

# **Péptido natriurético tipo procerebral aminoterminal: ¿cardiopatía o neumopatía en la dificultad respiratoria pediátrica?**

Shlomo Cohen, MD<sup>a</sup>, Chaim Springer, MD<sup>a</sup>, Avraham Avital, MD<sup>a</sup>, Zeev Perles, MD<sup>b</sup>, Azaria J.J.T. Rein, MD<sup>b</sup>, Zvi Argaman, MD<sup>c</sup>, y Amiram Nir, MD<sup>b</sup>

**OBJETIVO:** Determinar si los valores plasmáticos de péptido natriurético procerebral aminoterminal (N-BNP) permiten diferenciar entre una insuficiencia cardíaca y una neumopatía en lactantes con dificultad respiratoria aguda, así como averiguar si dichos valores son válidos para monitorizar los efectos del tratamiento en los lactantes con insuficiencia cardíaca.

**MÉTODOS:** En niños pequeños (1-36 meses de edad; mediana, 10 meses) que se presentaron con distrés respiratorio se procedió a una exploración física completa, a la medición de los valores plasmáticos de N-BNP y a la práctica de una ecocardiografía en el plazo de 24 h tras su ingreso. En 17 pacientes se llegó al diagnóstico final de insuficiencia cardíaca y en 18 al de neumopatía aguda. Trece lactantes sanos sirvieron como grupo de control.

**RESULTADOS:** Los valores plasmáticos de N-BNP se hallaban significativamente más elevados ( $p < 0,001$ ) en los pacientes con insuficiencia cardíaca (mediana, 18.452 pg/ml [límites, 5.375-99.700]) que en los niños con una neumopatía (mediana, 311 pg/ml [límites, 76-1.341]). En los niños con insuficiencia cardíaca aguda existía una diferencia significativa entre los valores plasmáticos de N-BNP obtenidos antes y después del tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva.

**CONCLUSIÓN:** En los lactantes con distrés respiratorio, la medición de N-BNP en plasma permite diferenciar entre una insuficiencia cardíaca y una neumopatía, y es válida para monitorizar los efectos del tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

La dificultad respiratoria (DR) es un síntoma frecuente en lactantes y niños. Aunque su causa es habitualmente una neumopatía, también puede deberse a una insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). Los signos y síntomas pueden no ser lo suficientemente precisos para

realizar el diagnóstico de insuficiencia cardíaca<sup>1</sup>. Aunque la ecocardiografía es una exploración adecuada para el diagnóstico de la disfunción sistólica ventricular izquierda, no siempre se halla disponible en las instituciones de asistencia primaria; además, es un procedimiento que requiere un cierto tiempo y un dispendio económico. Los niños con insuficiencia cardíaca pueden desarrollar un DR por infección respiratoria o por exacerbación de su cardiopatía. En estos casos, a menudo resulta difícil determinar la causa del DR.

Las hormonas natriuréticas cardíacas desempeñan un importante papel para regular el volumen líquido extracelular y la presión arterial. Estas hormonas peptídicas inducen natriuresis, diuresis y vasodilatación, y actúan específicamente para contrarrestar los efectos del sistema renina-angiotensina-aldosterona<sup>2</sup>. El péptido natriurético cerebral (BNP) se segrega principalmente en los miocitos ventriculares cardíacos en respuesta a la distensión, y su valor plasmático está relacionado con las presiones de llenado del ventrículo izquierdo<sup>3,4</sup>. Se ha observado que el BNP es un buen marcador de la disfunción cardíaca en el adulto<sup>5-8</sup>. El BNP es producto de una prohormona, pro-BNP, que consta de 108 aminoácidos. El procesamiento enzimático da lugar a la liberación del péptido con 32 aminoácidos biológicamente activo (BNP) y un fragmento aminoterminal, el pro-BNP aminoterminal (N-BNP), que carece de actividad biológica conocida<sup>9-12</sup>. Se ha constatado que, al igual que el BNP, el N-BNP es también un marcador sensible y específico de la disfunción ventricular y que, además, posee una mayor estabilidad (semivida de 20 min frente a 3 h, respectivamente)<sup>13-16</sup>. En el período neonatal, los valores de N-BNP aumentan notable y rápidamente en el primer día de vida debido al ascenso posnatal de la resistencia vascular sistémica y del flujo sanguíneo pulmonar<sup>17</sup>. Dichos valores empiezan a descender en el segundo día de vida, y permanecen constantes a partir del tercer día hasta la edad adulta. Se ha observado que los valores de BNP aumentaban hasta 19 veces en los recién nacidos que habían presentado sufrimiento fetal<sup>18</sup>. En los prematuros con conducto arterioso permeable, se observó un aumento del péptido natriurético auricular y de BNP, y también que los valores de ambos guardaban relación con el grado de cortocircuito<sup>19</sup>. Se ha hallado que los valores de BNP están relacionados con la presión arterial pulmonar en los niños prematuros<sup>20</sup>, y que los valores de N-BNP están significativamente más elevados en los

