



THE NATIONAL ACADEMY  
OF CLINICAL BIOCHEMISTRY

# Guías de prácticas de laboratorio clínico

## Biomarcadores de síndromes coronarios agudos y falla cardíaca

EDITADO POR  
Robert Christenson

Copyright©2007 The American Association  
for Clinical Chemistry

Este documento ha sido traducido con permiso de la National Academy of Clinical Biochemistry (NACB), Washington, DC. La NACB no se hace responsable de la exactitud de la traducción. Los puntos de vista presentados son los de los autores y no necesariamente los de la NACB.

### **Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana**

Incorporada al Chemical Abstract Service.

Código bibliográfico: ABCLDL.

ISSN 0325-2957

ISSN 1851-6114 en línea

ISSN 1852-396X (CD-ROM)

Preámbulo

Capítulo I

Características clínicas y utilización de marcadores bioquímicos en síndromes coronarios agudos

Capítulo II

Aspectos analíticos de los marcadores bioquímicos de síndromes coronarios agudos

Capítulo III

Características clínicas y utilización de marcadores cardíacos en la falla cardíaca

Capítulo IV

Aspectos analíticos de los biomarcadores de falla cardíaca

Capítulo V

Pruebas en el sitio de atención, vigilancia y administración de marcadores cardíacos en síndromes coronarios agudos

Capítulo VI

Uso de troponina cardíaca y péptido natriurético tipo B o NT proBNP en otras etiologías que no son síndromes coronarios agudos o falla cardíaca

## Capítulo II

### Aspectos analíticos de los marcadores bioquímicos de los síndromes coronarios agudos

- I. GENERALIDADES DE LOS ASPECTOS ANALÍTICOS RELACIONADOS CON LOS BIOMARCADORES DEL SÍNDROME CORONARIO AGUDO (SCA)
  - A. Aspectos analíticos: antecedentes
- II. ASPECTOS ANALÍTICOS DE LOS BIOMARCADORES
  - A. Especificaciones de la troponina cardíaca
  - B. Tiempo de respuesta del biomarcador cardíaco
  - C. Biomarcadores ya no recomendados para el uso en el contexto de SCA
  - D. Determinación de las características del valor de corte para la decisión médica de los biomarcadores para SCA
  - E. Recomendaciones de la *European Society of Cardiology* (ESC) y del *American College of Cardiology* (ACC)
- III. REFERENCIAS

#### I. Generalidades de los aspectos analíticos relacionados con los biomarcadores del Síndrome Coronario Agudo (SCA)

##### A. Antecedentes

En 1999, la *National Academy of Clinical Biochemistry* (NACB)<sup>1</sup> publicó los primeros estándares de prácticas del laboratorio abordando recomendaciones analíticas y clínicas para el uso de los marcadores cardíacos en enfermedades de las arterias coronarias (1). Los objetivos eran recomendar la implementación y utilización adecuadas de

1 Abreviaturas no estándares: NACB, National Academy of Clinical Biochemistry; SCA, síndrome coronario agudo; cTn, troponina cardíaca; FDA, Food and Drug Administration de los Estados Unidos; IAM, infarto agudo del miocardio; C-SMCD, Comité de Estandarización de Marcadores de Daño Cardíaco; CK-MB, creatina quinasa MB; cTnI, troponina cardíaca I; cTnT, troponina cardíaca T; CLSI, Clinical Laboratory Standards Institute; POC point-of-care; TAT, tiempo de respuesta; IM, infarto de miocardio; AHA, American Heart Association; ESC, European Society of Cardiology; ACC, American College of Cardiology y WHF, World Heart Federation.

los biomarcadores cardíacos, específicamente la troponina cardíaca (cTn), que había sido autorizada recientemente por la *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos como marcador cardíaco para ayudar en el diagnóstico del infarto agudo del miocardio (IAM). En 2001, el Comité de Estandarización de Marcadores de Daño Cardíaco de la IFCC (C-SMCD) recomendó especificaciones de calidad para los factores analíticos y pre-analíticos de los ensayos de cTn (2). Los objetivos fueron pensados para uso de los fabricantes de ensayos comerciales y de los laboratorios clínicos que utilizan ensayos de cTn. El objetivo general fue establecer criterios uniformes para que todos los ensayos de cTn pudieran ser evaluados objetivamente por sus calidades analíticas y rendimiento clínico. Estos principios generales también se pueden aplicar a los ensayos de creatinquinasa MB (CK-MB) masa y mioglobina mediante el uso de las recomendaciones analíticas de este documento. En este informe se incluyen los antecedentes para establecer guías de prácticas actualizadas con recomendaciones que abordan los aspectos analíticos relacionados con los biomarcadores cardíacos en base a 8 años de observaciones médicas y científicas, basadas en la evidencia, transcurridos desde la publicación de las recomendaciones iniciales (1).

#### II. Aspectos analíticos de los biomarcadores

##### Recomendaciones: Aspectos analíticos de los biomarcadores de SCA

###### Clase I

1. Se deben establecer límites de decisión de referencia para cada biomarcador cardíaco en base a una población de individuos normales, sanos, sin historia conocida de enfermedad coronaria (población de referencia). Para la troponina cardíaca I (cTnI) y T (cTnT), así como para la CK-MB masa, el límite de decisión para el daño de miocardio debe ser el percentil 99 de la población de referencia. El *Clinical Laboratory Standards Institute* (CLSI; anteriormente NCCLS) recomienda un mínimo de 120 individuos sanos por grupo para obtener una determinación estadística adecuada de un punto de corte del límite de referencia normal. En la práctica clínica para la CK-MB masa deben utilizarse límites de referencia específicos para el sexo. Para la mioglobina, el límite de decisión para el daño de miocardio debe ser el percentil 97,5 (con límites de referencia específicos para el sexo) (Nivel de evidencia: B).
2. Se recomienda el límite de decisión del percentil 99, como el punto de corte óptimo para cTnI, cTnT y CK-MB masa. Los pacientes con SCA con los resultados de cTnI y cTnT por encima del límite de decisión deben ser clasificados como pacientes con daño de miocardio y con un perfil de alto riesgo (Nivel de evidencia: B).
3. Los ensayos de biomarcadores cardíacos deben procurar una imprecisión total (%CV) <10% en el percentil 99 del límite de referencia. Antes de su introducción a la práctica clínica, los ensayos de biomarcadores cardíacos deben ser caracterizados con respecto a las interferencias potenciales, incluyendo los factores

reumatoideos, anticuerpos humanos anti-ratón y anticuerpos heterófilos. Las características de los ensayos pre-analíticos y analíticos deben incluir la estabilidad del biomarcador (en el tiempo y en varios rangos de temperatura) por cada tipo de espécimen aceptable utilizado en la práctica clínica y la identificación de los sitios de reconocimiento de anticuerpos/epitopes por cada biomarcador. Se deben cumplir las especificaciones analíticas y pre-analíticas desarrolladas por grupos profesionales como la IFCC. (Nivel de evidencia: C)

4. El suero, el plasma y la sangre anticoagulada son especímenes aceptables para el análisis de biomarcadores cardíacos. La elección del espécimen debe basarse en evidencias suficientes y en las características conocidas de los ensayos de biomarcadores individuales. (Nivel de evidencia: C)

### A. Especificaciones sobre la troponina cardíaca (cTn)

En primer lugar, en el contexto de la cTn, se deben delinear los epitopes reconocidos por los anticuerpos. Los epitopes ubicados en la parte estable de la molécula de la cTnI deben ser prioritarios. Deben describirse las respuestas relativas específicas para las siguientes formas de la cTnI: cTnI libre, el complejo binario I-C, el complejo ternario T-I-C y las isoformas oxidadas, reducidas y fosforiladas de las 3 formas de la cTnI. También deben abordarse los efectos de los distintos anticoagulantes en la unión de la cTnI. En segundo lugar, debe informarse el origen del material utilizado para calibrar los ensayos de cTn, específicamente para la cTnI. Un subcomité de estandarización de cTnI de la AACC, en colaboración con el NIST, ha desarrollado un material de referencia primario (SRM#2921) (3). A pesar de que este material demostró conmutabilidad con sólo el 50% de los ensayos actuales de cTn, será útil para armonizar las concentraciones de cTnI entre los distintos ensayos (4) (5). En la actualidad, parece que la única forma de lograr una estandarización completa de la cTnI sería que todos los fabricantes acordaran utilizar los mismos pares de anticuerpos para todos los ensayos comerciales así como un material de referencia común para la calibración (6) (7). El C-SMCD de la IFCC actualmente está investigando el desarrollo de un material de referencia secundario en base a suero. Para la cTnT, como hay solamente un fabricante de ensayos, la armonización entre las generaciones de ensayos ha sido consistente. En tercer lugar, los fabricantes deben usar métodos aconsejados por el CLSI para caracterizar el límite de detección, la sensibilidad funcional y la imprecisión total (8) (9). Las características clave para los ensayos de cTn incluyen la determinación de la distribución de valores en una población de referencia sana, la determinación estadística del punto de corte del percentil 99 para la población de referencia y la determina-

ción de la concentración correspondiente al CV 10% (imprecisión total). Los factores pre-analíticos que deberían describirse incluyen el efecto del tiempo de almacenamiento y de la temperatura, el efecto de los tubos de vidrio *versus* los de plástico y los tubos separadores de gel, así como la influencia de los anticoagulantes en las mediciones de plasma y sangre. A medida que se conciben más sistemas de ensayo para las pruebas *point-of-care* (POC), se deben aplicar criterios analíticos idénticos en las metodologías de los laboratorios de referencia y en sistemas de pruebas POC. Al medir la cTn mediante diferentes metodologías dentro de la misma institución, se deben armonizar los resultados de los ensayos o se debe implementar una estrategia para evitar la confusión interpretativa por parte de los médicos.

### B. Tiempo de respuesta del biomarcador cardíaco

Los médicos y los técnicos de laboratorio continúan tras el objetivo de tiempos de respuesta (TAT) <60 minutos para los biomarcadores cardíacos, pero el estudio más importante que se ha publicado a la fecha ha demostrado que las expectativas del TAT no se están cumpliendo en un gran número de hospitales (10). Un estudio del *College of American Pathologists* de 7020 determinaciones de cTn y 4368 determinaciones de CK-MB en 159 hospitales predominantemente de América del Norte demostró que el TAT medio y el percentil 90 para la troponina fue 74,5 y 129 min, y para la CK-MB, 82 y 131 min. De hecho, menos del 25% de los hospitales pudieron cumplir con el TAT <60 minutos, definido como el período de tiempo indicado para realizar el informe. No se informó ningún análisis de los sistemas de prueba POC. Los datos recientemente publicados han demostrado que la implementación de las pruebas de cTn POC puede disminuir el TAT <30 min en unidades de cardiología de cuidados intensivos y de internaciones cortas (11). Estos datos subrayan la necesidad de que los servicios de laboratorio y los proveedores del cuidado de la salud trabajen en conjunto en el desarrollo de mejores procesos para cumplir con el TAT <60 min requerido por los médicos.

### C. Biomarcadores que ya no se recomiendan para el uso en la evaluación del SCA

No se recomienda el uso de la aspartato aminotransferasa, la lactato deshidrogenasa total y las isoenzimas de la lactato deshidrogenasa para la evaluación del daño cardíaco y la detección del infarto del miocardio

(IM). El uso de la actividad de la CK total o de la CK-MB es una alternativa aceptable para evaluar el daño cardíaco en instituciones donde los ensayos de cTn o CK-MB masa no están disponibles o no son posibles. La CK total también puede ayudar a mejorar la especificidad del tejido del miocardio cuando la proporción de la CK-MB a CK total es mayor que los intervalos de referencia previamente establecidos. Este concepto está reforzado por una declaración del Consejo de Epidemiología y Prevención de la *American Heart Association* (AHA) con respecto a definiciones de casos de enfermedad coronaria aguda en estudios de investigación epidemiológicos y clínicos (12). Se realizaron las siguientes recomendaciones para permitir una interpretación más precisa de las tendencias recientes del SCA durante la implementación de ensayos de cTn y el uso de la definición de IM consensuada por la *European Society of Cardiology* (ESC) y el *American College of Cardiology* (ACC) (13) (14) atribuido a la cTn: (a) el uso simultáneo de biomarcadores tradicionales con cTn para determinar el rendimiento de los biomarcadores nuevos; y (b) el uso de los factores de ajuste en bases de datos y estudios retrospectivos buscando determinar la incidencia y las tendencias del IM antes y después de los estudios derivados de la cTn.

