

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

FACULTAD DE MEDICINA



**EFFECTO DEL NESIRITIDE EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON
INSUFICIENCIA CARDIACA DESCOMPENSADA
EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL ESPAÑOL DE MEXICO**

**TESIS QUE PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD DE
CARDIOLOGÍA
PRESENTA:**

DR. EDUARDO CANSECO ABRAHAM.

ASESOR: DR. JOSE BENITO ALVAREZ MOSQUERA.

MÉXICO D. F.

2008.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS.

A Dios por darme la oportunidad de estar acá e iluminarme en todas esas situaciones difíciles de éste largo camino que se llama vida.

A mis padres por todo el cariño y apoyo incondicional, “papitos” no fue en vano su esfuerzo..... ya lo verán.

A mi hermano Miguel gracias por tus consejos y apoyo, espero algún día retribuirlos hermanito.

A mi hermana Jenny que siempre se alegra con cada logro en mi vida, éste es otro “gorda”.

A mis sobrinitos Yahaira, José Miguel y Micky, por ser un incentivo a superarme cada vez mas y así ser un ejemplo para ustedes.

A mis maestros, gracias por su tiempo, paciencia y enseñanzas que contribuyeron a mi formación como cardiólogo y mas importante como persona.

A mis queridos amigos y compañeros (*Faby, Germán, Alex, Enano, Jerry, Mike, Chunchas, Chivo, Camarón, Chape, , Beni boy, Willy, , Lalo, Rapu, Eloisa, Edward y Alexandra*), gracias por sus consejos, enseñanzas y sobre todo.....su amistad.

Aprobada por:

Dr. Alfredo Sierra Unzueta

Jefe del Departamento de Enseñanza e Investigación

Jefe del Servicio de Terapia Intensiva

Hospital Español de México.

Dr. José Manuel Portos Silva

Jefe del Servicio de Cardiología

Jefe de Laboratorio de Ecocardiografía

Hospital Español de México.

Dr. José Benito Álvarez Mosquera

Asesor de Tesis

Adscrito al Servicio de Cardiología

Jefe del Servicio de Electrofisiología

Hospital Español de México

INDICE GENERAL

MARCO TEÓRICO	
1. Introducción.....	5
2. Propiedades Farmacodinámicas.....	8
2.1 Mecanismo de acción	
2.2 Efectos Hemodinámicos	
2.3 Efecto renal	
2.4 Efectos neurohormonales	
2.5 Otros efectos	
3. Propiedades Farmacocinéticas	10
3.1 Absorción y distribución	
3.2 Metabolismo y eliminación	
3.3 Poblaciones especiales	
3.4 Interacciones Medicamentosas	
4. Eficacia Terapéutica	11
4.1 Efectos hemodinámicos	
4.2 Efecto en la sintomatología	
4.3 Efectos en la supervivencia	
5. Otros Efectos	12
6. Tolerabilidad	13
6.1 Eventos adversos cardiovasculares	
7. Dosis y Administración	13
OBJETIVOS.....	14
MATERIALES Y METODOS	
Diseño del estudio.....	14
Procedimientos.....	14
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	15
RESULTADOS.....	17
DISCUSIÓN.....	23
CONCLUSIONES.....	25
REFERENCIA BIBLIOGRAFICA.....	26

I. MARCO TEÓRICO

I.1. INTRODUCCIÓN

Aunque la mortalidad global ha disminuido sustancialmente para la enfermedad cardiovascular en las últimas dos décadas, la mortalidad por insuficiencia cardíaca (IC) se ha incrementado. La IC es causa directa de 40000 a 45000 muertes al año y contribuye a otras 200000 muertes. ⁽¹⁾

Las hospitalizaciones por IC son un marcador importante de morbilidad de la enfermedad y el mayor determinante del impacto económico de esta condición. ^(1, 2) La IC es la causa principal de hospitalización en pacientes mayores de 65 años. ⁽²⁾ Por lo tanto es esencial un diagnóstico rápido y preciso para un adecuado manejo de la IC, aunque actualmente, muchos estudios han demostrado que el diagnóstico de IC basado en la historia clínica, signos, y pruebas estándar pueden ser inadecuadas. ^(5, 6) El péptido natriurético cerebral (BNP) es de utilidad en la diferenciación de la disnea de origen cardíaco de las de causa no cardíaca. ⁽¹⁰⁾

Cerca del 90% de las visitas al departamento de emergencias por IC resultan en hospitalización. La mayoría de los pacientes hospitalizados se encuentran en clase funcional III o IV de la New York Heart Association (NYHA). La mortalidad global hospitalaria es aproximadamente 4%. ^(7, 8)

Reducir el tiempo de estancia es la mejor estrategia para reducir costos. El tratamiento de la IC debe de mejorar los síntomas, reducir la mortalidad, disminuir los costos de hospitalización y prevenir readmisiones. ⁽⁷⁾

La insuficiencia cardíaca se caracteriza por una activación neurohumoral generalizada lo cual lleva a una progresión de la falla circulatoria. ^(3, 4)

A pesar de dos décadas de progreso, la terapia farmacológica de la IC esta asociada a progresión de los síntomas, remodelación ventricular y una elevada mortalidad a mediano plazo.⁽¹⁾

Sin embargo en la última década se han descrito un número de anomalías fisiopatológicas, más allá de la activación del sistema nervioso simpático y el sistema renina-angiotensina, que desarrollan IC.^(1,9)

El manejo óptimo de la IC en pacientes de todas las edades comprende control de factores de riesgo, educación del paciente y el uso juicioso de medicamentos. Los objetivos de la terapia son el alivio de los síntomas, mejorar la calidad de vida, reducir el número de hospitalizaciones y prolongar la supervivencia funcional.⁽²²⁾

El tratamiento convencional de la IC descompensada incluye oxígeno, diuréticos intravenosos, vasodilatadores e inotrópicos (en caso de hipotensión).⁽²³⁾

Los diuréticos reducen el volumen de líquidos, los vasodilatadores disminuyen la precarga y/o la poscarga, y los inotrópicos incrementan la contractilidad.⁽⁷⁾

