

**Estudio piloto sobre los efectos de Nesiritide en
parámetros hemodinámicas en pacientes con
cardiopatía isquémica de reciente presentación, en
el hospital Médica Sur.**

Tesis que presenta

Manuel Antonio Sierra Beltrán.

Para obtener el título de Especialista en Medicina Interna.

Tutor

Dr. Octavio González Chon.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

Dedicatoria.

AMDG.

A mi familia.

A mi tante Irma.

A Katia (PRCDG).

A mi hermano Leonardo, el último de los titanes.

To Andrew, forward with the gunners.

A la memoria de Anderson, Juan y Hernán.

A todos mis amigos.

Agredecimientos.

PDG.

Dres. Octavio González Chon y Sandra García, gracias maestros.

¡Gracias, tío Juan!

¡Gracias, Gabriel!

¡Gracias, Rubén!

Zu Heinrich der Bär.

Dr. Javier Lizardi Cervera (XI-MMII)

¡Gracias, Médica Sur!

Contenido.

1. Introducción	6.
2. Marco Teórico	11.
3. Objetivos	34.
4. Justificación	36.
5. Pacientes y Métodos	38.
6. Resultados	41.
7. Análisis de los resultados	54.
8. Apéndice	59.
9. Bibliografía	80.

Resumen: El péptido Natriúretico B, es una neurohormona que normalmente se secreta en pulsos, En condiciones tales de Insuficiencia Cardíaca Congestiva sus niveles aumenta. Se la empleado por ello como marco diagnóstico. En los recientes 6 años se ha empleado como parte del arsenal terapéutico de esta condición. En este estudio, de serie de casos, se ha observado que en los pacientes con Cardiopatía isquémica que desarrollan falla de bomba ejerce efectos similares a aquellos descritos, empero esta acción es más evidente en la Resistencia Vasular Periférica y en el gasto cardíaco, Se requerirá de un estudio subsecuente para corroborar estas observaciones.

Abstract: B Natriuretic Peptide is a neurohormone which is normally secreted as pulses. However in circumstances such as Congestive Heart Failure its levels raises. Thus, it has been used as a diagnostic marker for this condition. For the last 6 years it has been used as a part of the therapeutical arsenal employed to treat it. In this study, a series of cases, it has been noted that, among patients suffering from Congestive Heart Failure resulting from Ischemic Cardiopathy, the drug exerted similar effects to those previously described. Even more, this effects are more evident in regard to Periphereal Vascular Resistance and Stroke Volume. A subsequent following study is required in order to prove these results.

INTRODUCCIÓN.

El Péptido Natriurético B (PNB) es una neurohormona, descubierta en 1988, secretada principalmente por los ventrículos del corazón - aunque también se secreta en menor proporción en las aurículas - en respuesta a la dilatación de la pared, dilatación ventricular y/o aumento de la presión ventricular. Pertenece a una familia de neurohormonas de estructura similar que incluye además el Péptido Natriurético Auricular (PNA) y el Péptido Natriurético de tipo C (PNC). La expresión del gen que codifica al PNB aumenta rápidamente en respuesta a dichos estímulos. La prohormona -PNB (134 aminoácidos) se sintetiza en los miocitos cardíacos, de la que se sintetiza una prohormona (108 aminoácidos). Esta prohormona, antes de secretarse, se escinde en un fragmento carboxi-terminal (32 aminoácidos; fisiológicamente activo) y un fragmento amino-terminal denominado pro-BNP N-terminal (76 aminoácidos; inactivo). Las pruebas de laboratorio determinan –por lo general- tanto el PNB como el fragmento N-terminal. (1)

Los péptidos natriuréticos ejercen sus efectos biológicos uniéndose e interactuando con receptores específicos en las membranas celulares endoteliales, epiteliales, y de las células vasculares musculares lisas. PNA y PNB se unen a un receptor asociado (RPN-A) a la enzima guanilil ciclasa. El PNC endotelial se une a otro receptor (RPN-B) que también está asociado a la enzima guanilil ciclasa. Estas moléculas son removidas por el receptor RPN-C, para luego ser degradados por la enzima endopeptidasa neutra 24. 11 (EPN). Tanto los receptores como estas enzimas se expresan en los riñones, pulmones, y en la pared vascular. Los receptores RPN-A, RPN-B y RPN-C, actuando a través del guanosin-trifosfato (GTP,) incrementan la generación del GMP cíclico (GMPC). Es, pues, el GMPC quien ejerce los efectos natriurético, vasodilatadores (arterial y venosa al abrir los canales de potasio y facilitar la hiperpolarización vascular), así también la secreción de endotelina, la inhibición del crecimiento de las células musculares lisas y endoteliales y del efecto anti-mitogénico (efectos antitróficos). La vía del GTP también activa al adenosin- trifosfato (ATP) aumentando así el contenido intracelular del AMP cíclico (AMPc) facilitando, por esto, la vasorelajación. (2)

Su efecto fisiológico es muy similar a los del Óxido Nítrico (ON), aunque sin ejercer efectos plaquetarios. Los efectos antitróficos, que también son opuestos a la angiotensina II,

pueden inhibir el remodelado estructural de los vasos, que ocurre en respuesta a la hipertensión y al daño vascular.

La concentración plasmática de PNB está aumentada en la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) y se eleva proporcionalmente al grado de insuficiencia. Esta circunstancia se ha verificado también en pacientes con Cardiopatía isquémica (CI) y disfunción Ventricular. Dentro el contexto de la ICC se desarrolla resistencia al efecto de los péptidos natriuréticos, posiblemente debido a la activación del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA) y a pérdida de sensibilidad de sus receptores.

Como se ha indicado previamente la expresión y secreción del PNB se incrementa ante el aumento del volumen ventricular y de la presión parietal. De esto, se deduce que cuanto mayor sea la dilatación del ventrículo izquierdo y mayores sean las presiones de llenado del ventrículo izquierdo habrá mayor elevación las concentraciones plasmáticas de PNB. Las concentraciones plasmáticas del PNB, en consecuencia, están elevadas en condiciones fisiopatológicas que cursen con aumento del volumen ventricular. Son una expresión de la presión de llenado diastólico ventricular izquierdo y se asocian, entonces, con la presión capilar pulmonar. Por tanto, las concentraciones de PNB son marcadores de la gravedad de la ICC. Así, las concentraciones de PNB menores de 100 pg/ml tienen un valor predictivo del 90% para descartar ICC. (3-5)

En recientes observaciones en pacientes con ICC se demostró que la administración intravenosa aguda del PNB mejoró la hemodinámica y la sintomatología cardiovascular mostrando disminución de la presión arterial pulmonar, presión pulmonar capilar, presión auricular derecha, presión arterial media, incremento del índice cardiaco, volumen urinario, y excreción urinaria de sodio (6-8). En el año 2001 la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos de América (Food and Drug Administration; FDA, siglas en inglés) ha aprobado el uso del PNB terapéutico –parenteral- para la insuficiencia cardíaca aguda. Para este efecto el péptido se ha obtenido mediante biotecnología recombinante (el gen que codifica este péptido se ha incluido en E. Coli y se ha inducido su expresión). Ha recibido la denominación de farmacológica de Neseritide.

Ahora bien, es necesario tener presente que 40% a 50% de los pacientes que padecen ICC pueden tener una función sistólica dentro de parámetros normales. Esto implica que es la disfunción diastólica la posible responsable de su expresión clínica. La infusión de Nesiritide en pacientes con una adecuada función cardíaca el tiempo de relajación isovolumétrica, sugiriendo una favorable actividad en pacientes con disfunción diastólica. El riñón es el órgano blanco de diversos factores de riesgo, entre ellos la hipertensión arterial, diabetes e hipercolesterolemia. La proliferación y migración mesangial son marcadores del camino hacia la insuficiencia renal. El Nesiritide reduce la actividad migratoria mesangial frente al estímulo de las lipoproteínas oxidadas.

Se han conducido varios estudios clínicos, tanto aleatorizados como controlados, para inferir la acción y beneficios de Nesiritide respecto de otros fármacos empleados en el tratamiento de la ICC. De estos, en el estudio FUSION-1, 210 pacientes con ICC que correspondían a las clases 3 o 4 de la Asociación Cardiológica de Nueva York (New York Heart Association; NYHA, siglas en inglés) y que habían sido hospitalizados por una descompensación aguda de su ICC al menos 2 veces en el año precedente (al menos una vez en el mes precedente) fueron aleatorizados a terapia con Nesiritide o a tratamiento convencional. El Nesiritide se administró en forma de bolos intravenosos seguido de una infusión de 4 a 6 horas semanalmente durante 12 semanas. Los resultados a las 12 semanas demostraron que los pacientes que recibieron Nesiritide acusaban menor mortalidad y hospitalizaciones por otras causas. Los resultados demostraron el beneficio del nesiritide en los pacientes de alto riesgo. En otro estudio –VMAC-, se evaluaron los efectos sobre parámetros hemodinámicos (presión capilar pulmonar de encaje, la presión en la aurícula derecha, la presión arterial pulmonar media, la presión arterial sistólica, el índice cardíaco y la resistencia vascular sistémica). Los resultados de este estudio demostraron que se modificaban, efectivamente, estos parámetros en mayor proporción que la Nitroglicerina. En la mayoría de estos ensayos clínicos se incluyeron pacientes cuya falla cardíaca resultara de Cardiopatía Isquémica ya establecida. (9)

Se ha conducido, por ello, el presente estudio preliminar para inferir el efecto del Nesiritide sobre parámetros hemodinámicos en pacientes que han sido hospitalizados debido a Cardiopatía isquémica y cursen con ICC.

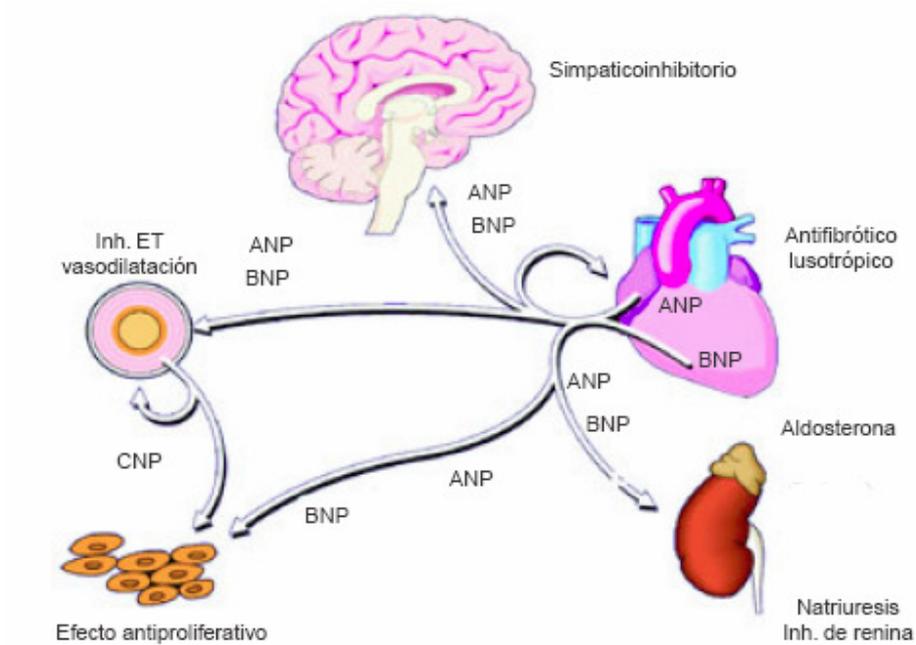


Figura 1. Efectos de PNA y PNB [Modificado de Cobo AC y cols. Nesiritide en insuficiencia cardíaca aguda descompensada Rev Mex Cardiol 2006; 17 (2): 106-109].

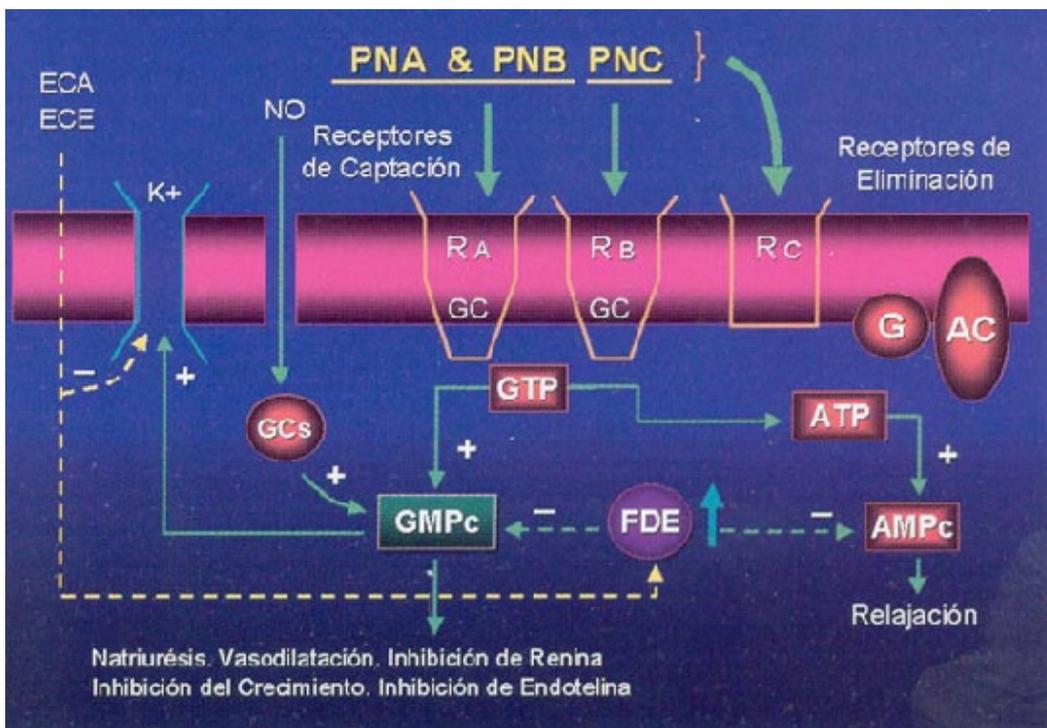


Figura 2. Acciones bioquímicas y celulares de los Péptidos Natriuréticos. [Modificado de Gamboa R y Vivas P. Los péptidos natriuréticos y su efecto cardiovascular. Revista Peruana de Cardiología. Vol. 28 • N° 1 • 2002].

Marco Teórico.

