

Aplicaciones clínicas de la determinación plasmática del péptido natriurético auricular

A. HUELMOS, E. BATLLE, E. ESPAÑA Y L. LÓPEZ-BESCOS

Servicio de Cardiología. Fundación Hospital Alcorcón. Alcorcón. Madrid. España.

El péptido natriurético auricular tipo B (BNP) es una neurohormona sintetizada en los ventrículos. En el momento actual, la medida del BNP se puede realizar mediante una rápida prueba que está disponible tanto en el ámbito ambulatorio como en el hospitalario. Se ha probado su utilidad en el Servicio de Urgencias para el diagnóstico de la insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes con causa no clara de disnea. Se ha estudiado la utilidad de la determinación del nivel de BNP como criterio de ingreso hospitalario, así como en la toma de decisiones respecto a la adecuación del tratamiento durante la hospitalización y el momento del alta. En pacientes ambulatorios, usar el BNP como guía para intensificar la terapéutica farmacológica muestra un prometedor futuro en la disminución de la tasa de eventos adversos asociados con este diagnóstico. La medida del BNP parece también proporcionar información pronóstica en pacientes con insuficiencia cardíaca, así como ser útil en la detección de la disfunción ventricular izquierda asintomática. Además, se intuye su utilidad en otros campos como en el síndrome coronario agudo y el corazón trasplantado, sin olvidar el uso reciente del BNP recombinante humano, nesiritide, en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca descompensada.

PALABRAS CLAVE: *péptido natriurético tipo B, insuficiencia cardíaca: diagnóstico, pronóstico, tratamiento.*

Correspondencia: Dra. A. Huelmos Rodrigo.
Servicio de Cardiología. Fundación Hospital Alcorcón.
Avda Budapest n.º 1, 28922 Alcorcón. Madrid. España.
Correo electrónico: aihuelmos@fhalcorcon.es

Manuscrito aceptado el 7-V-2004.

CLINICAL APPLICATIONS OF AURICULAR NATRIURETIC PEPTIDE PLASMA LEVEL QUANTIFICATION

Auricular natriuretic peptide type B (BNP) is a neurohormone synthesized in the ventricles. At present, measurement of BNP can be carried out through a fast test that it is available both in the ambulatory area and in the hospital. Its usefulness in the Emergency Department has been proven for the diagnosis of congestive heart failure in patients with non-evident cause of dyspnea. The usefulness of the determination of the level of BNP has been studied as criterion for hospital admission as well as in the decision-making with regard to the adaptation of the treatment during the hospitalization and the determination of the discharge. In ambulatory patients, using BNP levels as a guide for intensifying pharmacological therapy shows a promising future in the reduction of the rate of adverse events associated with this diagnosis. Quantification of BNP also seems to provide prognostic information in patients with heart failure, and is useful for the detection of asymptomatic left ventricular dysfunction. Its usefulness is in addition intuited in other conditions as the acute coronary syndrome and the transplanted heart, without forgetting the recent use of the human recombinant BNP –nesiritide– in the treatment of decompensated heart failure.

KEY WORDS: *natriuretic peptide type B, heart failure: diagnosis, prognosis, treatment.*

INTRODUCCIÓN

Aunque los mayores avances en la comprensión de la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca (IC) han dado lugar a tratamientos que conllevan una mejoría sintomática y un aumento de la superviven-

cia, la IC todavía sigue siendo una patología en continuo cambio, especialmente en las áreas de diagnóstico, pronóstico y estratificación de riesgo. Por primera vez, desde la introducción de la ecocardiografía hace 20 años, una simple prueba sanguínea con la que se determinan los niveles plasmáticos del péptido natriurético tipo B (BNP), parece ofrecer un avance significativo en estas áreas.

Desde mi punto de vista, considero que, en general, un aspecto o campo de la medicina se consolida y adquiere entidad cuando pasado el entusiasmo inicial que conlleva cualquier área novedosa, el interés por dicho aspecto persiste en el tiempo o va en aumento. Creo no equivocarme cuando digo que el BNP es un ejemplo de ello. Basta con echar un vistazo a la bibliografía para intuir que cuando este artículo vea la luz, es muy probable que estén apareciendo nuevos trabajos que aclaren algunos puntos poco claros de los que comentamos aquí.

Evidencias recientes sugieren que la determinación de los niveles plasmáticos del BNP representa una herramienta útil añadida a la radiografía de tórax, electrocardiograma (ECG) y ecocardiografía en la valoración clínica de pacientes con sospecha de IC, tanto en pacientes ambulatorios como en las Unidades de Urgencias. En particular, el BNP parece tener una utilidad clínica en excluir el diagnóstico de IC en pacientes con síntomas de disnea o retención de líquidos y puede proporcionar información pronóstica en aquellos con IC. También hay algunas evidencias que prueban su utilidad como guía terapéutica en dicha patología.

Este artículo pretende repasar y resumir las evidencias actuales sobre el uso de la determinación del BNP en pacientes con IC. Recientemente un grupo de autores expertos en el tema¹ se han reunido y publicado un trabajo donde se expresan lo que podríamos considerar unas guías consensuadas sobre las aplicaciones del BNP en la práctica clínica y a las cuales nos vamos a referir en este artículo.

CONSIDERACIONES BIOQUÍMICAS SOBRE EL PÉPTIDO NATRIURÉTICO

Tanto el péptido natriurético auricular (ANP) como el péptido natriurético cerebral (o tipo B, BNP) pertenecen a un grupo de hormonas peptídicas liberadas por las células miocárdicas. El ANP es liberado fundamentalmente en la aurícula. El BNP fue inicialmente identificado en el cerebro (de ahí su nombre), pero también está presente en el corazón, particularmente en el ventrículo izquierdo (VI)²⁻⁴. El BNP causa natriuresis, diuresis, vasodilatación y relajación del músculo liso^{5,6}. Las concentraciones plasmáticas de ambos péptidos se elevan en varios estados patológicos, particularmente en casos de aumento de la distensibilidad de las cámaras cardíacas, expansión de volumen (IC, insuficiencia renal, hiperaldosteronismo primario) o reducción del aclaramiento de péptidos (insuficiencia renal). En condiciones normales, la concentración circulante de BNP es menor del 20% de la de ANP,

y aunque ambas aumentan en pacientes con IC, la concentración de BNP puede igualarse o exceder a la del ANP. La experiencia clínica con el BNP es mucho mayor que con el ANP. El gen del BNP humano se localiza en el cromosoma 1 y codifica la prohormona de 108 aminoácidos proBNP que en la circulación libera el BNP (la hormona biológicamente activa), de 32 aminoácidos y la porción aminoterminal de 76 aminoácidos denominada NT-proBNP. La concentración de NT-proBNP también se eleva, incluso en mayor cuantía que el BNP, en la IC. Esto junto con su mayor estabilidad en sangre circulante constituyen algunas ventajas del NT-proBNP frente al BNP.

Los valores normales de BNP no se han establecido totalmente, aunque las concentraciones plasmáticas de BNP se ven afectadas por la edad, el sexo, insuficiencia renal y el uso de fármacos, tales como diuréticos y bloqueadores beta.

ASPECTOS PRÁCTICOS SOBRE LA DETERMINACIÓN BIOQUÍMICA DEL PÉPTIDO NATRIURÉTICO

En el momento actual, hay dos métodos disponibles para la determinación del BNP. El primero es un rápido ensayo de inmunofluorescencia para el BNP, que proporciona resultados en 15 minutos (Biosite Diagnostics)⁷. Este método puede ser particularmente atractivo en situaciones clínicas donde el acceso al laboratorio es difícil o cuando se requiera un resultado rápido. El segundo es un ensayo de electroquimioluminiscencia disponible para medir NT-proBNP con un tiempo de procesado de sólo 18 minutos (Roche Diagnostics)⁸.

