolables a otras poblaciones. Las situaciones de estrés sistémico que repercuten en el corazón aumentan los niveles de los péptidos natriuréticos, pero se desconoce el impacto de esta medición; por lo tanto, por ahora no se recomienda su determinación en estos casos [18].

Conclusiones

En vista de la información disponible acerca del péptido natriurético cerebral en las principales enfermedades cardiovasculares, hoy día es el parámetro previo a la clínica que más disponibilidad y estudios de utilidad presenta. Aunque el péptido natriurético cerebral dista de ser el marcador ideal, para el reloj biológico en el contexto de la falla cardiaca es el mejor biomarcador (ver **figura 1**) y seguramente los avances de la ciencia en un futuro permitirán realizar un diagnóstico molecular más temprano y de alto impacto. Para dar final a la revisión, se incluyen las recomendaciones actuales de la *National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine* [57] para el uso del péptido natriurético cerebral, y un algoritmo diagnóstico para pacientes con disnea que consultan al servicio de urgencias (**figura 7**).

Recomendaciones

La clase y el nivel de recomendación se realizan de acuerdo a las directrices de la *American College of Cardiology Foundation* y de la *American Heart Association* para las guías clínicas (ver **figura 8**) [45].

Para el diagnóstico de falla cardiaca

- Clase I: el péptido natriurético cerebral o el N-terminal pro-péptido natriurético cerebral se utilizarán en el contexto de urgencias (agudo) para diagnosticar o descartar falla cardiaca en pacientes con signos y síntomas ambiguos (Nivel de evidencia A).
- Clase IIa: el péptido natriurético cerebral y el N-terminal pro-péptido natriurético cerebral pueden ser útiles para excluir el diagnóstico de falla cardiaca en pacientes con signos y síntomas de falla cardiaca en un contexto diferente al agudo. (Nivel de evidencia C).

	Clase I	Clase IIa	Clase IIb	Clase III
	Beneficio >>> riesgo	Beneficio >> riesgo	Beneficio ≥ riesgo	Riesgo ≥ beneficio
	El procedimiento/ tratamiento debe ser realizado/admi- nistrado	Se requieren estu- dios adicionales con objetivos específicos Es razonable reali- zar el procedimien- to/administrar el tratamiento	Se requieren estu- dios adicionales con objetivos generales; datos adicionales de registro serían de gran ayuda Se puede conside- rar el procedimien- to/tratamiento	El procedimiento/ tratamiento NO debe ser realizado/ administrado, ya que no sería de ayuda y podría ser perjudicial
Nivel de evidencia A Evaluadas múltiples poblaciones*	Recomendación de que el procedimien- to o tratamiento es útil/efectivo Evidencia suficiente proveniente de ensayos clínicos aleatorios o meta- nálisis	Recomendación que favorece la utilidad/efectividad del tratamiento o procedimiento Algunas evidencias contradictorias pro- veniente de múltiples ensayos clínicos alea- torios o metanálisis	Recomendación me- nos establecida de la utilidad/eficacia Mayor número de evidencias contradictorias proveniente de múltiples ensayos clínicos aleatorios o metanálisis	Recomendación de que el tratamiento o procedimiento no es útil/efectivo y puede ser perjudicial Evidencia suficiente proveniente de múltiples ensayos clínicos aleatorios o metanálisis
Nivel de evidencia B Evaluadas limitadas poblaciones*	Recomendación de que el procedimien- to o tratamiento es útil/efectivo Evidencia de un único ensayo clínico aleatorio o de ensa- yos no aleatorios	Recomendación que favorece la utilidad/efectividad del tratamiento o procedimiento Algunas evidencias a partir de un único ensayo clínico alea- torio o de ensayos no aleatorios	Recomendación me- nos establecida de la utilidad/eficacia Mayor número de evidencias contra- dictorias a partir de un único ensayo clínico aleatorio o de ensayos no aleatorios	Recomendación de que el tratamiento o procedimiento no es útil/efectivo y puede ser perjudicial Evidencia de un único ensayo clínico aleatorio o de ensa- yos no aleatorios
Nivel de evidencia C Evaluadas muy limi- tadas poblaciones*	Recomendación de que el procedimien- to o tratamiento es útil/efectivo Únicamente por opinión de expertos, estudios de casos o estándares en salud	Recomendación que favorece la utilidad/efectividad del tratamiento o procedimiento Únicamente por opi- nión divergente de expertos, estudios de casos o estándar- es en salud	Recomendación me- nos establecida de la utilidad/eficacia Únicamente por opi- nión divergente de expertos, estudios de casos o estándar- es en salud	Recomendación de que el tratamiento o procedimiento no es útil/efectivo y puede ser perjudicial Únicamente por opinión de expertos, estudios de casos o estándares en salud

Figura 8. Clasificación de las recomendaciones y nivel de evidencia.