La familia del péptido natriurético esta formada por el péptido natriurético auricular (ANP), BNP y otros tres péptidos de estructura similar (*péptido natriurético tipo C*, *péptido natriurético dendroaspis* y *urodilatin*).⁽⁵⁾

La infusión de derivados del ANP y BNP tiene acciones hemodinámicas, neurohumorales y renales favorables.⁽¹¹⁾

La infusión a corto plazo de nesiritide ha mostrado una mejoría sustancial en los síntomas y parámetros hemodinámicas de los pacientes con IC descompensada.⁽¹¹⁾

El Nesiritide (**Natrecor®**) es una forma recombinante del BNP humano que comprende 32 aminoácidos y es secretado principalmente por los ventrículos. Los niveles

plasmáticos de BNP aumentan en los pacientes con IC en relación a la severidad de su condición, ^(12, 13) lo cual sugiere que su liberación está regulada por la tensión de la pared del ventrículo izquierdo (VI) ⁽¹²⁾ lo cual refleja el grado de sobrecarga del VI. ⁽¹⁴⁾

El nesiritide tiene la misma secuencia de aminoácidos que el BNP endógeno y es farmacológicamente indistinguible.

Es el primero en una nueva clase de tratamiento farmacológico para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca descompensada, donde ha demostrado mejoría importante en los síntomas, en asociación con una disminución de la precarga, poscarga e incremento en el gasto cardíaco, sin efecto pro-arritmico. ^(15,17,19)

La mayoría de los estudios sobre los efectos del nesiritide en pacientes con IC se enfocaron en los efectos hemodinámicos, renales y neurohormonales. Sin embargo estudios recientes han demostrado que los péptidos natriuréticos tienen un efecto inhibitor sobre la actividad simpática. ^(3, 16) Sin embargo, como otras terapias a corto plazo, no ha mostrado una disminución en la mortalidad a corto o largo plazo. ⁽⁵⁾

Otros estudios clínicos han demostrado la eficacia y seguridad del Nesiritide en pacientes con IC descompensada. ^(17, 18,19)

Dos recientes re-análisis de estudios previamente publicados han cuestionado las implicaciones renales y la mortalidad del Nesiritide^(20,21) sin embargo esto se asoció a dosis 100% a 600% por arriba de las dosis iniciales recomendadas. Colucci et al reportaron que con dosis 3 veces mayores que la recomendada resultaba en hipotensión en 1 de cada 4 pacientes. ⁽¹⁸⁾ Y también se reportó elevación de la creatinina, dosis dependiente, en pacientes tratados con nesiritide. ⁽¹⁹⁾

La dosis inicial recomendada por la FDA (*Food and Drug Administration*) es 0.01 µg/kg/min. También es recomendable la monitorización de la creatinina debido a que

puede existir elevación de ésta en los pacientes que el flujo renal depende del sistema renina-angiotensina.⁽¹⁹⁾

I.2. PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

El Nesiritide es sintetizado a partir de la *Escherichia coli* usando tecnología recombinante de DNA. Estudios preclínicos mostraron que tiene un efecto directo relajante en las arterias y venas, pero no tiene efecto directo inotrópico positivo.⁽²⁴⁾

I.2.1 Mecanismo de Acción

El Nesiritide se une a los receptores tipo A del péptido natriurético en la superficie de las células de músculo liso y células endoteliales vasculares y produce vasodilatación a través de la vía del Cgmp (monofosfato de guanosina).⁽²⁵⁾

El ANP además de su efecto vasodilatador tiene otros efectos cardiovasculares los cuales incluyen reducción del volumen intravascular secundario a un incremento de la permeabilidad del endotelio vascular, supresión del sistema renina-angiotensina-aldosterona e inhibición del sistema simpático. Algunos de éstos efectos se han observado con el Nesiritide, aunque no se han estudiado.⁽²⁴⁾

I.2.2 Efectos Hemodinámicos

El Nesiritide tiene efectos benéficos en pacientes con IC. Existen algunos estudios que demostraron que la infusión de nesiritide en pacientes con IC descompensada disminuye la precarga, reduce la presión de cuña y la presión auricular derecha.

La presión de cuña fue el objetivo primario en dos estudios que involucraron pacientes con IC sintomática donde además de la reducción de la precarga hubo una disminución importante de las resistencias vasculares sistémicas (SVR), incremento del gasto cardiaco indexado (CI) , reflejando una disminución de la poscarga, redistribución del flujo de regurgitación mitral, mejora la perfusión subendocárdica.^(18, 25)

1.2.3. Efectos renales

El Nesiritide tiene efecto diurético y natriurético importantes en pacientes con IC. Sin embargo, la mejoría hemodinámica asociada al tratamiento mejora los efectos de los diuréticos de asa. ⁽²⁴⁻²⁵⁾

Dos estudios compararon directamente los efectos del BNP en pacientes con IC vs pacientes sanos observándose en uno mejor respuesta en los pacientes con IC ⁽²⁶⁾ mientras que en el segundo la respuesta fue menor en los pacientes con insuficiencia cardíaca. ⁽²⁷⁾

Las diferencias observadas en los efectos renales del Nesiritide en pacientes con IC puede deberse a las variables clínicas de los estudios (duración del tratamiento, severidad de la IC) ⁽²⁴⁾

1.2.4. Efectos Neurohormonales

El BNP incrementa los niveles plasmáticos de Cgmp tanto en pacientes sanos como en aquellos con insuficiencia cardíaca. ^(26, 27)

También se ha descrito que el manejo con nesiritide reduce los niveles endógenos de BNP en pacientes con IC, aunque éste último punto solo se demostró en un estudio pequeño no comparativo. ⁽²⁴⁾

