

Biomarcadores en insuficiencia cardíaca

Biomarkers in heart failure

Dr. José Ramón Gómez Mancebo¹ SVC, FVCP, AVA, LASH, SVH

¹Cardiología, Hospital Universitario de Caracas, Clínica El Ávila, Caracas. Venezuela

INTRODUCCIÓN

En los últimos años se ha presentado abundante información sobre el uso de biomarcadores para el diagnóstico, pero sobre todo para indicar la severidad y el pronóstico de insuficiencia cardíaca (IC). De tales biomarcadores se destacan el péptido natriurético del tipo B (BNP por sus siglas en inglés) y su equivalente amino terminal pro péptido

natriurético del tipo B, N terminal (NT-proBNP por sus siglas en inglés), que derivan de un péptido precursor común de 108 aminoácidos (proBNP108) que se forma en los miocitos cardíacos por variadas causas, de las cuales la más importante es la tensión de tales células. Posterior a varias modificaciones intracelulares, tanto el BNP como el NT-proBNP son liberados al plasma junto con cantidades variables de proBNP108, que puede detectarse por todos los métodos actuales de determinación tanto del BNP como del NT-proBNP, por lo cual las medidas cambian ⁽¹⁾. Ambos pueden ser utilizados en la práctica casi indistintamente siempre teniendo en cuenta que sus valores absolutos y los puntos de corte para detectar los cambios clínicos son particulares de cada una de las sustancias.

Hay suficiente evidencia de apoyo para el uso de los péptidos natriuréticos como marcadores en el diagnóstico o exclusión de IC en el cuadro crónico ⁽²⁻¹⁰⁾ y también para la descompensación aguda de la IC ⁽¹¹⁻¹⁹⁾.

Se ha aplicado también la utilización de estos marcadores en la detección de grupos mayores de población para detectar la incidencia de IC ^(2,3,20-24), pero esta utilidad se aparta del enfoque clínico de estas guías.

CORRESPONDENCIA

Dr. José Ramón Gómez Mancebo.
Clínica El Ávila consultorio 1105. 6ta transversal Altamira,
Caracas 1061. Venezuela.
Telf. +58-416-6227662.
E-mail: jrgmancebo@gmail.com. Twitter e instagram @mancebin

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS DE LOS AUTORES:

Ninguno

Recibido en: octubre 31, 2018
Aceptado en: noviembre 22, 2018

En general, los valores bajos de BNP o NT-proBNP excluyen la presencia de IC y los altos apoyan su diagnóstico, pero es necesario tener en cuenta que los valores de estos marcadores pueden estar bajos en los pacientes con obesidad mórbida con lo cual disminuiría simultáneamente la sensibilidad diagnóstica de su determinación⁽²⁵⁾ y elevarse por una variedad amplia de causas cardíacas y no cardíacas (Tabla 1) no siempre relacionadas con la IC⁽²⁶⁻²⁹⁾.

Tabla 1. Causas potenciales que elevan los péptidos natriuréticos

Cardíacas
Insuficiencia cardíaca, incluida la falla del ventrículo derecho
Síndromes coronarios agudos
Enfermedades del músculo cardíaco, incluida la hipertrofia del ventrículo izquierdo
Enfermedades valvulares cardíacas
Enfermedades pericárdicas
Fibrilación auricular
Miocarditis
Cirugía cardíaca
Cardioversión
Quimioterapia para el cáncer que produzca daño miocárdico tóxico o metabólico
No cardíacas
Edad avanzada
Anemia
Insuficiencia renal
Apnea obstructiva del sueño, neumonía
Hipertensión arterial pulmonar
Enfermedades que lleven a un estado crítico
Sepsis bacteriana
Quemaduras severas

Diagnóstico de insuficiencia cardíaca

La determinación de los péptidos natriuréticos en la IC crónica permite aumentar el valor diagnóstico aunado al juicio clínico, sobre todo cuando la causa de disnea no ha sido encontrada⁽⁴⁻¹⁰⁾.

Los puntos de corte para el diagnóstico de IC crónica son para el BNP > 35 pg/mL y para el NT-proBNP >125 pg/mL. En los casos clínicos de descompensación aguda los valores son para el BNP >100 pg/mL y para el NT-proBNP >300 pg/mL. Estos valores se aplican tanto para la IC con

función sistólica reducida como para la IC con función sistólica preservada^(30,31).

Con los puntos de corte mencionados para los péptidos natriuréticos, los valores predictivos negativos son altos: 0,94 a 0,98 para la IC crónica y aguda, pero los valores predictivos positivos son bajos: para IC crónica 0,44 a 0,57 y para IC aguda, 0,66- a 0,67^(6,30,32-36). Por esta razón ante una emergencia, los valores de péptidos natriuréticos tienen alta sensibilidad pero menor especificidad pudiendo ser más útiles para eliminar la posibilidad diagnóstica de IC que para afirmar su presencia⁽⁹⁾.

Con el tratamiento de la IC crónica disminuye los valores de BNP y NT-proBNP⁽³⁷⁻³⁹⁾, y este descenso se correlaciona con la mejoría clínica de los pacientes^(16,40-42).

Prevención de insuficiencia cardíaca

El intento de prevención de IC parece tener buen peso. Dos ensayos apuntan hacia la prevención. El estudio *St Vincent's Screening to Prevent Heart Failure* (STOP-HF) (n=1374), abierto de un solo centro, los pacientes con factores predisponentes como hipertensión, diabetes mellitus o enfermedad vascular, pero aún sin disfunción ni síntomas de IC se aleatorizaron a ser evaluados con pruebas de BNP comparado con el cuidado habitual. A los pacientes con niveles de BNP ≥ 50 pg/mL les realizaron ecocardiogramas y fueron referidos al cardiólogo para decidir la conducta. Este tipo de control basado en las cifras de BNP redujo el punto final compuesto de disfunción sistólica, disfunción diastólica y nueva IC de los pacientes asintomáticos⁽⁴³⁾. El segundo estudio, *Nt-proBNP Guided Primary Prevention of CVEvents in Diabetic Patients* (PONTIAC) (n=300), también de un solo centro, aleatorio, consistió en que a los pacientes con NT-proBNP >125 pg/mL se les administró antagonistas del sistema renina angiotensina aldosterona y betabloqueadores en titulación ascendente hasta la dosis máxima tolerada, resultando en una disminución del punto final primario de hospitalización/muerte cardíaca de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 sin enfermedad cardíaca previa⁽⁴⁴⁾.