<sup>a</sup>Institute of Pulmonology and <sup>b</sup>Pediatric Cardiology Unit. Hadassah-Hebrew University Medical Center. Jerusalén, Israel. <sup>c</sup>Pediatric Department. Shaare Zedek Medical Center, Jerusalén, Israel.

**TABLA 1. Media  $\pm$  DE de la edad, el peso, la frecuencia respiratoria (FR) y la saturación de oxígeno en aire ambiente (SatO<sub>2</sub>) en el ingreso en los 3 grupos**

Grupo	N	Edad (meses)	Peso (kg)	FR (respiraciones/min)	SatO <sub>2</sub>
Cardiópatas	17	10,6 $\pm$ 11,2	6,6 $\pm$ 4,4 <sup>a</sup>	69 $\pm$ 16,0	89 $\pm$ 4
Neumópatas	18	9,2 $\pm$ 5,8 <sup>c</sup>	7,8 $\pm$ 2,5	62 $\pm$ 16,0	89 $\pm$ 4
Controles	13	17,3 $\pm$ 8,7	10,1 $\pm$ 3,6	35 $\pm$ 9 <sup>b</sup>	98 $\pm$ 1 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Peso de los lactantes con insuficiencia cardíaca, en comparación con los controles,  $p < 0,05$ .

<sup>b</sup>FR y SatO<sub>2</sub> de los lactantes con insuficiencia respiratoria o cardíaca, en comparación con los controles,  $p < 0,001$ .

<sup>c</sup>Edad de los lactantes con neumopatía, en comparación con los controles,  $p < 0,05$ .

pacientes con ICC que en los niños sin cardiopatía<sup>21</sup>. En el adulto se ha descrito el papel del BNP en el diagnóstico de la ICC en los pacientes que acuden al servicio de urgencias con disnea aguda. En estos pacientes se ha comprobado que el BNP es un elemento útil para el diagnóstico de la ICC<sup>22-25</sup>.

El objetivo de nuestro estudio ha consistido en valorar el N-BNP como marcador bioquímico y su papel en la monitorización de la respuesta al tratamiento de la ICC.

## MÉTODOS

Se midieron las concentraciones plasmáticas de N-BNP al ingreso en 17 lactantes con insuficiencia cardíaca, en 18 con neumopatía y en 13 lactantes de control. Se valoró clínicamente a todos los niños, lo que incluía la cifra de saturación de oxígeno por oximetría de pulso y la frecuencia respiratoria en aire ambiente. Todos los lactantes ingresaron en el Hadassah University Hospital. Se obtuvo la aprobación del Local Ethics Committee y el consentimiento informado de los padres.

### Medición de N-BNP

Al ingreso se obtuvieron muestras de sangre venosa (1-2 ml). El plasma se congeló a  $-20^{\circ}\text{C}$  y se descongeló en el momento del análisis, que se realizó en el plazo de 1 semana. Las concentraciones plasmáticas de N-BNP se determinaron mediante inmunoanálisis por electroquimioluminiscencia<sup>24</sup>. El técnico de laboratorio que realizó las mediciones de N-BNP desconocía la situación clínica y el diagnóstico de los pacientes.