#### D. Determinación de las características del punto de corte para la decisión clínica en los biomarcadores de SCA

Cada laboratorio debe determinar el percentil 99 de un límite de decisión de referencia (punto de corte de decisión médica) para los ensayos de cTn, mediante estudios internos que utilicen el ensayo específico usado en la práctica clínica o la validación de un intervalo de referencia basado en los hallazgos de la literatura (13) (16). Se definió la imprecisión deseable (expresada como %CV) de cada ensayo de cTn (y ensayo de CK-MB masa) como CV <10% en el percentil 99 del límite de referencia (13) (16). Desafortunadamente, la mayoría de los laboratorios no tiene los recursos necesarios para realizar estudios importantes del percentil 99 ni la capacidad de realizar los protocolos del CLSI para establecer los criterios de imprecisión total para el ensayo de cTn que planean usar en la práctica (17). Por lo tanto, los laboratorios clínicos deben confiar en la literatura publicada revisada por pares para el establecimiento de límites de referencia locales y características de imprecisión. Se debe tener cuidado al comparar los hallazgos registrados en los insertos de los equipos diagnósticos, autorizados por la FDA, con los hallazgos informados en las publicaciones científicas, debido a la diferencia en el tamaño total de la muestra, las distribuciones por sexo y etnicidad, los rangos etarios y los métodos estadísticos utilizados para calcular el percentil 99 en cuestión.

A la fecha, muy pocas compañías de diagnóstico *in vitro* han publicado el percentil 99 de los límites en los insertos de los equipos. No hay una guía establecida por la FDA u otro organismo de regulación que exija una evaluación consistente del percentil 99 del límite de referencia para las cTn. El estudio de valores de referencia más grande y más diverso registrado a la fecha muestra el percentil 99 de los límites de referencia en plasma (heparina) en ensayos de 8 cTn (7 cTnI y 1 cTnT) y 7 ensayos de CK-MB masa (18). Este estudio se realizó en 696 adultos sanos (edades 18-84) estratificados por sexo y raza. Hubo una diferencia de 13 veces entre el límite medido del percentil 99 de cTnI más bajo y el más alto. La falta de estandarización de ensayos de cTn (no hay material de referencia primario que sea conmutable con todos los métodos comerciales, como se observó anteriormente) y las diferencias en el reconocimiento de epitopes-anticuerpos entre ensayos (diferentes ensayos utilizan distintos anticuerpos, como se observó anteriormente) dan como resultado concentraciones substancialmente discrepantes. Lo que suele reconocerse, sin embargo, es que mientras se comprendan las características de un ensayo individual y no se intente comparar las concentraciones absolutas entre los diferentes ensayos, la interpretación clínica debería ser aceptable en todos los ensayos.

Para la CK-MB (como se reconoció durante años para la CK total), todos los ensayos demuestran un límite de percentil 99, 2 a 3 veces más alto en hombres que en mujeres (18). Además, la CK-MB puede demostrar concentraciones hasta 2 ó 3 veces más altas para los afroamericanos que para los caucásicos, atribuidas a las diferencias fisiológicas de masa muscular entre las razas. Estos datos condujeron a la recomendación clase I de que los laboratorios clínicos deben establecer diferentes límites de referencia para CK-MB en base al sexo. Los laboratorios deberían considerar hacerlo por grupos étnicos.

Para la cTn, el consenso de los expertos surgió en apoyo de que el punto de corte de referencia sea el percentil 99, independientemente de si la imprecisión total del ensayo <10%. Esto ha sido apoyado por un estudio reciente que demostró que la clasificación errónea de pacientes que son excluidos utilizando ensayos de cTn con imprecisión variable (10%-25%) en el percentil 99 no conduce a una clasificación errónea significativa de los pacientes sobre órdenes de cTn seriales (19). Además, mientras que la literatura ha sido enriquecida con estudios que abordan de manera adecuada la imprecisión total de ensayos de cTn, con respecto a cuál será la menor concentración para alcanzar un CV 10%, los insertos de los fabricantes generalmente publican datos de imprecisión principalmente basados en la precisión intra-ensayo o entre días. Una vez más, no hay especificaciones consistentes que regulen los datos de precisión que deban ser

informados en los insertos de los fabricantes. Para abordar mejor la práctica diaria del laboratorio clínico, los hallazgos tempranos de un estudio del C-SMCD de la IFCC demostraron que la imprecisión total de 13 ensayos comerciales [en base a un protocolo CLSI de 20 días (20)] no pudo alcanzar experimentalmente un CV 10% en el percentil 99 de su límite. Sin embargo, los ensayos mejorados de segunda generación han demostrado recientemente un CV de 10% en el percentil 99 (21). El objetivo final será que los ensayos de cTn alcancen un CV de 10% en el percentil 99 del límite de referencia para reducir los resultados analíticos, potenciales falsos-positivos, atribuidos a la imprecisión en el rango de concentración bajo.

En los ensayos clínicos, para evitar la confusión de que varios centros utilicen ensayos múltiples, se recomiendan varios abordajes para las pruebas de cTn (15) (16). Primero, analizar todas las muestras de los centros de estudios clínicos en un laboratorio de referencia con un ensayo preciso y bien definido. Segundo, proveer a todos estos centros con los mismos ensayos bien definidos y autorizados por la FDA. Tercero, definir uniformemente los ensayos de cada centro utilizando la concentración del percentil 99 (dependiente del ensayo), reduciendo así la confiabilidad de los criterios de laboratorios locales para los puntos de cortes de decisión de cTn. Cuarto, utilizar un múltiplo del percentil 99 (multiplicado por 2 a 3 veces). Quinto, si las pruebas deciden utilizar valores de corte definidos en estudios anteriores, debe ser informado el grado de imprecisión en estas concentraciones.

#### E. Recomendaciones de la *European Society of Cardiology (ESC)* y del *American College of Cardiology (ACC)*

Un documento consensuado por la ESC y el ACC junto con las guías de la AHA y el ACC para diferenciar el IAM y la angina inestable codificó el papel de la cTn recomendando que el diagnóstico del IAM debe basarse en aumentos de la cTnI o T (preferentemente) o de la CK-MB masa por encima del percentil 99 del punto de corte en la situación clínica adecuada (14) (22). Las guías reconocieron la realidad de que ni la presentación clínica ni el electrocardiograma presentaban una sensibilidad y especificidad clínica adecuadas. Las guías no sugieren que todos los aumentos de estos biomarcadores deban conducir a un diagnóstico de IM o a un perfil de alto riesgo, solamente aquellos asociados con los hallazgos clínicos, patológicos, del electrocardiograma o del diagnóstico por imágenes. Cuando los aumentos de cTn no se deben a una isquemia aguda, el médico se ve obligado a buscar otra etiología para la elevación (6) (23). Pronto se publica-

rán las guías actualizadas que abordan la definición universal revisada de IM co-auspiciadas por la *Joint ESC-ACC-AHA-World Heart Federation (WHF) Task Force for the Redefinition of MI* [Comisión Conjunta para la Redefinición del IM de la SEC-ACC-AHA-Federación Mundial del Corazón (WHF)]. Este documento avalará y coincidirá con las recomendaciones propuestas en el documento conjunto actual de la NACB y la IFCC.

Los autores y los miembros del comité de la NACB y el C-SMCD de la IFCC declaran que han recibido financiamiento para proyectos de investigación, honorarios, gastos en reuniones auspiciadas o tarifas de consultoría de al menos un fabricante de ensayos de cTn.

Presentación de información financiera: El Comité de Guías para la Práctica en el Laboratorio Clínico de la National Academy of Clinical Biochemistry para la Utilización de Biomarcadores en Síndromes Coronarios Agudos e Insuficiencia Cardíaca informa todas las relaciones publicadas dentro de los 2 años anteriores a esta publicación que puedan ser relevantes para este documento de guías. Se puede consultar el documento de aquellas relaciones en el Suplemento de Datos online en <http://www.clinchem.org/content/vol53/issue4>.

### III. Referencias

1. Wu AHB, Apple FS, Gibler Wb, Jesse RL, Warshaw MM, Valdes R Jr. National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice: recommendations for use of cardiac markers in coronary artery diseases. *Clin Chem* 1999; 45: 1104-21.
2. Panteghini M, Gerhardt W, Apple FS, Dati F, Ravkilde J, Wi AH. Quality specifications for cardiac troponin assays. *Clin Chem Lab Med* 2001; 39: 174-8.
3. National Institute of Standards and Technology. Certificate of analysis. Standard reference material 2921: human cardiac troponin complex. Gaithersburg, MD; NIST, 2004.
4. Christenson RH, Duh SH, Apple FS, Bodor GS, Bunk DM, Dalluge J, et al. Standardization of cardiac troponin I assays: round robin performance of ten candidate reference materials. *Clin Chem* 2001; 47: 431-7.
5. Christenson RH, Duh SH, Apple FS, Bodor GS, Bunk DM, Panteghini M, et al. Toward standardization of cardiac troponin I measurements. Part II: Assessing commutability of candidate reference materials and harmonization of cardiac troponin I assays. *Clin Chem* 2006; 52: 1685-92.
6. Jaffe AS, Babuin L, Apple FS. Biomarkers in acute coronary disease: the present and the future. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1-11.
7. Panteghini M. Standardization of cardiac troponin I measurements: The way forward? *Clin Chem* 2005; 51: 1594-7.

8. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protocols for determination of limits of detection and limits of quantitation; Approved guideline. CLSI document EP17-A. 2004.
9. Clinical and Laboratory Standards Institute. Evaluation of precision performance of quantitative measurement methods; approved guideline, 2<sup>nd</sup> ed. CLSI document EP5-A2. 2004.
10. Novis DA, Jones BA, Dale JC, Walsh MK. Biochemical markers of myocardial injury test turnaround time: a College of American Pathologists Q-probe Study. *Arch Path Lab Med* 2004; 128: 158-64.
11. Apple FS, Chung AY, Kogut ME, Bubany S, Murakami MM. Decreased patient charges following implementation of point-of-care cardiac troponin monitoring in acute coronary syndrome patients in a community hospital cardiology unit. *Clin Chim Acta* 2006; 370: 191-5.
12. Luepker RV, Apple FS, Christenson RH, Crow RS, Fortmann Sp, Goff D, *et al.* Case definitions for acute coronary heart disease in epidemiology and clinical research studies. *Circulation* 2003; 108: 2543-9.
13. Jaffe AS, Ravkilde J, Roberts R, Naslund U, Apple FS, Galvani M, Katus H. It's time for a change to a troponin standard. *Circulation* 2000; 102: 1216-20.
14. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined: a consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardio* 2000; 36: 959-69.
15. Newby LK, Alpert JS, Ohman EM, Thygesen K, Califf RM. Changing the diagnosis of acute myocardial infarction: implications for practice and clinical investigations. *Am Heart J* 2002; 144: 957-80.
16. Apple FS, Wu AHB, Jaffe AS. European Society of Cardiology and American College of Cardiology guidelines for redefinition of myocardial infarction: how to use existing assays clinically and for clinical trials. *Am Heart J* 2002; 144: 981-6.
17. Clinical and Laboratory Standards Institute. How to define and determine reference interval sin the clinical laboratory; approved guideline, 2<sup>nd</sup> ed. CLSI document C28-A2. 2000.
18. Apple FS, Quist HE, Doyle PJ, Otto AP, Murakami MM. Plasta 99<sup>th</sup> percentile reference limits for cardiac troponin and creatine kinase MB mass for use with European Society of Cardiology/American College of Cardiology consensus recommendations. *Clin Chem* 2003; 49: 1331-6.
19. Apple FS, Parvin CA, Buechler KF, Christenson RH, Wu AHB, Jaffe AS. Validation of the 99<sup>th</sup> percentile cutoff independent of assay imprecision (%CV) for cardiac troponin monitoring for ruling out myocardial infarction. *Clin Chem* 2005; 51: 2198-200.
20. Panteghini M, Pagani F, Yeo KT, Apple FS, Christenson RH, Dati F, *et al.* Evaluation of the imprecision at low range concentrations of the assays for cardiac troponin determination. *Clin Chem* 2004; 50: 327-32.
21. Christenson RH, Cervelli DR, Bauer RS, Gordon M. Stratus CS cardiac troponin I method: performance characteristics including imprecision at low concentrations. *Clin Blochem* 2004; 37: 679-83.
22. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman, JS, *et al.* American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction – 2002: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Commitee on the Management of Patients With Unstable Angina). *Circulation* 2002; 106: 1893-2000.
23. Jaffe AS. Elevations in cardiac troponin measurements: false false-positive. *Cardiovasc Tox* 2001; 1: 87-92.

## Capítulo III

### Utilización clínica de los biomarcadores en la falla cardíaca

I.	GENERALIDADES DE LA FALLA CARDÍACA
A.	Contexto de las pruebas de marcadores bioquímicos en la falla cardíaca
B.	Antecedentes y definición de los términos.
C.	Metabolismo y medición del péptido natriurético tipo B (BNP) y del fragmento N terminal del propéptido natriurético cerebral (NT-proBNP)
II.	USO DE MARCADORES BIOQUÍMICOS EN LA EVALUACIÓN INICIAL DE LA FALLA CARDÍACA
A.	Diagnóstico de falla cardíaca.
1.	BNP y NT-proBNP para el diagnóstico de falla cardíaca aguda descompensada.
2.	BNP o NT-proBNP para la confirmación del diagnóstico de falla cardíaca.
B.	Estratificación del riesgo de falla cardíaca.
1.	Estratificación del riesgo de los pacientes con y sin falla cardíaca por medio del BNP o NT-proBNP.
2.	Estratificación del riesgo de los pacientes con falla cardíaca por medio de la troponina cardíaca.
III.	USO DE MARCADORES BIOQUÍMICOS EN EL SCREENING DE DISFUNCIÓN CARDÍACA
A.	BNP o NT-proBNP para el <i>screening</i> de falla y disfunción cardíacas.
B.	Abordajes del <i>screening</i> para la disfunción cardíaca.
IV.	USO DE MARCADORES BIOQUÍMICOS EN LAS GUÍAS DE MANEJO DE LA FALLA CARDÍACA.
A.	Terapia de monitoreo por medio de las Guías de BNP o NT-proBNP.
V.	REFERENCIAS.