Pronóstico de insuficiencia cardíaca

Altos niveles de péptidos natriuréticos en la admisión a la hospitalización se asocian a un mayor riesgo de complicaciones como la muerte cardiovascular y de todas las causas, morbilidad y puntos compuestos en diferentes intervalos de tiempo de acuerdo a los resultados de los ensayos publicados ^(9,16,18,40,41,45-51).

También la presencia de valores elevados de troponina se encuentra en los pacientes con IC descompensada de manera aguda, sin evidencia de enfermedad arterial coronaria, esto sugiere daño miocárdico y necrosis ⁽⁵²⁻⁵⁶⁾ y también se asocia a alto riesgo de muerte ^(46,47,52,57).

En IC crónica la presencia de troponina cardíaca se asocia a trastornos hemodinámicos ⁽⁵²⁾, disfunción sistólica del ventrículo izquierdo ⁽⁵³⁾ y aumento de la mortalidad. En pacientes con IC descompensada de manera aguda, las cifras altas de troponina implican mala evolución y mortalidad ^(46,49,57). La disminución de troponina con el tratamiento de IC se asocia a un mejor pronóstico ⁽⁵³⁾.

La asociación de elevación de la troponina con los síndromes coronarios agudos obliga a su determinación rutinaria en pacientes que se presentan con IC descompensada de manera aguda.

Un paciente con IC avanzada no necesita la determinación de biomarcadores para establecer su pobre pronóstico pues ya el cuadro clínico lo ha hecho, de manera que el juicio clínico debe prevalecer permitiendo la individualización de cada caso.

Insuficiencia cardíaca con fibrilación auricular

Los pacientes con IC y fibrilación auricular (FA) tienen niveles circulantes de péptidos natriuréticos mayores que los pacientes con IC sin FA. La utilidad de determinación de péptidos natriuréticos podrían confundir tanto el diagnóstico como el pronóstico de estos pacientes. El NT-proBNP ha sido el marcador evaluado para la distinción que elimine esta posibilidad de confusión. La combinación de los pacientes (n=14 737) de dos grandes estudios ⁽⁵⁸⁾ permitió observar el comportamiento del NT-

proBNP y concluir que en la IC con fracción de eyección reducida los pacientes con FA tienen una mayor concentración de NT-proBNP que sus pares sin FA, pero el punto de corte superior a 400 pg/mL tiene un valor de predicción similar para complicaciones cardiovasculares que los pacientes FA. Sin embargo, aún no hay datos que indiquen los puntos de corte óptimos de los péptidos natriuréticos en IC con fracción de eyección preservada con o sin FA ⁽⁵⁹⁾.

Guía de la terapéutica basada en los valores de péptidos natriuréticos

Se han realizado pequeños ensayos clínicos para evaluar el ajuste terapéutico de la IC de acuerdo a las cifras de los péptidos natriuréticos los cuales han dado resultados inconsistentes, incluyendo la suma de pacientes en los meta análisis ⁽⁶⁰⁻⁷⁹⁾.

Recientemente, Felker y col. ⁽⁸⁰⁾ presentaron los resultados de un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado de 1 100 pacientes con fracción de eyección reducida comparando el tratamiento tradicional por clínica del paciente (n=448) vs el guiado por el valor de NT-proBNP con la meta de alcanzar una cifra menor de 1 000 pg/mL (n=446). El estudio fue suspendido al cabo de 15 meses al no demostrarse diferencias entre los dos grupos en un análisis interino, indicando que el tratamiento orientado por el valor del NT-proBNP no es más efectivo que la estrategia usual. De manera que la falta de apoyo en los resultados hasta ahora no permite indicar la guía terapéutica basada en los resultados obtenidos ambulatoriamente de los péptidos natriuréticos.

Pronóstico del paciente al momento del egreso de hospitalización

Algunos estudios clínicos han señalado que las concentraciones de péptidos natriuréticos tienen un valor para la reclasificación y discriminación clínica del paciente. El paciente con valores elevados tiene peor pronóstico ^(41,81-85).

Lo contrario, es decir la disminución de las cifras de péptidos natriuréticos indican, en general,

mejor pronóstico; sin embargo, la determinación de los umbrales, los cambios relativos de los valores y la ausencia de estudios prospectivos de gran escala no permiten tener una guía numérica, de manera que el clínico debe basarse en su juicio y las tendencias de tal disminución a lo largo del seguimiento.

La troponina también se ha utilizado como marcador del riesgo de muerte de los pacientes con IC egresados de la hospitalización. El estudio *Aliskiren Trial on Acute Heart Failure Outcomes* (ASTRONAUT) incluyó pacientes hospitalizados por IC con fracción de eyección reducida y evidenció que la troponina I estaba elevada en más del 40 % de los pacientes egresados por IC y se mantuvo elevada en más del 60 % de estos al final del primer mes del egreso, siendo este comportamiento del marcador indicativo de un resultado adverso en los siguientes 12 meses ⁽⁸⁶⁾, sugiriendo que su uso junto con los péptidos natriuréticos permitiría estratificar el riesgo del paciente con IC recuperado de la hospitalización. La explicación de la vulnerabilidad de la fase poshospitalaria del paciente con IC y el mecanismo que eleva la troponina son controversiales y no totalmente explicables. Se plantea que haya una descongestión insuficiente con presiones elevadas de llenado del ventrículo izquierdo, factores precipitantes no reconocidos, activación neurohumoral excesiva, subutilización de medicamentos orales (ej. Betabloqueadores, inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona).

Otros marcadores

Soluble Supresion of tumorigenicity 2 (sST2): Es un marcador de fibrosis y de remodelado

miocárdico en la IC que se expresa en respuesta al estrés miocárdico y puede ser útil tanto en IC aguda como en la crónica. Es parte de la familia del receptor de interleukina-1. El ligando ST2 combina con la IL-33 para entrar en el miocito cardíaco y protegerlo contra la hipertrofia y la fibrosis. En condiciones adversas, como el estrés de la pared, la fibrosis y la inflamación el sST2 es liberado y actúa como un receptor señuelo para IL-33, bloqueando el efecto favorable de IL-33. Los niveles elevados de sST2 se observan en hipertrofia cardíaca, fibrosis, dilatación ventricular y estados de contractilidad ventricular disminuida ⁽⁸⁷⁾.

