

## ORIGINAL

# Valor pronóstico postoperatorio del extremo aminoterminal del propéptido natriurético tipo B en el trasplante cardíaco

Noelia Avello Llano<sup>a</sup>, Belén Prieto García<sup>a</sup>, Beatriz Díaz Molina<sup>b</sup> y Francisco V. Álvarez Menéndez<sup>a,c,\*</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Bioquímica Clínica, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España

<sup>b</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España

<sup>c</sup>Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad de Oviedo, Oviedo, España

Recibido el 17 de septiembre de 2009; aceptado el 7 de diciembre de 2009

Disponible en Internet el 18 de febrero de 2010

### PALABRAS CLAVE

Trasplante cardíaco;  
Péptidos  
natriuréticos;  
Pronóstico

### Resumen

**Introducción:** El trasplante cardíaco es una opción terapéutica disponible para algunos pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada. Es importante establecer el pronóstico que presentan estos pacientes para poder diferenciar aquéllos con peor expectativa de vida y adoptar medidas adicionales en estos casos. Los péptidos natriuréticos cardíacos han demostrado su utilidad diagnóstica y pronóstica en diferentes enfermedades. El objetivo de este estudio es valorar la utilidad del extremo aminoterminal del propéptido natriurético tipo B (NT-proBNP) postoperatorio en el pronóstico de los pacientes trasplantados cardíacos a corto plazo.

**Materiales y métodos:** Se determinó la concentración de NT-proBNP a los 15 días postoperatorios en 50 pacientes que recibieron trasplante cardíaco para valorar la utilidad pronóstica de mortalidad a 6 meses de seguimiento.

**Resultados:** Los pacientes que fallecieron mostraron concentraciones de NT-proBNP significativamente superiores que los que sobrevivieron, con una mediana de la concentración de NT-proBNP a los 15 días postrasplante de 20.632 ng/l (intervalo intercuartílico: 6.183 a 37.925 ng/l) frente a 3.923 ng/l (intervalo intercuartílico: 1.752 a 6.890 ng/l) respectivamente. Se observó que el *hazard-ratio* de mortalidad se multiplica por 8,5 veces (IC del 95%: 1,7–44,2) en el grupo de pacientes con concentraciones de NT-proBNP, cuantificadas a los 15 días postrasplante, superiores al valor discriminatorio de 7.500 ng/l.

© 2009 AEBM, AEFA y SEQC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: falvarezmen@gmail.com (F.V. Álvarez Menéndez).

**KEYWORDS**

Heart  
transplantation;  
Natriuretic peptides;  
Prognosis

**Prognostics value of NT-proBNP after heart transplantation****Abstract**

**Introduction:** Cardiac transplantation is a widely accepted option for the treatment of end-stage congestive heart failure. In order to identify those patients at risk of short life expectancy, it could be worthwhile to establish an individual prognosis factor. The prognostic and diagnostic values of natriuretic peptides have been studied in different areas of clinical practice. The objective of this study was to evaluate the short-term prognostic ability of NT-proBNP concentration in heart transplantation patients.

**Materials and methods:** The group studied consisted of 50 adult heart transplant patients. NT-proBNP concentration was measured in each patient 15 days after surgery to evaluate the prognostic value at 6 months follow up.

**Results:** The non-survivor patients showed higher NT-proBNP concentrations than survivors, with a median of NT-proBNP concentration on the 15<sup>th</sup> day post-transplantation of 20632 ng/L (IIC: 6183 to 37925 ng/L) and 3923 ng/L (IIC: 1752 to 6890 ng/L) in the non-survivors and the survivors groups, respectively. The hazard ratio of mortality was 8.5 times higher (95% CI: 1.7 to 44.2) in those patients with NT-proBNP concentrations over 7500 ng/L on the 15<sup>th</sup> day post-transplantation.