La interpretación de los efectos del Nesiritide en los niveles plasmáticos de aldosterona y la actividad de renina plasmática es difícil dada la complejidad de la interacción entre el BNP y el eje renina-angiotensina-aldosterona. Se ha observado reducciones significativas en los niveles plasmáticos de aldosterona durante o inmediatamente después de la administración de Nesiritide, lo cual probablemente contribuye a los efectos natriuréticos del Nesiritide. Un efecto similar se ha observado en los niveles plasmáticos de renina. ^(26, 27)

Otro de los efectos neurohormonales descritos con el Nesiritide es la disminución en la variabilidad de la frecuencia cardiaca en pacientes con IC aparentemente relacionado a un efecto inhibitorio sobre el sistema simpático en éste grupo de pacientes.⁽²⁸⁾ No hubo incremento en los niveles de noradrenalina a pesar de la disminución en las presiones arterial y de llenado cardiaco.⁽²⁴⁾

1.2.5. Otros Efectos

Los niveles plasmáticos de endotelina-1, péptido vasoconstrictor, redujeron significativamente después de la administración durante 24 hr. De Nesiritide en pacientes con IC descompensada.^(24, 29)

1.3. PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Existen pocos datos disponibles referentes a la farmacocinética del Nesiritide y la mayoría de la información se obtuvo de la información del medicamento (NESIRITIDE).

1.3.1 Absorción y distribución

El nivel plasmático de Nesiritide es proporcional a la dosis infundida alcanzando estabilidad en menos de 90 minutos. Los niveles basales de BNP endógeno se incrementan 2 a 6 veces con una infusión de 0.01 a 0.03 µg/kg/min.^(24, 30)

1.3.2 Metabolismo y eliminación

Tres mecanismos contribuyen a la eliminación del BNP. Primero, al unirse al receptor celular tipo C del péptido natriurético permitiendo su entrada a la célula donde es degradado. Segundo, hidrolizado por la endopeptidasa neutra 24.11. Finalmente, por filtración renal.

La vida media de eliminación de aproximadamente 18 minutos. La eliminación del Nesiritide es proporcional al peso corporal (0.55 L/h/kg).^(24, 30)

1.3.3 Poblaciones especiales

Debe de comentarse que el Ne puede tener efectos renales adversos en individuos susceptibles. Sin embargo, después de la administración del BNP, ni hubo gran diferencia entre los pacientes con insuficiencia renal crónica y aquellos con función renal normal en lo que respecta a presión de cuña, presión sistólica e índice cardiaco.

La eliminación del medicamento no se afectó de manera significativa por factores como son la edad, género, raza o la severidad de la IC. ^(24, 30)

1.3.4 Interacciones Medicamentosas

Las interacciones farmacocinéticas entre el Nesiritide y otros vasodilatadores intravenosos u otras drogas cardiovasculares no han sido formalmente estudiadas. ⁽²⁴⁾

1.4. EFICACIA TERAPÉUTICA

Varios estudios multicéntricos aleatorizados han estudiado el efecto del Nesiritide intravenoso en pacientes hospitalizados con IC descompensada. ^(11,17-18)

1.4.1 Efectos hemodinámicos.

En el estudio VMAC, la infusión de Nesiritide redujo rápidamente la presión de cuña en pacientes sintomáticos y persistió durante las primeras 48 horas con una reducción promedio de -3.5 mmHg comparado con el grupo de nitroglicerina, diferencia que no fue significativa después de este período.

En otro subgrupo de análisis de éste estudio, se observó una reducción de los valores de la presión capilar pulmonar fueron similares en pacientes con y sin disfunción renal durante las 48 horas de tratamiento. ⁽²⁴⁾

1.4.2 Efecto en la sintomatología

En el estudio VMAC se observó que los pacientes tratados en el grupo de Nesiritide tuvieron mejor respuesta que los pacientes tratados en el brazo de nitroglicerina tanto en el estado clínico global como de la disnea, a las 24 horas. ^(24, 31)

En otro subgrupo de análisis de éste estudio un grupo similar de pacientes con y sin insuficiencia renal (creatinina mayor o igual a 2 mg/dl), reportaron mejoría de la disnea y estado clínico global (88 y 91%).

1.4.3 Efectos en la supervivencia

Los estudios que analizaron la supervivencia a 6 meses muestran datos muy variables, desde los que no refieren ninguna diferencia comparado con nitroglicerina⁽¹¹⁾; menor supervivencia comparado con dobutamina⁽¹⁸⁾; hasta aquellos en que se observó donde la mortalidad acumulada fue significativamente menor para el grupo de Nesiritide comparada con dobutamina.⁽¹⁷⁾

1.5. OTROS EFECTOS

Comparando Nesiritide con nitroglicerina, no hubo diferencias significativas en la proporción de pacientes readmitidos al hospital por cualquier causa después de 30 días de seguimiento, aunque la tasa de readmisión por IC descompensada fue mas alta en el grupo de nitroglicerina. ⁽¹¹⁾

Otro estudio comparó la tasa de readmisión en pacientes tratados con dobutamina y Nesiritide encontrándose una menor tasa en éste último grupo. ⁽²⁹⁾

I.6. TOLERABILIDAD

Los eventos adversos no cardiovasculares mas comunes que ocurrieron durante las primeras 24 horas de tratamiento en pacientes tratados con nesiritide y nitroglicerina incluyeron dolor generalizado, dolor abdominal, cefalea y nausea. ^(11, 24)

I.6.1 Eventos adversos cardiovasculares

Los eventos cardiovasculares adversos (*hipotensión sintomática y asintomática, taquicardia ventricular no sostenida y angina*) que ocurrieron en las primeras 24 horas de tratamiento se presentaron con frecuencia similar tanto en pacientes tratados con nesiritide como con nitroglicerina. Sin embargo el promedio de duración de los episodios de hipotensión sintomática fue significativamente mas largo en el grupo de Nesiritide. ^(11, 24)

En el estudio VMAC la incidencia de efectos cardiovasculares adversos en pacientes con disfunción renal (*creatinina sérica mayor o igual 2 mg/dl*) tratados con nesiritide fue similar que el grupo sin insuficiencia renal. ⁽³²⁾

