Utilidad diagnóstica del Péptido Natriurético tipo B en pacientes con insuficiencia cardíaca y enfermedad renal crónica

*Martín Valdebenito, Alejandro Paredes, Ricardo Baeza, Pablo Castro, Jorge Jalil.
Departamento de Enfermedades Cardiovasculares, Pontificia Universidad Católica de Chile.*

Recibido 13 de enero 2014 / Aceptado 21 de marzo 2014

Rev Chil Cardiol 2014; 33: 51-57

Resumen: La prevalencia de enfermedad cardiovascular en pacientes con enfermedad renal crónica es elevada, e incluso la disfunción renal leve ha sido considerada un factor de riesgo independiente de eventos cardiovasculares. La utilidad diagnóstica y pronóstica del péptido natriurético tipo B está bien

establecida para la población general, pero la presencia de disfunción renal agrega un nivel de complejidad a su uso como marcador de insuficiencia cardíaca. Por lo tanto, no debe ser interpretado como un valor aislado, sino en el contexto de la situación clínica general.

Correspondencia:
Dr. Martín Valdebenito
División de Enfermedades Cardiovasculares - Pontificia Universidad Católica de Chile.
mvaldet@gmail.com

Diagnostic value of Type B Natriuretic Peptide in patients with congestive heart failure and chronic renal disease

There is a high prevalence of heart failure in patients with chronic renal disease and the latter has been considered an independent risk factor for cardiovascular events in this patient population. Type B natriuretic peptide is useful for diagnosis and prognostic evaluation in patients with heart failure. However, the presence of re-

nal dysfunction makes the interpretation of BNP levels more difficult. The appropriate considerations needed to evaluate BNP level as an indicator of heart failure in the presence of renal disease are discussed

Keywords: Type B natriuretic peptide, heart failure, chronic renal disease

Introducción: La prevalencia de enfermedad cardiovascular en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) es elevada¹ e incluso la disfunción renal leve ha sido considerada un factor de riesgo independiente de eventos cardiovasculares². Hay, por lo tanto, necesidad de obtener e interpretar marcadores de insuficiencia cardíaca (IC) que sean útiles en pacientes con ERC.

La utilidad diagnóstica y pronóstica del péptido natriurético tipo B (BNP) está bien establecida para la población de pacientes con IC³, pero la presencia de disfunción renal agrega un nivel de complejidad a su uso como marcador en estos pacientes. Existe una relación inversa entre las concentraciones de BNP y la velocidad de filtración glomerular (VFG), tanto en pacientes con insuficiencia cardíaca como en los que no la tienen⁴. Además, los niveles de BNP no deben ser interpretados como un valor aislado, sino en el contexto de la situación clínica general, pareciendo claro que el punto de corte de las concentraciones de BNP en los casos de insuficiencia renal crónica e insuficiencia cardíaca debe ser mejor definido⁵.

En este trabajo se realiza una revisión de la fisiología, utilidad diagnóstica y pronóstica del BNP en el contexto de

ERC, destacando la fisiología del BNP, su utilidad diagnóstica y pronóstica en la IC en el contexto de ERC.

Fisiología del BNP

Descrito en 1989 como un péptido liberado desde el corazón⁶, el BNP forma parte de un grupo de hormonas que constituyen una parte importante del sistema vasodilatador en la fisiología humana, con diversos efectos en el corazón, riñones, sistema vascular y nervioso central. En condiciones normales, la transcripción del gen de BNP y la producción de la pro-hormona ocurren predominantemente en las aurículas⁷. Bajo condiciones patológicas (sobrecarga de volumen o presión del ventrículo izquierdo), la transcripción y traducción de BNP son sobre reguladas en los miocitos ventriculares, convirtiéndose así los ventrículos en la fuente predominante de producción de BNP. El producto inicial del gen, el preproBNP (con 134 aminoácidos), experimenta clivaje y glicosilación en el retículo endoplasmático del miocito para formar proBNP (con 108 aminoácidos). Este es fragmentado por proteasas, formando el NT-ProBNP (76 aminoácidos, vida media de 60-120 min) y el BNP (32 aminoácidos vida media de 15-20 min),

que es la hormona biológicamente activa. Ambos son liberados a la circulación y tienen igual valor diagnóstico, ya que la liberación es equimolar⁸.