En 1981 se purificó un péptido a partir de extractos auriculares. Previamente, se había notado que la administración intravenosa de estos extractos causaba en reactivos biológicos murinos (ratas) hipotensión, incremento en la expresión urinaria de sodio y en el volumen de diuresis. Esta molécula recibió diferentes denominaciones. Finalmente, su actual designación es PNA. En 1984, se demostró que PNA inducía concentraciones elevadas de GMPc que se correlacionaban con la relajación del músculo liso vascular. PNB fue descubierto, en 1988, y purificado a partir de cerebro porcino. En humanos, sin embargo, sus concentraciones son mayores en el corazón que en el Sistema Nervioso Central –SNC-. Pero, sobretodo en reactivos biológicos y en pacientes que padecían circunstancias fisiopatológicas cardiovasculares tales como ICC y CI. En 1990, se descubrió otro péptido similar a partir de extracto de SNC murino, para mantener la nomenclatura se denominó PNC. Estudios posteriores permitieron descubrir otras moléculas afines, las cuales comprenden –en conjunto- la familia de los péptidos natriuréticos. (11 -13)

La familia de los péptidos natriuréticos comprende específicamente PNA, PNB, PNC (sintetizado principalmente en SNC y en células endoteliales) y 2 péptidos con similitudes estructurales –urodilatina, sintetizada en riñones y el péptido dendroaspisnatriurético (PDN)-. Debido a su origen cardíaco, guardan mayor relevancia PNA y PNB. Ambos tienen similitudes estructurales y se sintetizan en respuesta a ensanchamiento de los miocitos. Sin embargo, su expresión se regula en diferentes niveles y en diferentes tipos de células. Así, PNA se sintetiza fundamentalmente en las aurículas, en respuesta a sobrecarga de presión en la pared auricular. Se regula merced a la liberación controlada a partir de gránulos de almacenamiento, que contienen en menor cantidad PNB también. La secreción auricular de PNB refleja el hecho que los miocitos auriculares expresan tanto PNA como PNB. PNB se sintetiza en pulsos y se regula –predominantemente- a nivel transcripcional en los miocitos a partir de incrementos de volumen ventricular y en la presión transmural. En situaciones fisiológicas la expresión ventricular de PNB es mucho menor que aquella auricular. La expresión cardíaca de los genes de PNA (NPPA) y PNB (NPPB) se regula, por lo general, de manera sincrónica (la elevación en las concentraciones de uno precede al incremento en las concentraciones del otro; 13).

TABLA 1.

Los péptidos Natriuréticos

Péptido Natriurético A (PNA)
Péptido Natriurético B (PNB)
Péptido Natriurético C (PNC)
Urotelina
Péptido dendroaspisnatriurético (PDN)

TABLA 2.

Péptidos Natriuréticos: Origen y estímulo de Liberación

Péptido	Origen	Estímulo
Péptido Natriurético Auricular	Aurículas	Distensión auricular
Péptido Natriurético Cerebral	Aurículas Ventrículos	Sobrecarga ventricular de presión y/o volumen
Péptido Natriurético Tipo-C	Endotelio Vascular Riñón, Pulmón	Tensión de elongación endotelial

Modificado de Burnett JC. Journal of Hypertension 1999, 17 (suppl 1): S37-S43

Estos genes están localizados en el Cromosoma 1 (1p36) separados por 8 Kb. Esta proximidad de asociación cromosomal, junto con el hecho de conservar sus secuencias primarias y su organización estructural permite inferir que evolucionaron a partir de un gen común. NPPB comprende 1.471 Kb y su estructura incluye 5 exones y 4 intrones. Se expresa diferencialmente en el músculo cardíaco, SNC, endotelio y músculo estriado esquelético. Su promotor contiene una secuencia 5'-(A/T)GATA(A/G)-3', que constituye un sitio de unión para las proteínas GATA-4. Las proteínas GATA son una familia de proteínas que abarca 6 miembros y se caracterizan por tener un dominio de unión al ADN compuesto por 2 digitaciones de Zinc (carboxi y amino terminales) –conservados evolucionariamente-. Su expresión es inducida por factores de transcripción, otras neurohormonas y factores mitogénicos. Los factores de transcripción que pueden inducir la expresión de NPPB son *c-fos*, *c-jun*, *c-myc* y *ets*. Dentro de las neurohormonas esta la Endotelina-1, que ejerce esta acción interactuando con un mitógeno (p38). Debe resaltarse que, así mismo, la expresión ventricular de *c-fos*, *c-jun*, *c-myc* y *ets* se incrementa con el aumento de volumen de la cavidad. (14)

Como se ha mencionado, en un corazón sano PNB se expresa principalmente en las aurículas. En padecimientos que afectan los ventrículos hay sobre regulación de la expresión. Esta observación ha dado lugar a la percepción que PNB es una hormona ventricular. Existen diferencias tangibles, en materia endócrina, entre los miocitos auriculares y ventriculares. Los miocitos auriculares contienen gránulos de secreción, para el almacenamiento de péptidos, en tanto que los miocitos ventriculares –de corazones sanos- no. Empero, se han hallado estos gránulos en miocitos ventriculares obtenidos de pacientes con ICC.

Tanto PNA como PNB se sintetizan a partir de precursores proteicos (preprohormonas) que sufren modificaciones co-translacionales en el retículo endoplasmático rugoso (se remueve un fragmento amino-terminal hidrofóbico antes que se complete la síntesis del fragmento carboxi-terminal) de las que resulta una prohormona (proPNA y proPNB). Que a su vez, se escinde por acción de dos proteasas (Furina y Corina), subsecuentemente, en un fragmento amino terminal (proBNP-NT) y en un fragmento carboxi terminal, (32 aminoácidos y biológicamente activo). Furina es una endoproteasa y Corina es una proteasa de serina que

posee un dominio transmembrana y puede lisar a ambas prohormonas. Se ha postulado que actúa sobre las prohormonas en secreción. PNB y proPNB se almacenan en los gránulos de secreción auricular.

Luego de secretarse PNB se une a un receptor proteico, RPN-A, cuyo dominio transmembrana está asociado a la enzima guanilil ciclasa. Es decir, posee actividad enzimática intrínseca. Junto con RN-B, receptor específico para PNC, pertenece a la familia de guanilil ciclasa transmembrana. Esta familia incluye tres receptores más, el receptor para los peptidos intestinales guanilina y uroguanilina, RET -GC-1 y RET-GC-2. RPN - A se expresa en riñones, zona glomerular de la corteza adrenal, médula adrenal, adenohipófisis, tejido adiposo, células endoteliales endocárdicas, cerebelo, bulbo olfatorio, núcleo medial de la habénula, órgano subfornical y área postrema. Este receptor comprende un dominio extracelular, de unión con el ligando, constituido por 450 aminoácidos y un residuo hidrofóbico de 25 aminoácidos de unión al dominio intracelular. Este dominio está constituido por 570 aminoácidos que a su vez, comprende tres dominios, un dominio de actividad cinasa (250 aminoácidos), un dominio de dimerización (40 aminoácidos) y un dominio carboxi-terminal de actividad guanilil ciclasa (250 aminoácidos). El gen que codifica RPN-A comprende 16Kb, 22 exones y 21 intrones y se localiza en el cromosoma 1 (1q21-22). No contiene cajas TATA, pero incluye tres sitios Sp1 de unión. Se han descrito mutaciones en este gen que se expresan fenotípicamente como Hipertensión Arterial. (15 - 17)

En su estado basal RPN- A es un oligómero altamente ordenado y su actividad enzimática intrínseca (guanilil ciclasa) está suprimida. Una molécula de PNB se une a dos moléculas de RPN-A, dando lugar a una traslocación y aproximación de los dominios transmembrana. Tiene lugar, entonces, una cascada de eventos. En primer lugar cesa la supresión ejercida por el dominio cinasa, por efecto de fosforilación a resultas de la unión e interacción con PNB. Los dominios guanilil ciclasa se aproximan para dimerizarse y conformar un sitio activo por cada dímero al que se une GTP y del que se sintetizará GMPc. Inmediatamente el dominio cinasa es desfosforilado por 2 fosfatasa de la membrana. En esta reacción participa el ATP. Tras ello, RPN-A se desensibiliza a PNB. La estimulación persistente y

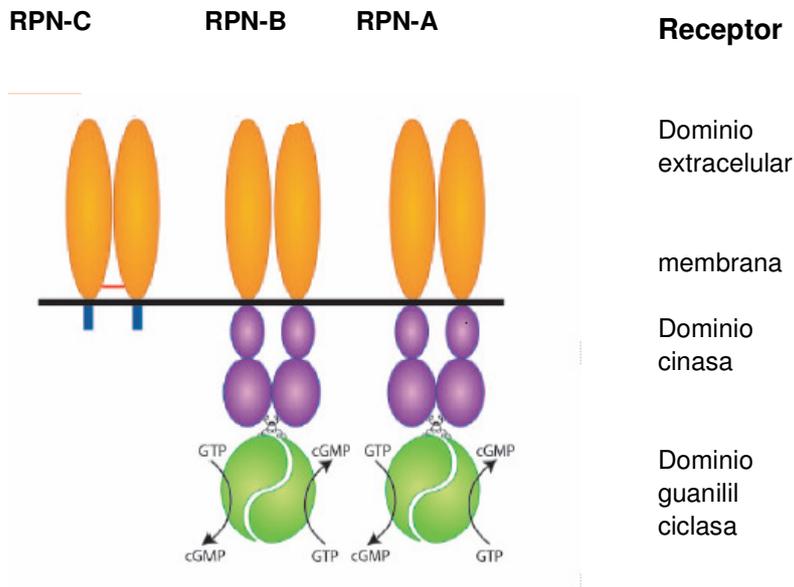


Figura 3. Receptores de los Péptidos Natriuréticos [Modificado de Potter LR, Abbey-Hosch S, Dickey DM. Natriuretic Peptides, their receptors, and Cyclic Guanosine Monosphate-Dependent Signaling Functions. *Endocrine Reviews*. 27(1): 47-72. doi: 10.1210/er.2005-0014]

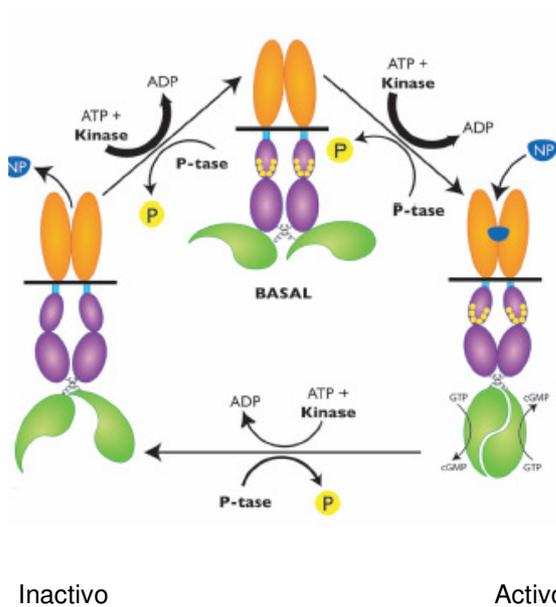


Figura 4. Activación de NPR-A [Modificado de Potter LR, Abbey-Hosch S, Dickey DM. Natriuretic Peptides, their receptors, and Cyclic Guanosine Monosphate-Dependent Signaling Functions. *Endocrine Reviews*. 27(1): 47-72. doi: 10.1210/er.2005-0014]

recurrente de estos receptores dará lugar a su internalización, por endocitosis. PNB se separa de RPN-A y será degradado por dos vías, internalización mediada por RPN-C (que no posee actividad enzimática intrínseca) seguida por degradación lisosomal, o degradación enzimática por EPN.

PNB ejerce sus efectos a través de la síntesis de GMPc. Existen 3 proteínas a las que GMPc se une, las protein-kinasa dependientes de GMPc (PCG), las fosfodiesterasas de unión a GMPc (FDG) y los canales de iones operados por nucleótidos cíclicos (CIN). Existen dos genes que codifican PCG (PCG-1 y PCG-2). PCG-1 expresa dos isoformas alternativas (α y β) que difieren en su extremo amino terminal. Estas isoformas se expresan en plaquetas, músculo liso, miocitos cardíacos y neuronas; su localización es citoplasmática. PCG-2 se expresa en el tracto entérico, riñones, SNC, cartílago y huesos. Es una proteína incluida en la membrana celular. FDG son enzimas que ejercen una importante regulación en la vía de señales de nucleótidos cíclicos. En consecuencia, FDG regula las concentraciones intracelulares de los segundos mensajeros. A manera de hechos, FDG es una superfamilia de proteínas que abarca 11 familias de proteínas en las que están incluidas 25 diferentes proteínas. Los CIN se expresan en fotorreceptores, neuronas, riñones y células epiteliales. Se catalogan en dos grupos, A (aquellos cuyas subunidades pueden formar canales por sí mismos) y B (aquellos cuyas subunidades no pueden formar canales por sí mismos). Existen 6 diferentes genes que codifican CIN. (16 -17)

Los efectos fisiológicos de PNB se verifican en la presión arterial, en la permeabilidad y en el volumen vascular, en el corazón y en los riñones.

Los estudios iniciales de los Péptidos Natriuréticos demostraron en reactivos biológicos murinos que disminuían en ellos significativamente la presión arterial. Este efecto hipotensor era el resultado de las acciones combinadas sobre el volumen vascular, el tono vascular, la eliminación de sodio y la diuresis. Los efectos sobre el volumen vascular son independientes de la eliminación de sodio y diuresis, de hecho preceden a estos. PNB, en las células endoteliales, aumenta la conductividad capilar hidráulica y la permeabilidad a macromoléculas (albúmina). De esto, el efecto hipotensor de PNB resulta en un 33% de

las acciones que ejerce sobre el endotelio y el volumen vascular. Estas acciones ocurren tanto en arteriolas como en vénulas.

PNB puede inducir crecimiento de los miocitos cardíacos y así hipertrofia cardíaca. Además, PNB inhibe la proliferación de fibroblastos cardíacos. Este efecto se contrapone a la acción de la Angiotensina II, un posible mecanismo – sugerido- para este efecto estriba tanto en la inhibición de un vía de señales intracelulares que requieren de cinasas (cinasas MAPK) para activar factores de transcripción y en la regulación de la expresión de metaloproteinasas matriciales (MPM). Las MPM acusan un aumento en su expresión en fibrosis cardíaca.

PNB aumenta el índice de filtración glomerular, inhibe la reabsorción de Sodio y agua, además de reducir la secreción de renina. PNB aumenta el índice de filtración glomerular al elevar la presión en los capilares glomerulares (por dilatación de la de arteriola eferente y constricción de la arteriola eferente). En los túmulos proximales PNB reduce la absorción de Sodio y agua estimulada por Angiotensina II. En los túmulos colectores inhibe la absorción de Sodio al inhibir un canal de cationes sensible a Amiloride. En ambos casos, estos procesos requieren GMPc.

En las acciones vasorelajantes de PNB participa PCG-1. PCG-1 estimula la relajación del músculo liso vascular al disminuir la concentración intracelular de Calcio. PCG-1 α fosforila y activa canales de Calcio activados por Potasio. Resultado, de ello, hiperpolarización de la membrana celular que dará lugar a inhiación de los canales de Calcio operados por voltaje. PCG-1 α activa, así también, la bomba de Calcio/ATP, reduciéndose aún más las concentraciones intracelulares de calcio. Ejerce, además, acciones inhibitorias simpáticas.

Sus efectos fisiológicos son, en resumen, vasorelajación, aumento en la eliminación de sodio y de la filtración glomerular, inhibición del SRAA, antiproliferativos del músculo liso vascular y antifibróticos (estos últimos efectos reducen el remodelado, con la consecuente disminución de colágeno; que reviste importancia en varias enfermedades cardiovasculares). En consecuencia, tiene lugar disminución de la presión arterial y una reducción de la precarga y poscarga (pues, la dilatación es tanto arteriolar y venular).

Su acción fisiológica si bien es similar a aquella del Óxido Nítrico (ON), no comparte sus efectos sobre las plaquetas.

En este contexto, debe resaltarse, en primer lugar, la contraposición a los efectos del SRAA, y su concentración plasmática se incrementa en respuesta a una expansión del volumen o a una sobrecarga de presión del corazón, tratando de restaurar el balance perdido. En segundo lugar, los efectos antitróficos, que también se contraponen a los de la Angiotensina II, pueden inhibir el remodelado estructural de los vasos, que ocurre en respuesta a la hipertensión y al daño vascular.