© 2009 AEBM, AEFA y SEQC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

**Introducción**

Actualmente, el trasplante cardíaco es una medida terapéutica altamente aceptada para ciertos pacientes que presentan insuficiencia cardíaca avanzada<sup>1</sup>. Sin embargo, éste es un tratamiento que implica ciertos riesgos y que presenta una mortalidad mayor en el primer año postrasplante con respecto a los años posteriores<sup>2</sup>. Debido a esta circunstancia, resulta interesante establecer factores de pronóstico que permitan diferenciar el grupo de pacientes con peor expectativa de vida para adoptar medidas adicionales en estos pacientes. Actualmente, el registro de la International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT)<sup>2</sup> identifica como factores de pronóstico la mayor edad del donante y del receptor, la resistencia vascular pulmonar elevada, un alto índice de masa corporal del donante y una elevada relación entre el peso del donante y el peso del receptor.

La concentración plasmática de los péptidos natriuréticos aumenta como respuesta al estiramiento de los cardiomiocitos que se produce durante la insuficiencia cardíaca. Por este motivo, así como por su elevado valor predictivo negativo en el diagnóstico diferencial de la disnea de novo, la determinación de los péptidos natriuréticos está incluida en el algoritmo para el diagnóstico de insuficiencia cardíaca desde el año 2001<sup>3</sup>. Está demostrada la asociación que existe entre la concentración del extremo aminoterminal del péptido natriurético tipo B (NT-proBNP) y la concentración de creatinina<sup>4</sup>, por lo que parece conveniente tener en cuenta la concentración de creatinina en el momento de la determinación de NT-proBNP para estudiar la posible asociación.

Después del trasplante cardíaco, se normaliza la función del ventrículo izquierdo, pero los péptidos natriuréticos no vuelven de forma temprana a sus concentraciones normales. Las concentraciones séricas del péptido natriurético tipo B (BNP) descienden durante el primer año postrasplante, sin

llegar a alcanzar valores de normalidad<sup>5,6</sup>. Se observa una concentración máxima de BNP a las 2–4 semanas siguientes a la intervención, que posteriormente disminuye hasta estabilizarse, aproximadamente a los 5 meses<sup>7</sup>. El NT-proBNP muestra un comportamiento similar<sup>8</sup>. Se ha estudiado la utilidad tanto del BNP como del NT-proBNP en diferentes situaciones clínicas en el contexto del trasplante cardíaco (por ejemplo, en el rechazo agudo) sin resultados concluyentes<sup>9–12</sup>. Recientemente, las concentraciones de BNP se han relacionado con el sistema inmunitario y diferentes interleucinas<sup>13</sup>, tanto en pacientes trasplantados como no trasplantados. Asimismo, se ha descrito el valor predictivo del BNP en diferentes enfermedades así como en pacientes trasplantados cardíacos. Martínez-Dolz et al<sup>14</sup> estudiaron las concentraciones de BNP en pacientes postrasplantados durante el primer año y describieron que un valor discriminatorio de 100 pg/ml permitía establecer 2 subgrupos con diferente pronóstico. Sin embargo, sólo Gardner et al<sup>15</sup> han estudiado la utilidad pronóstica a corto plazo, sin llegar a proponer un punto de corte. El objetivo de este estudio ha sido describir el potencial valor pronóstico que tiene la medida de la concentración de NT-proBNP a corto plazo después del trasplante cardíaco.

**Materiales y métodos**

Se seleccionaron de manera prospectiva los pacientes que recibieron un trasplante ortotópico en la Unidad de Trasplante Cardíaco del Hospital Universitario Central de Asturias durante el período de tiempo comprendido entre julio de 2002 y diciembre de 2006. Se incluyeron tanto los que recibieron un trasplante urgente como los que recibieron un trasplante electivo. Se excluyeron del estudio un paciente al que se le realizó un trasplante cardiorrenal, con objeto de eliminar el trasplante renal como posible factor de confusión, y un paciente que falleció a la semana del trasplante. Antes de la realización del trasplante cardíaco se solicitó a los

pacientes el consentimiento informado, que incluye la aceptación del posible empleo de muestras biológicas para investigación. El número total de pacientes trasplantados durante este tiempo fue de 50 (37 hombres y 13 mujeres), con un promedio de 54 años de edad en el momento del trasplante (desviación estándar [DE]: 9,5 años).