Dentro de los efectos fisiológicos más relevantes de BNP, encontramos⁹:

- Contra-regulación de hipertensión y expansión de volumen.
- Reducción de resistencias y presiones vasculares pulmonares/sistémicas.
- Reducción de la presión auricular y de fin de diástole ventricular.
- Supresión de la vasoconstricción y taquicardia reflejas.
- Aumento del flujo sanguíneo renal y de la VFG.
- Inhibición de la secreción de renina y aldosterona.
- Efectos antifibróticos a nivel de los cardiomiocitos.

Los efectos descritos producen natriuresis, diuresis y vasodilatación. Los efectos renales de BNP son ejercidos por dilatación de la arteriola aferente y constricción de la arteriola eferente con el consiguiente incremento de la filtración glomerular renal y de la fracción de sodio filtrado¹⁰. Los efectos natriuréticos de BNP están disminuidos en la IC debido a la disminución de la presión de perfusión renal y "up-regulation" de una variedad de factores anti-natriuréticos y vasoconstrictores.

El clearance de BNP ocurre por al menos 3 mecanismos:

- Unión al receptor de clearance de BNP (encontrado en el endotelio vascular, glándulas suprarrenales y parénquima renal) para fagocitosis.
- Digestión por endopeptidasas (encontradas a través del cuerpo en células vasculares endoteliales) y, por lo tanto, un mayor clearance en pacientes con exceso de adiposidad que tienen mayor área de superficie endotelial.
- Excreción de BNP y de NT-proBNP intacto en la orina. La vida media del BNP es 20 minutos mientras que la del NT-pro-BNP es 120 minutos, por lo que el nivel circulante del NT-proBNP es 6 veces mayor que el de BNP¹¹.

Utilidad Diagnóstica de BNPs en pacientes con disfunción renal concomitante

En pacientes sin enfermedad renal crónica un nivel de corte <100 pg/mL de BNP y <300 pg/mL de NT-proBNP tienen un valor predictivo negativo de 99% para IC¹².

El efecto de la insuficiencia renal sobre los niveles circulantes de BNP/NT-proBNP ha sido objeto de investigación en pacientes con ERC. En pacientes prediálisis con HVI y

VFG disminuida, los niveles del BNP y NT-ProBNP son más altos, especialmente el de NT-ProBNP¹³. Una reducción de la VFG de 10 mL/min se asocia con un incremento de BNP de un 20% y un NT-proBNP de 38%¹⁴.

En el contexto de pacientes con disnea de inicio agudo que consultan en el servicio de urgencia se ha observado que el nivel de BNP es un marcador altamente sensible y específico de IC en pacientes con ERC y clearance de creatinina > 15 mL/min. Con un punto de corte de 100 pg/mL el área bajo la curva ROC (AUC) es 0.91¹⁵. Por lo tanto, la función renal no excluye el uso de la concentración de BNP plasmático como un marcador de sobrecarga de volumen o presión.

En algunos estudios se ha observado que la función renal influye en el punto de corte óptimo para el BNP como diagnóstico de IC. En general, el punto de corte es mayor en pacientes con una ERC avanzada. Un punto de corte de aproximadamente 200 pg/mL parece razonable en aquellos pacientes con una VFG < 60 mL/min.^{16, 17}

Debido a que el NT-proBNP es eliminado casi exclusivamente por la orina, se pensaba que su utilidad en la práctica clínica en pacientes con ERC era limitada. Sin embargo, el NT-ProBNP ha demostrado ser tan exacto como el BNP para el diagnóstico de IC en pacientes con falla renal. En un análisis retrospectivo del estudio PRIDE en pacientes que se presentaron en un servicio de urgencia con disnea aguda¹⁸, se estudiaron 599 pacientes no dependientes de diálisis con una VFG en promedio de 14.8 mL/min. El diagnóstico de IC pudo hacerse con una sensibilidad de 89% y una especificidad de 72%, en pacientes con VFG < 60 mL/min cuando se usó un punto de corte de 1200 pg/mL para NT-proBNP. La sensibilidad y especificidad no cambió apreciablemente cuando se usó el mismo punto de corte para pacientes con el nivel de función renal más bajo (VFG < 44 mL/min). Adicionalmente, cuando se tomó en consideración la edad, la sensibilidad del NT-ProBNP alcanzó el 100% con sólo una modesta disminución en la especificidad en sujetos con VFG más baja (Tabla 1).