No se han puntualizado, en consenso, las concentraciones normales de PNB. Es necesario indicar que las concentraciones plasmáticas de PNB se modifican de acuerdo a la edad, al sexo, diversas enfermedades (ICC e insuficiencia renal) y por el uso de medicamentos (diuréticos y β -bloqueadores). (18)

Al momento actual, se dispone de dos métodos para la determinación de las concentraciones plasmáticas de PNB. El primero es una prueba de inmunofluorescencia para el PNB, que proporciona resultados al cabo de 15 minutos. Este método es particularmente útil en situaciones tales donde no se cuenta con acceso adecuado a sistemas auxiliares diagnóstico de laboratorio clínico o, por el contrario, cuando se requiere un resultado inmediato. El otro método es una prueba de electroquimioluminiscencia para cuantificar NT-proPNB, con un tiempo aproximado de procesamiento de 20 minutos.

Los parámetros referenciales para PNB y NT-proPNB no son constantes. Sufren variaciones en función del método empleado y de las características del grupo para control. Las concentraciones plasmáticas de PNB aumentan conforme hay mayor edad y es levemente mayor en las mujeres. Se han planteado como concentraciones a considerarse normales para el PNB entre 0.5 a 30 pg/ml. En cambio, aquellas para el NT-proPNB el oscilan entre 68 a 112 pg/ml. (20-23)

La cifra de PNB de corte sugerente de ICC es 100 pg/ml en personas mayores de 55 años. En cambio, respecto de las cifras para NT-proPNB existen diferentes percepciones. En

Europa el consenso es que las cifras de corte difieren en hombres (100pg/ml) y en mujeres (150pg/ml), mientras que en los Estados Unidos de América (EUA) se acepta que esta cifra de corte recomendado es igual para hombres y para mujeres (125 pg/ml).

Se ha demostrado que la determinación de las concentraciones plasmáticas de PNB tienen utilidad en el diagnóstico de ICC y de su estratificación, tanto en el paciente ambulatorio como en aquel que sufre una descompensación aguda.

Se trata, indudablemente, de dos circunstancias muy diferentes. Aquellos pacientes con una descompensación aguda acusan mayor menoscabo funcional y una menor duración de su cuadro clínico. La Cardiopatía Isquémica es la causa etiológica más frecuente. Ahora bien, los pacientes ambulatorios cursan con cuadros clínicos que comprenden síntomas más leves y de presentación insidiosa. En el 50% de ellos se concluye el diagnóstico de ICC luego de ser examinados y valorados por un Médico Cardiólogo.

De acuerdo a los resultados de un estudio, en 33% de los pacientes de reciente diagnóstico de ICC, enviados por el médico de Atención Primaria para una evaluación especializada, se concluyó este diagnóstico tras completar el estudio. Asumiendo una cifra de corte de 76,4 pg/ml se obtuvo un valor predictivo negativo muy alto (98%) con un aceptable valor predictivo positivo del 70%, una sensibilidad del 97% y especificidad del 84%. (24 -36)

En otro estudio clínico, se descubrió que 25% de 304 pacientes con disnea o edema se enmarcaban dentro de los criterios para ICC de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC). Al conjuntarse con métodos auxiliares diagnósticos (electrocardiograma –EKG-, radiografía de tórax, ecocardiograma) la exactitud del diagnóstico mejoraba 7%, pero si se complementaba con la determinación del NT-proPNB esta exactitud mejoraba sustancialmente (21%). (27, 28, 30)

La determinación de la concentración plasmática de PNB también tienen utilidad y validez al re-evaluar un diagnóstico de ICC previo.

Puede concluirse, entonces, que en aquellos pacientes ambulatorios –atendidos en consulta externa- en quienes se sospeche ICC la determinación del PNB es más útil para descartar

esta situación. Si la cifra, de PNB, es menor que el punto de corte, la probabilidad de ICC es remota. Si la cifra de PNB es mayor que el punto de corte, hay una mayor probabilidad de ICC. Estos pacientes deberán ser sujetos de una investigación clínica exhaustiva con métodos auxiliares diagnósticos.

Vale afirmar, pues, que una cifra de corte de 100 pg/ml cumple con una exactitud diagnóstica acertada para descartar ICC. (31-34)

Es tácito que la utilidad, en un servicio de urgencias, de un método auxiliar diagnóstico de laboratorio clínico estriba en acusar un gran un alto valor predictivo negativo. Los resultados de varios estudios revelaron que la determinación de PNB, en pacientes atendidos por disnea en los servicios de urgencias, proveía de mayor certeza diagnóstica que otros parámetros.

Específicamente, uno de estos estudios demostró que determinación pronta de PNB permite distinguir causas cardíacas y pulmonares de disnea, tales como el cor pulmonale, cáncer de pulmón y embolismo pulmonar (las cuales cursan con títulos elevados de PNB, sin alcanzar los niveles de PBN en pacientes con ICC). Incluso, un estudio multicéntrico conducido en pacientes con dificultad respiratoria aguda (disnea) concluyó que a partir de una cifra de corte de 100 pg/ml la determinación de PBN pudo distinguir entre causas cardíacas y no cardíacas con un gran valor predicativo negativo y alta especificad. Al agregar el PNB a parámetros clínicos se incrementa 10% la certeza y exactitud del diagnóstico. Es necesario resaltar que, entre estos pacientes estudiados, 33% no se había podido concluir el diagnóstico de ICC. La determinación de PNB permitió diagnosticar adecuadamente a 74% de ellos, con margen de en el 7% de los pacientes. Los resultados de este estudio indican que la determinación de PNB es útil para el diagnóstico, en los servicios de urgencias, de ICC. Las guías europeas actuales incluyen esta prueba como parte de los protocolos de rutina.

Sin embargo, es importante recordar que esta no es una prueba diagnóstica exclusiva. Tiene que ser indicada e interpretada en un amplio contexto clínico, particularmente teniendo en cuenta la edad y el sexo. Existen varios factores que pueden modificar las concentraciones de PNB (Cardiopatía isquémica, infarto e insuficiencia renal, que llevan a una elevación de

los niveles circulantes de PNB; la administración de β bloqueadores ejerce efectos variables en los niveles circulantes del BNP; los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y diuréticos reducen sus concentraciones) .

La correlación encontrada entre PNB y la edad es importante. Al punto, que algunos investigadores han recomendado que se conduzcan nuevos estudios que incluyan un mayor número de pacientes para determinar si existe un umbral óptimo para el diagnóstico de ICC de acuerdo a la edad. (33)

Un grupo de pacientes hospitalizados por ICC descompensada acusan un deterioro funcional que condiciona un estado crítico. Requieren, por esto, ser ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI).

No se disponen de muchos estudios que evalúen clínicamente la determinación de los niveles de PNB en este grupo de pacientes. En uno de estos estudios, sin embargo, se observó que en los pacientes con disfunción cardíaca tenían concentraciones mayores al compararlos con el grupo no cardíaco (516 pg/ml frente a 67 pg/ml). En este estudio partieron de una cifra de corte de 144 pg/ml, hallándose un 92% de sensibilidad, un 86% de especificidad y un 96% de valor predictivo negativo. Por lo que se concluyó que el PNB era predictor de disfunción cardíaca. Empero, 28.9%, de los pacientes que tenían patología cardíaca, presentaban concentraciones muy superiores a aquellos ingresados por otro motivo. En el grupo sin patología cardíaca las mujeres presentaban mayores niveles. En la población total de pacientes el PNB se correlacionaba significativamente con la edad y la concentración creatinina, aunque esta última correlación no alcanzaba significancia estadística al excluir a los pacientes cardiopatas. El análisis logístico confirmó que el BNP es el predictor más fuerte de patología cardíaca, en los pacientes críticos. Esta patología es el más importante determinante de las variaciones de PNB, aunque la edad y el sexo también influyen.

Luego de un infarto agudo de miocardio (IAM), las concentraciones plasmáticas de PNB se elevan en proporción al tamaño del infarto. Entre los pacientes post-IAM, las concentraciones de PNB están inversamente relacionadas a la fracción de eyección (FE). Un estudio, cuyo objetivo fue comparar las concentraciones de PNB versus la

ecocardiografía, la evaluación clínica y una escala de puntaje clínico en 75 pacientes que sobrevivieron las primeras 48 horas después de un IAM, reveló que esta prueba tiene una sensibilidad del 84% y una especificidad del 62% para detectar una fracción de eyección inferior al 40%. Estos resultados no se han corroborado en otros estudios. (34-37)

En un estudio británico aleatorizado, de pacientes escogidos en centros de atención primaria cuyas edades oscilaban entre 25-74 años, se observó que una concentración plasmática de PNB de 17,9 pg/ml tenía una sensibilidad del 76% y una especificidad del 87% respecto de la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (VI; corroborada por ecografía). Pero, el valor predictivo positivo fue sólo del 16%, aunque el valor predictivo negativo del punto de corte fue del 97,5% pues se trataba de una población donde la prevalencia de disfunción sistólica ventricular izquierda no es significativa. Al excluirse los pacientes menores de 55 años este valor aumentó a 32%. Otro estudio, en cambio, conducido en paciente de edades entre 70-84 años mostró que aquellos con disfunción sistólica del VI tenían una mayor concentración de PNB que aquellos sin evidencia de disfunción. Se obtuvo una sensibilidad de 92% y especificidad de 65% y valor predictivo negativo muy bajo (18%) a partir de una cifra de 64 pg/ml. Una de las conclusiones de este estudio fue que concentraciones menores a 64 pg/ml descartan una disfunción sistólica del VI.

Un estudio que incluyó 233 individuos con factores de riesgo para ICC, pero sin historia de la misma (estadio A de clasificación de ICC) el estadio A, reveló que 10,3% de ellos) tenían concentraciones de PNB mayores a 100 pg/ml. Al cabo de 12 meses el 88% habían sido sometidos a otras pruebas diagnósticas y el 67% tenían cambios en su medicación. La mayoría de los sujetos en riesgo tenían múltiples factores de riesgo y una presión sanguínea anormal. Los investigadores, que condujeron este ensayo, sugieren que la determinación del PNB permite identificar personas con alto riesgo para ICC.

Otros investigadores han propuesto la determinación de PNB para la detección oportuna de la disfunción del VI en diabéticos. Para ellos esta prueba podría llegar a ser una técnica de rutina, fundamentándose en la disponibilidad limitada y un costo elevado de la ecocardiografía.

La determinación del PNB no es apropiada para la rastreo de la disfunción del VI en grupos poblaciones grandes y asintomáticas. Su determinación puede tener algún valor en subgrupos de alto riesgo, tales como pacientes después de un infarto de miocardio, pacientes con diabetes o aquellos con historia crónica de hipertensión mal controlada. La ecocardiografía continúa siendo el principal método auxiliar diagnóstico para inferir y valorar la función del VI en esta población. (41 -45)

Se han desarrollado varios algoritmos que incluyen variables hemodinámicas o índices sintomáticos para proporcionar un pronóstico individual del paciente con ICC. Sin embargo, la mayoría de los marcadores se caracterizan por la discriminación no satisfactoria de pacientes con y sin elevado riesgo de mortalidad.

Se ha sugerido que PNB es un medio para identificar a aquellos pacientes con ICC con alto riesgo de muerte u hospitalización, de esta manera se puede optimizar la orientación terapéutica a seguir e incluso –aún más- seleccionar a los pacientes que puedan ser candidatos a un trasplante cardíaco.

Los resultados de un estudio, llevado a cabo en 78 pacientes atendidos en un servicio de ICC, revelaron que PNB acusaba una significativa correlación con el puntaje de supervivencia. Además los cambios en las concentraciones de BNP se relacionaron con el deterioro en la calidad de vida. Traduciéndose como un predictor del deterioro de la clase funcional. Estas conclusiones se corroboraron con los resultados de otro estudio realizado entre paciente atendidos en un servicio de urgencia debido a disnea y evaluandolos 6 meses después. Las concentraciones más elevadas de PNB se asociaron con peor pronóstico. El riesgo relativo de muerte por ICC a los 6 meses en pacientes con PNB mayores a 230 pg/ml fue de 24.

La concentración plasmática de PNB es más elevada en pacientes con síntomas más severos y en aquellos con mayor daño. La elevación del PNB es capaz de diferenciar entre una disfunción ventricular moderada o severa.

PNB es un predictor independiente de muerte en pacientes con ICC, y es superior al PNA para predecir la mortalidad. Por cada 10 pg/ml que aumenta la concentración plasmática de

PNB, el riesgo de muerte aumenta en un 3%. PNB es también un predictor independiente de todas las causas de mortalidad en pacientes con disfunción del VI asintomática o escasamente sintomática, siendo superior a la norepinefrina y a los volúmenes del VI.

En pacientes con ICC aguda, PNB es un predictor independiente de mortalidad cardiovascular y es también un predictor de supervivencia en pacientes hospitalizados con ICC descompensada. Las concentraciones plasmáticas de PBN antes del alta hospitalaria permiten identificar a los pacientes con fallo cardíaco que están en bajo riesgo de readmisión dentro de los siguientes 30 días. Tanto PNB como el NT-PNB tenían valor predictivo de supervivencia libre de eventos al cabo de 12 meses. (45 -51)

Estas conclusiones son útiles y válidas para seleccionar pacientes para trasplante cardíaco. Se ha contemplado que los criterios convencionales de selección de pacientes para el trasplante probablemente no sean adecuados en la era de los β bloqueadores. Así, la cuantificación de VO_2 , no parece tener el mismo valor pronóstico en pacientes con que reciben β bloqueadores. Esto también aplica para el NT-proPNB, la fracción de eyección y la noradrenalina. Sin embargo, un estudio en 128 pacientes que recibían β bloqueadores y en espera de un trasplante demostró que el único predictor independiente de todas las causas de mortalidad fue el valor de NT-proPNB sobre una mediana de 1.498 pg/ml.

Además varios trabajos han señalado la dificultad para identificar un umbral absoluto para el consumo de Oxígeno (VO_2), especialmente en pacientes que acusen valores intermedios. Es por esto que se ha propuesto la necesidad de contar con otros parámetros simples y no invasores que al conjuntarse con VO_2 puedan mejorar la exactitud y certeza de la determinación pronóstica.

Se puede concluir, a partir del análisis multivariado presentado en un estudio, que PNB es el predictor independiente más relevante de muerte o trasplante urgente, seguido del Sodio sérico, Frecuencia Cardíaca (FC) en reposo, endotelina plasmática y pico de VO_2 . Los pacientes con niveles del BNP mayores a 260 pg/ml implican más de 30% de riesgo de muerte o trasplante urgente al cabo de 12 meses.

La estratificación del riesgo en ICC entraña cierta complejidad pues se trata de un síndrome con repercusiones sistémicas y cursa con la alteración de la regulación de los sistemas neurohormonales y la disfunción de otros sistemas (renal y el músculo esquelético).

Varios trabajos han sugerido que más del 50% de las muertes pueden ser debidas a una arritmia antes que a un deterioro de la función de bomba. PNB puede influenciar tanto en la disfunción mecánica como en la inestabilidad del ritmo, ambos mecanismos son los que con mayor frecuencia se asocian a mortalidad de la ICC. En un estudio en 452 pacientes con FE menor a 35%, vigilándolos durante tres años, se encontró que PNB es el único predictor independiente de muerte súbita, hallazgo que también ha confirmado en otro estudio.

El significado de estos hallazgos adquiere relevancia en el tema de la prevención de la muerte súbita con el uso de desfibriladores implantables. Para alcanzar el mayor beneficio de estos dispositivos (de gran costo), se necesita poder pronosticar cuales serán los pacientes con mayor riesgo de muerte súbita y por tanto, candidatos a la implantación de un desfibrilador.

En los centros especializados, la medida de la concentración plasmática del PNB puede proporcionar información útil adicional a la valoración clínica en situaciones donde se requiere una estratificación de riesgo, por ejemplo, en la selección de pacientes con ICC avanzada para trasplante o como guía en la indicación de dispositivos (desfibriladores implantables, terapéutica de resincronización).

