

## Cinética de péptidos natriuréticos en pacientes con taquicardias supraventriculares sometidos a estudio electrofisiológico\*\*

M. Migueláñez Díaz, M.J. Alfonso Pérez, J.M. del Rey Sánchez, J. Mercader Canabal, A. Hernández Madrid\*, C. Moro Serrano\* y E. Ripoll Sevillano

### Resumen:

La medida de las concentraciones plasmáticas de los péptidos natriuréticos auricular y ventricular, vienen siendo utilizadas para el estudio de distintas patologías cardíacas. Nuestro objetivo es evaluar su utilidad en pacientes con arritmias supraventriculares sometidos a estudios electrofisiológicos. Como resultado se han obtenido datos de la evolución de estos componentes a lo largo de estas intervenciones y en distintos tipos de arritmias e intentamos establecer las variables clínicas que influyen en su concentración plasmática. De todo ello, podemos concluir que existe una elevación significativa y rápida de la concentración plasmática del péptido auricular, especialmente en las taquicardias intranodales, mientras el ventricular se eleva de forma más discreta y tardía. Con nuestros datos no nos es posible establecer una correlación significativa con la duración de los episodios de taquicardia en parte debido a la corta vida media de estas hormonas cardíacas.

*Palabras clave:* Péptidos natriuréticos, cinética, arritmias, estudio electrofisiológico.

### SUMMARY. Kinetics of natriuretic peptides in patients with supraventricular tachycardia undergoing electrophysiological study

The measurement of levels of atrial and ventricular natriuretic peptides has been used for the study of different cardiac pathologies. Our aim is to assess the clinical utility in supraventricular arrhythmia patients who underwent electrophysiological studies. We obtained data about kinetics of these peptides after such procedures in different types of arrhythmia, trying to establish the clinical variables that have an influence on their plasma levels. We found an early and fast elevation of atrial peptide levels, especially in intranodal tachycardia. On the other hand, ventricular peptide levels rise slightly and belatedly. A significant correlation with the duration of tachycardia cannot be established, partially due to the short half-life of these cardiac hormones.

*Keywords:* Natriuretic peptides, kinetics, arrhythmia, electrophysiological study.

## INTRODUCCIÓN

Los péptidos natriuréticos tienen efectos vasodilatadores y natriuréticos, opuestos a muchos de los efectos vasoconstrictores y de retención de agua y sal de los sistemas renina-angiotensina-aldosterona, arginina y adrenérgico, protegiendo la circulación central de la sobrecarga de volumen. Regulan así pues, la presión sanguínea y el volumen del líquido extracelular (1).

Dichos compuestos son hormonas de naturaleza peptídica que presentan en su forma madura una secuencia de 28 aminoácidos en el caso del péptido natriurético auricular (2) (ANP, *atrial natriuretic peptide*) y 32 el péptido natriurético cerebral (BNP, *brain natriuretic peptide*, pues se describió inicialmente en tejido cerebral de cerdos). Otro péptido relacionado es el péptido natriurético tipo C (CNP) de 22 aminoácidos, que no tiene actividad natriurética sino vasorelajante a nivel venoso y coronario y se sintetiza en el endotelio de riñones, corazón y pulmón (3). Todos tienen en común parte de la secuencia, que se caracteriza por una estructura cíclica de 17 aminoácidos, debida a la formación de un puente disulfuro entre dos restos de cisteína y que es esencial para su actividad biológica (4).

El ANP se produce en los miocitos auriculares por el estímulo de la distensión auricular, aunque en condiciones patológicas se produce también en los ventrículos. El BNP es de origen principalmente ventricular y el estímulo para su liberación son las sobrecargas de presión o volumen.

El ANP se almacena en gránulos como una prohormona de 126 aminoácidos (2). Cuando se secreta se escinde en un péptido N-terminal de 98 aminoácidos denominado  $\chi$ -ANP, y otro que es el biológicamente activo y comprende los restos 99 a 126 de la prohormona. Este último se denomina  $\alpha$ -ANP cuando se encuentra aislado, para distinguirlo de una forma dimerica que es el  $\beta$ -ANP. El BNP se forma a partir del pro-BNP, de 108 aminoácidos. La forma madura comprende los aminoácidos 77 a 108 mientras que los 76 restantes se denominan  $\chi$ -BNP (5). Es muy similar estructuralmente al ANP, ambos tienen 11 aminoácidos iguales en su secuencia. Los dos se sintetizan como moléculas con 26 aminoácidos más en el extremo N-terminal que son las pre-hormonas (6).

