

Péptido natriurético cerebral y su pro-hormona como predictor de riesgo cardiovascular en cirugía no cardíaca

Cerebral natriuretic peptide and its pro-hormone as predictor of cardiovascular risk in non-cardiac surgery

MSc. Dr. Jorge Miguel Correa Padilla

Hospital Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas (CIMEQ).

Especialista de Primer Grado en MGI. Especialista de Segundo Grado en Anestesiología y Reanimación. Instructor. Hospital CIMEQ. Email.

jorge.correa@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La prevalencia de enfermedad cardiovascular aumenta con la edad y la cirugía no cardíaca mayor se asocia con un alto riesgo de complicaciones cardiovasculares tempranas.

Objetivos: Hacer una puesta al día sobre la utilidad del péptido natriurético cerebral y la fracción terminal de su pro-hormona como predictor de riesgo cardiovascular en cirugía no cardíaca.

Desarrollo: Tradicionalmente se ha planteado que el desbalance entre los factores que modifiquen el aporte/consumo de O₂ a nivel miocárdico, así como los niveles de hemoglobina y la vulnerabilidad de la placa, son los factores de mayor incidencia en la aparición de complicaciones cardíacas perioperatorias. En los últimos años, la utilidad de ambos péptidos en el diagnóstico y pronóstico de los pacientes con falla cardíaca, ha generado un gran interés en su uso potencial como pronóstico en la aparición de complicaciones cardiovasculares postoperatorias.

Conclusiones: Ambos péptidos natriuréticos son una herramienta importante en la predicción de la morbimortalidad de causa cardiovascular en la cirugía no cardíaca y además son factores independientes de riesgo cardiovascular con una alta sensibilidad y especificidad.

Palabras claves: cirugía no cardíaca, péptido natriurético cerebral, fracción terminal de su pro-hormona, complicaciones cardiovasculares.

ABSTRACT

Introduction: The prevalence of the cardiovascular disease increases with age and the major non-cardiac surgery is associated with a high risk of early cardiovascular complications.

Objectives: To make an updating on the usefulness of the cerebral natriuretic peptide and the terminal fraction of its pro-hormone as a predictor of the cardiovascular risk in non-cardiac surgery.

Development: Traditionally it has been proposed that the imbalance among factors modifying the contribution/consumption of O₂ at myocardial level, as well as the hemoglobin levels and the plate vulnerability are the factor with a great incidence in the appearance of perioperative cardiac complications. In past years, the usefulness of both peptides in diagnosis and prognosis of patients presenting with a cardiac failure, have lead to a great interest on its potential use as prognosis in the appearance of postoperative cardiovascular complications.

Complications: Both natriuretic peptides are a significant tool in prediction or cardiovascular morbidity and mortality in non-cardiac surgery and also are independent cardiovascular risk factors with a high sensitivity and specificity.

Key words: non-cardiac surgery, cerebral natriuretic peptide, terminal fraction of its pro-hormone, cardiovascular complications.

INTRODUCCIÓN

La prevalencia de enfermedad cardiovascular aumenta con la edad y en Cuba hasta el año 2010 el porcentaje de habitantes mayores de 65 años era 17.8 %; se estima que para el 2030 será de 30.8 %. (1). Coincidentemente, este es el grupo en el cual se realizan la mayor cantidad de procedimientos quirúrgicos. (2); por lo tanto, es imaginable que el número de cirugías no cardíacas realizadas a estos pacientes, aumentará en nuestro país en los próximos años.

La cirugía no cardíaca mayor (cirugía abdominal mayor, neurocirugía, cirugía torácica y cirugía vascular mayor) se asocia con un alto riesgo de complicaciones cardiovasculares tempranas. (3,4). La evaluación preoperatoria del paciente que va a ser intervenido quirúrgicamente de cirugía no cardíaca es común en la práctica clínica de internistas, cirujanos y por supuesto anestesiólogos. Tradicionalmente hemos estado atentos a mejorar los resultados perioperatorios, basándonos fundamentalmente en la prevención, diagnóstico, y tratamiento de la isquemia miocárdica, con limitado éxito.(5-8).