La incidencia de hipotensión sintomática y asintomática generalmente se asoció al incremento de la dosis, es de resaltar que las dosis de infusión fueron mayores que las recomendadas clínicamente. ⁽³⁰⁾

I.7. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Nesiritide fue aprobado por la FDA para el uso en pacientes con IC descompensada que tuvieran diseño de pequeños esfuerzos o en reposo. ⁽³⁰⁾

La dosis recomendada es un bolo intravenoso de 2 µg/kg seguida de una infusión continua de 0.01 µg/kg/min durante un período máximo de 48 horas; estudios previos no demostraron beneficios hemodinamicos adicionales con dosis mas altas (0.03 µg/kg/min).²⁵ Durante la administración se debe de monitorizar la presión arterial, en

caso de que el paciente presente hipotensión deberá disminuirse la dosis o suspenderse la infusión. ^(24, 30)

El nesiritide esta contraindicado en pacientes con choque cardiogénico o con presiones sistólicas menores de 90 mmHg. Así también se debe evitar su uso en pacientes con bajas presiones de llenado así como en pacientes que no son candidatos para terapia vasodilatadora. ⁽²⁴⁾

Aproximadamente 80% de las admisiones por IC se deben a episodios de descompensación de pacientes conocidos con IC crónica, siendo las causas mas frecuentes: falta de apego al tratamiento o a la dieta, estrés emocional, arritmias, exacerbación de comorbilidades.

La sobrecarga hidroelectrolítica, reactivación del sistema renina-angiotensina, empeoramiento de la isquemia subendocardica, la exacerbación de la insuficiencia mitral funcional que se presenta en éste contexto puede ser manejado de manera mas adecuada con terapia vasodilatadora y diuresis moderada que con altas dosis de diuréticos. ⁽²⁵⁾

II. OBJETIVOS

El propósito de este estudio es evaluar los efectos del manejo con nesiritide en pacientes con insuficiencia cardiaca descompensada sobre la mejoría del estado clínico y efectos adversos a corto plazo.

III. MATERIAL Y MÉTODOS.

Diseño del estudio:

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo y observacional en una muestra de 16 pacientes consecutivos de ambos sexos con diagnóstico de insuficiencia cardíaca descompensada tratados con nesiritide en el periodo comprendido de enero del 2003 a mayo del 2006, en el Departamento de Cardiología del Hospital Español de México.

Procedimientos:

Se incluyó a todos los pacientes hospitalizados en la unidad coronaria con diagnóstico de insuficiencia cardíaca descompensada que requirieron manejo con nesiritide (2 µg/kg/min en bolo seguidos de 0.01 µg/kg/min ó 0.03µg/kg/min) de enero del 2003 a mayo del 2006.

A través de la revisión de los expedientes clínicos, se obtuvo información sobre comorbilidades (diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, cardiopatía isquémica, valvulopatías, arritmias, miocardiopatía dilatada), función ventricular y medicación cardiovascular concomitante (βB, IECA, ARB, Ca⁺⁺Ant, amiodarona, nitroglicerina, digoxina, diuréticos, dobutamina, dopamina o norepinefrina).

Asimismo, se registraron estudios de laboratorio (concentraciones séricas de sodio, potasio, creatinina y péptido natriurético tipo B), clase funcional NYHA y estado hemodinámica (frecuencia cardíaca, presión arterial), a su ingreso y posterior a la administración de nesiritide. También fueron reportados la dosis y el tiempo de infusión del medicamento.

Los efectos adversos evaluados fueron: hipotensión, taquicardia ventricular, bradicardia, asistolia, muerte.

IV. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La captura y el análisis de datos se realizaron en el programa estadístico SPSS versión 10.0. Los resultados se presentaron en promedios \pm desviación estándar cuando las variables fueron continuas y en porcentajes cuando fueron categóricas. Para evaluar el cambio en las variables continuas antes y después de la administración de nesiritide, se utilizó la pruebas de t de Student para muestras pareadas o prueba de los rangos señalados de Wilcoxon, de acuerdo a si su distribución fue semejante a la curva normal o no. Para la comparación de variables categóricas se utilizó la prueba de Mac-Nemar.

V. RESULTADOS

5.1. PACIENTES

Características Basales de la Población (tabla 1)

	<i>N</i>	<i>PROMEDIO</i>	<i>DESVIACIÓN. ESTANDAR</i>
<i>EDAD (años)</i>	16	76.00	± 10.44
<i>PESO (kilogramos)</i>	16	73.50	± 11.95
<i>TALLA (metros)</i>	16	1.67	$\pm 9.64 \text{ e-}2$
<i>IMC (kg/m²)</i>	16	26.35	± 4.34
<i>CREATININA (mg/dl)</i>	16	1.61	± 0.92
<i>BUN (mg/Dl)</i>	16	43.11	± 39.12
<i>PNB (pg/Ml)</i>	8	1775.12	± 1529.49
<i>NA (mEq/L)</i>	16	133.55	± 5.85
<i>POTASIO (mEq/L)</i>	16	4.54	± 0.81
<i>FE (%)</i>	14	35.71	± 20.27
<i>DIAM. DIAST (mm)</i>	14	55.07	± 10.24
<i>DIAM. SIST. (mm)</i>	14	38.00	± 17.00
<i>PSAP (mmHg)</i>	14	59.71	± 20.31

Se incluyeron un total de 16 pacientes (n=16), del total de la población estudiada el mayor porcentaje fueron hombres (62.5%) con las características señaladas en la *tabla 1*. A su ingreso a la Unidad de Cuidados Cardiovasculares Especializados (UCCE) el promedio de los valores séricos de creatinina se encontraban discretamente elevados 1.61 +/- 0.92 con patrón prerrenal; tendencia a la hiponatremia 133.55 +/- 5.85, con cifras normales de potasio sérico 4.54 +/- 0.81. Aunque no se logró cuantificar el PNB en todos los pacientes, el promedio fue de 1775.12.