Se han descrito tres receptores de la superficie celular a los que se unen estos péptidos. El ANP y BNP se unen principalmente al receptor A y con menor afinidad al B mientras que en el caso del CNP es al contrario. Estos dos receptores tienen actividad guanilato-ciclasa, actuando el GMPC como segundo mensajero. El receptor C no produce segundo mensajero si no que regula las concentraciones de los tres péptidos.

Servicios de Bioquímica Clínica y Cardiología\*. Hospital Ramón y Cajal. Madrid  
\*\*Este trabajo corresponde a una comunicación científica presentada y premiada en el XX Congreso de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular, celebrado en Cáceres el 3, 4 y 5 de octubre de 2001.

Se ha documentado la elevación de las concentraciones plasmáticas del ANP y del BNP en diversas enfermedades cardíacas y se han propuesto muchos usos diagnósticos para estos compuestos, entre los que se encuentran: detectar la insuficiencia cardíaca temprana en pacientes asintomáticos, seleccionar pacientes que puedan beneficiarse del tratamiento con inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina (IECAs) y optimizar la terapia con los mismos, distinguir la disnea debida a insuficiencia cardíaca de la producida por obstrucción crónica de la vía aérea, valor pronóstico tras infarto agudo de miocardio, etc (7-10).

Nos propusimos realizar una evaluación de las concentraciones plasmáticas de ANP y BNP en pacientes con arritmias cardíacas y más concretamente con taquicardias supraventriculares. Tras los episodios de taquicardia supraventricular tanto espontánea como inducida, y en especial en las taquicardias intranodales, se ha constatado la existencia de poliuria, postulándose como probable causa la elevación de las concentraciones plasmáticas de dichos péptidos (11). Debido a su corta vida media, las variaciones de su concentración plasmática son rápidas tras un estímulo puntual por lo que nos propusimos estudiar la cinética de estos compuestos tras la inducción de taquicardias supraventriculares en los estudios electrofisiológicos (EEF) a los que habitualmente se somete a los pacientes con este tipo de arritmias.

## MATERIAL Y MÉTODO

### Pacientes

Todos los estudios necesarios para el desarrollo de este trabajo fueron realizados en concordancia con los estándares éticos de nuestro hospital y de la declaración de Helsinki de 1975, revisada en 1983.

Se incluyeron en el trabajo 17 pacientes (12 mujeres y 5 varones) con una edad media de 36 años (intervalo 20-55), sometidos a estudio electrofisiológico. Siete de los pacientes presentaban taquicardias intranodales, nueve taquicardias por vía accesoria y uno, taquicardia de la unión.

### Estudio electrofisiológico

El estudio electrofisiológico (EEF) se realizó con el paciente en ayunas y sin sedación, utilizando las técnicas convencionales de estimulación y registro intracardiaco. En función del sustrato de la ablación, se introdujeron percutáneamente 3 catéteres-electrodo por la arteria o vena femoral, y en algunos casos, a través de la vena yugular interna. Dichos catéteres se posicionaron en la parte superior de la aurícula derecha, en el haz de His, en el seno coronario y en alguna ocasión se introdujo un cuarto catéter en ventrículo izquierdo. El posicionamiento de los catéteres fue controlado por fluoroscopia biplanar utilizando las proyecciones estándares. Se realizó estimulación auricular y/o ventricular para la inducción de la taquicardia supraventricular. En los pacientes en los que se consiguió inducir la misma, se anotó el número de episodios y el tiempo que se mantuvo cuando fue bien tolerada, y en los casos que se intentaron erradicar con ablación por radiofrecuencia, también se recogió la intensidad de radiofrecuencia. Este estudio para los trastornos del ritmo cardíaco se realiza tanto con fines diagnósticos como terapéuticos, ya que se puede tratar la arritmia mediante ablación por radiofrecuencia del tejido que la origina. Durante la realización del estudio electrofisiológico se obtuvieron muestras de sangre con el fin de intentar establecer una

relación entre las concentraciones plasmáticas de los péptidos y la presencia, duración y mecanismo de las taquicardias registradas. Así en los 17 pacientes se ha analizado la liberación de péptidos ANP y BNP durante y tras la realización (hasta las seis horas) del EEF.