Tabla 1. Sensibilidad y especificidad de NT-proBNP con diferentes niveles de función renal, estratificado por edad (De acuerdo a diferentes niveles de corte)

	Edad < 50 años	Edad > 50 años	Sensibilidad y Especificidad
VFG > 60 mL/min	450 pg/mL	900 pg/mL	S 85%. E 88%
VFG < 60 mL/min	450 pg/mL	900 pg/mL	S 97%. E 68%
VFG < 60 mL/min	1200 pg/mL	1200 pg/mL	S 89%. E 72%
VFG < 44 mL/min	1200 pg/mL	1200 pg/mL	S 92%. E 70%

* Adaptado de Anwaruddin et al 18

Niveles de BNP/NT-proBNP en Enfermedad Renal Crónica Terminal

En pacientes en diálisis (hemo o peritoneodiálisis) el BNP no es removido por ésta, y por tanto, mantiene el potencial de ser un indicador de disfunción ventricular izquierda¹⁹. En esta población, niveles aumentados de BNP/NT-proBNP se correlacionan en forma inversa de manera fuerte e independiente con la fracción de eyección y se correlacionan en forma positiva con el índice de masa ventricular izquierda. Además, en estos pacientes niveles aumentados de BNP/NT-proBNP son predictores de eventos cardiovasculares adversos y de mortalidad general y cardiovascular²⁰.

En una cohorte de 246 pacientes en hemodiálisis crónica (HD) sin evidencia clínica de IC, Mallamaci et al²¹, usando puntos de corte "óptimos" para análisis de curvas ROC, reportaron que un valor de 198 pg/mL de BNP tuvo una sensibilidad de 62% y una especificidad de 74% para diagnosticar disfunción sistólica VI. Un nivel plasmático de BNP ≥ 330 pg/mL tuvo un 74% de sensibilidad y un 76% de especificidad para disfunción sistólica VI, con un bajo valor predictivo positivo (31%), y un excelente valor predictivo negativo (95%) (Tabla 2).

Tabla 2. BNP en pacientes en diálisis: valor predictivo para hipertrofia ventricular izquierda y disfunción sistólica ventricular izquierda

	Valor de Corte óptimo	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo
Hipertrofia Ventricular Izquierda	198 pg/mL	62%	88%	95%	61%
Disfunción Ventricular Izquierda	330 pg/mL	74%	76%	31%	95%

* Adaptado de Mallamaci et al 21

Por otra parte, se ha demostrado que la creación de un shunt arterio-venoso incrementa independientemente los valores de BNP, posiblemente debido a disfunción diastólica ventricular izquierda²².

Influencia de la modalidad de diálisis crónica en los niveles circulantes de BNP

Mientras que el trasplante renal exitoso normaliza los niveles circulantes de BNP²³, en los pacientes en diálisis crónica estos niveles permanecen sobre los valores de cor-

te normales independientemente de la modalidad de diálisis¹⁹. Sin embargo, en pacientes en peritoneodiálisis crónica (PD) los niveles circulantes de BNP son usualmente más bajos que en pacientes en hemodiálisis crónica (HD). El BNP es removido desde el suero especialmente por membranas de HD de alto-flujo²⁴. Por otra parte, el uso de fluidos de PD no parece influenciar los niveles de BNP²⁵. En concordancia con otros estudios, Nakatani et al²⁶, demostraron que la concentración plasmática de BNP fue significativamente menor en 32 pacientes en PD comparada con la de 63 pacientes en HD (114.8 ± 142.7 pg/ml versus 296.8 ± 430.4 pg/ml, $p < 0.0001$). Incluso, cuando compararon el subgrupo de pacientes sin enfermedad cardiovascular, aquellos pacientes en PD crónica ($n=23$) tenían menores niveles plasmáticos de BNP que los pacientes en HD crónica ($n=40$) (62.1 ± 60.6 pg/ml versus 151.8 ± 102.2 pg/ml, $P < 0.0001$)²⁶. Lo anterior sugiere que la sobrecarga cardíaca en pacientes en PD es más baja que en pacientes en HD. Por otro lado, los niveles de BNP parecen mostrar una buena capacidad para identificar pacientes en diálisis sobrevolemizados y podría dar información adicional para determinar clínicamente el status de volumen, a pesar de que como método aislado de los parámetros clínicos es insatisfactorio para este propósito.

