

Péptidos natriuréticos en insuficiencia cardiaca

Luis Almenar Bonet y Luis Martínez-Dolz

Unidad de Insuficiencia Cardiaca y Trasplante. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario La Fe. Valencia. España.

El hecho de que el corazón sea capaz de segregar hormonas, y que éstas se liberen en cantidades importantes ante determinadas situaciones cardiacas, ha abierto un horizonte lleno de esperanzas e incertidumbres.

Estas hormonas, denominadas péptidos natriuréticos, poseen propiedades diuréticas, natriuréticas y vasodilatadoras. Las utilizadas en clínica son el ANP, BNP y sus porciones terminales (NT-proANP y NT-proBNP).

Actualmente, la mayoría de estudios están realizados con el BNP, pero debido a su menor variabilidad y mayor vida media es esperable que en los próximos años se incrementen en gran medida el número de trabajos con NT-proBNP.

De cualquier forma, parece con suficiente evidencia en la actualidad que el nivel plasmático de estas hormonas será de gran ayuda en el diagnóstico, pronóstico, despistaje, control farmacológico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca.

Palabras clave: *Insuficiencia cardiaca. Péptidos natriuréticos.*

Natriuretic Peptides in Heart Failure

The fact that the heart is able to secrete hormones, which are released in significant amounts in advance of certain cardiac conditions, has resulted in a wide range of opportunities and raised a multitude of questions. These hormones, named natriuretic peptides, possess diuretic, natriuretic and vasodilatory properties. The ones used in daily clinical practice are atrial natriuretic peptide (ANP), brain natriuretic peptide (BNP), and their N-terminal fragments NT-proANP and NT-proBNP, respectively. Although most studies currently involve the use of BNP, the number involving NT-proBNP is expected to increase substantially in coming years because its level is less variable and its half-life longer. Nevertheless, at present there appears to be sufficient evidence to suggest that the plasma levels of these hormones will be extremely useful for the diagnosis, prognosis, screening, pharmacological monitoring, and treatment of patients with heart failure.

Key words: *Heart failure. Natriuretic peptides.*

INTRODUCCIÓN

Han pasado más de 20 años desde que De Bold et al¹ publicaron la primera descripción de los efectos diuréticos y natriuréticos de una infusión de extracto de tejido auricular en las ratas¹. Desde entonces, se ha publicado un gran número de trabajos en los que se ha puesto de manifiesto la función del corazón como órgano endocrino. Las investigaciones de De Bold et al llevaron al aislamiento y la clonación del péptido natriurético auricular, primer miembro identificado de una familia de péptidos con una potente acción diurética, natriurética y vasodilatadora.

Posteriormente, se han identificado otros miembros de esta familia con gran relevancia en muchas enfermedades. Se ha demostrado que las concentraciones de estas sustancias se alteran en determinadas situaciones² (tabla 1), lo que las hace muy útiles en el diagnóstico, pronóstico y seguimiento de algunas enfermedades.

LA FAMILIA DE LOS PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS

Los péptidos natriuréticos son un grupo de sustancias peptídicas de estructura similar pero genéticamente distintas. Hasta el momento se han identificado 4 tipos de péptidos natriuréticos. Los péptidos natriuréticos auricular (ANP) y cerebral (BNP) son de origen cardiaco, el péptido tipo C (CNP) es de origen endotelial y el péptido tipo D se ha aislado recientemente en serpientes³. Los más útiles desde el punto de vista clínico son el ANP y el BNP.

Péptido natriurético tipo A

El ANP es una hormona polipeptídica cíclica compuesta por 28 aminoácidos, sintetizada y secretada principalmente por las aurículas en el corazón adulto normal. Se almacena en forma de gránulos como pro-hormona de 126 aminoácidos (proANP). Cuando se segrega es dividida por una proteasa (cantidades equimolares) en un fragmento terminal de 98 aminoácidos (NT-proANP) y la molécula biológicamente activa (ANP)⁴.

Correspondencia: Dr. L. Almenar Bonet.
Servicio de Cardiología. Hospital Universitario La Fe.
Avda. Primado Reig 189-37. 46020 Valencia. España.
Correo electrónico: lu.almenarb5@comv.es

ABREVIATURAS

ANP: peptido atrial natriurético.
 BNP: péptido cerebral natriurético.
 NT-proANP: fracción terminal del ANP.
 NT-pro-BNP: fracción terminal del BNP.
 CNP: péptido natriurético endotelial.
 DNP: péptido natriurético aislado en serpientes.
 ARNm: ARN mensajero.
 ET-1: endotelina 1.
 EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
 IMC: índice de masa corporal.

La concentración de NT-proANP puede utilizarse para valorar la liberación cardiaca de ANP. El NT-proANP posee una vida media plasmática significativamente mayor (cerca de 10 veces) que el ANP (vida media de 2-5 min) y, por ello, su valor en el plasma suele ser 10-50 veces la concentración de ANP. El NT-proANP es también más estable bajo condiciones de laboratorio que el ANP^{5,6}.

El ANP es rápidamente extraído de la circulación, principalmente al unirse a los receptores⁷ y mediante hidrólisis por una endopeptidasa neutra⁸.

Debido a que el NT-proANP es menos variable y tiene una vida media más larga dentro del sistema circulatorio, parece ser un mejor y más representativo marcador de sobrecarga cardiaca que el ANP^{9,10}.

Péptido natriurético tipo B

El BNP es un péptido de 32 aminoácido estructuralmente similar al ANP. Contiene una estructura circular compuesta por 17 aminoácidos común a todos los péptidos natriuréticos. El BNP es sintetizado como una prohormona, proBNP (108 aminoácidos), el cual es descompuesto por una furina en las moléculas activa (BNP) e inactiva (NT-proBNP). Tanto el pro-BNP como el BNP y NT-proBNP pueden estar presentes en el miocardio y el plasma. El proceso de descomposición parece que se realiza en el miocardio¹¹⁻¹³.

El BNP es más estable que el ANP en el plasma^{14,15} y tiene una vida media más larga (22 min), lo que puede ser atribuido a su menor afinidad por los receptores y a la endopeptidasa neutra^{16,17}. La vida media del NT-proBNP es de 70 min, unas 15 veces mayor que el BNP.

Al igual que ocurre con el sistema hormonal del ANP, el NT-proBNP parece ser un marcador más sensible de disfunción ventricular izquierda que el BNP. Aunque el BNP fue descubierto originariamente en el cerebro, las concentraciones de péptido BNP y el ARNm son mayores en las aurículas y en los ventrículos^{18,19}. En la tabla 2 se expone un análisis comparativo entre el ANP y el BNP.

TABLA 1. Enfermedades caracterizadas por alterar las concentraciones de péptidos natriuréticos comparados con individuos sanos

Enfermedad	Valores de péptidos natriuréticos
<i>Enfermedades cardiacas</i>	
Insuficiencia cardiaca	Muy aumentados
Infarto (2-5 días)	Muy aumentados
HTA con HVI	Aumentados
<i>Enfermedades pulmonares</i>	
Disnea aguda	Aumentados
Embolismo pulmonar	Aumentados
EPOC	Aumentados
<i>Enfermedades endocrinas y metabólicas</i>	
Hipertiroidismo	Aumentados
Hipotiroidismo	Disminuidos
Síndrome de Cushing	Aumentados
Hiperaldosteronismo primario	Aumentados
Diabetes mellitus	Normal o aumentados
Cirrosis hepática con ascitis	Aumentados
Disfunción renal (aguda o crónica)	Muy aumentados
Síndrome paraneoplásico	Normal o aumentados
Hemorragia subaracnoidea	Aumentados

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HTA: hipertensión arterial; HVI: hipertrofia ventricular izquierda.

