
Péptido Natriurético tipo B. Utilidad clínica

REMIJ 2013;14(1):115-133

B-type natriuretic peptide. Clinical utility

Dr. David Rolando Pérez Cruz¹, Dra. Dayami Martínez Rodríguez², Dr. Rafael Demetrio Fonte Villalón³, Dra. Josanne Soto Matos⁴, Dra. Mercedes Adalys Rodríguez Ravelo⁵

RESUMEN

El fragmento amino terminal del propéptido tipo B (NT-proBNP), entre los péptidos natriuréticos, es un biomarcador reconocido de fallo cardíaco; constituye un predictor de muerte y eventos cardiovasculares. Se precisan aspectos relacionados con el péptido natriurético ventricular y su valor como herramienta diagnóstica y pronóstica en la insuficiencia cardíaca y de sus complicaciones, a través del empleo de algoritmos diagnósticos y los valores de cortes establecidos para estos péptidos de acorde a los grupos etarios. Se realizó revisión amplia de artículos disponibles en bases de datos del Medline seleccionándose los relacionados a los péptidos natriuréticos y a su utilidad diagnóstica y pronóstica. El BNP y el NT-proBNP son de gran valor para el diagnóstico del fallo cardíaco y pronóstico de sus complicaciones, de tal modo permite la exclusión de insuficiencia cardíaca en pacientes con disnea aguda, siendo importante los valores de cortes para la población general y por grupos de edades.

Palabras clave: *péptidos natriuréticos, BNP, NT-proBNP, insuficiencia cardíaca.*

ABSTRACT

Natriuretic peptides including N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) are established biomarkers in heart failure; it is a strong predictor of death and a wide range of CV events. Objective: specify aspects related to the ventricular natriuretic peptide in diagnosing heart failure and the prognostication of complications, taking in consideration diagnostic algorithms and cut off values

according to age brackets. Several references from Medline databases were used for supporting the usefulness of the NT-proBNP assays for diagnostic and prognostic intentions. Plasmatic BNP and NT-proBNP were strongly supported in diagnosing heart failure and predictors of death and a wide range of CV events being mandatory the use of cut-off values by ages.

Keywords: natriuretic peptides, BNP, NT-proBNP, heart failure.

INTRODUCCIÓN

Péptidos natriuréticos: La familia de los péptidos natriuréticos “*Natriuretic Peptides (NP)*” está constituida por cuatro integrantes, todos polipéptidos de alto peso molecular, denominados así por su capacidad de provocar natriuresis. Los cuatro péptidos conocidos hasta el momento son los tipos A (ANP), B (BNP), C (CNP) y D (DNP).¹ Los dos primeros tienen un origen cromosómico común, en el brazo corto del cromosoma 1 (1p36.2), el CNP en el cromosoma 2, mientras que el DNP es desconocido aún. Este último no es de origen humano, se aisló de veneno de serpiente Mamba verde, por lo que carece de significado en condiciones fisiológicas. Son sintetizados por los cardiomiocitos el ANP y el BNP y por el cerebro el BNP y el CNP; este último también procede de ovario, testículo y útero.²

Desde el punto de vista estructural presentan un anillo interno formado por enlace disulfuro entre dos residuos de cisteína. Los NP son secretados en forma de pro hormonas, es decir, pro proteínas que sufren un proceso de clivaje una vez liberados a circulación desde el sitio de síntesis, lo cual está en relación con la aparición de sus efectos fisiológicos como tal. El clivaje de estos factores u hormonas natriuréticas, es de tipo enzimático, originándose dos fragmentos peptídicos, uno de los cuales porta la actividad biológica homeostática.

Los NP son producidos, almacenados y liberados por miocitos cardíacos de las aurículas y ventrículos del corazón, según corresponda. Son liberados por diversos estímulos como estiramiento de la cavidad cardíaca correspondiente

consecutiva a la [hipervolemia](#), aumento de la precarga y la post carga, que surge en distintas circunstancias; entre otros tenemos la estimulación de los [receptores \$\beta\$ -adrenérgicos](#), la concentración elevada de sodio sérico, la [angiotensina II](#) y la endotelina, un potente vasoconstrictor.

El BNP también es una de las sustancias que intervienen en la aparición del reflejo urinario después de sumergirse en el agua. El aumento de la presión sobre la superficie del cuerpo incrementa el flujo de sangre hacia la circulación sistémica, lo cual a su vez produce un ligero aumento en la precarga. El ventrículo izquierdo, y en menor grado la aurícula izquierda, segregan BNP en respuesta. El efecto natriurético del BNP produce un aumento en la producción de orina.