El receptor soluble ST2, y otro marcador de fibrosis como la galectina-3 y la troponina de alta sensibilidad han demostrado valor predictivo de hospitalización y muerte en pacientes con IC, pero lo más importante ha sido la evaluación en conjunto de los niveles de tales sustancias con los péptidos natriuréticos ⁽⁸⁸⁻⁹⁷⁾.

En el transitar del paciente que va desde el momento de la descompensación aguda, el diagnóstico se facilita por la determinación de los péptidos natriuréticos y la troponina cardíaca (Tabla 2). Las estrategias iniciales se enfocarán en el tratamiento para evitar la congestión y los factores precipitantes de la descompensación (isquemia miocárdica, arritmias, infección, hipertensión no controlada) evitando daños iatrogénicos (hipovolemia, inotrópicos innecesarios). Por supuesto que la identificación de factores precipitantes aporta información pronóstica. El egreso del hospital debe planearse con la educación del paciente y el seguimiento apropiado. Después de la etapa congestiva deben determinarse nuevamente los péptidos natriuréticos.

Tabla 2. Determinación de los péptidos natriuréticos: indicación y recomendación

Indicación	Recomendación
Diagnóstico de la disnea del aguda paciente	Alta
Diagnóstico de la disnea del paciente ambulatorio	Alta
Pronóstico de la IC aguda conocida	Alta
Pronóstico de la IC conocida ambulatoria	Alta
Terapia ambulatoria guiada	Baja/criterio clínico

En casa, el paciente debe realizarse la determinación de troponina que permitirá evaluar la posibilidad de resultados adversos en el próximo año. Sin embargo, si el paciente se mantiene estable aparentemente las variaciones de los marcadores pierden importancia. En un ensayo clínico para evaluar la variación biológica del NT-proBNP en IC crónica estable de 50 pacientes ambulatorios, con fracción de eyección reducida, Täger T y col. ⁽⁹⁸⁾ encontraron que en tales pacientes estables los cambios de las variables clínicas y hemodinámicas solo contribuyen marginalmente a la variación del NT-proBNP en 9,2 % obtenida en dos semanas, indicando que variaciones leves del NT-proBNP en pacientes con IC clínicamente estable no producen alarma. Por otro lado, los resultados del estudio de Greene y col. ⁽⁸⁶⁾ produjo consecuencias prácticas ante el egreso de los pacientes hospitalizados por IC como la necesidad de:

- a) Una visita al mes del egreso con indicación de marcadores (péptidos natriuréticos y troponina) e.
- b) Investigar la causa coronaria si la troponina persiste elevada.

Cambios en los criterios de evaluación de los péptidos natriuréticos con el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con ARNI

Recientemente, con la aprobación de drogas novedosas para el tratamiento de la IC como es el inhibidor de neprilisina, categorizado como inhibidor de neprilisina y bloqueador del receptor de angiotensina (ARNI por sus siglas en inglés), cuyos componentes en una molécula única de valsartán/sacubitril protagonizaron el efecto de disminución de morbilidad y mortalidad sobre el tratamiento con enalapril ⁽⁹⁹⁾ han cambiado la perspectiva de aplicación de los péptidos natriuréticos de acuerdo al protocolo. El inicio del tratamiento con enalapril o similares en dosis equivalentes o por ARNI debe comenzar en pacientes con IC leve a moderada con BNP > 150 pg/mL o NT-proBNP ≥ 600 pg/mL. Si el paciente ha sido hospitalizado en los 12 meses previos, los valores de inicio de tratamiento son BNP ≥ 100 pg/mL o NT-proBNP ≥ 400 pg/mL.

Pero también han modificado la interpretación evolutiva de los resultados de los péptidos natriuréticos. El BNP es un sustrato de neprilisina por lo cual cuando el paciente está en tratamiento con el ARNI, la neprilisina inhibida no afectará el BNP que por el cuadro de IC se habrá elevado tanto por esta como por el efecto del ARNI ⁽¹⁰⁰⁾. Sin embargo, el NT-proBNP no es sustrato de la neprilisina, de manera que estará libre de elevar o disminuir sus valores de acuerdo al control clínico del cuadro de IC que el paciente presente aun siendo tratado con ARNI ⁽¹⁰¹⁾ (Figura 1). Packer y col. han demostrado que la reducción del NT-proBNP fue debido a la mejoría del cuadro clínico de insuficiencia cardíaca ⁽¹⁰⁰⁾.

Aplicaciones futuras de los biomarcadores

El descubrimiento de los microRNA hace 20 años y su característica estabilidad plasmática ha estimulado la investigación de los micro RNA circulantes como marcadores de varias enfermedades incluyendo la IC. La evidencia apoya los microRNA como ubicuos y claves en la función celular con roles regulatorios de la hipertrofia y fibrosis cardíaca y en la alteración de la regulación neurohormonal circulatoria de la IC. En las publicaciones se encuentran reportes que utilizan el microRNA para el pronóstico y/o diagnóstico de IC aguda ⁽¹⁰²⁻¹⁰⁸⁾.

Recientemente con el estudio *Translational Initiative on Unique and novel strategies for Management of Patients with Heart failure* (TRIUMPH) se evaluó la capacidad pronóstica de los microRNA circulantes para predecir los resultados a un año de la IC aguda ⁽¹⁰⁹⁾. Las medidas basales y las seriadas indicaron un poder significativo en el pronóstico, independiente de otros marcadores como el NT-proBNP.