### Extracción de las muestras

Se obtuvieron muestras de sangre venosa utilizando tubos BD Vacutainer (Ref.:368861) con EDTA-tripotásico como anticoagulante.

La toma de muestras se realizó siguiendo el esquema siguiente: una extracción de sangre al inicio del procedimiento (Basal), otras cada 30 minutos durante el mismo (Intra 30', 60' ...), otra al finalizar (Post 0') y posteriormente a los treinta minutos (Post 30'), una, dos y seis horas post-procedimiento (Post 60', 120' y 360').

Las muestras se centrifugaron en frío dentro de la primera hora posterior a la extracción, a 4 °C durante 10 minutos a 2000 g (12). El plasma se repartió en tres alícuotas que se congelaron a -70 °C hasta el momento del análisis (13, 14).

Es importante tener en cuenta que se deben utilizar tubos de plástico para la recogida, conservación y manipulación de las muestras pues el material de vidrio ocasiona una disminución de las concentraciones plasmáticas medidas de los péptidos natriuréticos (13, 15). También es aconsejable no diferir más de tres meses la realización del análisis.

### Técnica de análisis

La determinación de ANP y BNP se realizó mediante un análisis inmunoradiométrico de la firma Shionogi & Co. (Osaka, Japón) distribuido en España por CIS bio International (France), siguiendo el protocolo de análisis recomendado por el fabricante (16, 17) y utilizando un contador Cobra Auto-Gamma de la firma Packard.

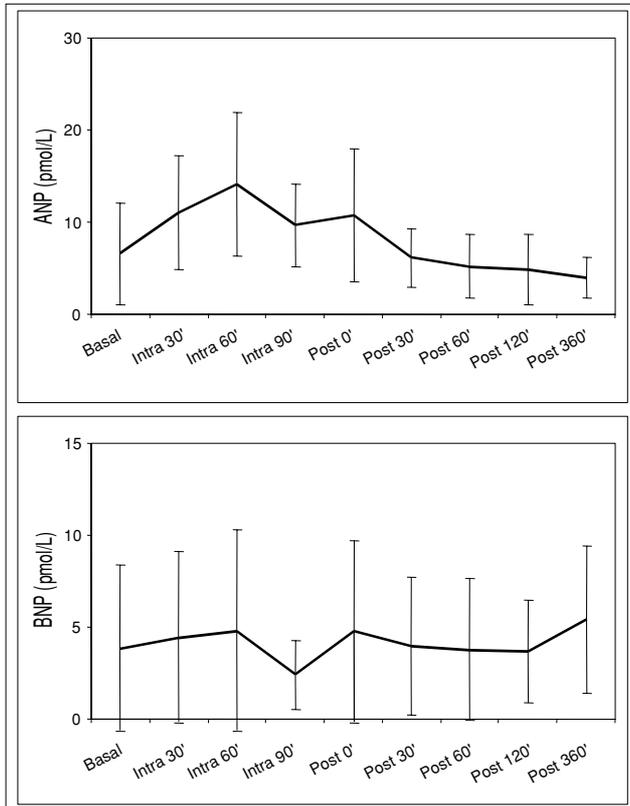
Para la calibración del análisis se utilizaron los calibradores aportados por el fabricante del reactivo (ocho niveles para el ANP y siete para el BNP), que se procesaron por duplicado.

Para la evaluación de los resultados utilizamos los valores de referencia aportados por el fabricante de los reactivos como  $\bar{x} + 1,96 s$ , que son 14,0 pmol/L para el ANP y 5,3 pmol/L para el BNP, siendo los límites de detección 0,8 pmol/L para el ANP y 0,58 pmol/L para el BNP (18).

Junto con las muestras, que se procesaron en tres series y por duplicado, se analizaron dos niveles de control suministrados con el reactivo, obteniéndose los siguientes resultados expresados como media y coeficiente de variación (CV): para el ANP se procesó diez veces cada nivel en tres series, obteniéndose con el nivel bajo 12,6 pmol/L y 8,2% y con el alto 95,2 pmol/L y 6,9%; en el caso del BNP se procesó 12 veces cada nivel, igualmente en tres series, obteniéndose con el nivel bajo 12,2 pmol/L y 8,5% y con el alto 84,6 pmol/L y 6,3%. Los valores asignados a los controles eran respectivamente, 13,0 y 97,5 pmol/L para el ANP y 11,6 y 86,7 pmol/L para el BNP.