Los NP se unen a receptores específicos de la membrana celular; estos son de tres tipos: receptor del péptido natriurético-A (NPRA / ANPA) o NPR1, receptor del péptido natriurético B (NPRB / ANPB) o NPR2 y receptor de remoción de péptido natriurético (NPRC / ANPC) o NPR3. Los dos primeros son utilizados por el ANP y el BNP, respectivamente, para mediar sus efectos, mientras que el último se relaciona con la remoción de los NP.³ La unión del ligando con el receptor, provoca transducción de la señal, con producción de GMP cíclico a partir de GTP y activación de una proteína quinasa específica, que media los efectos citados.⁴ Tras un tiempo en circulación ocurre la degradación progresiva de los NP por la enzima endopeptidasa neutral (NEP) del endotelio; el aclaramiento es 55–65% por el riñón, 20–25% hepático y 10–15% musculoesquelético; el BNP mantiene su eliminación renal en caso de ERC, pero se eleva en estadios más avanzados.⁵ Se han desarrollado inhibidores farmacológicos, recientemente, de la NEP, que pueden llegar a ser clínicamente útiles en el tratamiento de la enfermedad cardíaca congestiva.

Esta familia de péptidos está estrechamente relacionada con el control [homeostático](#) del agua corporal, el [sodio](#) y el [potasio](#), disminuyendo los dos primeros, lo cual logra a través del efecto contrarrestador de la acción del sistema renina angiotensina aldosterona; el efecto vasodilatador de la arteriola aferente, el

aumento de la tasa de filtración glomerular, inhibe la secreción de renina, reduce la secreción de aldosterona por la corteza suprarrenal, logrando con todo ello la natriuresis y la diuresis. Así de este modo se logra la reducción del volumen de sangre y por tanto una reducción en el gasto cardíaco y la presión arterial sistémica.

El ANP, péptido atrial o auricular contiene 28 [aminoácidos](#); fue descubierto en 1981 en [Kingston, Ontario, Canadá](#), por un equipo de científicos dirigido por Adolfo J. de Bold a partir de extractos de tejido auricular (pero no del ventrículo izquierdo) en ratas, que al ser aplicado causó natriuresis intensa.^{6, 7} Diez años después, a partir de cerebro de cerdo se obtuvo el segundo péptido, el BNP, denominado por tal motivo, péptido natriurético cerebral, al que se le relacionó fisiopatológicamente con la insuficiencia cardíaca, una década más tarde.

En condiciones patológicas como el fallo cardíaco, la hipertrofia e hiperplasia de los cardiomiocitos, conduce a niveles elevados de estas sustancias proteicas, guardando relación sus concentraciones con el grado de afección, lo cual es factible de ser medido a través del laboratorio clínico.⁸

Propéptido natriurético de tipo B N-terminal.

La prohormona, proBNP, compuesta por 108 aminoácidos, es secretada principalmente por el ventrículo cardíaco y menormente por aurícula y cerebro; se desdobla enzimáticamente a BNP biológicamente activo (77-108) y al fragmento N-terminal, NT-proBNP (1-76). En sangre se encuentran circulantes entonces, tres formas del péptido: la molécula intacta: el proBNP; el fragmento activo: el BNP y el fragmento, NT-proBNP. En sujetos normales la molécula intacta tiene concentración insignificante, mientras que los fragmentos del clivaje guardan una relación equimolar; tienen un tiempo de vida media de 20 y 120 minutos, respectivamente, por lo que resulta más conveniente, llevar a cabo la determinación de la concentración sérica del NT-proBNP, dada su estabilidad.

En los individuos con insuficiencia ventricular izquierda, las concentraciones séricas y plasmáticas de BNP aumentan en la misma medida en que se incrementa la concentración del fragmento aminoterminal inactivo de la prohormona, el NT-proBNP.⁸

La determinación cuantitativa *in vitro* de BNP y NT-proBNP en suero y plasma humanos, tiene basamento inmunológico; emplea dos anticuerpos que se unen a sitios específicos del péptido, tipo sándwich, por lo que no existe ninguna otra sustancia que pueda reaccionar con ellos. La tecnología más difundida es la Electroquimioluminiscencia: uno de los anticuerpos se une a un electrodo, a través de partículas magnéticas, mientras el otro tiene unido una sustancia quimioluminiscente.⁹ La emisión de luz, es directamente proporcional a la cantidad de complejos antígenos anticuerpos formados. El equipo disponible en nuestro medio con este fin es el *ELECSYS 2010*, suministrado por la Roche. Otro ensayo empleado actualmente, además de los anteriores, es el propéptido natriurético auricular de región media (MR-proANP), uno de los productos del clivaje enzimático del ANP.¹⁰

El objetivo de esta revisión es precisar la utilidad diagnóstica y pronóstica del péptido natriurético ventricular, sobre todo relacionado con la insuficiencia cardíaca, y el empleo de modo orientador de algoritmos diagnósticos establecidos, teniendo en cuenta valores de corte según las circunstancias clínicas, sin que constituya por supuesto un dogma.