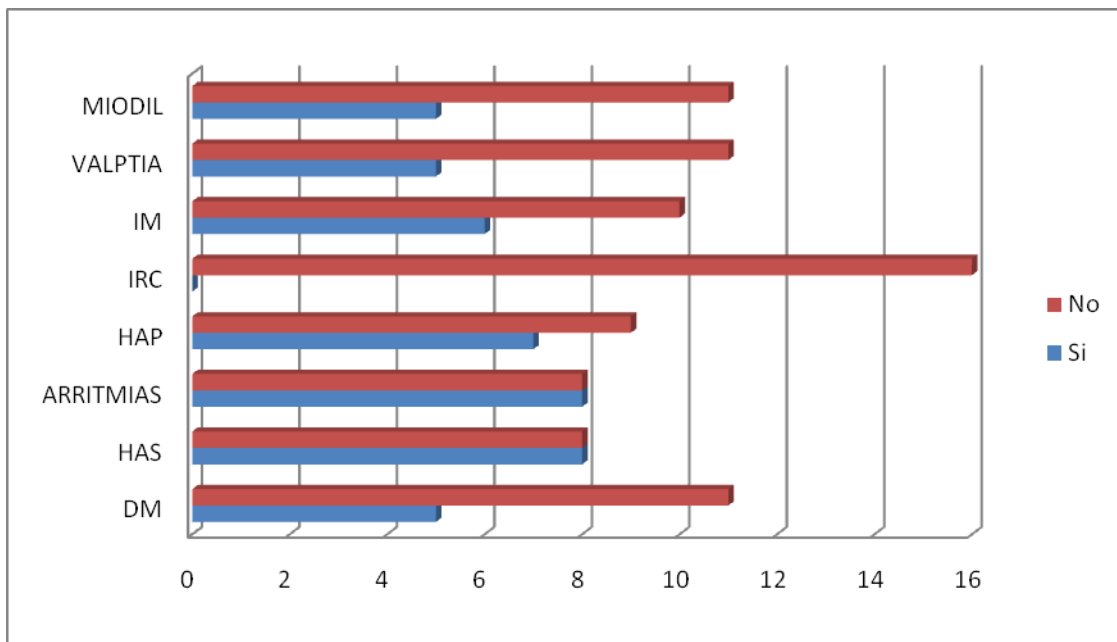
Clase Funcional basal NYHA (tabla 2).

NYHA	II	III	IV
N (%)	1 (6.3 %)	8 (50.0 %)	7 (43.8 %)

A su ingreso a la UCCE la mayoría de los pacientes se encontraban en clase funcional de la NYHA (*New York Heart Association*) III (50.0 %) y IV(43.8%). Por lo que la fracción de expulsión promedio fue de 35.7% con diámetros diastólicos y sistólicos promedio de 55 mm y 38 mm respectivamente.

No existieron otras diferencias o datos relevantes en las características basales.

Enfermedades Asociadas (Fig. 1)



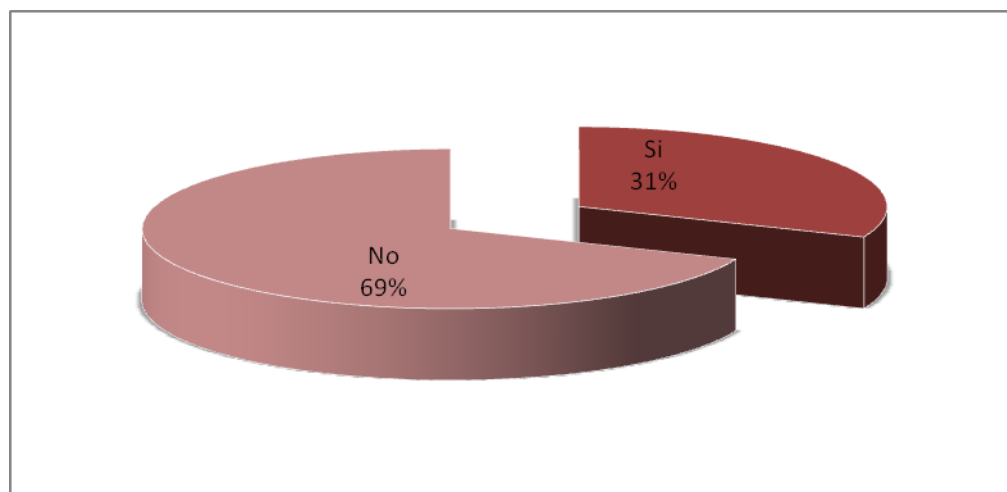
Dentro de las enfermedades asociadas con mas frecuencia están: hipertensión arterial sistémica (HAS) con 50%; arritmias 50%, tanto supraventriculares como ventriculares, todas bajo tratamiento médico o que requirieron colocación de desfibriladores automáticos implantables; hipertensión arterial pulmonar (HAP) 43.8%, no se especificó etiología; cardiopatía isquémica tipo infarto al miocardio (IM) 37.5% con tratamiento médico el cual se comentará en otro apartado; diabetes mellitus tipo 2 (DM), miocardiopatía dilatada (MIO DIL) y valvulopatía (VALPTIA) se reportaron en

el 31.3% de los pacientes. Ninguno de los pacientes contaba con antecedente de insuficiencia renal crónica (IRC).

5.2. MEDICAMENTOS

Del total de pacientes (n 16) a su ingreso, solo recibieron bolo 31.3 % (5) debido a las condiciones hemodinámicas (*hipotensión*), el cual fue de 2 µg/kg y se continuo con una infusión a 0.01 µg/kg/min dosis que recibieron todos los pacientes, incluidos aquellos pacientes a los que no se administró bolo.

Pacientes que recibieron bolo inicial (Figura 2.)



Durante el internamiento el tiempo de infusión en promedio fue de 33.06 horas como se muestra en la *tabla 3*.

Horas de Infusión Nesiritide (Tabla 3.)

	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>Promedio</i>	<i>Dev. Estd.</i>
Horas	7	48	33.06	± 13.48

Como se mencionó inicialmente las horas de infusión variaron de acuerdo a la respuesta hemodinámica del paciente, valorando principalmente *presión arterial*.