En la primera visita de control, 15 días tras el trasplante, se recogió de cada paciente una muestra de sangre periférica extraída en un tubo sin anticoagulante y con separador de gelosa. La sangre se centrifugó en frío durante 8 min a  $2.000 \times g$  para separar el suero. Todas las muestras de suero se conservaron a  $-80^\circ\text{C}$  hasta el momento de su procesamiento. Las determinaciones de NT-proBNP se realizaron en el autoanalizador Elecsys 2010 (Roche Diagnostics<sup>®</sup>, Mannheim, Alemania) mediante un inmunoanálisis de electroquimioluminiscencia. La determinación de creatinina se realizó en un analizador modular DPP de Roche, mediante método Jaffé cinético con blanco de muestra compensado (Roche Diagnostics<sup>®</sup>, Mannheim, Alemania). La valoración de los resultados obtenidos se realizó retrospectivamente, teniendo en cuenta las variables recogidas durante el curso clínico del seguimiento postrasplante (NT-proBNP, creatinina), así como los diagnósticos efectuados durante el período de estudio (causa de fallecimiento).

Las variables cuantitativas que seguían una distribución de Gauss se describieron con la media aritmética y la DE y, en caso contrario, con la mediana y el intervalo intercuartílico (IIC). La comparación de los resultados entre el grupo de pacientes que fallecieron con respecto al grupo que sobrevivió se efectuó mediante la prueba U de Mann-Whitney. El rendimiento pronóstico se determinó mediante la curva receiver operating characteristic (ROC) para estimar sensibilidad y especificidad. La significación de la curva se evaluó a partir del intervalo de confianza (IC) del área bajo la curva y se interpretó como significativo si el límite inferior del IC del área era superior a 0,5. Asimismo, se realizó el estudio de supervivencia mediante curvas de Kaplan-Meier y el cálculo del *hazard-ratio* mediante regresión de Cox. Se consideraron significativas aquellas pruebas estadísticas que aportaron valores de *p* inferiores a 0,05. El análisis de los datos se realizó por medio del paquete estadístico SPSS, v.15.

## Resultados

Se estudió el valor pronóstico de la concentración de NT-proBNP medida a 50 pacientes en la visita de seguimiento programada a los 15 días de la intervención quirúrgica (media: 15,6 días; DE: 3,7 días). En la [tabla 1](#) se describen las características clínicas de estos pacientes. Se estableció un tiempo de seguimiento de 6 meses postrasplante para estudiar el valor pronóstico de la determinación realizada a los 15 días del trasplante. Siete de estos 50 pacientes fallecieron en este tiempo (14%), lo que mostró un tiempo medio de supervivencia postrasplante de 1,6 meses (DE: 0,6 meses). Las causas de los fallecimientos fueron las siguientes: 3 pacientes por fallo primario, 2 pacientes por sepsis, un paciente por fallo multiorgánico y otro paciente por un hematoma subdural. La mediana de la concentración de NT-proBNP a los 15 días postrasplante, en el grupo de pacientes que sobrevivieron, fue de 3.923 ng/l (IIC: 1.752 a 6.890 ng/l) mientras que en aquellos pacientes que fallecieron fue de 20.632 ng/l (IIC: 6.183 a 37.925 ng/l). Las diferencias entre ambos grupos fueron estadísticamente significativas (prueba U de Mann Whitney;  $p < 0,01$ ) ([fig. 1](#)), con un área bajo la curva ROC de 0,82 (IC del 95%: 0,68–0,96;  $p < 0,01$ ), que permitió establecer la sensibilidad y especificidad de diferentes puntos de corte. Por tanto, la determinación de NT-proBNP a los 15 días del trasplante tiene una eficacia pronóstica de fallecimiento en los 6 meses siguientes al trasplante del 82% ([fig. 2](#)). Se seleccionó como posible punto de corte una concentración de NT-proBNP de 7.500 ng/l; por encima de ésta, la sensibilidad diagnóstica es del 71% (IC del 95%: 30–95%), la especificidad del 81% (IC del 95%: 66–91%) y el valor predictivo negativo del 94,6% (IC del 95%: 80,5–99,1%).