### Análisis estadístico

La tendencia central y dispersión de las variables continuas se expresa como  $\bar{x} \pm s$ . Como contraste de la normalidad de la distribución en las variables continuas utilizamos la prueba de Shapiro-Wilks, que dio como resultado la no normalidad de las variables utilizadas en nuestro estudio, lo que unido al bajo número de casos, nos llevó a usar a lo largo de todo el trabajo pruebas no paramétricas: para determinar diferencias estadísti-



**Figura 1** Evolución media de la concentración de ANP y BNP durante y tras EEF. Las barras de error representan 1 s. Se aprecia una elevación precoz del ANP y rápido regreso a valores iniciales (panel superior). El BNP se eleva ligeramente en la muestra tomada seis horas tras el EEF (panel inferior).

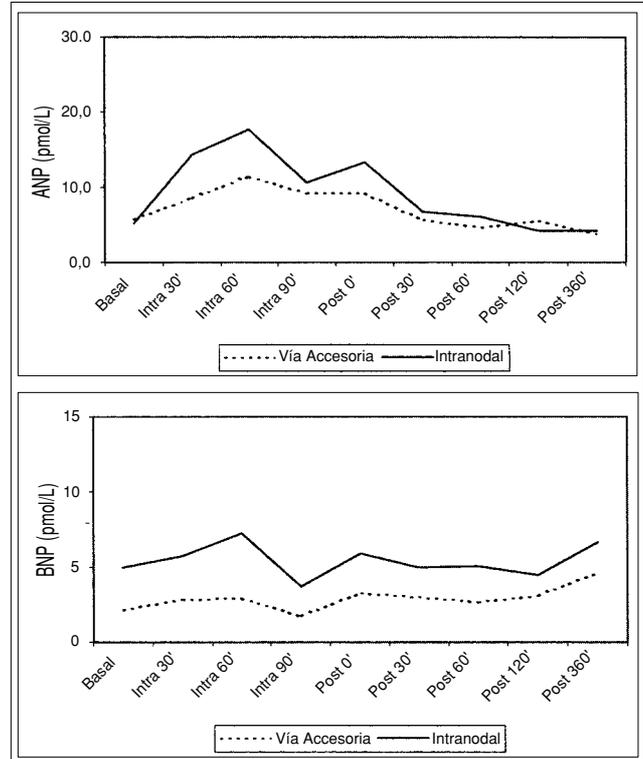
cas entre variables continuas utilizamos la prueba U de Mann-Whitney en los casos de poblaciones independientes o la prueba de Wilcoxon cuando se trataba de datos apareados (pre y post-tratamiento). El estudio de la correlación entre variables se realizó mediante regresión lineal. Se consideró una  $P < 0,05$  como diferencia estadísticamente significativa salvo otra indicación. Para la evaluación estadística de los datos del estudio se utilizó el programa SPSS v10.0 para Windows.

## RESULTADOS

En trece de los diecisiete pacientes (76%) se consiguió inducir la taquicardia, con un tiempo medio de 6 minutos (intervalo 3-20). Se realizó ablación en 9 pacientes, con una media de 9 minutos (intervalo 4-20). Ningún paciente presentó síntomas o signos clínicos atípicos tras el procedimiento, evolucionando con normalidad. El número de muestras intraoperatorias varió en función del tiempo de duración del EEF, con una media de 3 muestras (intervalo 1-5).

### Cinética

En cuanto al comportamiento de los componentes a lo largo de los estudios, se apreció una elevación significativa del ANP en las muestras tomadas durante la intervención y un regreso a los valores iniciales en la muestra tomada 30 minutos después de finalizar (figura 1); en el caso del BNP las variaciones fueron menores, aunque también significativas y el valor más elevado fue el de la última muestra, tomada seis horas tras la finalización del estudio.



**Figura 2** Evolución media de la concentración de ANP (panel superior) y BNP (panel inferior) a lo largo del EEF agrupando los casos por el tipo de taquicardia.