Los conceptos más importantes sobre el BNP en pacientes en diálisis son los siguientes^{27, 28}:

- a) El valor promedio de BNP de pacientes en diálisis es de 800 pg/mL al comienzo de la primera semana de diálisis, y cae aproximadamente 15% con cada sesión de diálisis.
- b) En la población de ERC terminal, el cuartil mayor de BNP tiene el peor pronóstico para mortalidad general.
- c) En estos pacientes, el BNP no parece ser una herramienta de manejo atractiva, ya que no se correlaciona con el volumen de fluido removido, con la duración de la diálisis, ni con otros parámetros técnicos.

Pronóstico

Bruch et al, estudiaron la utilidad del NT-proBNP como predictor de mortalidad de causa cardíaca y de necesidad de asistencia ventricular y trasplante cardíaco urgente en 341 pacientes con ICC (183 tenían VFG < 60 mL/min pero no estaban en diálisis). Se estableció un corte pronóstico de 1474 pg/mL derivado de las curvas ROC de los grupos con ERC como de la cohorte entera. En pacientes con ERC, el pronóstico fue significativamente peor en sujetos con NT-pro-BNP > 1474 pg/mL en comparación con aquellos con NT-pro-BNP < 1474 pg/mL (Sobrevivida de 48% vs

93% respectivamente; $p < 0.001$). El NT-proBNP predijo de forma independiente las rehospitalizaciones causadas por ICC (HR 1.26, $p = 0.023$)²⁹.

En un análisis post hoc del estudio ICON30, van Kimmenade et al examinaron la utilidad de NT-ProBNP para predecir la mortalidad a 60 días en una población de 1256 pacientes (720 con ICC aguda y el resto con disnea sin ICC). La población fue dicotomizada de acuerdo a una VFG > 0 o ≤ 60 mL/min. Los pacientes con un nivel de NT-proBNP mayor que la mediana del estudio (que fue 4694 pg/mL) en ausencia de daño renal tuvieron un pronóstico comparable con pacientes con daño renal. Adicionalmente, un aumento en la creatinina identifica sujetos en mayor riesgo de mortalidad siguiendo a la presentación, y este riesgo estuvo presente solo en aquellos con concentraciones elevadas de NT-proBNP (Figura 1).

Aquellos sujetos con aumento de la creatinina pero sin un NT-proBNP marcadamente elevado al ingreso, demostraron una mortalidad a 60 días relativamente baja, similar a pacientes con bajos niveles de NT-proBNP, independiente de la evolución de su función renal³¹ (Figura 2).

Los niveles de BNP predicen supervivencia en pacientes que están en HD en la unidad de cuidados intensivos. En pacientes críticos con ERC con o sin ICC descompensada, el BNP no se asoció con mortalidad, pero fue un predictor independiente de nuevos eventos cardíacos durante el seguimiento³². El pro-BNP ha mostrado utilidad también

como marcador pronóstico de morbi-mortalidad en pacientes posterior al trasplante renal³⁴.

Conclusión: BNP y NT-proBNP son producidos por el corazón y reflejan la tensión de la pared ventricular. Debido a que estos péptidos tienen algún grado de eliminación renal, se esperan elevaciones moderadas de BNP y NT-proBNP cuando la VFG cae a < 60 mL/min. Virtualmente todos los pacientes en diálisis tienen elevados los niveles de BNP/ NT-proBNP.