### Ecocardiografía

Se utilizó la ecocardiografía bidimensional para la valoración sistólica ventricular y se obtuvieron mediciones en modo M de la función ventricular izquierda. La ecocardiografía se efectuó el mismo día en que se obtuvieron las muestras de sangre en todos los niños con cardiopatías, y en 14 de los 18 niños con neumopatías. No se realizaron ecocardiografías en el grupo de control.

La ecocardiografía no se repitió después del tratamiento; la mejoría de los pacientes cardiopatas se cuantificó exclusivamente con los parámetros clínicos, la saturación de oxígeno en aire ambiente y la frecuencia respiratoria.

### Lactantes con insuficiencia cardíaca

Diecisiete lactantes consecutivos (1-36 meses de edad), la mayoría de ellos con ICC, ingresaron con DR. Antes de incluirlos en el estudio recibieron un diagnóstico final de insuficiencia cardíaca, efectuado por un cardiólogo pediatra con experiencia (Z.P., A.J.J.T.R. o A.N.), basándose en los síntomas clínicos y en los datos ecocardiográficos. Los cardiólogos desconocían los valores plasmáticos de N-BNP. Tres niños presentaban insuficiencia mitral. Un niño desarrolló una cardiopatía isquémica por oclusión arterial coronaria tras la intervención quirúrgica de transposición de las grandes arterias. Dos pacientes presentaban canal auriculoventricular, 3 pacientes comunicación interventricular, 1 tenía una miocardiopatía obstructiva hipertrófica, 1 paciente presentaba *truncus arteriosus* con hipertensión pulmonar

y 1 niño tenía un retorno venoso pulmonar anómalo total. Un niño desarrolló una insuficiencia cardíaca grave por hipertensión sistémica renovascular (con aclaramiento de creatinina normal). Un niño presentaba una miocarditis aguda, 1 niño tenía una tetralogía de Fallot después de un gran cortocircuito de Blalock-Taussig, en 1 paciente se observó hipertensión pulmonar grave por embolia pulmonar y 1 niño con síndrome de Down desarrolló crisis de hipertensión pulmonar tras la reparación del canal auriculoventricular.

En el tratamiento de la ICC se emplearon diuréticos (furosemina y espironolactona), con o sin digoxina. Cinco de los niños con ICC ya recibían un tratamiento similar y se aumentaron las dosis durante su estancia hospitalaria. En 13 de los pacientes cardiopatas se midieron también los valores de N-BNP, la frecuencia respiratoria y la saturación de oxígeno después del tratamiento de la ICC. La eficacia de este tratamiento se midió exclusivamente por la mejoría clínica, y no por ecocardiografía. Cuatro de los pacientes cardiopatas presentaron también neumonía.

### Lactantes con neumopatía

Dieciocho lactantes consecutivos (1-19 meses de edad) con DR agudo presentaban: bronquiolitis por el virus respiratorio sincitial (VRS) ( $n = 10$ ), bronquiolitis negativa para el VRS ( $n = 2$ ), neumonía por adenovirus ( $n = 1$ ), neumonía lobar ( $n = 1$ ), bronquitis aguda ( $n = 3$ ) o laringitis aguda ( $n = 1$ ). Todos ellos eran niños sanos antes del episodio actual, sin enfermedades crónicas.

### Lactantes de control

Trece lactantes (1-36 meses de edad) sin cardiopatías ni neumopatías, ingresados para cirugía electiva o por traumatismos menores, sirvieron de controles.

### Análisis estadístico

Todos los datos se presentaron como la media o la mediana con DE. Los valores de N-BNP no seguían la distribución normal y se empleó en ellos la prueba de la suma de rangos de Mann-Whitney para las comparaciones entre los grupos. Se utilizaron los análisis de variantes y las pruebas de la  $t$  de Student con o sin apareamiento, según las necesidades. Se consideró significativo todo valor de  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

En la tabla 1 se muestran los datos demográficos, la saturación de oxígeno y la frecuencia respiratoria de los pacientes a su ingreso. Hubo una diferencia significativa de peso entre los pacientes con insuficiencia cardíaca y los del grupo de control ( $p < 0,05$ ). La edad fue significativamente diferente sólo entre el grupo de control y el de neumopatas.