#### I. Generalidades de la falla cardíaca

##### A. Contexto de las pruebas de marcadores bioquímicos en la falla cardíaca

Las pruebas de marcadores bioquímicos han revolucionado el abordaje para el diagnóstico y el manejo de la falla cardíaca durante la última década. Quienes se dedican a estudiar la falla cardíaca tienen la clara certeza de que los avances significativos en la com-

prensión de los biomarcadores cardíacos disponibles en la actualidad y de los que surjan en el futuro, van a mejorar la caracterización de los estados de la enfermedad por falla cardíaca, así como promover terapias individualizadas en esos casos.

Sin embargo, como en la mayoría de las nuevas pruebas diagnósticas, los hallazgos prometedores que surgen de estas pruebas se enfrentan a desafíos al ser aplicados en el entorno clínico.

El material que se discute en este documento de guías aborda el uso clínico de las pruebas de BNP/NT-proBNP y troponina cardíaca en el contexto del diagnóstico de falla cardíaca, estratificación y manejo del riesgo, incluidas las guías terapéuticas en pacientes adultos (> 18 años). Junto con el documento asociado titulado “*National Academy of Clinical Biochemistry and IFCC Committee for Standardization of Markers of Cardiac Damage Laboratory Medicine Practice Guidelines: Analytical Issues for Biomarkers of Heart Failure*”, estas recomendaciones tienen como objetivo que tanto los médicos en su práctica clínica como los profesionales del laboratorio realicen una correcta utilización de estas pruebas. El comité siente que la divulgación de estas guías en el área de la clínica médica y del laboratorio va a mejorar la comunicación, la atención y los resultados de los pacientes que presenten falla cardíaca. A pesar de que es complicado proporcionar las herramientas específicas para su implementación, las guías están diseñadas de manera directa y sucinta para que ésta se vea facilitada. El comité siente que la educación y la divulgación son las barreras más importantes que provocan un sobre- o sub- uso de las mediciones de péptidos natriuréticos. Por este motivo, existen planes de realizar una amplia divulgación de las recomendaciones que se encuentran presentes aquí; el comité cree que esa divulgación ayudará a educar a los usuarios acerca de las ventajas y advertencias acerca de la medición de BNP y NT-proBNP. Con relación a los costos, por ejemplo, el costo directo por prueba de BNP o NT-proBNP es de aproximadamente USD 50 (moneda corriente de los Estados Unidos de 2007).

A pesar de que es en parte controvertido, existe evidencia de que el uso de las pruebas de péptidos natriuréticos dentro del contexto de la falla cardíaca disminuye los costos sin que aumenten los riesgos para el paciente (1) (2). EL comité consideró los costos al formular las recomendaciones; sin embargo, éstos fueron modestos si se los compara con el costo total de la atención de los pacientes con falla cardíaca, visión que se puede probar (1) (2).

Es muy importante poner énfasis en que la validez de los resultados de las pruebas debe complementarse con los hallazgos clínicos para definir el proceso de una enfermedad. Por lo tanto, las pruebas de marcadores bioquímicos (como la medición de BNP y NT-proBNP) no son aisladas y deben usarse e interpretarse en un con-

texto clínico más amplio, en el que los factores confusos deben tomarse en cuenta. Si se las utiliza de manera apropiada en este contexto, los beneficios de las pruebas superan en gran medida los efectos secundarios y los riesgos de tener conocimiento de los niveles de BNP y NT-proBNP. El uso de las pruebas de troponina cardíaca en cuanto a la población con falla cardíaca también se va a discutir en primer lugar en cuanto al papel que tiene en la estratificación del riesgo.

## B. Antecedentes y definición de los términos

La falla cardíaca es un síndrome clínico que puede originarse en cualquier alteración cardíaca, estructural o funcional, que detenga la capacidad de los ventrículos de llenarse con sangre o de expulsarla (3). Es un problema creciente y costoso, que afecta al 2-3% del total de la población de los Estados Unidos. Además, se estima que sólo un 50% de los pacientes sobrevive hasta 4 años (4). La creciente prevalencia de la falla cardíaca se debe al envejecimiento de la población, así como al marcado incremento de la sobrevivencia de los pacientes que sufrieron un infarto de miocardio.

Las estimaciones conservadoras sugieren que más del 50% de los casos tiene un origen isquémico, mientras que en hasta un 75% de los casos la hipertensión es el factor más importante. El costo de la falla cardíaca está estimado en 100.000 millones de dólares por año en Europa y en los Estados Unidos, 70% del cual se origina por las internaciones (3-5).

El diagnóstico de la falla cardíaca es un diagnóstico al lado del paciente, que se basa en señales y síntomas clínicos y *no sólo* en resultados de pruebas de laboratorio. Sin embargo, una importante cantidad de los pacientes derivados al cardiólogo luego de la consulta con el clínico recibió un diagnóstico erróneo originariamente de alguna afección distinta a la falla cardíaca. Por consiguiente, la realización de pruebas de biomarcadores clínicos en el marco de la falla cardíaca apunta a tres importantes fines: 1) identificar las posibles –y potencialmente reversibles– causas subyacentes de la falla cardíaca; 2) confirmar la presencia o ausencia del síndrome de falla cardíaca; y 3) estimar la severidad de la falla cardíaca y el riesgo de progresión de la enfermedad.

Durante la última década, los péptidos natriuréticos, en particular el BNP y su co-metabolito amino-terminal, el NT-proBNP, han sido presentados como de particular utilidad para la confirmación o refutación del diagnóstico de la falla cardíaca así como para la estratificación de los perfiles de riesgo a largo plazo. En la literatura han surgido varios biomarcadores cardíacos nuevos, metabólicos e inflamatorios acerca de la falla cardíaca, como es el caso del péptido natriurético

tipo C (6), la endotelina-1 (7), la troponina cardíaca (8), la proteína C reactiva de alta sensibilidad (hs-PCR) (9) (10), la apelina (11) (12), la miotrofina (13), la urotensina-II (14-16), la adrenomedulina (17) (18) y la proadrenomedulina de la región media (19), la cardiotrofina-1 (20) (21), la urocortina (22), el receptor de ST2 soluble (23), la mieloperoxidasa (MPO) (24), la copeptina (19) (25), el factor de diferenciación de crecimiento 15 (GDF-15) (26), las quinasas del receptor ligadas a la proteína G del linfocito (GRK-2) (27), la galectina 3 (28), el péptido natriurético pro tipo A de la región media y otras formas circulantes (19) (29), y muchos otros. Sin embargo, su papel clínico todavía tiene que ser determinado y validado (Tabla I). Por lo tanto, vamos a centrar nuestra discusión en la utilidad de la realización de pruebas de BNP y su metabolito asociado NT-proBNP asociado en la falla cardíaca, con alguna mención a otros biomarcadores cardíacos en contextos específicos.

## C. Metabolismo y medición de BNP y NT-proBNP

Debido a que un gran cuerpo del conocimiento en la realización de pruebas de marcadores bioquímicos específicos para pacientes con falla cardíaca involucrará al BNP y NT-proBNP, vamos a discutir específicamente el metabolismo y medición de estos marcadores. El BNP y el NT-proBNP pertenecen a una familia de hormonas conocidas como péptidos natriuréticos. A pesar de que el BNP se co-expresa en las vesículas secretoras con un péptido natriurético del tipo A y los estímulos para la expresión son complejos, la expresión de BNP aumenta primariamente por el incremento en la tensión de las paredes en respuesta a una sobrecarga de presión (y volumen) de los atrios y de los ventrículos. Por consiguiente, niveles elevados de BNP y NT-proBNP en sangre ocurren en el contexto de presiones de llenado elevadas en pacientes con disfunción cardíaca, y pueden proporcionar información diagnóstica y pronóstica relativamente confiable (30).

Queda claro, a partir de la literatura existente, que los niveles de péptido natriurético en sangre disminuyen luego de seguir tratamientos largos con los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE) (31) (32), los bloqueadores del receptor de la angiotensina II (33) y la espironolactona (34) (35). Es muy probable que este hallazgo se deba a una reducción en las presiones del relleno y/o a una inversión en el sentido del proceso de remodelación patológica que tiene lugar luego del bloqueo neurohormonal. Sin embargo, las respuestas en los niveles de péptidos natriuréticos a los bloqueadores beta-adrenérgicos han sido dispares –mientras que la mayoría de la literatura apunta a una reducción en los niveles de los



péptidos natriuréticos en sangre con tratamientos a largo plazo con bloqueadores beta-adrenérgicos, se han observado elevaciones transitorias en los niveles de los péptidos natriuréticos en sangre al iniciar tratamiento con ellos (36).

Han surgido varios ensayos comerciales de laboratorio así como pruebas *point-of-care* y están disponibles para la realización de pruebas de BNP en el entorno clínico como ayuda para el diagnóstico de la falla cardíaca y para proporcionar información pronóstica (Tabla 3-1). Por ejemplo, un BNP <100 pg/mL o un NT-proBNP <300 pg/mL tienen altos valores predictivos negativos al descartar el diagnóstico de falla cardíaca entre pacientes que presentan disnea (37) (38).

Como se explicó anteriormente, en este documento, el término "péptido natriurético" se referirá, en futuras discusiones, tanto a BNP como a NT-proBNP, a menos que se especifique lo contrario.

Existen varias consideraciones prácticas relativas al uso de las pruebas de péptidos natriuréticos en los entornos clínicos. En primer lugar, los rangos de referencia para los ensayos de péptidos natriuréticos varían en relación al método de ensayo empleado y a la naturaleza de la población control. Las unidades expresadas en la literatura acerca de los péptidos natriuréticos incluyen mol/L y pg/mL, y el ensayo tan comúnmente utilizado (Shionogi) a menudo informa valores que se encuentran entre un 15-20% por debajo del valor de los ensayos comerciales (Biosite y Abbot) (39).

Las diferencias en los resultados entre estos ensayos han sido atribuidas a los distintos epitopes que identifican los anticuerpos que se utilizan en cada uno de los inmunoensayos (40). Estas variaciones han hecho que la comparación directa entre estudios resulte difícil, y deba realizarse una consideración cuidadosa del tipo o los tipos de ensayo que se usan al interpretar los valores que se informan en la literatura (Ver *Guías de la National Academy of Clinical Biochemistry y del Comité de Estandarización de Marcadores de Daño Cardíaco de la IFCC para las Prácticas en el Laboratorio Clínico: Aspectos analíticos de los marcadores bioquímicos de la falla cardíaca*).

En segundo lugar, una amplia variedad de factores clínicos han demostrado que influyen en los niveles de péptidos natriuréticos, entre los que se encuentran la edad y el sexo (39) (41-43), la función renal (43-48), la predisposición del cuerpo (49-51), la función tiroidea (52) (53) y la anemia (54). La obesidad, en particular, ha estado asociada con niveles de BNP y NT-proBNP en sangre más bajos en todo el espectro de la falla cardíaca, y debe interpretarse con precaución, especialmente al descartar las causas cardíacas de la disnea. Las afecciones cardíacas pre-existentes como una historia previa de falla cardíaca (55), anomalías rítmicas (42) (56-58), y una etiología subyacente de falla cardíaca (59) también pueden influir en un diagnóstico preciso. La influencia relativa de estos factores en

relación al grado de disfunción cardíaca continúa siendo un tema ampliamente debatido y puede diferir en distintos entornos clínicos (en términos generales, los efectos confusos son menos aparentes en el entorno de una exacerbación aguda de falla cardíaca). Además, la disfunción diastólica, la regurgitación mitral, la disfunción ventricular derecha, una cirugía cardíaca reciente y otras anomalías cardíacas ventriculares o funcionales pueden influir de manera significativa sobre los niveles de péptidos natriuréticos en sangre (60-63).

En tercer lugar, a pesar de que distintos estudios han demostrado correlaciones estadísticas excelentes entre los ensayos de BNP y NT-proBNP (64) (65), hubo diferencias muy claras, en particular con respecto a sus medias vidas, a la variabilidad intra e inter individual (66) (67), y a las diferencias en su producción y en el *clearance* renal. Sin embargo, sus capacidades diagnósticas y pronósticas generales pasaron a ser comparables en el entorno clínico. También existen diferencias en la estabilidad del péptido. En la actualidad, no existe "conversión" directa entre los dos tipos de ensayo, mucho menos entre los distintos ensayos del mismo péptido.