Se necesitan otros estudios para confirmar si la determinación de PNB se puede emplear aisladamente o de manera conjunta con otros parámetros. Las concentraciones de PNB disminuyen rápidamente después de un tratamiento médico efectivo en pacientes con ICC. La magnitud de este efecto queda reflejada en la disminución de las concentraciones de PNB (desde 917 a 285 pg/ml), en pacientes con ICC, luego de 90 días recibiendo un tratamiento médico que ha incluido IECA, β bloqueadores y digoxina.

En la consulta externa, aquellos pacientes cuya clase funcional mejoraba entre las visitas mostraron una reducción estadísticamente significativa en las concentraciones plasmáticas

de PNB de aproximadamente un 50%. Otras variables tales como el NT-proPNA y PNA o la fracción de eyección no mostraron cambios estadísticamente significativos. Los datos de un estudio piloto han sugerido que el tratamiento vasodilatador puede ajustarse para reducir las concentraciones de PNB hacia el rango normal en pacientes con ligera a moderada insuficiencia. (43-45)

En pacientes hospitalizados, se ha descubierto que quienes no reingresaron al cabo de 30 días después del alta hospitalaria se caracterizaban porque durante su hospitalización las concentraciones de PNB habían descendido, mientras que aquellos que reingresaron o murieron al cabo de esos 30 días no cursaron con disminución en las concentraciones de PNB durante su hospitalización, a pesar de una mejoría desde el punto de vista clínico.

Además, en pacientes sometidos a monitorización hemodinámica que tenían cambios en la presión capilar se correlacionaban estrechamente con la disminución de las concentraciones de PNB y con la mejoría clínica.

Los datos obtenidos de estudios de fisiología renal muestran que hay una progresiva elevación en las concentraciones de péptidos natriuréticos conforme la función renal se deteriora. Este hecho tiene implicaciones en el ajuste de la terapia. Reducir las concentraciones plasmáticas de PNB elevando las dosis de diurético no tiene por qué ocurrir en el paciente que desarrolle deterioro de la función renal. (62)

El grupo de ICC de Australia-Nueva Zelanda analizó las neurohormonas plasmáticas para predecir los eventos adversos y la respuesta al tratamiento en 415 pacientes con disfunción del VI que fueron aleatorizados, asignados a recibir carvedilol o placebo. Descubrieron que PNB fue el mejor predictor pronóstico del éxito o fracaso del carvedilol, siendo este fármaco más eficaz en pacientes con mayores concentraciones de BNP previas al tratamiento.

En un estudio, que se ha realizado en 51 pacientes con ICC, se observó que la adición de espironolactona al tratamiento convencional reducía los niveles plasmáticos de PNB – cuantificados al cabo de 6 meses- y fueron comparados con los de un grupo de 21 pacientes a los que no se les agregó este medicamento. Así también se cuenta con los resultados de

otro estudio, que concluye que en los pacientes que reciben β bloqueadores al cabo de 12 meses se produjo una reducción significativa en PNB junto con una mejoría en los síntomas y en la función del VI.

Las concentraciones elevadas de PNB son una señal de alerta para descompensación. La monitorización regular de PNB puede también ayudar a estratificar el intervalo de seguimiento para un plan más racional de alta o revisión clínica.

En los pacientes con ICC se ha descubierto que cursan con a la acción de los péptidos natriuréticos. Esto resulta de 2 factores fisiopatológicos, la sobre actividad del SRAA, y la desensibilización tisular debido a internalización de RPN-A. Aproximadamente 40% a 50% de los pacientes que padecen ICC tienen función sistólica adecuada, de esto se dedujo que es la disfunción diastólica la posible responsable de su traducción clínica. Este postulado ha sido demostrado a través de los resultados observados en un estudio que concluyó la administración de PNB en personas sanas reduce el tiempo de relajación isovolumétrica y de esto, se ha planteado su utilidad en pacientes con disfunción diastólica.

En los recientes 9 años se han publicado estudios de investigación básica (en modelos animales) que han demostrado que administración intravenosa de PNB mejora la hemodinámica y la sintomatología cardiovascular merced a una notable disminución de la presión de la arteria pulmonar, presión capilar pulmonar, presión de la aurícula derecha, presión arterial media, incremento del índice cardíaco, volumen urinario y, además, de la eliminación renal de Sodio. (51,52)

En Agosto del 2001 la FDA ha aprobado el uso del PNB recombinante, obtenido mediante la inclusión de NPPB en *E. coli* DH5 α e induciendo su expresión, como parte del esquema terapéutico para ICC descompensada aguda. Ha recibido la denominación farmacológica de Nesiritide (comercializado con el nombre de Natrecor® Janssen). En varios estudios de investigación clínica Nesiritide ha probado, que en pacientes con ICC, ejerce una significativa acción vasorelajante, disminuye la presión arterial sistólica (PAS), la resistencia vascular sistémica (RVS), y la presión de llenado del ventrículo izquierdo –sin incrementar la frecuencia cardíaca-. Estos efectos, en conjunto, dan lugar a una menor demanda miocárdica de oxígeno. (51-56)

Nesiritide ha sido evaluado en 10 estudios clínicos que ha incluido, en total, 941 pacientes con ICC (NYHA clase II-III 61%, NYHA clase IV 36%, con una edad promedio de 60 años, 28% fueron mujeres). Hubo cinco estudios aleatorizados, multicéntricos, controlados con un placebo o con un medicamento (los agentes comparativos incluyeron nitroglicerina, dobutamina, milrinona, nitroprusiato o dopamina) en los cuales 772 pacientes con ICC descompensada recibieron una administración intravenosa (IV) continua de Nesiritide -en dosis oscilantes entre 0,01 a 0,03 mcg/kg/min. La mayoría de ellos recibieron Nesiritide durante las primeras 24 horas de hospitalización. En estudios controlados, se ha administrado Nesiritide solo o simultáneamente con otros medicamentos (diuréticos, digoxina, IECAS, anticoagulantes, nitratos orales, estatinas, agentes antiarrítmicos clase III, β bloqueadores, dobutamina, antagonistas de los canales de Calcio, antagonistas de los receptores de angiotensina II –ARAII- y dopamina).

Entre estos estudios cabe destacar cinco de ellos (VMAC, PROACTION, FUSION-I, FUSION-II y PRECEDENT).

VMAC fue un estudio aleatorizado, doble ciego de 489 pacientes que requirieron ser hospitalizados para el manejo de dificultad respiratoria (disnea en reposo) debido a ICC descompensada de forma aguda. El estudio comparó los efectos de Nesiritide, un placebo y nitroglicerina IV cuando se le agregó al tratamiento de base (diuréticos orales e IV, medicaciones cardíacas no IV, dobutamina y dopamina). Los pacientes con un síndrome coronario agudo, función sistólica preservada, arritmia, e insuficiencia renal no fueron excluidos. Fueron excluidos los pacientes con PAS menor a 90 mmHg, en choque cardiogénico o con depleción de volumen. Los principales parámetros del estudio fueron los cambios a partir de los valores basales en la presión capilar pulmonar de encaje (PPE), la presión de la aurícula derecha (PAD) y el cambio de los valores basales en la disnea del paciente, evaluados luego de tres horas. Los pacientes que recibieron Nesiritide refirieron una mayor mejoría en su disnea al cabo de tres horas y de seis horas que aquellos pacientes que recibieron placebo. Hubo una reducción en la PPE y en la PAD en los 15 minutos siguientes a la administración de Nesiritide, con la mayor parte del efecto observado al

Resultados de VMAC.

Tabla 3.

Modificado de Horton James B. Young, William T. Abraham, Lynne Warner Stevenson and Darlene P. Results of the VMAC Trial: Vasodilation in the Management of Acute Congestive Heart Failure. Circulation 2000;102;2794

Cambios Hemodinámicos Medios desde los Niveles Basales.

Efectos a las 3 horas	Placebo (n = 62)	Nitroglicerina (n = 60)	Natrecor (n = 124)
Presión de Enclavamiento capilar pulmonar (mm Hg)	-2,0	-3,8	-5,8 [#]
Presión atrial derecha (mm Hg)	0,0	-2,6	-3,1 [#]
Índice Cardíaco (L/min/m ²)	0,0	0,2	0,1
Presión arterial pulmonar media (mm Hg)	-1,1	-2,5	-5,4 [#]
Resistencia vascular sistémica [†] (dinas*seg*cm ⁻⁶)	-44	-105	-144
Presión arterial sistólica (mm Hg)	-2,5	-5,7 [#]	-5,6 [#]

[†] Basado en todos los sujetos tratados: placebo n = 142, nitroglicerina n = 143, Natrecor n = 204

[#] p < 0,05 comparado con el placebo

PCWP a través de 3 Horas

Cambio Medio (mm Hg)

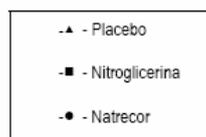
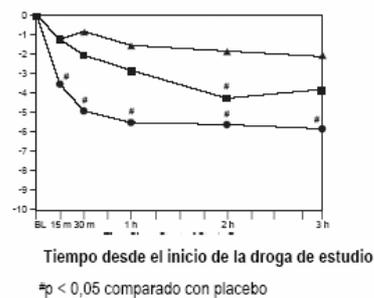


Figura 5. Efecto sobre PPE. [Modificado de Horton James B. Young, William T. Abraham, Lynne Warner Stevenson and Darlene P. Results of the VMAC Trial: Vasodilation in the Management of Acute Congestive Heart Failure. Circulation 2000;102;2794]

cabo de las primeras tres horas. Habiéndose logrado este efecto, en la mayoría de pacientes dentro de los primeros 60 minutos. (58)

PROACTION fue un estudio piloto que se llevó a cabo para evaluar la seguridad y eficacia de Nesiritide cuando se emplea como un coadyuvante al esquema terapéutico convencional en pacientes con ICC descompensada atendidos en servicios de Urgencias. Evaluaba, específicamente, el impacto de la dosis recomendada tanto en la presión arterial y en la incidencia de hipotensión en estos pacientes –partiendo del registro basal de PAS-. Incluyó 237 pacientes, quienes recibieron el esquema convencional junto con Nesiritide o un placebo. Al comparar los resultados de Nesiritide contra los del placebo, se observó que Nesiritide disminuía notablemente la PAS en quienes acusan una PAS elevada al momento de su valoración inicial. En los dos grupos la incidencia de hipotensión (sintomática y asintomática) fue similar. Estos resultados demostraron que la administración temprana de de Nesiritide en los servicios de urgencias es segura y eficaz en el tratamiento de ICC descompensada. (59)

En el estudio FUSION-I se analizó y evaluó el efecto de Nesiritide sobre la mortalidad en pacientes con ICC de alto riesgo. Se incluyeron 210 pacientes con ICC clase NYHA III o IV, que habían sido hospitalizados por ICC descompensada aguda al menos dos veces en los recientes 12 meses o al menos una vez en el mes precedente. Recibieron aleatoriamente Nesiritide o el esquema convencional. Nesiritide fue administrado IV, en bolo, seguido de administraciones IV de 4 a 6 horas semanalmente durante 12 semanas. Al estratificar el riesgo de los pacientes de acuerdo a las concentraciones de creatinina sérica, clase funcional NYHA, FE, comorbilidades (Diabetes Mellitas tipo 2 –DM2- y arritmias ventriculares) y uso frecuente de inotrópicos, los resultados demostraron el beneficio del Nesiritide en los pacientes de alto riesgo. FUSION-II fue un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Incluyó 920 pacientes con ICC descompensada. El estudio fue diseñado para la evaluar prospectivamente la eficacia del medicamento y de su seguridad. Entre los pacientes con ICC descompensada, el tratamiento seriado ambulatorio con Nesiritide durante 12 semanas no demostró asociación alguna con diferencias en el punto final compuesto de muerte u internaciones por causas renales o cardiovasculares comparado con placebo. (61)

Resultados de FUSION-I.

Tabla 4.

Resultados al cabo de 12 semanas.

Punto final	Tto. convencional (n=69)	Nesiritide (n=141)
Mortalidad total u hospitalización (%)	58	48
Mortalidad total (%)	10	6
Hospitalización por cualquier causa (%)	54	46

Tabla 5.

Resultados al cabo de 12 semanas incluyendo cuatro indicadores de riesgo.

Punto final	Tto. convencional (n=23)	Nesiritide (n=44)	p
Mortalidad total u hospitalización (%)	78	52	0.038
Mortalidad total (%)	17	5	0.079
Hospitalización por cualquier causa (%)	74	50	0.072

Modificado de Yancy CW, Saltzberg MT, Berkowitz RL, et al. Safety and feasibility of using serial infusions of nesiritide for heart failure in an outpatient setting (from the FUSION I trial). Am J Cardiol 2004; 94:595-601.

El estudio PRECEDENT evaluó el efecto sobre la FC y la incidencia de arritmias ventriculares (mediante monitoreo Holter), comparando dos dosis de Nesiritide respecto de Dobutamina. Incluyó 255 pacientes que padecían ICC clase III y/o IV NYHA, que recibieron aleatoriamente Dobutamina y Nesiritide en las dos dosificaciones (0.015 o 0.03 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$). Se vigilaba la mortalidad en los primeros 14 días y luego a 1 cabo de seis meses. Los resultados de este estudio revelaron que si bien la prescripción de ambos causaba mejoría sintomática y de la clase funcional, aquellos pacientes que recibieron Nesiritide no tuvieron aumento de FC o en la incidencia de arritmias ventriculares. La dosificación de 0.015 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$ se asociaba con una disminución en la incidencia de ectopias ventriculares. Sin embargo, estos pacientes tuvieron mayor incidencia de episodios nauseosos y bradicardia sinusal que aquellos que recibieron Dobutamina. Un hallazgo importante de este estudio fue la observación de aumento en las concentraciones plasmáticas de creatinina a valores mayores a 0,5 mg/dL respecto de las concentraciones basales. (60)

Si bien Nesiritide se encuentra actualmente aprobado para el tratamiento de la ICC descompensada aguda, no así pero no para el tratamiento de ICC crónica. Existen algunos reparos vinculados a la seguridad en lo relativo a incremento de mortalidad o de insuficiencia renal. En el 2006, se han publicado los resultados de un estudio –llevado a cabo en el Reino Unido- que han permitido concluir que la administración de Nesiritide en pacientes con ICC no constituye un factor de riesgo independiente para Insuficiencia Renal. Pero, puede conllevar este riesgo en circunstancias de disminución la perfusión renal y/o alteración de la autoregulación renal. (62)

Se ha conducido, por esto, el presente estudio preliminar y piloto para inferir el efecto de Nesiritide sobre parámetros Hemodinámicos en aquellos pacientes que han sido hospitalizados debido Cardiopatía isquémica y cursen con ICC como resultado de esta cardiopatía.

Objetivos.

OBJETIVOS PRINCIPALES._

1. Determinar si en los pacientes con ICC descompensada aguda debido a Cardiopatía Isquémica, de reciente instalación, se modifican los parámetros hemodinámicos en las magnitudes descritas en estudios precedentes.
2. Determinar si esta modificación acusa diferencias respecto del tipo de evento isquémico que ha ocurrido.
3. Determinar si a partir de los resultados observados se puede plantear una hipótesis válida para un estudio subsiguiente.

OBJETIVOS SECUNDARIOS._

- Establecer, en este grupo de pacientes, cuales son los parámetros hemodinámicos que se modifican efectivamente por efecto de la administración de Nesiritide.
- Establecer, en este grupo de pacientes, cual parámetro hemodinámico se modifica mas tempranamente..
- Establecer, en este grupo de pacientes, cual es la repercusión sobre la frecuencia cardíaca.

