

BIOMARCADORES EN INSUFICIENCIA CARDÍACA: NUEVOS ACTORES, NUEVOS CONCEPTOS

MARCOS PARIONA-JAVIER¹, GERMÁN VALENZUELA-RODRÍGUEZ²

La evaluación de un paciente con sospecha de Insuficiencia Cardíaca (IC) fue tradicionalmente basada en la combinación de los datos obtenidos en la historia clínica, los datos en el examen físico y los hallazgos en la radiografía de tórax. Sin embargo, el valor diagnóstico de estos tres criterios es escaso, pues los signos y síntomas se correlacionan poco con el grado de mala función cardíaca.¹

Algunos trabajos evaluaron la capacidad predictiva de estos tres métodos en algunos estudios como el de Framingham y otros que emplearon los criterios de Duke y de Boston. Estos trabajos mostraron una sensibilidad de 50-73% y una especificidad de 54-78% empleando los tres elementos juntos.¹

Además de estas variables clínicas, algunos estudios no invasivos como la ecocardiografía y la angiografía con radionúclidos pueden ser útiles para incluir o excluir IC, considerando variables como la fracción de eyección ventricular, confirmando la presencia de disfunción diastólica y estimando las presiones de las cavidades, pudiendo aproximarse inclusive a la etiología de la IC en algunos casos.¹

Sin embargo, algunos biomarcadores permiten identificar:¹

- corazones en riesgo de insuficiencia cardíaca, pero que son estructuralmente normales
- corazones con algún grado de injuria miocárdica
- corazones con disfunción ventricular establecida
- corazones con IC y síntomas de IC

(1): Jefe del Servicio de Cardiología Clínica. Departamento de Cardiología. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

(2): Cardiólogo de la Clínica Médica Cayetano Heredia.

Morrow y de Lemos establecieron tres criterios para evaluar la utilidad de un biomarcador en Cardiología:²

- Que sea medible, a un costo razonable y que su resultado se obtenga en un tiempo corto
- Que añada información al algoritmo clínico convencional
- Que ayude en el manejo del paciente con una enfermedad cardiovascular

Por otro lado, la Academia Nacional de Bioquímica Clínica, menciona que un biomarcador en el contexto de la IC debe ayudar al médico clínico a:²

- Identificar causas subyacentes (y potencialmente reversibles) de IC
- Confirmar la presencia o ausencia de los síndromes de IC
- Estimar la severidad de IC y el riesgo de progresión de la misma
- Permita ayudar a entender la fisiopatología de la enfermedad a los pacientes y médicos

Marcadores del estrés de los miocitos

El rol de los péptidos natriuréticos en IC está bien establecido y ha sido extensamente revisado. Además, se han realizado observaciones recientes sobre la biología del BNP, del NT-proBNP y las aplicaciones clínicas del péptido natriurético pro atrial (MR-proANP)⁴⁻⁶ Los biomarcadores pueden estar relacionados con otros mecanismos fisiopatológicos o elevarse en relación con el compromiso de otros grupos celulares intracardiacos o extra cardiacos (Ver Tablas 1 y 2)

Los gránulos secretorios fueron identificados en las aurículas del cerdo de guinea en 1956. Sin embargo, de Bolci recibió el crédito por el descubrimiento y

aislamiento en 1979, de un péptido natriurético atrial, una hormona polipeptídica secretada por las células del músculo cardíaco.^{4,6}

| Tabla 1.-Clasificación de los biomarcadores según la fisiopatología de la IC (modificado de 3) |
|---|
| 1. Neurohormonas |
| 2. Marcadores tisulares |
| -marcadores de injuria del miocito: troponinas |
| -marcadores de depósito de colágeno: péptido aminoterminal del procolágeno tipo III |
| -marcadores de anormalidades metabólicas: hemoglobina, colesterol, ácido úrico, creatinina, sodio |
| -marcadores de estrés oxidativo |