Cuando se los aplica en conjunción con la historia clínica, el examen físico y otras herramientas que los médicos tienen a su disposición, los biomarcadores cardíacos sirven para lograr objetivos clínicos tal como se presenta a continuación.

Tabla III-1. Marcadores bioquímicos seleccionados actualmente disponibles o en estudio para el diagnóstico clínico, el manejo y la estratificación del riesgo de falla cardíaca.

<i>Marcadores de laboratorio estándares.</i>
Sodio
Urea en suero
Creatinina en suero
Hemoglobina
Recuento de leucocitos
Recuento total de linfocitos
Albúmina en suero
Bilirrubina total
Ácido úrico
Amplitud de distribución de glóbulos rojos
<i>Neurohormonas</i>
Catecolaminas (norepinefrina, epinefrina)
Renina, actividad ACE, angiotensina II, y aldosterona
Péptidos Natriuréticos (ANP, BNP, tipo C, proANP N-terminal, proBNP N-terminal, pro-ANP de la región media)
Endotelina-1
Vasopresina / copeptina
Cardiotrofina-1
Vasodilatadores nuevos (adrenomedulina y proadrenomedulina de la región media, urotensina-II, urocortina)

Tabla III-1. Continuación

<i>Biomarcadores inflamatorios</i>
Proteína C reactiva de alta sensibilidad
Mieloperoxidasa
Galectina-3
Proteína ligante de ácidos grasos
Receptor soluble ST2
Factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) y receptores
Interleukina-6 (IL-6)
Factor de diferenciación del crecimiento 15 (GDF-15)
Osteopontina
<i>Biomarcadores metabólicos</i>
Leptina
Adiponectina
Grelina
Apelina
Factor 1 de crecimiento tipo insulina (IGF-1)
<i>Otros biomarcadores misceláneos</i>
Quinasa 2 del receptor acoplada a la proteína G (GRK-2)
Troponina cardíaca I o Troponina T
Miotropina

## II. Uso de marcadores bioquímicos en la evaluación inicial de falla cardíaca

### A. Diagnóstico de falla cardíaca

#### Recomendaciones para el uso de marcadores bioquímicos para el diagnóstico de falla cardíaca

##### Clase I

1. La prueba de BNP o NT-proBNP se puede usar en el entorno agudo para descartar o confirmar el diagnóstico de falla cardíaca entre los pacientes que presentan signos y síntomas ambiguos. (Nivel de Evidencia: A).

##### Clase IIa

1. La prueba de BNP y NT-proBNP puede ser de utilidad para excluir el diagnóstico de falla cardíaca entre los pacientes con signos y síntomas sospechosos de falla cardíaca en el entorno no agudo. (Nivel de Evidencia: C).

##### Clase III

1. No se recomienda la realización de pruebas de rutina de BNP o NT-proBNP para diagnóstico en los pacientes con un cuadro clínico obvio de falla cardíaca. (Nivel de Evidencia: C)
2. Al diagnosticar a los pacientes con falla cardíaca, no deben usarse las pruebas en sangre de BNP o NT-proBNP para reemplazar la evaluación o el control del grado de anomalías estructurales o funcionales del ventrículo izquierdo (por ejemplo, ecocardiografía, evaluación hemodinámica invasiva). (Nivel de Evidencia: C).

#### 1. BNP Y NT-PROBNP PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA FALLA CARDÍACA DESCOMPENSADA AGUDA

La mayoría de los estudios tempranos de péptidos natriuréticos han estado enfocados al papel diagnóstico de las pruebas de BNP o NT-proBNP entre los pacientes que presentan signos y síntomas de falla cardíaca. Varios estudios clínicos prospectivos de distintos centros han establecido la utilidad de la prueba en sangre de BNP o NT-proBNP en la evaluación inicial de los pacientes con falla cardíaca en el entorno agudo. En el estudio de centros múltiples *Breathing-Not- Properly Study*, el uso de un nivel de BNP de 100 pg/mL como punto de corte diagnóstico proporcionó una sensibilidad del 90%, una especificidad del 76% y una precisión diagnóstica del 81% para determinar la etiología de falla cardíaca de la disnea aguda, que fue superior a la evaluación clínica sola en una serie de 1.586 pacientes que concurren a la guardia con disnea aguda (68) (Figura 3-1A). En una prueba controlada aleatoria reciente que comparaba una estrategia diagnóstica en la que se incluían pruebas de BNP en sangre, con la evaluación clínica sola, la prueba de BNP en sangre en la sala de guardia mejoraba la evaluación y el tratamiento de los pacientes con disnea aguda, con lo que el alta médica se daba antes y se reducía el costo total del tratamiento (1). Los médicos informaron hallazgos similares en el entorno de la atención primaria, en los cuales la prueba de NT-proBNP mejoró la precisión del diagnóstico (69). El papel equivalente que tiene el NT-proBNP se confirmó con la prueba PRIDE (*ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department*), en la que se le realizó una prueba de NT-proBNP a 600 pacientes que ingresaron para atenderse en la sala de guardia con disnea aguda. Los NT-proBNP con puntos de corte >450 pg/mL (edades <50 años) y >900 pg/mL (edades  $\geq$ 50 años) fueron ampliamente sensibles y específicos para el diagnóstico de falla cardíaca aguda, mientras que <300 pg/mL fue óptimo para descartar falla cardíaca aguda (valor predictivo negativo de 99%, Figura 3-1B) (70). Es lógico comparar los niveles de péptidos natriuréticos de manera longitudinal en pacientes previamente estables con falla cardíaca pre-existente, a pesar de que no se ha establecido la precisa dimensión del incremento que podría considerarse clínicamente significativo. En la actualidad, no existen guías nacionales para el diagnóstico y manejo de los síndromes de falla cardíaca aguda en los Estados Unidos.

Ha surgido algo de escepticismo con respecto a las indicaciones clínicas para el uso de *rutina* de la prueba de péptidos natriuréticos en sangre, en la evaluación inicial de los pacientes que presentan signos y síntomas de falla cardíaca, particularmente en el contexto no-agudo (71). Además, una medición de un solo punto del péptido natriurético en sangre con niveles entre 80 y 300 pg/mL utilizando el ensayo Biosite

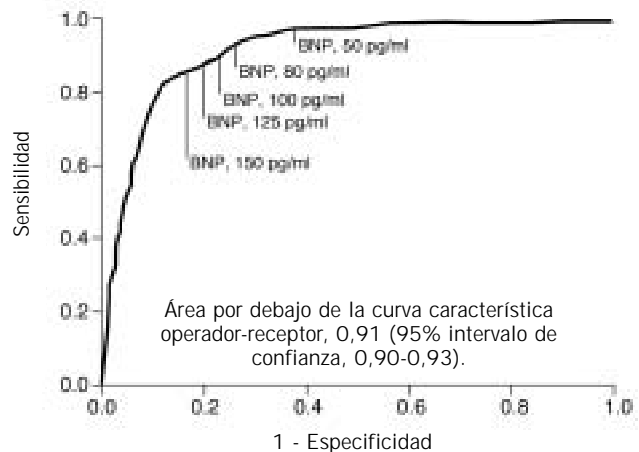
se ha informado como menos confiable en el contexto de la falla cardíaca aguda con edema pulmonar relámpago debido a que el nivel de BNP o NT-proBNP probablemente no haya tenido suficiente tiempo para elevarse (72). Estas “zonas grises” de los péptidos natriuréticos en el diagnóstico de la falla cardíaca pueden también verse influidas por la presencia de una historia subyacente de falla cardíaca, donde el nivel “seco” de péptido natriurético puede descender dentro de este rango (55) (73) (74). Los “puntos de corte” específicos presentan desafíos en ciertas poblaciones como la de los mayores de edad (75). Además, los valores absolutos y los cambios en los niveles de péptidos natriuréticos pueden correlacionarse con los parámetros clínicos o ecocardiográficos, pero tales correlaciones pueden variar de manera considerable. Se han presentado informes que ilustran la falta de relación estrecha entre los niveles de péptidos natriuréticos en sangre y la evaluación del volumen de sangre (76), la fracción de eyección ventricular izquierda (60), y los parámetros hemodinámicos (77) (79). Por consiguiente, en este momento, la prueba de péptidos natriuréticos todavía debería considerarse sólo parte de la evaluación diagnóstica en la falla cardíaca, y no la definición diagnóstica.

2. BNP O NT-PROBNP PARA LA CONFIRMACIÓN DEL DIAGNÓSTICO DE FALLA CARDÍACA

Existe consenso entre las últimas guías de la *American College of Cardiology (ACC)* / *American Heart Association (AHA)*, la *Heart Failure Society of America (HFSA)*, entre otras, en relación al manejo de la falla cardíaca crónica, que recomiendan que las pruebas de péptidos se realicen para confirmar el diagnóstico de la falla cardíaca entre aquellos pacientes con diagnóstico sospechoso de falla cardíaca, pero solamente en aquellos que presentan signos y síntomas que son ambiguos o que ocurren en el contexto de estados confusos de la enfermedad (como las enfermedades pulmonares obstructivas crónicas) (80). Tales niveles pueden ser valiosos para mejorar la precisión diagnóstica en la detección de la falla cardíaca. Además, se encontró que la prueba de péptidos natriuréticos es útil para diferenciar los distintos mecanismos de disfunción cardíaca (miocardiopatía restrictiva *versus* miocardiopatía constrictiva (81)), y para identificar el compromiso cardíaco en las enfermedades sistémicas (82) (83).

No se ha llevado a cabo ninguna evaluación cuidadosa de la utilidad de la prueba de péptidos natriuréticos en el contexto de los cuidados ambulatorios no agudos. Se deduce que la utilidad clínica de la prueba de péptidos natriuréticos para confirmar el diagnóstico de falla cardíaca en los pacientes sintomáticos en el ámbito de los cuidados ambulatorios deberá ser comparable con el entorno agudo de donde derivan la mayor parte de los datos existentes relativos a la prueba de

péptidos natriuréticos. Vale la pena resaltar que entre los pacientes mínima o crónicamente sintomáticos en el entorno de los cuidados ambulatorios no agudos, los niveles de péptidos natriuréticos pueden variar, y los rangos diagnósticos pueden ser diferentes de los del entorno agudo (ver Sección III acerca del *Screening*). Por ende, los valores del punto de corte que se utilizan en el entorno agudo es probable que no se traduzcan de manera confiable al contexto del cuidado ambulatorio, entre los pacientes con falla cardíaca crónica estable. También se han producido informes referidos a que, en el ámbito de los cuidados ambulatorios, los pacientes con falla cardíaca crónica estable pero sintomática pueden tener niveles de péptidos natriuréticos que son relativamente inferiores a los que normalmente se considerarían como “diagnósticos” de falla cardíaca (por ejemplo, BNP Biosite <100 pg/mL) (59). Esto se encuentra en oposición directa con más del 90% de los pacientes que presentan niveles de BNP en sangre > 100 pg/mL en el entorno de los cuidados agudos (84). Sin embargo, este punto de corte es todavía útil probablemente para excluir un diagnóstico de falla cardíaca cuando se lo verifica por intermedio de una historia cuidadosa y un examen físico.



BNP pg/ml	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo	Precisión
50	97%	62%	71%	96%	79%
80	93%	74%	77%	92%	83%
100	90%	75%	79%	89%	83%
125	87%	79%	80%	87%	89%
150	85%	83%	83%	86%	84%

Figura 3-1A. Curva Característica Operador-Receptor (ROC) para la prueba del péptido natriurético tipo B en el diagnóstico de la falla cardíaca con disnea aguda (68). Con permiso de Maisel A, et al. “Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure.” *N Engl J Med* 2002; 347(3): 161-7; Copyright © 2002 Massachusetts Medical Society. Todos los derechos reservados.

## B. Estratificación del riesgo de falla cardíaca

Recomendaciones para el uso de marcadores bioquímicos para la estratificación del riesgo de falla cardíaca

### Clase IIa

1. La prueba en sangre de BNP o NT-proBNP puede ser de utilidad en la evaluación clínica en situaciones seleccionadas cuando se necesita estratificar un riesgo adicional. (Nivel de Evidencia: A).
2. Las concentraciones seriadas de BNP o NT-proBNP en sangre pueden utilizarse para rastrear los cambios en los perfiles de riesgo y en el estado clínico entre aquellos pacientes que presenten falla cardíaca en situaciones seleccionadas donde se necesite una estratificación del riesgo adicional. (Nivel de Evidencia: B).

### Clase IIb

1. La prueba de troponina cardíaca puede identificar a los pacientes con falla cardíaca que se encuentran en un mayor riesgo más allá del entorno de los síndromes coronarios agudos. (Nivel de Evidencia: B).