Péptido natriurético tipo C

El CNP contiene 22 aminoácidos, es producido por el endotelio vascular y tiene efectos vasodilatadores y antiproliferativos en el músculo liso vascular. Tiene una acción local en los vasos sanguíneos y en el interior de los órganos donde se produce.

La estructura y las propiedades fisiológicas del CNP son similares a las de las hormonas cardiacas ANP y BNP, pero poco se conoce sobre su papel fisiopatológico en la insuficiencia cardiaca crónica.

Recientemente, se ha descubierto que el CNP es capaz de ser sintetizado por el miocardio al comprobar las distintas concentraciones en la raíz aórtica y el seno coronario en pacientes con insuficiencia cardiaca²⁰. Por ello, se cree que éste podría ser un nuevo e importante mediador local en estos pacientes.

MECANISMOS QUE REGULAN LA SÍNTESIS Y LA LIBERACIÓN CARDIACA DE ANP Y BNP

En pacientes con insuficiencia cardiaca, las concentraciones plasmáticas circulantes de ANP, BNP y los fragmentos terminales de sus prohormonas (NT-proANP y NT-proBNP) están elevadas, debido a que el sistema hormonal cardiaco se activa al incrementarse el estiramiento de la pared. Lang et al^{21,22} fueron los primeros en definir de forma clara que el ANP es liberado de las aurículas en respuesta al estrés de pared, al demostrar en ratas que un incremento del estiramiento

TABLA 2. Comparación de las características bioquímicas y fisiológicas de los péptidos natriuréticos

	ANP	BNP
Composición del péptido	28 aminoácidos	32 aminoácidos
Receptores	RPN-A, RPN-C	RPN-A, RPN-C
Precursor	Pre-proANP (151 aa)	Pre-proBNP (134 aa)
Prohormona	ProANP (126 aa)	ProBNP (108 aa)
Almacenaje de la prohormona	Gránulos auriculares	Segregado en los ventrículos sin almacenar
Péptido circulante	NT-ProANP, ANP	NT-ProBNP, BNP
Hormona biológicamente activa	ANP	BNP
Vida media plasmática	3 min	21 min
Estímulo para la liberación	Tensión pared auricular	Tensión pared ventricular
Lugar de síntesis	Aurículas	Ventrículos
Acciones fisiológicas de los péptidos natriuréticos		<ul style="list-style-type: none"> - Renal: ↑ FG, ↓ Reabsorción Na⁺ - Vascular: ↓ Tono arterial ↓ Tono venoso Antiproliferativo - Cardíaco Lusitrópico Antifibrótico Antiproliferativo SNS/SRA ↑ Tono vagal ↓ Actividad del SNS

RPN: receptor del péptido natriurético; SNS: sistema nervioso simpático; SRA: sistema renina-angiotensina.

de la pared de las aurículas aisladas suponía un incremento paralelo del ANP.

Así como en las aurículas, el principal estímulo que controla la síntesis y liberación de ANP en los ventrículos es el estrés de pared. Los ventrículos cardiacos contribuyen de forma significativa a la circulación del ANP, tanto en animales experimentales como en pacientes con insuficiencia cardiaca y en la hipertrofia ventricular izquierda^{23,24}.

En humanos, la liberación ventricular de ANP está incrementada en la miocardiopatía dilatada²⁵ y las concentraciones elevadas en el plasma proceden tanto de las aurículas como de los ventrículos. Sin embargo, aunque la concentración de ANP es mayor en la aurícula, dada la mayor masa ventricular, el miocardio ventricular llega a ser el lugar principal de síntesis circulante de ANP y NT-proANP en la insuficiencia cardiaca.

Mientras que en el corazón humano normal el ANP es secretado principalmente por los miocitos auriculares, el BNP es producido tanto por las aurículas como por los ventrículos. En sujetos normales, las concentraciones plasmáticas de BNP son más bajas que las de ANP. Sin embargo, comparado con el ANP y el NT-proANP, el BNP y el NT-proBNP alcanzan proporciones mucho mayores en caso de enfermedad; por ello, el desarrollo clínico de estos marcadores ha alcanzado cotas más altas^{13,26,27}.

Las concentraciones ventriculares de ARNm del BNP se incrementan de forma sustancial en respuesta

a la sobrecarga cardiaca crónica. El principal estímulo que controla la síntesis y liberación de BNP de las aurículas y ventrículos es el estrés de pared. En pacientes con insuficiencia cardiaca, la cantidad de BNP liberado es directamente proporcional a la expansión de volumen ventricular, la sobrecarga de presión y el estrés de la pared ventricular.

Aunque el BNP parece estar sintetizado y liberado principalmente de los ventrículos en respuesta al estrés de pared en corazones insuficientes, cantidades significativas de BNP se liberan de las aurículas^{5,28-30}. De hecho, hay una buena correlación entre las concentraciones de ARNm del ANP y el ARNm del BNP en estos pacientes. Recientemente, se ha descrito que el BNP plasmático es producido principalmente por las aurículas y no por los ventrículos en pacientes con fibrilación auricular, con o sin enfermedad cardiaca subyacente³¹. Por tanto, se podría suponer que el BNP se produce tanto en las aurículas como en los ventrículos, y el lugar de síntesis principal podría ser distinto según la severidad y la causa de la cardiopatía.

El tipo de almacenamiento parece importante; así, el ANP se almacena en gránulos que se segregan y proporcionan una fuente de liberación rápida del péptido. Por el contrario, el BNP no se almacena, por lo que su liberación requiere un estímulo más prolongado. De hecho, el incremento de la secreción de BNP está precedido por un incremento del ARNm, mien-

tras que no ocurre lo mismo con el ANP, donde su liberación es inmediata³². En humanos, la sobrecarga salina aguda intravenosa y los cambios posturales que modifican la presión auricular incrementan los valores de ANP, pero no de BNP²⁹, mientras que la sobrecarga crónica a base de dietas ricas en sal durante días resulta en un incremento de las concentraciones plasmáticas de BNP^{33,34}. Estos hallazgos sugieren que el ANP es una hormona de respuesta rápida, mientras que las concentraciones de BNP reflejarían mejor la sobrecarga cardíaca crónica. Por ello, el BNP y el NT-proBNP parecen ser más aconsejables como marcadores de disfunción ventricular crónica que el ANP.

Debemos recordar que en la insuficiencia cardíaca están activados algunos sistemas (noradrenalina, angiotensina II, endotelina 1 y citocinas) que pueden afectar a la expresión genética y a la liberación del ANP y BNP^{35,36}. También, sus valores pueden modificarse en la insuficiencia renal debido a la sobrecarga de volumen con distensión auricular y ventricular y al reducirse el aclaramiento renal de estos péptidos. Todo ello debe tenerse en cuenta a la hora de valorar las concentraciones hormonales con vistas a utilizarlos como herramientas de cribado y marcadores de disfunción ventricular.

Hay factores fisiológicos que pueden afectar a las concentraciones de los péptidos natriuréticos, como el ritmo circadiano, la edad, el sexo, el ejercicio y la postura corporal, y también algunos fármacos, como los diuréticos, los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), los agonistas adrenérgicos, las hormonas tiroideas, los esteroides y la ingesta de sodio, así como una gran variedad de condiciones clínicas.