Estos pacientes, tienen una alta incidencia de enfermedad coronaria, la cual es la primera causa de complicaciones cardíacas perioperatorias tales como muerte súbita, infarto agudo del miocardio (IMA), angina inestable, edema pulmonar y arritmias

ventriculares severas, complicaciones que son causas de morbilidad potencialmente evitables en este tipo de pacientes. (9, 10).

A pesar que la isquemia miocárdica y la reducción de la función del ventrículo izquierdo, son las mayores determinantes de complicaciones cardiacas en estos pacientes, los exámenes diagnósticos preoperatorios utilizados en la actualidad no son estadísticamente suficientes para predecir con certeza estas complicaciones. (11,12), pues un gran número de estos pacientes se mantienen asintomáticos y además, aquellos con disfunción diastólica del ventrículo izquierdo (VI) pueden tener una fracción de eyección (FEVI) dentro de valores normales. (13)

Constituye el objetivo de este artículo, hacer una puesta al día sobre la utilidad del péptido natriurético cerebral y la fracción terminal de su pro-hormona como predictor de riesgo cardiovascular en cirugía no cardíaca.

DESARROLLO

Bases fisiológicas de los péptidos natriuréticos

El sistema de péptidos natriuréticos. A mediados de la década de 1950, se tuvo la certeza de que el corazón funcionaba como un órgano endocrino cuando se detectaron gránulos secretorios en la aurícula de animales de experimentación. Años después se observó que la administración de homogenizado de aurícula a ratas, provocaba un aumento del volumen urinario y natriuresis. En 1984, se identificó la estructura del péptido atrial natriurético (ANP). (14).

El ANP, el péptido natriurético tipo-B (BNP), el péptido natriurético tipo-C (CNP) y la urodilatina constituyen la familia de péptidos natriuréticos (PN). El BNP tiene funciones natriuréticas al igual que el ANP y si bien fue primariamente identificado en el cerebro, también lo ha sido en el corazón, principalmente en los ventrículos de pacientes con insuficiencia cardíaca (IC). En sujetos normales, los miocitos cardiacos y los fibroblastos (involucrados recientemente en este mecanismo) ubicados en las aurículas son el principal sitio de origen de dichos péptidos. (15, 16).

Función, producción y aclaramiento del BNP. El stress ventricular, o sea el estiramiento del músculo cardíaco, como consecuencia de la sobrecarga de volumen y presión y la hipoxia (recientemente descubierta como causante de este estímulo) (17,18) provocan una mayor expresión del RNA mensajero y una mayor síntesis de PN. La expresión del gen del BNP (ubicado en el cromosoma 1) es inducido en aproximadamente una hora en respuesta a sobrecarga de presión y volumen. El primer producto que se sintetiza es una preprohormona de 32 aminoácidos (AA), que luego es procesada en un precursor proteico de 108 AA, el pro BNP. (19). Posteriormente, la endoproteasa furina, cliva al pro-BNP y se generan dos péptidos biológicamente activos: el BNP y un fragmento terminal, el NT-pro-BNP. Cuando existe sobrecarga de volumen o de presión, el BNP es sintetizado y constituye un mecanismo protector en estas situaciones. Por lo tanto, el aumento del mismo es un marcador de disfunción cardíaca y stress. Estos no son los únicos casos en los que se encuentra un valor elevado del BNP. (20)

Desde el punto de vista fisiológico, el BNP, tiene efecto en la respuesta adaptativa al estrés cardíaco. Modula el sistema cardiovascular, limita la hipertrofia miocárdica, provoca vasodilatación periférica e incrementando la permeabilidad endotelial. En el riñón, produce una inhibición en la producción de renina y aldosterona, lo cual resulta

en un aumento de la diuresis y la natriuresis. A nivel del sistema nervioso central inhibe la entrada de agua y sodio y además la secreción de vasopresina está facilitada. (21) Estos efectos son mediados a través de los receptores A y B de los PN. (22) Los receptores tipo C, junto con las neuropeptidasas limpian los péptidos de la circulación. (23)