MÉTODOS

Para la búsqueda y localización de la información se emplearon fuentes primarias a través de búsquedas automatizadas en bases de datos bibliográficas de Medline y revistas científicas electrónicas reconocidas, haciendo uso del motor de búsqueda de información Google, empleando las palabras clave *péptidos natriuréticos, BNP, NT-proBNP, insuficiencia cardíaca*. Se incluyeron artículos científicos, ya sea en idioma español como en inglés, relacionados con los péptidos natriuréticos, teniendo en cuenta sobre todo, aquellos artículos

estandarizados basados en análisis estadísticos, con resultados bien fundamentados, en especial relacionados con la utilidad clínica, en el diagnóstico y pronóstico del BNP, que influyen en la conducta médica.

ANÁLISIS

La determinación de péptidos natriuréticos (BNP, NT-proBNP o MR-proANP) se debe considerar para:

1. Excluir causas de disnea alternativas (si la cifra está por debajo del punto de corte de exclusión, la Insuficiencia Cardíaca es muy poco probable)
2. Obtener información pronóstica

Utilidad diagnóstica de NT-proBNP. Interpretación de los valores

Las concentraciones de NT-proBNP reflejan el estado de la función cardíaca y, por tanto, su insuficiencia.¹¹ Niveles elevados de NT-proBNP se encuentran más frecuentemente en *individuos aparentemente sanos de edad más avanzada*, correspondiendo a la aparición más frecuente de trastornos cardíacos; aunque pueden estar bajos en los pacientes obesos.¹² Con la edad avanzada, la aterosclerosis y la fibrosis subsecuente al envejecimiento del corazón, se produce insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), por lo que los valores de corte deben interpretarse preferentemente de acorde a la edad.¹³

En sus directivas, el Grupo de Trabajo para el diagnóstico y tratamiento de la ICC de la Sociedad Europea de Cardiología recomienda la aplicación de los péptidos natriuréticos, incluyendo el NT-proBNP, “pues son muy útiles clínicamente en *pruebas de cribado por proporcionar valores consistentes y altamente predictivos negativos.*” Si se emplean los valores de corte recomendados, el test Elecsys proBNP proporciona valores negativos predictivos entre 97-100 % que dependen de la edad y el sexo.¹⁴

La alta sensibilidad del marcador NT-proBNP permite *detectar trastornos cardíacos leves en pacientes asintomáticos con una cardiopatía estructural*.^{15, 16}

Un valor normal de péptido natriurético en un paciente no tratado prácticamente excluye una enfermedad cardíaca significativa y hace que el ecocardiograma no sea necesario, por lo que es más productivo buscar una causa no cardíaca.¹⁷

Valores de corte

Para el diagnóstico, los valores de de los péptidos siempre deben interpretarse tomando en cuenta la anamnesis del paciente, el examen físico, así como los resultados de otros exámenes (imagenológicos, de laboratorio, trastornos colaterales, efectos del tratamiento).

En pacientes que presentan formas no agudas, el punto de corte de exclusión óptimo es 125 pg/ml para el NT-proBNP y 35 pg/ml para el BNP; con este tipo de pacientes, se debe utilizar un punto de corte de exclusión del péptido natriurético más bajo para evitar un diagnóstico de IC “falso negativo”, no siendo necesaria incluso la ecocardiografía. Para el caso del MR-proANP es 120 pmol/l. La sensibilidad y la especificidad del BNP y el NT-proBNP en el diagnóstico de la IC son menores en los pacientes no agudos.¹⁸ En caso de debut agudo, la ecocardiografía se antepone en los casos más graves; el valor establecido de corte es más alto,¹⁹ por debajo del cual es muy improbable la IC y por encima de este, dependiendo de la edad, la probabilidad de la misma aumenta.^{20, 21}

La insuficiencia cardíaca se desarrolla de forma diferente de individuo a individuo y es clínicamente asintomática en estadios prematuros.²²

*Los valores de NT-proBNP > 125 pg/mL indican una posible insuficiencia cardíaca y van acompañados del riesgo aumentado de sufrir complicaciones cardíacas.*²³

