

Recomendaciones para la utilización de los péptidos natriuréticos en el diagnóstico y seguimiento de la insuficiencia cardíaca

Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular

Comité Científico

Comisión Magnitudes Biológicas relacionadas con la Urgencia Médica

Documento H. Fase 3. Versión 2.

Preparado por: A Galán Ortega y M. Muñoz Pérez, A. Buño Soto, R. Díaz García, P. Guevara Ramírez, E. Guillén Campuzano, J.L. Marín Soria, X. Navarro Segarra, P. Oliver Sáez y N. del Río Barcenilla

ÍNDICE

0. Introducción
1. Objeto y campo de aplicación
2. Insuficiencia Cardíaca Congestiva: Bases clínicas y diagnósticas
 - 2.1. Fisiopatología de la insuficiencia cardíaca
 - 2.2. Clasificación de la insuficiencia cardíaca
 - 2.3. Diagnóstico de la insuficiencia cardíaca
3. Péptidos natriuréticos: Características estructurales y fisiológicas
 - 3.1. El descubrimiento de los péptidos natriuréticos
 - 3.2. Localización de los péptidos natriuréticos
 - 3.3. Fisiología de los péptidos natriuréticos
 - 3.4. Mecanismo de acción de los péptidos natriuréticos
 - 3.5. Variabilidad biológica de los péptidos natriuréticos
4. Elección del tipo de Péptido Natriurético y metodología para su cuantificación
5. Utilización de los péptidos natriuréticos BNP y NT-proBNP en el diagnóstico, evolución y pronóstico de la insuficiencia cardíaca
 - 5.1. Aplicación de los péptidos natriuréticos en el diagnóstico de la insuficiencia cardíaca
 - 5.2. Aplicación de los péptidos natriuréticos como marcador pronóstico de la insuficiencia cardíaca
 - 5.3. Aplicación de los péptidos natriuréticos en el seguimiento del paciente con insuficiencia cardíaca
 - 5.4. Aplicación de los péptidos natriuréticos como prueba de cribado que reduzca estudios posteriores
6. Recomendaciones
7. Bibliografía

0. INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca (IC) constituye un problema sanitario con una alta prevalencia. Entre el 0,4 y el 2% de la población europea padece IC sintomática (1), con una tasa muy elevada de

morbilidad y mortalidad. Además, dicha prevalencia continúa incrementándose debido al aumento de la esperanza de vida de la población y a la mayor incidencia de esta patología al aumentar la edad (2). Puesto que existe un porcentaje similar de pacientes con disfunción miocárdica asintomática, podemos referirnos a un problema que afecta a unos 10 millones de habitantes en Europa.

En consecuencia, la prevención y detección precoz de esta enfermedad es un objetivo fundamental de la atención sanitaria y, por tanto, se hace necesario alcanzar medios de diagnóstico y control terapéutico que permitan una mejor evaluación de los pacientes, en especial mujeres, ancianos y obesos (1).

La IC se manifiesta con signos y síntomas clínicos como la disnea, que no son específicos de este cuadro. Éste es el síntoma principal de otras enfermedades de elevada prevalencia, como la enfermedad pulmonar crónica obstructiva o el asma, por lo que no es infrecuente la posibilidad de cometer errores diagnósticos en los pacientes que acuden a los servicios de urgencias por disnea como sintoma primordial (3).

Los péptidos natriuréticos son moléculas con propiedades vasodilatadoras y natriuréticas, secretadas por el corazón con el fin de mantener la homeostasis cardiovascular (4). Por su implicación en la fisiopatología de la IC y por el desarrollo de nuevos métodos analíticos que permiten su medición urgente, pueden desempeñar un papel importante en el diagnóstico de este síndrome, así como

Abreviaturas

IC: insuficiencia cardíaca
 ANP: péptido natriurético tipo A
 BNP: péptido natriurético tipo B
 CNP: péptido natriurético tipo C
 DNP: péptido natriurético tipo D
 NT-proBNA: proPéptido natriurético tipo A fragmento N terminal
 NT-proBNP: proPéptido natriurético tipo B fragmento N terminal
 ESC: *European Society of Cardiology*
 ACC: *American College of Cardiology*
 NYHA: *New York Heart Association*
 AHA: *American Heart Association*
 IFCC: *International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*
 ECG: electrocardiograma
 IECA: inhibidores de la enzima convertidor de angiotensina
 IAM: infarto agudo de miocardio

Composición de la Comisión: A. Buño Soto (Presidente), R. Díaz García, A. Galán Ortega, P. Guevara Ramírez, E. Guillén Campuzano, J.L. Marín Soria, M. Muñoz Pérez, X. Navarro Segarra, P. Oliver Sáez, N. del Río Barcenilla

en el control de la evolución y pronóstico del paciente. La medida de estos péptidos en el diagnóstico de IC y, en especial, en su exclusión, es apoyado por la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) (1) y por el Colegio Americano de Cardiología (ACC) (5).

1. OBJETO Y CAMPO DE APLICACIÓN

El objeto de este documento es orientar sobre la utilidad de los péptidos natriuréticos en los laboratorios de urgencias.

2. INSUFICIENCIA CARDÍACA CONGESTIVA: BASES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICAS

La IC es un síndrome clínico complejo debido a alteraciones cardíacas estructurales y/o funcionales que modifican la capacidad de llenado y/o vaciado del ventrículo (5). Suele presentarse de forma crónica con exacerbaciones puntuales.

La ESC (1) define la IC como un síndrome en el que coexisten síntomas como la disnea y la fatiga, signos como la retención de líquidos manifestada por edemas, y evidencia objetiva de disfunción cardíaca en situación de reposo. Los conceptos de IC derecha e izquierda hacen referencia a los síndromes que se presentan con un predominio de congestión sistémica o pulmonar respectivamente, pero no indican qué ventrículo está más dañado (1). La IC se asocia a un amplio espectro de alteraciones funcionales del ventrículo izquierdo, que van desde la disfunción predominantemente diastólica en un ventrículo de tamaño normal, con una capacidad de eyección normal pero con alteraciones en el llenado en la diástole, a la disfunción predominantemente sistólica con cámaras dilatadas y motilidad de pared reducida, pero sin alteraciones en el llenado. La fracción de eyección en este caso, suele ser inferior al 40%. En muchos pacientes coexisten anomalías de disfunción sistólica y diastólica (5). Con frecuencia se evidencia una pobre relación entre los síntomas y el funcionamiento cardíaco, de modo que existen pacientes con baja fracción de eyección y pocos síntomas y pacientes con disfunciones diastólicas leves que se sienten incapacitados. Ello es debido a la influencia de otros factores como la resistencia vascular periférica, la capacidad pulmonar, los cambios neurohormonales y la actividad autónoma refleja. Estos factores explican por qué la mejoría hemodinámica producida por los agentes terapéuticos no se traduce de forma inmediata en una mejoría clínica (5).

