

Péptido natriurético tipo B: utilidad en el manejo de recién nacidos críticamente enfermos

B-type natriuretic peptide: Usefulness in the management of critically-ill neonates

Dra. Gisela L. Salas^a, Dra. Mariela Jozefkowicz^a, Dr. Gustavo S. Goldsmit^a,
Bq. Gabriela Disa^b, Bq. Alejandra Rodiño^b, Dra. Susana Rodríguez^c y Dra. Diana Fariña^d

RESUMEN

El péptido natriurético B (PNB) es un péptido responsable de los cambios durante la organogénesis del corazón y en la transición a la vida extrauterina. En la primera semana de vida, los niveles de PNB son altos y se normalizan con el descenso fisiológico del peso. Valores elevados de PNB se han asociado a diferentes patologías.

Objetivo. Establecer la relación entre los niveles de PNB y la criticidad y evolución a corto plazo en pacientes internados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

Método. Estudio observacional analítico de una cohorte prospectiva. Se definió criticidad como requerimientos de asistencia respiratoria con fracción inspirada de oxígeno mayor del 50% y/o inotrópicos. Se extrajeron 2 muestras de sangre con 72 h de diferencia.

Resultados. Ingresaron 73 pacientes. Según la evolución al séptimo día del ingreso, se los dividió en 2 grupos: pacientes con buena evolución o con evolución grave persistente. La mediana del PNB inicial fue similar en ambos grupos (p: 0,15). La mediana de PNB a las 72 h fue mayor en los pacientes con evolución grave persistente (p: 0,005). Se calculó la diferencia entre ambos valores de PNB (Δ PNB: valor de PNB a las 72 h – valor de PNB a la hora cero). El Δ PNB presentó valores positivos en los pacientes con evolución grave persistente (X= 1260 pg/ml; rango: 426-2094) y valores negativos en el grupo con buena evolución (X= -967 pg/ml; rango: -1656/-278) (p: 0,0002); sensibilidad: 87%; especificidad: 86%; valor predictivo positivo: 74%; y valor predictivo negativo: 93%.

Conclusión. En este grupo de pacientes, el delta de PNB reflejó la evolución a corto plazo.

Palabras clave: péptido natriurético B, recién nacido.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.483>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.483>

Cómo citar: Salas G, Jozefkowicz M, Goldsmit GS, et al. Péptido natriurético tipo B: utilidad en el manejo de recién nacidos críticamente enfermos. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(5):483-489.

- Área de Terapia Intensiva Neonatal, Hospital Nacional de Pediatría SAMIC "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
- Área de Laboratorio del Hospital Nacional de Pediatría SAMIC "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
- Dirección Asociada de Docencia e Investigación del Hospital Nacional de Pediatría SAMIC "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:
Dra. Gisela L. Salas:
gsalaseator@gmail.com

Financiamiento:
Beca de Investigación de la Fundación del Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 20-10-2016
Aceptado: 30-3-2017

INTRODUCCIÓN

El péptido natriurético B (PNB) es un péptido cardíaco liberado por los ventrículos en respuesta a los cambios de presión y/o de volumen ventricular.^{1,2}

El PNB es un péptido de 32 aminoácidos, de forma circular, cuyo mecanismo de acción está mediado por el aumento de guanosín monofosfato cíclico (GMPc). Tiene efecto diurético y vasodilatador pulmonar. Tiene un rol importante en la organogénesis cardíaca fetal y en el período de transición del recién nacido (RN).^{3,4}

En la primera semana de vida, los niveles están normalmente elevados con valores 12 veces más altos que los maternos, ya que no atraviesa la placenta. Este valor elevado encontrado en RN sanos durante los primeros días de vida tiende a normalizarse en forma conjunta con el descenso fisiológico de peso y alcanza valores similares a los observados en adultos.⁵⁻⁷

En la población neonatal, existe una amplia variabilidad en los dosajes de PNB. Varios estudios reportan valores de PNB de entre 200 y 6000 pg/mL. Luego de la primera semana, los valores tienden a normalizarse y llegan a ser menores de 300 pg/mL.⁸