Justificación.

Nesiritide ha sido estudiado en un amplio rango de pacientes, incluyendo ancianos (42% eran mayores de 65 años de edad) mujeres (30%), grupos minoritarios (26% fueron afroamericanos) y pacientes con antecedentes personales patológicos de morbilidades significativas tales como hipertensión arterial sistémica (HAS;67%), IAM previos (50%) , DM2 (44%), trastornos del ritmo cardíaco (fibrilación auricular -34%-, taquicardia ventricular no sostenida -25%-, taquicardia ventricular/fibrilación -12%-), función sistólica preservada (9%), y síndromes agudos coronarios de presentación al menos 7 días antes de recibir Nesiritide (4%).

Es indiscutible la acción y modificación de parámetros hemodinámicas debido a los efectos farmacológicos de Nesiritide. En estos estudios, que se han comentado se han incluido efectivamente pacientes cuya falla cardíaca se ha debido a Cardiopatía Isquémica (que se ha desarrollado previamente). Es importante resaltar que no se incluyeron pacientes que tuvieron falla cardíaca aguda recuente a un evento isquémico cardíaco. Además, no se ha contemplado el análisis del efecto hemodinámico en este grupo de pacientes exclusivamente. Dada la fisiopatología particular de la Cardiopatía Isquémica es necesario analizar su traducción clínica y conducta terapéutica en su propio contexto.

Es necesario contar con evidencia tangible que permita inferir cual es el impacto en los parámetros hemodinámicos en aquellos pacientes que padecen una falla aguda cardíaca como resultado de una debido Cardiopatía Isquémica, de reciente y/o inmediata presentación. Es por esto que los resultados de este estudio clínico podrán servir como fundamento para una investigación clínica exhaustiva sobre estos particulares.

Pacientes y Métodos.

El presente estudio clínico ha sido planteado a manera observacional y de correlación; comprende una serie de casos. Es un estudio preliminar y piloto. Se han incluido pacientes que fueron hospitalizados a través del servicio de Urgencias del Hospital Médica Sur –entre Enero del 2007 y Julio del 2007-, debido a Cardiopatía Isquémica y desarrollaron, por esta causa etiológica, una falla de bomba aguda y que requirieron tratamiento especializado.

Los criterios de inclusión fueron:

1. Pacientes mayores de 40 años.
2. Pacientes que acusen factores de riesgo para Cardiopatía Isquémica..
3. Pacientes que no padecieran en los 90 días previos, al evento isquémico, insuficiencia renal.
4. Pacientes que no hubieran recibido Inotrópicos en las 48 horas antes de su hospitalización.

Los criterios de exclusión fueron:

1. Menores de 40 años y mayores de 75 años.
2. Pacientes sin factores de riesgo evidentes para Cardiopatía Isquémica.
3. Haber padecido previamente Cardiopatía Isquémica.
4. Insuficiencia renal, al momento de su ingreso.
5. Padecer concomitantemente ICC.
6. Disfunción diastólica documentada con antelación.
7. Neumopatías descompensadas.
8. Infecciones sobreagregadas.

Los pacientes seleccionados recibieron Nesiritide en diferentes dosis crecientes, a saber:

0.005 µg/Kg/minuto.

0.01 µg/Kg/minuto.

0.015 µg/Kg/minuto.

0.02 µg/Kg/minuto.

0.025 µg/Kg/minuto.

0.03 µg/Kg/minuto.

Estos pacientes fueron evaluados, antes del inicio de la administración de Nesiritide y durante la administración de las dosis indicadas, mediante varios métodos auxiliares diagnósticos de imágenes (ecocardiografía y angiografía coronaria), electrocardiográficos, intervencionistas (determinaciones de presiones pulmonares y de las resistencias vasculares) y de laboratorio clínico (determinaciones de las concentraciones plasmáticas de creatinina, Nitrógeno Sanguíneo de Urea -Blood Urea Nitrogen; BUN siglas en inglés-, Sodio, Potasio, hemoglobina, hematocrito y parámetros de gasometría arterial).

Debe puntualizarse que mediante procedimientos de Cardiología Intervencionista se determinaron específicamente la presión capilar pulmonar (PCP), presión de la arteria pulmonar sistólica (PAPS), presión de la arteria pulmonar diastólica (PAPD), presión de la arteria pulmonar media (PAPM), resistencia vascular periférica (RVP) y sistémica (RVS), índices de resistencia vascular periférica (IRVP) y sistémica (IRVS) y volumen latido.

En tanto que mediante una gasometría se determinaron la saturación porcentual de Oxígeno (SaO₂), saturación venosa de Oxígeno, VO₂, presión parcial de Oxígeno (PaO₂), presión parcial de Bióxido de Carbono (PaCO₂), entrega de oxígeno (DO₂), Concentración arterial de Oxígeno (CaO₂), concentración venosa de Oxígeno (CvO₂), tasa de extracción de Oxígeno (ETO₂%).

Los resultados obtenidos y observados fueron procesados y tabulados de acuerdo a las pruebas t de student, regresión lineal y los coeficientes de correlación. Este análisis estadístico se llevará a cabo mediante los programa *Epi info*® (Center for Diseases Control; CDC, siglas en inglés), *SPSS*® for Windows® (SPSS Inc.) y *NCSS*® (Lange Medical Publishers).

Resultados.

Se incluyeron 5 pacientes, en esta serie de casos. La edad promedio es 55.6 años, el rango de edades fluctúa entre 66 años y 41 años. Cuatro de estos pacientes eran mayores de 45 años. Uno de ellos era menor de 45 años. Se ha verificado que cumplían factores de riesgo para esta cardiopatía. En este grupo se ha observado que el 100%, de la muestra poblacional estudiada, padecían HAS (5 pacientes), 60% Dislipidemia (3 pacientes), 40% DM2 (2 pacientes) y 20% (1 paciente) tabaquismo. Sin embargo, sólo dos de ellos acusa únicamente un factor de riesgo (HAS). Así, dos de los restantes pacientes cumplían tres factores de riesgo (HAS, DM2 y Dislipidemia). Incluso en uno de estos se agregaba, además, tabaquismo. En uno se constató dos factores de riesgo (HAS y Dislipidemia).

Al momento de la valoración inicial, se descubrió que dos pacientes tenían trastornos del ritmo cardíaco (Bloqueo de la rama izquierda del haz de His –BRIHH- y bloqueo de la rama derecha del haz de His –BRDHH). No tuvo lugar arritmias ventriculares u algún otro trastorno del ritmo. Un paciente acusaba disfunción diastólica de grado IV, dos en grado II y dos en grado I. Solamente uno de ellos correspondía a clase III NYHA, los restantes correspondían la clase IV NYHA.

La mayoría (80% -4 pacientes-) tuvo IAM con elevación del segmento ST (ICST) y solamente uno tuvo IAM sin elevación del segmento ST (ISST). Tres de quienes padecieron ICST tenían más de un factor de riesgo. En tres de los pacientes con ICST el sitio de oclusión se localizó en la Arteria Descendente Anterior (ADA), así también en el paciente con ISST. En el donde el sitio de oclusión se localizó en la Arteria Circunfleja (ACX) el síndrome coronario agudo (SCA) diagnosticado fue ICST. Esta población comprende exclusivamente pacientes masculinos (Ver tabla 6 y figura 6).

Estos pacientes no recibieron el mismo esquema terapéutico. A cuatro se les administró Levosimendan. Tres recibieron diuréticos (Bumetanida). La Norepinefrina fue requerida en tres pacientes y así también, en el mismo número, la Dopamina. Dos pacientes recibieron Vasopresina. De la misma manera, en este número también se administró Dobutamina. El esquema, de dosis, de Neseritide difirió entre los pacientes. Dos pacientes recibieron el

mismo esquema, en cambio a los otros se les administró esquemas individuales. (Ver tabla 7 y 8).

Los resultados que se registraron mediante las pruebas de cardiología intervencionista, laboratorio clínico y gasometría arterial se detallan en el Apéndice.

Se asumió como dosis 0 a los resultados registrados antes de la administración del medicamento.

Se ha llevado un análisis estadístico de las observaciones. Al realizar una correlación lineal entre Neseritide (la dosificación como fue administrada) y los parámetros evaluados, se descubrió una asociación válida con ocho de ellos.

Así, se demostró, que entre el medicamento y GC existe una correlación positiva (0.283625) y la regresión lineal acusaba una pendiente que se alejaba del plano horizontal (0.1517; que descarta que la pendiente sea cero). En tanto que el análisis de Neseritide e IC reveló en la regresión lineal, una pendiente que no discurría paralelamente al eje horizontal, (0.5267 fue el resultado de la prueba de significancia) y el coeficiente de correlación obtenido fue (0.127354). El cálculo de estas funciones estadísticas tomando en cuenta el medicamento y sus dosificaciones contra FC ha revelado que en la correlación lineal se obtuvo una pendiente separada de la línea horizontal (la prueba de significancia fue 0.0381) y una correlación negativa (-0.4011).

Al tomar en cuenta las diferentes presiones se ha verificado que la correlación entre el medicamento y PAS es tangible a través del coeficiente de correlación que se ha calculado (0.187217) como además en la pendiente resultante de la regresión lineal (la prueba de significancia ha dado un valor de 0.5503; no coincide con la coordenada horizontal). De la misma manera estas funciones demostraron, que entre Neseritide y PAPS, una pendiente descendente (el calculo obtenido de la prueba de significancia fue 0.0108) y una correlación positiva (0.482487). Empero, al analizar el medicamento contra PCP, se ha constatado que

existe una correlación positiva (0.120231) y así también una pendiente descendente producto de una regresión lineal con un valor de significancia concreto (0.5503).

El estudio de esta interacción de factores tomando en cuenta la dosificación del medicamento y las resistencias vasculares reveló dos asociaciones válidas. Entre Nesiritide y RVS hubo una pendiente – distante del plano horizontal - a partir de una regresión lineal (el resultado de la prueba de significancia fue 0.3264). Verificándose una correlación positiva (0.196299). Al aplicarse este análisis a Nesiritide vs. RVP constata también una regresión lineal cuya pendiente no discurre paralela a la coordenada horizontal y una correlación negativa (-0.483; ver figuras 7 a 13).

Al aplicar la prueba t de Student se han obtenido dos conjuntos válidos de resultados. La prueba de suposiciones respecto de las diferencias de sección ha permitido rechazar normalidad en dos circunstancias (Nesiritide vs. GC y Nesiritide vs. RVP; ver tabla 9).

Se ha realizado un análisis similar al conjunto de paciente que ha padecido ICST. Los resultados obtenidos no difieren en mayor medida de los observados en la muestra total.

El análisis de Nesiritide e IC reveló en la regresión lineal, una pendiente que no discurría paralelamente al eje horizontal, (0.0463 fue el resultado de la prueba de significancia) y el coeficiente de correlación obtenido fue (0.450319). El cálculo de estas funciones estadísticas tomando en cuenta el medicamento y sus dosificaciones contra IC ha revelado que en la correlación lineal se obtuvo una pendiente separada de la línea horizontal (la prueba de significancia fue 0.3518) y una correlación positiva (0.219804).

Considerando, en cambio, las diferentes presiones se ha verificado que entre Nesiritide y PAS, una pendiente descendente (el calculo obtenido de la prueba de significancia fue 0.7279) y una correlación positiva (0.083007). De la misma manera estas funciones demostraron, que la correlación entre el medicamento y PAPS es tangible a través del coeficiente de correlación que se ha calculado (0.0089) como además en la pendiente resultante de la regresión lineal (la prueba de significancia ha dado un valor de 0.568662;

no coincide con la coordenada horizontal). Al analizar el medicamento contra PCP, se ha constatado que existe una correlación positiva (0.214895) y así también una pendiente descendente producto de una regresión lineal con un valor de significancia concreto (0.3629).

Entre Nesiritide y RVP hubo una pendiente – distante del plano horizontal - a partir de una regresión lineal (el resultado de la prueba de significancia fue 0.1991). Verificándose una correlación negativa (-0.4011). Al aplicarse este análisis a Nesiritide vs. RVS constata también una regresión lineal cuya pendiente no discurre paralela a la coordenada horizontal (el nivel de significancia ha sido 0.299752) y una correlación positiva (is 0.381; ver figuras 15 a 21; ver figuras 7 a 19)

Sin embargo, sólo pudo descartar -la Prueba t de Student- la circunstancia de normalidad entre Nesiritide y RVP (ver tabla 10).

Tabla 6._ Características de la población.

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5
Edad	66	57	47	66	42
HAS	*	*	*	*	*
DM2		*			*
DL		*		*	*
TQ					*
ICST	*	*		*	*
ISST			*		
ADA	*		*	*	*
ACX		*			

DM2	Diabetes Mellitus	TQ	Tabaquismo
HAS	Hipertensión arterial	ICST	IAM con ↑de ST
DL	Dislipidemia	ISST	IAM sin ↑de ST
ADA	Arteria descendente anterior	ACX	Arteria Circunfleja

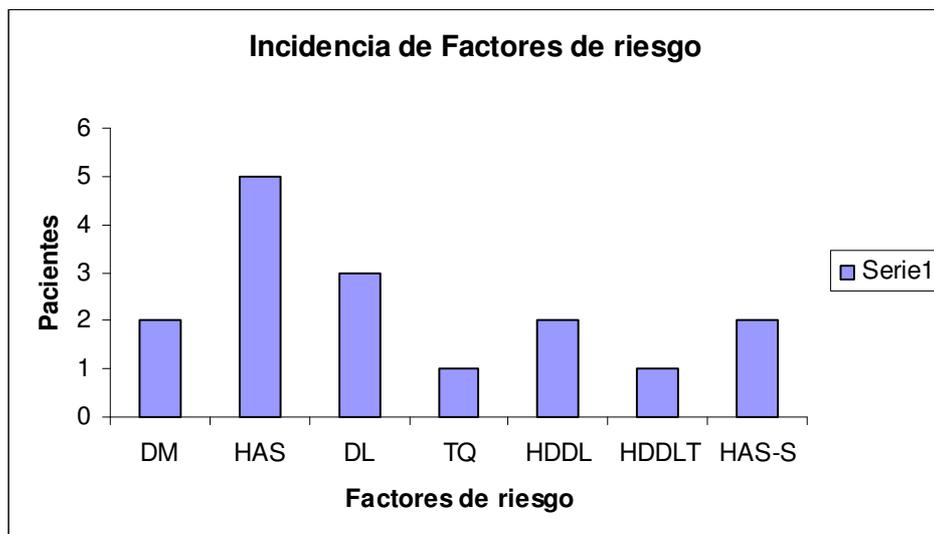


Figura 6._ Incidencia de factores de riesgo.

DM	Diabetes Mellitus	TQ	Tabaquismo
HAS	Hipertensión arterial	HDDL	HAS, DM, DL
DL	Dislipidemia	HDDLT	HAS, DM, DL, TQ
		HAS-S	Sólo HAS

Tabla 7. _ Medicamentos empleados

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5
Norepinefrina	*	*		*	
Epinefrina	*				
Milrinona	*				
Levosimendan	*	*		*	*
Vasopresina	*	*		*	
Dopamina				*	
Dobutamina			*		*
Bumetanida	*	*	*	*	
Nitroglicerina					*

Tabla 8._ Dosis administradas de Nesiritide.