* Datos disponibles a partir de ensayos clínicos o registros acerca de la utilidad/eficacia en diferentes subpoblaciones, como el sexo, la edad, historia de diabetes, historia previa de infarto de miocardio, historia de falla cardíaca y uso previo de aspirina. Una recomendación con nivel de evidencia B o C no significa que la recomendación sea poco convincente. Muchas de los interrogantes que se discuten en las Guías no conllevan por sí solas a ensayos clínicos. A pesar de no haber ensayos clínicos aleatorios, puede haber consenso clínico evidente de que una prueba en particular o un tratamiento sea útil o efectivo [45].

- Clase III: no se recomienda el uso rutinario de los péptidos natriuréticos cuando es evidente el diagnóstico de falla cardiaca (Nivel de evidencia C). Para el diagnóstico de falla cardiaca, no se deben utilizar para reemplazar la evaluación clínica convencional o la evaluación de las anomalías estructurales o funcionales (Nivel de evidencia C).

Para estratificar el riesgo de falla cardiaca

- Clase IIa: el péptido natriurético cerebral o el N-terminal pro-péptido natriurético cerebral puede ser un complemento de la evaluación clínica en algunas situaciones, como en el síndrome coronario agudo y en la embolia pulmonar (Nivel de evidencia A). El péptido natriurético cerebral o el N-terminal pro-péptido natriurético cerebral puede ser utilizados para determinar perfiles de riesgo en situaciones en las cuales se desean ampliar estos perfiles, como sucede cuando hay implante de cardiodesfibrilador o trasplante de corazón (Nivel de evidencia B).

En la tamización de falla cardiaca

- Clase IIb: el péptido natriurético cerebral o el N-terminal pro-péptido natriurético cerebral puede ayudar a identificar pacientes con disfunción ventricular izquierda en el contexto del post-infarto agudo de miocardio o en pacientes con alto riesgo de falla cardiaca; por ejemplo, en pacientes con infarto agudo de miocardio o con diabetes mellitus. Sin embargo, su relación costo-efectividad en las diferentes poblaciones es controvertida (Nivel de evidencia B).
- Clase III: la determinación rutinaria del péptido natriurético cerebral o del N-terminal pro-péptido natriurético cerebral no se recomienda para la tamización de grandes poblaciones asintomáticas (Nivel de evidencia B).

En el tratamiento de falla cardiaca

- Clase III: la determinación rutinaria del péptido natriurético cerebral o del N-terminal pro-péptido natriurético cerebral no se justifica al tomar decisiones terapéuticas (Nivel de evidencia B).

Bibliografía

1. **Ronco C, House AA, Haapio M.** Cardiorenal syndrome: refining the definition of a complex symbiosis gone wrong. *Intensive Care Med* 2008; 34: 957-962.
2. **Braunwald E.** Biomarkers in heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358: 2148-2159.
3. **Braunwald E, Harrison DC, Chidsey CA.** The Heart as an Endocrine Organ. *Am J Med* 1964; 36: 1-4.
4. **De Bold AJ.** Heart atria granularity effects of changes in water-electrolyte balance. *Proc Soc Exp Biol Med* 1979; 161: 508-511.
5. **De Bold AJ, Bencosme SA.** Studies on the relationship between the catecholamine distribution in the atrium and the specific granules present in atrial muscle cells. 2. Studies on the sedimentation pattern of atrial noradrenaline and adrenaline. *Cardiovasc Res* 1973; 7: 364-369.
6. **De Bold AJ, Bencosme SA.** Studies on the relationship between the catecholamine distribution in the atrium and the specific granules present in atrial muscle cells. 1. Isolation of a purified specific granule subfraction. *Cardiovasc Res* 1973; 7: 351-363.
7. **Dzau VJ, Brenner A, Emmett N, Haber E.** Identification of renin and renin-like enzymes in rat brain by a renin-specific antibody. *Clin Sci (Lond)* 1980; 59 Suppl 6: 45s-47s.
8. **Baliga RR, Young JB.** Editorial: Do biomarkers deserve high marks? *Heart Fail Clin* 2009; 5: ix-xii.
9. **Gupta S, Drazner MH, de Lemos JA.** Newer biomarkers in heart failure. *Heart Fail Clin* 2009; 5: 579-588.
10. **de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H.** A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci* 1981; 28: 89-94.
11. **Burnett JC, Jr.** Vasopeptidase inhibition: a new concept in blood pressure management. *J Hypertens Suppl* 1999; 17: S37-43.