En individuos sanos, la concentración en sangre del BNP es menos de 20 % que la del ANP, pero en la falla cardíaca las concentraciones del primero exceden a las del ANP. Además el BNP prácticamente no se expresa en el miocardio normal, por lo que es más específico que el ANP para evaluar pacientes con complicaciones cardíacas. Por lo tanto, este mayor rango de concentraciones y su especificidad en situaciones de falla cardíaca ha motivado que el uso de BNP sea más frecuente que el del ANP en la práctica habitual. Por otra parte, el ANP se almacena en gránulos y su liberación se efectúa en forma episódica, provocando grandes variaciones en la determinación de sus niveles. (24,25)

El NT-pro-BNP tiene una concentración similar al BNP en individuos normales, pero en situaciones de Insuficiencia cardíaca (IC), los valores de NT-pro-BNP superan hasta 4 veces los de BNP. La vida media del BNP es de 20 minutos y la del NT-pro-BNP es de 90 minutos. La eliminación de ambos péptidos se produce en parte por vía renal y por la proteólisis de las peptidasas y por los receptores de los PN. (26, 27).

Niveles del péptido natriurético. Es muy importante tener presente que los valores se modifican de acuerdo a edad y sexo, ya que los niveles se incrementan con la edad y son más elevados en la mujeres, como consecuencia de la supresión androgénica de las síntesis del pro-BNP. (28) El índice de masa corporal (IMC) aumentado disminuye los niveles del mismo relacionado aparentemente con un aumento en el aclaramiento del péptido. (29,30)

Basado en investigaciones recientes ha sido comúnmente aceptado que el aclaramiento plasmático del NT-pro-BNP depende más de la función renal que el del BNP. (31,32), aunque en la enfermedad renal crónica, según estudios más recientes, no se han encontrado diferencias entre ambos. (31)

Pro-BNP y NT-pro-BNP en anestesia. Tradicionalmente se ha planteado que el desbalance entre los factores que modifican el aporte/consumo de O₂ a nivel miocárdico, así como los niveles de hemoglobina y la vulnerabilidad de la placa de ateroma, son los factores de mayor incidencia en la aparición de complicaciones cardíacas perioperatorias. En los últimos años, la eficacia de la medición del NT-pro-BNP en el diagnóstico y pronóstico de los pacientes con falla cardíaca, ha generado un gran interés en su uso potencial como pronóstico de los resultados cardiovasculares en el período perioperatorio.

Causas de elevación del Pro- y NT-pro-BNP. (32)

Valores preoperatorios de Pro-BNP y NT-pro-BNP y riesgo de complicaciones cardíacas. La mayoría de los estudios realizados en pacientes intervenidos quirúrgicamente por no cardíaca, difieren en el nivel a partir del cual pueden aparecer las diferentes complicaciones cardíacas (muerte de causa cardíaca, infarto agudo del miocardio (IMA) no fatal, insuficiencia cardíaca, edema pulmonar agudo y arritmias cardíacas.

En una investigación donde se estudiaron 1593 pacientes (35), el Pro-BNP fue identificado como predictor de riesgo cardiaco independiente y el número de complicaciones cardiacas estudiadas hasta los primeros 30 días, ocurrió en 6 % de los casos, los cuales tenían valores preoperatorios del péptido mayor de 189 pg/ml. Interesantemente, en esta investigación, hubo un total de 36 pacientes con valores >460 pg/ml, los cuales no fueron incluidos en este estudio, les fue cancelada la cirugía como resultado directo de la elevación del Pro-BNP y fueron enviados a consulta de cardiología para reajustar tratamiento.

Kim y col (36), estudiaron los valores de Pro-BNP en 163 pacientes sin enfermedades cardiovasculares y con función sistólica del VI conservada, que fueron operados de cirugía no cardiaca mayor, encontrando que 8 % de los pacientes presentó complicaciones cardiacas (IC, IMA no fatal y fatal), el valor promedio de Pro-BNP en estos casos fue 130.6 ± 148.8 , pero se observó que la menor concentración del péptido encontrada en estos casos fue de 100 pg/ml.