La enfermedad arterial coronaria es la causa de la IC en dos tercios de los pacientes. El resto de las causas son miocardiopatías no isquémicas (hipertensión, enfermedad tiroidea, enfermedad valvular, consumo alcohólico o miocarditis) o son de causa desconocida como la miocardiopatía idiopática dilatada (5).

2.1. Fisiopatología de la insuficiencia cardíaca

Tradicionalmente, el estudio de la fisiopatología de la IC estaba basado en el modelo hemodinámico, que se apoyaba en el efecto que una carga alterada ejerce sobre el ventrículo. Hoy se integra con el modelo neurohumoral que reconoce la importancia del sistema renina-angiotensina-aldosterona y del sistema nervioso simpático. Inicialmente se activan para tratar de mantener la capacidad de eyección cardíaca pero, a la larga, contribuyen a la progresión

de la IC al empeorar la situación hemodinámica. En respuesta a esto se liberan los péptidos natriuréticos. Es más, hoy se conoce que éstas y otras sustancias vasoactivas son sintetizadas por el miocardio de modo que éste actúa como una glándula endocrina y paracrina (6). Estos péptidos, por sus propiedades natriuréticas, diuréticas y vasodilatadoras, intentarán contrarrestar la vasoconstricción e inhibir la retención de agua y sal.

En la IC, una de las características fisiopatológicas principales es el fenómeno del remodelado del tejido cardíaco. Tras una lesión miocárdica, como en el infarto de miocardio, se produce una disminución de la capacidad del corazón de bombear sangre y aumenta la carga cardíaca. Para intentar mantener una perfusión periférica adecuada, se activan una serie de mecanismos compensatorios, que incluyen el sistema adrenérgico, el sistema renina-angiotensina-aldosterona, el sistema arginina-vasopresina, endotelinas, citoquinas y factores del crecimiento. Éstos a su vez activan procesos de crecimiento celular que ocasionan cambios estructurales y funcionales adversos en el miocardio que, en conjunto, se conocen como remodelado ventricular (4). Los factores neurohormonales no sólo incrementan el estrés hemodinámico en el ventrículo mediante la retención de sodio y la vasoconstricción periférica, sino que además ejercen un efecto tóxico directo en las células cardíacas favoreciendo la fibrosis, lo cual alterará la arquitectura cardíaca y empeorará su funcionamiento (5).

2.2. Clasificación de la insuficiencia cardíaca

La insuficiencia cardíaca es progresiva y en estadios iniciales los síntomas sólo se manifiestan tras un ejercicio intenso, pero en estados más avanzados aparecen también en reposo. La New York Heart Association (NYHA) (7) desarrolló una clasificación de la IC en cuatro clases (I-IV), en función de la cuantía de la actividad física necesaria para manifestar los síntomas:

Clase I. No hay limitación de la actividad física. No se produce disnea, fatiga o palpitations del corazón con actividad física normal.

Clase II. Ligera limitación de la actividad física. Disnea, fatiga, o palpitations del corazón con actividad física normal, pero los pacientes están bien cuando descansan.

Clase III. Limitación marcada de la actividad física. Disnea, fatiga, o palpitations del corazón con menor actividad física de la normal, pero los pacientes están bien cuando descansan.

Clase IV. Dificultad grave para realizar actividad física. Disnea, fatiga, o palpitations del corazón con cualquier tipo de esfuerzo físico y los síntomas aparecen incluso cuando se descansa.

El uso de esta clasificación está ampliamente extendido, pero tiene un importante carácter subjetivo. Recientemente la ACC/AHA (*American College of Cardiology / American Heart Association*) ha desarrollado otra clasificación en cuatro estadios (A-D) que se basa en la progresión de la IC y las estrategias de tratamiento (5, 6):

Estadio A: Paciente con alto riesgo de desarrollar IC, pero que no presenta alteraciones estructurales cardíacas.

Estadio B: Paciente con anomalías estructurales cardíacas pero sin síntomas.

Estadio C: Paciente con anomalías estructurales cardíacas y síntomas de IC, actual o anteriormente.

Estadio D: Paciente con síntomas de fases finales de IC y refractario a tratamientos estándar.

2.3. Diagnóstico de insuficiencia cardíaca

El diagnóstico de la IC no es sencillo, especialmente en sus primeros estadios. No existe una única prueba para su diagnóstico. Se trata en gran medida de un diagnóstico clínico basado en una historia clínica cuidadosa y en el examen físico (5). La disnea, la fatiga e incluso el edema pueden aparecer en muchas patologías no cardíacas (6). El diagnóstico mediante la interpretación de los criterios clínicos tiene una especificidad de aproximadamente el 50% (8). La disnea, síntoma clave de la IC, puede hallarse en pacientes ancianos u obesos con enfermedades respiratorias u otras enfermedades asociadas. Las pruebas de laboratorio, el electrocardiograma y la radiografía de tórax constituyen la primera línea de trabajo entre las exploraciones complementarias, pero tampoco llegan al diagnóstico correcto en todos los casos (9). En la práctica clínica es difícil hacer el diagnóstico diferencial con otras enfermedades como las neumopatías, en especial si sobre estas últimas se instaura una nueva IC (3,10). La ecocardiografía es el método de elección para objetivar la presencia de disfunción cardíaca (1). La angiografía con radionúcleos (talio, tecnecio 99-sestamibi) y la resonancia magnética cardíaca son otras técnicas diagnósticas no invasivas útiles en el diagnóstico de la IC. Sin embargo, estas pruebas, aparte de tener un alto coste, carecen de la sensibilidad diagnóstica necesaria y no siempre están disponibles las 24 horas del día.