Para el momento existen una gran cantidad de secuencias de microRNA que aún están en el nivel de investigación ⁽¹¹⁰⁾; sin embargo, aún no hay consenso en la estrategia de normalización, pero se conoce que su concentración se asocia al índice de masa corporal y otras medidas de obesidad, sobre todo en niños ⁽¹¹¹⁾. Van Boven y

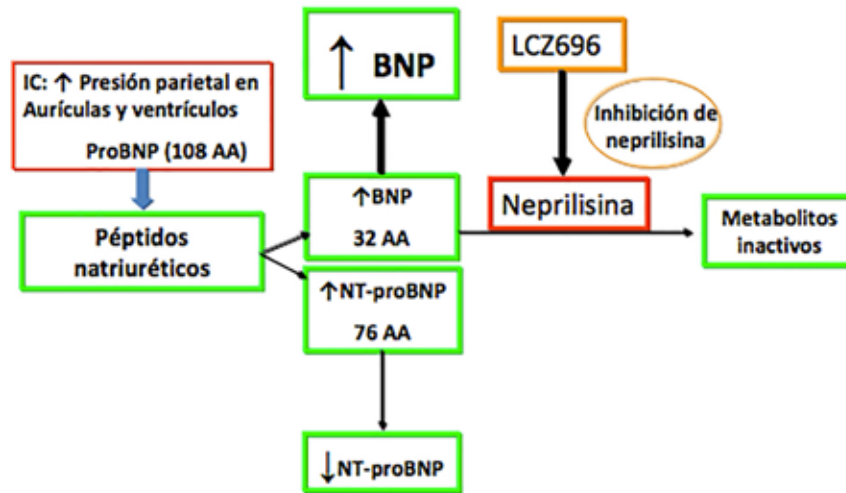


Figura 1. Modificación del perfil de los péptidos natriuréticos por el efecto de la nueva clase terapéutica ARNI (LCZ 696 sacubitril/valsartan).

col. ⁽¹⁰⁹⁾ han sido los primeros en utilizar los datos normalizados para evaluar los microRNA como marcadores de pronóstico, sin embargo, se requiere más evidencia y sobre todo que tenga la garantía de la precisión y reproductibilidad, para que sea aplicado ampliamente en la práctica diaria.

La predicción del riesgo del desarrollo futuro de IC sigue en estudio. Recientemente el grupo de Stenemo y col. fue capaz de identificar un conjunto de nueve péptidos que predijeron el riesgo de IC independientemente de los factores de riesgo ⁽¹¹²⁾. Estos péptidos involucran las proteínas responsables, en su mayoría, de la inflamación, apoptosis, remodelado y fibrinólisis. La predicción del riesgo de IC fue mejorado cuando a los predictores basados en proteómicos se les añadió los factores de riesgo clásicos, pero no ocurrió así con el añadido al modelo del NT-proBNP. Estos biomarcadores de predicción son derivados proteómicos. El término proteoma fue propuesto por vez primera en los años 90 con referencia a la contraparte proteica del genoma para describir la colección total de proteínas de un organismo que son producidas como resultado de la traducción genómica y las modificaciones pos traducción ⁽¹¹³⁾. Proteómica es el estudio del proteoma o, en otras palabras, la caracterización a

gran escala del complemento de proteínas entero de un sistema biológico tal como una línea celular, un tejido o un organismo ⁽¹¹⁴⁾.

La investigación en este campo de la predicción y en especial de la cardiovascular llevará hacia una medicina de precisión y personalizada ⁽¹¹⁵⁾, pero aún quedan años de estudio antes de su aplicación clínica.

Puntos claves

El BNP, NT-proBNP, ST2, y la troponina pueden utilizarse para optimizar el tratamiento médico y llevar a disminuir o suprimir los biomarcadores.

Los niveles elevados de BNP y NT-proBNP se asocian a un aumento de la morbilidad y mortalidad en los pacientes con IC tanto con fracción de eyección baja como conservada. Excepción es la elevación del BNP y disminución del NT-proBNP que ocurre en los pacientes con IC tratados con ARNI.

El aumento de los niveles e troponina se asocian con aumentos en la hospitalización por IC, mortalidad cardiovascular y todas las causas de mortalidad.

REFERENCIAS

1. Volpe M, Carnovali M, Mastromarino V. The natriuretic peptides system in the pathophysiology of heart failure: From molecular basis to treatment. *Clinical Science*. 2016;130:55-77.
2. Costello-Boerrigter LC, Boerrigter G, Redfield MM, Rodeheffer RJ, Urban LH, Mahoney DW, et al. Aminoterminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide in the general community: Determinants and detection of left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:345-353.
3. de Lemos JA, McGuire DK, Khera A, Das SR, Murphy SA, Omland T, et al. Screening the population for left ventricular hypertrophy and left ventricular systolic dysfunction using natriuretic peptides: Results from the Dallas Heart Study. *Am Heart J*. 2009;157:746-753.
4. Richards AM, Doughty R, Nicholls MG, MacMahon S, Sharpe N, et al; Australia-New Zealand Heart Failure Group, et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: Prognostic utility and prediction of benefit from carvedilol in chronic ischemic left ventricular dysfunction. Australia-New Zealand Heart Failure Group. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:1781-1787.
5. Tang WH, Girod JP, Lee MJ, Starling RC, Young JB, Van Lente F, et al. Plasma B-type natriuretic peptide levels in ambulatory patients with established chronic symptomatic systolic heart failure. *Circulation*. 2003;108:2964-2966.
6. Zaphiriou A, Robb S, Murray-Thomas T, Mendez G, Fox K, McDonagh T, et al. The diagnostic accuracy of plasma BNP and NTproBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: Results of the UK natriuretic peptide study. *Eur J Heart Fail*. 2005;7:537-541.
7. Son CS, Kim YN, Kim HS, Park HS, Kim MS. Decision-making model for early diagnosis of congestive heart failure using rough set and decision tree approaches. *J Biomed Inform*. 2012;45:999-1008.
8. Kelder JC, Cramer MJ, van Wijngaarden J, van Tooren R, Mosterd A, Moons KG, et al. The diagnostic value of physical examination and additional testing in primary care patients with suspected heart failure. *Circulation*. 2011;124:2865-2873.
9. Balion C, Don-Wauchope A, Hill S, Santaguida PL, Booth R, Brown JA, et al. Use of Natriuretic Peptide Measurement in the Management of Heart Failure [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2013 Nov. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK179184/>.
10. Booth RA, Hill SA, Don-Wauchope A, Santaguida PL, Oremus M, McKelvie R, et al. Performance of BNP and NT-proBNP for diagnosis of heart failure in primary care patients: a systematic review. *Heart Fail Rev*. 2014;19:439-451.
11. Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Harrison A, Amirnovin R, Lenert L, et al. Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:379-385.
12. Davis M, Espiner E, Richards G, Billings J, Town I, Neill A, et al. Plasma brain natriuretic peptide in assessment of acute dyspnoea. *Lancet*. 1994;343:440-44.
13. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al; Breathing Not Properly Multinational Study Investigators. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347:161-167.
14. Moe GW, Howlett J, Januzzi JL, Zowall H; Canadian Multicenter Improved Management of Patients With Congestive Heart Failure (IMPROVE-CHF) Study Investigators. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing improves the management of patients with suspected acute heart failure: Primary results of the Canadian prospective randomized multicenter IMPROVE-CHF study. *Circulation*. 2007;115:3103-3110.
15. Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, Martina B, Schindler C, Buser P, et al. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Engl J Med*. 2004;350:647-654.
16. van Kimmenade RR, Pinto YM, Bayes-Genis A, Lainchbury JG, Richards AM, Januzzi JL Jr., et al. Usefulness of intermediate amino-terminal pro-brain natriuretic peptide concentrations for diagnosis and prognosis of acute heart failure. *Am J Cardiol*. 2006;98:386-390.
17. Januzzi JL Jr, Chen-Tournoux AA, Moe G. Aminoterminal pro-B-type natriuretic peptide testing for the diagnosis or exclusion of heart failure in patients with acute symptoms. *Am J Cardiol*. 2008;101:29-38.
18. Santaguida PL, Don-Wauchope AC, Ali U, Oremus M, Brown JA, Bustamam A, et al. Incremental value of natriuretic peptide measurement in acute decompensated heart failure (ADHF): A systematic review. *Heart Fail Rev*. 2014;19:507-519.
19. Hill SA, Booth RA, Santaguida PL, Don-Wauchope A, Brown JA, Oremus M, et al. Use of BNP and NT-proBNP for the diagnosis of heart failure in the emergency department: A systematic review of the evidence. *Heart Fail Rev*. 2014;19:421-438.
20. Goetze JP, Mogelvang R, Maage L, Scharling H, Schnohr P, Sogaard P, et al. Plasma pro-B-type natriuretic peptide in the general population: Screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction. *Eur Heart J*. 2006;27:3004-3010.