Los rangos de referencia para el BNP y NT-proBNP varían dependiendo del método empleado y de la naturaleza de la población de control⁹. En general, la concentración plasmática de BNP se eleva con la edad y puede ser ligeramente superior en mujeres que en hombres¹⁰. Un rango sugerido como "normal" para el BNP es de 0,5-30 pg/ml. Para el NT-proBNP el rango de referencia es 68-112 pg/ml¹¹.

El punto de corte sugerido para la detección de IC para el BNP es de 100 pg/ml en aquellos mayores de 55 años. Para el NT-proBNP el punto de corte recomendado es de 100 pg/ml para hombres y 150 pg/ml para mujeres en Europa, pero 125 pg/ml para ambos sexos en EE.UU.

UTILIDAD CLÍNICA DE LA DETERMINACIÓN DEL BNP Y NT-proBNP EN LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

La posible utilidad de la determinación del BNP en el campo de la IC puede abarcar:

1. Diagnóstico de disnea.
2. *Screening* de pacientes con disfunción ventricular izquierda asintomática.
3. Estratificación de riesgo y pronóstico.
4. Monitorización del tratamiento.

BNP en el diagnóstico de disnea

Se ha demostrado evidencia del papel del BNP en el diagnóstico de la IC tanto en el paciente ambulatorio como en el área de Urgencias.

Las dos poblaciones son bastante diferentes. Los pacientes en situación aguda están peor desde el punto de vista funcional, con una duración más corta de los síntomas y la etiología es, más a menudo, enfermedad coronaria. Los pacientes ambulatorios presentan síntomas más ligeros y de comienzo más insidioso, haciendo el diagnóstico más difícil. Sólo en la mitad de los pacientes con una sospecha diagnóstica de IC se confirma el diagnóstico tras la valoración completa por el cardiólogo^{12,13}.

Pacientes ambulatorios

En la población basada en el *Hillingdon Heart Failure Study* sólo en un tercio de los pacientes con un diagnóstico nuevo de IC, enviados por el médico de Atención Primaria para una valoración clínica rápida se confirmó el diagnóstico tras completar el estudio. El valor diagnóstico de la concentración plasmática de BNP comparada con la opinión clínica de un panel de expertos fue muy alto¹⁴. Tomando un punto de corte de 76,4 pg/ml se obtuvo un valor predictivo negativo muy alto (98%) con un aceptable valor predictivo positivo del 70%, una sensibilidad del 97% y especificidad del 84%. Por tanto, este estudio sugiere que la prueba del BNP es potencialmente útil para mejorar la eficiencia en la valoración de pacientes.

Recientemente, el *Natriuretic Peptide in the Community Study* en 304 pacientes con disnea o edema encontró que solamente el 25% de los casos cumplían la definición de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) de IC¹⁵. Cuando se proporcionaba información clínica (ECG, radiografía de tórax, ecocardiograma) la exactitud del diagnóstico mejoraba en un 7%, pero si a la información clínica se sumaba la determinación del NT-proBNP la exactitud mejoraba en un 21%.

Los niveles de BNP también pueden ser de utilidad cuando revisamos un diagnóstico anterior de IC en el seno de la comunidad. Esto se demostró en una muestra de 103 pacientes etiquetados de IC, de los cuales sólo 35 se ajustaban a los criterios de la ESC¹⁶.

En conclusión y desde el punto de vista práctico, en pacientes ambulatorios:

– En pacientes nuevos con sospecha de IC, la prueba del BNP es más útil para descartar IC¹⁷.

– Se debe realizar la historia clínica y el examen físico. Si el BNP está por debajo del punto de corte, entonces la IC es muy improbable y se deberían investigar otras causas. Si la concentración de BNP está elevada, hay una fuerte sospecha de que el paciente tenga una IC, por lo que se debería investigar completamente, incluyendo las guías de la ESC para el diagnóstico y tratamiento de la IC.

– Desde el punto de vista práctico un punto de corte de 100 pg/ml parece proporcionar una óptima exactitud diagnóstica.

Unidad de Urgencias

Para que una prueba diagnóstica de *screening* sea útil en la Unidad de Urgencias, debería tener un alto valor predictivo negativo por sí mismo. Estudios preliminares realizados en pacientes que habían acudido a Urgencias por disnea aguda como causa fundamental, mostraron que cuando se tuvieron en cuenta todas las pruebas útiles para hacer el diagnóstico de IC, los niveles de BNP proporcionaban una información diagnóstica significativa no disponible por otras variables clínicas^{18,19}.

Morrison et al²⁰ encontraron que la prueba rápida del BNP podía diferenciar entre causas cardíacas y pulmonares de disnea, tales como el cor pulmonale, cáncer de pulmón y embolismo pulmonar, que tenían niveles de BNP elevados pero no tan elevados como en pacientes con disfunción aguda del VI.

En el primer gran estudio multicéntrico *Breathing Not Properly study* (BNP study)²¹ en el que se incluyeron 1.586 pacientes con disnea aguda, el BNP fue capaz de diferenciar las causas cardíacas y no cardíacas de disnea con una buena especificidad y alto valor predictivo negativo. Tomando un punto de corte de 100 pg/ml el BNP fue significativamente más exacto que el juicio clínico y los métodos de diagnóstico tradicionales (criterios de Framingham y del *National Health and Nutrition Examination*)²². Cuando se incorporaba el BNP al criterio clínico aumentaba la exactitud diagnóstica en un 10% en aquellos pacientes con alta sospecha de IC. Lo importante fue que en un tercio de los pacientes en los que no estaba tan claro el diagnóstico de IC (probabilidad intermedia) la consideración del BNP clasificó correctamente al 74% de los pacientes y sólo mostró error en el 7% de los pacientes al concluir que no presentaban IC cuando en realidad era así.

Los resultados de este estudio sugieren que las propiedades biológicas de este péptido lo hacen atractivo para el diagnóstico de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) en el área de Urgencias. De hecho, las guías europeas para el diagnóstico y tratamiento de la ICC incorporan el BNP como una prueba de rutina en la práctica clínica¹⁷.

En uno de los últimos trabajos publicados, Lainchbury et al²³ han estudiado 205 pacientes, midiendo el BNP (por tres ensayos diferentes) y el N-BNP (por dos ensayos). Los pacientes con IC tenían niveles mayores de ambas hormonas por todos los métodos. Los pacientes con disfunción del VI o valvulopatía izquierda, pero sin IC tenían niveles hormonales intermedios (menores que en los pacientes sin IC ni valvulopatía).

Sin embargo, es importante recordar que el BNP no es una prueba diagnóstica exclusiva. Tiene que ser usado e interpretado en un amplio contexto clínico, particularmente teniendo en cuenta la edad y el

sexo. En particular los clínicos no deben olvidar que varias circunstancias clínicas pueden alterar la interpretación clínica de las concentraciones de BNP. Estas incluyen isquemia, infarto e insuficiencia renal que llevan a una elevación de los niveles circulantes de BNP. Además, el betabloqueo puede tener efectos variables en los niveles circulantes del BNP y los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y diuréticos reducen sus concentraciones^{24,25}.

La correlación encontrada entre los niveles de BNP y la edad es tan importante que algunos autores^{23,26} afirman que esto podría tener tanta importancia en la aplicación clínica que son necesarios estudios con un mayor número de pacientes para determinar si existe un umbral óptimo para el diagnóstico de IC según la edad.