Ante esta situación, sería deseable la existencia de alguna prueba no invasiva que permitiese detectar la disfunción ventricular de manera precoz con elevada sensibilidad y especificidad diagnósticas. Con tal fin se han empezado a utilizar los péptidos natriuréticos. La Sociedad Europea de Cardiología (1) propone, en su última guía para el diagnóstico y tratamiento de la IC, un algoritmo diagnóstico que recomienda la inclusión de los péptidos natriuréticos entre las determinaciones a realizar como prueba de primera línea, junto con la radiografía de tórax y el ECG. La normalidad de estas pruebas haría poco probable la presencia de IC en el paciente debido a su alto valor predictivo negativo (90-100%), evitando estudios más sofisticados y caros. Por el contrario, valores elevados de péptidos natriuréticos harían necesarias otras pruebas diagnósticas para concluir el estudio. La ACC/AHA recomiendan el uso de los péptidos natriuréticos tipo B (BNP y NT-proBNP) para diferenciar la disnea de origen cardíaco de la ocasionada por otras causas en Departamentos de Urgencias, aunque considera que el papel de BNP en la identificación y el manejo de IC no está claro todavía (5).

3. PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS: CARACTERÍSTICAS ESTRUCTURALES Y FISIOLÓGICAS

3.1. El descubrimiento de los péptidos natriuréticos

A partir de las experiencias de Kisch (11) y de Henry y Pearce (12) en 1956, queda establecido que el corazón no sólo posee una función mecánica, sino que puede actuar como una glándula endocrina. Sin embargo no fue hasta 1981 cuando se comprobó que el corazón era capaz de producir hormonas. Bold (13) logró una

rápida y potente respuesta natriurética en ratas a las que había inyectado un extracto de homogeneizado procedente de miocardio de aurícula. El efecto natriurético se achacó a una sustancia que se denominó péptido natriurético atrial o auricular (ANP), por estar localizada en el miocardio de las aurículas, y fue el primer péptido descubierto. Debido a que esta sustancia es transportada por la circulación sanguínea y actúa a distancia en su órgano diana, es considerada como parte del sistema endocrino y es catalogada de hormona. En 1984 se identificó la estructura de ANP (14): polipéptido de 28 aminoácidos, de los que 17 forman parte de una estructura anular, unidos por un puente disulfuro entre dos residuos de cisteína.

En 1988 Sudah (15) aisló, a partir de cerebro porcino, el segundo péptido de esta familia que se denominó péptido natriurético cerebral (BNP). A pesar de su nombre, se identificó como una hormona sintetizada y liberada casi en su totalidad por el ventrículo cardíaco (16). Curiosamente, para la identificación del origen ventricular se emplearon las experiencias que en su día llevó a cabo Bold. El BNP es una proteína de 32 aminoácidos y su estructura polipeptídica es muy parecida a la de ANP, ya que ambos contienen el anillo de 17 aminoácidos que es fundamental para su unión al receptor.

En 1990 se descubre, también a partir de cerebro porcino, el tercer miembro de la familia de los péptidos natriuréticos (17) denominado péptido natriurético C (CNP), predominantemente sintetizado en las células del endotelio vascular así como dentro de ciertas áreas del cerebro. Se han encontrado dos formas de CNP, una de 53 y otra de 22 aminoácidos. La estructura polipeptídica de ambas formas incluye, al igual que la del BNP y el ANP, el anillo común de 17 aminoácidos donde 11 de ellos son idénticos para todos los miembros de la familia. Sin embargo, los CNP no contienen la cadena polipeptídica del extremo carboxiterminal.

Recientemente, se ha descrito un péptido de 38 aminoácidos denominado péptido natriurético dendroaspis (DNP) que presenta una secuencia de aminoácidos semejante al resto de la familia y que ha sido aislado a partir de veneno de un tipo de serpiente (*Dendroaspis angusticeps*), pero se desconoce si constituye una entidad endógena en el hombre (18).

3.2. Localización de los péptidos natriuréticos

El ANP se produce primariamente en la aurícula cardíaca, aunque en casos de IC también se produce en el ventrículo. Otros órganos que contienen el ANP son el cerebro, el lóbulo anterior de la glándula pituitaria, el pulmón y el riñón. El ANP se libera en respuesta al aumento de tensión de la pared auricular. Se almacena en gránulos en los cardiomiocitos.

El BNP es sintetizado en el ventrículo cardíaco, en el cerebro y en el amnios. A diferencia del ANP no se almacena en gránulos por lo que su liberación depende de la síntesis y eliminación en respuesta al estímulo que, en este caso, es la distensión o presión en la pared ventricular (19).

Los valores más elevados de CNP se han encontrado en el endotelio vascular, el cerebro y el riñón. Mediante técnicas de inmunohistoquímica se ha localizado el CNP en músculo liso y endotelio de arterias coronarias.

3.3. Fisiología de los péptidos natriuréticos

El sistema renina-angiotensina-aldosterona, la vasopresina y el sistema nervioso simpático han sido, tradicionalmente, los meca-

nismos reguladores del control de fluidos del organismo, del balance de electrolitos y, en esencia, de la homeostasis del sistema circulatorio. El descubrimiento de los péptidos natriuréticos constituyó el enlace humoral entre el corazón y el riñón, predicho por la comunidad científica durante años. Los péptidos natriuréticos juegan un papel en la regulación frente a la hipertensión y la expansión de volumen (19).

Los péptidos natriuréticos ANP y BNP poseen un amplio espectro de funciones biológicas (19, 20): a) estimulación de la natriuresis y la diuresis; b) vasodilatación y disminución de la resistencia vascular periférica; c) inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona con lo que disminuye la reabsorción de sodio y agua; d) inhibición del sistema simpático. En esencia son reguladores de la homeostasis cardiovascular, de la secreción de agua y sodio y del mantenimiento de la presión sanguínea (21). Los péptidos natriuréticos participan en los fenómenos de adaptación miocárdica que se producen en la IC.