La insuficiencia cardíaca crónica constituye un síndrome clínico que aparece como consecuencia de una anomalía en el bombeo cardíaco. La gravedad de la insuficiencia cardíaca se clasifica en estadios según la sintomatología y de

acuerdo a las normas de la Asociación Cardíaca de Nueva York (New York Heart Association, estadios NYHA de I al IV). Si los pacientes se agrupan según la NYHA, cuanta más alta sea la clase, mayor será el nivel de NT-proBNP, correspondiéndose éste con la *severidad de la insuficiencia cardíaca*.²⁴

Valores de corte recomendados en pacientes con una insuficiencia cardíaca crónica estable diagnosticada

Cada laboratorio debería comprobar si los intervalos de referencia pueden aplicarse a su grupo de pacientes y establecer sus propios valores.

Se compararon los valores obtenidos para pacientes con una insuficiencia cardíaca estable (n = 721) con el grupo de referencia (n = 2264). Tomando a 125 pg/mL como límite de decisión más apropiado, se obtuvieron valores para la sensibilidad (88 %), la especificidad (92 %), un valor predictivo negativo (VPN: 96,7 %) y otro predictivo positivo (PPV: 80,6 %).²⁵

Correlación de NT-proBNP con la clasificación de NYHA

En la Tabla No. 1 podemos apreciar la correlación de los valores de NT-proBNP con los estadios de la NYHA para pacientes con fracción de expulsión del ventrículo izquierdo restringida (la mayoría en tratamiento).²⁶

Tabla No. 1. Comportamiento del NT-proBNP en pacientes según NYHA

	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
N*	182	250	234	35
VM*	1016	1666	3029	3465
DE*	1951	2035	4600	4453
Mediana*	342	951	1571	1707
% >125 pg/ml	78.6	94.0	95.3	97.1

**los valores están dados en pg/ml. NYHA: New York Heart Association.*

Pacientes con disnea aguda

En el estudio ICON (The International Collaborative for NT-proBNP Study),¹ fueron determinadas en muestras de 1256 pacientes con disnea, en las salas de emergencia de cuatro hospitales, las concentraciones de NT-proBNP (Tabla No. 2). Los pacientes incluidos en esta población presentaron antecedentes de hipertensión, cardiopatías coronarias, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca o bronquiopatías; 720 personas sufrían una IC aguda grave, mientras que en los restantes la disnea tuvo otras causas.

Tabla No. 2. Comportamiento del NT-proBNP en relación a la disnea e IC²⁶

	Disnea aguda sin Insuficiencia cardíaca aguda			Disnea aguda con Insuficiencia cardíaca aguda		
	< 50	50-75	> 75	< 50	50-75	> 75
Edad*						
VM**	163	500	1209	7947	7964	10519
DE**	484	1239	2703	9093	12892	15961
Mediana**	42	121	327	5044	3512	15961
Mínimo**	1	1	2	196	38	17
Máximo**	4386	10467	15725	43177	117390	117390
N	150	281	105	33	251	436

*Edad en años. **Los valores están dados en pg/ml.

Interpretación de los resultados en pacientes con disnea aguda²⁷

El estudio ICON estableció los puntos 450, 900, y 1800 pg/L para las edades menor de 50, entre 50 y 75 y mayor de 75 años, respectivamente, para diagnosticar IC con función renal normal o ligeramente disminuida (Tabla No. 3). El valor 1200 pg/L es mejor en caso de fallo renal, para la exclusión de la IC; un valor de corte independiente de la edad de 300 pg/L, para estos pacientes que acudieron al hospital, arrojó un mayor VPN de fallo cardíaco en pacientes con una disnea aguda.

Tabla No. 3. Valores de NT-proBNP para inclusión o exclusión de IC en pacientes con disnea de acorde a la edad

Categoría	Punto decisivo óptimo*.	Sensibilidad %	Especificidad %	VVP	VPN	Exactitud
-----------	----------------------------	----------------	-----------------	-----	-----	-----------