Aunque se esperan valores elevados de BNP en pacientes en diálisis crónica, se encuentra una asociación fuerte e independiente del BNP y Pro-BNP con mayor morbi-mortalidad cardiovascular y general. Aunque los datos respecto a evaluación de estatus de hidratación usando BNP en pacientes en diálisis han sido variables y en muchos casos desalentadores, los niveles de BNP/NT-proBNP podrían ser útiles en combinación con otros parámetros clínicos para distinguir pacientes sobre-hidratados de aquellos pacientes sub-hidratados, aún cuando carecen de la capacidad para determinar confiablemente el peso seco.

Los niveles de BNP/ NT-proBNP son más bajos en peritoneodiálisis que en hemodiálisis, posiblemente reflejando menor sobrecarga cardíaca con la peritoneodiálisis.

BNP/NT-proBNP pueden ser usados para la evaluación de la congestión cardiovascular aguda, pero hasta ahora su mayor beneficio en pacientes en diálisis está en la identificación de aquellos con riesgo cardio-renal elevado¹⁹.

Referencias:

1. BAIGENT C, BURBURY K, WHEELER D. Premature cardiovascular disease in chronic renal failure. *Lancet*. 2000; 356: 147-52.
2. GO AS, CHERTOW GM, FAN D, MCCULLOCH CE, HSU CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004; 351: 1296-305.
3. CHEN WC, TRAN KD, MAISEL AS. Biomarkers in heart failure. *Heart*. 2010; 96: 314-20.
4. TAKASE H, DOHI Y. Kidney function crucially affects BNP, NT-proBNP and their relationship. *Eur J Clin Invest*. 2014; 44: 303-8.
5. HOGENHUIS J, VOORS AA, JAARSMA T, HOES AW, HILLEGE HL, KRAGTEN JA, et al. Anaemia and renal dysfunction are independently associated with BNP and NT-proBNP levels in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2007; 9: 787-94.
6. SAITO Y, NAKAO K, ITOH H, YAMADA T, MUKOYAMA M, ARAI H, et al. Brain natriuretic peptide is a novel cardiac hormone. *Biochem Biophys Res Commun*. 1989; 158: 360-8.
7. LEE CY, BURNETT JC, JR. Natriuretic peptides and therapeutic applications. *Heart Fail Rev*. 2007; 12: 131-42.
8. HALL C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro) BNP. *Eur J Heart Fail*. 2004; 6: 257-60.
9. HOUBEN AJ, VAN DER ZANDER K, DE LEEUW PW. Vascular and renal actions of brain natriuretic peptide in man: physiology and pharmacology. *Fundam Clin Pharmacol*. 2005; 19: 411-9.
10. PAREDES A VJ, DE LEÓN A, KANACRI A, CASTRO P, BAEZA R. Utility of biomarkers in Heart Failure. *Rev Med Chile* 2013; 141: 1560-9.
11. ABRAHAM WT, LOWES BD, FERGUSON DA, ODOM J, KIM JK, ROBERTSON AD, et al. Systemic hemodynamic, neurohormonal, and renal effects of a steady-state infusion of human brain natriuretic peptide in patients with hemodynamically decompensated heart failure. *J Card Fail*. 1998; 4: 37-44.
12. MAISEL A, MUELLER C, ADAMS K, JR., ANKER SD, ASPROMONTE N, CLELAND JG, et al. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail*. 2008; 10: 824-39.
13. AUSTIN WJ, BHALLA V, HERNANDEZ-ARCE I, ISAKSON SR, BEEDE J, CLOPTON P, et al. Correlation and prognostic utility of B-type natriuretic peptide and its amino-terminal fragment in patients with chronic kidney disease. *Am J Clin Pathol*. 2006; 126: 506-12.
14. VICKERY S, PRICE CP, JOHN RI, ABBAS NA, WEBB MC, KEMPSON ME, et al. B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in patients with CKD: relationship to renal function and left ventricular hypertrophy. *Am J Kidney Dis*. 2005; 46: 610-20.
15. MAISEL AS, KRISHNASWAMY P, NOWAK RM, MCCORD J, HOLLANDER JE, DUC P, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med*. 2002; 347: 161-7.
16. DAS SR, ABDULLAH SM, LEONARD D, DRAZNER MH, KHERA A, MCGUIRE DK, et al. Association between renal function and circulating levels of natriuretic peptides (from the Dallas Heart Study). *Am J Cardiol*. 2008; 102: 1394-8.
17. MCCULLOUGH PA, DUC P, OMLAND T, MCCORD J, NOWAK RM, HOLLANDER JE, et al. 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.
18. ANWARUDDIN S, LLOYD-JONES DM, BAGGISH A, CHEN A, KRAUSER D, TUNG R, et al. 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.