Se realizó un análisis de supervivencia de Kaplan-Meier para la concentración discriminadora de 7.500 ng/l, y se representó la supervivencia acumulada respecto al tiempo transcurrido estratificando a los pacientes en 2 grupos según el valor discriminador de NT-proBNP establecido previamente ([fig. 3](#)). Se observó que los pacientes que a los 15 días postrasplante tenían concentraciones de NT-proBNP inferiores a 7.500 ng/l presentaron mejor pronóstico que aquellos con concentraciones superiores, y estas diferencias fueron estadísticamente significativas (*log-rank test*,

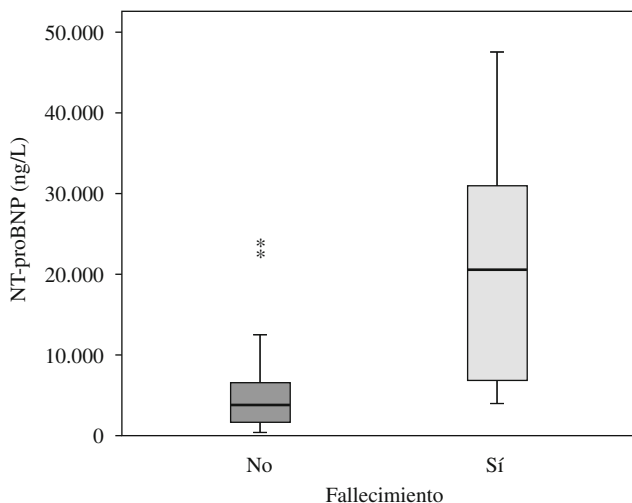
**Tabla 1** Características clínicas de los pacientes estudiados

	Supervivientes (n=43)	Fallecidos (n=7)
<i>Edad (años cumplidos)*</i>	54,1 (DE: 9,5)	56,2 (DE: 10,5)
<i>Sexo</i>	72,1% hombres	85,7% hombres
<i>Creatinina</i>	1,23 mg/dl (IIC: 0,94–1,64)	1,6 mg/dl (IIC: 1,5–2,6)
<i>Causa del trasplante cardíaco</i>		
Cardiopatía isquémica	53,5% (n = 23)	71,4% (n = 5)
Miocardopatía dilatada idiopática	20,9% (n = 9)	–
Cardiopatía valvular	4,7% (n = 2)	–
Retrasplante	4,7% (n = 2)	14,3% (n = 2)
Otras causas	16,3% (n = 7)	14,3% (n = 2)

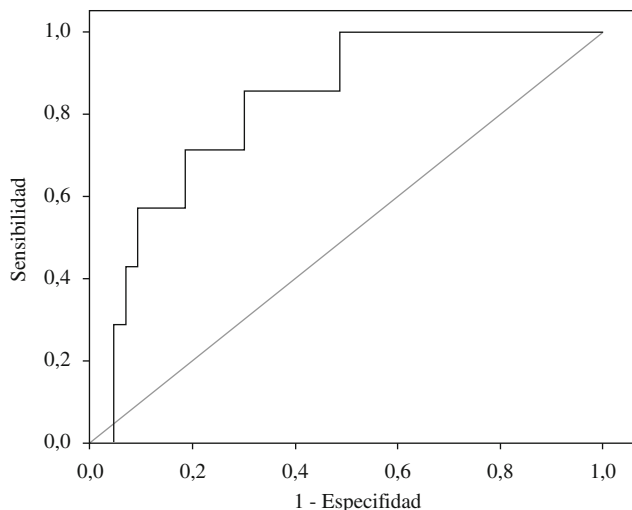
DE: desviación estándar; IIC: intervalo intercuartílico.

\*Expresado como media (DE).