| Tabla 2.-Clasificación de los biomarcadores en IC según categorías específicas: (modificado a partir de 4) |
|---|
| 1. Asociados al proceso inflamatorio: |
| PCR-TNF α - TWEAK (TNF-like weak inducer of apoptosis) |
| IL-1, IL-6, IL-10, IL-18 |
| LP-PLA2 (lipoproteína asociada a la fosfolipasa A2) |
| Receptores 1 y 2 solubles para TNF |
| YKL-40 |
| Antagonista del receptor de IL-1 |
| Midquina |
| Glicoproteína rica en leucina tipo 2 |
| PTX3 |
| CA-125 |
| Complejo S100 A8/A9 |
| Osteoprotegerina |
| Proteasa de serina PR3 |
| Endoglina soluble |
| Adiponectina |
| 2. Asociados al estrés oxidativo: |
| LDL oxidado |
| MPO |
| Biopirinas urinarias |
| Isoprostanos urinarios y plasmáticos |
| 8-hidroxi-2 deoxiguanosina urinaria |
| Malondialdehído plasmático |
| 3. Neurohormonas |
| Norepinefrina |
| Renina |
| Angiotensina II |
| Aldosterona |
| Arginina-vasopresina |

| |
|---|
| Endotelina 1 |
| Urocortina |
| Cromogranina A y B |
| MR Pro ADM |
| Copeptina (extremo terminal de la pre-pro-vasopresina) |
| Adrenomedulina |
| 4. Asociados con la injuria de miocitos y el proceso de apoptosis |
| -Troponinas T e I |
| -Quimasa de la cadena ligera de miosina tipo I |
| -Proteína cardíaca tipo ácido graso ligando |
| -CK-MB |
| -STAS (fragmento soluble estimulante de la apoptosis) |
| -Proteína 60 de choque agudo |
| -STRAIL (soluble TNF-related apoptosis-inducing ligand) |
| 5. Asociados con el estrés de los miocitos |
| -NT-proBNP, BNP, MR pro ANP |
| -s STR |
| -GDF-15 |
| 6. Asociados al remodelado de matriz extracelular |
| -MMPs (MMP 2,3,5 y 8) |
| -TIMP1 |
| -IL-6 |
| -Péptido de colágeno tipo III N-terminal (PIIINP) |
| -Miostatina |
| -Syndecan-4 |
| -Galectina 3 |
| -Inhibidor tisular del MMP-4 |
| -PINP (propéptido aminoterminal del procolágeno tipo 1) |
| 7. Marcadores de compromiso extracardíaco |
| -RDW |
| -Cistatina C, proteína trazadora β |
| -NGAL, NAG (N-acetil- β (D) Glucosamidasas), KIM-1 (Kidney-injury molecule-1) |
| - β microglobulina |
| -Razón de albúmina/creatinina urinaria |
| -Triyodotironina |
| -Quiescina Q6 (QSOX1, medida por proteómica) |

Así, la familia de péptidos natriuréticos incluye al menos 8 péptidos aminoacídicos, almacenados en tres diferentes pro hormonas: ^{4,6}

-Pro hormona del PNA (126 aa)

-Pro hormona del BNP (108 aa)

-Pro hormona del CNP (126 aa)

El BNP se descubrió originalmente en el cerebro porcino, donde se pensó que actuaba como neurotransmisor. Posteriormente se supo que sus concentraciones eran 10 veces más abundantes en el corazón que en el cerebro. Sin embargo, se mantuvo su nombre original. ^{4,6}

Existe poco almacenamiento del BNP por lo cual se procesa pro-BNP dentro del corazón humano para formar BNP (que consta de 32 aminoácidos) con los aminoácidos 77-108 de su pro hormona de 108 aminoácidos y un péptido pro BNP-N terminal con los aminoácidos 1-76. Ambas moléculas circulan en los humanos. ^{4,6} (Ver Gráfico 1)

El BNP se produce por síntesis directa en respuesta al grado de distensión ventricular y su producción es también estimulada por un miocardio ventricular insuficiente. El ARN mensajero del pro-BNP es inestable, por lo cual, hay una regulación activa de los niveles de BNP de acuerdo a la tensión de las paredes ventriculares, lo cual lo convierte en un marcador confiable de dilatación ventricular. ^{4,6}