En otra investigación realizada por Cuthbertson y col (37) en 209 pacientes que también fueron operados de cirugía no cardiaca mayor, determinaron que concentraciones preoperatorias mayores de 40 pg/ml de Pro-BNP, se asociaban a un riesgo incrementado de elevación postoperatoria de los valores de troponina (cTnI >0.32 ng/ml) y de aparición de ondas anormales en el EKG. Esta misma investigación fue continuada por los autores por 654 días, tiempo durante el cual 33 (16 %) pacientes fallecieron, 17 de estos 33, fallecieron directamente por causa cardiaca y fueron los que mayores niveles de Pro-BNP preoperatorio tenían (>35 pg/ml). (38)

Berry y col (39) evaluaron 41 pacientes intervenidos de cirugía vascular mayor, y determinaron que los valores medios preoperatorios de Pro-BNP en los 11 pacientes que experimentaron IMA fatal o no postoperatorio fueron de 240 pg/ml; sin embargo, el menor valor registrado en ellos fue 120 pg/ml. A pesar de esto, los autores definieron que con cifras >100 pg/ml, el riesgo de complicaciones cardiacas aumentaba.

Schutt y col (40) evaluaron los niveles preoperatorios y postoperatorios (días 1 y 3) de NT-pro-BNP en 83 pacientes mayores de 50 años, con al menos un factor de riesgo de enfermedad coronaria, intervenidos de cirugía no cardiaca de alto y moderado riesgo. Durante el mes siguiente a la cirugía, 25 pacientes (33 %) tuvieron algún evento cardiovascular, divididos en: IC (20 %), arritmias (16 %), IMA (9 %) y paro cardiaco (4 %), todos ellos tuvieron niveles preoperatorios del péptido >457 pg/ml, además 64 de 72 pacientes (89 %) tuvieron niveles postoperatorios mayores que los medidos antes de la cirugía, lo que puede aparecer incluso en ausencia de manifestaciones clínicas de enfermedad cardiovascular.

En un estudio realizado por Goei y col (41) se midieron los niveles de NT-pro-BNP en 144 pacientes intervenidos de cirugía vascular mayor y periférica. En los pacientes con seguimiento durante 13 meses, los valores medios de NT-pro BNP preoperatorios fueron de 314 pg/ml, elevándose a niveles medios de 1,505 pg/ml antes que fueran dados de alta. Durante este período 29 (20 %) de los pacientes murieron y de ellos 27 (93 %) de causa cardiovascular. La diferencia en los valores medios de los que murieron con los que sobrevivieron fue de 665 pg/ml comparado con 5,336 pg/ml.

Yeh y col (42) estudiaron 190 pacientes que requirieron anestesia general para cirugía no cardiaca electiva, de los cuales 15 tuvieron complicaciones cardiacas postoperatorias: 1 paciente falleció, 4 tuvieron síndrome coronario agudo (se incluye el que murió), 13 presentaron insuficiencia cardiaca congestiva y 2 de los 13, tuvieron síndrome coronario agudo. Todos tenían cifras preoperatorias de NT-pro-BNP >450

ng/ml, lo cual resultó en una sensibilidad de 100 % y una especificidad de 82.9 % como predictor de complicaciones cardíacas postoperatorias.