12. **Potter LR, Abbey-Hosch S, Dickey DM.** Natriuretic peptides, their receptors, and cyclic guanosine monophosphate-dependent signaling functions. *Endocr Rev* 2006; 27: 47-72.
13. **Munagala VK, Burnett JC, Jr., Redfield MM.** The natriuretic peptides in cardiovascular medicine. *Curr Probl Cardiol* 2004; 29: 707-769.
14. **Ruskoaho H.** Cardiac hormones as diagnostic tools in heart failure. *Endocr Rev* 2003; 24: 341-356.
15. **Azzazy HM, Christenson RH.** B-type natriuretic peptide: physiologic role and assay characteristics. *Heart Fail Rev* 2003; 8: 315-320.
16. **Cody RJ, Atlas SA, Laragh JH, Kubo SH, Covit AB, Ryman KS, et al.** Atrial natriuretic factor in normal subjects and heart failure patients. Plasma levels and renal, hormonal, and hemodynamic responses to peptide infusion. *J Clin Invest* 1986; 78: 1362-1374.
17. **Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, Suga S, Saito Y, Ogawa Y, et al.** Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *J Clin Invest* 1991; 87: 1402-1412.
18. **Omland T, Hagve TA.** Natriuretic peptides: physiologic and analytic considerations. *Heart Fail Clin* 2009; 5: 471-487.
19. **Sharp A, Mayet J.** The utility of BNP in clinical practice. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2004; 5: 53-58.
20. **Clerico A, Iervasi G, Mariani G.** Pathophysiologic relevance of measuring the plasma levels of cardiac natriuretic peptide hormones in humans. *Horm Metab Res* 1999; 31: 487-498.
21. **Liu P, Arnold JM, Belenkie I, Demers C, Dorian P, Gianetti N, et al.** The 2002/3 Canadian Cardiovascular Society consensus guideline update for the diagnosis and management of heart failure. *Can J Cardiol* 2003; 19: 347-356.
22. **Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al.** ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005; 112: e154-235.
23. **Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al.** ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008; 29: 2388-2442.
24. **Omland T.** Advances in congestive heart failure management in the intensive care unit: B-type natriuretic peptides in evaluation of acute heart failure. *Crit Care Med* 2008; 36: S17-27.
25. **Moe GW.** B-type natriuretic peptide in heart failure. *Curr Opin Cardiol* 2006; 21: 208-214.
26. **Apple FS, Wu AH, Jaffe AS, Panteghini M, Christenson RH, Cannon CP, et al.** National Academy of Clinical Biochemistry and IFCC Committee for Standardization of Markers of Cardiac Damage Laboratory Medicine practice guidelines: Analytical issues for biomarkers of heart failure. *Circulation* 2007; 116: e95-98.
27. **McCullough PA, Duc P, Omland T, McCord J, Nowak RM, Hollander JE, et al.** B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure: an analysis from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 571-579.
28. **Burke MA, Cotts WG.** Interpretation of B-type natriuretic peptide in cardiac disease and other comorbid conditions. *Heart Fail Rev* 2007; 12: 23-36.
29. **Tosa S, Watanabe H, Iino K, Terui G, Kosaka T, Hasegawa H, et al.** Usefulness of plasma BNP levels as a marker of left ventricular wall stress in obese individuals. *Int Heart J* 2009; 50: 173-182.
30. **Iwanaga Y, Kihara Y, Niizuma S, Noguchi T, Nonogi H, Kita T, et al.** BNP in overweight and obese patients with heart failure: an analysis based on the BNP-LV diastolic wall stress relationship. *J Card Fail* 2007; 13: 663-667.
31. **Raymond I, Groenning BA, Hildebrandt PR, Nilsson JC, Baumann M, Trawinski J, et al.** The influence of age, sex and other variables on the plasma level of N-terminal pro brain natriuretic peptide in a large sample of the general population. *Heart* 2003; 89: 745-751.
32. **Das SR, Drazner MH, Dries DL, Vega GL, Stanek HG, Abdullah SM, et al.** Impact of body mass and body composition on circulating levels of natriuretic peptides: results from the Dallas Heart Study. *Circulation* 2005; 112: 2163-2168.
33. **Anwaruddin S, Lloyd-Jones DM, Baggish A, Chen A, Krauser D, Tung R, et al.** Renal function, congestive heart failure, and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 91-97.
34. **Tang WH.** Natriuretic peptides in screening for cardiac dysfunction. *Heart Fail Clin* 2006; 2: 323-332.
35. **Prontera C, Zaninotto M, Giovannini S, Zucchelli GC, Pilo A, Sciacovelli L, et al.** Proficiency testing project for brain natriuretic peptide (BNP) and the N-terminal part of the propeptide of BNP (NT-proBNP) immunoassays: the CardioOrmocheck study. *Clin Chem Lab Med* 2009; 47: 762-768.
36. **Maisel A.** B-type natriuretic peptide levels: diagnostic and prognostic in congestive heart failure: what's next? *Circulation* 2002; 105: 2328-2331.
37. **Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al.** Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 161-167.
38. **Januzzi JL, Jr., Camargo CA, Anwaruddin S, Baggish AL, Chen AA, Krauser DG, et al.** The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol* 2005; 95: 948-954.