El papel de los péptidos natriuréticos en la insuficiencia cardíaca es muy amplio. Se han utilizado como marcador diagnóstico y pronóstico, para el cribado y el control del proceso, y como tratamiento.

UTILIDAD DEL BNP EN EL DIAGNÓSTICO DE INSUFICIENCIA CARDIACA

Papel del BNP en la disnea de puertas de urgencia

Aunque se ha avanzado mucho en el diagnóstico de la insuficiencia cardíaca, en ocasiones sigue siendo difícil ante un paciente que acude al servicio de urgencias de un hospital con disnea. Un diagnóstico incorrecto podría ocasionar una elevada morbilidad y mortalidad. Por ello, el diagnóstico de insuficiencia cardíaca debe ser rápido y preciso. Por desgracia, los síntomas y los signos de la insuficiencia cardíaca no son específicos. Además, en ocasiones, ante un paciente crítico la historia clínica ayuda a poco y puede haber comorbilidades que dificulten el diagnóstico. Por otro lado, los parámetros habituales de laboratorio, el elec-

trocardiograma (ECG) y las radiografías no son, en general, lo suficientemente precisos.

En el 2004 se reunieron expertos en un panel de consenso sobre el BNP³⁷. Sus recomendaciones en cuanto a la actitud ante pacientes con disnea en urgencias hospitalarias se resumen en la tabla 3. En la figura 1 se expone la probabilidad de insuficiencia cardíaca según las concentraciones de BNP y NT-proBNP en urgencias hospitalarias.

Hay estudios que establecen el valor del BNP para facilitar el diagnóstico de fallo cardíaco en pacientes con disnea. En general, aceptan que es un fuerte predictor del origen cardíaco de la disnea. Uno de los estudios más importantes fue el dirigido por Maisel et al³⁸. Este estudio prospectivo incluyó a 1.586 pacientes que acudieron a urgencias por disnea aguda. El diagnóstico de insuficiencia cardíaca se realizó por dos cardiólogos independientes que fueron ciegos a los valores de BNP. Se pudo observar que las concentraciones de BNP fueron mucho más altas en pacientes con insuficiencia cardíaca como origen de la disnea que en los otros casos (675 frente a 110 pg/ml). Un valor de corte de 100 pg/ml tuvo una sensibilidad del 90% y una especificidad del 76% para diferenciar la disnea cardíaca del resto, y un punto de corte de 50 pg/ml tuvo un valor predictivo negativo del 96%. En el análisis

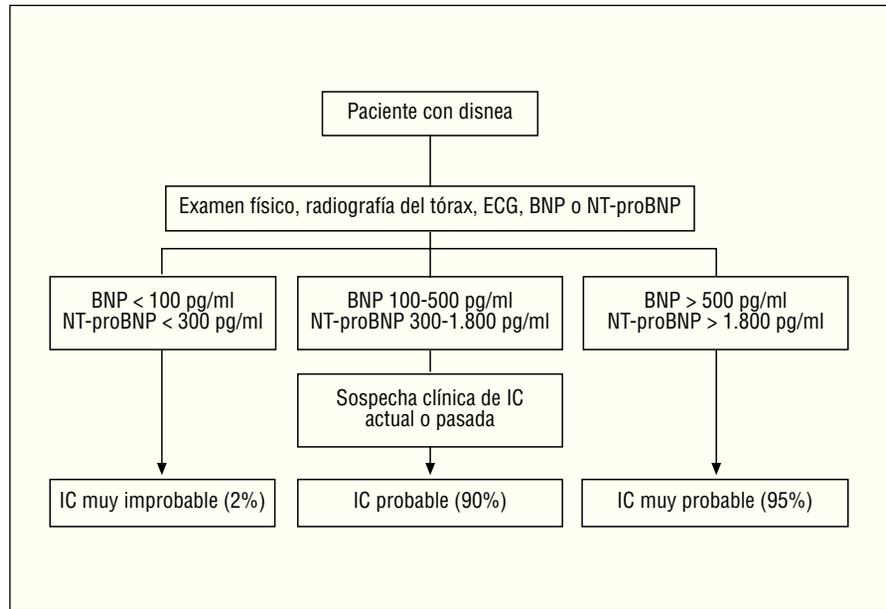
TABLA 3. Utilidad de las concentraciones de BNP en pacientes con disnea en urgencias hospitalarias

El BNP es de utilidad diagnóstica en la valoración de pacientes con disnea aguda. Así, en pacientes que acuden a urgencias por un episodio de disnea aguda, se debe considerar la realización de una historia clínica, un examen físico, una radiografía de tórax y un ECG, junto con las pruebas de laboratorio, incluido el BNP

- Debido a que los valores de BNP se elevan con la edad y pueden estar alterados dependiendo del sexo, la comorbilidad, los fármacos, la medida plasmática del BNP no debe ser valorada de forma aislada, sino en el contexto clínico del paciente
- Si el BNP es < 100 pg/ml, la posibilidad de fallo cardíaco es muy baja. Valor predictivo negativo del 90%
- Si el BNP es > 500 pg/ml, la posibilidad de fallo cardíaco es muy alto. Valor predictivo positivo del 90%
- Si el BNP es de 100-500 pg/ml, debemos tener presentes las siguientes posibilidades: disfunción cardíaca estable, insuficiencia cardíaca derecha debida a cor pulmonale, embolismo pulmonar agudo, insuficiencia renal
- Ante pacientes con fallo cardíaco y valores de BNP normales o demasiado bajos para lo que cabría esperar, debemos sospechar: edema agudo de pulmón súbito (< 1-2 h del comienzo de los síntomas), fallo cardíaco por sobrecarga aguda del ventrículo izquierdo (p. ej., regurgitación mitral aguda por rotura del músculo papilar) y obesidad (IMC > 30)

La información complementaria que el BNP proporciona puede ayudar objetivamente a determinar la severidad del fallo cardíaco y a decidir entre ingreso, cuidados intermedios o proceder al alta de urgencias hospitalarias

Fig. 1. Algoritmo y valores de BNP y NT-proBNP recomendados para definir la actitud que se debe seguir ante un paciente que acude con disnea a urgencias hospitalarias.
ECG: electrocardiograma; BNP: péptido natriurético cerebral; IC: insuficiencia cardiaca.



sis multivariable, las concentraciones de BNP contribuyen al diagnóstico incluso con más valor que la historia clínica y el examen físico.

Papel del BNP como método de selección para hospitalización

Igual que el BNP ayuda al diagnóstico del origen cardiaco de la disnea, también puede ser útil en la toma de decisiones del ingreso hospitalario de los pacientes. Parece de utilidad para intentar conocer si unas determinadas concentraciones de BNP permiten distinguir a los pacientes que deberían ser ingresados y a los que deberían ser tratados en urgencias y dados de alta.

El estudio REDHOT (Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial)³⁹ demostró una desconexión entre la severidad de la insuficiencia cardiaca percibida por el médico y la teórica según la concentración de BNP. Así, los pacientes dados de alta tras el tratamiento de su insuficiencia cardiaca poseían unas concentraciones de BNP mayores que los que fueron ingresados (976 frente a 766 pg/ml). La mortalidad a los 90 días fue mayor entre los pacientes dados de alta desde urgencias (el 2 frente al 9%). No hubo mortalidad entre los pacientes dados de alta con concentraciones de BNP < 400 pg/ml.