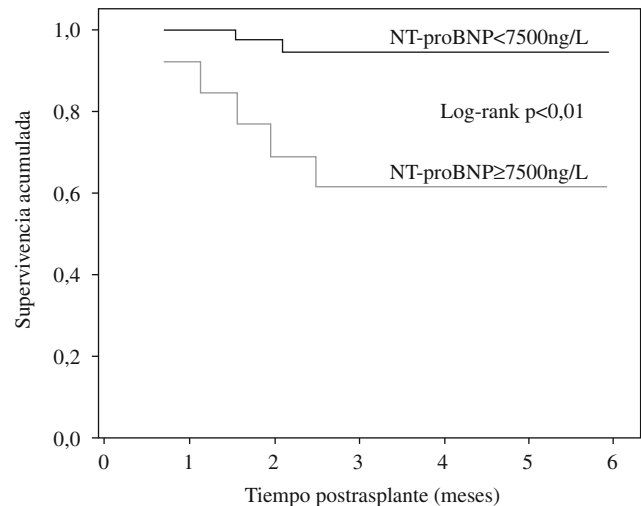
$p < 0,01$ ). El *hazard-ratio* de mortalidad calculado a partir de la regresión de Cox en el grupo de pacientes con concentraciones de NT-proBNP superiores a 7.500 ng/l a los 15 días postrasplante se multiplica por 8,5 veces (IC del 95%: 1,7–44,2). Para estudiar la interacción con la creatinina, en primer lugar se realizó una correlación entre la concentración de NT-proBNP y la de creatinina, que no resultó significativa (Spearman,  $p = 0,18$ ). Posteriormente, se descartó la posible confusión con la creatinina mediante la inclusión en el análisis multivariante de esta variable dicotomizada según que la concentración de creatinina fuera inferior o superior a 1,5 mg/dl. No se observó interacción en el estudio multivariante mediante la introducción del producto de ambas variables ( $p = 0,941$ ).



**Figura 1** Concentración del extremo aminoterminal del péptido natriurético tipo B a los 15 días del trasplante en función de la supervivencia de los pacientes a los 6 meses de éste. Dos resultados se han truncado en el grupo de los pacientes supervivientes.



**Figura 2** Curva ROC que valora la eficacia pronóstica, a los 6 meses, de la determinación del extremo aminoterminal del péptido natriurético tipo B realizada a los 15 días postrasplante.



**Figura 3** Representación de Kaplan-Meier de la supervivencia acumulada los primeros 6 meses postrasplante para los 50 pacientes trasplantados. De los 7 pacientes que fallecieron, 5 tenían concentraciones superiores a 7.500 ng/l, mientras que de los 43 pacientes que no fallecieron, 35 tuvieron concentraciones inferiores a 7.500 ng/l.

## Discusión

La utilidad pronóstica, tanto de morbilidad como de mortalidad, de los péptidos natriuréticos se ha demostrado ampliamente en situaciones clínicas muy diversas<sup>16-21</sup>. A su vez, la utilidad pronóstica de las determinaciones postoperatorias de NT-proBNP en diferentes tipos de intervenciones cardíacas también se ha descrito previamente. En este caso, los resultados son contradictorios, ya que hay estudios que no encuentran relación entre la concentración de NT-proBNP en el período postoperatorio y la probabilidad de complicaciones<sup>22</sup>, mientras que otros estudios encuentran asociación entre las concentraciones de BNP y la presencia de complicaciones, lo que aportaría utilidad como factor pronóstico<sup>23</sup>. Sin embargo, en pacientes trasplantados cardíacos sólo existe una referencia bibliográfica acerca de la utilidad del BNP o del NT-proBNP como factor pronóstico a corto plazo<sup>15</sup>. En un grupo de 26 pacientes se describió que la concentración de NT-proBNP a la semana postrasplante predice el pronóstico. Sin embargo, en ese trabajo no se estableció la eficacia pronóstica ni probables concentraciones discriminatorias, posiblemente debido al reducido tamaño muestral del estudio.

En el presente trabajo, se evalúa por primera vez la utilidad pronóstica de la determinación de NT-proBNP realizada a los 15 días postrasplante en un período de seguimiento postrasplante de 6 meses. Dada la cinética que siguen las concentraciones de NT-proBNP después del trasplante cardíaco y a la espera de obtener un mejor rendimiento pronóstico, también se realizó la evaluación con las muestras extraídas a las 4 semanas postrasplante. Como era de esperar, la eficacia pronóstica mejoró el 90% (IC del 95%: 81–99%) (datos no mostrados); sin embargo, se consideró más interesante seleccionar el primer tiempo (a los 15 días postrasplante) sobre la base del interés de poder establecer un pronóstico con la mayor antelación posible después de la intervención quirúrgica para, de este



modo, estratificar los pacientes con peor pronóstico y anticiparse para adoptar medidas lo antes posible.