En conclusión y desde el punto de vista práctico, en los pacientes que se presentan en los Servicios de Urgencias:

- En pacientes nuevos con disnea, se debe realizar historia, examen físico, radiografía de tórax y ECG junto con las determinaciones de laboratorio que incluyan BNP.
- Si el BNP es inferior a 100 pg/ml, entonces la IC es altamente improbable.

BNP en la Unidad de Cuidados Intensivos

Un grupo de pacientes que ingresan por IC descompensada están en estado crítico y precisan por ello ser ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

Hay muy pocos estudios que determinen los niveles de BNP en este grupo de población. Concretamente hemos encontrado dos trabajos publicados por el mismo grupo de autores (McLean et al^{27,28}) con suficiente entidad como para mencionarlos, aunque el número de pacientes no es muy grande.

En uno de ellos²⁷, estos autores pretenden demostrar si el BNP puede ser una herramienta útil en la detección de disfunción cardíaca en pacientes admitidos en la UCI, debido a que las decisiones terapéuticas precoces son difíciles si el diagnóstico no está claro. En este trabajo han determinado los niveles de BNP en 84 pacientes que ingresaron consecutivamente a lo largo de 4 semanas en su unidad. Los pacientes con disfunción cardíaca tenían unos niveles significativamente mayores comparados con el grupo no cardíaco (516 pg/ml frente a 67 pg/ml). Estableciendo el punto de corte en 144 pg/ml encontraron un 92% de sensibilidad, un 86% de especificidad y un 96% de valor predictivo negativo, concluyendo que el BNP era un fuerte predictor de disfunción cardíaca.

Estos mismos autores estudiaron los factores de confusión que influyen en los niveles de BNP, determinándolos en 120 pacientes ingresados consecutivamente²⁸. Los 35 pacientes (28,9%) que tenían patología cardíaca presentaban concentraciones de BNP muy superiores a aquellos ingresados por otro

motivo. En el grupo sin patología cardíaca las mujeres presentaban mayores niveles. En el grupo total el BNP se correlacionaba significativamente con la edad y la creatinina, aunque esta última correlación no era significativa cuando se excluían los pacientes con patología cardíaca. El análisis logístico confirmó que el BNP es el predictor más fuerte de patología cardíaca, en los pacientes críticos. Esta patología es el más importante determinante de las variaciones del BNP, pero la edad y el sexo también contribuyen.

SCREENING EN DISFUNCIÓN SISTÓLICA DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO

Después de un infarto agudo de miocardio (IAM), las concentraciones plasmáticas de BNP se elevan en proporción al tamaño del infarto²⁹. Se ha sugerido que la determinación del BNP puede tener un papel en el *screening* de la disfunción del VI en pacientes después de un infarto de miocardio y también en la población general.

Entre los pacientes post-IAM, las concentraciones de BNP están inversamente asociadas con la fracción de eyección^{30,31}. Choy et al³² realizaron un estudio en el que compararon las concentraciones de BNP, la ecocardiografía, la evaluación clínica y un sistema de puntuación clínica en 75 pacientes que sobrevivieron los primeros dos días de un infarto de miocardio. Un punto de corte dio una sensibilidad del 84% y una especificidad del 62% para detectar una fracción de eyección inferior al 40% en ecocardiografía. Sin embargo, otros estudios han sido menos convincentes^{33,34}.

De la misma manera, no hay datos concluyentes en cuanto al *screening* de la disfunción sistólica del VI asintomática en la población en general.

En un estudio aleatorizado de pacientes seleccionados de Atención Primaria de edades entre 25-74 años en Glasgow, una concentración plasmática de BNP de 17,9 pg/ml tenía una sensibilidad del 76% y una especificidad del 87% para la disfunción sistólica del VI, definida por una fracción de eyección (FE) menor o igual al 30% en ecocardiografía³⁵. En esta población en la que hay una relativa baja prevalencia de disfunción ventricular izquierda, el valor predictivo positivo fue sólo del 16%, aunque el valor predictivo negativo del punto de corte fue del 97,5%. Limitando el análisis a aquellos con edad superior a 55 años el valor predictivo positivo aumentó al 32%. Otro estudio en sujetos de entre 70-84 años mostró que aquellos con disfunción sistólica del VI tenían una mayor concentración de BNP que aquellos sin evidencia de disfunción. Un punto de corte de 64 pg/ml dio una sensibilidad del 92% y una especificidad del 65% con un valor predictivo negativo del 99%, pero con un valor predictivo positivo de sólo el 18%³⁶. Los autores concluyen que un valor del BNP inferior a 64 pg/ml descarta una disfunción significativa del VI.

Sin embargo, otros estudios han sugerido que el BNP tiene una limitada utilidad diagnóstica en iden-

tificar la disfunción del VI en la comunidad^{37,38}. Esto puede ser debido en parte porque las concentraciones plasmáticas de BNP no son específicas de la disfunción del VI y el grado de elevación de la concentración plasmática puede estar mucho menos marcado en aquellos que están asintomáticos.

Recientemente, se ha publicado un estudio realizado por Silver y Pisanó³⁹ en 233 individuos con factores de riesgo para el desarrollo de IC, pero sin historia de la misma, lo que se denomina en la clasificación de ICC el estadio A. Un total de 24 sujetos (10,3%) tenían un nivel de BNP superior a 100 pg/ml. Durante el seguimiento se comprobó que todos estos sujetos visitaron a su médico dentro de los 6 meses después del *screening* y a los 12 meses el 88% habían sido sometido a otras pruebas y el 67% tenían cambios en su medicación. La mayoría de los sujetos en riesgo tenían múltiples factores de riesgo y una presión sanguínea anormal. Estos autores afirman que la prueba del BNP identifica sujetos con alto riesgo para desarrollar IC y proponen la realización de más estudios que aporten luz sobre cómo transformar las oportunidades del *screening* en aproximaciones estratégicas para mejorar la salud y prevenir la IC.

En esta misma línea, Epshteyn et al⁴⁰ han propuesto la determinación del nivel de BNP en la detección de la disfunción del VI en pacientes diabéticos. Para estos autores esta prueba podría llegar a ser una técnica de rutina, basándose en que la ecocardiografía tiene una limitada disponibilidad y un alto coste.

En conclusión y desde el punto de vista práctico:

- La determinación del BNP no es apropiada para el *screening* de la disfunción del VI en grandes poblaciones asintomáticas.

- Su determinación puede tener algún valor en subgrupos de alto riesgo, tales como pacientes después de un infarto de miocardio, pacientes con diabetes o aquellos con historia crónica de hipertensión mal controlada, aunque la ecocardiografía probablemente continúa siendo el principal método de valorar la función del VI en esta población.

- Son necesarios más trabajos respecto a este tema antes de recomendar un cambio en la práctica actual.

BNP y NT-proBNP como indicadores pronósticos en la insuficiencia cardíaca

Se han desarrollado varios algoritmos que incorporan variables hemodinámicas o índices sintomáticos en un intento de valorar el pronóstico individual del paciente con IC^{41,42}. Sin embargo, la mayoría de los marcadores se caracterizan por la discriminación no satisfactoria de pacientes con y sin elevado riesgo de mortalidad.

Se ha sugerido que el BNP es un medio de identificar a aquellos pacientes con IC con alto riesgo de muerte u hospitalización, de cara a orientar la terapia e incluso seleccionar pacientes candidatos a trasplante cardíaco.

En un estudio de 78 pacientes remitidos a una clínica de IC, el BNP mostró una significativa correlación con el *score* de supervivencia⁴³. Además los cambios en los niveles plasmáticos de BNP se relacionaron significativamente con los cambios en las limitaciones de las actividades físicas y fueron un predictor poderoso del deterioro del estado funcional. Harrison et al⁴⁴ evaluaron a 325 pacientes 6 meses después de una visita inicial al Servicio de Urgencias por disnea. Los niveles más elevados de BNP se asociaron con un empeoramiento del pronóstico. El riesgo relativo de muerte por IC a los 6 meses en pacientes con BNP superior a 230 pg/ml fue de 24.