### Concentraciones plasmáticas basales y elevaciones posteriores

De los 17 casos recogidos en el estudio, sólo en dos casos el ANP y en cuatro el BNP superaron en las muestras basales el límite superior del intervalo de referencia. En las muestras tomadas a lo largo del estudio y tras finalizar el mismo, se detectaron unas concentraciones plasmáticas superiores al valor discriminante del ANP, en nueve de los casos y en ocho en lo que se refiere al BNP. La concentración media de ANP en las muestras basales fue de  $6,6 \pm 5,5$  pmol/L mientras que la media de las máximas alcanzadas fue  $15,7 \pm 8,4$  y en el caso del BNP fueron  $3,3 \pm 4,1$  en las basales y  $5,6 \pm 4,5$  en las máximas.

### Relación con parámetros clínicos

La elevación del ANP tiene un carácter transitorio ya que en las muestras tomadas tras más de una hora sin taquicardia o estimulación, ya se habían normalizado tanto el ANP como el BNP. No se conoce la relación entre el mecanismo de la taquicardia (19) y la elevación de estos componentes, aunque las concentraciones plasmáticas fueron ligeramente más elevadas en las taquicardias intranodales (figura 2), no siendo la diferencia estadísticamente significativa con  $P < 0,05$  pero sí con  $P < 0,10$ . En la tabla I se muestran las concentraciones plasmáticas medias alcanzadas en los diferentes casos agrupados por el mecanismo de la taquicardia. También tuvimos en cuenta el tiempo de estimulación y el tiempo de duración de la taquicardia en los casos en que fue inducible así como el tiempo total de ablación cuando se realizó. Mostramos estos datos en las tablas II y III tomando los casos significativos por la mayor o menor duración de la taquicardia o ablación.

**Tabla I.** Concentraciones de ANP y BNP.

TIPO DE TAQUICARDIA	ANP Basal (pmol/L)	ANP máxima (pmol/L)	BNP Basal (pmol/L)	BNP máxima (pmol/L)
VIA ACCESORIA $\bar{x} \pm s$ (n = 9)	5,8 ± 4,4	12,8 ± 7,2	2,2 ± 2,2	4,7 ± 2,9
DE LA UNIÓN (n = 1)	2,69	4,8	1,4	3,7
INTRANODAL $\bar{x} \pm s$ (n = 7)	5,2 ± 2,1	18,3 ± 8,6	4,9 ± 5,5	6,7 ± 5,0

**Tabla II.** Concentración máxima de ANP y BNP encontrada en los pacientes con tiempos de taquicardia prolongados frente a aquellos con menor duración o no inducibles.

TIPO	DURACIÓN DE LA TAQUICARDIA	ANP máxima (pmol/L)	BNP máxima (pmol/L)
TAQUICARDIA INTRANODAL	> 5 minutos	20,5	3,2
		4,8	3,5
	< 5 minutos	14,2	8,1
		24,7	11,1
VÍA ACCESORIA	> 5 minutos	31,8	20,7
		8,3	3,9
		4,7	0,6
		6,5	0,6
	< 5 minutos	12,7	2,0
		7,3	5,6
< 5 minutos	8,8	7,7	
	27,5	10,4	
	9,5	1,9	
	15,9	5,9	

**Tabla III.** Concentraciones de ANP y BNP agrupados por el tiempo de ablación.

ABLACIÓN	ANP máxima (pmol/L) $\bar{x} \pm s$	BNP máxima (pmol/L) $\bar{x} \pm s$
DURACIÓN > 10 minutos	10,9 ± 6,9	3,2 ± 2,0
DURACIÓN < 10 minutos	17,2 ± 9,8	8,1 ± 7,4

## DISCUSIÓN

Las taquicardias supraventriculares constituyen un tipo frecuente de arritmias cardíacas. En general suelen ser benignas y en algunos casos pueden ser asintomáticas. Normalmente los pacientes presentan palpitaciones rápidas y regulares y es muy característico la aparición de poliuria al ceder la arritmia. Cuando la frecuencia de la taquicardia es muy elevada o existe una cardiopatía subyacente grave, se pueden producir angina, mareos, síncope o insuficiencia cardíaca (20). Se sabe, pues, que las taquicardias promueven un aumento de la diuresis posterior, que ha sido relacionado con un posible aumento de los péptidos natriuréticos a nivel auricular y ventricular. Para tratar de confirmar esta teoría realizamos el presente trabajo.