Los pacientes que fallecieron habían presentado concentraciones de NT-proBNP a los 15 días del trasplante muy superiores a las concentraciones de los que sobrevivieron. Las diferencias entre ambos grupos (fallecidos y supervivientes) fueron estadísticamente significativas ( $p < 0,01$ ) (fig. 1). Se estableció que para una concentración de NT-proBNP superior a 7.500 ng/l el *hazard-ratio* de mortalidad se multiplica por 8,5 (IC del 95%: 1,6–43,7), sin observar asociación entre la concentración de NT-proBNP y la concentración de creatinina en este momento (a los 15 días de la intervención). A la vista de estos resultados, podemos concluir que las concentraciones postoperatorias de NT-proBNP a los 15 días de la intervención predicen el pronóstico de los pacientes que reciben un trasplante de corazón.

Debido al reducido tamaño muestral del grupo de fallecidos ( $n=7$ ), se utilizó como variable principal «muerte por cualquier causa»; las causas de fallecimiento fueron fallo primario, sepsis, fallo multiorgánico y hematoma subdural. La asociación entre la concentración de NT-proBNP y algunas de las causas de fallecimiento observadas en estos pacientes se ha descrito previamente. Por ejemplo, la elevación de NT-proBNP en casos de sepsis<sup>24</sup> puede deberse a la dilatación ventricular inducida por la sepsis o a la liberación de endotoxinas<sup>25</sup>. Además, durante el primer año postrasplante, las infecciones y el fallo agudo del injerto son las principales causas de fallecimiento<sup>26</sup>. El fallo agudo del injerto se produce por una disfunción ventricular<sup>27</sup> y, por tanto, resulta lógica la asociación con la concentración de NT-proBNP. Además, el fallo multiorgánico, tanto por su etiología como por las consecuencias a nivel cardíaco, podría producir importantes elevaciones en los péptidos natriuréticos. Por tanto, aunque en todos los pacientes trasplantados existe una elevación posterior a la intervención quirúrgica, que aproximadamente se estabiliza a partir del primer mes postrasplante, los pacientes que fallecieron ya presentaban a los 15 días concentraciones más elevadas que aquellos que aún sobrevivían a los 6 meses. Por tanto, se puede utilizar la concentración de NT-proBNP a los 15 días postrasplante como marcador pronóstico de mortalidad para seleccionar un grupo de pacientes con mayor riesgo.

Hay que tener cuenta que determinados pacientes dentro del grupo de los supervivientes (8 de 43) también presentaron concentraciones de NT-proBNP superiores a 7.500 ng/l a los 15 días. No obstante, los resultados obtenidos en el presente estudio exploratorio son esperanzadores si se confirmase en estudios posteriores más amplios el importante valor predictivo negativo que parece tener el NT-proBNP en pacientes con concentraciones inferiores al valor discriminatorio establecido. Por otra parte, la utilidad del marcador como factor pronóstico de mortalidad, de forma independiente o combinado con otros parámetros, constituiría una herramienta de gran interés para el seguimiento del paciente con trasplante cardíaco.

## Conflicto de intereses

Los reactivos de este estudio han sido financiados parcialmente por Roche Diagnostics® (Mannheim, Alemania).