Cabe mencionar que también hubo algunas características en cuanto a la medicación concomitante que recibieron los pacientes las cuales se muestran en la *tabla 4*.

Medicación Concomitante (Tabla 4.)

<i>Medicamentos</i>	<i>N (%)</i>
Beta bloqueador	3 (18.8)
IECA	6 (37.5)
Amiodarona	7 (43.8)
Ca Antagonista	1 (6.3)
Nitroglicerina	5 (31.3)
Digoxina	10 (62.5)
Diurético	16 (100)
Dobutamina	9 (56.3)
Dopamina	5 (31.3)
Norepinefrina	2 (12.5)

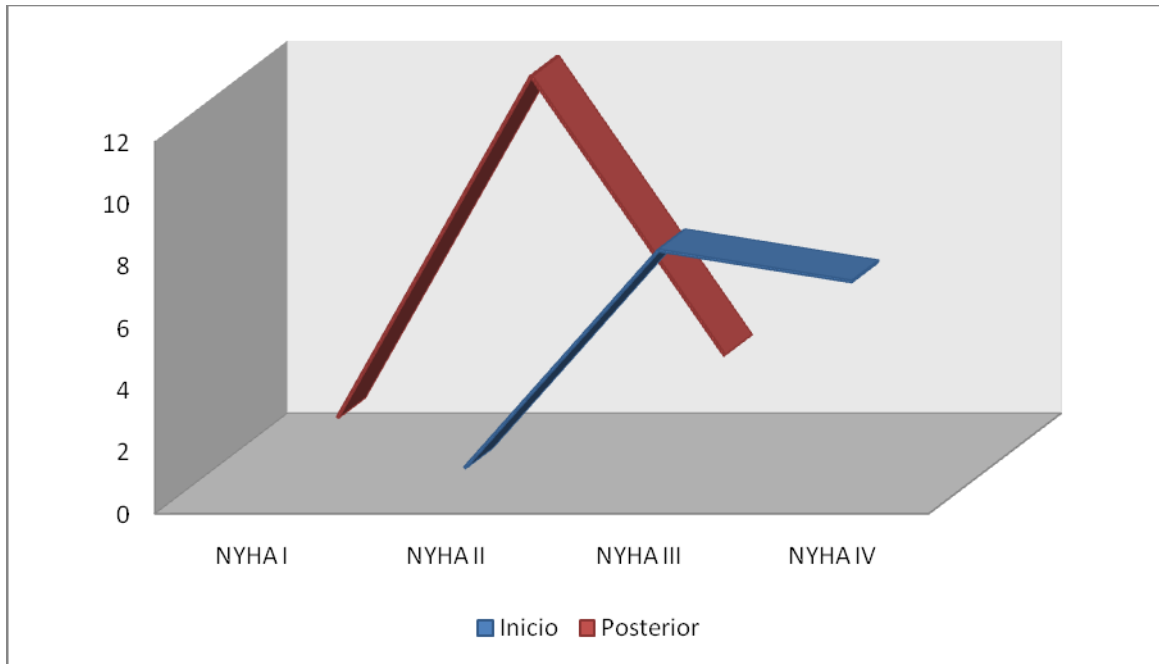
Algunos de los medicamentos señalados en la *tabla 4* como son betabloqueadores, IECA (*inhibidor de enzima convertidora de angiotensina*), Ca⁺⁺ antagonistas, digoxina y amiodarona fueron administrados por las enfermedades concomitantes de los pacientes.

Un dato importante en la administración de medicamentos es que todos los pacientes recibieron diuréticos antes de la administración de Nesiritide y que de igual forma todos ameritaron el uso de amins en algún momento previo a la administración de nesiritide.

5.3. CLASE FUNCIONAL (NYHA)

En la *figura 3* se observa una comparación de la clase funcional de los pacientes previa y posterior a la administración de nesiritide.

Clase funcional al inicio y posterior a Nesiritide (Figura 3.)



Podemos observar que a su ingreso la mayoría de los pacientes (93.8%) se encontraban en clase funcional III y IV de la NYHA de los cuales el 50% (n=8) estaban en clase funcional III. Y posterior a la administración de nesiritide 75% de los pacientes se encontraban en clase funcional II, 18% en clase funcional III y 6.8% en clase funcional I.

5.4. FUNCIÓN RENAL Y ELECTROLITOS

Dentro de los resultados de laboratorio los niveles séricos de sodio fueron los que mostraron una mayor significancia estadística demostrándose un ligero incremento en sus niveles; en cuanto a la función renal se observó una discreta disminución en los niveles de creatinina aunque ésta no tuvo significancia. En cuanto a los niveles de potasio y BUN no se observó mayor variación. *Tabla 4.*

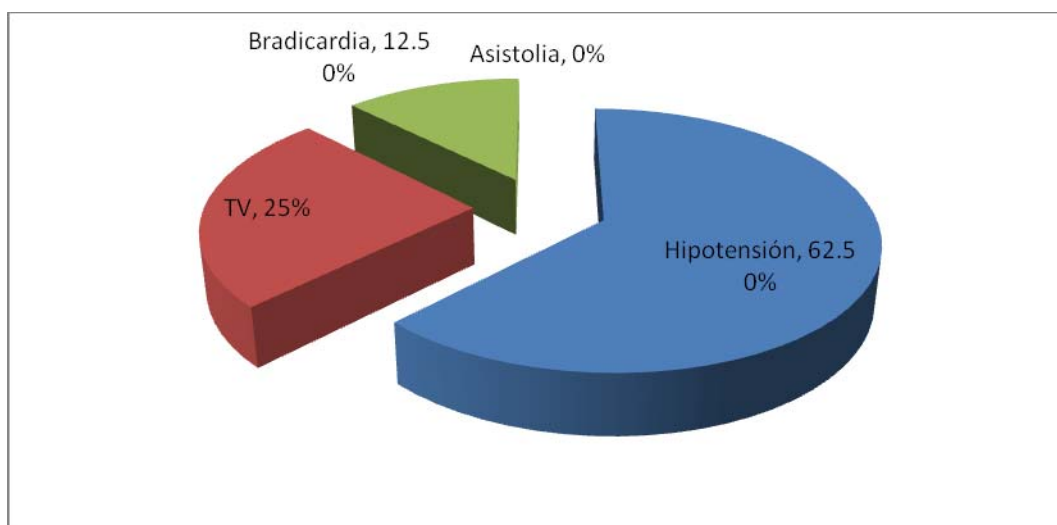
Laboratorios Pre y Post manejo con Nesiritide (Tabla 4)