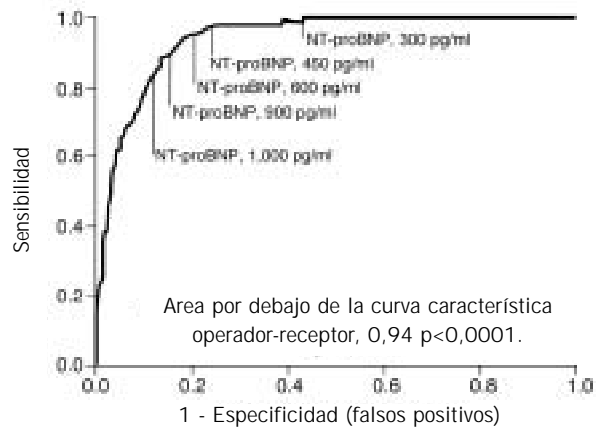
### Clase III

1. La realización de la prueba de rutina del biomarcador con el único propósito de estratificar el riesgo en pacientes con falla cardíaca, no está garantizada. (Nivel de Evidencia: B).

### 1. ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO EN PACIENTES CON Y SIN FALLA CARDÍACA UTILIZANDO BNP O NT-PROBNP

Existe una cantidad creciente de literatura segura que apoya la utilidad de la prueba de los péptidos natriuréticos para la estratificación del riesgo en pacientes con falla cardíaca, o inclusive en aquellos sin historia previa de falla cardíaca (85). Esto se aplica a una amplia variedad de entornos clínicos, entre los que se incluyen los síndromes coronarios agudos (86-89), la enfermedad de las arterias coronarias estables (90-92), la falla cardíaca descompensada (93) (94), la falla cardíaca crónica estable (95), e inclusive las alteraciones no cardíacas como el embolismo pulmonar (96) (97) o a la población en general sin historia previa de falla cardíaca (85) o a aquellos en riesgo de desarrollar falla cardíaca (98). Ha habido estudios también que defienden el papel de la prueba de los péptidos natriuréticos para la selección de pacientes para trasplante cardíaco (8) (99) (100), así como para la implantación de desfibriladores cardíacos (101) o para terapia de resincronización cardíaca (102-104). Además, se ha descubierto que los niveles de los péptidos natriuréticos son predictores independientes importantes de muerte súbita (105) y equivalente, en la estratificación del

riesgo, al *Heart Failure Survival Score* (106). Los péptidos natriuréticos también tienen un valor pronóstico adicional con indicadores pronósticos clínicos y de laboratorio (98) (107).



Punto de corte pg/ml	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo	Precisión
300	99%	68%	62%	99%	79%
450	98%	76%	68%	99%	83%
600	96%	81%	73%	97%	86%
900	90%	85%	86%	94%	87%
1.000	87%	86%	78%	91%	87%

Figura 3.1B. Curva característica operador-receptor (ROC) para la prueba del péptido natriurético aminoterminal tipo proB en el diagnóstico de falla cardíaca con disnea aguda (70). Reimpreso de Januzzi JL Jr et al. "The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study." *Am J Cardiol* 2006; 95(8): 948-954; Copyright © 2006, con permiso de Elsevier.

Es importante también resaltar que los cambios en los niveles sanguíneos de los péptidos natriuréticos han estado asociados con las diferencias en los resultados clínicos a largo plazo (ver Sección IV acerca de "Manejo Guiado"). Además, también vale la pena reconocer que los valores absolutos de los rangos en los diferentes estratos de riesgo informados en la literatura varían considerablemente, dependiendo de la población de pacientes. De hecho, inclusive cuando los niveles sanguíneos de los péptidos natriuréticos fueron intermedios, sus valores pronósticos a largo plazo siguieron siendo robustos (74) (108). Sin embargo, el valor pronóstico de las pruebas del péptido natriurético está todavía limitado por la falta de una utilidad clara en el manejo clínico de las guías. El desafío consiste en definir mejor las situaciones específicas en las cuales la estratificación del riesgo puede ser beneficiosa clínicamente, y el hecho de qué se considera "falso

positivo” o “falso negativo” puede revelar las manifestaciones fisiopatológicas subyacentes que todavía no son clínicamente aparentes (109).

El manejo actual de los pacientes con falla cardíaca depende de la evaluación clínica subjetiva hecha por los pacientes y por los médicos y en distintas mediciones de laboratorio no específicas de la disfunción de órganos y del estado de los fluidos. Los niveles del péptido natriurético disminuyen de manera rápida luego de la terapia con diuréticos en aquellos pacientes con falla cardíaca descompensada (131-133), a pesar de que estos cambios pueden variar en gran medida y pueden ser independientes de los cambios hemodinámicos (77). Además, los péptidos natriuréticos pueden correlacionarse con los síntomas en el entorno del paciente externo (134). La variabilidad intra-individuo de los niveles seriados de péptidos natriuréticos sigue siendo un tema ampliamente debatido (135-137). La literatura más reciente que surge de los cohortes de pacientes con falla cardíaca crónica (138) y con síndromes coronarios agudos (139) ha ilustrado en más detalle que la reducción en los niveles de los péptidos natriuréticos a través del tiempo puede estar directamente asociada con correspondientes reducciones de los episodios clínicos en el largo plazo. Por consiguiente, las concentraciones sanguíneas seriadas de BNP o NT-proBNP también podrían usarse para seguir los cambios en los perfiles de riesgo y en el estado clínico de los pacientes con falla cardíaca en situaciones particulares en las que se necesita una estratificación del riesgo adicional.

## 2. ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO EN PACIENTES CON FALLA CARDÍACA POR MEDIO DE LA TROPONINA

Los niveles de troponina cardíaca en suero constituyen una evidencia de la existencia de necrosis del miocardio, y se los ha utilizado en gran medida en el contexto de los síndromes coronarios agudos (SCA). En aquellos pacientes que presentan falla coronaria aguda, la realización de pruebas de troponina cardíaca se ha utilizado como parte de las prácticas de rutina dentro del contexto agudo para descartar la isquemia de miocardio como etiología primaria (ver las recomendaciones en el Capítulo I). Sin embargo, en el contexto de una falla cardíaca avanzada (8) (110) o en descompensaciones (111-113) algunos pacientes pueden presentar elevación transitoria o persistente de los niveles de troponina cardíaca I o de troponina T sin presencia de ninguna isquemia de miocardio obvia. Los niveles elevados de troponina han estado asociados con un mal pronóstico a largo plazo. Varias series clínicas han ilustrado en mayor detalle un fuerte efecto pronóstico adverso frente a una elevación sostenida de los niveles seriados de troponina en suero que

podría indicar daño de miocardio en curso (114) (115). Sin embargo, sigue todavía sin determinarse la utilidad de la evaluación de rutina de los niveles de troponina en los pacientes con falla cardíaca aguda o crónica, así como el enfoque diagnóstico y terapéutico de los niveles elevados de troponina en el entorno de no-SCA. Esto en parte se debe a la falta de conocimiento acerca de si los niveles de troponina cardíaca como marcadores de necrosis del miocito representan un marcador de riesgo o un factor de riesgo.

## III. Uso de marcadores bioquímicos en el *screening* de disfunción cardíaca

### A. BNP o NT-proBNP para el *screening* de falla y disfunción cardíaca

La utilidad diagnóstica de los niveles sanguíneos de péptidos natriuréticos en el contexto de la falla cardíaca aguda ha despertado el interés por evaluar a estos biomarcadores como herramientas para el *screening* de pacientes con una disfunción cardíaca subyacente pero sin signos o síntomas claros (la así llamada “disfunción ventricular izquierda asintomática”) (ALVD). De acuerdo a las más recientes guías de la ACC/AHA para el manejo de la falla cardíaca crónica, una gran mayoría de los pacientes que desarrollan falla cardíaca pueden padecer anomalías cardíacas estructurales precedentes (“falla cardíaca estadio B”) que pueden reconocerse antes de la progresión de la enfermedad (116). Datos recientes obtenidos de la población común del Condado Olmsted sugieren que la prevalencia de anomalías estructurales cardíacas subyacentes (entre las que se incluye ALVD, disfunción diastólica, anomalías valvulares, hipertrofia ventricular izquierda, y anomalías en la motricidad de la pared cardíaca motriz regional) fue más alta entre los individuos dentro del tercil más alto tanto de BNP como de NT-proBNP. Los niveles más altos de NT-proBNP también han estado asociados con una mayor probabilidad de detectar falla cardíaca incidental en una población con enfermedad estable de la arteria coronaria (117). No obstante, han existido datos inconcluyentes relativos al papel del *screening* para ALVD utilizando la prueba de péptidos natriuréticos en distintos estudios (85) (118) (119). En general, las precisiones diagnósticas son mucho más bajas comparadas con la detección de la falla cardíaca clínica, que es probable que se deba a la asociación relativamente no específica con la ALVD en rangos de niveles de péptidos natriuréticos observados en la población en general (120) (121).

## B. Abordajes para el *screening* de disfunción cardíaca

Existen dos abordajes para el uso de la prueba de péptidos natriuréticos con fines de *screening*. En el primer abordaje, la realización de pruebas de péptidos natriuréticos puede ser de utilidad en el contexto de infarto agudo de miocardio, sin que exista falla cardíaca explícita. En este caso, los niveles sanguíneos de péptidos natriuréticos han estado asociados de manera inversa con la fracción de eyección ventricular izquierda post-infarto. Sin embargo, debido a la heterogeneidad de las poblaciones en estudio y al tiempo de toma de la muestra, ha variado la precisión del *screening* del péptido natriurético. Es probable que la ecocardiografía siga siendo el método principal para evaluar las anomalías estructurales y funcionales del ventrículo izquierdo luego de un infarto de miocardio.

El segundo abordaje es el que combina la prueba de péptidos natriuréticos con otras modalidades de *screening* para mejorar la precisión diagnóstica de cualquier prueba. Este abordaje de “marcadores múltiples” ha sido muy estudiado para la estratificación del riesgo en el contexto de los síndromes coronarios agudos. En este caso, parecieron prometedoras las combinaciones de las pruebas de péptidos natriuréticos con mieloperoxidasa o electrocardiografía (122) (123), pero se necesita realizar más estudios que definan mejor estos abordajes. En este momento, la mayoría de las guías no apoyan la realización de pruebas de rutina de péptidos natriuréticos en el *screening* para disfunción sistólica ventricular izquierda de grandes poblaciones de pacientes asintomáticos.

Algunos investigadores han intentado aumentar la detección de la disfunción cardíaca asintomática poniendo énfasis en los subgrupos de alto riesgo, estrategia que probablemente sea más costo-efectiva (124). Se ha observado una alta prevalencia de niveles elevados de péptidos natriuréticos en sangre en una población de pacientes en riesgo de desarrollar falla cardíaca (“Falla cardíaca estadio A”), particularmente entre quienes tienen una historia de hipertensión de larga data, diabetes mellitus (125) (126), enfermedad de las arterias coronarias (92) (127), y entre los mayores de edad (128-130). Se puede considerar que la prueba de péptidos natriuréticos es de utilidad para el *screening* de estas poblaciones que se encuentran en alto riesgo y quienes, de otro modo, serían derivados para la realización de más *screenings* ecocardiográficos para detectar disfunción ventricular izquierda asintomática, a pesar de que los niveles de corte puedan ser distintos en diferentes poblaciones de pacientes. Otros investigadores han combinado varios biomarcadores cardíacos para incrementar la especificidad del *screening* utilizando marcadores inflamatorios como MPO o hsPCR (122). Todavía no se encuentra garantizada la aplicación clíni-

ca amplia de estos abordajes hasta tanto no se lleven a cabo estudios prospectivos que establezcan la evidencia para estratificar a los pacientes de acuerdo con los niveles de péptidos natriuréticos o para validar un abordaje de marcadores múltiples con ensayos clínicamente disponibles con justificaciones costo-efectivas.

## IV. Uso de marcadores bioquímicos para guiar el manejo de la falla cardíaca

### Recomendaciones para el uso de marcadores bioquímicos para guiar el manejo de los pacientes con falla cardíaca

#### Clase III

1. No está garantizada la prueba de rutina de BNP o NT-proBNP en sangre para tomar decisiones terapéuticas específicas en los pacientes con falla cardíaca aguda o crónica debido a los datos que están surgiendo pero que son todavía incompletos así como a las variaciones intra- e inter- individuo. (Nivel de Evidencia: B).

#### A. TERAPIA DE MONITOREO UTILIZANDO GUÍAS PARA BNP O NT-PROBNP

Más allá de sus capacidades diagnósticas, las pruebas de péptidos natriuréticos son para guiar la terapia de un modo objetivo. De hecho, esta hipótesis ha sido estudiada en un pequeño estudio piloto entre pacientes con falla cardíaca crónica de leve a moderada. En este estudio, los inhibidores de la ACE y la terapia con diuréticos se titularon para lograr un nivel de NT-proBNP <200 pmol/L por el ensayo *Christchurch* (equivalente a 1.680 pg/mL) sin comprometer la función de los otros órganos (por ejemplo con hipotensión, insuficiencia renal) (140). Este estudio halló un número significativamente menor de eventos cardiovasculares totales (muertes, internaciones o episodios de falla cardíaca descompensada basado en los criterios de Framingham modificados) en el grupo aleatorio para terapia guiada por NT-proBNP. Estos resultados han sido confirmados en un estudio francés de centros múltiples que indicaba una significativa mejora en los episodios clínicos posteriores a un abordaje guiado por péptidos natriuréticos, en comparación con la evaluación clínica estándar (141). Sin embargo, se observaron también resultados neutros cuando se comparó al abordaje guiado por péptidos natriuréticos con la evaluación clínica estándar (142) (143). Por consiguiente, el concepto de manejo de la falla cardíaca guiado

por péptidos natriuréticos todavía es objeto de debate y no existe consenso general en la opinión de los expertos en relación a este tema.