El CNP se encontró originalmente en el cerebro y se sugirió que subsecuentemente estaba presente dentro del corazón. También fue detectado en las arterias

coronarias humanas, y en la circulación periférica de células endoteliales de arterias y venas humanas de varios sitios. ^{4,6}

Dos moléculas de CNP, de 22 y 53 aminoácidos de longitud han sido identificadas, siendo la forma de 22 aminoácidos la más predominante en el plasma y la más potente. El CNP carece de una función natriurética y sirve como regulador del tono vascular y crecimiento. ^{4,6}

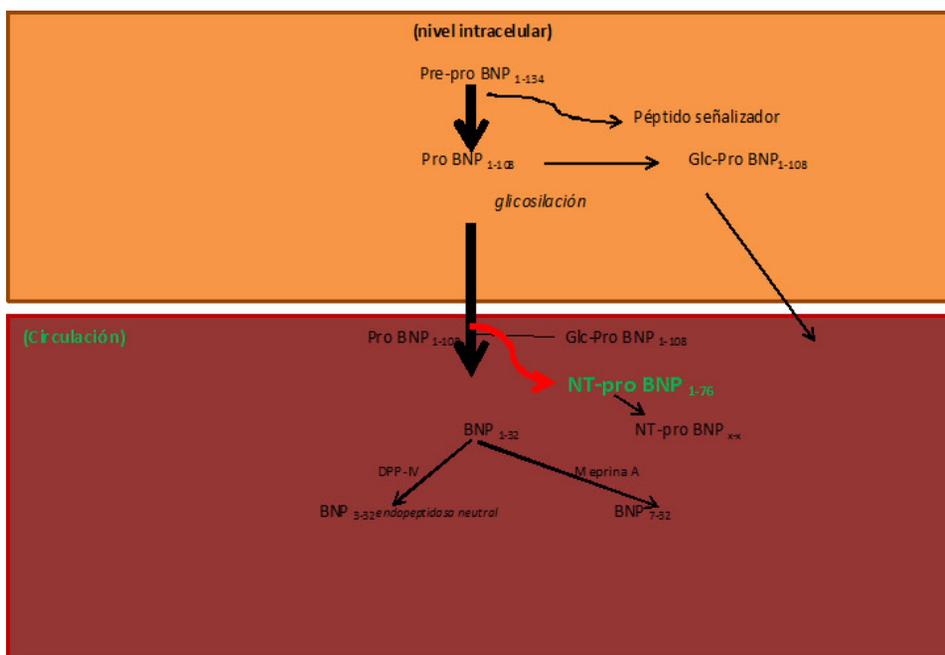
El rol de los péptidos natriuréticos en IC está bien establecido. Además se han realizado observaciones importantes sobre la biología del BNP y del NT-proBNP, y las aplicaciones clínicas de un nuevo péptido natriurético: la porción regional, media, del péptido natriurético proatrial (MR-proANP) ^{4,6}

Adicionalmente, se han realizado avances importantes en la biología del BNP y del NT-proBNP. Estos dos péptidos derivan de la misma molécula precursora. ^{5,6}

El gen del péptido natriurético B (NPPB) se eleva rápidamente por estímulos severos, incluyendo la dilatación, hipoxia e injuria de los miocitos. ^{5,6}

Tanto el BNP como el NT-proBNP, son generalmente aceptados como útiles en la evaluación diagnóstica de los pacientes con disnea aguda. Aún más, los péptidos natriuréticos, son ayudas satisfactorias no sólo para el diagnóstico y/o exclusión de la IC sino también para predecir el desenlace pronóstico, en una manera similar o más potente, que las variables clínicas convencionales. ⁶

Gráfico 1: Formación en cascada de los péptidos natriuréticos (adaptada y traducida de 4)



Consideraciones de las pruebas de péptidos natriuréticos: lo que todo clínico debe saber

Variables pre analíticas:

Estas variables son importantes pues representan el 68% de los errores en los laboratorios, y se ha determinado que la imprecisión analítica debe ser cero (o cercana a cero).^{6,10}