En el estudio BASEL (The B-type Natriuretic Peptide for Acute Shortness of Breath Evaluation Study)⁴⁰ se analizó a pacientes que acudieron a urgencias con disnea y que fueron aleatorizados para realizar la determinación de BNP o para no realizarla. A los médicos se les informó que una concentración de BNP < 100 pg/ml hacía el diagnóstico de fallo cardiaco improbable, mientras que un valor > 500 pg/ml lo hacía

muy probable. En las concentraciones intermedias, cada médico decidió la gravedad de la situación y la actitud según sus pruebas habituales. En este estudio, las concentraciones de BNP fueron útiles como ayuda para decidir la actitud que se debía seguir y para el ahorro hospitalario, al propiciar menos ingresos. No hubo efectos negativos en la supervivencia ni en rehospitalización posterior en el subgrupo de pacientes dados de alta con valores bajos de BNP.

Comorbilidades y aspectos especiales que influyen en las concentraciones de BNP

Insuficiencia renal

Hay una correlación entre las concentraciones de BNP y la tasa de filtración glomerular, tanto en pacientes con insuficiencia cardiaca como en los que no la tienen. El BNP no debe ser interpretado como un valor aislado, sino en el contexto de la situación clínica general. Parece claro que el punto de corte de las concentraciones de BNP en los casos de insuficiencia renal crónica y fallo cardiaco debe ser más alto. Se considera que debería estar sobre 200 pg/ml en aquellas situaciones en las que la tasa de filtrado glomerular es de 60 ml/min.

En la insuficiencia cardiaca puede haber una reducción del flujo sanguíneo renal con una elevación de la creatinina sérica y, por tanto, un filtrado glomerular falsamente más bajo. Por otro lado, la sobrecarga de volumen crónica en pacientes con fallo renal con o sin fallo cardiaco puede producir una hipertrofia ventricular izquierda y tensión de pared, lo que estimularía la secreción de BNP. Se han realizado estudios en pacientes

con insuficiencia cardiaca que han demostrado una disminución de la supervivencia cuando se reduce la tasa de filtración glomerular. No está completamente aclarado si ello es debido a una reducción del gasto cardiaco, a un problema renal o a un síndrome cadorrenal con entidad propia; de cualquier forma, los análisis multivariantes han demostrado una correlación entre la función renal y la mortalidad por fallo cardiaco⁴¹.

Otra aplicación del BNP en el fallo renal es la medida de sus valores antes y después de la diálisis. Los estudios han demostrado que el BNP está elevado en la insuficiencia renal crónica y que desciende entre un 20 y un 40% después de las sesiones de diálisis^{42,43}. Se ha propuesto que, en pacientes con enfermedad renal terminal, determinada tasa de reducción del BNP podría utilizarse como medida de reducción del volumen sanguíneo con disminución de la tensión de pared ventricular.

En la tabla 4 se exponen los aspectos que el consenso de expertos consideró en 2004 que se deben tener en cuenta a la hora de interpretar el BNP cuando hay afección renal.

Enfermedad pulmonar

La presencia de enfermedad pulmonar concomitante no disminuye la utilidad del BNP para distinguir a los pacientes con y sin insuficiencia cardiaca.

Morrison et al⁴⁴ demostraron que el BNP es de gran ayuda para la distinción del origen pulmonar o cardiaco de la disnea. Algunas enfermedades pulmonares, como el cor pulmonale, el cáncer de pulmón y el embolismo pulmonar elevan las concentraciones de BNP, pero estos pacientes no tienen un valor tan elevado como los pacientes con disnea de origen cardiaco.

Debido a que las concentraciones de BNP poseen una buena correlación con la presión capilar pulmonar, se han utilizado para diferenciar el edema agudo de pulmón cardiogénico del no cardiogénico. Así, Berman B et al⁴⁵ observaron que la concentración media de BNP fue de 773 pg/ml en los pacientes con edema agudo de pulmón cardiogénico frente a 123 pg/ml en el distrés respiratorio. Un punto de corte de 360 pg/ml mostró un 90% de sensibilidad, un 86% de especificidad, un valor predictivo positivo del 89% y un valor predictivo negativo del 94%.

Los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o asma pueden tener una concentración de BNP ligeramente elevada. No obstante, un punto de corte de 100 mg/dl identificará con una precisión mayor del 90% a los que tienen una cardiopatía subyacente asociada.

En el embolismo pulmonar, los valores de BNP pueden estar por encima de 100 pg/ml. Ello está relacionado con la dilatación y la disfunción del ventrículo derecho debido a la sobrecarga de presión por el embolismo pulmonar. Por tanto, en esta enfermedad, unas concentraciones más elevadas se han correlacionado con una mayor mortalidad. De la misma manera, en la hiperten-

TABLA 4. Comorbilidades que pueden influir en la interpretación del BNP. Insuficiencia renal

-
- Hay una alteración del BNP en la insuficiencia renal crónica (tasa de filtración glomerular < 60 ml/min). En este contexto, se debe situar el punto de corte en aproximadamente 200 pg/ml. Sin embargo, el BNP ayuda en la valoración de la disnea cuando es muy bajo o muy alto. El NT-proBNP posee una mejor correlación que el BNP con el filtrado glomerular y puede estar alterado con filtrados de 60-90 ml/min
 - Cuando el filtrado glomerular es < 60 ml/min, el NT-proBNP puede estar muy elevado. En esta circunstancia, su utilidad para valorar el fallo cardiaco es desconocida
 - Los valores basales de BNP podrían ser importantes en pacientes en diálisis, ya que las variaciones sobre los valores basales probablemente expresen cambios en el volumen sanguíneo. Así, un valor determinado de BNP basal prediálisis podría ayudar a determinar la cantidad de volumen que debería ser extraído. No obstante, actualmente no se dispone de una evidencia suficientemente fiable para recomendar la duración y la intensidad de la diálisis dependiendo de los valores de BNP
-

sión pulmonar primaria, las concentraciones de BNP se correlacionan estrechamente con los cambios hemodinámicos y la disfunción ventricular derecha.

En la tabla 5 se exponen las directrices generales recomendadas por el panel de expertos del BNP.

Obesidad

La obesidad posee una influencia adversa en la función ventricular sistólica y diastólica. Además, es un importante factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad coronaria y fallo cardiaco. Desde un punto de vista fisiológico, hay una estrecha relación entre los péptidos natriuréticos y la lipólisis, y hay una importante relación entre el tejido adiposo y el receptor de aclaramiento natriurético^{46,47}.

Desde el punto de vista clínico, la obesidad es un factor de confusión en el diagnóstico de fallo cardiaco. Ello es debido a que los síntomas y los signos de sobrecarga de volumen pueden ser difíciles de detectar. En tales circunstancias, la utilidad diagnóstica del BNP para el fallo cardiaco resulta muy útil, pero hay que tener en cuenta que la obesidad puede influir en la expresión periférica de los péptidos natriuréticos.

Mehra et al⁴⁸ fueron los primeros en alertar sobre la influencia de la obesidad en los valores del BNP en la insuficiencia cardiaca crónica. Estos autores encontraron una relación inversa entre el índice de masa corporal (IMC) y los valores de BNP. Así, los pacientes con IMC > 30 tenían concentraciones más bajas para una severidad similar de fallo cardiaco. En el Breathing Not Properly Study, los pacientes con fallo cardiaco e IMC bajo poseían unos valores de BNP > 1.000 pg/ml en el 50% de los casos; por contra, cuando el IMC era alto, el porcentaje de pacientes con BNP > 1.000 pg/ml se situó entre el 8 y el 24%.