Existen evidencias en adultos de que el aumento del PNB y la fracción terminal del PNB (NT-pro-PNB por sus siglas en inglés) se ha asociado con insuficiencia cardíaca^{9,10} y aumento de la mortalidad en sepsis grave y shock séptico.¹¹

En la población pediátrica, un aumento drástico de los valores del PNB y NT-pro-PNB se ha asociado a cuadros de compromiso hemodinámico, a la presencia de malformaciones cardíacas congénitas, como así también a su evolución clínica desfavorable.¹²⁻¹⁴

En pacientes con cuadros de hipertensión pulmonar (HTP), el PNB ha demostrado ser útil como marcador pronóstico. Los cambios en los niveles de PNB en el seguimiento longitudinal del paciente parecerían ser más importantes que el valor aislado, aunque este fuera elevado.¹⁵

En RN prematuros, los valores aumentados de PNB y NT-pro-PNB se han asociado a la presencia de ductus arterioso persistente (DAP)^{16,17} y al grado de compromiso hemodinámico.^{18,19} Su aumento también se correlaciona con la medida del DAP y el aumento del flujo pulmonar.^{20,21}

Hasta el momento, no hay reportes que hayan evaluado el rol de este marcador como predictor de la evolución de los neonatos enfermos o si existe asociación entre los valores de PNB y/o el aumento de este con la falta de estabilización en neonatos que presentan una afección crítica.

La hipótesis de nuestro estudio era que los valores de PNB son más elevados en RN críticamente enfermos y que el descenso de dichos valores se relaciona con buena evolución (BE) y respuesta al tratamiento. La medición de PNB podría ayudar a la decisión del traslado oportuno en este subgrupo a los centros de nivel III, anticipando la necesidad de soporte terapéutico de mayor complejidad.

El objetivo de este estudio fue establecer si existe relación entre los niveles y/o variaciones de PNB y la criticidad y la evolución a corto plazo en pacientes con inestabilidad cardiorrespiratoria internados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN).

MÉTODO

Se realizó un estudio observacional analítico de una cohorte prospectiva. Se incluyeron, en el estudio, todos los neonatos que ingresaron a la UCIN, en forma consecutiva y por única vez, que cumplieran con los criterios de inestabilidad hemodinámica.

El estudio se realizó en el Área de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Nacional de Pediatría SAMIC "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", hospital de nivel III B de complejidad, durante el período comprendido entre el 1 de julio de 2013 y el 30 de junio de 2014.

Los criterios de inclusión fueron pacientes

con inestabilidad hemodinámica, definida como requerimientos de asistencia respiratoria mecánica (ARM) con fracción inspirada de oxígeno (FIO₂) mayor del 50% o requerimientos de ARM, con cualquier FIO₂ más inotrópicos.

Se excluyeron los RN menores de 35 semanas de edad gestacional, pacientes con malformaciones incompatibles con la vida o falta del consentimiento informado.

Se eliminaron todos los pacientes fallecidos antes de las 72 horas.

En todos los casos incluidos, se tomaron 2 muestras de sangre: la primera, en el momento de inclusión al estudio, y la segunda, 72 h después.

Las muestras extraídas consistían en 1,3 ml de sangre recolectadas en tubo con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) y fueron centrifugadas en forma inmediata para el dosaje de PNB en plasma. La medición se realizó por enzimoimmunoensayo de micropartículas (equipo AXSYM. Lab. ABOTT) y los valores se reportaron en pg/ml.

Adicionalmente, se recolectaron los datos clínicos basales y de evolución durante los siguientes 7 días desde el ingreso al estudio.

Las variables de estudio incluidas fueron edad en días, sexo, edad gestacional, peso al nacer, puntaje de Apgar, vía de nacimiento, necesidad de derivación, diagnóstico, puntaje de SNAPPE (Score for Neonatal Acute Physiology-Perinatal Extension)- en el ingreso. Para determinar la criticidad y evolución de esta, se midieron requerimiento de ARM, presión media en la vía aérea (mean airway pressure; MAP, por sus siglas en inglés), FIO₂, índice de oxigenación (IO), uso de inotrópicos, índice inotrópico-vasoactivo (IIV)²² (dosis: dopamina + dobutamina + 100 x epinefrina + 10 x milrinona + 10000 x vasopresina + 100 x norepinefrina), uso de óxido nítrico inhalado (ONi), requerimiento de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO), disfunción hepática y/o renal, presencia de disfunción múltiple de órganos (DMO) y muerte.