El NT-proBNP puede ser medido en especímenes diferentes: suero o plasma heparinizado, los que producen resultados intercambiables y son recomendados. Sin embargo, el plasma con EDTA (ethylen diamine tetracetic acid) entrega valores menores de NT-proBNP: 10-13% menores dependiendo del método. Asimismo se ha descrito fragmentación del NT-proBNP en el suero más intensamente que en la sangre. No se recomienda el plasma citratado o con oxalato. Por otro lado, la sangre heparinizada puede usarse en los sistemas POC de medición del NT-proBNP.^{6,10}

Por el contrario, la medición del BNP requiere EDTA como anticoagulante. Además las muestras deben ser recogidas en tubos de vidrio no siliconizados, dado que las calicreínas sanguíneas podrían activarse al contacto con el vidrio, degradando rápidamente el BNP.^{6,10}

Aún no se define bien el rol del ejercicio como variable pre analítica, sin embargo, se conoce que el ejercicio hecho hasta alcanzar el 50% de la FC máxima, incrementa el BNP y el NT-proBNP en pacientes con insuficiencia cardíaca.¹⁰

No hay variaciones con la postura y casi no se encuentra significancia con los cambios de posición al sentarse, ponerse de pie o caminar (se reportan menos del 7% de diferencias).¹⁰

Asimismo, no se ha documentado tampoco, una variación circadiana del NT-proBNP.¹⁰

En términos de almacenamiento, las concentraciones de NT-proBNP en suero o sangre son estables a una variedad de condiciones que van desde 7 días a temperatura ambiente, 10 días a 4 o C o muchos meses a -20 o C. Contrariamente la estabilidad del BNP depende de la prueba específica. Además esta molécula es inestable a temperatura ambiente.¹⁰

También se han estudiado las concentraciones de ambos péptidos en orina, sin establecerse aún, una correlación con los niveles plasmáticos.¹⁰

Variables analíticas

La mayoría de las pruebas para NT-proBNP están totalmente automatizadas, siendo la imprecisión total en los estudios multicéntricos menor a 6.5%.¹⁰ Un aspecto relacionado con la imprecisión estaría relacionado con los valores detectados en la población no enferma.^{9,10} Las pruebas para medir el NT-proBNP utilizan un par de anticuerpos monoclonales: un anticuerpo de captura contra la parte terminal de la molécula y otro contra la parte central de la molécula.^{9,10}

En el caso del BNP, las pruebas lisan diferentes anticuerpos, los cuales se dirigen contra diferentes partes de la molécula del BNP, existiendo también diferentes calibradores.^{9,10} Por esta razón, los resultados del BNP podrían variar más del 40% con diferentes métodos.⁸⁻¹⁰ Además la vida media del BNP es de 20 min y la del NT-proBNP 120 min con lo cual sus resultados no pueden ser intercambiados.¹⁰

Existe un intervalo de resultados intermedios, conocido como zona gris para ambos péptidos natriuréticos. Dentro de estos valores, desde el punto de vista estadístico, es más difícil establecer una conducta clínica. Por ello se deben utilizar otros parámetros demográficos o clínicos, para que nuestra decisión sea la correcta.⁸⁻¹⁰

Para el caso del NT-proBNP podemos excluir la IC con valores inferiores a 300 pg/mL con un valor predictivo negativo de 99%. Si existieran valores > 450 pg/mL en pacientes con menos de 50 años de edad, y valores > 900 pg/mL en pacientes con una edad mayor o igual a 50 años, el NT-proBNP se convierte en un marcador sensible y específico para el diagnóstico de IC aguda.⁸⁻¹⁰

El BNP tiene un punto de corte de 100 pg/mL para identificar disnea aguda como causa de IC. Considerando este rango, el valor predictivo negativo es de 89%. La zona gris se encuentra entre los 100 y 500 pg/mL, y si bien es cierto genera dificultades para establecer el diagnóstico, confiere a los pacientes que se encuentran en este rango de medición, un riesgo inferior al de aquellos que tienen valores realmente altos.⁸⁻¹⁰

Variables pos analíticas

Los puntos de corte deben corresponder a la población sobre la cual se aplica la prueba.^{10,11}