El ANP se libera en respuesta a la distensión de la pared de la aurícula, aunque en la IC se ha detectado en el miocardio y en el plasma un dímero (beta-ANP) que parece ser un producto posproceso del ANP, con menos actividad biológica que el primero (19). Se libera en forma de prohormona (pro-ANP) que es dividida por una atriopetidasa en dos fragmentos N-terminal y C-terminal. El polipéptido pro-ANP consta de 98 aminoácidos. El C-terminal, de 28 aminoácidos, es la hormona activa. La vida media del fragmento N-terminal (NT-proANP) está en torno a una hora. A diferencia de NT-proBNP, a estos fragmentos N-terminales se les atribuyen algunas acciones biológicas. La vida media del fragmento C-terminal es de tres minutos.

El BNP es el péptido natriurético liberado en los ventrículos, como defensa frente a un incremento de presión sanguínea y a la sobrecarga que se produce en el fallo cardíaco. Al ser de origen ventricular, parece un marcador más directo de la disfunción ventricular que el ANP.

El BNP es sintetizado como prohormona denominada proBNP y formada por un polipéptido de 108 aminoácidos. Tras una disfunción cardíaca que estimule su síntesis por los miocardiocitos, el proBNP es escindido por una proteasa a nivel del aminoácido 76. Se formarán dos polipéptidos que son liberados a la circulación sanguínea: el proBNP N-terminal, polipéptido de 76 aminoácidos (NT-proBNP) y la hormona biológicamente activa el BNP de 32 aminoácidos (del aa 77 al 108). La vida media biológica del NT-proBNP (60 a 120 minutos) es superior a la de BNP que es de 20 minutos (21). Aunque el mecanismo exacto que estimula la síntesis y liberación de BNP no esté claramente definido, las concentraciones de péptidos natriuréticos están elevadas en la insuficiencia cardíaca como respuesta al exceso de volumen y al incremento de la presión sobre la pared miocárdica que se desencadena en este proceso (19).

En el tejido cardíaco hay muy baja cantidad del CNP y sus concentraciones en plasma son muy inferiores a los hallados para el BNP y el ANP, por lo que técnicamente son difíciles de cuantificar. En contraste con el ANP y el BNP, el CNP no puede considerarse como hormona circulante pero induce vasodilatación e inhibe el crecimiento del músculo liso del endotelio vascular actuando como un factor paracrino (22). Estas acciones pueden contribuir al control de la presión arterial y el balance hídrico a través del sistema nervioso central.

3.4. Mecanismo de acción de los péptidos natriuréticos

Existen tres tipos de receptores para los péptidos natriuréticos denominados NPR-A, NPR-B y NPR-C (4,19,22). El NPR-A es el más abundante en el endotelio de grandes vasos además de en otras localizaciones. El NPR-B predomina en músculo liso vascular y

cerebro, mientras que el NPR-C, que es el receptor más abundante, se encuentra en riñón, endotelio vascular, músculo liso, corazón, glándula adrenal y tejido adiposo.

El ANP y el BNP se unen para ejercer su efecto a NPR-A, que utiliza GMPc como segundo mensajero. La afinidad por NPR-A es mucho mayor en el caso de ANP, lo cual contribuye a explicar sus diferentes vidas medias. El CNP ejerce su efecto a través de NPR-B.

Todos los péptidos natriuréticos se aclaran vía receptor NPR-C, con fenómenos de endocitosis y degeneración en lisosomas, con mayor afinidad por ANP que por BNP. Las endopeptidasas neutras también contribuyen a la degradación de los péptidos natriuréticos (4,19,22). Estas metaloproteínas de cinc se encuentran en elevada concentración en túbulo proximal renal, endotelio vascular, músculo liso y miocitos cardíacos.

Se desconoce la vía de eliminación de los fragmentos N-terminales aunque, dado su pequeño tamaño molecular, se cree que se filtran por vía renal. Esto es apoyado por la correlación negativa observada entre las concentraciones de NT-proBNP y el aclaramiento de creatinina (22). De hecho, la medición de NT-proBNP y NT-proANP en orina podría ser eficaz en el diagnóstico de IC (23).

3.5. Variabilidad biológica de los péptidos natriuréticos

Existen múltiples factores que afectan a las concentraciones de péptidos natriuréticos existentes en el individuo. Se han encontrado variaciones fisiológicas por diversas causas: ritmo circadiano, edad, ejercicio, postura corporal, inmersión en agua, así como por hábitos alimentarios como ingesta de sal elevada (24). De forma natural, los péptidos natriuréticos aumentan con la edad y en especial en la mujer, probablemente por cambios en la estructura y función diastólica. Así pues, la edad y el sexo deben ser tenidos en cuenta a la hora de valorar los péptidos natriuréticos en cada paciente.

La interpretación adecuada de los cambios en las concentraciones de péptidos natriuréticos obliga a tener en cuenta los datos sobre variabilidad biológica intraindividual e interindividual. Los estudios al respecto establecen que en condiciones de salud (25), según el método de análisis empleado y el tipo de péptido cuantificado oscilan, para el BNP entre un 43,6-58,6% para el CV intraindividual y un 33,3% para el NT-proBNP. El CV interindividual para el BNP se encuentra entre 27,9-44,2%, siendo para el NT-proBNP de un 36,5%. El valor a partir del cual puede pensarse que existe una diferencia significativa, se sitúa en el caso de BNP entre 123-169% del valor basal, y en el caso del NT-proBNP en un 92%. En pacientes con disfunción cardíaca (25,26), estos límites de cambio significativo se sitúan en el caso de BNP en un 32% intradía, un 74% interdía y un 113% intersemanal. Para el NT-proBNP estos límites de cambio se encuentran en el 25% intradía, el 55% interdía y el 98% intersemanal.

En base a esto, debe realizarse una lectura crítica de las publicaciones existentes, ya que una diferencia matemáticamente significativa puede no suponer un cambio fisiológico o fisiopatológico real si esta diferencia se encuentra por debajo de los límites de cambio significativos.

4. ELECCIÓN DEL TIPO DE PÉPTIDO NATRIURÉTICO Y METODOLOGÍA PARA SU CUANTIFICACIÓN

Los diferentes péptidos natriuréticos difieren en su estructura, producción, secreción y funciones, así como en el mecanismo de aclaramiento en plasma. Además, hay numerosos análisis para

estas hormonas y no está claro cuál es el que proporciona la mejor información fisiopatológica y clínica.

Hay dos preguntas capitales que debemos formularnos: a) ¿qué péptido representará mejor la situación fisiopatológica del proceso y nos proporcionará la mayor información clínica?; b) desde el punto de vista analítico, ¿cuál es el método más idóneo? Ambas preguntas y sus posibles respuestas están interrelacionadas.