Según la condición clínica al séptimo día, se los dividió en 2 grupos a los fines de medir el resultado primario: pacientes con BE o pacientes con evolución grave persistente (EGP), definida como la persistencia de inestabilidad cardiorrespiratoria a pesar del tratamiento (requerimientos de ARM e inotrópicos igual o mayor que en el ingreso al estudio, requerimientos de ECMO o muerte).

Para analizar el rol de las variaciones del

marcador, se midió Δ PNB, calculado como la diferencia entre el valor de PNB a las 72 h menos el valor del ingreso en cada uno de los pacientes.

El protocolo fue evaluado y aprobado por el Comité Revisor y el Comité de Ética de Investigación del Hospital Nacional de Pediatría SAMIC "Prof. Dr. Juan P. Garrahan". Se solicitó el consentimiento informado a las familias para la participación en el estudio.

Análisis estadístico

Todas las variables fueron resumidas mediante estadísticos descriptivos de tendencia central, posición y dispersión.

Se realizó el cálculo del tamaño muestral para estimar una diferencia de 500 pg con una variabilidad de más-menos 500 pg; considerando un error alfa de 0,05 y un error beta de 0,10, se requirieron 22 niños en cada rama (pacientes con BE y EGP).

Los valores de PNB al inicio y a las 72 horas se expresaron como mediana y rango intercuartilo.

A los fines de medir la variación del marcador, se definió el Δ PNB como la diferencia entre el segundo valor del PNB menos el primer valor de cada paciente.

La comparación entre valores de PNB, Δ PNB y la evolución clínica de los pacientes (BE vs. EGP) se realizó mediante el test no paramétrico de Wilcoxon. Se consideró estadísticamente significativo un nivel de $p < 0,05$. Para la comparación de variables categóricas, se utilizó el test de χ^2 .

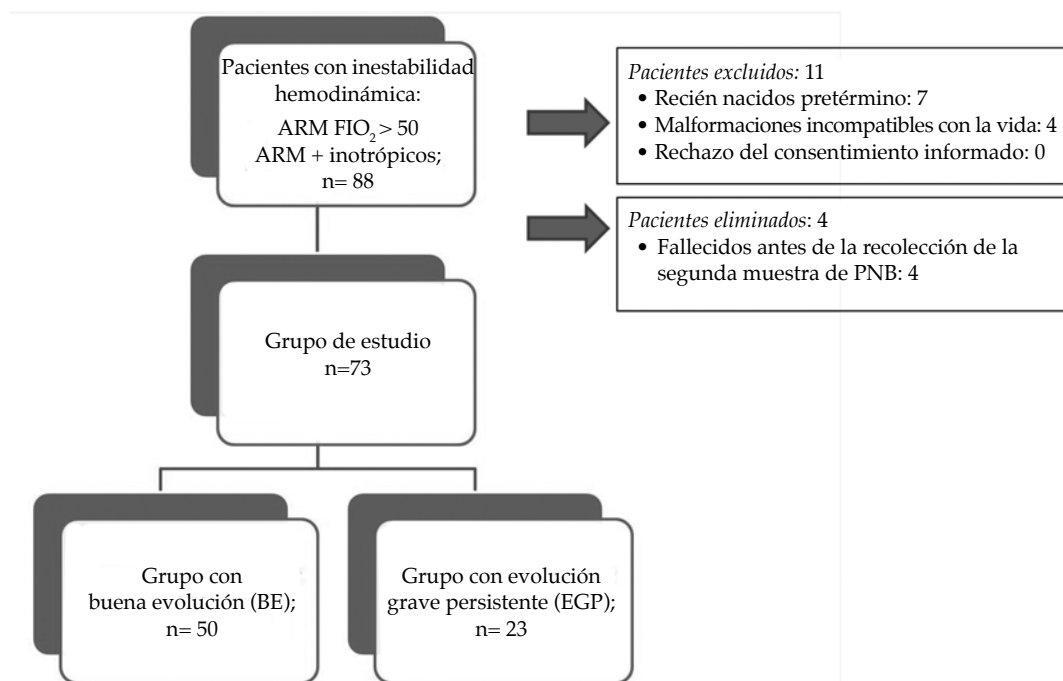
Se construyó una curva de características operativas del receptor (COR) no paramétrica para determinar el punto de corte del marcador en el que se alcanzaba la sensibilidad y especificidad más alta y para evaluar su capacidad discriminativa como test diagnóstico, es decir, su capacidad de diferenciar casos con BE y EGP. Se estimó el área bajo la curva e IC 95%, así como los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) para dicho valor de corte, el cual fue seleccionado de acuerdo con el criterio de Youden.