Algunas covariables a considerar en pacientes aparentemente sanos:

-El género: las mujeres tienen concentraciones 1.4 veces mayores que los hombres.^{10,11}

-La edad: otro importante predictor del incremento de los niveles de NT-proBNP en sujetos de referencia. Tanto hombres como mujeres mayores de 65 años, tienen una media de NT-proBNP, 1.5 veces mayor que los menores de 65 años. Por ello, es necesario tener en cuenta el grupo etario del paciente.^{10,11}

Raza: en una población con sospecha de síndromes coronarios agudos, se han descrito valores levemente más elevados en blancos que en negros. Ello se ha encontrado también en pacientes blancos con disnea, pero creemos que podría estar relacionado con otras variables fisiológicas, en teoría, más importantes.^{10,11}

Obesidad: los individuos obesos tienen un 63% de los niveles de NT-proBNP en comparación con los no-obesos. Esto podría deberse a la abundante expresión de receptores de aclaramiento de los péptidos natriuréticos, en el tejido adiposo.^{10,11}

Además, tenemos que reconocer que los biomarcadores pueden elevarse en diferentes entidades nosológicas y como respuesta al tratamiento farmacológico (Tablas 3 y 4)

Tabla 3.- Terapias que pueden afectar los niveles de péptidos natriuréticos (6)

| Terapia | Efecto en NT-pro BNP / BNP |
|--|-------------------------------------|
| Habituales | |
| Diuréticos tiazídicos o de asa | ↓ |
| IECAs | ↓ |
| BRATs/ARBs | ↓ |
| Betabloqueadores | ↓ |
| Antagonistas de aldosterona | ↓ (la mayoría) otros ↑ muy discreta |
| Para poblaciones especiales | |
| Ejercicio | ↓ |
| Resincronización cardíaca | ↓ |
| Control de frecuencia en fibrilación auricular | ↓ |
| Infusiones de BNP | ↓, luego ↑ y finalmente ↓ |

Tabla 4.-Entidades clínicas que pueden influenciar en la interpretación de los resultados de los péptidos natriuréticos (modificado de 9)

| |
|--|
| Disminuyen el BNP /NT-pro BNP |
| -Obesidad |
| Aumentan el BNP/NT-proBNP |
| -Enfermedades del músculo cardíaco |
| *Cardiomiopatía hipertrófica |
| *Cardiomiopatía infiltrativa |
| *Miocardiopatías agudas (Tako Tsubo) |
| *Miocarditis, efectos adversos de la quimioterapia |
| *Enfermedad coronaria |
| -Enfermedades valvulares |
| *Estenosis o insuficiencia aórtica |
| *Estenosis o insuficiencia mitral |
| -Arritmias |
| *Fibrilación auricular |
| *Flutter auricular |
| -Drogas cardiotoxicas |
| *Antraciclinas y compuestos relacionados |
| -Anemia |
| -Enfermedad crítica |
| *Sepsis bacteriana |
| *Quemaduras |
| *ARDS/SDRA |
| -Accidente cerebrovascular |
| -Enfermedad cardiopulmonar |
| *Apnea del sueño |
| *Embolia pulmonar |
| *Hipertensión pulmonar |
| *Enfermedad congénita cardíaca |

Utilidad de los péptidos natriuréticos

Fisiológicamente, es razonable considerar la concentración de cualquier péptido natriurético, como la resultante del efecto de dos componentes separados: el efecto de la sobrecarga de fluidos y de la alteración de la función.^{6, 12, 13} Está bien establecida la consecuencia del estrés miocárdico debido a una sobrecarga de volumen, y cómo ello es un importante disparador para la liberación de los péptidos natriuréticos. Sin embargo, existen otras anomalías funcionales (y no necesariamente estructurales), asociadas con el incremento de sus valores.^{6, 12, 13}

Utilidad como pronóstico en insuficiencia cardíaca ambulatoria

Los péptidos natriuréticos son los biomarcadores “estándar de oro” para indicar el pronóstico de la IC crónica, proporcionando información independiente sobre el riesgo de progresión de la IC, remodelamiento ventricular, necesidad para trasplante, muerte y/o arritmias.⁶ Mientras que una simple medición proporciona utilidad pronóstica para estos eventos adversos, las mediciones repetidas proporcionan una aproximación a la evolución de los pacientes y predicen complicaciones independientes.⁶