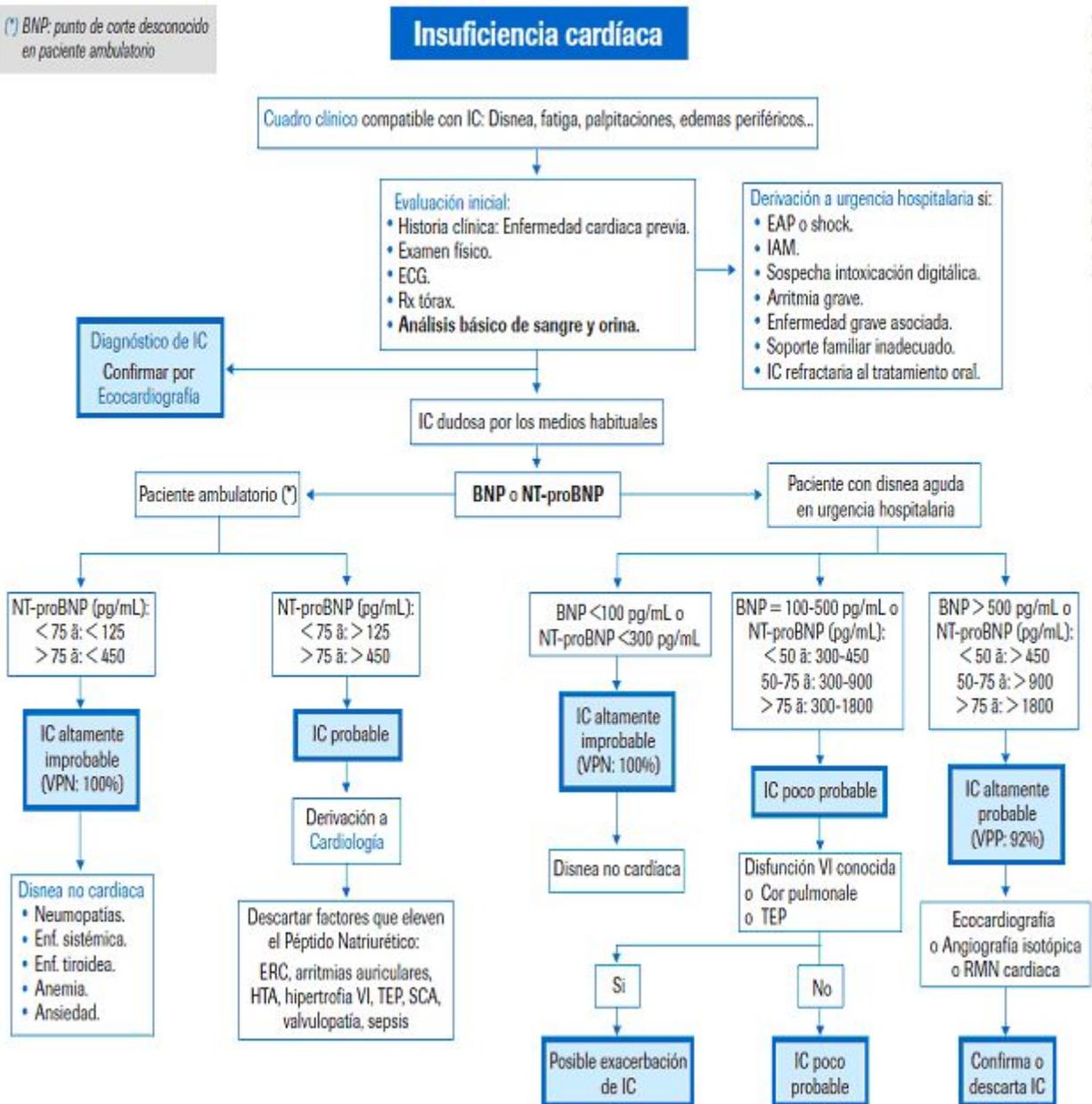
Punto decisivo de inclusión						
< 50 años (n=184)	>450	97	93	79	99	94
50-75 años (n=537)	>900	90	82	83	88	85
75 años	>1800	85	73	92	55	83
Punto decisivo de exclusión						
Todos los pacientes	<300	99	60	77	98	83

**Los valores están dado en pg/ml.*

En los pacientes con inicio agudo o empeoramiento de los síntomas, el punto de corte de exclusión óptimo es 300 pg/ml para el NT-proBNP y 100 pg/ml para el BNP;²⁸ en tal caso la IC es altamente improbable, con un VVN de casi 100 %, por lo que debe indagarse en una causa no cardíaca de la disnea. Si el valor es superior, para el caso de BNP hasta 500 pg/ml, independientemente de la edad y para el NT-proBNP en menores de 50 años hasta 450 pg/ml, de 50 – 75 años hasta 900 pg/ml y hasta 1800 pg/ml en mayores de 75 años, se debe analizar la existencia de tromboembolismo pulmonar, COR pulmonar crónico o disfunción del ventrículo izquierdo, lo cual nos permite concluir que existe una exacerbación de una IC; de no existir estos elementos la IC es poco probable. En caso de que los NP tengan valores superiores a los anteriores, la existencia de una IC es altamente probable, con un VPP de 92%, lo cual debe confirmarse con ecocardiografía, angiografía isotópica y RMN cardíaca (Figura No. 1)

Figura No. 1: Algoritmo para el diagnóstico de la Insuficiencia cardíaca, mediante el empleo del NT-proBNP.²

(*) BNP: punto de corte desconocido en paciente ambulatorio



ã: Años.