Los pacientes que formaron parte de nuestro estudio no presentaban cardiopatía ni insuficiencia cardíaca, por tanto se esperaba que las concentraciones basales de los péptidos natriuréticos estuviesen dentro del intervalo de referencia. En cuatro pacientes sin embargo, los valores basales superaron los del límite superior del intervalo de referencia. En dos de estos pacientes se objetivó la presencia de un episodio de taquicardia previo a la realización del EEF, que podría justificar los valores encontrados pero en los otros dos pacientes no se pudo establecer la causa.

Durante la realización del EEF encontramos concentraciones tanto de ANP como de BNP significativamente elevadas con respecto a las muestras basales. Los resultados indican que la elevación del ANP es más rápida. La máxima concentración se alcanza antes de finalizar el estudio, mientras que en el caso del BNP, observamos las mayores concentraciones en la última muestra obtenida y suponemos que tarda aún más de las seis horas post-procedimiento en alcanzarse el máximo. Estos datos están de acuerdo con las vidas medias publicadas para estos componentes, de aproximadamente tres minutos para el ANP y de veinte minutos para el BNP. Además las dos hormonas son metabolizadas por una endopeptidasa de membrana que se encuentra en numerosos tejidos. Tanto el receptor de aclaramiento como la endopeptidasa podrían tener una afinidad diferencial para las dos sustancias lo que explicaría las diferencias en la vida media que se ha publicado para ellas y que es mayor para el BNP que para el ANP (4). La regulación de la secreción también parece ser diferente para las dos moléculas, ya que el ANP se almacena en gránulos desde los que es secretado tras el estímulo adecuado mientras que el BNP se regula al nivel de la expresión génica y por esto su elevación sería más tardía tras el estímulo.

En todos los pacientes es necesario, para inducir la taquicardia, realizar estimulación auricular y o ventricular a frecuencias rápidas, a veces con una duración prolongada (puede ser incluso superior a la propia duración de la taquicardia). A pesar de esto a veces no es posible inducir la taquicardia y sin embargo se han alcanzado frecuencias muy rápidas y por tanto contracciones cardíacas muy frecuentes y por tiempo prolongado. Por esto tomamos en conjunto el tiempo total de estimulación y taquicardia como posible causa de la elevación de los péptidos natriuréticos. Tras la estimulación rápida programada y la inducción de taquicardias supraventriculares se documenta una elevación precoz del péptido ANP y elevación ligera con cinética tardía del BNP. Esta elevación presenta una ligera correlación ( $r = 0,46$  para el ANP y  $0,5$  para el BNP) con la suma del tiempo total de estimulación y de la taquicardia.

La diferencia entre las concentraciones plasmáticas máximas alcanzadas por los péptidos natriuréticos en los distintos mecanismos de taquicardias sólo es ligeramente significativa ( $P < 0,10$ ) para el ANP que alcanza valores más elevados en las

taquicardias intranodales que en los casos de vías accesorias. Dado que la activación auricular es distinta según el tipo de la taquicardia, esto podría influir en las concentraciones de los péptidos. Además se ha observado que este tipo de arritmias provocan mayor diuresis.

En aquellos pacientes que no respondían al tratamiento farmacológico se procedió a la ablación del sustrato de la arritmia mediante radiofrecuencia, con el fin de interrumpir así el circuito de reentrada causante de la taquicardia. La ablación de este tejido debería liberar los péptidos almacenados en las células que son necrosadas, al igual que son liberados otros componentes de la célula como por ejemplo las troponinas, mioglobina y creatinquinasa (21). Sin embargo las concentraciones tanto de ANP como de BNP obtenidas tras la ablación fueron ligeramente mayores cuanto menor fue el tiempo de ablación lo que puede ser explicado por la labilidad de estos compuestos que serían degradados por la elevación local de la temperatura durante el proceso (la temperatura máxima que se alcanza en la punta del catéter se fija en 70 °C).