El análisis estadístico se realizó con el software STATA SE 12.0, StataCorp LP (USA).

RESULTADOS

Ingresaron al estudio 73 pacientes críticamente enfermos (Figura 1).

FIGURA 1. Flujograma de estudio



ARM: asistencia respiratoria mecánica; FIO₂: fracción inspirada de oxígeno; PNB: péptido natriurético B.

Las características generales de los pacientes se resumen en la *Tabla 1*.

TABLA 1. Características de los pacientes ingresados al estudio

	N= 73
Edad en días*	3 (1-14)
Edad gestacional en semanas*	37 (35-38)
Sexo masculino	64%
Peso de nacimiento*	2880 g (2120-3500)
Cesárea	63%
APGAR al min 5	9 (7-9)
Derivados de otros centros	73%
Diagnósticos	Respiratoria (65%) Cardiológicas (8%) Sepsis (19%) Otras (8%)

* Valores expresados en mediana, con sus respectivos rangos intercuartiles.

En la *Tabla 2*, se puede observar que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las variables clínicas y demográficas en el ingreso al estudio entre los grupos (BE y EGP).

Al séptimo día del ingreso al protocolo, 23 de los 73 pacientes (31%) presentaron EGP. De ellos, el 73% presentaba requerimientos de ARM con $\text{FIO}_2 > 50\%$, con una media de IO de 13 (desvío estándar $-\text{DE}- \pm 13$); el 83% requería inotrópicos con una media de IIV de 24 ($\text{DE } 24 \pm 38$); el 11% se encontraba con ECMO y el 86% cumplía con los criterios de DMO.

La mortalidad global fue del 7% (5/73). Fallecieron, luego de las 72 horas del ingreso al protocolo, 5 pacientes en el grupo con EGP. Cuatro pacientes fallecieron antes de las 72 horas de haber ingresado al protocolo y fueron eliminados de él.

TABLA 2. Comparación de la población en el ingreso, según la evolución

	Buena evolución N: 50	EGP a los 7 días N: 23	P
Edad (días)			
M (RIQ)	3 (13)	6 (17)	0,09
Peso (g)			
\bar{X} (DE)	2818 (836)	2487 (1101)	0,16
Edad gestacional (semanas)			
M (RIQ)	37 (2)	38 (1,5)	0,09
Sexo masculino			
n (%)	32 (64%)	15 (65%)	0,92
HTP*			
n (%)	22 (44%)	9 (39%)	0,69
APGAR al min 5			
X (DE)	8,2 (1,8)	7,6 (0,7)	0,09
SNAPPE			
X (DE)	30 (22)	29 (19)	0,99
Ácido láctico (mmol/L)			
X (DE)	3,5 (3,7)	3,5 (4,1)	0,76
$\text{FIO}_2^{**} > 50\%$			
n (%)	39 (78%)	17 (74%)	0,70
Índice de oxigenación			
X (DE)	12 (9)	12 (11)	0,59
Inotrópicos			
n (%)	39 (78%)	16 (70%)	0,43
Índice de inotrópicos			
X (DE)	25 (38)	27 (65)	0,18
Vasodilatadores pulmonares			
n (%)	17 (34%)	9 (39%)	0,21
Óxido nítrico (ONi)			
n (%)	13 (26%)	3 (13%)	0,21
Disfunción renal			
n (%)	6 (12%)	3 (13%)	0,9
Disfunción hepática			
n (%)	11 (22%)	5 (21%)	0,98
Disfunción múltiple de órganos			
n (%)	44 (88%)	18 (78%)	0,28

Los valores se expresan en promedio (\bar{X}) con desvío estándar (DE) o mediana (M) con rango intercuartilo (RIQ).