La saturación de oxígeno al ingreso (en aire ambiente) fue significativamente más baja en los grupos cardiopata y neumopata, en comparación con el grupo de control ( $p < 0,001$ ). La frecuencia respiratoria al ingreso era

TABLA 2. Media, desviación estándar y mediana de los valores plasmáticos de péptido natriurético procerebral aminoterminal (N-BNP) (pg/ml) en los 3 grupos en el ingreso

Grupo	N	Media	DE	Mediana
Cardiópatas	17	26.344 <sup>a</sup>	25.027	18.452
Neumópatas	18	458	357	311
Controles	13	201	114	89

<sup>a</sup>p < 0,001 cardiopatas frente a neumopatas y controles.

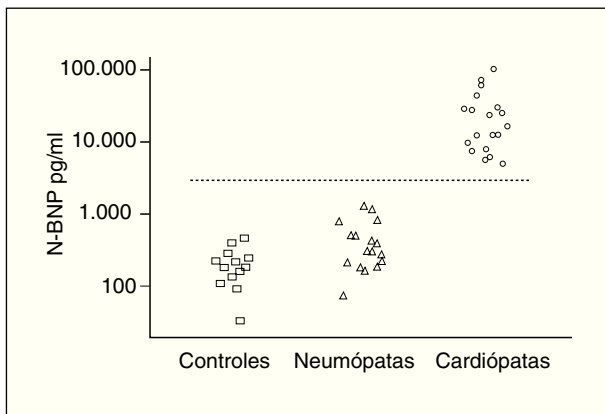


Fig. 1. Diagrama de dispersión de los valores plasmáticos de péptido natriurético procerebral aminoterminal (N-BNP) en los 3 grupos en el ingreso en el servicio de urgencias (controles = cuadrados, neumópatas = triángulos, cardiopatas = círculos). La línea de puntos representa el valor límite de 2.940 pg/ml de N-BNP para diferenciar entre los pacientes cardiopatas y los otros 2 grupos.

significativamente mayor en los grupos cardiopata y neumopata, en comparación con los controles ( $p < 0,001$ ). No hubo diferencias significativas en la saturación de oxígeno ni en la frecuencia respiratoria entre los grupos cardiopata y neumopata. En la ecocardiografía practicada al ingreso a los niños con insuficiencia cardíaca se observó principalmente una sobrecarga de presión o de volumen en el corazón izquierdo ( $n = 15$ ) o derecho ( $n = 4$ ).

Los valores plasmáticos de N-BNP en los niños con insuficiencia cardíaca (mediana 18.452 pg/ml; límites

5.736-99.700) fueron significativamente más elevados ( $p < 0,001$ ) en comparación (prueba de la suma de rangos de Mann-Whitney) con los niños neumópatas (mediana, 311 pg/ml; límites, 76-1.341) o los controles sanos (mediana, 89 pg/ml; límites, 88-292) (tabla 2 y fig. 1). No hubo diferencia significativa en los valores de N-BNP entre el grupo neumopata y el de control. Se elaboró la curva de características de receptor-operador para el diagnóstico de insuficiencia cardíaca; el área bajo dicha curva era de 1,0, lo que significa que la exactitud de la prueba para diferenciar entre la patología cardíaca y la enfermedad pulmonar o los controles sanos era del 100% en la muestra de los datos actuales. El valor de N-BNP más elevado en los pacientes neumópatas era de 1.341 pg/ml, y el valor más bajo en los cardiopatas, de 5.375 pg/ml. El límite calculado para el valor de N-BNP que permita diferenciar a los pacientes cardiopatas de los neumópatas y los controles, basado en una sensibilidad y una especificidad del 100% en la curva ROC en nuestros datos, fue de 2.940 pg/ml.

Los valores plasmáticos de N-BNP, la saturación de oxígeno en aire ambiente y la frecuencia respiratoria mejoraron significativamente (prueba de la t por pares;  $p < 0,001$ ) en 13 de 17 lactantes con insuficiencia cardíaca, después del tratamiento (figs. 2 y 3).