Otro uso potencial de la prueba de los péptidos natriuréticos en el monitoreo del tratamiento es la evaluación de la adecuación de la terapia en la falla cardíaca descompensada. Los niveles sanguíneos de péptidos natriuréticos antes de darle de alta al paciente, pero no los iniciales, han estado firmemente asociados y de manera consistente con los resultados posteriores al alta médica (93) (144), a pesar de que los rangos de los cambios en los péptidos natriuréticos luego de las intervenciones terapéuticas también varían ampliamente. Sin embargo, sigue siendo difícil determinar los niveles de péptidos natriuréticos “secos”, los que son distintos de paciente a paciente. La diuresis sobre-agresiva basada *solamente* en los niveles de péptidos natriuréticos en sangre puede aumentar el riesgo de azotemia renal o prolongar la estadía en el hospital sin reducir la morbilidad y la mortalidad.

También han surgido varios problemas en relación a la probabilidad clínica de una estrategia terapéutica guiada por péptidos natriuréticos. La amplia variación de sus niveles simples o secuenciales en la falla cardíaca crónica luego de una prolongada terapia médica ha ocasionado dificultades para establecer un solo nivel “meta” (59) (60) (136) (145) (146). La frecuencia de la realización de las pruebas de péptidos natriuréticos y la utilidad de las mismas para monitorear a los pacientes con falla cardíaca sigue aún sin determinarse.

Es muy promisoría la posibilidad de guías terapéuticas utilizando un abordaje guiado por los biomarcadores. En la actualidad se están llevando a cabo varios estudios prospectivos para confirmar la utilidad de una estrategia terapéutica guiada por los péptidos natriuréticos (147) (148).

Sin embargo, hasta que estos resultados estén disponibles, todas las guías clínicas coinciden en que la realización de rutina de pruebas de BNP o NTproBNP en sangre no está todavía garantizada para decisiones terapéuticas en pacientes con falla cardíaca aguda o crónica, en primer lugar debido a los resultados mezclados provenientes de estudios clínicos y a la variabilidad intraindividual, interindividual e interensayos.

## V. Referencias

- Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, Martina B, Schindler C, Buser P, Pfisterer M, Perruchoud AP. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Engl J Med* 2004; 350: 647-54.
- Mueller C, Laule-Kilian K, Schindler C, Klima T, Frana B, Rodríguez D, Scholer A, Christ M, Perruchoud AP. Cost-effectiveness of B-type natriuretic peptide testing in patients with acute dyspnea. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1081-7.
- Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Jessup M, Konstam MA, Mancini DM, Michl K, Oates JA, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW, Antman EM, Smith SC, Jr., Adams CD, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Jacobs AK, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005; 112: e154-235.
- Rosamond W, Flegal K, Friday G, Furie K, Go A, Greenland K, Haase N, Ho M, Howard V, Kissela B, Kittner S, Lloyd-Jones D, McDermott M, Meigs J, Moy C, Nichol G, O'Donnell CJ, Roger V, Rumsfeld J, Sorlie P, Steinberger J, Thom T, Wasserthiel-Smoller S, Hong Y. Heart disease and stroke statistics—2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2007; 115: e69-171.
- Bhalla V, Willis S, Maisel AS. B-type natriuretic peptide: the level and the drug-partners in the diagnosis of congestive heart failure. *Congest Heart Fail* 2004; Suppl 1: 3-27.
- Kalra PR, Clague JR, Bolger AP, Anker SD, Poole-Wilson PA, Struthers AD, Coats AJ. Myocardial production of C-type natriuretic peptide in chronic heart failure. *Circulation* 2003; 107: 571-3.
- Kinugawa T, Kato M, Ogino K, Osaki S, Igawa O, Hisatome I, Shigemasa C. Plasma endothelin-1 levels and clinical correlates in patients with chronic heart failure. *J Card Fail* 2003; 9: 318-24.
- Horwich TB, Patel J, MacLellan WR, Fonarow GC. Cardiac troponin I is associated with impaired hemodynamics, progressive left ventricular dysfunction, and increased mortality rates in advanced heart failure. *Circulation* 2003; 108: 833-8.
- Berton G, Cordiano R, Palmieri R, Pianca S, Pagliara V, Palatini P. C-reactive protein in acute myocardial infarction: association with heart failure. *Am Heart J* 2003; 145: 1094-101.
- Alonso-Martinez JL, Llorente-Diez B, Echegaray-Agara M, Olaz-Preciado F, Urbieta-Echezarreta M, Gonzalez-Arencibia C. C-reactive protein as a predictor of improvement and readmission in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 331-6.
- Chen MM, Ashley EA, Deng DX, Tsalenko A, Deng A, Tabibiazar R, Ben-Dor A, Fenster B, Yang E, King JY, Fowler M, Robbins R, Johnson FL, Bruhn L, McDonagh T, Dargie H, Yakhini Z, Tsao PS, Quertermous T. Novel

- role for the potent endogenous inotrope apelin in human cardiac dysfunction. *Circulation* 2003; 108: 1432–9.
12. Foldes G, Horkay F, Szokodi I, Vuolteenaho O, Ilves M, Lindstedt KA, Mayranpaa M, Sarman B, Seres L, Skoumal R, Lako-Futo Z, deChatel R, Ruskoaho H, Toth M. Circulating and cardiac levels of apelin, the novel ligand of the orphan receptor APJ, in patients with heart failure. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 308: 480–5.
  13. O'Brien RJ, Loke I, Davies JE, Squire IB, Ng LL. Myotrophin in human heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 719–25.
  14. Ng LL, Loke I, O'Brien RJ, Squire IB, Davies JE. Plasma urotensin in human systolic heart failure. *Circulation* 2002; 106: 2877–80.
  15. Richards AM, Nicholls MG, Lainchbury JG, Fisher S, Yandle TG. Plasma urotensin II in heart failure. *Lancet* 2002; 360: 545–6.
  16. Douglas SA, Tayara L, Ohlstein EH, Halawa N, Giaid A. Congestive heart failure and expression of myocardial urotensin II. *Lancet* 2002; 359: 1990–7.
  17. Richards AM, Doughty R, Nicholls MG, MacMahon S, Sharpe N, Murphy J, Espiner EA, Frampton C, Yandle TG. Plasma Nterminal 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.
  18. Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Frampton C, Espiner EA, Turner JG, Buttimore RC, Lainchbury JG, Elliott JM, Ikram H, Crozier IG, Smyth DW. 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.
  19. Gegenhuber A, Struck J, Dieplinger B, Poelz W, Pacher R, Morgenthaler NG, Bergmann A, Haltmayer M, Mueller T. Comparative evaluation of B-type natriuretic peptide, midregional pro-A-type natriuretic peptide, midregional proadrenomedullin, and Copeptin to predict 1-year mortality in patients with acute destabilized heart failure. *J Card Fail* 2007; 13: 42–9.
  20. Talwar S, Squire IB, Downie PF, O'Brien RJ, Davies JE, Ng LL. Elevated circulating cardiotrophin-1 in heart failure: relationship with parameters of left ventricular systolic dysfunction. *Clin Sci (Lond)* 2000; 99: 83–8.
  21. Ng LL, O'Brien RJ, Demme B, Jennings S. Non-competitive immunochemiluminometric assay for cardiotrophin-1 detects elevated plasma levels in human heart failure. *Clin Sci (Lond)* 2002; 102: 411–6.
  22. Ng LL, Loke IW, O'Brien RJ, Squire IB, Davies JE. Plasma urocortin in human systolic heart failure. *Clin Sci (Lond)* 2003.
  23. Weinberg EO, Shimpo M, Hurwitz S, Tominaga S, Rouleau JL, Lee RT. Identification of serum soluble ST2 receptor as a novel heart failure biomarker. *Circulation* 2003; 107: 721–6.
  24. Tang WH, Brennan ML, Philip K, Tong W, Mann S, Van Lente F, Hazen SL. Plasma myeloperoxidase levels in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2006; 98: 796–9.
  25. Stoiser B, Mortl D, Hulsmann M, Berger R, Struck J, Morgenthaler NG, Bergmann A, Pacher R. Copeptin, a fragment of the vasopressin precursor, as a novel predictor of outcome in heart failure. *Eur J Clin Invest* 2006; 36: 771–8.
  26. Kempf T, Horn-Wichmann R, Brabant G, Peter T, Allhoff T, Klein G, Drexler H, Johnston N, Wallentin L, Wollert KC. Circulating concentrations of growth-differentiation factor 15 in apparently healthy elderly individuals and patients with chronic heart failure as assessed by a new immunoradiometric sandwich assay. *Clin Chem* 2007; 53: 284–91.
  27. Iaccarino G, Barbato E, Cipolletta E, De Amicis V, Margulies KB, Leosco D, Trimarco B, Koch WJ. Elevated myocardial and lymphocyte GRK2 expression and activity in human heart failure. *Eur Heart J* 2005; 26: 1752–8.
  28. Sharma UC, Pokharel S, van Brakel TJ, van Berlo JH, Cleutjens JP, Schroen B, Andre S, Crijns HJ, Gabius HJ, Maessen J, Pinto YM. Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction. *Circulation* 2004; 110: 3121–8.
  29. Liang F, O'Rear J, Schellenberger U, Tai L, Lasecki M, Schreiner GF, Apple FS, Maisel AS, Pollitt NS, Protter AA. Evidence for functional heterogeneity of circulating B-type natriuretic peptide. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1071–8.
  30. Richards AM. The natriuretic peptides in heart failure. *Basic Res Cardiol*. 2004; 99: 94–100.
  31. Murdoch DR, McDonagh TA, Byrne J, Blue L, Farmer R, Morton JJ, Dargie HJ. 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.
  32. Brunner-La Rocca HP, Weilenmann D, Kiowski W, Maly FE, Candinas R, Follath F. Within-patient comparison of effects of different dosages of enalapril on functional capacity and neurohormone levels in patients with chronic heart failure. *Am Heart J* 1999; 138: 654–62.
  33. Latini R, Masson S, Anand I, Judd D, Maggioni AP, Chiang YT, Bevilacqua M, Sallio M, Cardano P, Dunselman PH, Holwerda NJ, Tognoni G, Cohn JN. Effects of valsartan on circulating brain natriuretic peptide and norepinephrine in symptomatic chronic heart failure: the Valsartan Heart Failure Trial (Val HeFT). *Circulation*. 2002; 106: 2454–8.
  34. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Mabuchi N, Hayashi M, Tsutsui T, Ohnishi M, Sawaki M, Fujii M, Matsumoto T, Matsui T, Kinoshita M. Effect of spironolactone on plasma brain natriuretic peptide and left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37: 1228–33.