Nesiritide	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5
0.005	*	*	*	*	*
0.01	*	*	*	*	*
0.015	*		*		
0.02	*	*	*	*	*
0.025	*	*			
0.03		*		*	*

Nesiritide se ha administrado en dosis a $\mu\text{g}/\text{Kg}./\text{min}$.

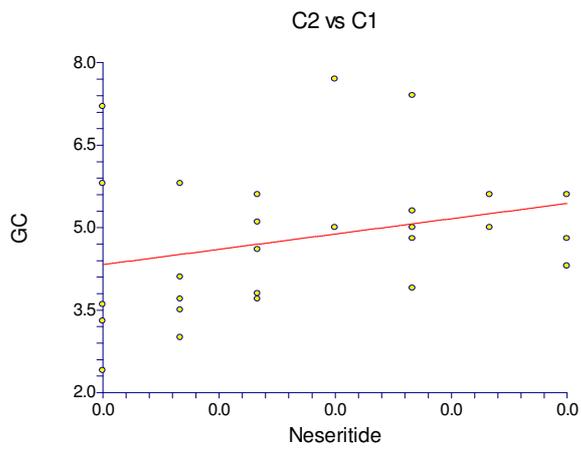


Figura 7. Regresión lineal, Nesiritide vs. GC

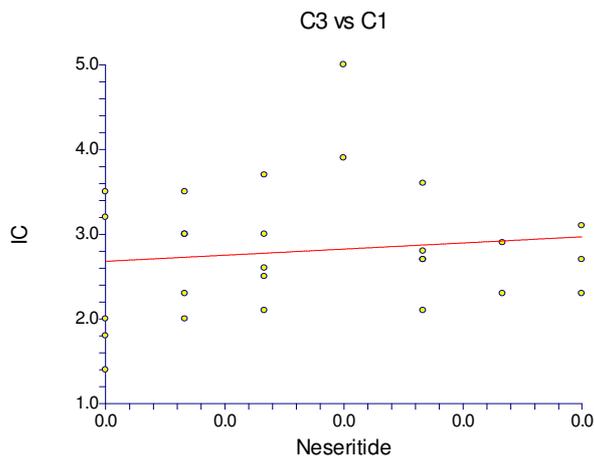


Figura 8. Regresión lineal, Nesiritide vs. IC

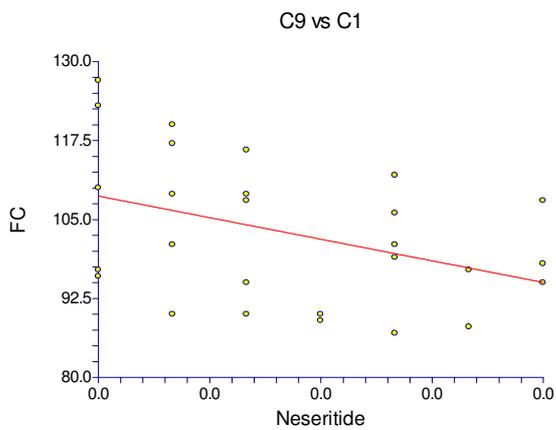


Figura 9. Regresión lineal, Nesiritide vs. FC.

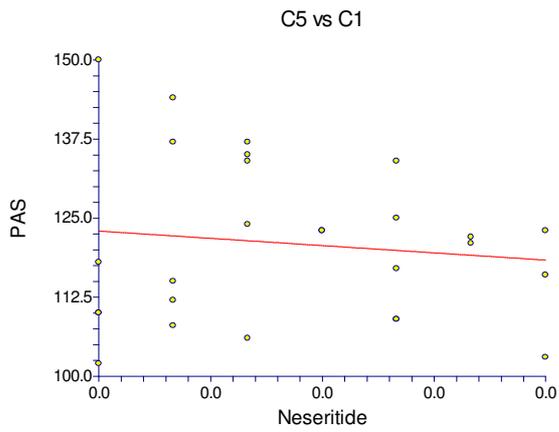


Figura 10._ Regresión lineal, Nesiritide vs. PAS

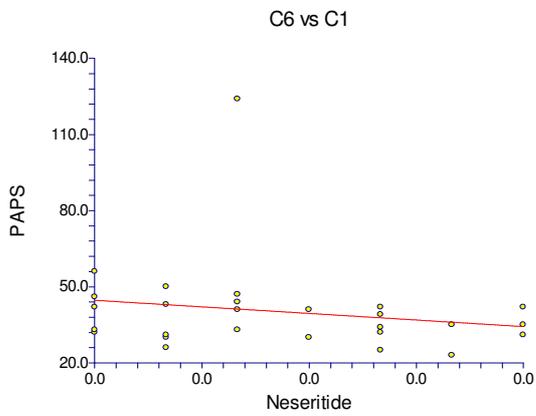


Figura 11._ Regresión lineal, Nesiritide vs. PAPS.

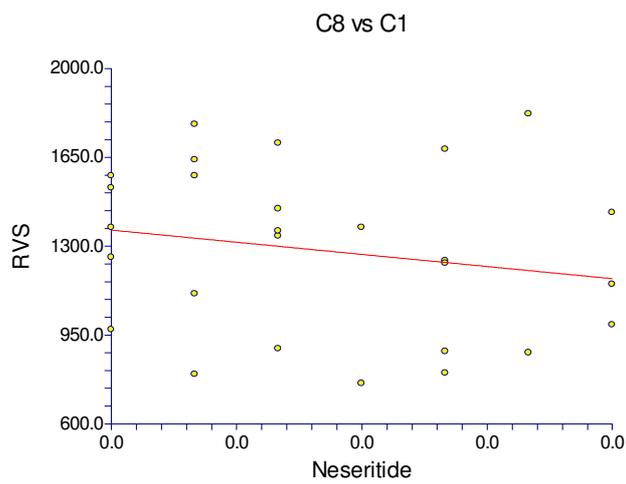


Figura 12._ Regresión lineal, Nesiritide vs. RVS.

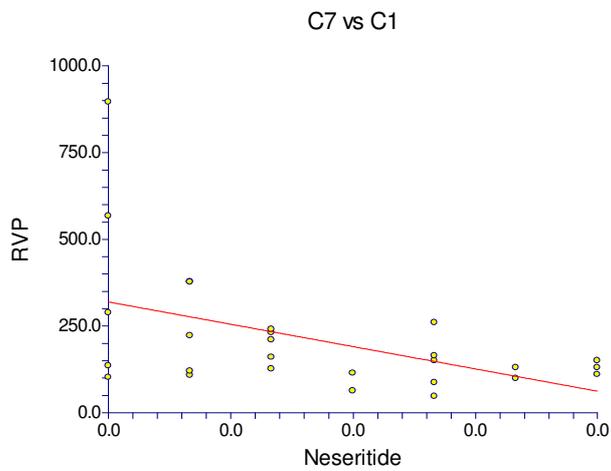


Figura 13. Regresión lineal, Nesiritide vs. RVP.

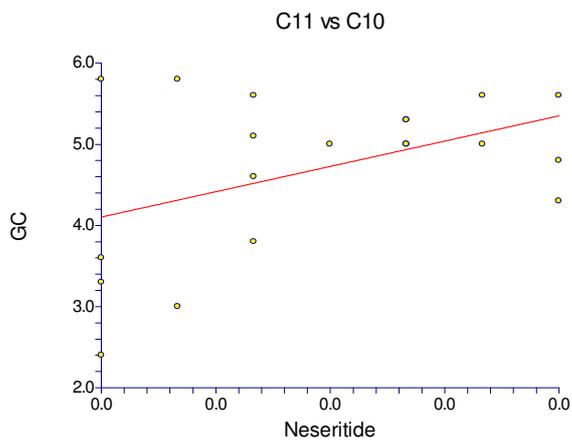


Figura 14. Regresión lineal, Nesiritide vs. GC, pacientes con ICST.

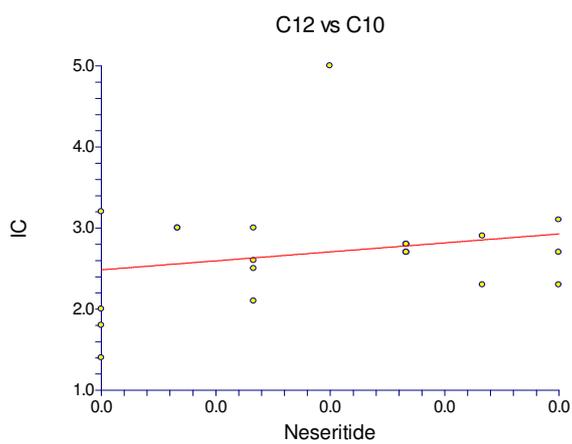


Figura 15. Regresión lineal, Nesiritide vs. IC, pacientes con ICST.

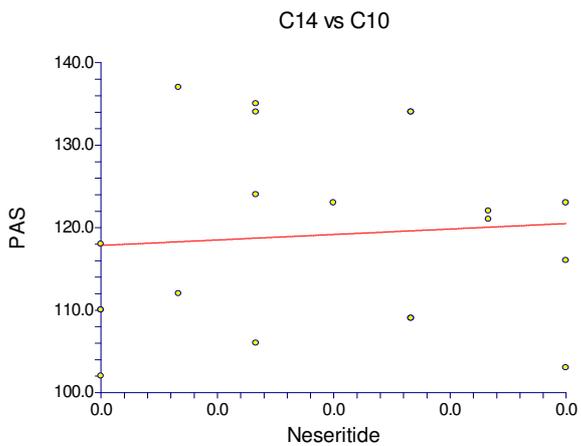


Figura 16._ Regresión lineal, Nesiritide vs. PAS, pacientes con ICST

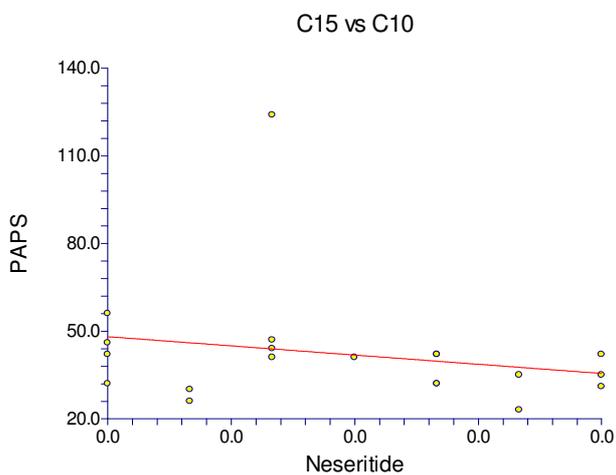


Figura 17._ Regresión lineal, Nesiritide vs. PAPS., en pacientes con ICST.

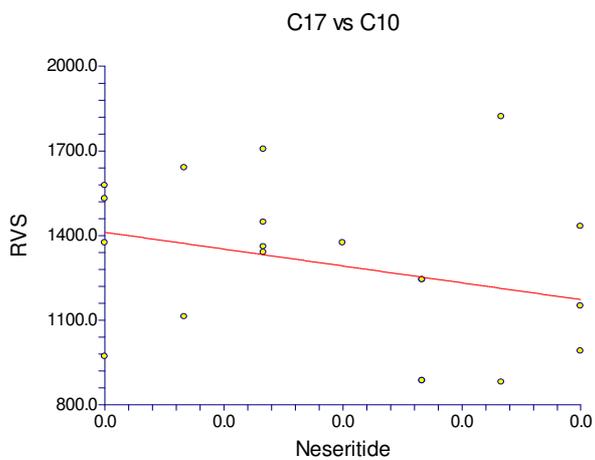


Figura 18._ Regresión lineal, Nesiritide vs. RVS, pacientes con ICST

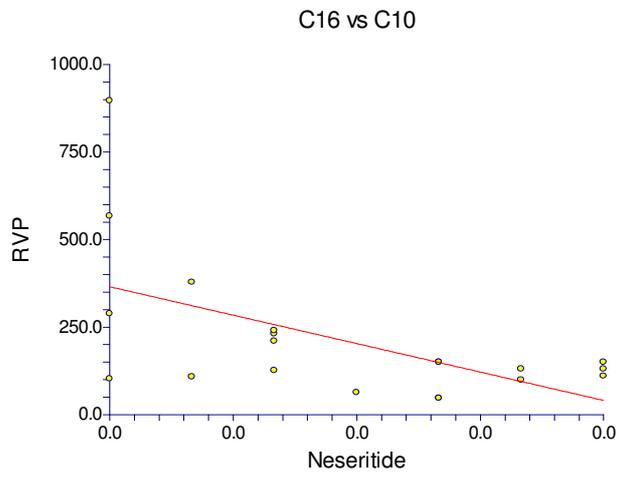


Figura 19. Regresión lineal, Nesiritide vs. RVP, pacientes con ICST.

TABLA 9._ Prueba t de Student en la Población Total

Nesiritide vs. GC.

Pruebas de Suposición respecto de las diferencias de sección._

Suposición	Valores	Probabilidad	Decisión(5%)
Normalidad de asimetría	-5.3421	0.000000	Se descarta normalidad
Normalidad de Curtosis	4.6471	0.000003	Se descarta normalidad
Normalidad Antológica	50.1341	0.000000	Se descarta normalidad

Nesiritide vs. RVP.

Pruebas de Suposición respecto de las diferencias de sección._

Suposición	Valores	Probabilidad	Decisión(5%)
Normalidad de asimetría	-4.3906	0.000011	Se descarta norma
Normalidad de Curtosis	3.6839	0.000230	Se descarta norma
Normalidad Antológica	32.8480	0.000000	Se descarta norma

TABLA 10._ Con pacientes ICST

Nesiritide vs. RVP.

Pruebas de Suposición respecto de las diferencias de sección._

Suposición	Valores	Probabilidad	Decisión(5%)
Normalidad de asimetría	-3.8556	0.000115	Se descarta normalidad
Normalidad de Curtosis	3.2151	0.001304	Se descarta normalidad
Normalidad Antológica	25.2027	0.000003	Se descarta normalidad

Análisis de los resultados.

Es evidente que Nesiritide ejerce efectos hemodinámicos, en este grupo de pacientes, comparables a aquellos que han sido reportados previamente en otros estudios. De esto, el estudio VMAC si bien incluyó pacientes con este padecimiento no desarrolló un análisis exclusivo de esta salvedad en particular. (58)

Desglosando en mayor detalle, la asociación entre Nesiritide (y su repercusión) sobre GC expresa que este medicamento incide efectivamente sobre este parámetro. Pero la magnitud de este efecto no alcanza valores de peso. La interacción sobre FC ha podido demostrarse de manera concreta. La pendiente resultante de la correlación lineal indica la que Nesiritide repercute sobre FC, que –además- su disminución se corrobora en el coeficiente de correlación (-0.4011) –que no corresponde a cifras muy significativas-. Los efectos sobre IC no han podido explicarse completamente. El resultado de la prueba de significancia en la regresión lineal –entre ambos- es muy cercano a la cifra de corte. El trazado de la pendiente se aproximaba al plano horizontal. Debe comentarse que cuando la pendiente, en una regresión lineal, es paralela al plano horizontal se descarta que un factor pueda incidir en el otro. Además, el coeficiente de correlación calculado es una cifra de escasa significancia y poca validez.