39. **Hoynes J.** Heart failure and B-type natriuretic protein. *Clin Lab Sci* 2009; 22: 233-239.
40. **Porapakkham P, Porapakkham P, Zimmet H, Billah B, Krum H.** B-type natriuretic peptide-guided heart failure therapy: A meta-analysis. *Arch Intern Med*; 2010; 170: 507-514.
41. **Maisel AS, Koon J, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Gardetto N, et al.** Utility of B-natriuretic peptide as a rapid, point-of-care test for screening patients undergoing echocardiography to determine left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 2001; 141: 367-374.
42. **Krishnaswamy P, Lubien E, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, Wanner E, et al.** Utility of B-natriuretic peptide levels in identifying patients with left ventricular systolic or diastolic dysfunction. *Am J Med* 2001; 111: 274-279.
43. **Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, et al.** Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recordings. *Circulation* 2002; 105: 595-601.
44. **Heart Failure Society Of A.** Evaluation of patients for ventricular dysfunction and heart failure. *J Card Fail* 2006; 12: e16-25.
45. **Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al.** 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 2009; 119: e391-479.
46. **de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, et al.** The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001; 345: 1014-1021.
47. **Morrow DA, de Lemos JA, Blazing MA, Sabatine MS, Murphy SA, Jarolim P, et al.** Prognostic value of serial B-type natriuretic peptide testing during follow-up of patients with unstable coronary artery disease. *Jama* 2005; 294: 2866-2871.
48. **Schnabel R, Lubos E, Rupprecht HJ, Espinola-Klein C, Bickel C, Lackner KJ, et al.** B-type natriuretic peptide and the risk of cardiovascular events and death in patients with stable angina: results from the AtheroGene study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 552-558.
49. **Mollmann H, Nef HM, Kostin S, Dragu A, Maack C, Weber M, et al.** Ischemia triggers BNP expression in the human myocardium independent from mechanical stress. *Int J Cardiol* 2010; 143: 289-297.
50. **Yusoff R, Clayton N, Keevil B, Morris J, Ray S.** Utility of plasma N-terminal brain natriuretic peptide as a marker of functional capacity in patients with chronic severe mitral regurgitation. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1498-1501.
51. **Talha S, Di Marco P, Doutreleau S, Rouyer O, Piquard F, Geny B.** Does circulating BNP normalize after heart transplantation in patients with normal hemodynamic and right and left heart functions? *Clin Transplant* 2008; 22: 542-548.
52. **Talha S, Charloux A, Enache I, Piquard F, Geny B.** Mechanisms involved in increased plasma brain natriuretic peptide after heart transplantation. *Cardiovasc Res* 2010; doi:10.1093/cvr/cvq331.
53. **Hervas I, Arnau MA, Almenar L, Perez-Pastor JL, Chirivella M, Osca J, et al.** Ventricular natriuretic peptide (BNP) in heart transplantation: BNP correlation with endomyocardial biopsy, laboratory and hemodynamic measures. *Lab Invest* 2004; 84: 138-145.
54. **Park MH, Uber PA, Scott RL, Mehra MR.** B-type natriuretic peptide in heart transplantation: an important marker of allograft performance. *Heart Fail Rev* 2003; 8: 359-363.
55. **Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galie N, Pruszczyk P, et al.** Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2008; 29: 2276-2315.
56. **Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al.** Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009; 30: 2493-2537.
57. **Tang WH, Francis GS, Morrow DA, Newby LK, Cannon CP, Jesse RL, et al.** National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine practice guidelines: Clinical utilization of cardiac biomarker testing in heart failure. *Circulation* 2007; 116: e99-109.