35. Rousseau MF, Gurne O, Duprez D, Van Mieghem W, Robert A, Ahn S, Galanti L, Ketelslegers JM. Beneficial neurohormonal profile of spironolactone in severe congestive heart failure: results from the RALES neurohormonal substudy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1596–601.
36. Davis ME, Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Frampton CM, Troughton RW. Introduction of metoprolol increases plasma B-type cardiac natriuretic peptides in mild, stable heart failure. *Circulation* 2006; 113: 977–85.
37. Maisel AS. The diagnosis of acute congestive heart failure: role of BNP measurements. *Heart Fail Rev* 2003; 8: 327–34.
38. Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, Bayes-Genis A, Ordonez-Llanos J, Santalo-Bel M, Pinto YM, Richards M. NTproBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur Heart J* 2006; 27: 330–7.
39. 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.
40. Tetin SY, Ruan Q, Saldana SC, Pope MR, Chen Y, Wu H, Pinkus MS, Jiang J, Richardson PL. Interactions of two monoclonal antibodies with BNP: high resolution epitope mapping using fluorescence correlation spectroscopy. *Biochemistry* 2006; 45: 14155–65.
41. Emdin M, Passino C, Del Ry S, Prontera C, Galetta F, Clerico A. Influence of gender on circulating cardiac natriuretic hormones in patients with heart failure. *Clin Chem Lab Med* 2003; 41: 686–92.
42. Loke I, Squire IB, Davies JE, Ng LL. Reference ranges for natriuretic peptides for diagnostic use are dependent on age, gender and heart rate. *Eur J Heart Fail* 2003; 5: 599–606.
43. 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.
44. McCullough PA, Duc P, Omland T, McCord J, Nowak RM, Hollander JE, Herrmann HC, Steg PG, Westheim A, Knudsen CW, Storrow AB, Abraham WT, Lamba S, Wu AH, Perez A, Clopton P, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Maisel AS. B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure: an analysis from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 571–9.
45. Vesely DL. Natriuretic peptides and acute renal failure. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 285: F167–77.
46. McCullough PA, Kuncheria J, Mathur VS. Diagnostic and therapeutic utility of B-type natriuretic peptide in patients with renal insufficiency and decompensated heart failure. *Rev Cardiovasc Med* 2003; 4 Suppl 7: S3–S12.
47. Herrmann Z, Uhl W, Steinberg HW, Dworschack R. The influence of renal function on NT-proBNP levels in various disease groups. *Clin Lab* 2003; 49: 649–56.
48. Anwaruddin S, Lloyd-Jones DM, Baggish A, Chen A, Krauser D, Tung R, Chae C, Januzzi JL, Jr. Renal function, congestive heart failure, and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 91–7.
49. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Wilson PW, Vasani RS. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation* 2004; 109: 594–600.
50. Taylor JA, Christenson RH, Rao K, Jorge M, Gottlieb SS. B-type natriuretic peptide and N-terminal pro B-type natriuretic peptide are depressed in obesity despite higher left ventricular end diastolic pressures. *Am Heart J* 2006; 152: 1071–6.
51. Krauser DG, Lloyd-Jones DM, Chae CU, Cameron R, Anwaruddin S, Baggish AL, Chen A, Tung R, Januzzi JL, Jr. Effect of body mass index on natriuretic peptide levels in patients with acute congestive heart failure: a ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) substudy. *Am Heart J* 2005; 149: 744–50.
52. Schultz M, Faber J, Kistorp C, Jarlov A, Pedersen F, Wiinberg N, Hildebrandt P. N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide (NT-pro-BNP) in different thyroid function states. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 60: 54–9.
53. Missouris CG, Grouzmann E, Buckley MG, Barron J, MacGregor GA, Singer DR. How does treatment influence endocrine mechanisms in acute severe heart failure? Effects on cardiac natriuretic peptides, the renin system, neuropeptide Y and catecholamines. *Clin Sci (Lond)* 1998; 94: 591–9.
54. Ralli S, Horwich TB, Fonarow GC. Relationship between anemia, cardiac troponin I, and B-type natriuretic peptide levels and mortality in patients with advanced heart failure. *Am Heart J* 2005; 150: 1220–7.
55. Chung T, Sindone A, Foo F, Dwyer A, Paoloni R, Janu MR, Wong H, Hall J, Freedman SB. Influence of history of heart failure on diagnostic performance and utility of B-type natriuretic peptide testing for acute dyspnea in the emergency department. *Am Heart J* 2006; 152: 949–55.
56. Albage A, Kenneback G, van der Linden J, Berglund H. Improved neurohormonal markers of ventricular function after restoring sinus rhythm by the Maze procedure. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 790–5.
57. 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.
58. Rossi A, Enriquez-Sarano M, Burnett JC, Jr., Lerman A, Abel MD, Seward JB. Natriuretic peptide levels in atrial fibrillation: a prospective hormonal and Doppler-echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1256–62.
59. Tang WH, Girod JP, Lee MJ, Starling RC, Young JB, Van Lente F, Francis GS. Plasma B-type natriuretic peptide levels in ambulatory patients with established chronic

- symptomatic systolic heart failure. *Circulation* 2003; 108: 2964–6.
60. Troughton RW, Prior DL, Pereira JJ, Martin M, Fogarty A, Morehead A, Yandle TG, Richards AM, Starling RC, Young JB, Thomas JD, Klein AL. Plasma B-type natriuretic peptide levels in systolic heart failure: importance of left ventricular diastolic function and right ventricular systolic function. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 416–422.
  61. Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, Gardetto N, Wanner E, Maisel AS. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recordings. *Circulation* 2002; 105: 595–601.
  62. Maisel AS, McCord J, Nowak RM, Hollander JE, Wu AH, Duc P, Omland T, Storrow AB, Krishnaswamy P, Abraham WT, Clopton P, Steg G, Aumont MC, Westheim A, Knudsen CW, Perez A, Kamin R, Kazanegra R, Herrmann HC, McCullough PA. Bedside B-Type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure with reduced or preserved ejection fraction. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2010–7.
  63. Cheung BM. Plasma concentration of brain natriuretic peptide is related to diastolic function in hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1997; 24: 966–8.
  64. Masson S, Vago T, Baldi G, Salio M, De Angelis N, Nicolis E, Maggioni AP, Latini R, Norbiato G, Bevilacqua M. Comparative measurement of N-terminal pro-brain natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in ambulatory patients with heart failure. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40: 761–3.
  65. Yeo KT, Wu AH, Apple FS, Kroll MH, Christenson RH, Lewandrowski KB, Sedor FA, Butch AW. Multicenter evaluation of the Roche NT-proBNP assay and comparison to the Biosite Triage BNP assay. *Clin Chim Acta* 2003; 338: 107–15.
  66. Wu AH, Smith A, Wiecek S, Mather JF, Duncan B, White CM, McGill C, Katten D, Heller G. Biological variation for N-terminal pro- and B-type natriuretic peptides and implications for therapeutic monitoring of patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 2003; 92: 628–31.
  67. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Corey D, Leip EP, Vasan RS. Heritability and genetic linkage of plasma natriuretic peptide levels. *Circulation* 2003; 108: 13–6.
  68. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, Omland T, Storrow AB, Abraham WT, Wu AH, Clopton P, Steg PG, Westheim A, Knudsen CW, Perez A, Kazanegra R, Herrmann HC, McCullough PA. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 161–7.
  69. Wright SP, Doughty RN, Pearl A, Gamble GD, Whalley GA, Walsh HJ, Gordon G, Bagg W, Oxenham H, Yandle T, Richards M, Sharpe N. 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.
  70. Januzzi JL, Jr., Camargo CA, Anwaruddin S, Baggish AL, Chen AA, Krauser DG, Tung R, Cameron R, Nagurney JT, Chae CU, Lloyd-Jones DM, Brown DF, Foran-Melanson S, Sluss PM, Lee-Lewandrowski E, Lewandrowski KB. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol* 2005; 95: 948–54.
  71. Packer M. Should B-type natriuretic peptide be measured routinely to guide the diagnosis and management of chronic heart failure? *Circulation* 2003; 108: 2950–3.
  72. Logeart D, Saudubray C, Beyne P, Thabut G, Ennezat PV, Chavelas C, Zanker C, Bouvier E, Solal AC. Comparative value of Doppler echocardiography and B-type natriuretic peptide assay in the etiologic diagnosis of acute dyspnea. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1794–800.
  73. Coste J, Jourdain P, Pouchot J. A gray zone assigned to inconclusive results of quantitative diagnostic tests: application to the use of brain natriuretic Peptide for diagnosis of heart failure in acute dyspneic patients. *Clin Chem* 2006; 52: 2229–35.
  74. Brenden CK, Hollander JE, Guss D, McCullough PA, Nowak R, Green G, Saltzberg M, Ellison SR, Bhalla MA, Bhalla V, Clopton P, Jesse R, Maisel AS. Gray zone BNP levels in heart failure patients in the emergency department: results from the Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial (REDHOT) multicenter study. *Am Heart J* 2006; 151: 1006–11.
  75. Berdague P, Caffin PY, Barazer I, Vergnes C, Sedighian S, Letrillard S, Pilosoff R, Goutorbe F, Piot C, Reny JL. Use of Nterminal prohormone brain natriuretic peptide assay for etiologic diagnosis of acute dyspnea in elderly patients. *Am Heart J* 2006; 151: 690–8.
  76. James KB, Troughton RW, Feldschuh J, Soltis D, Thomas D, Fouad-Tarazi F. Blood volume and brain natriuretic peptide in congestive heart failure: a pilot study. *Am Heart J* 2005; 150: 984.
  77. O'Neill JO, Bott-Silverman CE, McRae AT, 3rd, Troughton RW, Ng K, Starling RC, Young JB. B-type natriuretic peptide levels are not a surrogate marker for invasive hemodynamics during management of patients with severe heart failure. *Am Heart J* 2005; 149: 363–9.
  78. Dokainish H, Zoghbi WA, Lakkis NM, Al-Bakshy F, Dhir M, Quinones MA, Nagueh SF. Optimal noninvasive assessment of left ventricular filling pressures: a comparison of tissue Doppler echocardiography and B-type natriuretic peptide in patients with pulmonary artery catheters. *Circulation* 2004; 109: 2432–9.
  79. Cioffi G, Tarantini L, Stefanelli C, Azzetti G, Marco R, Carlucci S, Furlanello F. Changes in plasma N-terminal proBNP levels and ventricular filling pressures during intensive unloading therapy in elderly with decompensated congestive heart failure and preserved left ventricular systolic function. *J Card Fail* 2006; 12: 608–15.
  80. Le Jemtel TH, Padeletti M, Jelic S. Diagnostic and therapeutic challenges in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 171–80.

81. Leya FS, Arab D, Joyal D, Shioura KM, Lewis BE, Steen LH, Cho L. The efficacy of brain natriuretic peptide levels in differentiating constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1900–2.
82. McKie PM, Rodeheffer RJ, Cataliotti A, Martin FL, Urban LH, Mahoney DW, Jacobsen SJ, Redfield MM, Burnett JC, Jr. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide: biomarkers for mortality in a large community-based cohort free of heart failure. *Hypertension* 2006; 47: 874–80.
83. Karadag O, Calguneri M, Yavuz B, Atalar E, Akdogan A, Kalyoncu U, Kiraz S, Aksoyek S, Ozmen F, Ertenli AI. B-type natriuretic peptide (BNP) levels in female systemic lupus erythematosus patients: what is the clinical significance? *Clin Rheumatol* 2007.
84. Hogenhuis J, Voors AA, Jaarsma T, Hillege HL, Hoes AW, van Veldhuisen DJ. Low prevalence of B-type natriuretic peptide levels  $\geq 100$  pg/mL in patients with heart failure at hospital discharge. *Am Heart J* 2006; 151: 1012 e1–5.
85. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Omland T, Wolf PA, Vasan RS. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2004; 350: 655–63.
86. James SK, Lindahl B, Siegbahn A, Stridsberg M, Venge P, Armstrong P, Barnathan ES, Califf R, Topol EJ, Simoons ML, Wallentin L. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy. *Circulation* 2003; 108: 275–81.
87. Richards AM, Nicholls MG, Espiner EA, Lainchbury JG, Troughton RW, Elliott J, Frampton C, Turner J, Crozier IG, Yandle TG. B-type natriuretic peptides and ejection fraction for prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 2003; 107: 2786–92.
88. Omland T, Persson A, Ng L, O'Brien R, Karlsson T, Herlitz J, Hartford M, Caidahl K. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; 106: 2913–8.
89. de Lemos JA, Morrow DA. Combining natriuretic peptides and necrosis markers in the assessment of acute coronary syndromes. *Rev Cardiovasc Med* 2003; 4 Suppl 4: S37–46.
90. Kragelund C, Gronning B, Kober L, Hildebrandt P, Steffensen R. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in stable coronary heart disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 666–75.
91. Poge U, Gerhardt TM, Woitas RP. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and mortality in coronary heart disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 2025–6; author reply 2025–6.
92. Richards M, Nicholls MG, Espiner EA, Lainchbury JG, Troughton RW, Elliott J, Frampton CM, Crozier IG, Yandle TG, Doughty R, MacMahon S, Sharpe N. Comparison of B-type natriuretic peptides for assessment of cardiac function and prognosis in stable ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 52–60.
93. Cheng V, Kazanagra R, Garcia A, Lenert L, Krishnaswamy P, Gardetto N, Clopton P, Maisel A. 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.
94. Januzzi JL, Jr., Sakuja R, O'Donoghue M, Baggish AL, Anwaruddin S, Chae CU, Cameron R, Krauser DG, Tung R, Camargo CA, Jr., Lloyd-Jones DM. Utility of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide testing for prediction of 1-year mortality in patients with dyspnea treated in the emergency department. *Arch Intern Med* 2006; 166: 315–20.
95. Anand IS, Fisher LD, Chiang YT, Latini R, Masson S, Maggioni AP, Glazer RD, Tognoni G, Cohn JN. 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.
96. Pruszczyk P, Kostrubiec M, Bochowicz A, Styczynski G, Szulc M, Kurzyna M, Fijalkowska A, Kuch-Wocial A, Chlewicka I, Torbicki A. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with acute pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2003; 22: 649–53.
97. Kruger S, Graf J, Merx MW, Koch KC, Kunz D, Hanrath P, Janssens U. Brain natriuretic peptide predicts right heart failure in patients with acute pulmonary embolism. *Am Heart J* 2004; 147: 60–5.
98. Blankenberg S, McQueen MJ, Smieja M, Pogue J, Ballion C, Lonn E, Rupprecht HJ, Bickel C, Tiret L, Cambien F, Gerstein H, Munzel T, Yusuf S. Comparative impact of multiple biomarkers and N-Terminal pro-brain natriuretic peptide in the context of conventional risk factors for the prediction of recurrent cardiovascular events in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study. *Circulation* 2006; 114: 201–8.
99. Gardner RS, Ozalp F, Murday AJ, Robb SD, McDonagh TA. N-terminal pro-brain natriuretic peptide. A new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure. *Eur Heart J* 2003; 24: 1735–43.
100. Koglin J, Pehlivanli S, Schwaiblmair M, Vogeser M, Cremer P, Von Scheidt W. Clinical value of brain natriuretic peptide for candidate selection before cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20: 164.
101. Verma A, Kilicaslan F, Martin DO, Minor S, Starling R, Marrouche NF, Almahammed S, Wazni OM, Duggal S, Zuzek R, Yamaji H, Cummings J, Chung MK, Tchou PJ, Natale A. Preimplantation B-type natriuretic peptide concentration is an independent predictor of future appropriate implantable defibrillator therapies. *Heart* 2006; 92: 190–5.
102. Pitzalis MV, Iacoviello M, Di Serio F, Romito R, Guida P, De Tommasi E, Luzzi G, Anacletio M, Varraso L, Forleo C, Pansini N. Prognostic value of brain natriuretic peptide in the management of patients receiving cardiac resynchronization therapy. *Eur J Heart Fail* 2006; 8: 509–14.
103. Yu CM, Fung JW, Zhang Q, Chan CK, Chan I, Chan YS, Kong SL, Sanderson JE, Lam CW. Improvement of se-