## DISCUSIÓN

En este estudio prospectivo observamos que los valores plasmáticos de N-BNP permitían diferenciar entre la insuficiencia cardíaca y una neumopatía en los lactantes y niños valorados por DR aguda en el servicio de urgencias. El diagnóstico clínico de insuficiencia cardíaca basado en la historia clínica, los signos distintivos y los datos radiológicos de congestión venosa pulmonar, puede ser difícil. Ello es especialmente cierto en los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y un proceso concomitante, como la neumonía, o en los lactantes y niños en su primera crisis de insuficiencia cardíaca aguda (que también precisa de la ecocardiografía para su diagnóstico). El reconocimiento de las manifestaciones tempranas de la insuficiencia cardíaca puede ser difícil en los niños que se presentan con disnea aguda, pero tiene importancia clínica establecer el diagnóstico para realizar un tratamiento adecuado. Aunque la ecocardiografía es un buen elemento para diagnosticar la disfunción sistólica ventricular izquierda, no suele disponerse de esta exploración en el ámbito de un servicio de urgencias.

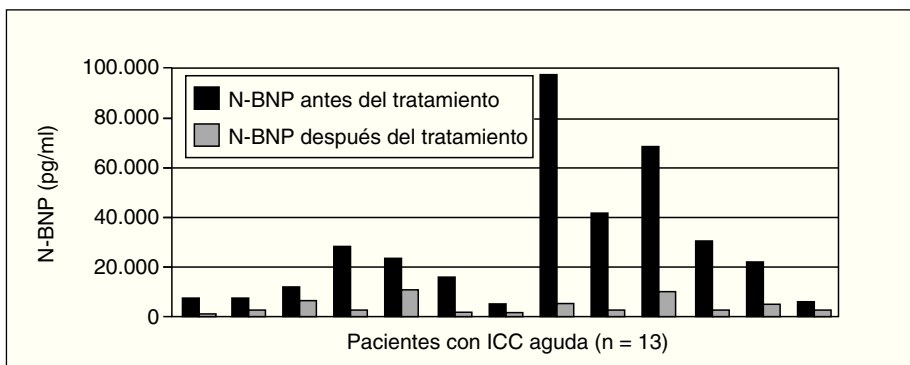


Fig. 2. Valores individuales de los valores plasmáticos de péptido natriurético procerebral aminoterminal (N-BNP) en los pacientes cardiopatas, antes (negro) y después (gris) del tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva. (ICC).

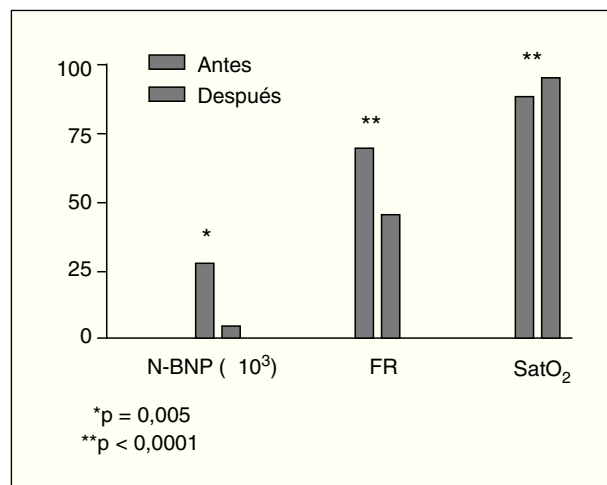


Fig. 3. Media de los valores plasmáticos de péptido natriurético procerebral aminoterminal (N-BNP), frecuencia respiratoria (FR) y saturación de oxígeno (SatO<sub>2</sub>) en los pacientes cardiopatas, antes y después del tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva.

Nuestros hallazgos en lactantes y niños de corta edad, al igual como se ha observado previamente en el adulto, ofrecen un nuevo elemento para el diagnóstico rápido y preciso de la ICC. Según nuestros resultados, los valores plasmáticos de N-BNP en los lactantes con neumopatías agudas no son significativamente diferentes de los observados en niños normales; en cambio, en los pacientes cardiopatas, los valores plasmáticos fueron significativamente mayores ( $p < 0,001$ ) que los hallados en los otros 2 grupos. El límite calculado de la cifra de N-BNP que sirva para diferenciar los pacientes cardiopatas de los niños de control y los neumópatas, derivado de nuestros datos, es de 2.940 pg/ml. Por tanto, sugerimos este valor como límite para diferenciar entre los pacientes cardiopatas y los neumópatas. Por encima de dicha cifra, según nuestros resultados, el valor predictivo positivo en un paciente cardiopata es del 100%.