La concentración plasmática de BNP es más elevada en pacientes con síntomas más severos y en aquellos con mayor daño⁴⁵. La elevación del BNP es capaz de diferenciar entre una disfunción ventricular moderada o severa⁴⁶.

Tsutamoto et al⁴⁷ han concluido en un estudio realizado que el BNP es un predictor independiente de muerte en pacientes con IC, y es superior al ANP para predecir la mortalidad. En dicho trabajo observaron que cada 10 pg/ml que aumentaba la concentración plasmática de BNP, el riesgo de muerte aumentaba en un 3% en un período de seguimiento. El BNP es también un predictor independiente de todas las causas de mortalidad en pacientes con disfunción del VI asintomática o mínimamente sintomática, siendo superior a la norepinefrina y a los volúmenes del VI⁴⁸.

En pacientes con IC aguda, el BNP parece ser un predictor independiente de mortalidad cardiovascular⁴⁹ y es también un predictor de supervivencia en pacientes hospitalizados con IC descompensada⁵⁰. Este último estudio, sugirió que las concentraciones plasmáticas de BNP antes del alta ayudan a identificar pacientes con fallo cardíaco que están en bajo riesgo de readmisión dentro del siguiente mes.

Recientes datos en una pequeña cohorte de pacientes con IC sugirieron que tanto el BNP como el NT-ANP tenían valor predictivo de supervivencia libre de eventos a un año⁵¹.

Todas estas conclusiones parecen ser útiles a la hora de seleccionar pacientes para trasplante cardíaco⁵². Se ha sugerido que los modos más tradicionales de seleccionar pacientes para el trasplante podrían no ser apropiados en la era de los bloqueadores beta. Por ejemplo, el pico VO₂, no parece tener el mismo valor pronóstico en pacientes con bloqueadores beta. Esto parece ser verdad para el NT-proBNP, la fracción de eyección y la noradrenalina⁵³. Sin embargo, un estudio de Gardner et al⁵⁴ en 128 pacientes consecutivos que estaban tomando bloqueadores beta y esperando un trasplante mostró que el único predictor independiente de todas las causas de mortalidad fue el valor del NT-proBNP sobre una mediana de 1.498 pg/ml.

Además varios trabajos han apuntado la dificultad de identificar un umbral relevante absoluto respecto al pico de VO₂, especialmente en pacientes con valores intermedios^{55,56}. Debido a esto propusie-

ron la necesidad de otros parámetros simples y no invasores que combinados con el pico VO_2 mejoran la exactitud de la determinación pronóstica⁵⁷.

El estudio recientemente publicado por Isnard et al⁵⁸ en 250 pacientes es el primero que compara el valor del BNP plasmático y el pico VO_2 . El análisis multivariado entre 13 variables mostró que el BNP fue el predictor independiente más fuerte de muerte o trasplante urgente, seguido del sodio sérico, frecuencia cardíaca en reposo, endotelina plasmática y pico de VO_2 . Los pacientes con niveles del BNP superiores a 260 pg/ml tienen más de un 30% de riesgo al año de muerte o trasplante urgente.

Vrtovec et al⁵⁹ han analizado otro parámetro tradicionalmente asociado a aumento de riesgo como es la prolongación del intervalo QTc. Midió este intervalo en 241 pacientes con IC y con niveles elevados de BNP (superiores a 400 pg/ml). Los pacientes fueron divididos en dos grupos según la prolongación o no de dicho intervalo. No hubo diferencias significativas en los niveles de BNP entre ambos grupos. A los 6 meses de seguimiento se observó que el intervalo QT fue un predictor independiente de todas las causas de muerte, muerte cardíaca, muerte súbita y muerte por fallo de bomba.

La estratificación del riesgo en la IC se ve confundida por el hecho de que esta enfermedad es multisistémica e implica la alteración de la regulación de los sistemas neurohormonales y la disfunción de otros sistemas, como el renal y el musculoesquelético⁶⁰. Grandes ensayos en IC han sugerido que más del 50% de las muertes pueden ser debidas a una arritmia antes que a un deterioro de la función de bomba. Aunque otros marcadores del estado hemodinámico podían ayudar a valorar la severidad de la enfermedad, el BNP podría ser el primer marcador que también refleje el intento fisiológico de compensar las alteraciones fisiopatológicas y restaurar la homeostasis circulatoria⁶¹. De aquí, que el BNP podía influenciar tanto en la disfunción mecánica como en la inestabilidad arrítmica, ambos mecanismos más comúnmente implicados en la mortalidad de la IC. Berger et al⁶² han realizado un estudio en 452 pacientes con FE inferior al 35% siguiéndolos durante tres años, encontrando que el BNP es el único predictor independiente de muerte súbita, hallazgo que también ha confirmado en su estudio Isnard et al⁵⁸.

El significado de estos hallazgos adquiere relevancia en el tema de la prevención de la muerte súbita con el uso de desfibriladores implantables. Para lograr el máximo beneficio de estos costosos dispositivos, se necesita ser capaces de pronosticar aquellos pacientes con un riesgo mucho mayor de muerte súbita y, por tanto, candidatos a un desfibrilador. Para algunos expertos en el tema⁶³ el BNP podría ayudar a identificar a estos pacientes.

En resumen y como aplicación práctica:

– En los centros especializados, la medida de la concentración plasmática del BNP puede proporcionar información útil adicional a la valoración clínica en situaciones donde se requiere una estratificación

de riesgo, por ejemplo, en la selección de pacientes con IC avanzada para trasplante o como guía en la indicación de dispositivos (desfibriladores implantables, terapéutica de resincronización).

– Se necesitan otros estudios para confirmar si la determinación plasmática del BNP se debería usar como una prueba de forma aislada o junto con otros parámetros. Además, se necesita comprobar si una única medida es suficiente para predecir el pronóstico del paciente o si un cambio en la concentración a lo largo del tiempo y con el tratamiento proporciona más información.

BNP y NT-proBNP en la monitorización terapéutica de pacientes con insuficiencia cardíaca

Se sabe que las concentraciones de BNP caen rápidamente después de un tratamiento farmacológico efectivo en pacientes con IC^{64,65}. La magnitud de este efecto queda reflejada en un estudio de Maeda et al⁶⁶ en 102 pacientes con IC severa, que fueron estudiados basalmente y después de tres meses de la optimización del tratamiento médico incluyendo IECA, bloqueadores beta y digoxina. Se consiguieron reducciones significativas en los niveles del BNP (desde 917 a 285 pg/ml) así como otros factores neurohormonales tales como la norepinefrina (desde 964 a 431 pg/ml).

En la consulta ambulatoria, aquellos pacientes cuya clase funcional mejoraba entre las visitas mostraron una reducción estadísticamente significativa en las concentraciones plasmáticas de BNP de aproximadamente un 50%. Otras variables tales como el NT-proANP y ANP o la fracción de eyección no mostraron cambios estadísticamente significativos⁶⁷. Los datos de un estudio piloto han sugerido que el tratamiento vasodilatador puede ajustarse para reducir las concentraciones de BNP hacia el rango normal en pacientes con ligera a moderada insuficiencia⁶⁸.

En pacientes hospitalizados, Cheng et al⁶⁹ encontraron que los pacientes que no reingresaron a los 30 días después del alta hospitalaria se caracterizaban porque durante su ingreso los niveles del BNP habían descendido, mientras que aquellos que reingresaron o murieron al primer mes no mostraron descenso de los niveles de BNP durante su hospitalización, a pesar de una mejoría desde el punto de vista clínico.