	<i>Inicial</i>	<i>Posterior</i>	<i>P</i>
Sodio	133 (± 6.01)	136 (± 5.28)	0.016
Potasio	4.47(± 0.82)	4.19(± 0.64)	0.247
Creatinina	1.46(± 0.72)	1.36(± 0.64)	0.100
BUN	42.7(± 35.2)	41.3(± 30.3)	0.650

5.5. EFECTOS SECUNDARIOS

Dentro de la literatura los efectos secundarios más frecuentes fueron bradicardia, hipotensión arterial, taquicardia ventricular y asistolia. En nuestro grupo de pacientes el efecto secundario que se presentó con mayor frecuencia fue la hipotensión arterial sistémica (*HTA*) 62.5% que no llegó a ser sintomática, taquicardia ventricular (*TV*) 25%, bradicardia (*BC*) 12.5%. Ninguno de los pacientes presentó asistolia asociada a la administración de Nesiritide. Sin embargo 4 pacientes fallecieron por otras causas asociadas a la insuficiencia cardíaca.

Efectos Secundarios (Fig. 4)



VI. DISCUSIÓN

El péptido natriurético tipo B tiene un amplio espectro de efectos benéficos en la IC como son reducción de post-carga, natriuresis e inhibición de la secreción de renina, endotelina y regulación autonómica ⁽³⁾.

En éste estudio encontramos que el Nesiritide fue efectivo al mejorar los parámetros clínicos (clase funcional) y laboratoriales (ES, creatinina, BUN), lo cual fue compatible con resultados de otros estudios ⁽¹¹⁾.

El manejo con nesiritide resulto en notable mejoría de la clase funcional (NYHA) donde observamos que inicialmente la mayoría de los pacientes se encontraban en clase funcional III (43.8%) antes del tratamiento y posterior al mismo el mayor porcentaje de pacientes se encontraba en clase funcional II (75%). Debido a que los pacientes recibieron concomitantemente manejo con otros medicamentos como son aminas (dopamina 31.3%; dobutamina 56.3%; norepinefrina 12.5%) y diurético (100%), la mejoría de los síntomas a diferencia de algunos estudios como el estudio VMAC no se comparó con otra terapia vasodilatadora como es la nitroglicerina, sin embargo la mejoría en la clase funcional fue importante al agregar el nesiritide al manejo. Otro aspecto de comentar es que la mayoría de los pacientes (62%) no recibieron bolo de impregnación y solo se manejó con infusión continua a dosis mínima, siendo éste grupo el que presento menos efectos secundarios siendo la hipotensión arterial la más frecuente así como bradicardia sin llegar a ninguna de éstas a requerir la suspensión del tratamiento.

En cuanto a la función renal a diferencia de algunos estudios que reportaron un deterioro importante de la función renal ⁽²⁰⁾, ninguno de los pacientes presento deterioro de las cifras de creatinina, a pesar de que la media se encontraba en límites normales superiores, por el contrario se documento una ligera disminución en los valores séricos de la misma, sin embargo esto no tuvo significancia estadística.

El único valor que realmente tuvo significancia estadística fue los niveles séricos de sodio, ya que la mayoría de los pacientes ingresaron con niveles en límites

inferiores, probablemente secundario a la retención hídrica. Y el incremento a niveles normales de sodio se entiende por el efecto diurético del nesiritide.

Sin embargo es importante reconocer las *limitaciones de éste estudio*. El número reducido de pacientes, el ser un estudio únicamente retrospectivo y no aleatorizado limitan en forma importante las conclusiones del estudio. Y se requerirá estudios con muestras de volumen mayores así como estudios prospectivos para poder establecer la frecuencia de efectos secundarios o adversos.

Aunque la dosis recomendada actualmente debe ir precedida de un bolo de 2 ug/kg, solo el 31% de los pacientes recibió dicho bolo, lo cual pudo tener efecto en los resultados de laboratorio así como la incidencia de efectos secundarios.

Además los resultados pudieron ser diferentes con un algoritmo previamente establecido de tratamiento.

Otro punto importante a comentar es la repercusión en la función renal ya que prácticamente no se observó deterioro en la función renal, sin embargo es de notar que la media de niveles séricos de creatinina fue 1.46 mg/dl , aunque existen estudios que refieren que el manejo de pacientes con nesiritide fue ampliamente seguro inclusive en aquellos pacientes con gasto urinario mínimo. También gracias al efecto lusitropico y vasodilatador del nesiritide hace que sea idóneo en pacientes con insuficiencia renal, hipertensión arterial, hipertrofia ventricular e insuficiencia cardiaca.⁽³³⁾

VII. CONCLUSIÓN

Los resultados de éste estudio muestran que el nesiritide es seguro y efectivo cuando se usa en forma conjunta al tratamiento estándar (diuréticos e inotrópicos) en el manejo de pacientes hospitalizados con insuficiencia cardiaca aguda descompensada, que se observa en una notable mejoría en la sintomatología y clase funcional. Y además con pocos efectos secundarios principalmente en la función renal.

En particular el riesgo de arritmias letales (taquicardia ventricular), asistolia e hipotensión sintomática parece ser relativamente bajo en los pacientes que reciben nesiritide o por lo menos menor al de otros manejos de falla ⁽¹¹⁾.

REFERENCIAS.