21. Ng LL, Loke IW, Davies JE, Geeranavar S, Khunti K, Stone MA, et al. Community screening for left ventricular systolic dysfunction using plasma and urinary natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:1043-1050.
22. Ho JE, Liu C, Lyass A, Courchesne P, Pencina MJ, Vasan RS, et al. Galectin-3, a marker of cardiac fibrosis, predicts incident heart failure in the community. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:1249-1256.
23. Wang TJ, Wollert KC, Larson MG, Coglianese E, McCabe EL, Cheng S, et al. Prognostic utility of novel biomarkers of cardiovascular stress: The Framingham Heart Study. *Circulation.* 2012;126:1596-1604.
24. Xanthakis V, Larson MG, Wollert KC, Aragam J, Cheng S, Ho J, et al. Association of novel biomarkers of cardiovascular stress with left ventricular hypertrophy and dysfunction: Implications for screening. *J Am Heart Assoc.* 2013;2-6.
25. Clerico A, Giannoni A, Vittorini S, Emdin M. The paradox of low BNP levels in obesity. *Heart Fail Rev.* 2012;17:81-96.
26. 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;47:91-97.
27. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC Jr, et al. Plasma brain natriuretic peptide concentration: Impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:976-982.
28. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Leip EP, Benjamin EJ, Wilson PW, et al. Impact of age and sex on plasma natriuretic peptide levels in healthy adults. *Am J Cardiol.* 2002;90:254-248.
29. Chang AY, Abdullah SM, Jain T, Stanek HG, Das SR, McGuire DK, et al. Associations among androgens, estrogens, and natriuretic peptides in young women: Observations from the Dallas Heart Study. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:109-116.
30. Roberts E, Ludman AJ, Dworzynski K, Al-Mohammad A, Cowie MR, McMurray JJV, et al. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: Systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. *BMJ.* 2015;350-910.
31. Maisel A, Mueller C, Adams K, Anker SD, Aspromonte N, Cleland JG, et al. State of the art: Using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail.* 2008;10:824-839.
32. Fuat A, Murphy JJ, Hungin APS, Curry J, Mehrzad AA, Hetherington A, et al. The diagnostic accuracy and utility of a B-type natriuretic peptide test in a community population of patients with suspected heart failure. *Br J Gen Pract.* 2006;56:327-333.
33. Yamamoto K, Burnett JC, Bermudez EA, Jougasaki M, Bailey KR, Redfield MM. Clinical criteria and biochemical markers for the detection of systolic dysfunction. *J Card Fail.* 2000;6:194-200.
34. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Poole-Wilson PA, et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet.* 1997;350:1349-1353.
35. Krishnaswamy P, Lubien E, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, Wanner E, et al. Utility of B-natriuretic peptide levels in identifying patients with left ventricular systolic or diastolic dysfunction. *Am J Med.* 2001;111:274-279.
36. Kelder JC, Cramer MJ, Verweij WM, Grobbee DE, Hoes AW. Clinical utility of three B-type natriuretic peptide assays for the initial diagnostic assessment of new slow-onset heart failure. *J Card Fail.* 2011;17:729-734.
37. Anand IS, Fisher LD, Chiang YT, Latini R, Masson S, Maggioni AP, et al; Val-HeFT Investigators. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation.* 2003;107:1278-1283.
38. Frantz RP, Olson LJ, Grill D, Moualla SK, Nelson SM, Nobrega TP, et al. Carvedilol therapy is associated with a sustained decline in brain natriuretic peptide levels in patients with congestive heart failure. *Am Heart J.* 2005;149:541-547.
39. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Mabuchi N, Hayashi M, Tsutsui T, et al. Effect of spironolactone on plasma brain natriuretic peptide and left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:1228-1233.
40. Bettencourt P, Azevedo A, Pimenta J, Friões F, Ferreira S, Ferreira A. N-terminal-pro-brain natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients. *Circulation.* 2004;110:2168-2174.
41. Logeart D, Thabut G, Jourdain P, Chavelas C, Beyne P, Beauvais F, et al. Predischarge B-type natriuretic peptide assay for identifying patients at high risk of re-admission after decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:635-641.
42. Dhaliwal AS, Deswal A, Pritchett A, Aguilar D, Kar B, Soucek J, et al. Reduction in BNP levels with treatment of decompensated heart failure and future clinical events. *J Card Fail.* 2009;15:293-299.
43. Ledwidge M, Gallagher J, Conlon C, Tallon E, O'Connell E, Dawkins I, et al. Natriuretic peptide-based screening and collaborative care for heart failure: the STOP-HF randomized trial. *JAMA.* 2013;310:66-74.
44. Huelsmann M, Neuhold S, Resl M, Strunk G, Brath H, Francesconi C, et al. PONTIAC (NT-proBNP