Correspondencia:  
Mercedes Migueláñez Díaz  
Servicio de Bioquímica Clínica.  
Planta -1 C  
Hospital Ramón y Cajal  
Carretera de Colmenar Km. 9,1  
28034 Madrid  
Teléfono 913368440  
Email: jrey@hrc.insalud.es

## BIBLIOGRAFÍA

- Nichols MG, Richards AM, Espiner EA, Yandle TG. Review: Natriuretic peptides. *JIFCC* 1996; 8: 159-60.
- Nakao K, Ogawa Y, Suga S, Imura H. Molecular biology and biochemistry of the natriuretic peptide system. I: Natriuretic peptides. *Journal of Hypertension* 1992; 10: 907-912.
- Wilkins MR, Redondo J, Brown LA. The natriuretic peptide family. *Lancet* 1997; 349: 1.307-10.
- Mair J, Frield W, Thomas S, Puschendorf B. Natriuretic peptides in assessment of left-ventricular dysfunction. *Scand J Clin Lab Invest* 1999; 59 (Suppl 230): 132-142.
- 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(7): 571-588.
- Sagnella G A. Measurement and significance of circulating natriuretic peptides in cardiovascular disease. *Clin Sci* 1998; 95: 519-529.
- Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, Coats AJS, Thompson SG, Poole-Wilson PA et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 1997; 350: 1.347-51.
- Hara Y, Hamada M, Shigematsu Y, Suzuki M, Kodama K, Kuwahara T et al. Effect of beta-blocker on left ventricular function and natriuretic peptides in patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Jpn Circ J.* 2000; 64(5): 365-9.
- Kohno M, Horio T, Yokokawa K, Yasunari K, Ikeda M, Minami M et al. Brain natriuretic peptide as a marker for hypertensive left-ventricular hypertrophy: changes during 1-year antihypertensive therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Am J Med.* 1995; 98(3): 257-65.
- Nagaya N, Goto Y, Nishikimi T, Uematsu M, Miyao Y, Kobayashi Y et al. Sustained elevation of plasma brain natriuretic peptide levels associated with progressive ventricular remodelling after acute myocardial infarction. *Clin Sci.* 1999; 96: 129-136.
- Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *The New England J Med.* 1998; 339: 321-8.
- Murdoch D, Byrne J, Morton J, McDonagh T, Robb S, Clements S. Brain natriuretic peptide is stable in whole blood and can be measured using a simple rapid assay: implications for clinical practise. *Heart* 1997; 78: 594-597.
- Buckley MG, Marcus NJ, Yacoub MH. Cardiac peptide stability, aprotinin and room temperature: importance for assessing cardiac function in clinical practice. *Clin Sci* 1999; 97: 689-695.
- Davidson NC, Coutie WJ, Struthers AD. N Terminal proatrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide are stable for up to 6 hour in whole blood in vitro. *Circ* 1995; 91: 1276.
- Gobinet-Georges A, Valli N, Filliatre H, Dubernet MF, Dedeystere O, Bordenave L. Stability of brain natriuretic peptide (BNP) in human whole blood and plasma. *Clin Chem Lab Med* 2000; 38(6): 519-523.
- Clerico A, Iervasi G, Del Chicca M G, Maffei S, Berti S. Analytical performance and clinical usefulness of a commercially available IRMA kit for measuring atrial natriuretic peptide in patients with heart failure. *Clin Chem* 1996; 42(10): 1.627-33.
- Clerico A, Iervasi G, Del Chicca MG, Emdin M, Maffei S, Nannipieri M. Circulating levels of cardiac natriuretic peptides (ANP and BNP) measured by highly sensitive and specific immunoradiometric assays in normal subjects and in patients with different degrees of heart failure. *J Endocrinol Invest* 1998; 21: 170-179.
- Clerico A, Del Ry S, Maffei S, Prontera C, Emdin M, Giannessi D. The circulating levels of cardiac natriuretic hormones in healthy adults: effects of age and sex. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40(4): 371-377
- Burnett J, Osborn M, Hammill S, Heublein D. The role of frequency of atrial contraction versus atrial pressure in atrial natriuretic peptide release. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1989; 69: 881-884.
- Farreras P, Rozman C, dir. Medicina Interna. Madrid: Mosby- Doyma libros; 1995. p. 509-10.
- del Rey JM, Madrid AH, Novo L, Sánchez A, Martín J, Rubí J et al. Evaluación de marcadores de lesión miocárdica tras la ablación con radiofrecuencia. Utilidad de la troponina I. *Rev Esp Cardiol* 1997; 50 (8): 552-60.