Debido a sus funciones biológicas, el ANP y el BNP han sido los péptidos natriuréticos a los que se ha encontrado mayor aplicación para el estudio de la función cardíaca. Hasta el año 2000 se utilizaron ambos péptidos con este fin, hallándose discrepancias en su utilidad clínica. Esto puede ser parcialmente explicado por la naturaleza heterogénea de los grupos estudiados y las diferentes especificidades de los métodos utilizados (27,28).

Recientemente el Comité para la Estandarización de Marcadores de Daño Cardíaco de la IFCC ha publicado una serie de recomendaciones tendentes a mejorar la calidad de los análisis para péptidos natriuréticos de tipo B (29).

La localización mayoritariamente ventricular de BNP ha favorecido que sea el péptido de elección para valorar la gravedad de IC ya que parece aumentar de forma proporcional al grado de disfunción ventricular izquierda. La concentración plasmática de BNP se ha correlacionado con la clase funcional de la insuficiencia cardíaca según la New York Heart Association (NYHA) y con su pronóstico (30,31), aunque existe solapamiento entre los distintos grupos.

El ANP y BNP son las moléculas activas y es posible cuantificarlas, pero también es posible, en la actualidad, cuantificar los fragmentos N-terminales (NT-proANP y NT-proBNP), que son secretados en cantidades equimoleculares respecto a los péptidos activos.

Los péptidos natriuréticos activos ANP y BNP son degradados *in vivo* e *in vitro* por diversas proteasas (endopeptidasas neutras o calicreína) (28). Ello obligaría a añadir a la muestra inhibidores de proteasas para evitar esta degradación. Este hecho no sucede con las moléculas de NT-proANP y NT-proBNP, que tienen una estabilidad mayor.

Debido a que el NT-proBNP (1-76) y el NT-proANP (1-98) no son eliminados por receptores, tienen un aclaramiento menor que sus respectivos péptidos activos el BNP y el ANP. Esto se traduce en una mayor vida media, y por tanto sus concentraciones plasmáticas son superiores. De hecho, si se comparan las concentraciones plasmáticas de los péptidos terminales y de sus formas activas, realizadas por distintos métodos competitivos y no competitivos, se observa que las concentraciones de los péptidos terminales son de 10 a 50 veces superiores que las de los péptidos activos (28).

En la actualidad existen métodos no competitivos para medir tanto el BNP (32-34) como el NT-proBNP (35,36), altamente sensibles y específicos. Estos métodos están automatizados, lo que mejora manifiestamente el tiempo de respuesta del análisis permitiendo su medición de modo urgente.

5. UTILIZACIÓN DE LOS PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS (BNP Y NT-PROBNP) EN EL DIAGNÓSTICO, EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA CONGESTIVA

En los últimos años se han publicado numerosos artículos centrados en la posible utilidad de los péptidos natriuréticos, tanto

en el cribado de la enfermedad cardíaca como en la estratificación del paciente con dicha patología, así como en la detección de disfunción ventricular o en el diagnóstico diferencial de la disnea. Sin embargo en una revisión de más de 800 artículos sobre péptidos natriuréticos, no se logran unificar criterios en cuanto a la eficacia diagnóstica y el valor pronóstico de los mismos (27).

En un departamento de urgencias donde la prevalencia de IC puede ser alta, es interesante disponer de una prueba de cribado con un elevado valor predictivo negativo, que permita al clínico descartar rápidamente cuadros graves y optimizar los recursos (24). Con frecuencia la clínica, el ECG y la radiografía de tórax no son concluyentes y, aunque la Sociedad Europea de Cardiología considera que ante un ECG normal se debe reconsiderar el diagnóstico de IC (1), hay estudios que indican que existe un porcentaje no despreciable de pacientes con disfunción ventricular izquierda y ECG normal, especialmente entre poblaciones de alto riesgo (37).

Las aplicaciones principales de los péptidos natriuréticos y en especial del BNP y el NT-pro BNP, se pueden resumir en: a) el diagnóstico de la insuficiencia cardíaca; b) como marcador pronóstico; c) el seguimiento del paciente con IC; y d) como método de cribado que reduzca estudios posteriores (27).

5.1. Aplicación de los péptidos natriuréticos en el diagnóstico de la insuficiencia cardíaca

La medición en plasma de la concentración de BNP ha sido propuesta como un buen método para hacer el cribado de la insuficiencia ventricular izquierda por su elevado valor predictivo negativo (38): valores por debajo del valor discriminante establecido de BNP pueden excluir la posibilidad de disfunción ventricular izquierda en un paciente con disnea.

Hay numerosos estudios que sugieren que la medición de la concentración de BNP es útil para la detección y monitorización de la disfunción ventricular. Así, las concentraciones séricas de BNP se han correlacionado con la gravedad de la IC según la clasificación de la NYHA (30,31). La medida de BNP puede utilizarse como ayuda en el diagnóstico para diferenciar la disnea de origen cardíaco de otras causas de disnea (10) en un departamento de urgencias y se sugiere que el BNP es un buen marcador de exclusión de diagnóstico de IC en pacientes con disnea (32). Un reciente estudio multicéntrico determinó que la medida de BNP posee una sensibilidad del 98% y una especificidad del 73% para establecer el juicio clínico del paciente con fallo cardíaco (39). Aunque la determinación de BNP parece tener valor para descartar una IC, no se ha encontrado la utilidad de este marcador para distinguir si existe un fallo diastólico o sistólico (40).

De forma análoga al BNP, se ha descrito que el NT-proBNP también es útil para valorar la función ventricular izquierda (37,41) y se han establecido puntos de corte diagnósticos para este marcador. Sin embargo, Hunt et al (42) defienden que, en pacientes con disfunción ventricular izquierda, el aumento de los valores del NT-proBNP es muy superior a los de BNP debido al tamaño de la molécula y su vida media, por lo que sugieren que el NT-proBNP es mejor marcador para detectar este cuadro que el BNP. Incluso han observado que las elevaciones de BNP y NT-proBNP en pacientes con fallo cardíaco son proporcionales al grado de gravedad clínica (42). Así, empleando la ecocardiografía como referencia, algunos autores sugieren que la medida del NT-proBNP podría utilizarse en la detección precoz del fallo cardíaco (43).