En el adulto, los valores de BNP no están significativamente elevados en las enfermedades respiratorias agudas, en comparación con los controles sanos<sup>6</sup>. En nuestro estudio hallamos unos resultados similares. Se observó un ligero aumento (no significativo) de los valores medios de N-BNP en los niños neumópatas, en comparación con los controles. El motivo podría ser el aumento en la precarga de volumen. La mayoría de los lactantes hospitalizados por DR aguda se trataron también con líquidos intravenosos, un hecho que pudo contribuir al aumento de la precarga de volumen. Sin embargo, este aumento en los valores plasmáticos de N-BNP, que podría resultar del incremento en el trabajo cardíaco, era ligero en comparación con el observado en los lactantes con insuficiencia cardíaca (fig. 1).

En nuestro estudio, los valores plasmáticos de N-BNP fueron además un indicador fidedigno de la mejoría clínica después del tratamiento. Hemos observado un descenso significativo en los valores plasmáticos de N-BNP asociado a un aumento significativo en la saturación de oxígeno en aire ambiente y a un descenso significativo en la frecuencia respiratoria después del

tratamiento de la ICC. Ello ocurrió probablemente en respuesta al tratamiento diurético, que disminuyó la carga de volumen cardíaca. Estos hallazgos sugieren que N-BNP puede utilizarse como marcador para investigar la mejoría de la función cardíaca en lactantes y niños con ICC; y que, además, permite evitar la repetición de la ecocardiografía.

Existen diversas limitaciones al papel de N-BNP como elemento auxiliar para el diagnóstico de la insuficiencia cardíaca. En primer lugar, los pacientes con insuficiencia cardíaca pueden presentar también un trastorno concomitante, como la neumonía. En nuestro estudio, 4 pacientes cardiopatas presentaron neumonía y se trataron con diuréticos y antibióticos. Sus valores plasmáticos de N-BNP eran elevados al ingreso y disminuyeron después del tratamiento. Así, una concentración muy elevada de N-BNP, aunque específica para la insuficiencia cardíaca descompensada, no excluye la presencia de otros procesos. En segundo lugar, los pacientes con ICC crónica pueden presentar unos valores plasmáticos de N-BNP persistentemente elevados<sup>21</sup>. Para valorar adecuadamente a estos pacientes durante una exacerbación aguda, es necesario comparar sus valores actuales de N-BNP con los basales. Nosotros hemos valorado a 2 lactantes con insuficiencia cardíaca crónica (no incluidos en este estudio al constituir un grupo muy reducido) en el servicio de urgencias durante un episodio agudo de DR y bronquiolitis aguda por VRS. Sus elevados valores plasmáticos de N-BNP, medidos en el servicio de urgencias, eran similares a los valores basales previos. La ecocardiografía en la enfermedad aguda mostraba una situación similar de insuficiencia cardíaca crónica. Uno de estos 2 niños presentaba una comunicación interventricular y su valor basal de N-BNP era de 1.212 pg/ml. Durante el episodio respiratorio agudo, la cifra de N-BNP fue de 1.274 pg/ml. El segundo paciente presentaba un canal AV completo. La cifra basal de N-BNP era de 7.907 pg/ml, y durante la bronquiolitis aguda por VRS fue de 7.018 pg/ml.

En conclusión, nuestros hallazgos sugieren que un análisis rápido de los valores plasmáticos de N-BNP puede servir de ayuda al pediatra en el diagnóstico diferencial de un paciente con DR aguda, para definir su origen cardíaco o pulmonar y permitir así un tratamiento adecuado.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Stevenson LW, Perloff JK. The limited availability of physical signs for estimating hemodynamics in chronic heart failure. JAMA. 1989;261:884-8.
2. Levin E, Gardner D, Samson W. Natriuretic peptides. N Engl J Med. 1998;339:321-7.
3. Sudoh T, Kanagawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. Nature. 1988;332:78-81.
4. Kjaer A, Hesse B. Heart failure and neuroendocrine activation: diagnostic, prognostic and therapeutic perspective. Clin Physiol. 2001;6:661-72.
5. Yoshimura M, Yasue H, Okumura K, et al. Different secretion patterns of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. Circulation. 1993;87:464-9.
6. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. N Engl J Med. 2002;347:161-7.