* HTP: hipertensión pulmonar. ** FIO_2 : fracción inspirada de oxígeno. EGP: evolución grave persistente.

SNAPPE: Score for Neonatal Acute Physiology-Perinatal Extension.

Con respecto a los valores iniciales de PNB, la mediana del valor inicial fue similar entre los pacientes que tuvieron BE y EGP (p: 0,15). Sin embargo, la mediana de PNB a las 72 h fue mayor en los pacientes que presentaron EGP en relación con los que presentaron BE (p: 0,005) (Tabla 3).

En todos los pacientes del grupo con EGP, el ΔPNB presentó valores positivos, o sea, el valor del PNB a las 72 h fue mayor que al inicio. Por el contrario, en aquellos RN que tuvieron BE, el ΔPNB presentó valores negativos. Estas diferencias resultaron estadísticamente significativas (p: 0,0002) (Tablas 3 y 4).

El mejor valor de corte del ΔPNB fue de +11 con una sensibilidad de 0,87 y una especificidad de 0,86 (VPP: 0,74; VPN: 0,93) (Tabla 5).

En la Figura 2, se grafica la curva COR para el ΔPNB en relación con la evolución de los pacientes al séptimo día y se observa un área bajo la curva de 0,86 (0,76-0,97).

DISCUSIÓN

El PNB modula procesos biológicos a través de la activación del receptor A (RNP-A); es un marcador rápido y muy sensible de disfunción miocárdica.²³ La producción de PNB y NT-pro-PNB, su precursor inactivo, es 1:1, por lo

cual ambos tendrían la misma utilidad clínica y podrían ser utilizados de acuerdo con la disponibilidad de cada institución.²⁴

En nuestro estudio, se mostró la utilidad del dosaje de PNB en RN críticamente enfermos para predecir la evolución a corto plazo.

Si bien el valor inicial de PNB en el ingreso no mostró asociación con el pronóstico de los pacientes, los valores secuenciales demostraron que el descenso del PNB en la segunda muestra se correlacionaba con BE y su aumento, con mala evolución a corto plazo.

La poca capacidad discriminativa del dosaje de PNB en el ingreso, como valor aislado, también fue observada por otros autores,³⁴ quienes reportaron que el valor de NT-pro-PNB en forma seriada era mejor predictor de pronóstico que una única muestra aislada. En cambio, otros autores reportaron buena correlación entre el dosaje de PNB el primer día de vida de niños con hernia diafragmática y su evolución.³⁵

La amplia dispersión de los valores de PNB, hallada en la primera semana de vida, muestra el importante rol del PNB durante la transición a la vida extrauteriana.⁷ En nuestro estudio, el valor aislado de PNB inicial también mostró una amplia dispersión entre los pacientes.

TABLA 3. Comparación de los valores de péptido natriurético B a la hora 0, 72 y el delta péptido natriurético B en los paciente según su evolución grave persistente

	*TOTAL n= 73	**BE n= 50	***EGP n= 23	p
PNB 0 h	459 (185/1555)	498 (196/2297)	378 (92/1238)	0,15
PNB 72 h	360 (91/1165)	271 (68/737)	1386 (136/3760)	0,005
ΔPNB	-265 (DE 2494)	-967 (-1656/-278)	1260 (426/2094)	0,0002

Los valores de PNB se expresan en pg/mL. Los valores están expresados en mediana (IQ 25-75).

Los valores de ΔPNB se expresan en media (DE). * Total: corresponde a la totalidad de los pacientes ingresados al estudio.

** BE: buena evolución. *** EGP: evolución grave persistente.

TABLA 4. Resultado de las variaciones del péptido natriurético B en los pacientes estudiados y su relación con la evolución

	¹ EGP n= 23	² BE n= 50	Total n= 73
* ΔPNB +	20	7	27
** ΔPNB -	3	43	46

* Delta PNB +: pacientes con aumento del valor de PNB en la segunda muestra respecto de la primera muestra.