A pesar de esta utilidad en el cribado de IC, la determinación de BNP y NT-proBNP puede arrojar resultados falsos positivos y falsos negativos (27,44). Éstos se deben, en gran medida, a que en muchos estudios se reclutan pacientes de grupos que tienen distinta prevalencia de IC y los valores predictivos de una prueba dependen en gran medida de dicha prevalencia. Así, en poblaciones con baja prevalencia, si estas pruebas se utilizan para confirmar el diagnóstico de IC, pueden existir falsos positivos por la presencia de enfermedades endocrinas, metabólicas o renales, que *per se*, presentan mayor riesgo de enfermedades cardíacas y en las que los péptidos natriuréticos, pueden estar aumentados prediciendo un mayor riesgo de enfermedad cardíaca, puede que de forma más precoz y eficaz que los hallazgos del ECG. Del mismo modo pueden existir falsos negativos, es decir, valores menores de lo esperado en pacientes con disfunción ventricular que estén tratados con antihipertensivos, antiadrenérgicos o IECA, que reducen las concentraciones de péptidos natriuréticos. En poblaciones con prevalencia elevada con puntos de corte bajos (100 ng/L para BNP y 300 ng/L para NT-proBNP) se consiguen unas sensibilidades de más de un 90-95% (38,41), que conducen a altos VPN, lo que permiten descartar con bastante seguridad la presencia de IC. Así, en base a este elevado VPN en el contexto de un uso racional, se puede apoyar el uso de los péptidos natriuréticos como un primer paso de un algoritmo diagnóstico de IC (1,27).

El empleo de puntos de corte elevados, adecuados para las situaciones clínicas concretas, permite mejorar la especificidad y contribuir a apoyar el diagnóstico de IC (38, 41).

Hay que considerar además, que en situaciones de hipoxia crónica o hipertensión pulmonar se produce también liberación de péptidos natriuréticos como resultado de la sobrecarga derecha, por lo que los péptidos natriuréticos también aumentarán en la enfermedad pulmonar crónica y en el embolismo pulmonar (45), aunque en menor medida que en la IC izquierda, debido a la menor cantidad de miocardio afectado.

5.2. Aplicación de los péptidos natriuréticos como marcador pronóstico de la insuficiencia cardíaca

Existen dos entidades en las que se ha valorado la utilidad pronóstica de los péptidos natriuréticos: la IC y el síndrome coronario agudo.

En el caso de la IC, tanto el BNP como el NT-proBNP son buenos marcadores de riesgo de morbilidad y mortalidad (27). Cada incremento de 50 ng/mL de BNP aumenta 1,6 veces el riesgo de eventos cardíacos y 1,4 veces el riesgo de mortalidad (27). Incrementos de BNP durante el tratamiento de pacientes con IC son predictores de mortalidad y de un reingreso a corto plazo. Asimismo, se considera un patrón favorable el descenso en un 50% respecto a las concentraciones basales o un valor de BNP al alta menor a 350 ng/L (38).

En el caso del síndrome coronario agudo, el aumento de BNP / NT-proBNP eleva la *odds ratio* de readmisiones, muerte y eventos cardiovasculares, y además se correlacionan con la disminución de supervivencia (27,38,46).

Tras un infarto agudo de miocardio, se observa un aumento de BNP que está en relación con el tamaño del tejido necrosado, y que presenta un pico a las 20 h si el infarto es pequeño y una segunda onda al 5º día si el infarto es grande. La persistencia del incremento de las concentraciones plasmáticas del BNP uno a dos

meses después del IAM sugiere un importante riesgo de remodelado (27, 46).

5.3. Aplicación de los péptidos natriuréticos en el seguimiento del paciente con IC

La valoración de la eficacia del tratamiento médico de la IC se basa en la mejoría de los síntomas y signos de retención de líquidos y no existe, de momento, ninguna magnitud bioquímica que permita la monitorización del tratamiento (27,47). Se ha comprobado que las concentraciones de BNP y de NT-proBNP disminuyen en pacientes con IC crónica cuando son sometidos a la terapia adecuada (46). Las concentraciones plasmáticas de BNP en pacientes que no reingresan al hospital, durante un periodo de 30 días, siguen disminuyendo en comparación con los pacientes que reingresan, los cuales siguen presentando concentraciones plasmáticas de BNP elevados (48). Aunque se ha sugerido la utilidad de péptidos natriuréticos en la monitorización y modificación del tratamiento, sólo dos estudios han sido diseñados para evaluar la utilidad de BNP y de NT-proBNP en la monitorización del tratamiento (27).

La monitorización de las concentraciones plasmáticas de BNP en futuros protocolos de tratamiento de la IC puede proporcionar información sobre la eficacia de los mismos.

5.4. Aplicación de los péptidos natriuréticos como prueba de cribado que reduzca estudios posteriores

Aunque se haya sugerido que la determinación de péptidos natriuréticos, en pacientes con sospecha de IC, puede reducir la necesidad de realizar otras investigaciones más caras, más largas e incluso con posibles efectos adversos para el paciente, sólo el estudio de Nielsen et al (49) ha sido diseñado con este fin, utilizando el BNP como prueba de cribado preecocardiograma en pacientes con sospecha de disfunción ventricular sistólica. En individuos con alta probabilidad de IC, esta prueba de cribado reduciría el coste por caso detectado en un 26% y podría llegar al 50% en individuos con bajo riesgo.

Los conocimientos actuales no apoyan el uso indiscriminado de los péptidos natriuréticos como medio de cribado de pacientes sospechosos de IC en poblaciones generales, por la frecuencia de falsos positivos y porque las ventajas que aportan no parecen muy marcadas frente a otras aproximaciones clínicas y al ECG, lo que unido al alto precio actual de la prueba, hace que, por el momento, no esté justificado su uso como prueba de rutina con este fin (27,46). Sin embargo, en poblaciones seleccionadas como pacientes ingresados por posible IC, y considerando su utilidad en el manejo global del paciente, pueden justificar su coste (50).