En el estudio de Kazanegra et al⁷⁰, los pacientes sometidos a monitorización hemodinámica que tenían cambios en la presión capilar se correlacionaban estrechamente con la caída de niveles del BNP y con la mejoría clínica. Así, en el futuro, puede ser posible que el ajuste de vasodilatadores no requiera cateterización de Swan-Ganz, sino más bien el uso del nivel de BNP como un indicador de la presión capilar y tal vez como medida no invasora del gasto cardíaco.

Sin embargo, la monitorización de la terapia de acuerdo con la determinación del BNP se complica

por la amplia variación de los niveles detectados en pacientes con IC sintomática lo que puede hacer difícil el ajuste del tratamiento hasta un nivel diana de BNP. Además recientes datos muestran una progresiva elevación en una variedad de péptidos natriuréticos a medida que la función renal se deteriora⁷¹. No está claro que la reducción en el aclaramiento de creatinina sea necesario para que este efecto aparezca. Puede ser relativamente modesto pero, sin embargo, tiene implicaciones en el ajuste de la terapia. Reducir las concentraciones plasmáticas de BNP elevando las dosis de diurético no tiene por qué ocurrir en el paciente que desarrolle deterioro de la función renal.

Sin embargo, hay algunas evidencias del posible beneficio de la aproximación terapéutica guiada por los niveles de BNP (con diuréticos e IECA) de un ensayo aleatorizado en 69 pacientes con IC sintomática debida a disfunción sistólica del VI. La mitad de los pacientes recibieron el tratamiento guiado según la determinación del BNP y el resto según la monitorización clínica⁷². Este estudio encontró que los eventos totales cardiovasculares fueron menores en el primer grupo de pacientes. Además el tiempo hasta el primer evento cardiovascular, IC o muerte se retrasó.

El grupo de IC de Australia-Nueva Zelanda analizó las neurohormonas plasmáticas para predecir los eventos adversos y la respuesta al tratamiento en 415 pacientes con disfunción del VI que fueron aleatorizados, asignados a recibir carvedilol o placebo^{73,74}. Encontraron que el BNP fue el mejor predictor pronóstico del éxito o fracaso del carvedilol, siendo este fármaco más eficaz en pacientes con mayores concentraciones de BNP previas al tratamiento.

En un estudio recientemente publicado⁷⁵ realizado en 51 pacientes con ICC se observó que la adición de espirolactona al tratamiento convencional reducía los niveles plasmáticos de BNP medidos a los 6 meses, comparándolos con los de un grupo de 21 pacientes a los que no se les añadió dicho fármaco.

En esta misma línea Fung et al⁷⁶ han publicado un estudio en 45 pacientes a los que se les añadió un bloqueador beta (metoprolol o carvedilol). De-

mostraron que, al año de seguimiento, se produjo una significativa reducción en N-BNP y ANP junto con una mejoría en los síntomas y en la función del VI.

En resumen y como aplicación práctica:

- En la actualidad hay pocos datos disponibles como para hacer una firme recomendación respecto al nivel objetivo del BNP y a qué nivel el tratamiento debería ser alterado.

- Sin embargo las concentraciones elevadas de BNP deberían alertar al clínico hacia la descompensación.

- La monitorización regular del BNP puede también ayudar a estratificar el intervalo de seguimiento para un plan más racional de alta o revisión clínica.

POTENCIALES USOS DE LA PRUEBA DEL BNP Y NT-proBNP EN EL FUTURO

Después de lo revisado, se intuye un futuro prometedor para la prueba del BNP. Hasta ahora, como hemos apreciado, los mayores avances se han realizado en el campo de la IC, fundamentalmente de origen sistólico. En la tabla 1 quedan reflejados algunos de los grandes estudios multicéntricos que se están llevando a cabo en la actualidad en este campo, centrándose sobre todo en la utilidad de la prueba del BNP como guía en la elección del tratamiento. Otros trabajos recientes, que exponemos a continuación, tienen como objetivo otras patologías cardiovasculares.

BNP y enfermedad coronaria

Probablemente en el futuro el BNP dejará de utilizarse sólo en pacientes con IC para emplearse también en otras patologías cardíacas. Datos prometedores han sugerido que el BNP es el mejor predictor de mortalidad a los 30 días en pacientes con síndrome coronario agudo⁷⁷. Igualmente otros trabajos han mostrado que el nivel de BNP sobre la mediana predice la mortalidad a los 4 años en síndromes coronarios agudos⁷⁸.

En este último año han salido a la luz interesantes trabajos sobre la utilidad del BNP en la valoración

TABLA 1. Estudios actuales de péptidos natriuréticos en pacientes con insuficiencia cardíaca

Estudio	Título	Objetivo	Informe final
UNKS	<i>United Kingdom Natriuretic Peptide Study</i>	Determinar la utilidad clínica del BNP y NT-proBNP plasmático en descartar IC	2003
BATTLE-SCARRED	<i>BNP- Assisted Treatment To Lessen Serial Cardiovascular Readmissions and Death</i>	Comparar el tratamiento de la IC guiado por los niveles de NT-proBNP frente al guiado por evaluación clínica rigurosa	2004
RABBIT	<i>Rapid Assessment of bedside BNP in Treatment of Heart Failure</i>	Determinar si la utilización de BNP a pie de cama proporciona mejor guía en el tratamiento que los medios estándar	2004
STARS	<i>Suivi du Traitement dans l'insuffisance cardiaque Systolique. Treatment monitoring of systolic cardiac insufficiency (dysfunction)</i>	Comparar el tratamiento de la IC guiado por los niveles de BNP frente al guiado por la evaluación clínica y ecocardiográfica	2004

IC: insuficiencia cardíaca.

del riesgo de pacientes con síndrome coronario agudo. Así Morrow et al⁷⁹ del grupo de Braunwald han publicado los resultados en 1.676 pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST del estudio TACTICS-TIMI 18, aleatorizados a tratamiento invasor precoz frente al conservador. Los pacientes con BNP superior a 80 pg/ml (n = 320) tenían un mayor riesgo de muerte a los 7 días y a los 6 meses y un riesgo 5 veces superior de desarrollar ICC de reciente comienzo a los 30 días. El BNP añadía información pronóstica a la troponina I, discriminando pacientes con mayor riesgo de mortalidad entre aquellos con niveles basales normales o elevados de troponina I.

Es de mencionar también el trabajo realizado por Richards et al⁸⁰ que sería el primero, en una numerosa cohorte de pacientes (n = 666) con IAM en el que se valora la utilidad pronóstica del BNP, N-BNP, norepinefrina y FE por ventriculografía isotópica. Los péptidos y la FE fueron predictores de muerte, IC y reinfarto de miocardio, independientemente de la edad del paciente, sexo, previo IAM, antecedentes de hipertensión o diabetes, IC previa, norepinefrina, creatinina, colesterol, medicación y procedimientos de revascularización coronaria. La combinación de BNP o N-BNP con la FE mejoraba de forma importante la estratificación de riesgo si se comparaba con ambas pruebas aisladas. Niveles elevados de BNP predecían reinfarto de miocardio sólo en pacientes con FE inferior al 40%. La FE inferior al 40% y el nivel elevado de BNP conllevaban a los tres años un riesgo de muerte, IC y reinfarto del 37%, el 18% y el 26%, respectivamente.

BNP e insuficiencia cardíaca con función sistólica normal

La determinación de las concentraciones plasmáticas del BNP puede ser potencialmente útil en el *screening* de la disfunción diastólica del VI.