## Bibliografía

- Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. ACC/AHA 2005 Guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult. *Circulation*. 2005;112:e154–235.
- Taylor DO, Edwards LB, Aurora P, Christie JD, Dobbels F, Kirk R, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-fifth official adult heart transplant report-2008. *J Heart Lung Transplant*. 2008;27:943–56.
- Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2001;22:1527–60.
- De Filippi C, Van Kimmenade RR, Pinto YM. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing in renal disease. *Am J Cardiol*. 2008;101:82–8.
- Kirchhoff WC, Gradaus R, Stypmann J, Deng MC, Tian TD, Scheld HH, et al. Vasoactive peptides during long-term follow-up of patients after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2004;23:284–8.
- Geny B, Follenius M, Epailly E, Charpentier A, Brandenberger G, Eisenmann B, et al. Transient reduction without normalization of brain natriuretic peptide early after heart transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1998;115:473–5.
- Hervas I, Arnau MA, Almenar L, Pérez-Pastor JL, Chirivella M, Osa J, et al. Ventricular natriuretic peptide (BNP) in heart transplantation: BNP correlation with endomyocardial biopsy, laboratory and hemodynamic measures. *Lab Invest*. 2004;84:138–45.
- Avello N, Molina BD, Llorente E, Bernardo MJ, Prieto B, Álvarez FV. N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a potential non-invasive marker of cardiac transplantation rejection. *Ann Clin Biochem*. 2007;44:182–8.
- Wu AH, Johnson ML, Aaronson KD, Gordon D, Dyke DB, Koelling TM. Brain natriuretic peptide predicts serious cardiac allograft rejection independent of hemodynamic measurements. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24:52–7.
- Lindblade CL, Chun DS, Darragh RK, Caldwell RL, Murphy DJ, Schamberger MS. Value of plasma B-type natriuretic peptide as a marker for rejection in pediatric heart transplant recipients. *Am J Cardiol*. 2005;95:909–11.
- Arnau-Vives MA, Almenar L, Hervas I, Osa A, Martínez-Dolz L, Rueda J, et al. Predictive value of brain natriuretic peptide in the diagnosis of heart transplant rejection. *J Heart Lung Transplant*. 2004;23:850–6.
- O'Neill JO, McRae III AT, Troughton RW, Ng K, Taylor DO, Yamani MH, et al. Brain natriuretic peptide levels do not correlate with acute cellular rejection in De Novo orthotopic heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24:416–20.
- Shaw SM, Fildes J, Yonan N, Williams SG. Does brain natriuretic peptide interact with the immune system after cardiac transplantation? *Transplantation*. 2007;84:1377–81.
- Martínez-Dolz L, Almenar L, Moro J, Agüero J, Hervas I, Rueda J, et al. Prognostic value of brain natriuretic peptide in heart transplant patients. *J Heart Lung Transplant*. 2007;26:986–91.
- Gardner RS, Chong KS, Murday AJ, Morton JJ, McDonagh TA. N-terminal brain natriuretic peptide is predictive of death after cardiac transplantation. *Heart*. 2006;92:121–3.
- Doust JA, Pietrzak E, Dobson A, Glasziou P. How well does B-type natriuretic peptide predict death and cardiac events in patients with heart failure: Systematic review. *BMJ*. 2005;330:625.
- 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.

18. Yu CM, Sanderson JE. Plasma brain natriuretic peptide-an independent predictor of cardiovascular mortality in acute heart failure. *Eur J Heart Fail.* 1999;1:59-65.
19. Schnabel R, Lubos E, Rupprecht HJ, Espínola-Klein C, Bickel C, Lackner KJ, et al. B-type natriuretic peptide and the risk of cardiovascular events and death in patients with stable angina: Results from the Athero Gene study. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:552-8.
20. McKie PM, Rodeheffer RJ, Cataliotti A, Martin FL, Urban LH, Mahoney DW, et al. 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.
21. Januzzi JL, Van Kimmenade R, Lainchbury J, Bayes-Genis A, Ordonez-Llanos J, Santalo-Bel M, et al. NT-proBNP 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.
22. Reyes G, Fores G, Rodríguez-Abella RH, Cuerpo G, Vallejo JL, Romero C, et al. NT-proBNP in cardiac surgery: A new tool for the management of our patients? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2005;4:242-7.
23. Cerrahoglu M, Iskesen I, Tekin C, Onur E, Yildirim F, Sirin BH. N-terminal proBNP levels can predict cardiac failure after cardiac surgery. *Circ J.* 2007;71:79-83.
24. Chua G, Kang-Hoe L. Marked elevations in N-terminal brain natriuretic peptide levels in septic shock. *Crit Care.* 2004;8:R248-50.
25. Vila G, Resl M, Stelzeneder D, Struck J, Maier C, Riedl M, et al. Plasma NT-proBNP increases in response to LPS administration in healthy men. *J Appl Physiol.* 2008;105:1741-5.
26. Almenar-Bonet L. Registro Español de Trasplante Cardíaco. XVIII Informe oficial de la sección de insuficiencia cardíaca, trasplante cardíaco y otras alternativas terapéuticas de la Sociedad Española de Cardiología (1984-2006). *Rev Esp Cardiol.* 2007;60:1177-87.
27. Martínez-Dolz L, Almenar L, Arnau MA, Osa A, Rueda J, Vicente JL, et al. Análisis de los factores que pueden influir en la aparición del fallo agudo del corazón trasplantado. *Rev Esp Cardiol.* 2003;56:168-74.