La mayoría de los estudios actuales han valorado los péptidos natriuréticos de forma secundaria en análisis inicialmente diseñados con otros fines (27,46,51). Por otra parte, la IC es un síndrome clínico que no equivale a disfunción ventricular o miocardiopatía, por lo que los diferentes investigadores utilizan distintos parámetros para identificar a los pacientes que constituyen su población de estudio, que no serán comparables. Esto dificulta la interpretación comparativa de los resultados. Además, en la IC influyen tanto el componente neurohormonal como el mecánico, por lo que se deberían evaluar ambos y no considerar sólo el ecocardiograma como única prueba diagnóstica de referencia. Por el momento, parece existir mucha literatura pero poco homogénea, aunque ya

empiezan a aparecer intentos de consenso (38) y estandarización (29) que permitirán el adecuado uso de estas pruebas.

Lo que sí puede afirmarse, hoy por hoy, es que los péptidos natriuréticos reflejan el grado de activación del sistema neuroendocrino, que es el mecanismo fisiopatológico más importante implicado en la progresión de IC, por lo que pueden ser útiles en la monitorización de este sistema ya que la medición de su concentración en plasma es mucho más simple que la de las catecolaminas, angiotensina II, endotelinas o citoquinas (27).

En la actualidad y desde hace unos años se encuentran a disposición de los Laboratorios Clínicos diferentes inmunoanálisis que permiten cuantificar tanto el NT-proBNP como la forma activa el BNP. Estos métodos tienen una sensibilidad y especificidad analítica adecuadas, y al estar automatizados permiten una practicabilidad y entrega de resultado con un tiempo de respuesta compatible con la urgencia médica.

6. RECOMENDACIONES

- Los péptidos natriuréticos NT-proBNP o BNP son magnitudes recomendables para ser incluidas en la cartera de servicio de los laboratorios de urgencias, con el fin de poder excluir una insuficiencia cardíaca en pacientes, con disnea aguda y diagnóstico no concluyente.

- Para alcanzar un uso correcto y racional de los péptidos natriuréticos en el diagnóstico del paciente con disnea aguda, es deseable establecer un protocolo o guía clínica para su utilización, de forma que la solicitud de la prueba se realice de acuerdo a unos criterios establecidos.

- Existen condiciones como la edad y el sexo, y factores fisiopatológicos y tratamientos que pueden influir en la interpretación de las concentraciones de los péptidos natriuréticos. Para la correcta interpretación de los resultados, se recomienda tener en cuenta estos factores y que cada laboratorio establezca valores discriminantes según el sexo y especialmente la edad de los pacientes.

- No es posible distinguir el estadio clínico de los pacientes diagnosticados de IC en base a las concentraciones de péptidos natriuréticos.

- Los resultados de BNP y NT-proBNP deben ser analizados con precaución en el cribado de insuficiencia cardíaca de pacientes con insuficiencia renal grave.

- No existe homogeneidad en los diferentes métodos de medida de BNP y NT-proBNP por tratarse de moléculas distintas y por las diferentes especificidades de los métodos utilizados. Esto debe tenerse en cuenta al comparar resultados de diferentes técnicas. Es imprescindible que el seguimiento de la evolución del paciente diagnosticado de IC se realice utilizando la misma molécula y el mismo método que fue empleado para el diagnóstico.

- Tanto el BNP como el NT-proBNP parecen ser factores predictivos independientes de muerte y eventos cardiovasculares en pacientes diagnosticados de IC, por lo que su cuantificación puede tener utilidad para establecer la evolución y el pronóstico del paciente.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Remme WJ, Swedberg K. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, of the European Society of Cardiology. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure. *Eur Heart J* 2001;22:1527-60.

2. McMurray J, Stewart S. Heart Failure: Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart* 2000;83:596-602.
3. Pesola GR. The use of B-type natriuretic peptide to distinguish heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea to the emergency department. *Acad Emerg Med* 2003;10:275-7.
4. Jortani SA, Prabhu SD, Valdes Jr R. Strategies for developing biomarkers of heart failure. *Clin Chem* 2004;50:265-78.
5. Hunt SA, Baker DW, Chim MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on the Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:2101-1.
6. Jessup M, Brozena S. Medical progress: heart failure. *N Eng J Med* 2003;348:2007-18.
7. New York Heart Association Criteria Committee. Nomenclature and criteria for diagnosis. En: *Diseases of the heart and blood vessels*. 6ª edición. Boston: Little Brown and Co; 1964. p. 114.
8. Remes J, Miettinen H, Reunanen A, Pyörälä K. Validity of clinical diagnosis of heart failure in primary health care. *Eur Heart J* 1991;12:315-21.
9. Davie AP, Francis CM, Love MP, Caruana L, Starkey IR, Shaw TR et al. Value of the electrocardiogram in identifying heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. *BMJ* 1996;312:22.
10. McCullough PA, Hollander JE, Nowak RM, Storrow AB, Duc P, Omland T, et al. Uncovering heart failure in patients with a history of pulmonary disease: rationale for the early use of B-type natriuretic peptide in the Emergency Department. *Acad Emerg Med* 2003;10:198-204.
11. Kisch B. Electron microscopy of the atrium of the heart. *Exp Med Surg* 1956;14:99-112.
12. Henry JP, Pearce JW. The possible role of cardiac stretch receptors in the induction of changes in urine flow. *J Physiol* 1956;131:572-94.
13. Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract. *Life Sciences* 1981;28:89-94.
14. Kangawa K, Matsuo H. Purification and complete amino acid sequence of alpha-human atrial natriuretic peptide (alpha-hANP). *Biochem Biophys Res Commun* 1984;118:131-9.
15. Sudah T, Minamino N, Kangawa K, Matsuo H. A new natriuretic peptide in human brain. *Nature* 1988;332:78-81.
16. Kambayashi Y, Nakao K, Mukoyama M, Saito Y, Ogawa Y, Shiono S, et al. Isolation and sequence determination of human brain natriuretic peptide in human atrium. *FEBS Lett* 1990;259:341-5.
17. Sudah T, Minamino N, Kangawa K, Matsuo H. C-type natriuretic peptide (CNP): a new member of the natriuretic peptide family identified in porcine brain. *Biochem Biophys Res Commun* 1990;168:863-70.
18. Schweitz, Vigne P, Moinier D, Frelin C, Lazdunski M. A new member of the natriuretic peptide family is present in the venom of the green mamba (*Dendroaspis angusticeps*). *J Biol Chem*. 1992;267:13928-92.
19. Mair J, Friedl W, Thomas S, Puschendorf B. Natriuretic peptides in assessment of left ventricular dysfunction. *Scand J Clin Lab Invest* 1999;59(suppl 230):432-42.
20. 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.
21. Mair J, Hammerer-Lercher A, Puschendorf B. The impact of cardiac natriuretic peptide determination on the diagnosis and management of heart failure. *Clin Chem Lab Med* 2001;39:571:88.
22. Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *Eur J Heart Fail* 2004;109:261-8.
23. Ng LL, Geeranavar S, Jennings SC, Loke IW, O'Brien RJ. Diagnosis of heart failure using urinary natriuretic peptides. *Clin Sci* 2004;106:129-33.
24. Maisel A. B-type natriuretic peptide levels: a potential novel "white count" for congestive heart failure. *J Cardiac Failure* 2002;7:183-93.
25. Wu AH, Smith A, Wiecek S, Mather JF, Duncan B, White CM, et al. Biological variation of N-terminal Pro- and B-type natriuretic peptides and implications for the therapeutic monitoring of patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 2003;92:628-31.
26. Bruins S, Fokkema MR, Römer JW, DeJongste MJ, van der Dijs FP, van der Ouweland JM, et al. High intraindividual variation of B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in patients with stable chronic heart failure. *Clin Chem* 2004;50:2052-8.