** Delta PNB -: pacientes con disminución del valor de PNB en la segunda muestra respecto de la primera muestra.

¹ EGP: evolución grave persistente.

² BE: buena evolución.

TABLA 5. Resultados de las variaciones de péptido natriurético B en los pacientes y su capacidad de predecir evolución

		IC 95%
Sensibilidad	87,0%	De 67,9 a 95,5%
Especificidad	86,0%	De 73,8 a 93,0%
Valor predictivo positivo	74,1%	De 55,3 a 86,8%
Valor predictivo negativo	93,5%	De 82,5 a 97,8%
Proporción de falsos positivos	14,0%	De 7,0 a 26,2%
Proporción de falsos negativos	13,0%	De 4,5 a 32,1%
Exactitud	86,3%	De 76,6 a 92,4%
Índice J de Youden	0,7	

IC: intervalo de confianza.

El PNB ha sido ampliamente estudiado en pacientes con cardiopatías congénitas, y se mostró que el PNB estaba más elevado en esta población que en los controles, aun en aquellos pacientes clínicamente estables.^{12,13,25} También es una herramienta útil para identificar precozmente a aquellos pacientes que, luego de la cirugía correctora de malformaciones cardíacas, desarrollarán insuficiencia cardíaca, como así también para marcar el momento oportuno de la intervención.^{26,27}

La medición de PNB en RN prematuros mostró una fuerte correlación entre el aumento de PNB y la presencia de ductus arterioso hemodinámicamente significativo.²⁰

Existen reportes en relación con la capacidad del PNB para diferenciar el síndrome de dificultad respiratoria del RN de aquellos pacientes con HTP, es decir que el dosaje de PNB podría discriminar a aquellos pacientes con patología respiratoria pura de aquellos con compromiso hemodinámico o cardíaco.²⁸ En RN con HTP, se ha observado una fuerte correlación entre el valor de PNB, la gravedad del cuadro clínico^{29,30} y la respuesta a la terapéutica instituida.³¹

Baptista y col.,³² estudiaron los valores de PNB en pacientes con hernia diafragmática congénita (HDC) y observaron una asociación entre los valores del PNB con el grado de HTP y la mortalidad en esta población. Otros autores reportaron que la medición seriada de PNB en RN con HDC predecía la gravedad de la HTP y el requerimiento de ECMO,³³ lo que coincidió con los resultados de nuestro trabajo.

A partir de los hallazgos obtenidos en nuestro estudio, se podría afirmar que el aumento del PNB en 2 muestras consecutivas con 72 h de diferencia permite predecir la EGP y su disminución a BE, a corto plazo. Del mismo modo, se puede establecer que esta diferencia puede ser utilizada como una herramienta de pronóstico a corto plazo.

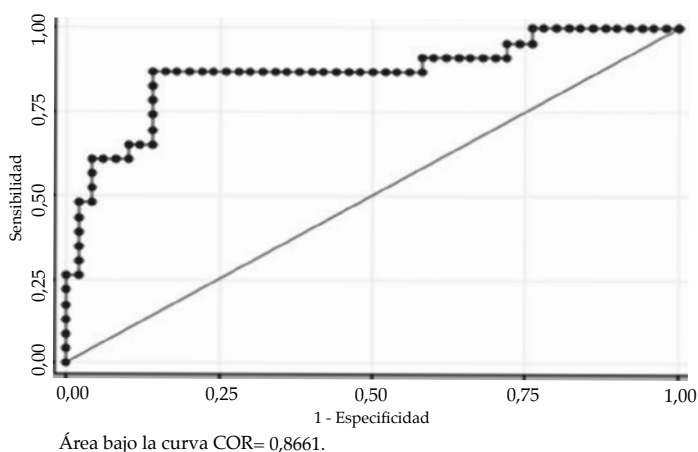
El aumento del PNB dosado en forma secuencial en pacientes críticos internados en la UCIN podría predecir cambios hemodinámicos, pronóstico y/o respuesta al tratamiento médico instituido.

Entre las debilidades de nuestro estudio, se podría mencionar que no se efectuó una correlación entre el valor de PNB y el estudio ecocardiográfico de los pacientes, como se ha reportado en otros estudios.^{34,35} De igual manera, se debería evaluar si estos resultados son reproducibles en otros centros.