TABLA 5. Comorbilidades que pueden influir en la interpretación del BNP. Enfermedad pulmonar

- En aproximadamente el 20% de pacientes con enfermedades pulmonares, el BNP está elevado, lo que sugiere un fallo cardiaco asociado, cor pulmonale o errores diagnósticos cuando la verdadera etiología de la disnea es la insuficiencia cardiaca
- En el embolismo pulmonar, el BNP está elevado en un tercio de los casos y se asocia con sobrecarga de presión del ventrículo derecho y elevada mortalidad. El BNP no es diagnóstico del embolismo pulmonar agudo. Un valor de BNP elevado en el embolismo pulmonar agudo pronostica una mala evolución, especialmente cuando se asocia con valores de troponina elevados
- El papel del BNP en la hipertensión pulmonar crónica permanece sin determinar. La enfermedad pulmonar que deriva en hipertensión pulmonar y sobrecarga de presión o volumen del ventrículo derecho puede derivar en valores altos de BNP, generalmente en el rango de 100-500 pg/ml

En la tabla 6 se exponen las directrices generales recomendadas por el panel de expertos del BNP.

Disfunción diastólica

La disfunción diastólica es una causa frecuente de insuficiencia cardiaca en los pacientes con disnea y también se asocia con valores elevados de BNP^{49,51}. En el Breathing Not Properly Study⁵², las concentraciones de BNP estuvieron aproximadamente en la mitad de las alcanzadas en la disfunción sistólica. Resultó interesante comprobar que los valores de BNP en la disfunción diastólica se situaron en un rango similar que cuando había un patrón de llenado restrictivo en el flujo transmitral.

Recientemente, Lubien et al⁵³ valoraron las concentraciones de BNP en 294 pacientes remitidos para estudio ecocardiográfico. Los pacientes con disfunción diastólica (n = 119) tuvieron una concentración media de BNP de 286 ± 31 pg/ml, mientras que el grupo con función normal (n = 175) tuvo una concentración media de BNP de 33 ± 3 pg/ml. Los pacientes con patrón de llenado restrictivo tuvieron los valores más elevados de BNP (408 ± 66 pg/ml). Para cualquier subgrupo, en los pacientes con síntomas de insuficiencia cardiaca los valores fueron más altos.

En la tabla 7 se aprecian las directrices generales recomendadas por el panel de expertos del BNP.

UTILIDAD DEL BNP EN EL PRONÓSTICO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA

Papel del BNP en el pronóstico de pacientes ambulatorios

Los valores aumentados del BNP han resultado ser un poderoso marcador pronóstico y de estratificación

TABLA 6. Comorbilidades que pueden influir en la interpretación del BNP. Obesidad

- Dado que los pacientes obesos (IMC > 30) pueden expresar valores de BNP más bajos para los mismos grados de severidad de insuficiencia cardiaca, se debe tener precaución en la interpretación de los valores en estos pacientes
- En los pacientes obesos, es probable que los valores de BNP analizados de forma seriada puedan ayudar a valorar la estabilidad de la insuficiencia cardiaca

del riesgo en pacientes con insuficiencia cardiaca. Algunos estudios muestran una buena correlación entre las concentraciones de BNP y la supervivencia. Sin embargo, no está tan claro que haya buena correlación entre las concentraciones de BNP y las puntuaciones de los cuestionarios de la calidad de vida realizados por los propios pacientes⁵⁴.

El estudio Val-HeFT (Valsartan in Heart Failure)⁵⁵ valoró el papel del valsartán en la insuficiencia cardiaca moderada y severa. El BNP se determinó en todos los pacientes en la aleatorización y en el seguimiento a los 4, 12 y 24 meses. Los pacientes con un BNP por debajo de la mediana tuvieron un riesgo relativo (RR) de 2,1 para la mortalidad y de 2,2 para el primer evento al compararlos con el grupo de pacientes con BNP por debajo de la mediana. Además, hubo un incremento en el riesgo relativo de mortalidad y morbilidad en cada cuartil (< 41 pg/ml, RR = 1,0; 41-97 pg/ml, RR = 1,47; 97-238 pg/ml, RR = 2,27; > 238 pg/ml, RR = 3,95).

Papel del BNP en el pronóstico de pacientes hospitalizados

Algunos estudios recientes apoyan la idea de utilizar los cambios en las concentraciones de BNP como marcador pronóstico para indicar el alta hospitalaria.

Bettencourt et al⁵⁶ estudiaron la capacidad del BNP para predecir eventos en 50 pacientes hospitalizados por descompensación cardiaca aguda. El BNP disminuyó en todos durante el ingreso, pero este descenso fue mayor en los que estuvieron libres de reingresos posteriores por causa cardiovascular o muerte. Los pacientes que mantuvieron el BNP elevado durante la hospitalización tuvieron algún evento a los 6 meses. En el grupo de pacientes que no tuvo eventos en los 6 meses posterior-

TABLA 7. BNP en la disfunción diastólica

- El BNP es de utilidad en la detección de pacientes con disfunción diastólica. Los valores elevados de BNP cuando hay alteraciones del llenado diastólico ayudan a reforzar el diagnóstico de disfunción diastólica
- La concentración de BNP por encima de un determinado punto de corte ajustado a la edad puede identificar a pacientes de edad avanzada con disfunción diastólica

res al alta, el BNP descendió de 619 ± 491 a 328 ± 314 pg/ml; por contra, en el grupo de más eventos los valores descendieron de 779 ± 608 a 643 ± 465 pg/ml.

Parece evidente que los valores sanguíneos de BNP poseen una capacidad pronóstica importante una vez determinado su valor en el momento del ingreso y del alta. Un patrón favorable sería un descenso desde el ingreso $> 50\%$ o un valor < 350 pg/ml en el momento del alta. Los pacientes con valores elevados del BNP durante la hospitalización o con valores > 500 pg/ml el día del alta tienen una alta tasa de eventos y debemos intentar optimizar al máximo el tratamiento y realizar un seguimiento más estrecho.

Papel del BNP en la predicción de muerte súbita cardiaca

Los estudios disponibles indican que el BNP refleja de forma precisa la presión de llenado ventricular aguda, la dilatación y el estrés parietal. Todo ello puede indicar un incremento del riesgo de arritmias ventriculares y muerte súbita.

Berger et al⁵⁷ demostraron esta relación en 452 pacientes ambulatorios con insuficiencia cardiaca ligera y depresión de la fracción de eyección ($< 35\%$). Encontraron que los valores de BNP eran un marcador predictivo independiente de muerte súbita. También, que un BNP > 130 pg/ml separaba a los pacientes con bajo y alto riesgo de muerte súbita. De hecho, tan sólo el 1% de los pacientes con valores de BNP < 130 pg/ml murió súbitamente, mientras que cuando el valor fue > 130 pg/ml fallecieron súbitamente el 19%.

La resincronización cardiaca es un tratamiento aceptado actualmente, ya que mejora los síntomas de la insuficiencia cardiaca y la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca moderada y severa, disfunción ventricular y asincronía⁵⁸. Se ha demostrado que, en estos pacientes, este tratamiento reduce la incidencia de arritmias ventriculares y que las concentraciones de BNP descienden cuando se inicia la resincronización y vuelven a ascender en caso de desactivar el sistema⁵⁹.

En la tabla 8 se exponen las directrices generales recomendadas por el panel de expertos del BNP.

UTILIDAD DEL BNP EN EL CRIBADO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA

Cribado de la disfunción ventricular

El éxito de un programa basado en el cribado de alguna enfermedad depende de muchos factores, incluidos la prevalencia de la enfermedad, la disponibilidad de un buen test, la seguridad y el coste.