1. G. William Dec, et al., *Management of Heart failure: crossing boundary over to the surgical country*. Surgical Clinics of North America; 84 (2004) 1-25.
2. Lloyd-Jones DM. *The risk of congestive heart failure: sobering lessons from the Framingham Heart Study*. Curr Cardiol Rep 2001; 3: 184-190.
3. Doron Aronson, MD, et al., *Effect of Nesiritide (human b-type natriuretic peptide) and dobutamine on Heart rate variability in decompensated Heart failure*. Am Heart J 2004; 148: e 16.
4. Packer M. *The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure*. J Am Coll Cardiol 1992; 20: 248-54.
5. Gordon W. Moe. *B-type natriuretic peptide in heart failure*. Curr Opin Cardiol 21: 208-214.
6. Stevenson LW, et al. *The limited reliability of physical signs for estimating hemodynamics in chronic heart failure*. JAMA 1989; 261: 884-888.
7. Robert E. Hobbs. *Management of Decompensated Heart Failure*. American Journal of Therapeutics (2004) 11(6).
8. Registry ADHERE. *1st Quarter Report 2003*. Scios , Inc.
9. Krum H. *New and emerging pharmacologic strategies in the management of chronic heart failure*. Clin Cardiol 2000;23:724-30.

10. Maisel A. *B-type natriuretic peptide levels: a potential novel “white count” for congestive heart failure.* J. Card Fail 2001;7:183-93.
11. Publication Committee for the VMAC Investigators. *Intravenous nesiritide vs nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure. A controlled trial.* JAMA 2002;287:1531-40.
12. Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, et al. *Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with Heart failure.* Circulation 1994 Jul;90(1): 195-203.
13. Wei C-M, Kao PC, Lin J-T, et al. *Circulating B-atrial natriuretic factor in congestive heart failure in humans.* Circulation 1993 Sep; 88(3): 1016-20
14. Yoshimura M, Yasue H, Okumura K, et al. *Different secretion patterns of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure.* Circulation 1993 Feb; 87 (2): 464-9
15. Marc A. Silver, MD, Darlene P. Horton MD, et al. *Effect of Nesiritide vs Dobutamine on Short-Term Outcomes in the Treatment of Patients With Acutely Decompensated Heart Failure.* JACC 2002; 39 (5): 798-803
16. Brunner-La Rocca HP, Kaye DM, Woods RL, et al. *Effects of intravenous brain natriuretic peptide on regional sympathetic activity in patients with chronic heart failure as compared with healthy control subjects.* J Am Coll Cardiol 2001; 37:1221-7.

17. Burger AJ, Horton DP, LeJemtel T, et al. *Effect of nesiritide and dobutamine on ventricular arrhythmias in the treatment of patients with acutely decompensated congestive heart failure: The PRECEDENT study.* Am Heart J 2002;144:1102-08.
18. Colucci WS, Elkayam U, Horton DP, et al, *for the NESIRITIDE Study Group, intravenous NESIRITIDE, a natriuretic peptide, in the treatment of decompensated congestive heart failure.* N Engl J Med, 2000;343:246-253.
19. W. Frank Peacock Iv, MD, James Young, MD, Sean Collins, MD, et al. *Heart failure Observation Units: Optimizing Care.* Annals of Emergency Med, 2006;47 (1):22-33.
20. Sackner-Bernstein JD, Skopicki HA, Aaronson KD. *Risk of worsening renal function with nesiritide in patients with acutely decompensated heart failure.* Circulation, 2005;111:1487-1491.
21. Sackner-Bernstein JD, Kowalski M, Fox M. et al. *Short-term risk of death after treatment with NESIRITIDE for decompensated heart failure.* JAMA 2005;293:1900-05.
22. Michael W. Rich, MD. *Office Management of heart failure in the elderly.* The American Journal of Medicine 118 (4);2005:342-48.
23. Fonarow GC. *The treatment targets in acute decompensated heart failure.* Rev Cardiovasc Med. 2001;2(suppl 2):S7-S12.
24. Gillian M. Keating and Karen L. *Nesiritide. A review of its use in acute decompensated Heart Failure.* Drugs 2003; 63 (1):47-70.

25. Roger M. Mills, MD. Robert E. Hobbs, MD. *How to use nesiritide in treating decompensated heart failure*. Cleveland Clinic Journal of Medicine 2002;69(3):252-6.
26. Yoshimura M, Yasue H, Morita E, *Hemodynamic, renal and hormonal responses to brain natriuretic peptide infusion in patients with congestive heart failure*. Circulation 1991 Oct; 84 (4): 1581-8.
27. Jensen KT, Eiskjaer H, Carstens J, et al. *Renal effects of brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure*. Clin Sci 1999 Jan;96: 5-15.
28. Brunner la Roca HP, Kaye DM, Woods RL, et al. *Effects of intravenous brain natriuretic peptide on regional sympathetic activity in patients with chronic heart failure as compared with healthy control subjects*. J Am Coll Cardiol 2001 Apr; 37 (5): 1221-7
29. Aronson D, Burger AJ. *Intravenous NESIRITIDE reduces plasma endothelin-1 levels in patients with decompensated congestive heart failure*. J Am Coll Cardiol 2002 Aug 15; 90: 435-8
30. Scios Inc. Natrecor® (NESIRITIDE) for injection [online] from URL: <http://www.sciosinc.com>.
31. Silver MA, Horton DP, Ghali JK, et al. *Effect of nesiritide versus dobutamine on short-term outcomes in the treatment of patients with acutely decompensated heart failure*. J Am Coll Cardiol 2002 Mar 6; 39 (5): 798-803.
32. Mathur VS, Butler J, Emerman CL, et al. *Efficacy of B-type natriuretic peptide in patients with renal insufficiency and acute heart failure [poster]*. 51st Annual

Scientific Sessions of the American College of Cardiology; 2002 Mar 17-20;
Atlanta (GA).

33. Javed Butler, Charles Emerman, et al. *The efficacy and safety of B-Type natriuretic peptide in patient with renal insufficiency and acutely decompensated congestive heart failure.* Nephrol Dial Transplant (2004) 19: 391-399.