ERC: Enfermedad renal crónica.

TEP: Tromboembolismo pulmonar.

EAP: Edema agudo de pulmón.

IAM: Infarto agudo de miocardio.

VI: Ventrículo izquierdo.

ECG: Electrocardiograma.

HTA: Hipertensión arterial.

VPN: Valor predictivo negativo.

Enf.: Enfermedad.

IC: Insuficiencia cardíaca.

VPP: Valor predictivo positivo.

SCA: Síndrome coronario agudo.

Utilidad pronóstica de NT-proBNP

Muchas variables aportan información pronóstica, aunque la mayor parte de esta información se puede obtener a partir de datos inmediatamente disponibles, como edad, etiología, clase de la NYHA, fracción de eyección, comorbilidades claves (insuficiencia renal, diabetes mellitus, anemia, hiperuricemia). La concentración de péptido natriurético en plasma constituye igualmente un factor pronóstico.³⁰ Estas variables cambian a través del tiempo y con ello el pronóstico y su importancia radica en asesoramiento a los pacientes en su tratamiento y la cirugía (como el trasplante). Los estudios realizados hace una década, indican la aplicación diagnóstica y pronóstica del NT-proBNP.³¹⁻³³

La insuficiencia ventricular izquierda puede manifestarse en el marco de una cardiopatía coronaria o una hipertensión arterial, frente a valvulopatías y miocardiopatías primarias. Si la insuficiencia ventricular izquierda no se trata y progresa, se registra una alta letalidad como, por ejemplo, muerte cardíaca súbita.³⁴ La concentración de NT-proBNP en suero y plasma está correlacionada con el pronóstico de la insuficiencia ventricular izquierda. Fisher y cols., establecieron que los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva una vez transcurrido un año de ser diagnosticados y presentaban valores elevados de NT-proBNP, la tasa de mortalidad es de 53 % comparada con 11 % en pacientes con valores normales.³⁵

En la ciudad de Groningen, en Netherlands, se le realizaron determinaciones de NT-proBNP a 8383 participantes del estudio de cohorte PREVEND (Prevention of Renal and Vascular End-stage Disease) y fueron seguidos por 7.5 años; el estudio demostró que el NT-proBNP es un *fuerte predictor del riesgo de muerte y ocurrencia de eventos cardiovasculares, por lo que se comporta como un factor de riesgo independiente.*³⁶

En pacientes con marcapaso, igualmente los niveles de NT-proBNP por encima del valor de corte establecido predicen fallo ventricular izquierdo.³⁷

La evolución de la concentración de NT-proBNP permite evaluar el éxito del tratamiento de pacientes con insuficiencia ventricular izquierda. El NT-proBNP puede emplearse asimismo para evaluar la remodelación vascular y contribuye así a establecer procedimientos individualizados de rehabilitación.³⁸

El estudio GUSTO IV, que incluyó a más de 6800 pacientes, demostró que NT-proBNP fue el marcador independiente más acertado para pronosticar la mortalidad pasado un año en pacientes con el síndrome coronario agudo.³⁹

El fragmento NT-proBNP también es capaz de representar la función cardíaca e indicar un riesgo aumentado en pacientes bajo sospecha de haber ingerido drogas cardiotóxicas o tras intervenciones con retención de líquidos o sobrecarga de volumen.⁴⁰⁻⁴³

Algunos estudios recientemente han empleado el NT-proBNP en conjunto al marcador tumoral antígeno carbohidrato (CA 125) para mejorar la estratificación del riesgo, predicen significativamente muerte y eventos cardiovasculares en 6 meses.⁴¹ Junto a la Cromogranina-A (CgA), marcador de tumor endocrino, este fragmento NT del proBNP es útil como marcador de disfunción miocárdica en caso enfermedad cardíaca carcinoidea.⁴²

CONCLUSIONES

Los NP son herramientas diagnósticas valiosas para la confirmación de la IC, ya sea en pacientes asintomáticos como en aquellos donde se presenta la disnea de intensidad variable. Los valores de corte en estas circunstancias están bien establecidos para descartar o no el proceso y resultan muy orientadores según lo demuestran los distintos estudios. El empleo de estos valores a través de un algoritmo permite de un modo más orientador arribar al diagnóstico y el empleo de

un modo más racional de otras determinaciones como la ecocardiografía la resonancia magnética nuclear u otras más invasivas como la angiografía isotópica. Los valores de NT-proBNP son muy útiles para predecir eventos cardiovasculares y muerte.⁴³