Se concluye que ambos péptidos natriuréticos constituyen una herramienta importante en la predicción de la morbimortalidad de causa cardiovascular en la cirugía no cardíaca y además son factores independientes de riesgo cardiovascular con una alta sensibilidad y especificidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Anuario Estadístico de Salud. 2010. Revisado Abril 2011. Encontrado en www.infomed.sld.cu
2. Fleisher LA, Eagle KA. Clinical practice: lowering cardiac risk in noncardiac surgery. *N Engl J Med* 2001; 345:1677-82.
3. Lopez-Jimenez F, Goldman L, Sacks DB, Thomas EJ, Johnson PA, Cook EF, Lee TH. Prognostic value of cardiac troponin T after noncardiac surgery: 6-month follow-up data. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1241-1245.
4. Landesberg G, Shatz V, Akopnik I, Wolf YG, Mayer M, Berlatzky Y, Weissman C, Mosseri M. Association of cardiac troponin, CK-MB, and postoperative myocardial ischemia with long-term survival after major vascular surgery. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:1547-1554.
5. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, et al. ACC / AHA 2007 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Care for Noncardiac Surgery: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery): Developed in Collaboration With the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, and Society for Vascular Surgery. *Circulation* 2007; 116: 1971-96.
6. Falcone RA, Nass C, Jermyn R, et al. The value of preoperative pharmacologic stress testing before vascular surgery using ACC / AHA guidelines: a prospective, randomized trial. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2003; 17: 694_8.
7. McFalls EO, Ward HB, Moritz TE, et al. Coronary-artery revascularization before elective major vascular surgery. *New England Journal of Medicine* 2004; 351: 2795_804.
8. Wiesbauer F, Schlager O, Domanovits H, et al. Perioperative beta-blockers for preventing surgery-related mortality and morbidity: a systematic review and meta-analysis. *Anesthesia and Analgesia* 2007; 104: 27-41.
9. Freeman WK, Gibbons RJ. Perioperative cardiovascular assessment of patients undergoing noncardiac surgery. *Mayo Clin Proc.* 2009; 84(1):79-90.
10. Goldman L. Cardiac risks and complications of noncardiac surgery. *Ann Intern Med* 1983; 98:504-13.

11. Ridley S. Cardiac scoring systems -what is their value? *Anaesthesia* 2003; 58: 985-91.
12. Kertai MD, Boersma E, Bax JJ, et al. A meta-analysis comparing the prognostic accuracy of six diagnostic tests for predicting perioperative cardiac risk in patients undergoing major vascular surgery. *Heart* 2003; 89: 1327-34.
13. Stevenson LW, Perloff JK. The limited reliability of physical signs for estimating hemodynamics in chronic heart failure. *JAMA* 1989; 261: 884_888.
14. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988; 332: 78-81.
15. Hystad ME, Geiran OR, Attramadal H, et al. Regional cardiac expression and concentration of natriuretic peptides in patients with severe chronic heart failure. *Acta Physiologica Scandinavica* 2001; 171: 395-403.
16. Tsuruda T, Boerrigter G, Huntley BK, et al. Brain natriuretic peptide is produced in cardiac fibroblasts and induces matrix metalloproteinases. *Circulation Research* 2002; 91: 1127-34.
17. Goetze JP, Gore A, Moller CH, Steinbruchel DA, Rehfeld JF, Nielsen LB. Acute myocardial hypoxia increases BNP gene expression. *The FASEB Journal* 2004; 18: 1928-30.
18. Hall C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro) BNP. *European Journal of Heart Failure* 2004; 6: 257-60.
19. Sawada Y, Suda M, Yokoyama H, et al. Stretch-induced hypertrophic growth of cardiocytes and processing of brain-type natriuretic peptide are controlled by proprotein-processing endoprotease furin. *J Biol Chem* 1997; 272: 20 545-20 554.
20. Qi W, Kjekshus J, Hall C. Differential responses of plasma atrial and brain natriuretic peptide to acute alteration in atrial pressure in pigs. *Scand J Clin Lab Invest* 2000; 60: 55 -63.
21. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *New England Journal of Medicine* 1998; 339: 321-8.
22. Koller KJ, Goeddel DV. Molecular biology of the natriuretic peptides and their receptors. *Circulation* 1992; 86: 1081-8.
23. Maack T, Suzuki M, Almeida FA, et al. Physiological role of silent receptors of atrial natriuretic factor. *Science* 1987; 238: 675-8.
24. Gardner DG, Chen S, Glenn DJ, Grigsby CL. Molecular biology of the natriuretic peptide system: implications for physiology and hypertension. *Hypertension* 2007; 49: 419-26.
25. Nishikimi T, Maeda N, Matsuoka H. The role of natriuretic peptides in cardioprotection. *Cardiovascular Research* 2006; 69: 318-28.
26. Smith MW, Espiner EA, Yandle TG, Charles CJ, Richards AM. Delayed metabolism of human brain natriuretic peptide reflects resistance to neutral endopeptidase. *J Endocrinol* 2000; 167: 239-46.