19. WANG AY, WAI-KEI LAM C. The diagnostic utility of cardiac biomarkers in dialysis patients. *Semin Dial.* 2012; 25: 388-96.
20. ZOCCALI C, MALLAMACI F, BENEDETTO FA, TRIPEPI G, PARLONGO S, CATALIOTTI A, et al. Cardiac natriuretic peptides are related to left ventricular mass and function and predict mortality in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2001; 12: 1508-15.
21. MALLAMACI F, ZOCCALI C, TRIPEPI G, BENEDETTO FA, PARLONGO S, CATALIOTTI A, et al. Diagnostic potential of cardiac natriuretic peptides in dialysis patients. *Kidney Int.* 2001; 59: 1559-66.
22. IWASHIMA Y, HORIO T, TAKAMI Y, INENAGA T, NISHIKIMI T, TAKISHITA S, et al. Effects of the creation of arteriovenous fistula for hemodialysis on cardiac function and natriuretic peptide levels in CRF. *Am J Kidney Dis.* 2002; 40:974-82.
23. WEI TM, JIN L, LV LC, ZHANG BJ, WANG LX. Changes in plasma B-type natriuretic peptide after allograft renal transplantation. *Nephrology (Carlton).* 2007; 12: 102-6.
24. WANG AY, LAI KN. Use of cardiac biomarkers in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2008; 19: 1643-52.
25. HAAPIO M, HONKANEN E, RONCO C. Brain natriuretic peptide in peritoneal dialysis patients. *Contrib Nephrol.* 2009; 163: 110-6.
26. NAKATANI T, NAGANUMA T, MASUDA C, UCHIDA J, SUGIMURA T, SUGIMURA K. Significance of brain natriuretic peptides in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Int J Mol Med.* 2002;10:457-61.
27. SAFLEY DM, AWAD A, SULLIVAN RA, SANDBERG KR, MOURAD I, BOULWARE M, et al. Changes in B-type natriuretic peptide levels in hemodialysis and the effect of depressed left ventricular function. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2005;12:117-24.
28. FLEMMER M, RAJAB H, MATHENA T, PAULSON J, PERKINS S, WHELAN T, et al. Blood B-type natriuretic peptide and dialysis: present assessment and future analyses. *South Med J.* 2008; 101: 1094-100.
29. BRUCH C, FISCHER C, SINDERMAN J, STYPMANN J, BREITHARDT G, GRADAUS R. Comparison of the prognostic usefulness of N-terminal pro-brain natriuretic Peptide in patients with heart failure with versus without chronic kidney disease. *Am J Cardiol.* 2008; 102: 469-74.
30. 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.
31. Van Kimmenade RR, Januzzi JL, Jr., Baggish AL, Lainchbury JG, Bayes-Genis A, Richards AM, et al. 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.
32. KIM YK, SHIN SJ, IHM SH, PARK CS, KIM HY, KIM YD, et al. Association between N-terminal pro-brain natriuretic peptide and acute ischemic stroke in patients on chronic hemodialysis. *Int Urol Nephrol.* 2010;42:537-43.
33. GUTIERREZ OM, TAMEZ H, BHAN I, ZAZRA J, TONELLI M, WOLF M, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) concentrations in hemodialysis patients: prognostic value of baseline and follow-up measurements. *Clin Chem.* 2008;54:1339-48.
34. OTERDOOM LH, DE VRIES AP, VAN REE RM, GANSEVOORT RT, VAN SON WJ, VAN DER HEIDE JJ, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and mortality in renal transplant recipients versus the general population. *Transplantation.* 2009;87:1562-70.