Entre un 20%-50% de los pacientes con el diagnóstico de IC tienen la función sistólica preservada en ecocardiografía, siendo la disfunción diastólica probablemente la causa de ella⁸¹. La proporción de pacientes con fallo cardíaco debido a anomalías cardíacas aisladas diastólicas aumenta con la edad. En la mayoría de los casos el fallo cardíaco "diastólico" no puede ser distinguido del "sistólico" en base a la historia, examen físico, radiografía de tórax o ECG sólo. Más bien, el diagnóstico de la anomalía diastólica se basa, a menudo, en la exclusión de la disfunción sistólica significativa o en enfermedad valvular en pacientes con IC.

Varios trabajos han demostrado niveles elevados de BNP en pacientes con IC diastólica, tanto en aquellos que acuden a Urgencias⁸² como en ingresados⁸³ en la consulta del ambulatorio⁸⁴⁻⁸⁶. Esta elevación es menor que la observada en pacientes con IC sistólica (413 pg/ml frente a 821 pg/ml), en el estudio de Maisel et al⁸⁶, lo que posiblemente refleje que los pacientes con disfunción sistólica tienen una ma-

yor afectación cardíaca, como se deduce de la peor clase funcional de la *New York Heart Administration* (NYHA) que presentan.

Lubien et al⁸⁷ midieron los niveles plasmáticos de BNP en 294 pacientes referidos a ecocardiografía. Aquellos con función diastólica del VI anormal (n = 119) tenían una concentración plasmática de BNP de 286 ± 31 pg/ml, mientras que el grupo normal (n = 175) tenía una concentración media de 33 ± 3 pg/ml. Las concentraciones plasmáticas estaban particularmente elevadas en pacientes con patrones de llenado restrictivo y en aquellos con síntomas. Un valor de BNP de 62 pg/ml dio una sensibilidad del 85%, una especificidad del 83% y una exactitud del 84% para la detección de disfunción diastólica aislada.

Por tanto, en pacientes con función sistólica del VI normal y sin enfermedad valvular, una elevada concentración plasmática de BNP es altamente sugestiva de disfunción diastólica clínicamente significativa. Esta sospecha puede ser incluso más fuerte si el examen Doppler es también anormal.

Sin embargo, todos los autores coinciden en afirmar que los niveles de BNP, por sí mismos, no pueden diferenciar entre pacientes con IC sistólica y diastólica y, por tanto, no pueden sustituir claramente a ninguna medida de la función del VI, que es necesario seguir haciendo para poder realizar dicha distinción.

BNP y trasplante cardíaco

Otro campo donde se intuye un potencial uso del BNP es el corazón trasplantado. Novedosos estudios acaban de publicarse empleando el BNP como marcador de rechazo^{88,89}. En general los niveles de BNP son superiores en pacientes trasplantados comparándolos con la población general, mostrando un amplio rango. Park et al⁸⁸ se muestran optimistas al respecto, animando a la realización de futuros estudios para consolidar esta prueba como una manera no invasiva de detección temprana del rechazo del injerto. Hervas et al⁸⁹ han realizado un estudio en 80 pacientes trasplantados para determinar si los niveles elevados de BNP se correlacionaban con la severidad del rechazo usando biopsia endomiocárdica y parámetros ecocardiográficos. Estos autores encontraron que los pacientes con rechazo grado 2, 3 y 4 tenían niveles de BNP mayores que aquellos con grado 0 y 1. Igualmente los niveles eran más elevados en pacientes con disfunción sistólica del VI.

Uso terapéutico del BNP: Nesiritide

Finalmente, no podemos dejar de mencionar la utilización en varios estudios de un fármaco, el nesiritide (Natrecor®), un BNP recombinante humano de utilización endovenosa⁹⁰⁻⁹⁶. Los posibles mecanismos de su beneficio se basan en el papel fisiológico del aumento de la secreción del péptido natriurético en la IC. Este aumento causa efectos diuréticos, natriuréticos

cos e hipotensores, así como inhibición del sistema renina-angiotensina, de la secreción de endotelina y de la actividad simpática sistémica y renal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cowie MR, Jourdain P, Maisel A, Dahlstrom U, Follath F, Isnard R, et al. Clinical applications of B-type natriuretic peptide (BNP) testing. *Eur Heart J* 2003;24:1710-8.
2. Nakao K, Ogawa Y, Suga SI, Imura H. Molecular biology and biochemistry of the natriuretic peptide system I: natriuretic peptides. *J Hypertension* 1992;10:907-12.
3. Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, Kikuta K, Kugiyama K, Jougasaki M, et al. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation* 1994;90:195-203.
4. Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, Suga S, Saito Y, Ogawa Y, et al. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans: evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *J Clin Invest* 1991;87:1402-12.
5. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998;339:321-8.
6. Yoshimura M, Yasue H, Morita E, Sakaino N, Jougasaki M, Kurose M, et al. Hemodynamic, renal, and hormonal responses to brain natriuretic peptide infusion in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1991;84:1581-8.
7. Vogeser M, Jacob K. B-type natriuretic peptide (BNP) – validation of an immediate response assay. *Clin Lab* 2001;47:29-33.
8. Hughes D, Talwar S, Squire IB, Davies JE. An immunoluminometric assay for N-terminal pro-brain natriuretic peptide: development of a test for left ventricular dysfunction. *Clin Sci* 1999;96:373-80.
9. Jensen KT, Carstens J, Ivarsen P, Pedersen EB. A new, fast and reliable radioimmunoassay of brain natriuretic peptide in human plasma. Reference values in healthy subjects and in patients with different diseases. *Scand J Clin Lab Invest* 1997;57:529-40.
10. Wallen T, Landahl S, Hedner T, Saito Y, Masuda I, Nakao K. Brain natriuretic peptide in an elderly population. *J Intern Med* 1997;242:307-11.
11. Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Frampton C, Espiner EA, Turner JG, et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: new neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1998;97:1921-9.
12. Remes J, Miettinen H, Reunanen A, Pyorala K. Validity of clinical diagnosis of heart failure in primary health care. *Eur Heart J* 1991;12:315-21.
13. Fox KF, Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, Gibbs JS, Underwood SR, et al. Coronary artery disease as the cause of incident heart failure in the population. *Eur Heart J* 2001;22:228-36.
14. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, Coats AJ, 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;350:1349-53.
15. Wright SP, Doughty RN, Pearl A, Gamble GD, Whalley GA, Walsh HJ, et al. Plasma amino-terminal pro-brain natriuretic peptide and accuracy of heart failure diagnosis in primary care: a randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1793-800.
16. 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;324:1498-502.
17. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001;22:1527-60.
18. Davis M, Espiner E, Richards G, Billings J, Town I, Neill A, et al. Plasma brain natriuretic peptide in assessment of acute dyspnea. *Lancet* 1994;343:440-4.
19. Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Harrison A, Amrinov R, Lenert L, et al. Utility of B-Type Natriuretic Peptide (BNP) in the diagnosis of CHF in an urgent care setting. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:379-85.
20. Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Maisel A. Utility of a rapid B-natriuretic peptide (BNP) assay in differentiating CHF from lung disease in patients presenting with dyspnea. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:202-9.
21. 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.
22. McCullough PA, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Herrmann HC, Steg PG, et al. B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure: analysis from Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study. *Circulation* 2002;106:416-22.
23. Lainchbury JG, Campbell E, Frampton CM, Yandle TG, Nicholls MG, Richards AM. Brain Natriuretic peptide and N-Terminal Brain Natriuretic Peptide in the diagnosis of heart failure in patients with acute shortness of breath. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:728-35.
24. Luchner A, Burnett JC Jr, Jougasaki M, Hense HW, Heid IM, Muders F, et al. Augmentation of the cardiac natriuretic peptides by beta-receptor antagonism: evidence from a population-based study. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1839-44.
25. Yoshimura M, Yasue H, Tanaka H, Kikuta K, Sumida H, Kato H, et al. Responses of plasma concentrations of A type natriuretic peptide and B type natriuretic peptide to alacepril, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, in patients with congestive heart failure. *Br Heart J* 1994;72:528-33.
26. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC Jr. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:976-82.
27. McLean AS, Huang SJ, Nalos M, Tang B, Stewart DE. The confounding effects of age, gender, serum creatinine, and electrolyte concentrations on plasma B-type natriuretic peptide concentrations in critically ill patients. *Crit Care Med* 2003;31:2611-8.
28. McLean AS, Tang B, Nalos M, Huang SJ, Stewart DE. Increased B-type natriuretic peptide (BNP) level is a strong predictor for cardiac dysfunction in intensive care unit patients. *Anaesth Intensive Care* 2003;31:21-7.
29. Uusimaa P, Ruskoaho H, Vuolteenaho O, Niemela M, Lumme J, Ikaheimo M, et al. Plasma vasoactive peptides after acute myocardial infarction in relation to left ventricular dysfunction. *Int J Cardiol* 1999;69:5-14.
30. Morita E, Yasue H, Yoshimura M, Ogawa H, Jougasaki M, Matsumura T, et al. Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1993;88:82-91.
31. Horio T, Shimada K, Kohno M, Yoshimura T, Kawarabayashi T, Yasunari K, et al. Serial changes in atrial and brain natriuretic peptides in patients with acute myocardial infarction treated with early coronary angioplasty. *Am Heart J* 1993;126:293-9.
32. Choy AM, Darbar D, Lang CC, Pringle TH, McNeill GP, Kennedy NS, et al. Detection of left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction: comparison of clinical, echocardiographic, and neurohormonal methods. *Br Heart J* 1994;72:16-22.
33. Omland T, Aakvaag A, Bonarjee VV, Caidahl K, Lie RT, Nilsen DW, et al. Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic dysfunction and long-term survival after acute myocardial infarction. Comparison with plasma atrial natriuretic peptide and N-terminal proatrial natriuretic peptide. *Circulation* 1996;93:1963-9.
34. McClure SJ, Caruana L, Davie AP, Goldthorp S, McMurray JJ. Cohort study of plasma natriuretic peptides for identifying left ventricular systolic dysfunction in primary care. *BMJ* 1998;317:516-9.
35. McDonagh TA, Robb SD, Murdoch DR, Morton JJ, Ford I, Morrison CE, et al. Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction. *Lancet* 1998;351:9-13.
36. Smith H, Pickering RM, Struthers A, Simpson I, Mant D. Biochemical diagnosis of ventricular dysfunction in elderly pa-