27. Richards M, Nicholls MG, Espiner EA, et al. Comparison of B-type natriuretic peptides for assessment of cardiac function and prognosis in stable ischemic heart disease. *Journal of the American College of Cardiology* 2006; 47: 52-60.
28. Chang AY, Abdullah SM, Jain T, et al. Associations among androgens, estrogens, and natriuretic peptides in young women: observations from the Dallas Heart Study. *Journal of the American College of Cardiology* 2007; 49: 109_16.
29. Sarzani R, Dessi-Fulgheri P, Paci VM, Espinosa E, Rappelli A. Expression of natriuretic peptide receptors in human adipose and other tissues. *Journal of Endocrinological Investigation* 1996; 19: 581-5.
30. Dessi-Fulgheri P, Sarzani R, Tamburrini P, et al. Plasma atrial natriuretic peptide and natriuretic peptide receptor gene expression in adipose tissue of normotensive and hypertensive obese patients. *Journal of Hypertension* 1997; 15: 1695-9.
31. McCullough PA, Sandberg KR. Sorting out the evidence on natriuretic peptides.- *Reviews in Cardiovascular Medicine* 2003; 4 (Suppl. 4): S13-9.
32. Ng LL, Loke IW, Davies JE, et al. Community screening for left ventricular systolic dysfunction using plasma and urinary natriuretic peptides. *Journal of the American College of Cardiology* 2005; 45: 1043-50.
33. Austin WJ, Bhalla V, Hernandez-Arce I, et al. Correlation and prognostic utility of B-type natriuretic peptide and its amino-terminal fragment in patients with chronic kidney disease. *American Journal of Clinical Pathology* 2006; 126: 506-12.
34. van Kimmenade RR, Pinto YM, Januzzi JL Jr. Importance and interpretation of intermediate (gray zone) aminoterminal pro-B-type natriuretic peptide concentrations. *The American Journal of Cardiology* 2008; 101: 39-42.
35. Dernellis J, Panaretou M. Assessment of cardiac risk before non-cardiac surgery: brain natriuretic peptide in 1590 patients. *Heart* 2006; 92: 1645-50.
36. Sung Eun Kim, Dae-Gyun Park, Jun Hee Lee, Kyoo Rok Han, Dong Jin Oh. Utility of B-Type Natriuretic Peptide for predicting perioperative cardiovascular events in patients without History of cardiovascular disease undergoing major non-cardiac surgery. *Korean Circ J* 2011; 41:11-15.
37. Cuthbertson BH, Amiri AR, Croal BL, Rajagopalan S, Alozairi O, Brittenden J, Hillis GS. Utility of B-type natriuretic peptide in predicting perioperative cardiac events in patients undergoing major non-cardiac surgery. *British Journal of Anaesthesia* 2007; 99 (2): 170_6.
38. Cuthbertson BH, Amiri AR, Croal BL, Rajagopalan S, Alozairi O, Brittenden J, Hillis GS. Utility of B-Type Natriuretic Peptide in predicting medium-term mortality in patients undergoing major non-cardiac surgery. *Am J Cardiol* 2007; 100:1310-1313.
39. Berry C; Kingsmore D, Gibson S, Hole D, Morton JJ, Byrne D, Dargie HJ. Predictive value of plasma brain natriuretic peptide for cardiac outcome after vascular surgery. *Heart* 2006; 92:401-402.

40. Schutt RC, Cevik C, Phy MP. Plasma N-Terminal prohormone brain natriuretic peptide as a marker for postoperative cardiac events in high-risk patients Undergoing noncardiac surgery. *Am J Cardiol* 2009; 104:137-140.

41. Goei D, van Kuijk JP, Flu Wj, Hoeks SN, Chonchol M, Verhagen HJM, Bax JJ, Poldermans D. Usefulness of repeated N-terminal Pro-B-type natriuretic peptide measurements as incremental predictor for long-term cardiovascular outcome after vascular surgery. *Am J Cardiol* 2011; 107:609_614.

42. Yeh HM, Lau HP, Lin JM, Sun WZ, Wang MJ, Lai LP. Preoperative plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a marker of cardiac risk in patients undergoing elective non-cardiac surgery. *British Journal of Surgery* 2005; 92: 1041-1045.

Recibido: 2 de mayo de 2011.

Aprobado: 30 de agosto de 2011.