7. Kazanegra R, Cheng V, García A, et al. 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.
8. Richards AM, Crozier IG, Yandle TG, Espiner EA, Ikram H, Nicholls MG. Brain natriuretic factor: regional plasma concentrations and correlations with hemodynamic state in cardiac disease. *Br Heart J.* 1993;69:414-7.
9. Kelly R, Struthers AD. Are natriuretic peptides clinically useful as markers of heart failure? *Am Clin Biochem.* 2001;38:94-102.
10. Karl J, Borgya A, Gallussee A, et al. Development of a novel N-terminal-pro BNP (NT-pro BNP) assay with a low detection limit. *Scand J Clin Lab Invest.* 1999;230:177-81.
11. Downie PF, Talwar S, Squire IB, Davies JE, Barnett DB, Ng L. Assessment of the stability of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in vitro: implications for assessment of left ventricular dysfunction. *Clin Sci (Lond).* 1999;97:255-8.
12. Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, et al. Plasma N-terminal probrain natriuretic peptide and adrenomedullin: new neurohumoral predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction. *Circulation.* 1998;97:1921-9.
13. Hunt PJ, Yandle TG, Nichols MG, Richards AM, Espiner EA. The amino-terminal portion of pro-brain natriuretic peptide (pro-BNP) circulates in human plasma. *Biochem Biophys Res Commun.* 1995;214:1175-83.
14. Daggubati S, Parks JR, Overton RM, Cintron G, Schocken DD, Vesely DL. Adrenomedullin, endothelin, neuropeptide Y, atrial, brain, and C-natriuretic prohormone peptides compared as early heart failure indicators. *Cardiovasc Res.* 1997;36:246-55.
15. Hunt PJ, Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Doughty RN, Espiner EA. Immunoreactive amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-PROBNP): a new marker of cardiac impairment. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1997;47:287-96.
16. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation.* 2000;102:865-70.
17. Mir TS, Laux R, Hellwege HH, et al. Plasma concentrations of amino-terminal proatrial natriuretic peptide and amino-terminal probrain natriuretic peptide in healthy neonates: marked and rapid increase after birth. *Pediatric.* 2003;112:896-9.
18. Itoh H, Sagawa H, Hasegawa M, et al. Brain natriuretic peptide levels in the umbilical venous plasma are elevated in fetal distress. *Biol Neonate.* 1993;64:18-25.
19. Holmstrom H, Hall C, Thaulow E. Plasma levels of natriuretic peptides and hemodynamic assessment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Acta Paediatr.* 2001;90:184-91.
20. Ikemoto Y, Nogi S, Teraguchi M, Kojima T, Hirata Y, Kobayashi Y. Early changes in plasma brain and atrial natriuretic peptides in premature infants: correlation with pulmonary arterial pressure. *Early Hum Dev.* 1996;46:55-62.
21. Mir TS, Marohn S, Laer S, Eiselt M, Grollmus O, Weil J. Plasma concentrations of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in control children from the neonatal to adolescent period and in children with congestive heart failure. *Pediatrics.* 2002;110(6). Disponible en: [www.pediatrics.org/cgi/content/full/110/6/e76](http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/110/6/e76)
22. Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, Kasanegra R, Clopton P, Maisel A. Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiate congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:202-9.
23. Davis M, Espiner E, Richards G, et al. Plasma brain natriuretic peptide in assessment of acute dyspnoea. *Lancet.* 1994;3443:440-4.
24. Roche Diagnostics. Pro-Brain Natriuretic Peptide. Mannheim: Roche Diagnostics.
25. Muller C, Scholer A, Laule-Kilian K, et al. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Engl J Med.* 2004;350:647-54.