- selected prevention of cardiac events in a population of diabetic patients without a history of cardiac disease): A prospective randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1365-1372.
45. Cheng V, Kazanagra R, Garcia A, Lenert L, Krishnaswamy P, Gardetto N, et al. A rapid bedside test for B-type peptide predicts treatment outcomes in patients admitted for decompensated heart failure: A pilot study. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:386-391.
 46. Fonarow GC, Peacock WF, Horwich TB, Phillips CO, Givertz MM, Lopatin M, et al; ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators.. Usefulness of B-type natriuretic peptide and cardiac troponin levels to predict in-hospital mortality from ADHERE. *Am J Cardiol*. 2008;101:231-237.
 47. Maisel A, Hollander JE, Guss D, McCullough P, Nowak R, Green G, et al; Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial investigators. Primary results of the Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial (REDHOT). A multicenter study of B type natriuretic peptide levels, emergency department decision making, and outcomes in patients presenting with shortness of breath. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1328-1333.
 48. Zairis MN, Tsiaousis GZ, Georgilas AT, Makrygiannis SS, Adamopoulou EN, Handanis SM, et al. Multimarker strategy for the prediction of 31 days cardiac death in patients with acutely decompensated chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2010;141:284-290.
 49. Peacock WFI, De Marco T, Fonarow GC, Diercks D, Wynne J, Apple FS, et al; ADHERE Investigators. Cardiac troponin and outcome in acute heart failure. *N Engl J Med*. 2008;358:2117-2126.
 50. Lee DS, Stitt A, Austin PC, Stukel TA, Schull MJ, Chong A, et al. Prediction of heart failure mortality in emergent care: A cohort study. *Ann Intern Med*. 2012;156:767-775.
 51. Santaguida PL, Don-Wauchope AC, Oremus M, McKelvie R, Ali U, Hill SA, et al. BNP and NT-proBNP as prognostic markers in persons with acute decompensated heart failure: A systematic review. *Heart Fail Rev*. 2014;19:453-470.
 52. Horwich TB, Patel J, MacLellan WR, Fonarow GC. Cardiac troponin I is associated with impaired hemodynamics, progressive left ventricular dysfunction, and increased mortality rates in advanced heart failure. *Circulation*. 2003;108:833-838.
 53. Sato Y, Yamada T, Taniguchi R, Nagai K, Makiyama T, Okada H, et al. Persistently increased serum concentrations of cardiac troponin t in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy are predictive of adverse outcomes. *Circulation*. 2001;103:369-374.
 54. Setsuta K, Seino Y, Takahashi N, Ogawa T, Sasaki K, Harada A, et al. Clinical significance of elevated levels of cardiac troponin T in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 1999;84:608-611.
 55. Hudson MP, O'Connor CM, Gattis WA, Tasissa G, Hasselblad V, Holleman CM, et al. Implications of elevated cardiac troponin T in ambulatory patients with heart failure: A prospective analysis. *Am Heart J*. 2004;147:546-552.
 56. Missov E, Calzolari C, Pau B. Circulating cardiac troponin I in severe congestive heart failure. *Circulation* 1997;96:2953-2958.
 57. Ilva T, Lassus J, Siirila-Waris K, Melin J, Peuhkurinen K, Pulkki K, et al. Clinical significance of cardiac troponins I and T in acute heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2008;10:772-779.
 58. Kristensen SL, Jhund PS, Mogensen UM, Rørth R, Abraham WT, Desai A, et al; PARADIGM-HF and ATMOSPHERE Committees and Investigators. Prognostic value of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Levels in Heart Failure patients with and without atrial fibrillation. *Circ Heart Fail*. 2017;10.
 59. Voors AA, Lam C. Lessons learned and to be learned about the use of N-Terminal ProB Type Natriuretic Peptide in heart failure and atrial fibrillation. *Circ Heart Fail*. 2017;10.
 60. De Vecchis R, Esposito C, Di Biase G, Ariano C, Giasi A, Cioppa C. B-type natriuretic peptide-guided versus symptom-guided therapy in outpatients with chronic heart failure: A systematic review with meta-analysis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2014;15:122-134.
 61. Felker GM, Hasselblad V, Hernandez AF, O'Connor CM. Biomarker-guided therapy in chronic heart failure: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J*. 2009;158:422-430.
 62. Li P, Luo Y, Chen YM. B-type natriuretic peptide guided chronic heart failure therapy: A meta-analysis of 11 randomised controlled trials. *Heart Lung Circ*. 2013;22:852-860.
 63. Porapakkham P, Porapakkham P, Zimmet H, Billah B, Krum H. B-type natriuretic peptide-guided heart failure therapy: A meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2010;170:507-514.
 64. Savarese G, Trimarco B, DelleGrottaglie S, Prastaro M, Gambardella F, Rengo G, et al. Natriuretic peptide-guided therapy in chronic heart failure: A meta-analysis of 2,686 patients in 12 randomized trials. *PLoS One*. 2013;8:58287.
 65. Troughton RW, Frampton CM, Brunner-La Rocca HP, Pfisterer M, Eurlings LW, Erntell H, et al. Effect of B-type natriuretic peptide-guided treatment of chronic heart failure on total mortality and hospitalization: An individual patient meta-analysis. *Eur Heart J*. 2014;35:1559-1567.
 66. Xin W, Lin Z, Mi S. Does B-type natriuretic peptide-guided therapy improve outcomes in patients with chronic heart failure? A systematic review and metaanalysis of