tients in general practice: observational study. *BMJ* 2000;320:906-8.

37. Hetmanski DJ, Sparrow NJ, Curtis S, Cowley AJ. Failure of plasma brain natriuretic peptide to identify left ventricular systolic dysfunction in the community. *Heart* 2000;84:440-1.

38. Luchner A, Burnett JC Jr, Jougasaki M, Hense HW, Heid IM, Muders F, et al. Evaluation of brain natriuretic peptide as marker of left ventricular dysfunction and hypertrophy in the population. *J Hypertension* 2000;18:1121-8.

39. Silver MA, Pisano C. High incidence of elevated B-type natriuretic peptide levels and risk factors for heart failure in an unselected at risk population (stage A): implications for heart failure screening programs. *Congest Heart Fail* 2003;9:127-32.

40. Epshteyn V, Morrison K, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Colpton P, Mudaliar S, et al. Utility of B-type natriuretic peptide (BNP) as a screen for left ventricular dysfunction in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:2081-7.

41. Cohn JN. Prognostic factors in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:571-2.

42. Kelly TL, Cremona R, Nielsen C, Shabetai R. Prediction of outcome in late-stage cardiomyopathy. *Am Heart J* 1990;119:1111-21.

43. Koglin J, Pehlivanli S, Schwaiblmair M, Vogeser M, Cremer P, vonScheidt W. Role of brain natriuretic peptide in risk stratification of patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1934-41.

44. Harrison A, Morrison LK, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Dao Q, et al. B-type natriuretic peptide (BNP) predicts future cardiac events in patients presenting to de emergency department with dyspnea. *Ann of Emerg Med* 2002;39:131-8.

45. Valli N, Georges A, Corcuff JB, Barat JL, Bordenave L. Assessment of brain natriuretic peptide in patients with suspected heart failure: comparison with radionuclide ventriculography data. *Clin Chim Acta* 2001;306:19-26.

46. Kruger S, Graf J, Kunz D, Stickel T, Hanrath P, Janssens U. Brain natriuretic peptide levels predict functional capacity in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:718-22.

47. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Hisanaga T, Maeda Y, Fukui D, et al. Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure: prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1997;96:509-16.

48. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Hisanaga T, Mabuchi N, Hayashi M, et al. Plasma brain natriuretic peptide level as a biochemical marker of morbidity and mortality in patients with asymptomatic or minimally symptomatic left ventricular dysfunction. Comparison with plasma angiotensin II and endothelin-1. *Eur Heart J* 1999;20:1799-807.

49. Yu CM, Sanderson JE. Plasma brain natriuretic peptide—an independent predictor of cardiovascular mortality in acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 1999;1:59-65.

50. Cheng V, Kazanegra R, García A, Lenert L, Krishnaswamy P, Gardetto N, et al. A rapid bedside test for B-type peptide predicts treatment outcomes in patients admitted for decompensated heart failure: a pilot study. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:386-91.

51. Hulsmann M, Berger R, Sturm B, Bojic A, Woloszczuk W, Bergler-Klein J, et al. Prediction of outcome by neurohumoral activation, the six-minute walk test and the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire in an outpatient cohort with congestive heart failure. *Eur Heart J* 2002;23:886-91.

52. Stanek B, Frey B, Hulsmann M, Berger R, Sturm B, Strametz-Juranek J, et al. Prognostic evaluation of neurohumoral plasma levels before and during beta-blocker therapy in advanced left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:436-42.

53. Zugck C, Haunstetter A, Kruger C, Kell R, Schellberg D, Kubler W, et al. Impact of beta-blocker treatment on the prognostic value of currently used risk predictors in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1615-22.

54. Gardner RS, Ozalp F, Murday AJ, Robb SD, McDonagh TA. N-Terminal brain natriuretic peptide: the new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;41 (Suppl A):141A.

55. Opasich C, Pinna GD, Bobbio M. Peak exercise oxygen consumption in chronic heart failure: toward efficient use in the individual patient. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:766-75.

56. Myers J, Gullestad L, Vagelos R. Cardiopulmonary exercise testing and prognosis in severe heart failure: 14 mL/Kg/min revisited. *Am Heart J* 2000;139:78-84.

57. Mancini D, LeJemtel T, Aaronson K. Peak $\dot{V}O_2$: a simple yet enduring standard. *Circulation* 2000;101:1080-2.

58. Isnard R, Pousset F, Chapirovskaia O, Carayon A, Hulot JS, Thomas D, et al. Combination of B type natriuretic peptide and peak oxygen consumption improves risk stratification in outpatients with chronic heart failure. *Am Heart J* 2003;146:729-35.

59. Vrtovec B, Delgado R, Zewail A, Thomas CD, Richartz BM, Radovancevic B. Prolonged QTc interval and high B-type natriuretic peptide levels together predict mortality in patients with advanced heart failure. *Circulation* 2003;107:1764-9.

60. Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Eng J Med* 1999;341:577-85.

61. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998;339:321-8.

62. Berger R, Huelsman M, Strecker K, Bojic A, Moser P, Stanek B. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2002;105:2392-7.

63. Maisel A. B-type natriuretic peptide levels: Diagnostica and prognostic in congestive heart failure. What's Next?. *Circulation* 2002;105:2328-31.

64. Richards AM, Crozier IG, Yandle TG, Espiner EA, Ikram H, Nicholls MG. Brain natriuretic factor: regional plasma concentrations and correlations with haemodynamic state in cardiac disease. *Br Heart J* 1993;69:414-7.

65. Maisel AS. Practical approaches to treating patients with acute decompensated heart failure. *J Card Fail* 2001;7(Suppl 1):13-7.

66. Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, Mabuchi N, Hayashi M, Tsutsui T, et al. High levels of plasma brain natriuretic peptide and interleukin-6 after optimized treatment for heart failure are independent risk factors for morbidity and mortality in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1587-92.

67. Lee SC, Stevens TL, Sandberg SM, Heublein DM, Nelson SM, Jougasaki M, et al. The potential of brain natriuretic peptide as a biomarker for New York Heart Association class during the outpatient treatment of heart failure. *J Card Fail* 2002;8:149-54.

68. Murdoch DR, McDonagh TA, Byrne J, Blue L, Farmer R, Morton JJ, et al. Titration of vasodilator therapy in chronic heart failure according to plasma brain natriuretic peptide concentration: randomized comparison of the hemodynamic and neuroendocrine effects of tailored versus empirical therapy. *Am Heart J* 1999;138:1126-32.

69. Cheng V, Kazanegra R, García A, Lenert L, Krishnaswamy P, Gardetto N, et al. A rapid bedside test for b-type natriuretic peptide predicts treatment outcomes in patients admitted with decompensated heart failure. A pilot study. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:386-91.

70. Kazanegra R, Cheng V, García A, Krishnaswamy P, Gardetto N, Clopton P, et al. A rapid test for b-type natriuretic peptide (BNP) correlates with falling wedge pressures in patients treated for decompensated heart failure: a pilot study. *J Card Fail* 2001;7:21-9.

71. Cataliotti A, Malatino LS, Jougasaki M, Zoccali C, Castellino P, Giaccone G, et al. Circulating natriuretic peptide concentrations in patients with end-stage renal disease: role of brain natriuretic peptide as a biomarker for ventricular remodeling. *Mayo Clin Proc* 2001;76:1111-9.

72. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000;355:1126-30.

73. Richards AM, Doughty R, Nicholls MG, Macmahon S, Ikram H, Sharpe N, et al. Neurohumoral prediction of benefit from carvedilol in ischemic left ventricular dysfunction. Australia-New Zealand Heart Failure Group. *Circulation* 1999;99:786-92.

74. Richards AM, Doughty R, Nicholls MG, MacMahon S, Sharpe N, Murphy J, et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: prognostic utility and prediction

of benefit from carvedilol in chronic ischemic left ventricular dysfunction. Australia-New Zealand Heart Failure Group. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1781-7

75. Feola M, Menardi E, Ribichini F, Vado A, Deorsola A, Ferrero V, et al. Effects of the addition of a low dose of spironolactone on brain natriuretic peptide plasma level and cardiopulmonary function in patients with moderate congestive heart failure. *Med Sci Monit* 2003;9:341-5.

76. Fung JW, Yu CM, Yip G, Chan S, Yandle TG, Richards AM, et al. Effect of beta blockade (carvedilol or metoprolol) on activation of the renin-angiotensin-aldosterone system and natriuretic peptides in chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2003;92:406-10.

77. De Lemos JA, Morrow DA, Gibson CM, Murphy SA, Sabatine MS, Rifai N, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001;345:1014-21.

78. Omland T, Persson A, Ng L, O'Brien R, Karlsson T, Herlitz J, Hartford M, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002;106:2913-8.

79. Morrow DA, de Lemos JA, Sabatine MS, Murphy SA, Demopoulos LA, DiBattiste PM, et al. Evaluation of B-type natriuretic peptide for risk assessment in instable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: B-type natriuretic peptide and prognosis in TACTICS-TIMI 18. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1264-72.

80. Richards AM, Nicholls MG, Espiner EA, Lainchbury JG, Troughton RW, Elliott J, et al. B-type natriuretic peptides and ejection fraction for prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 2003;107:2786-92.

81. Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: an epidemiologic perspective. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1565-74.

82. Maisel AS, McCord J, Nowak RM, Hollander JE, Wu AH, Duc P, et al. 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.

83. Osca J, Quesada A, Arnau MA, Osa A, Hervás I, Almenar L, et al. Brain natriuretic peptide. Diagnostic value in heart failure. *Rev Esp Cardiol* 2002;55:7-15.

84. Yu CM, Sanderson JE, Shum IO, Chan S, Yeung LY, Hung YT, et al. Diastolic dysfunction and natriuretic peptides in systolic heart failure. *Eur Heart J* 1996;17:1694-702.

85. Krishnaswamy P, Lubien E, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, Wanner E, et al. Utility of B-natriuretic peptide in identifying

patients with left ventricular systolic and diastolic dysfunction. *Am J Med* 2001;111:274-9.

86. Maisel AS, Koon J, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Gardetto N, et al. Utility of B-natriuretic peptide (BNP) as a rapid, point of care test for screening patients undergoing echocardiography for left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 2001;141:367-74.

87. Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, et al. Utility of B-natriuretic peptide (BNP) in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recordings. *Circulation* 2002;105:595-601.

88. Park MH, Uber PA, Scott RL, Mehra MR. B-type natriuretic peptide in heart transplantation: an important marker of allograft performance. *Heart Fail Rev* 2003;8:359-63.

89. Hervás I, Almenar L, Pérez-Pastor JL, Chirivella M, Osa A, Martínez-Dolz L, et al. Radioimmunoassay of B-type natriuretic peptide (BNP) in heart transplantation: correlation between BNP determinations and biopsy grading of rejection. *Nucl Med Commun* 2003;24:925-31.

90. Colucci WS, Elkayam U, Horton DP, Abraham WT, Bourge RC, Johnson AD, et al. Intravenous nesiritide, a natriuretic peptide, in the treatment of decompensated congestive heart failure. Nesiritide Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:246-53.

91. Burger AJ, Elkayam U, Neibaur MT, Haught H, Ghali J, Horton DP, et al. Comparison of the occurrence of ventricular arrhythmias in patients with acutely decompensated congestive heart failure receiving dobutamine versus nesiritide therapy. *Am J Cardiol* 2001;88:35-9.

92. Mills RM, LeJemtel TH, Horton DP, Liang C, Lang R, Silver MA, et al. Sustained hemodynamic effects of an infusion of nesiritide (human b-type natriuretic peptide) in heart failure: A randomized, double-blind, placebo controlled clinical trial. The Natrecor Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:155-62.

93. Silver MA, Horton DP, Ghali JK, Elkayam U. Effect of nesiritide versus dobutamine on short-term outcomes in the treatment of patients with acutely decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:798-803.

94. Zineh I, Schofield RS, Johnson JA. The evolving role of nesiritide in advanced or decompensated heart failure. *Pharmacotherapy* 2003;23:1266-80.

95. Fonarow GC. B-type natriuretic peptide: Spectrum of application. Nesiritide (recombinant BNP) for heart failure. *Heart Fail Rev* 2003;8:321-5.

96. Keating GM, Goa KL. Nesiritide: a review of its use in acute decompensated heart failure. *Drugs* 2003;63:47-70.