Es importante discutir los resultados obtenidos del análisis del medicamento vs. PAS y vs. PAPS. En las regresiones lineales las pendientes se aproximaban al plano horizontal (aunque los resultados de las pruebas de significancia se alejaban de la cifra de corte). Los coeficientes de correlación procesados dieron valores de insuficiente significancia. La pendiente de Nesiritide vs. PAS acusaba un trazado descendente pero, paradójicamente, la correlación obtenida es positiva. Esta circunstancia implica que a pesar que uno de los factores incide en el otro no lo hace en las magnitudes y proporciones esperadas y predichas. Así también, el efecto de Nesiritide sobre PCP guarda una correlación positiva y la pendiente de la regresión lineal es descendente –alejándose visiblemente del plano horizontal- pero el resultado de la prueba de significancia ha dado un valor que es próximo a aquel de la cifra de corte. La interpretación de esta situación es paralela aquella de PAS mas con la particularidad que de la regresión lineal se dedujo que el efecto sobre PCP resulta además –probablemente- de otros factores. Debe resaltarse que el coeficiente de

correlación ente Nesiritide vs. PAS y vs. PCP se calculó mediante tres programas informáticos (uno de estadística general, dos de estadísticas médicas) y el cálculo tradicional mediante las fórmulas ya existentes.

La modificación de RVS no es completamente tangible. La regresión lineal si bien expresa que el Nesiritide incide sobre esta resistencia vascular, al cotejarse con el coeficiente correlación (0.196299) se concluye que es una asociación débil. Se esperaba, a partir de los resultados reportados de VMAC, que este podría haber sido uno de los parámetros que sufrieran mayor modificación. El efecto ejercido sobre RVP es relevante. Se tradujo, en la regresión lineal, como una pendiente descendente (con una significancia levemente distante de la cifra de corte -0.0108-) y correlación negativa que no expresaba un peso de gran consideración.

Interesantemente los resultados de la Prueba t de Student demostraron hallazgos muy relevantes al analizar GC y RVP. Aplicada a los dos parámetros, alcanzan significancia estadística. Este es un hallazgo relevante, pues se trata de una muestra pequeña (cinco pacientes). El diseño del presente estudio no contemplaba un universo predeterminado por cálculo del tamaño de la muestra a estudiar. Se ha tratado de una serie de casos, cuyo diseño estadístico no está sujeto al cálculo del tamaño de la muestra.

Los resultados obtenidos, del análisis estadístico y de las observaciones anotadas, no difieren significativamente si se trata de la muestra total o del grupo que tuvieron ICST. Incluso se obtuvo un resultado similar al llevar a cabo una prueba t de Student entre el medicamento y RVP. Sin embargo, al analizar GC los resultados no fueron concluyentes para excluir normalidad. El paciente que padeció ISST cursó con modificaciones en proporciones comparables a las descritas en quienes padecieron ICST. Se puede afirmar, entonces, que no hay diferencias respecto en los efectos hemodinámicas respecto del evento isquémico que ha ocurrido

En este estudio se constató que la modificación más temprana tiene lugar con la dosis de $0.005\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$. y se verifica en RVP y en PCP. Con la dosis de $0.01\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$ se

descubrió que IC y FC se alteran. En cambio PAS y PAPS sufrieron cambios a partir de la administración 0.015µg/Kg/miniuto. Los parámetros que se modifican más tempranamente son RVP y PCP. Los que más tardíamente se modifican son PAS y PAPS, pues en ellos repercute los efectos ejercidos sobre los dos primeros. En esta interpretación es necesario recordar que los pacientes padecían HAS, ICC y acusaban algún grado de disfunción diastólica, al momento de la dosis inicial de Nesiritide. Esto permite desglosar los resultados consignados, pues Nesiritide ejerce una acción vasorelajante a nivel arteriolar y venular periférico. Además, de mejorar la falla de bomba por sus efectos sistémicos en conjunto.

Los efectos bradicardizantes concuerdan con los reportes del Estudio PRECEDENT. Incluso, este particular es corroborado por el hecho que no se desarrollaron arritmias ventriculares como tampoco otros trastornos del ritmo sobreagregados. (61)

Los coeficientes de correlación no han alcanzado, en todos los análisis, valores que permitan concluir una asociación cierta. Esto se debe a que la población estudia corresponde a número pequeño. Circunstancia que también explica la discrepancia, en las regresiones lineales, entre el trazado de la pendiente y el resultado de la prueba de significancia estadística –en la mayoría de los cálculos de esta función-.

Guarda mucha relevancia que GC y RVP se hayan modificado más prontamente que los otros parámetros. Se esperaba que esta acción temprana se cumpliera en PCP. No puede afirmarse que los resultados obtenidos en este trabajo se traducen en una evidencia contundente. Estos hallazgos deben estudiarse y analizarse en el contexto de un estudio prospectivo y observacional. En consecuencia, cabe plantearse –a manera de hipótesis- que en los pacientes con ICC resultante de Cardiopatía Isquémica de reciente presentación los parámetros que se modifican (por efecto de Nesiritide) más tempranamente son GC y RVP.

Es indiscutible que la introducción de este medicamento, en el 2001, fue acogida con entusiasmo y expectativa. Muchos de los estudios se han enfocado sobre los efectos inmediatos –a corto plazo-. Ha sido objeto de estudio su repercusión sobre la función renal,

sobretudo en pacientes con un daño renal previo. Otros trabajos se han enfocado en la repercusión a corto plazo y la manera como ha incidido en la tasa de reingresos. Cabe afirmar que sus efectos hemodinámicas pueden cotejarse con sus efectos sobre la filtración glomerular, eliminación de Sodio y diuresis. El presente estudio se ha enfocado exclusivamente en sus acciones hemodinámicas. Los próximos trabajos de investigación clínica deberán enfocarse –además- tanto en el efecto sobre la mortalidad y morbilidad a mediano y a largo plazo, como también en los efectos particulares tomando en cuenta la causa específica de la falla cardíaca.

Apéndice.

Paciente 1	GC	IC	PCP	PAS	PAD	PAM	PAPS	PAPD	PAPM	RVS	
0mcg/k/ min		5.8	3.2	22	118	75	89	32	19	23	971
	FI02	P02	PC02	lactato	Hc03	pH	Sat V	Dif a-v	D02	V02	
		70	150	36.9	1.6	32.1	7.54	83.5	2.46	488	78
	Na	K	Creat	BUN		0 Hb	Hto	Trop	Albumina		
		148.2	3.11	1.13	48.3	116	11.5	35.4	2.1	2.44	
	Norepinefrina	Epinefrina	Milrinona	Levosimendan	Vasopresina	Dopamina	Dobutamina	Diuretico			
	40 mcg/min	5.0 mcg/ min	0.5 mcg/k/min	0.1mcg/k/min	6.0 U / hr	no	no	Bumetanida			
0.005 mcg/k/ min	GC	IC	PCP	PAS	PAD	PAM	PAPS	PAPD	PAPM	RVS	
		5.8	3	14	112	72	86	26	17	19	1112
	FI02	P02	PC02	lactato	Hc03	pH	Sat V	Dif a-v	D02	V02	
		70	131	36.6	1.5	32.7	7.56	78	2.97	449	89.1
	Na	K	Creat	BUN							
		148.5	3.08	1.13	48						
0.01 mcg/k/min	GC	IC	PCP	PAS	PAD	PAM	PAPS	PAPD	PAPM	RVS	
		5.1	2.6	12	135	85	103	47	31	38	1447
	FI02	P02	PC02	lactato	Hc03	pH	Sat V	Dif a-v	D02	V02	
		70	230	36	1.7	32.5	7.56	80	2.83	420	80.9
	Na	K	Creat	BUN		Diuresis					
		149	3.82	1.13	48	4.87ml/k/hr					
	Norepinefrina	Epinefrina	Milrinona	Levosimendan	Vasopresina	Dopamina	Dobutamina	Diuretico			
	90mcg/min	5 mc/min	0.5 mcg/k/min	0,1 mcg/k/min	8 U / hr	no	no	no			
0.015mcg/k/min	GC	IC	PCP	PAS	PAD	PAM	PAPS	PAPD	PAPM	RVS	
		5	2.5	6	123	80	96	41	27	24	1374
	FI02	P02	PC02	lactato	Hc03	pH	Sat V	Dif a-v	D02	V02	
		70	221	35.4	1.7	32.3	7.56	79.7	2.85	354	71.25

	Na	K	Creat	BUN	Diuresis						
		147	4.08	1.18	50.6	4.42 ml/k/hr.					
	Norepinefrina	Epinefrina	Milrinona	Levosimendan	Vasopresina	Dopamina	Dobutamina	Diuretico			
	50 mcg/ min	3.0 mcg/min	0.5 mcg/k/minuto	0.1 mcg/k/min	8U/ht	no	no	0.3 mg/hr			
0.02 mcg/k/min	GC	IC	PCP	PAS	PAD	PAM	PAPS	PAPD	PAPM	RVS	
		5.3	2.7	9	109	69	82	32	20	20	1243
	FI02	P02	PC02	lactato	Hc03	pH	Sat V	Dif a-v	D02	V02	
		70	204	36	1.4	32	7.55	75	3.49	381	94.23
	Na	K	Creat	BUN							
		150	4.04	1.18	50.6						

IRVS	RVP	IRVP	FC	VL	IVL	ITVI	ITVD	Sat	
	1900	102	200	110	58	30	28	6	99%
ETO2%	CaO2	CvO2	PEEP	Indice O2					
	17.7	15.25	12.79	14	214				
Diuresis									
3.7/kg/hr									
IRVS	RVP	IRVP	FC	VL	IVL	ITVI	ITVD	Sat	
	275	108	212	109	55	28	28	6	98
ETO2%	CaO2	CvO2	PEEP	Indice O2		Diuresis			
	17.97	14.97	12	14	187	5.0 ml/k/hr			
IRVS	RVP	IRVP	FC	VL	IVL	ITVI	ITVD	Sat	
	2831	126	246	109	47	24	24	9	100
ETO2%	CaO2	CvO2	PEEP	Indice O2					
	17.55	14.72	11.89	18	255				
IRVS	RVP	IRVP	FC	VL	IVL	ITVI	ITVD	Sat	
	2831	126	246	109	47	24	24	9	100
ETO2%	CaO2	CvO2	PEEP	Indice O2					
	17.55	14.72	11.89	18	255				
IRVS	RVP	IRVP	FC	VL	IVL	ITVI	ITVD	Sat	
	2688	63	123	89	54	27	26	6	100
ETO2%	CaO2	CvO2	PEEP	Indice O2					
	17.02	14.17	11.32	18	276				

	Norepinefrina	Epinefrina	Milrinona	Levosimendan	Vasopresina	Dopamina	Dobutamina	Diuretico			
	40 mcg/minuto	3 mcg/minuto	0.5 mcg/k/ minuto	0.1 mcg/k/minuto	8 U / hr	no	no	0.3 mg/hora			
0.025mcg/k/min	GC	IC	PCP	PAS	PAD	PAM	PAPS	PAPD	PAPM	RVS	
		5.6	2.9	11	121	71	87	23	17	20	931
	FI02	P02	PC02	lactato	Hc03	pH	Sat V	Dif a-v	D02	V02	
		70	175	35.6	1.6	37.8	7.56	74	3.79	434.9	
	Na	K	Creat	BUN							
		148	4	1.18	50.6						
	Norepinefrina	Epinefrina	Milrinona	Levosimendan	Vasopresina	dopa	Dobutamina	Diuretico			
		40	3	0.5	0.1	8 no	no		0.3		

IRVS	RVP	IRVP	FC	VL	IVL	ITVI	ITVD	Sat	
	2431	47	166	99	56	30	24	7	99
ETO2%	CaO2	CvO2	PEEP	Indice O2		Diuresis			
	17.63	14.14	10.65	16	292	4.46ml/k/hr			

Paciente 2											
0mcg/k/ min	GC	IC	PCP	PAS	PAD	PAM	PAPS	PAPD	PAPM	RVS	
		2.4	1.4	18	102	65	77	42	27	35	2033
	FI02	P02	PC02	lactato	Hc03	pH	Sat V	Dif a-v	D02	V02	
		100	62.7	37.9	1.7	21.5	7.37	55	5.3	193	74
	Na	K	Creat	BUN		0 Hb	Hto	Trop	Albumina		
		135	3.5	2.55	70	116	11.5	35.4	2.1	2.44	
	Norepinefrina	Epinefrina	Milrinona	Levosimendan	Vasopresina	Dopamina	Dobutamina	Diuretico			
	30 mcg/ min	no	no	0.1 mcg/k/ min	5 u / hr	no	no	no			
0.005 mcg/k/ min	GC	IC	PCP	PAS	PAD	PAM	PAPS	PAPD	PAPM	RVS	
		4.2	2.3	13	137	77	96	30	22	26	1640
	FI02	P02	PC02	lactato	Hc03	pH	Sat V	Dif a-v	D02	V02	
		100	80.2	40.1	1.9	20.2	7.31	50.3	6.48	318	149
	Na	K	Creat	BUN							
	135	3.5	2.55	75	75						
	Norepinefrina	Epinefrina	Milrinona	Levosimendan	Vasopresina	Dopamina	Dobutamina	Diuretico			
	35 mcg/kg	no	no		0.15 u / hr	no	no	no			
0.01 mcg/k/min	GC	IC	PCP	PAS	PAD	PAM	PAPS	PAPD	PAPM	RVS	
		5.6	3	15	43	28	34	124	73	92	1340
	FI02	P02	PC02	lactato	Hc03	pH	Sat V	Dif a-v	D02	V02	
		80	109	34.3	1.7	19.2	7.36	69	5.2	300	210
	Na	K	Creat	BUN		Diuresis					
	140	4	2.55	75		0.4ml/kl/hr					
	Norepinefrina	Epinefrina	Milrinona	Levosimendan	Vasopresina	Dopamina	Dobutamina	Diuretico (Bumetanida)			
	20mcg/min	no	no	0,1 mcg/k/min	5 U / hr	no	no	0.8mg/h			
0.02mcg/k/h	GC	IC	PCP	PAS	PAD	PAM	PAPS	PAPD	PAPM	RVS	
		5.4	2.8	15	134	78	95	42	27	32	885
	FI02	P02	PC02	lactato	Hc03	pH	Sat V	Dif a-v	D02	V02	
		70	133	34.8	1.4	20.1	7.34	70	4.11	404	115
	Norepinefrina	Epinefrina	Milrinona	Levosimendan	Vasopresina	Dopamina	Dobutamina	Diuretico			
	18 mcg/ min	no	no	0.1 mcg/k/min	5U/hr	no	no	0.8 mg/hr			
0.025 mcg/k/min	GC	IC	PCP	PAS	PAD	PAM	PAPS	PAPD	PAPM	RVS	

	5	2.3	14	122	68	86	35	20	25	880
FI02	P02	PC02	lactato	Hc03	pH	Sat V	Dif a-v	D02	V02	
	60	120	33	1.3	20	7.32	65	3.92	350	90
Na	K	Creat	BUN							
	135	4	3	80						
Norepinefrina	Epinefrina	Milrinona	Levosimendan	Vasopresina	Dopamina	Dobutamina	Diuretico			
18 mcg/ min	no	no	0.1 mcg/k/min	5U/hr	no	no	0.8 mg/hr			

IRVS	RVP	IRVP	FC	VL	IVL	ITVI	ITVD	Sat	
	3746	567	1044	97	25	14	10	4	94
ETO2%	CaO2	CvO2	PEEP	Indice O2		Diuresis			
	19.5	13.85	8.5	18	62.7	0.2ml/kl/hr			

Diuresis
0.44ml/k/h

IRVS	RVP	IRVP	FC	VL	IVL	ITVI	ITVD	Sat	
	2291	378	161	101	84	44	36	10	94
ETO2%	CaO2	CvO2	PEEP	Indice O2		Diuresis			
	20.28	14.43	10.31	18	150	0.4ml/kl/hr			

IRVS	RVP	IRVP	FC	VL	IVL	ITVI	ITVD	Sat	
	2365	210	280	90	54	27	27	7	96
ETO2%	CaO2	CvO2	PEEP	Indice O2					
	19.2	14	8.8	18	143				