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *The Eur Journal of Heart Failure*. 2004;6:261-68.
2. Valli N, Gobinet A, Bordenave L. Review of 10 years of the clinical use of brain natriuretic peptide in cardiology. *J Lab Clin Med*. 1999;134:437-44.
3. Palmer CS, Yandle TG, Nicholls G, Frampton CM, Richards AM. Regional clearance of NT-proBNP from human plasma. *Eur J Heart Fail*. 2009;11:832-39.
4. Koolman J, Roehm KH. *Color Atlas of Biochemistry*. 2nd ed. New York: Thieme Stuttgart; 2005.
5. Semenov AG, Tamm NN, Seferian KR, Postnikov AB, Karpova NS, Serebryanaya DV, Koshkina EV, Krasnoselsky MI, Katrukha AG. Processing of pro-B-type natriuretic peptide: furin and corin as candidate convertases. *Clin Chem*. 2010;56:1166-76.
6. De Bold AJ, Boerenstein HB, Veress AT. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial extracts in rats. *Life Sci*. 1981;28:89-94.
7. De Bold AJ. Atrial Natriuretic Factor: A Hormone Produced by the Heart. *Science*. 1985;230:767-70.
8. Task Force Members of the European Society of Cardiology. European Society of Cardiology Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart Journal*. 2010;31:2915-57.

9. Prontera C, Zucchelli GC, Vittorini S, Storti S, Emdin M, Clerico A. Comparison between analytical performances of polyclonal and monoclonal electrochemiluminescence immunoassays for NT-proBNP. *Clin Chim Acta*. 2009;400:70-3.
10. Maisel A, Mueller C, Nowak R, Peacock WF, Landsberg JW, Ponikowski P, et al. Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2062-76.
11. Rosenberg J, Schou M, Gustafsson F, Badskjær J, Hildebrandt P. Prognostic threshold levels of NT-proBNP testing in primary care. *Eur Heart J*. 2009;30: 66-73.
12. Daniels LB, Clopton P, Bhalla V, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, et al. How obesity affects the cut-points for B-type natriuretic peptide in the diagnosis of acute heart failure. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am Heart J*. 2006;151:999-1005.
13. Hildebrandt P, Collinson PO, Doughty RN, Fuat A. Age-dependent values of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide are superior to a single cutpoint for ruling out suspected systolic dysfunction in primary care. *Eur Heart J*. 2010;31:1881-89.
14. Castellanos LR, Bhalla V, Isakson S, Daniels LB, Bhalla MA, Lin JP, et al. B-type natriuretic peptide and impedance cardiography at the time of routine echocardiography predict subsequent heart failure events. *J Card Fail*. 2009;15 (1):41-7.
15. Noveanu M, Pargger H, Breidthardt T, Reichlin T, Schindler C. Use of B-type natriuretic peptide in the management of hypoxaemic respiratory failure. *European Journal of Heart*. 2011;13:154-62.

16. Prontera C. Analytical performance and diagnostic accuracy of a fully-automated electrochemiluminescent assay for the N-terminal fragment of the pro-peptide of brain natriuretic peptide in patients with cardiomyopathy: comparison with immunoradiometric assay methods for brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide. *Clin Chem Lab Med.* 2004;42:37-44.

17. Maisel A, Mueller C, Adams K Jr, Anker SD, Aspromonte N, Cleland JG, et al. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail.* 2008;10:824-39.

18. Kelder JC, Cramer MJ, Verweij WM, Grobbee DE, Hoes AW. Clinical utility of three B-type natriuretic peptide assays for the initial diagnostic assessment of new slow-onset heart failure. *J Card Fail.* 2011;17:729-34.

19. Kelder JC, Cowie MR, McDonagh TA, Hardman SM, Grobbee DE, Cost B, Hoes AW. Quantifying the added value of BNP in suspected heart failure in general practice: an individual patient data meta-analysis. *Heart.* 2011;97:959-63.

20. Januzzi JL, Van Kimmenade R, Lainchbury J, Bayes-Genis A, Ordonez-Llanos J, Santalo-Bel M, et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients. The International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur Heart J.* 2006;27:330-37.

21. Bayes-Genis A, Pascual-Figal D, Fabregat J. Serial NT-proBNP monitoring and outcomes in outpatients with decompensation of heart failure. *Int J Cardiol* 2007;120:338-43.