Debido a la alta sensibilidad diagnóstica, el BNP plasmático puede ser utilizado como método de criba-

TABLA 8. BNP en la muerte súbita

-
- El BNP es un predictor independiente de mortalidad en la insuficiencia cardiaca. Los cambios en los valores de BNP se asocian con morbilidad y mortalidad. Este hecho proporciona a los médicos la oportunidad de ser más agresivos en el tratamiento de los pacientes con valores elevados
 - Muchos estudios indican que las concentraciones de BNP son predictoras de muerte súbita cardiaca. Así, los valores de BNP podrían ayudar a seleccionar a pacientes que obtendrían un mayor beneficio con los nuevos tratamientos, como la implantación de un resincronizador o desfibrilador
-

do de la disfunción sistólica ventricular en individuos «normales». Sin embargo, un test diagnóstico bueno puede no ser óptimo para el cribado. En pacientes enfermos sintomáticos, el BNP es un buen test, ya que posee una alta sensibilidad. Un test con una alta sensibilidad es muy útil, ya que impide perder a sujetos enfermos pero a costa de falsos positivos; por ello es importante que posea una alta especificidad.

En el estudio MONICA (Monitoring of Trends and Determinants of Cardiovascular Diseases)⁶⁰ se valoró la utilidad del BNP para identificar la disfunción ventricular izquierda (fracción de eyección $< 30\%$) en 1.252 pacientes ambulatorios. Una concentración plasmática de 17,9 pg/ml resultó tener una sensibilidad del 76% y una especificidad del 87%; el valor predictivo negativo fue del 97%, pero el valor predictivo positivo fue del 16%. En pacientes de determinadas áreas geográficas, la prevalencia de la enfermedad fue baja y no se obtuvieron los cambios esperados del BNP asociados con la edad y el sexo. Actualmente, parece difícil determinar intervalos en cuanto a los valores del BNP para realizar un cribado de disfunción ventricular en la población de bajo riesgo.

Cribado en la población de alto riesgo

Silver et al⁶¹ encontraron una alta incidencia de concentraciones elevadas de BNP en una población no seleccionada de alto riesgo. Ello permite suponer que el BNP puede ser una herramienta diagnóstica muy eficaz para detectar disfunción cardiaca en esta población.

De esa forma, hay estudios que han situado el punto de corte del valor del BNP para el cribado de la disfunción ventricular en 76,4 pg/ml, con un área bajo la curva ROC de 0,96, un valor predictivo negativo del 98%, un valor predictivo positivo del 70%, una sensibilidad del 97% y una especificidad del 84%⁶².

BNP y trasplante cardiaco

Dado que el valor del BNP es reflejo del estrés de la pared y las presiones ventriculares, las concentracio-

nes de esta hormona se han estudiado como marcador de función del injerto.

Estudios con controles han demostrado que los valores basales del BNP están elevados en la población trasplantada, lo que podría ser atribuido a una mayor presión arterial, edad más avanzada y un deterioro de la función renal en la cohorte de pacientes trasplantados. En estos pacientes, la función sistólica suele ser normal, pero persisten en ellos un comportamiento restrictivo o alteraciones de la relajación⁶³.

Mehra et al⁶⁴ estudiaron la utilidad pronóstica del valor del BNP en la fase tardía después del trasplante cardiaco. En este estudio encontraron que un valor de BNP > 250 pg/ml en los supervivientes crónicos se relacionaba estrechamente con el fallo del injerto y el desarrollo de enfermedad vascular del injerto, e incrementaba la probabilidad de muerte.

Arnau et al⁶⁵, en la serie más amplia publicada sobre el valor predictivo del BNP en el diagnóstico del rechazo cardiaco, analizaron la relación entre las concentraciones de BNP y el rechazo cardiaco tratable en 383 biopsias. Observaron, para el mismo grado de disfunción renal, que el BNP es mayor en los pacientes trasplantados que en los controles (264 ± 318 frente a 17 ± 16 pg/ml; $p < 0,0001$), y aunque hubo diferencias significativas entre los pacientes con y sin rechazo en los primeros 90 días, la capacidad discriminativa fue baja para que sirviera de guía en el control no invasivo del rechazo.

UTILIDAD DEL BNP EN EL CONTROL DEL TRATAMIENTO DE INSUFICIENCIA CARDIACA

El BNP es un importante marcador del riesgo de rehospitalización después del alta hospitalaria. Un BNP elevado inmediatamente tras el alta suele asociarse con una sobrecarga de volumen y puede indicar que los diuréticos no están bien ajustados.

Cuando un paciente cardiópata acude al servicio de urgencias con síntomas indicativos de descompensación cardiaca, un BNP similar a los valores basales hacen muy improbable la descompensación cardiaca. No obstante, el BNP no debe utilizarse de forma aislada y debe ser valorado en el contexto clínico junto con otros datos de la historia clínica y el examen físico. Se ha sugerido que, en caso de descompensación cardiaca, el incremento sobre el valor basal debe ser al menos del 50%⁶⁶.

La correlación entre el descenso de la concentración de BNP y la mejoría de los síntomas de los pacientes indica que el BNP puede ser utilizado como guía del tratamiento, tanto en el paciente ambulatorio como durante el ingreso hospitalario.

The Australia-New Zealand HF Group⁶⁷ analizó las neurohormonas plasmáticas para predecir resultados adversos y la respuesta al tratamiento en 415 pacientes

con disfunción ventricular aleatorizados para recibir carvedilol o placebo. Encontraron que el BNP fue el mejor predictor del éxito o fracaso de la utilización del carvedilol.

En el Rapid Assessment of Bedside BNP in Treatment of HF (RABBIT)⁶⁸ se pudo observar que los pacientes con una baja fracción de eyección pero con valores de BNP < 200 pg/ml tuvieron un buen pronóstico.

Un estudio de 452 pacientes ambulatorios con fracción de eyección < 35% encontró que un punto de corte del BNP de 130 pg/ml diferenciaba entre pacientes con alta o baja tasa de supervivencia y muerte súbita. Tan sólo el 1% de los pacientes con valores bajos de BNP murió súbitamente, en comparación con el 19% cuando se excedió el punto de corte⁶⁹.

Se ha demostrado que los IECA, los bloqueadores de los receptores de la angiotensina II, los antagonistas de la aldosterona y, probablemente, los bloqueadores beta disminuyen las concentraciones de BNP. No obstante, no está claro si el efecto es debido a los fármacos o a la mejoría de la insuficiencia cardiaca.

En la práctica clínica se puede aconsejar que la concentración de BNP que se debe alcanzar es de < 200-300 pg/ml con tratamiento estándar de IECA, bloqueadores beta y diuréticos. Los pacientes con valores de BNP entre 200-500 pg/ml suelen estar en clase funcional II/III (NYHA) y pueden requerir más diuréticos, especialmente espironolactona. Los pacientes que a pesar del tratamiento médico tienen síntomas importantes suelen tener unas concentraciones de BNP altas (400-600 pg/ml) y debe plantearse la perfusión continua de inotropos o nesiritide, resincronización, trasplante cardiaco o dispositivos de asistencia ventricular. En el futuro, las células madre o la terapia génica pueden desempeñar un papel importante en el tratamiento de este subgrupo de pacientes.