- randomized controlled trials. *Heart Fail Rev.* 2015;20:69-80.
67. Berger R, Moertl D, Peter S, Ahmadi R, Huelsmann M, Yamuti S, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide-guided, intensive patient management in addition to multidisciplinary care in chronic heart failure: A 3-arm, prospective, randomized pilot study. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:645-653.
 68. Eurlings LW, van Pol PE, Kok WE, van Wijk S, Lodewijks-van der Bolt C, Balk AH, et al. Management of chronic heart failure guided by individual N terminal pro-B-type natriuretic peptide targets: results of the PRIMA (Can PRO-brain-natriuretic peptide guided therapy of chronic heart failure IMprove heart fAilure morbidity and mortality?) study. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:2090-2100.
 69. Gaggin HK, Mohammed AA, Bhardwaj A, Rehman SU, Gregory SA, Weiner RB, et al. Heart failure outcomes and benefits of NT-proBNP guided management in the elderly: Results from the prospective, randomized ProBNP outpatient tailored chronic heart failure therapy (PROTECT) study. *J Card Fail.* 2012;18:626-634.
 70. Jourdain P, Jondeau G, Funck F, Gueffet P, Le Helloco A, Donal E, et al. Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure: The STARS-BNP Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:1733-1739.
 71. Karlstrom P, Alehagen U, Boman K, Dahlström U; UPSTEP-study group. Brain natriuretic peptide-guided treatment does not improve morbidity and mortality in extensively treated patients with chronic heart failure: Responders to treatment have a significantly better outcome. *Eur J Heart Fail.* 2011;13:1096-1103.
 72. Lainchbury JG, Troughton RW, Strangman KM, Frampton CM, Pilbrow A, Yandle TG, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide-guided treatment for chronic heart failure: Results from the BATTLESCARRED (NT-proBNP-Assisted Treatment To Lessen Serial Cardiac Readmissions and Death) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2009;55:53-60.
 73. Persson H, Erntell H, Eriksson B, Johansson G, Swedberg K, Dahlström U. Improved pharmacological therapy of chronic heart failure in primary care: A randomized Study of NT-proBNP Guided Management of Heart Failure–SIGNAL-HF (Swedish Intervention study–Guidelines and NTproBNP Analysis in Heart Failure). *Eur J Heart Fail.* 2010;12:1300-1308.
 74. Pfisterer M, Buser P, Rickli H, Gutmann M, Erne P, Rickenbacher P, et al; TIME-CHF Investigators. BNP-guided vs symptom-guided heart failure therapy: The Trial of Intensified vs Standard Medical Therapy in Elderly Patients With Congestive Heart Failure (TIME-CHF) randomized trial. *JAMA.* 2009;301:383-392.
 75. Shah MR, Califf RM, Nohria A, Bhapkar M, Bowers M, Mancini DM, et al. The STARBRITE trial: A randomized, pilot study of B-type natriuretic peptide-guided therapy in patients with advanced heart failure. *J Card Fail.* 2011;17:613-621.
 76. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet.* 2000;355:1126-1130.
 77. Singer AJ, Birkhahn RH, Guss D, Chandra A, Miller CD, Tiffany B, et al. Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatients Trial (REDHOT II): A randomized controlled trial of the effect of serial B-type natriuretic peptide testing on patient management. *Circ Heart Fail.* 2009;2:287-293.
 78. Stienen S, Salah K, Moons AH, Bakx AL, van Pol PE, Schroeder-Tanka JM, et al. Rationale and design of PRIMA II: A multicenter, randomized clinical trial to study the impact of in-hospital guidance for acute decompensated heart failure treatment by a predefined NT-PROBNP target on the reduction of readmission and Mortality rates. *Am Heart J.* 2014;168:30-36.
 79. Stienen S. PRIMAI: Can NT-pro-brain-natriuretic peptide (NT-proBNP) guided therapy during admission for acute heart failure reduce mortality and readmissions? *J Card Fail.* 2016;22:939-940.
 80. Felker GM, Astrom KJ, Adams KF, Ezekowitz JA, Fiuzat M, Houston-Miller N, et al. Effect of natriuretic peptide-guided therapy on outcomes in high risk patients with heart failure and reduced ejection fraction: A randomized clinical trial. *JAMA.* 2017;318(8):713-720.
 81. O'Brien RJ, Squire IB, Demme B, Davies JE, Ng LL, et al. Predischarge, but not admission, levels of NT-proBNP predict adverse prognosis following acute LVF. *Eur J Heart Fail.* 2003;5:499-506.
 82. Salah K, Kok WE, Eurlings LW, Bettencourt P, Pimenta JM, Metra M, et al. A novel discharge risk model for patients hospitalised for acute decompensated heart failure incorporating N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels: A European collaboration on Acute decompensate Heart Failure: ELAN-HF Score. *Heart.* 2014;100:115-125.
 83. KM, Allen LA, Pham M, Heidenreich PA. B-type natriuretic peptide predicts 30-day readmission for heart failure but not readmission for other causes. *J Am Heart Assoc.* 2014;3:806.
 84. Kociol RD, Horton JR, Fonarow GC, Reyes EM, Shaw LK, O'Connor CM, et al. Admission, discharge, or change in B-type natriuretic peptide and long-term outcomes: Data from Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF) linked to Medicare claims. *Circ Heart Fail.* 2011;4:628-636.