27. Clerico A, Emdin N. Diagnostic accuracy and prognostic relevance of the measurement of cardiac natriuretic peptides: A review. *Clin Chem* 2004;50:30-50.
28. Clerico A, Del Rey S, Giannessi D. Measurement of cardiac natriuretic hormones (atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide and related peptides) in clinical practice: the need for a new generation of immunoassay methods. *Clin Chem* 2000;46(10):1529-34.
29. Apple FS, Panteghini M, Ravkilde J, Mair J, Wu AH, Tate J, et al. Quality specifications for B-type natriuretic peptide assays. *Clin Chem* 2005;51:486-93.
30. Maeda K, Takayoshi T, Wada A, Hisanaga T, Kinoshita M. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 1998; 135:825-32
31. Clerico A, Lervasi G, Del Chicca MG, Emdin M, Maffei S, Nannipieri M, et al. Circulating levels of cardiac natriuretic peptides (ANP and BNP) measured by highly sensitive and specific immunoradiometric assays in patients with different degrees for heart failure. *J Endocrinol Invest* 1998;21:170-9.
32. 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;347:161-7.
33. Wu AH, Packer M, Smith A, Bijou R, Fink D, Mair J, et al. Analytical and clinical evaluation of the Bayer ADVIA Centaur automated B-type natriuretic peptide assay in patients with heart failure: a multisite study. *Clin Chem* 2004;50:867-73.
34. Sorti S, Prontera C, Emdin M, Passino C, Prati P, Fontani G, et al. Analytical performance and clinical results of a fully automated MEIA system for brain natriuretic peptide assay: comparison with a point of care testing method. *Clin Chem Lab Med* 2004;42:1178-85.
35. Hughes D, Talwar S, Squire IB, Davies JE, Ng LL. An immunoluminometric assay for N-terminal pro-brain natriuretic peptide: development of a test for left ventricular dysfunction. *Clin Sci* 1999;96:373-80.
36. Karl J, Borgya A, Gallusser A, Huber E, Krueger K, Rollinger W et al. Development of a novel, N-terminal-proBNP (NT-proBNP) assay with a low detection limit. *Scand J Clin Lab Invest* 1999;59(Suppl 230):177-81.
37. Talwar S, Squire IB, Davies JE, Barnett DB. 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.
38. Silver MA, Maisel A, Yancy CW, McCullough PA, Burnett JC, Francis GS et al. BNP Consensus Panel: A clinical approach for the diagnostic, prognostic, screening, treatment monitoring and therapeutic roles of natriuretic peptides y cardiovascular diseases. *CHF* 2004;10(5 suppl 3):1-30.
39. McCullough PA, Nowak RM, McCord J. B-Type peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of Heart failure. *Circulation* 2002;106:416-22.
40. Maisel AS, McCord J, Nowak RM. Bedside B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure with reduced or preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2010-7.
41. Januzzi JL, 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;95:948-54.
42. Hunt PJ, Richards AM, Nicholls MG. Immunoreactive amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP): a new marker of cardiac impairment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;47:287-96.
43. Hobbs FD, Davis RC, Roalfe AK, Hare R, Davies MK, Kenkre JE. Reliability of N-terminal pro-brain natriuretic peptide assay in diagnosis of heart failure: cohort study in representative and high risk community populations. *BMJ* 2002; 324:1498.
44. Tabbibizar R, Maisel A. The impact of B-type natriuretic peptide levels on the diagnoses and management of congestive Herat failure. *Current opinion in Cardiology* 2002;17:340-5.
45. Morrison KL, Harrison A, Krishnaswamy P. Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. *J Am Col Cardiol* 2002;39:202-9.
46. Pfister R, Schneider CA. Natriuretic peptides BNP and NT-proBNP: established laboratory markers in clinical practice or just perspectives? *Clin Chim Acta* 2004;349:25-38.
47. McCullough PA, Torbjorn O, Maisel AS. B-type natriuretic peptides: a diagnostic breakthrough for clinicians. *Rev Cardiovasc Med.* 2003;4:72-80.
48. Cheng VI, Krishnaswamy P, Kazanegra R. A rapid bedside test for B-type natriuretic peptide predicts treatment outcomes in patients admitted with decompensate heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:386:91.
49. Nielsen OW, McDonagh TA, Robb Sd, Dargie HJ. Retrospective analysis of the cost-effectiveness of using plasma brain natriuretic peptide in screening of left ventricular systolic dysfunction in the general population. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:113-20.
50. Muller C, Scholer A, Lauke-kilian K. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Eng J Med* 2004;350:674-54.
51. Sánchez G, Cortés A, Sánchez-Montes S, Navarro M, Aguilar JA. Péptidos natriuréticos. *Clínica y laboratorio. Química Clínica* 2004;23:410-6.

Correspondencia

SEQC

Comisión de Magnitudes Biológicas
Relacionadas con la Urgencia Médica
C/ Padilla 323
08025 Barcelona