Los puntos de corte pronósticos para BNP o NT-proBNP para eventos adversos de todos los tipos, han sido identificados: para el BNP parecería ser 125 mg/mL mientras que para el NT-pro BNP (estudiado de una manera más contundente en muchos estudios) es de 1000 pg/mL.^{12, 13}

Se espera una variabilidad biológica alta a bajas concentraciones de ambos péptidos natriuréticos. Al evaluar los rangos de insuficiencia cardíaca, una variabilidad biológica de 25% para el NT-proBNP y de 40% para el BNP es esperable. Por tanto, un incremento o una caída de 25% para el NT-proBNP y de 40% para el BNP, implica un cambio importante en la fisiopatología del paciente evaluado.

Por otro lado, debemos considerar que el BNP tiene una vida media muy corta, y es mucho más lábil que el NT-proBNP.^{12, 13}

Se ha estimado, sin embargo, que el máximo valor pronóstico de las concentraciones de NT-proBNP han sido observadas después de dos semanas de un cambio académico en la terapia.^{12, 13}

Efecto de las terapias indicadas

Las terapias afectarán, sin duda, la variabilidad biológica de ambos péptidos natriuréticos.

Cabe rescatar que se ha demostrado este efecto, con la respuesta al tratamiento empleando beta bloqueadores en los estudios ANZ Heart Failure y COPERNICUS. Sin

embargo, otras clases terapéuticas han demostrado un efecto similar.^{6, 11-13}

Como guía en el manejo de la IC

Con resultados controversiales si analizamos la supervivencia libre de eventos. Sin embargo, al incluir todos los estudios más relevantes, existe una reducción de 20-25% de mortalidad ajustada, empleando el manejo de la IC guiada por biomarcadores.^{6, 11-13}

Costo-efectividad

Un estudio prospectivo, randomizado, controlado, multicéntrico, estudió los datos de 1086 pacientes mayores de 65 años, empleando los niveles de NT-proBNP al ingreso.¹⁴

En este estudio, la comparación de los valores de NT-proBNP en el tercil superior contra el tercil inferior, se correlacionó positivamente con la admisión hospitalaria (OR 2.9, $p < 0.0001$), tiempo de hospitalización ($p < 0.01$), muerte intrahospitalaria ($p < 0.01$) y re hospitalización a los 6 meses (OR 5.7 $p < 0.0001$)¹⁴

Recomendaciones para el uso de biomarcadores basadas en las guías de Insuficiencia Cardíaca

Guías Europeas

En pacientes ambulatorios

-para excluir causas no cardíacas de disnea, Clase IIa, nivel C¹⁶

-para obtener información pronóstica, Clase IIa, nivel C¹⁶
Después de diferenciar entre Insuficiencia Cardíaca de inicio agudo o no de inicio agudo, realizar en todos los pacientes un electrocardiograma y una radiografía de tórax. Además, elegir entre una ecografía cardíaca o un dosaje de péptidos natriuréticos, para excluir casos que no correspondan a insuficiencia cardíaca.¹⁶

Guías Norteamericanas

Pacientes ambulatorios / no hospitalizados

-En pacientes ambulatorios con disnea, la medición del NT-proBNP o BNP es útil para apoyar la decisión clínica relacionada con el diagnóstico de la IC, especialmente en la zona de incertidumbre clínica (Clase I, nivel A)¹⁵

-La medición del NT-pro BNP o BNP debe hacerse para establecer el pronóstico o la severidad de la IC crónica (Clase I, Nivel A)¹⁵

-La utilidad de la medición seriada del NT-proBNP o BNP para reducir la hospitalización o la mortalidad en pacientes con IC no está bien establecida (Clase IIb, Nivel B)¹⁵

-La medición de otros biomarcadores de injuria miocárdica o fibrosis miocárdica, podría ser considerada para la estratificación adicional de riesgo en pacientes con IC crónica (Clase IIb, Nivel B)¹⁵