Se necesitan más estudios que avalen la utilidad del dosaje de PNB como predictor de evolución en RN críticos.

En conclusión, el dosaje de PNB en una población de RN con inestabilidad cardiorrespiratoria, según nuestros resultados, podría predecir evolución a corto plazo. Es un estudio sensible, fácil de realizar y disponible en muchos centros, destinado, especialmente, a aquellas instituciones que no cuentan con Terapia Intensiva Neonatal de alta complejidad, ya que permitiría anticipar la necesidad del traslado del paciente a un centro de mayor complejidad. ■

FIGURA 2. Curva de características operativas del receptor de Δ PNB



Curva COR: curva de características operativas del receptor.

Agradecimientos

Los autores agradecen a los padres de los pacientes que aceptaron contribuir a la construcción del conocimiento científico, como así también a los médicos y enfermeros del Área de Terapia Intensiva Neonatal del Hospital de Pediatría J. P. Garrahan, quienes mostraron una enorme dedicación para el desarrollo del proyecto.

REFERENCIAS

- Bar-Oz B, Lev-Sagie A, Arad I, et al. N-terminal pro-B type natriuretic peptide concentrations in mothers just before delivery, in cord blood and newborns. *Clin Chem* 2005;51(5):926-7.
- Bakker J, Gies I, Slavenburg B, et al. Reference values for N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in umbilical cord blood. *Clin Chem* 2004;50(12):2465.
- Fortunato G, Carandente Giarrusso P, Martinelli P, et al. Cardiac troponin T and amino-terminal pro-natriuretic peptide concentrations in fetuses in the second trimester and in healthy neonates. *Clin Chim Lab Med* 2006;44(7):834-6.
- El-Khuffash A, Molloy E. Are B-type natriuretic peptide (BNP) and N-terminal-pro-BNP useful in neonates? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007;92(4):F320-4.
- Hammerer-Lercher A, Neubauer E, Muller S, et al. Head-to-head comparison of N-terminal pro-brain natriuretic peptide, brain natriuretic peptide and N-terminal pro-atrial natriuretic peptide in diagnosing left ventricular dysfunction. *Clin Chim Acta* 2001;310(2):193-7.
- Vijlbrief, Manon J, Hans K, et al. Use of cardiac biomarkers in neonatology. *Pediatr Res* 2012;72(4):337-43.
- Hammerer-Lercher A, Mair J, Tews G, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentrations are markedly higher in the umbilical cord blood of newborns than in their mothers. *Clin Chem* 2005;51(5):913-5.
- Johns M, Stephenson C. Amino-Terminal Pro B type Natriuretic Peptide testing in Neonatal and Pediatric patients. *Am J Cardiol* 2008;101(3A):A76-81.
- Nir A, Bar-Oz B, Perles Z, et al. N-terminal pro-B-Type natriuretic peptide: reference plasma levels from birth to adolescence: elevated levels at birth and in infants and children with heart diseases. *Acta Paediatr* 2004;93(5):603-7.
- Cohen S, Springer C, Avital A, et al. Amino Terminal pro brain natriuretic peptide: heart or lung disease in pediatric respiratory distress. *Pediatrics* 2005;115(5):1347-50.
- Wang F, Wu y, Tang L, et al. Brain Natriuretic peptide for prediction of mortality in patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2012;16(3):R74.
- Nasser N, Perles Z, Rein AJ, et al. NT-pro BNP as a marker for persistent cardiac disease in children with history of dilated cardiomyopathy and myocarditis. *Pediatr Cardiol* 2006;27(1):87-90.
- Dodge-Khatami A, Büchel EV, Knirsch W, et al. Brain natriuretic peptide and magnetic resonance imaging in tetralogy with right ventricular dilatation. *Ann Thorac Surg* 2006;82(3):983-8.
- Tulevski H, Groenink M, van Der Wall EE, et al. Increased brain and atrial natriuretic peptides in patients with chronic right ventricular pressure overload: correlation between plasma neurohormones and right ventricular dysfunction. *Heart* 2001;86(1):27-30.
- Bernus A, Wagner BD, Accurso F, et al. Brain natriuretic peptide levels in managing pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2009;135(9):745-51.