UTILIDAD DEL BNP COMO AGENTE TERAPÉUTICO

El Follow Up Serial Infusions of Natrecor (FUSION) trial⁷⁰ fue un estudio multicéntrico, aleatorizado y abierto en el que se valoró a 210 pacientes con insuficiencia cardiaca y alto riesgo de hospitalización. La aleatorización se hizo con tratamiento estándar (podía incluir inotropos intravenosos) frente a nesiritide añadido a su medicación estándar (este grupo sin inotropos). El estudio mostró que la infusión semanal de nesiritide en pacientes ambulatorios fue bien tolerada y se asoció con pocos fallecimientos y hospitalizaciones, así como con mejoría del grado de la NYHA y del estado clínico. Pese a ello, este fármaco no parece haber alcanzado todavía unos niveles de seguridad y eficacia aceptables y debemos esperar a que futuros ensayos demuestren que reduce el riesgo de muerte y rehospitalización en la insuficiencia cardiaca⁷¹.

CONCLUSIONES

Los péptidos natriuréticos constituyen un grupo de sustancias peptídicas de estructura química similar. De las 4 que se conocen (ANP, BNP, CNP y DNP), las estudiadas en la clínica humana son el ANP, el BNP y sus porciones terminales (NT-proANP y NT-proBNP). El BNP es más estable que el ANP en el plasma y es el más estudiado en la insuficiencia cardíaca. El NT-proBNP posee una vida media mayor que el BNP y cabe suponer que su desarrollo en investigación se potenciará más en un futuro próximo.

Las aplicaciones clínicas de estos péptidos en la insuficiencia cardíaca y el trasplante podemos resumirlas en los siguientes puntos:

1. Urgencias hospitalarias.
 - Diagnóstico del origen cardíaco de la disnea.
 - Valor pronóstico como método de selección de pacientes para la hospitalización y el ahorro de costes.
2. Pacientes ambulatorios.
 - Cribado de ausencia de disfunción ventricular en la población de riesgo alto.
 - Estratificación del riesgo de hospitalización, descompensación y muerte súbita.
 - Control terapéutico.
 - Tratamiento en insuficiencia cardíaca avanzada y alta probabilidad de hospitalización.
3. Hospitalización.
 - Valor pronóstico.
 - Orientación diagnóstica de rechazo agudo celular en la fase precoz del trasplante.

BIBLIOGRAFÍA

1. De Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci*. 1981;28:89-94.
2. Clerico A, Emdin M. Diagnostic accuracy and prognostic relevance of the measurement of cardiac natriuretic peptides: a review. *Clinical Chemistry*. 2004;50:33-50.
3. 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.
4. Yandle TG. Biochemistry of natriuretic peptides. *J Intern Med*. 1994;235:561-76.
5. Hall C, Aaberge L, Stokke O. *In vitro* stability of N-terminal proatrial natriuretic factor in unfrozen samples: an important prerequisite for its use as a biochemical parameter of atrial pressure in clinical routine. *Circulation*. 1995;91:911-2.
6. Davidson NC, Coutie WJ, Struthers AD. N-terminal proatrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide are stable for up to 6 hours in whole blood *in vitro*. *Circulation*. 1995;91:1276-7.
7. Maack T, Suzuki M, Almeida FA, Nussenzveig D, Scarborough RM, McEnroe GA et al. Physiological role of silent receptors of atrial natriuretic factor. *Science*. 1987;238:675-8.
8. McDovell G, Patterson C, Maguire S, Shaw C, Nicholls DP, Hall C. Variability of NT-proANP and C-ANP. *Eur J Clin Invest*. 2002;32:545-8.
9. Ruskoaho H. Cardiac hormones as diagnostic tools in heart failure. *Endocrine Rev*. 2003;24:341-56.
10. Clerico A, Emdin M. Diagnostic accuracy and prognostic relevance of the measurement of cardiac natriuretic peptides: a review. *Clinical Chemistry*. 2004;50:33-50.
11. Hunt PJ, Yandle TG, Nicholls MG, Richards AM, Espiner EA. The amino-terminal portion of pro-brain natriuretic peptide (ProBNP) circulates in human plasma. *Biochem Biophys Res Commun*. 1995;214:1175-83.
12. Hunt PJ, Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Doughty RN, Espiner EA. Immunoreactive amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP): a new marker of cardiac impairment. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997;47:287-96.
13. 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.
14. Murdoch DR, Byrne J, Farmer R, Morton JJ. Disparity between studies of the stability of BNP in blood: comparison of endogenous and exogenous peptide. *Heart*. 1999;81:212-3.
15. McNairy M, Gardetto N, Clopton P, García A, Krishnaswamy P, Kazanegra R et al. Stability of B-type natriuretic peptide levels during exercise in patients with congestive heart failure: implications for outpatient monitoring with B-type natriuretic peptide. *Am Heart J*. 2002;143:406-11.
16. Cheung BM, Dickerson JE, Ashby MJ, Brown MJ, Brown J. Effects of physiological increments in human alpha-atrial natriuretic peptide and human brain natriuretic peptide in normal male subjects. *Clin Sci (Lond)*. 1994;86:723-30.
17. Lang CC, Motwani JG, Coutie WJ, Struthers AD. Clearance of brain natriuretic peptide in patients with chronic heart failure: indirect evidence for a neutral endopeptidase mechanism but against an atrial natriuretic peptide clearance receptor mechanism. *Clin Sci (Colch)*. 1992;82:619-23.
18. Ogawa Y, Nakao K, Mukoyama M, Hosoda K, Shirakami G, Arai H, et al. Natriuretic peptides as cardiac hormones in normotensive and spontaneously hypertensive rats. The ventricle is a major site of synthesis and secretion of brain natriuretic peptide. *Circ Res*. 1991;69:491-500.
19. 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;90:95-203.
20. Kalra PR, Clague JR, Bolger AP, Anker SD, Poole-Wilson PA, Struthers AD, et al. Myocardial production of C-type natriuretic peptides in chronic heart failure. *Circulation*. 2003;107:571-3.
21. Lang RE, Thölken H, Ganten D, Luft FC, Ruskoaho H, Unger T. Atrial natriuretic factor—a circulating hormone stimulated by volume loading. *Nature*. 1985;314:264-6.
22. Ruskoaho H, Tholken H, Lang R. Increase in atrial pressure releases atrial natriuretic peptide from isolated perfused rat hearts. *Pfluegers Arch*. 1986;407:170-4.
23. Vasan RS, Benjamin EJ, Larson MG, Leip EP, Wang TJ, Wilson PW, et al. Plasma natriuretic peptides for community screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction: the Framingham heart study. *JAMA*. 2002;288:1252-9.
24. Franco V, Chen YF, Oparil S, Feng JA, Wang D, Hage F, et al. Atrial natriuretic peptide dose-dependently inhibits pressure overload-induced cardiac remodeling. *Hypertension*. 2004;44:746-50.
25. Yasue H, Obata K, Okumura K, Kurose M, Ogawa H, Matsuyama K, et al. Increased secretion of atrial natriuretic polypeptide from the left ventricle in patients with dilated cardiomyopathy. *J Clin Invest*. 1989;83:46-54.
26. Mukoyama M, Nakao K, Saito Y, Ogawa Y, Hosoda K, Suga S, et al. Increased human brain natriuretic peptide in congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1990;323:757-8.
27. Wei CM, Heutlein DM, Perrella MA, Lerman A, Rodeheffer RJ, McGregor CGA, et al. Natriuretic peptide system in human heart failure. *Circulation*. 1993;88:1004-9.