Pacientes hospitalizados/agudos

-Se recomienda la medición del NT-proBNP o BNP para

apoyar la decisión clínica para el diagnóstico de la IC aguda descompensada, especialmente en la zona de incertidumbre diagnóstica (Clase I, Nivel A)¹⁵

-La medición del NT-proBNP o BNP y/o troponina cardíaca es útil para establecer el pronóstico o la severidad de la enfermedad en la IC aguda descompensada (Clase I, Nivel A)¹⁵

-La utilidad de la medición del NT-proBNP o BNP como guía de la terapia para IC aguda descompensada, no está bien establecida (Clase IIb, nivel C)¹⁵

-La medición de otros biomarcadores de injuria miocárdica o fibrosis miocárdica, podría ser considerada para la estratificación adicional de riesgo en pacientes con IC aguda descompensada (Clase IIb, Nivel A)¹⁵

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Gaggin Hanna K, Januzzi Jr James L. Biomarkers in diagnostics in heart failure. *Biochimica et Biophysica Acta* xxx(2013) xxx-xxx
- Halim Shaif A, Kristini Lewby L, Ohman E. Magnus. Biomarkers in Cardiovascular Clinical Trials. Past, present, future. *Clinical Chemistry* 2012;58(1):45-53
- Sato Tukihiro, Fujiwara Hisayoshi, Takatsy Yoshiki. Biochemical markers in Heart Failure. *Journal of Cardiology* 2012;59:1-7
- Van Kimmenade Roland R.J, Januzzi James L. Emergency Biomarkers in Heart Failure. *Clinical Chemistry* 2012;58(1):127-138
- Lainscak M, Van Heahling S, Anker S.D. Natriuretic peptides and other biomarkers in chronic heart failure: from BNP, NT-proBNP and MR-proANP to routine biochemical markers. *Int J Cardiol* 2009;132:303-311
- Januzzi James L. The role of natriuretic peptide testing in guiding chronic heart failure management: Review for available data and recommendations for use. *Archives of Cardiovascular Disease* 2012;105:40-50
- Brenden Cynthia K, Hollander Judd E, Guss David, Mc.Cullough Peter A, Nowak Richard, Green G, et al. Gray zone BNP levels in heart failure patients in the emergency department: results in REDHOT multicenter study. *Am Heart J* 2005;151:1006-1011
- Semenov Alexander G, Seferian Karina R. Biochemistry of the human B-type natriuretic peptid precursors and molecular aspects of its processing. *Clinical Chimica Acta* 2011;412:850-860
- Braunwald Eugene. Heart Failure. State-of-the-art-paper. *J Am Coll Cardiol* 2013; 1(1):1-20
- Ordóñez-Llanos J, Collinson Paul D, Cristenson Robert H. Amino-terminal Pro-B type Natriuretic Peptide: Analytical considerations. *Am J Cardiol* 2008;101 (Suppl): 9A-15A
- Nishikimi Toshio, Kuwahara Koichiro, Nakao Kazuwa. Current biochemistry, molecular biology, and clinical relevance of natriuretic peptides. *Journal of Cardiology* 2011;57:131-140
- Troughton Richard W, Lewis Lynley K, Yandle Timothy G, Pemberton Christopher J, Nicholls M Gary. B-type-natriuretic peptides: looking for the future. *Annals of Medicine* 2011;43:188-197
- Pandit Kaushik, Mukhopadhyay Pradip, Ghosh Sujoy, Chowdhury Subhankar. Natriuretic peptides: diagnostic and therapeutic study. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* 2011;15(Suppl 4):S345-353
- Luchner A, Möckel M, Spanuth E, Möcks J, Peetz D, et al. N-terminal pro brain natriuretic peptide in the management of patients in the medical emergency department (PROMPT) trial. *Eur Jour Heart Fail* 2012;14:259-267
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Masoudi FA, Butler J, et al. ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology* (2013), doi: 10.1016/h.jacc.2013.05.019
- ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *European Heart Journal* aoi:10.1093/eurheartj/ehs104