- Choi BM, Lee KH, Eun BL, et al. Utility of rapid B-type natriuretic peptide assay for diagnosis of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Pediatrics* 2005;115(3):e255-61.
- Flynn P, Da Graca R, Auld P, et al. The use of bedside assay for plasma B-type natriuretic peptide as a biomarker in the management of patent ductus arteriosus in premature neonates. *J Pediatr* 2005;147(1):38-42.
- Chen S, Tacy T, Clyman R. How useful are B-type natriuretic peptide measurements for monitoring changes in patent ductus arteriosus shunt magnitude? *J Perinatol* 2010;30(12):780-5.
- Hsu JH, Yang SN, Chen HL, et al. B-type natriuretic peptide predicts responses to indomethacin in premature neonates with patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 2010;157(1):79-84.
- Lu KS, Guo XL, Lv JF, et al. Value of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide as a predictive marker of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2015;17(11):1160-4.
- El-Khuffash A, Barry D, Walsh K, et al. Biochemical markers may identify preterm infants with a patent ductus arteriosus at high risk of death or severe intraventricular haemorrhage. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008;93(6):F407-12.
- Gaies M, Jeffries H, Niebler R, et al. Vasoactive-Inotropic Score is Associated with Outcome After Infant Cardiac Surgery: An Analysis from the Pediatric Cardiac Critical Care Consortium and Virtual PICU System Registries. *Pediatr Crit Care Med* 2014;15(6):529-37.
- Calzetta L, Orlandi A, Page C, et al. Brain natriuretic peptide: Much more than a biomarker. *Int J Cardiol* 2016;221:1031-8.
- Holmström H, Hall C, Thaulow E. Plasma levels of natriuretic peptides and hemodynamic assessment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Acta Paediatr* 2001;90(2):184-91.
- Cowley GC, Bradley JD, Shaddy RE. B-type Natriuretic peptide levels in congenital heart disease. *Pediatr Cardiol* 2004;25(4):336-40.
- Norozi K, Buchhorn R, Bartmus D, et al. Elevated brain natriuretic peptide and reduced exercise capacity in adult patients operated on for tetralogy of Fallot is due to biventricular dysfunction as determined by myocardial performance index. *Am J Cardiol* 2006;97(9):1377-82.
- Weber M, Arnold R, Rau M, et al. Relation of N-terminal Pro-B natriuretic peptide to progression of aortic valve disease. *Eur Heart J* 2005;26(10):1023-30.
- Reynolds EW, Ellington JG, Vranicar M, et al. Brain-type natriuretic peptide in the diagnosis and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics* 2004;114(5):1297-304.
- Vijlbrief DC, Benders MJ, Kemperman H, et al. B-type natriuretic peptide and rebound during treatment for persistent pulmonary hypertension. *J Pediatr* 2012;160(1):111-5.e1.
- Shah N, Natarajan G, Aggarwal S. B-type natriuretic peptide: biomarker of persistent pulmonary hypertension of the newborn? *Am J Perinatol* 2015;32(11):1045-9.
- Treggani M, Bendyeld K, Yanez D, et al. Atrial and brain natriuretic peptide concentrations and the response to inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome. *J Crit Care* 2010;25(1):23-9.
- Baptista M, Rocha G, Clemente F, et al. N-Terminal-pro-B Type Natriuretic Peptide as a Useful Tool to Evaluate Pulmonary Hypertension and Cardiac Function in CDH Infants. *Neonatology* 2008;94(1):22-30.
- Partridge EA, Hanna BD, Rintoul NE, et al. Brain-type natriuretic peptide levels correlate with pulmonary hypertension and requirement for extracorporeal membrane oxygenation in congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 2015;50(2):263-6.
- Rusconi PG, Ludwig DA, Ratnasamy C, et al. Serial measurements of serum NT-proBNP as markers of left ventricular systolic function and remodeling in children with heart failure. *Am Heart J* 2010;160(4):776-83.
- Steurer M, Moon-Grady A, Fineman J, et al. B-type natriuretic peptide: a prognostic marker in congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Res* 2014;76(6):549-54.