85. Kociol RD, McNulty SE, Hernandez AF, Lee KL, Redfield MM, Tracy RP, et al; NHLBI Heart Failure Network Steering Committee and Investigators. Markers of decongestion, dyspnea relief, and clinical outcomes among patients hospitalized with acute heart failure. *Circ Heart Fail*. 2013;6:240-245.
86. Greene SJ, Butler J, Fonarow GC, Subacius HP, Ambrosy AP, Vaduganathan M, et al; ASTRONAUT Investigators and Coordinators. Pre-discharge and early post-discharge troponin elevation among patients hospitalized for heart failure with reduced ejection fraction: Findings from the ASTRONAUT trial. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(2):281-291.
87. Breidthardt T, Balmelli C, Twerenbold R, Mosimann T, Espinola J, Haaf P, et al. Heart failure therapy-induced early ST2 changes may offer long-term therapy guidance. *J Card Fail*. 2013;19:821-828.
88. Manzano-Fernandez S, Mueller T, Pascual-Figal D, Truong QA, Januzzi JL. Usefulness of soluble concentrations of interleukin family member ST2 as predictor of mortality in patients with acutely decompensated heart failure relative to left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2011;107:259-267.
89. Shah RV, Chen-Tournoux AA, Picard MH, van Kimmenade RR, Januzzi JL. Galectin-3, cardiac structure and function, and longterm mortality in patients with acutely decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2010;12:826-832.
90. de Boer RA, Lok DJ, Jaarsma T, van der Meer P, Voors AA, Hillege HL, et al. Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Ann Med*. 2011;43:60-68.
91. Lok DJ, van der Meer P, de la Porte PW, Lipsic E, Van Wijngaarden J, Hillege HL, et al. Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: Data from the DEAL-HF study. *Clin Res Cardiol*. 2010;99:323-328.
92. Tang WH, Shrestha K, Shao Z, Borowski AG, Troughton RW, Thomas JD, Klein AL. Usefulness of plasma galectin-3 levels in systolic heart failure to predict renal insufficiency and survival. *Am J Cardiol*. 2011;108:385-390.
93. Tang WH, Wu Y, Grodin JL, Hsu AP, Hernandez AF, Butler J, et al. Prognostic Value of Baseline and Changes in Circulating Soluble ST2 Levels and the Effects of Nesiritide in Acute Decompensated Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 2016;4:68-77.
94. Januzzi JL, Mebazaa A, Di SS. ST2 and prognosis in acutely decompensated heart failure: The International ST2 Consensus Panel. *Am J Cardiol*. 2015;115:26B-31B.
95. Mebazaa A, Di SS, Maisel AS, Bayes-Genis A. ST2 and multimarker testing in acute decompensated heart failure. *Am J Cardiol*. 2015;115:38B-43B.
96. Fermann GJ, Lindsell CJ, Storrow AB, Hart K, Sperling M, Roll S, et al. Galectin 3 complements BNP in risk stratification in acute heart failure. *Biomarkers*. 2012;17:706-713.
97. Lassus J, Gayat E, Mueller C, Peacock WF, Spinar J, Harjola VP, et al; GREAT-Network. Incremental value of biomarkers to clinical variables for mortality prediction in acutely decompensated heart failure: The Multinational Observational Cohort on Acute Heart Failure (MOCA) study. *Int J Cardiol*. 2013;168:2186-2194.
98. Täger T, Wiederguen A-K, Fröhlich H, Cebola R, Corletto A, Horsch A, et al. Hemodynamic determinants of the biological variation of NT-proBNP in patients with stable systolic chronic heart failure. *J Cardiac Fail*. 2017;23:835-842.
99. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. PARADIGM-HF. Angiotensin-Nepriylsin inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2014;371:993-1004.
100. Packer M, McMurray JJ, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al; PARADIGM-HF Investigators and Coordinators. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. *Circulation*. 2015;131:54-61.
101. Zile MR, Claggett BL, Prescott MF, McMurray JJ, Packer M, Rouleau JL, et al. Prognostic implications of changes in N-Terminal Pro-B-Type natriuretic peptide in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:2425-2436.
102. Xiao J, Gao R, Bei Y, Zhou Q, Zhou Y, Zhang H, et al. Circulating miR-30d predicts survival in patients with acute heart failure. *Cell Physiol Biochem*. 2017;41:865-874.
103. Vegter EL, Schmitter D, Hagemeyer Y, Ovchinnikova ES, van der Harst P, Teerlink JR, et al. Use of biomarkers to establish potential role and function of circulating microRNAs in acute heart failure. *Int J Cardiol*. 2016;224:231-239.
104. Ovchinnikova ES, Schmitter D, Vegter EL, Ter Maaten JM, Valente MA, Liu LC, et al. Signature of circulating microRNAs in patients with acute heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:414-423.
105. Seronde MF, Vausort M, Gayat E, Goretti E, Ng LL, Squire IB, et al; GREAT Network. Circulating microRNAs and outcome in patients with acute heart failure. *PLoS One*. 2015;10:e0142237.
106. Bruno N, ter Maaten JM, Ovchinnikova ES, Vegter EL, Valente MA, van der Meer P, et al. MicroRNAs relate to early worsening of renal function in patients with acute heart failure. *Int J Cardiol*. 2016;203:564-569.

107. Ellis KL, Cameron VA, Troughton RW, Frampton CM, Ellmers LJ, Richards AM. Circulating microRNAs as candidate markers to distinguish heart failure in breathless patients. *Eur J Heart Fail.* 2013;15:1138-1147.
108. Tijssen AJ, Creemers EE, Moerland PD, de Windt LJ, van der Wal AC, Kok WE, et al. MiR423-5p as a circulating biomarker for heart failure. *Circ Res.* 2010;106:1035-1039.
109. van Boven N, Kardys I, van Vark LC, Akkerhuis KM, de Ronde MWJ, Khan MAF, et al. Serially measured circulating microRNAs and adverse clinical outcomes in patients with acute heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2018;20:89-96.
110. Wong LL, Richards AM. Harnessing the power of microRNAs as prognostic biomarkers in acute heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2018;20:97-99.
111. Prats-Puig A, Ortega FJ, Mercader JM, Moreno-Navarrete JM, Moreno M, Bonet N, et al. Changes in circulating microRNAs are associated with childhood obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:E1655-E1660.
112. Stenemo M, Nowak C, Byberg L, Sundström J, Giedraitis V, Lind L, et al. Circulating proteins as predictors of incident heart failure in the elderly. *Eur J Heart Fail.* 2018;20:55-62.
113. Lam L, Lind J, Semsarian C. Application of proteomics in cardiovascular medicine. *Int J Cardiol.* 2006;108:12-19.
114. Graves PR, Haystead TA. Molecular biologist's guide to proteomics. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2002;66:39-63.
115. Farmakis D, Papingiotis G, Parissis J, Filippatos G. Ups and downs in heart failure: The case of proteomics. *Eur J Heart Fail.* 2018;20:63-66.
116. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:776-809.