- rum NTProBNP predicts improvement in cardiac function and favorable prognosis after cardiac resynchronization therapy for heart failure. *J Card Fail* 2005; 11: S42-6.
104. Sinha AM, Filzmaier K, Breithardt OA, Kunz D, Graf J, Markus KU, Hanrath P, Stellbrink C. Usefulness of brain natriuretic peptide 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.
  105. Berger R, Huelsman M, Strecker K, Bojic A, Moser P, Stanek B, Pacher R. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2002; 105: 2392-7.
  106. 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.
  107. van Kimmenade RR, Januzzi JL, Jr., Baggish AL, Lainchbury JG, Bayes-Genis A, Richards AM, Pinto YM. Amino-terminal pro-brain natriuretic Peptide, renal function, and outcomes in acute heart failure: redefining the cardiorenal interaction? *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1621-7.
  108. van Kimmenade RR, Pinto YM, Bayes-Genis A, Lainchbury JG, Richards AM, Januzzi JL, Jr. Usefulness of intermediate aminoterminal pro-brain natriuretic peptide concentrations for diagnosis and prognosis of acute heart failure. *Am J Cardiol* 2006; 98: 386-90.
  109. Drazner MH, de Lemos JA. Unexpected BNP levels in patients with advanced heart failure: a tale of caution and promise. *Am Heart J* 2005; 149: 187-9.
  110. Perna ER, Macin SM, Canella JP, Augier N, Stival JL, Cialzeta JR, Pitzus AE, Garcia EH, Obregon R, Brizuela M, Barbagelata A. Ongoing myocardial injury in stable severe heart failure: value of cardiac troponin T monitoring for high-risk patient identification. *Circulation* 2004; 110: 2376-82.
  111. Macin SM, Perna ER, Cimbaro Canella JP, Augier N, Riera Stival JL, Cialzeta J, Pitzus AE, Obregon R, Garcia E, Medina F, Badaracco RJ. Increased levels of cardiac troponin-T in outpatients with heart failure and preserved systolic function are related to adverse clinical findings and outcome. *Coron Artery Dis* 2006; 17: 685-91.
  112. Perna ER, Macin SM, Cimbaro Canella JP, Alvarenga PM, Rios NG, Pantich R, Augier N, Farias EF, Jantus E, Brizuela M, Medina F. Minor myocardial damage detected by troponin T is a powerful predictor of long-term prognosis in patients with acute decompensated heart failure. *Int J Cardiol* 2005; 99: 253-61.
  113. You JJ, Austin PC, Alter DA, Ko DT, Tu JV. Relation between cardiac troponin I and mortality in acute decompensated heart failure. *Am Heart J* 2007; 153: 462-70.
  114. Stanton EB, Hansen MS, Sole MJ, Gawad Y, Packer M, Pitt B, Swedberg K, Rouleau JL. Cardiac troponin I, a possible predictor of survival in patients with stable congestive heart failure. *Can J Cardiol* 2005; 21: 39-43.
  115. Taniguchi R, Sato Y, Nishio Y, Kimura T, Kita T. Measurements of baseline and follow-up concentrations of cardiac troponin-T and brain natriuretic peptide in patients with heart failure from various etiologies. *Heart Vessels* 2006; 21: 344-9.
  116. Goldberg LR, Jessup M. Stage B heart failure: management of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction. *Circulation* 2006; 113: 2851-60.
  117. Bibbins-Domingo K, Gupta R, Na B, Wu AH, Schiller NB, Whooley MA. N-terminal fragment of the prohormone brain type natriuretic peptide (NT-proBNP), cardiovascular events, and mortality in patients with stable coronary heart disease. *JAMA* 2007; 297: 169-76.
  118. Vasan RS, Benjamin EJ, Larson MG, Leip EP, Wang TJ, Wilson PW, Levy D. Plasma natriuretic peptides for community screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction: the Framingham heart study. *JAMA* 2002; 288: 1252-9.
  119. Nakamura M, Tanaka F, Yonezawa S, Satou K, Nagano M, Hiramori K. The limited value of plasma B-type natriuretic peptide for screening for left ventricular hypertrophy among hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2003; 16: 1025-9.
  120. Luchner A, Burnett JC, Jr., Jougasaki M, Hense HW, Heid IM, Muders F, Riegger GA, Schunkert H. Evaluation of brain natriuretic peptide as marker of left ventricular dysfunction and hypertrophy in the population. *J Hypertens* 2000; 18: 1121-8.
  121. Costello-Boerrigter LC, Boerrigter G, Redfield MM, Rodeheffer RJ, Urban LH, Mahoney DW, Jacobsen SJ, Heublein DM, Burnett JC, Jr. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type peptide in the general community: determinants and detection of left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 345-53.
  122. Ng LL, Pathik B, Loke IW, Squire IB, Davies JE. Myeloperoxidase and C-reactive protein augment the specificity of B-type natriuretic peptide in community screening for systolic heart failure. *Am Heart J* 2006; 152: 94-101.
  123. Jeyaseelan S, Goudie BM, Pringle SD, Donnan PT, Sullivan FM, Struthers AD. A critical re-appraisal of different ways of selecting ambulatory patients with suspected heart failure for echocardiography. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 55-61.
  124. Nielsen OW, McDonagh TA, Robb SD, Dargie HJ. Retrospective analysis of the cost-effectiveness of using plasma brain natriuretic peptide in screening for left ventricular systolic dysfunction in the general population. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 113-20.
  125. Epshteyn V, Morrison K, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Mudaliar S, Edelman S, Henry R, Maisel A. Utility of B-type natriuretic peptide (BNP) as a screen for left ventricular dysfunction in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 2081-7.
  126. 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): im-

- plications for heart failure screening programs. *Congest Heart Fail* 2003; 9: 127–32.
127. Tang WH, Steinhubl SR, Van Lente F, Brennan D, McErlan E, Maroo A, Francis GS, Topol EJ. Risk stratification for patients undergoing nonurgent percutaneous coronary intervention using N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: a Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation (CREDO) substudy. *Am Heart J* 2007; 153: 36–41.
  128. Groenning BA, Raymond I, Hildebrandt PR, Nilsson JC, Baumann M, Pedersen F. Diagnostic and prognostic evaluation of left ventricular systolic heart failure by plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide concentrations in a large sample of the general population. *Heart* 2004; 90: 297–303.
  129. Alehagen U, Lindstedt G, Eriksson H, Dahlstrom U. Utility of the amino-terminal fragment of pro-brain natriuretic peptide in plasma for the evaluation of cardiac dysfunction in elderly patients in primary health care. *Clin Chem* 2003; 49: 1337–46.
  130. Hutcheon SD, Gillespie ND, Struthers AD, McMurdo ME. B-type natriuretic peptide in the diagnosis of cardiac disease in elderly day hospital patients. *Age Ageing* 2002; 31: 295–301.
  131. 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.
  132. Kazanegra R, Cheng V, Garcia A, Krishnaswamy P, Gaddetto N, Clopton P, Maisel A. A rapid test for B-type natriuretic peptide correlates with falling wedge pressures in patients treated for decompensated heart failure: a pilot study. *J Card Fail* 2001; 7: 21–9.
  133. Johnson W, Omland T, Hall C, Lucas C, Myking OL, Collins C, Pfeffer M, Rouleau JL, Stevenson LW. Neurohormonal activation rapidly decreases after intravenous therapy with diuretics and vasodilators for class IV heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1623–9.
  134. Lee SC, Stevens TL, Sandberg SM, Heublein DM, Nelson SM, Jougasaki M, Redfield MM, Burnett JC, Jr. The potential of brain natriuretic peptide as a biomarker for New York Heart Association class during the treatment of heart failure. *J Card Fail* 2002; 8: 149–54.
  135. Schou M, Gustafsson F, Nielsen PH, Madsen LH, Kjaer A, Hildebrandt PR. Unexplained week-to-week variation in BNP and NT-proBNP is low in chronic heart failure patients during steady state. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 68–74.
  136. Wu AH. Serial testing of B-type natriuretic peptide and NT-pro-BNP for monitoring therapy of heart failure: the role of biologic variation in the interpretation of results. *Am Heart J* 2006; 152: 828–34.
  137. O'Hanlon R, O'Shea P, Ledwidge M, O'Loughlin C, Lange S, Conlon C, Phelan D, Cunningham S, McDonald K. The biologic variability of B-type natriuretic peptide and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in stable heart failure patients. *J Card Fail* 2007; 13: 50–5.
  138. Lindahl B, Lindback J, Jernberg T, Johnston N, Stridsberg M, Venge P, Wallentin L. Serial analyses of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a Fragmin and fast Revascularisation during In Stability in Coronary artery disease (FRISC)-II substudy. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 533–41.
  139. Morrow DA, de Lemos JA, Blazing MA, Sabatine MS, Murphy SA, Jarolim P, White HD, Fox KA, Califf RM, Braunwald E. Prognostic value of serial B-type natriuretic peptide testing during follow-up of patients with unstable coronary artery disease. *JAMA* 2005; 294: 2866–71.
  140. 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.
  141. Jourdain P, Jondeau G, Funck F, Gueffet P, Le Helloco A, Donal E, Aupetit JF, Aumont MCG, M., Eicher JC, Cohen-Solal A, Juillière Y. Plasma Brain Natriuretic Peptide-Guided Therapy to Improve Outcome in Heart Failure: The STARS-BNP Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1733–9.
  142. Shah MR, Claise KA, Bowers MT, Bhapkar M, Little J, Nohria A, Gauden LH, McKee VK, Cozart KL, Mancinelli KL, Daniels H, Kinard T, Stevenson LW, Mancini DM, O'Connor CM, Califf RM. Testing new targets of therapy in advanced heart failure: the design and rationale of the Strategies for Tailoring Advanced Heart Failure Regimens in the Outpatient Setting: Brain Natriuretic Peptide Versus the Clinical Congestion Score (STARBRITE) trial. *Am Heart J* 2005; 150: 893–8.
  143. Beck-da-Silva L, de Bold A, Fraser M, Williams K, Haddad H. BNP-guided therapy not better than expert's clinical assessment for beta-blocker titration in patients with heart failure. *Congest Heart Fail* 2005; 11: 248–53; quiz 254–5.
  144. O'Brien RJ, Squire IB, Demme B, Davies JE, Ng LL. Pre-discharge, but not admission, levels of NT-proBNP predict adverse prognosis following acute LVF. *Eur J Heart Fail* 2003; 5: 499–506.
  145. Melzi d'Eril G, Tagnochetti T, Nauti A, Klersy C, Papalia A, Vadacca G, Moratti R, Merlini G. Biological variation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in healthy individuals. *Clin Chem* 2003; 49: 1554–5.
  146. McGeoch G, Lainchbury J, Town GI, Toop L, Espiner EA, Richards AM. Plasma brain natriuretic peptide after long-term treatment for heart failure in general practice. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 479–83.
  147. Lainchbury JG, Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Hamid A, Nicholls MG, Richards AM. NT-proBNP-guided drug treatment for chronic heart failure: design and methods in the "BATTLESCARRED" trial. *Eur J Heart Fail* 2006; 8: 532–8.
  148. Brunner-La Rocca HP, Buser PT, Schindler R, Bernheim A, Rickenbacher P, Pfisterer M. Management of elderly patients with congestive heart failure—design of the Trial of Intensified versus standard Medical therapy in Elderly patients with Congestive Heart Failure (TIME-CHF). *Am Heart J* 2006; 151: 949–55.