28. Nakao K, Ogawa Y, Suga SI, Imura H. Molecular biology and biochemistry of the natriuretic peptide system. *J Hypertens*. 1992; 10:907-12.
29. Ruskoaho H. Atrial natriuretic peptide: síntesis, release, and metabolism. *Pharmacol Rev*. 1992;44:479-602.
30. De Bold AJ, Bruneau BG, Kuroski ML. Mechanical and neuroendocrine regulation of the endocrine heart. *Cardiovas Res*. 1996; 31:7-18.
31. Inoue S, Murakami Y, Sano K, Katoh H, Shimada T. Atrium as a source of brain natriuretic polypeptide in patients with atrial fibrillation. *J Card Fail*. 2000;6:92-6.
32. Mäntymaa P, Vuolteenaho O, Marttila M, Ruskoaho H. Atrial stretch induces rapid increase in brain natriuretic peptide but not in atrial natriuretic peptide gene expression *in vitro*. *Endocrinology*. 1993;133:1470-3.
33. Lang CC, Coutie WJ, Khong TK, Choy AM, Struthers AD. Dietary sodium loading increases plasma brain natriuretic peptide levels in man. *J Hypertens*. 1991;9:779-82.
34. Buckley MG, Markandu ND, Sagnella GA, McGregor GA. Brain and atrial natriuretic peptides: a dual peptide system of potential importance in sodium balance and blood pressure regulation in patients with essential hypertension. *J Hypertens*. 1994;12:809-13.
35. Ogawa T, Linz W, Stevenson M, Bruneau BG, Kuroski ML, Chen JH, et al. Evidence for load-dependent and load-independent determinants of cardiac natriuretic peptide production. *Circulation*. 1996;93:2059-67.
36. Tokola H, Hautala N, Marttila M, Magga J, Pikkarainen S, Kerkela R, et al. Mechanical load-induced alterations in B-type natriuretic peptide gene expression. *Can J Physiol Pharmacol*. 2001; 79:646-53.
37. Silver MA, Maisel A, Yancy CW, McCullough PA, Burnett JC, Francis GS, et al. BNP Consensus Panel 2004: A clinical approach for the diagnostic, prognostic, screening, treatment monitoring, and therapeutic roles of natriuretic peptides in cardiovascular diseases. *Heart Failure*. 2004;10 Suppl 3:1-30.
38. Maisel A, 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.
39. Maisel A, Hollander J, Guss D, McCullough P, Nowak R, Green G, et al. Primary results of the rapid emergency department heart failure outpatients trial (REDHOT). *J Am Coll Cardiol*. 2004;44: 1334-6.
40. Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, Martina B, Schindler C, Buser P, et al. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Engl J Med*. 2004;350:647-54.
41. Dries DL, Exner DV, Domanski MJ, Greenberg B, Stevenson LW. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:681-9.
42. Akiba T, Tachibana K, Togaski K, Hiroe M, Marumo F. Plasma human brain natriuretic peptide in chronic renal failure. *Clin Nephrol*. 1995;44 Suppl 1:S61-4.
43. National Kidney Foundation. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kid Disease*. 2002; 2 Suppl 1:S46-75.
44. Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Maisel A. Utility of a rapid B-natriuretic peptide (BNP) assay in differentiating HF from lung disease in patients presenting with dyspnea. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:202-9.
45. Beriman B, Spragg R, Maisel A. B-type natriuretic peptide (BNP) levels in differentiating congestive heart failure from acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Circulation*. 2002;106: 191.
46. Sarzani R, Dessi-Fulgheri P, Paci VM, Espinosa E, Rappelli A. Expresión de natriuretic peptide receptors un human adipose and other tissues. *J Endocrinol Invest*. 1996;19:581-5.
47. Sengenès C, Berlan M, De Gliszinski I, Lafontan M, Galitzky J. Natriuretic peptides: a new lipolytic pathway in human adipocytes. *FASEB J*. 2000;14:1345-51.
48. Mehra MR, Uber PA, Park MH, Scott RL, Ventura HO, Harris BC, et al. Obesity and suppressed B-type natriuretic peptide levels in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1590-5.
49. Rivera M, Talens R, Salvador A, Bertomeu V, Miró V, García de Burgos F, et al. Grupo Disfunción VI Comunidad Valenciana. NT-proBNP e hipertensión. Su importancia en el diagnóstico de insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:396-402.
50. Rivera M, Talens R, Salvador A, Bertomeu V, Miró V, Jordán A, et al. Grupo de disfunción VI Comunidad Valenciana. Ventricular hypertrophy increases NT-proBNP in subjects with and without hypertension. *Int J Cardiol*. 2004;96:265-71.
51. Osa J, Quesada A, Arnau MA, Osa A, Hervás I, Almenar L, et al. Péptido cerebral natriurético. Valor diagnóstico en la insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:7-15.
52. 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: results from the Breathing Not Properly (BNP) multinational study. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:2010-7.
53. Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, et al. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recordings. *Circulation*. 2002;105:595-601.
54. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ, Larson MG, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347:358-9.
55. Anand IS, Fisher LD, Chiang YT, Latini R, Masson S, Maggioni AP, et al. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation*. 2003;107:1278-83.
56. Bettencourt P, Ferreira S, Azevedo A, Ferreira A. Preliminary data on the potential usefulness of B-type natriuretic peptide levels in predicting outcomes after hospital discharge in patients with heart failure. *Am J Med*. 2002;113:215-9.
57. Berger R, Huelsman M, Strecker K, Bojic A, Moser P, Stanek B, et al. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2002;105:2392-7.
58. Bradley DJ, Bradley EA, Baughman KL, Berger RD, Calkins H, Goodman SN, et al. Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;289:730-40.
59. Sinha AM, Filzmaier K, Breithardt OA, Kunz D, Graf J, Markus KU, et al. Usefulness of brain natriuretic release as a surrogate marker of the efficacy of long-term cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure. *Am J Cardiol*. 2003;91: 755-8.
60. Vasan RS, Benjamin EJ, Larson MG, Leip EP, Wang TJ, Wilson PW, et al. Plasma natriuretic peptides for community screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction: the Framingham heart study. *JAMA*. 2002;288:1252-9.
61. 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.
62. 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.
63. Burgess MI, Bhattacharyya A, Ray SG. Echocardiography after cardiac transplantation. *J Am Soc Echocardiogr*. 2002;15:917-25.
64. Mehra MR, Uber PA, Potluri S, Ventura HO, Scott RL, Park MH. Usefulness of an elevated B-type natriuretic peptide to predict allograft failure, cardiac allograft vasculopathy, and survival after heart transplantation. *Am J Cardiol*. 2004;94:454-8.
65. Arnau MA, Almenar L, Hervás I, Osa A, Martínez-Dolz L, Rueda J, et al. Predictive value of brain natriuretic peptide in the diagnosis of heart transplant rejection. *J Heart Lung Transplant*. 2004;23:850-6.
66. Sodian R, Loebe M, Schmitt C, Potapov EV, Siniawski H, Muller J, et al. Decreased plasma concentrations of brain natriuretic pep-

- tide as a potential indicator of cardiac recovery in patients supported by mechanical circulatory assist systems. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:1942-9.
67. 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.
68. 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.
69. Horwich TB, Patel J, MacLellan WR, Fonarow GC. Cardiac troponin I is associated with impaired hemodynamics, progressive left ventricular dysfunction, and increased mortality in advanced heart failure. *Circulation.* 2003;108:833-8.
70. Yancy CW. Treatment with B-type natriuretic peptide for chronic decompensated heart failure: insights learned from the follow-up serial infusion of nesiritide (FUSION) trial. *Heart Fail Rev.* 2004; 9:209-16.
71. Topol EJ. Nesiritide: not verified. *N Engl J Med.* 2005;353:113-6.