22. Albers S. *Clin Chem Lab Med.* 2006;44(1):80-5.

23. Maisel A. Natriuretic peptide-guided therapy for heart failure: ready for “battle” or too “scarred” by the challenges of trial design?. *J Am Coll Cardiol.* 2009;55:61-4.

24. Prontera C, Zaninotto M, Giovannini S, Zucchelli GC, Pilo A, Sciacovelli L, et al. Proficiency testing project for brain natriuretic peptide (BNP) and N-terminal proBNP (NT-proBNP) immunoassays: the CardioOrmocheck study. *Clin Chem Lab Med.* 2009;47:762-68.
25. Hunt PJ. Immunoreactive amino terminal pro-brain natriuretic. *Clin Endocrinol.* 1997;47(3):287-96.
26. Roche Diagnostics. Propéptido natriurético de tipo B N-terminal: proBNP II. Catálogo de Analizadores Elecsys y Cobas. 2011;190 (6):3.
27. Januzzi JL, Van Kimmenade R, Lainchbury J, Bayes-Genis A, Ordonez-Llanos J, Santalo-Bel M. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients. The International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur Heart J.* 2006;27:330-37.
28. Lokuge A, Lam L, Cameron P, Krum H, De Villiers S, Bystrycki A, et al. B-type natriuretic peptide testing and the accuracy of heart failure diagnosis in the emergency department. *Circ Heart Fail.* 2010;3:104-10.
29. Grupo de Trabajo de Diagnóstico y Tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca Aguda y Crónica 2012 de la Sociedad Europea de Cardiología, Asociación de Insuficiencia Cardíaca (ICA) de la ESC. Guía de práctica clínica de la ESC sobre diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica 2012. *Rev Esp Cardiol.* 2012;65,10:938.e1- e59.
30. Barreiro FJ, Marcos JV, Molina RG, Sastre JF. Algoritmos. Guías prácticas de uso clínico para la solicitud de pruebas [CD-ROM]. Roche Diagnostics: s.l; 2008.
31. Ketchum ES, Levy WC. Establishing prognosis in heart failure: a multimarker approach. *Prog Cardiovasc Dis.* 2011;54:86-96.

32. The European Society of cardiology, Struthers AD. How to use natriuretic peptide levels for diagnosis and prognosis. *Eur Heart J.* 1999;20:1374-75.
33. Hunt PJ, Richards AM, Nicholls MG. Immunoreactive aminoterminal pro-brain natriuretic peptide (NT-PROBNP): a new marker for cardiac impairment. *Clin Endocrinol.* 1997;47:287-96.
34. Talwar S, Squire IB, Davies JE. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and the ECG in the assessment of left-ventricular systolic dysfunction in a high risk population. *Eur Heart J.* 1999;20:1736-44.
35. De Lemos JA, Hildebrandt P. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptides: testing in general populations. *Am J Cardiol.* 2008;101:16-20.
36. Fisher C. NT proBNP Predicts Prognosis in Patients with Chronic Heart Failure. *Heart.* 2003;89:879-81.
37. Gerard CM, Linssen R, Stephan JL. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is an independent predictor of cardiovascular morbidity and mortality in the general population. *Eur Heart J.* 2010;31:120-27.
38. Simon DR, Witte K, Ghosh J, Nikitin N. N-terminal brain natriuretic peptide as a screening tool for heart failure in the pacemaker population. *Eur Heart Journal.* 2006;27:447-53.
39. Pfisterer M, Buser P, Rickli H. BNP-guided vs symptom-guided heart failure therapy: the Trial of Intensified vs Standard Medical Therapy in Elderly Patients with Congestive Heart Failure (TIMECHF) randomized trial. *JAMA* 2009;301:383-92.

40. James SK. NT proBNP and other Risk Markers for the Separate Prediction of Mortality and Subsequent Myocardial Infarction in Patients with Unstable Coronary Artery Disease. GUSTO IV Substudy. *Circulation*. 2003;108:275-81.
41. Anderson B, Sawyer DB. Predicting and preventing the cardiotoxicity of cancer therapy. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2008;6(7):1023-33.
42. Núñez J, Sanchis J, Bodi V, Fonarow GC, Núñez E. Improvement in risk stratification with the combination of the tumour marker antigen carbohydrate 125 and brain natriuretic peptide in patients with acute heart failure. *Eur. Heart Journal*. 2010;31:1752-63.
43. [Korse](#) CM, [Taal](#) BG, [De Groot](#) CA, [Bakker](#) RH, [Bonfrer](#) JM. Chromogranin-A and N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide: An Excellent Pair of Biomarkers for Diagnostics in Patients With Neuroendocrine Tumor. *JCO*. 2009;27(26):4293-99.