IRVS	RVP	IRVP	FC	VL	IVL	ITVI	ITVD	Sat	
	1686	150	286	85	62	33	24	6	98
ETO2%	CaO2	CvO2	PEEP	Indice O2		Diuresis			
	18.54	14.43	10.31	18	150	0.5ml/kl/hr			

IRVS	RVP	IRVP	FC	VL	IVL	ITVI	ITVD	Sat	
	1500	130	200	88	65	32	22	5	98
ETO2%	CaO2	CvO2	PEEP	Indice O2		Diuresis			
	19.12	15.22	11.3	16	200		0.8		

Paciente 3	GC	IC	PCP	PAS	PAD	PAM	PAPS	PAPD	PAPM	RVS	
0 mcg/k/ min		7.2	3.5	12	150	88	108	33	15	21	1256
	FI02	P02	PC02	lactato	Hc03	pH	Sat V	Dif a-v	D02	V02	
		60%	177	32	1.1	22	7.44	69	6.55	590	229
	Na	K	Creat	BUN		0 Hb	Hto	Trop	Albumina		
		144	4.8	0.67	14		14.6 44..6		1.34	3.66	
	Norepinefrina	Epinefrina	Milrinona	Levosimendan	Vasopresina	Dopamina	Dobutamina	Bumetanida			
	no	no	no	no	no	no	5mcg/k/min	0.5 mg/8 hrs			
0.005 mcg/k/ min	GC	IC	PCP	PAS	PAD	PAM	PAPS	PAPD	PAPM	RVS	
		7.2	3.5	11	144	77	99	31	18	22	795
	FI02	P02	PC02	lactato	Hc03	pH	Sat V	Dif a-v	D02	V02	
		60%	185	29	1	21	7.43	71	4.18	494	134
	Na	K	Creat	BUN							
		140	4.5	0.88	15						
	Norepinefrina	Epinefrina	Milrinona	Levosimendan	Vasopresina	Dopamina	Dobutamina	Bumetanida			
	no	no	no	no	no	no	3mcg/k/min	0.5 mg/1 hrs			
0.01 mcg/k/min	GC	IC	PCP	PAS	PAD	PAM	PAPS	PAPD	PAPM	RVS	
		7.5	3.7	10	137	70	92	33	22	25	896
	FI02	P02	PC02	lactato	Hc03	pH	Sat V	Dif a-v	D02	V02	
		60%	183	30	1.1	23	7.43	69	4.97	621	184
	Norepinefrina	Epinefrina	Milrinona	Levosimendan	Vasopresina	Dopamina	Dobutamina	Bumetanida			
	no	no	no	no	no	no	3mcg/k/min	0.5 mg/12 hrs			
0.015mcg/k/min	GC	IC	PCP	PAS	PAD	PAM	PAPS	PAPD	PAPM	RVS	
<u>24hrs de infusión</u>		7.7	3.9	12	123	66	85	30	14	19	759
	FI02	P02	PC02	lactato	Hc03	pH	Sat V	Dif a-v	D02	V02	
		40%	165	29	1	22	7.39	73	4.63	668	180
	Na	K	Creat	BUN		Diuresis					
	Norepinefrina	Epinefrina	Milrinona	Levosimendan	Vasopresina	Dopamina	Dobutamina	Bumetanida			
	no	no	no	no	no	no	no	no			

IRVS	RVP	IRVP	FC	VL	IVL	ITVI	ITVD	Sat	
	2567	135	237	96	88	60	3.3	0.44	100%
ETO2%	CaO2	CvO2	PEEP	Indice O2					
	23.7	16.88	10.33	5	295				
Diuresis									
1.3/kg/hr									
IRVS	RVP	IRVP	FC	VL	IVL	ITVI	ITVD	Sat	
	2015	222	500	90	80	61	3.5	0.43	96%
ETO2%	CaO2	CvO2	PEEP	Indice O2		Diuresis			
	19.61	15.43	11.25	5	301	1.5 /kg/hr			
IRVS	RVP	IRVP	FC	VL	IVL	ITVI	ITVD	Sat	
	1816	160	324	95	78	59	4.9	1.3	98%
ETO2%	CaO2	CvO2	PEEP	Indice O2					
	21.77	16.8	11.83	5	308				
IRVS	RVP	IRVP	FC	VL	IVL	ITVI	ITVD	Sat	
	1497	114	225	90	85	60	4.7	1.06	100
ETO2%	CaO2	CvO2	PEEP	Indice O2					
	22	17.15	12.52	5	407				

0.02 mcg/k/min	GC	IC	PCP	PAS	PAD	PAM	PAPS	PAPD	PAPM	RVS	
		7.4	3.6	10	117	64	81	25	11	15	800
	FI02	P02	PC02	lactato	Hc03	pH	Sat V	Dif a-v	D02	V02	
		40%	156	30	0.8	24	7.42	68	4.76	675	185
	Na	K	Creat	BUN							
		145	4.2	1	18						

IRVS	RVP	IRVP	FC	VL	IVL	ITVI	ITVD	Sat	
	1622	87	177	87	83	41	4.1	0.7	98
ETO2%	CaO2	CvO2	PEEP	Indice O2		Diuresis			
	22	17.33	12.57	3	400	2ml/kg			

Paciente 4

	GC	IC	PCP	PAS	PAD	PAM	PAPS	PAPD	PAPM	RVS	
		3.3	1.8	24	110	55	73	56	33	61	1530
	FI02	P02	PC02	lactato	Hc03	pH	Sat V	Dif a-v	D02	V02	
		100	190	28	1.1	22	7.43	70	4.55	288	81
	Na	K	Creat	BUN							
		142	3.3	2	33						
	Simdax	vasopresina	norepinefrina	miccil	dopamina						
	0.1 gammas	6 U/hr	25mcg/min	0.3 mg/ hora	2.5 gamas						
Natrecor	GC	IC	PCP	PAS	PAD	PAM	PAPS	PAPD	PAPM	RVS	
0.005 gammas		3.7	2	19	115	67	83	50	29	36	1577
	FI02	P02	PC02	lactato	Hc03	pH	Sat V	Dif a-v	D02	V02	
		100	223	31	2	21	7.41	66	5	319	100
	Na	K	Creat	BUN							
		141	3.1	2.2	31						
	Simdax	vasopresina	norepinefrina	miccil	dopamina						
	0.2 gammas	4U/hr	15mcg/min	0.5mg/hr	2.5 gamas						
0.01 gammas	GC	IC	PCP	PAS	PAD	PAM	PAPS	PAPD	PAPM	RVS	
		3.8	2.1	18	124	76	92	44	21	29	1705.6
	FI02	P02	PC02	lactato	Hc03	pH	Sat V	Dif a-v	D02	V02	
		80	217	33	1.5	23	7.4	70	4.73	330	95
	Na	K	Creat	BUN							
		138	3	2	33						
	Simdax	vasopresina	norepinefrina	miccil							
	0.2 gammas		8mcg/min	1.0 mg/hr							
0.02	GC	IC	PCP	PAS	PAD	PAM	PAPS	PAPD	PAPM	RVS	
		3.9	2.1	15	125	73	90	34	18	23	1682

IRVS	RVP	IRVP	FC	VL	IVL	ITVI	ITVD	Sat	
	2755	896	1644	127	25	14	3.46	2.8	95

ETO2%	CaO2	CvO2	PEEP	Indice O2		Diuresis			
	20.53	16.03	11.48	16	190	0.44ml/k/h			

IRVS	RVP	IRVP	FC	VL	IVL	ITVI	ITVD	Sat	
	2840	377	640	120	30	16	2.39	1.38	97

ETO2%	CaO2	CvO2	PEEP	Indice O2		Diuresis			
	20.98	15.98	10.96	16	223	0.85ml/k/h			

IRVS	RVP	IRVP	FC	VL	IVL	ITVI	ITVD	Sat	
	3240	231	440	116	32.7	16.6	2.64	0.8	98

ETO2%	CaO2	CvO2	PEEP	Indice O2		Diuresis			
	21.27	16.54	11.81	16	271	1.0 ml/kg/hr			

IRVS	RVP	IRVP	FC	VL	IVL	ITVI	ITVD	Sat	
	3123	164	300	112	34	18.8	2.72	0.69	98

ETO2%	CaO2	CvO2	PEEP	Indice O2		Diuresis			
	19.9	15.23	10.56	14	260	1.8 ml/k/hr.			

	FI02	P02	PC02	lactato	Hc03	pH	Sat V	Dif a-v	D02	V02	
		60	156	28	1	21	7.37	68	4.67	319	98
		K	Creat	BUN							
	Na		3.2	1.8	27						
		141	norepinefrina	miccil							
	Simdax		5 mcg/min	0.3 mg/hr							
	0.2 gammas										
0.03	GC	IC	PCP	PAS	PAD	PAM	PAPS	PAPD	PAPM	RVS	
		4.3	2.3	14	123	66	85	31	16	21	1432
	FI02	P02	PC02	lactato	Hc03	pH	Sat V	Dif a-v	D02	V02	
		50	114	32	1.2	26	7.44	72	4.09	344.77	94
	Na	K	Creat	BUN							
		139	3.5	1.7	22						
	Simdax		miccil								
	0.3mcg/k/min		0.5 cada 6 hrs								

IRVS	RVP	IRVP	FC	VL	IVL	ITVI	ITVD	Sat	
	2800	130	243	108	39.8	22.1	2.81	0.69	99
ETO2%	CaO2	CvO2	PEEP	Indice O2		Diuresis			
	19.08	14.99	10.9	12	228	2.3ml/kg7hr			

Paciente 6 prenatrecor	GC	IC	PCP	PAS	PAD	PAM	PAPS	PAPD	PAPM	RVS	
		3.6	2	20	110	67	81	46	26	33	1577
	FI02	P02	PC02	lactato	Hc03	pH	Sat V	Dif a-v	D02	V02	
	100	183	38	2.6	22	7.41	66	6.06	379	121	
0.005gammas	Na	K	Creat	BUN							
		135	3.2	1.12	29						
	Simdax 0.1 gammas	dopamina 2.5 gammas	NTG 20 mcg/min								
	GC	IC	PCP	PAS	PAD	PAM	PAPS	PAPD	PAPM	RVS	
	4.1	2.3	16	108	65	101	43	22	29	1780	
	FI02	P02	PC02	lactato	Hc03	pH	Sat V	Dif a-v	D02	V02	
	80	213	35	2.2	23.4	7.43	69	5.13	381	112	
0.01gammas	Na	K	Creat	BUN							
		138	4.2	1.1	21						
	Simdax 0.2 gammas	dopamina 2.5 gammas	NTG 15mcg/min								
	GC	IC	PCP	PAS	PAD	PAM	PAPS	PAPD	PAPM	RVS	
	4.6	2.5	15	106	67	80	41	20	27	1360	
	FI02	P02	PC02	lactato	Hc03	pH	Sat V	Dif a-v	D02	V02	
	50	233	35	1.5	23	7.44	73	4.78	442	119.5	
0.02 gammas	Na	K	Creat	BUN							
		142	4.3	1	16						
	Simdax 0.3 gammas	dopamina 2.5 gammas									
	GC	IC	PCP	PAS	PAD	PAM	PAPS	PAPD	PAPM	RVS	
	4.8	2.7	12	109	70	83	39	18	25	1233	
	FI02	P02	PC02	lactato	Hc03	pH	Sat V	Dif a-v	D02	V02	
	50	177	33	1.1	23	7.45	75	4.22	472	118	
	Na	K	Creat	BUN							
	144	4.5	1.1	20							
	Simdax	dopamina									

IRVS	RVP	IRVP	FC	VL	IVL	ITVI	ITVD	Sat	
	2800	288	520	123	29.25	16.36	4.1	1.77	97

ETO2%	CaO2	CvO2	PEEP	Indice O2		Diuresis			
	25	18.97	12.91	10	183	1.5ml/k/hr			

IRVS	RVP	IRVP	FC	VL	IVL	ITVI	ITVD	Sat	
	3236	120	218	117	34.18	19.31	3.19	0.91	98

ETO2%	CaO2	CvO2	PEEP	Indice O2		Diuresis			
	22.46	17.33	12.2	10	266	2.3ml/k/hr			

IRVS	RVP	IRVP	FC	VL	IVL	ITVI	ITVD	Sat	
	2080	240	384	108	37	20.92	2.88	0.92	100

ETO2%	CaO2	CvO2	PEEP	Indice O2		Diuresis			
	22.47	17.69	12.91	8	366	3.5ml/k/hora			

IRVS	RVP	IRVP	FC	VL	IVL	ITVI	ITVD	Sat	
	2114	260	173	106	45.6	25.5	3.34	1	100

ETO2%	CaO2	CvO2	PEEP	Indice O2		Diuresis			
	21.1	16.88	12.66	8	354	4.2ml/k/hr			

0.03 gammas	GC	IC	PCP	PAS	PAD	PAM	PAPS	PAPD	PAPM	RVS	
		4.8	2.7	13	103	65	78	35	15	22	1150
	FI02	P02	PC02	lactato	Hc03	pH	Sat V	Dif a-v	D02	V02	
		45	135	29	0.89	23	7.41	73	4.56	455	123
	Na	K	Creat	BUN							
		145	4.3	1	19						
	dopamina	simdax									
	2.5 gammas	0.3 gammas									

IRVS	RVP	IRVP	FC	VL	IVL	ITVI	ITVD	Sat	
	2000	150	257	98	48.8	27.67	3.14	0.88	100
ETO2%	CaO2	CvO2	PEEP	Indice O2		Diuresis			
	21.44	16.88	12.32	6	300	5.2ml/k/hr			

Referencias Bibliográficas.

1. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide. R Cardarelli, TG Lumicao. B-type natriuretic peptide: a review of its diagnostic, prognostic, and therapeutic monitoring value in heart failure for primary care physicians. *Journal of the American Board of Family Practice* 2003; 16: 327-333.
2. JA de Lemos et al. B-type natriuretic peptide in cardiac disease. *Lancet* 2003; 362: 316-322.
3. Maisel A, Mehra MR. Understanding B-Type Natriuretic Peptide and Its Role in Diagnosing and Monitoring Congestive Heart Failure, *Clin Cornerstone* 2005, 7 Suppl 1: S7-17.
4. Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, et al. Congestive Heart Failure in the Community. A Study of All Incident Cases in Olmsted County, Minnesota, in 1991. *Circulation* 1998; 98: 2282-2289.
5. Wu AH. B-Type Natriuretic Peptide and Its Clinical Utility in Patients with Heart Failure, *MLO MedLab Obs.* 2001 Oct; 33(10): 10-4.
6. Chen H.H, and Burnett J.C. *Ar. Proceedings of the Ass of Am Physicians, Vol 111:5,406-16.*
7. Chen H.H, Lainchbury J.Q, Burnett J.C. Maximizing the Natriuretic Peptide System in Experimental Heart Failure. Subcutaneous Brain Natriuretic Peptide and Acute Vasopeptidase Inhibition. *Circulation* 2002; 105:999-1003.
8. Vasan R.S, Benjamin EA, and Levy D. Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: an epidemiologic perspective. *J Am Coll Cardiol.* 1995; 26: 1565-74
9. Clarkson P.B.M, Wheeldon KM, Macleod C., et al.: Brain natriuretic peptide; effect on left ventricular filling patterns in healthy subjects. *Clin.Sci.* 1995; 88: 159-64.
10. Wendy Gattis Stough, PharmD,a,* Christopher M. O'Connor, MD, and Mihai Gheorghiade, MD. *The American Journal of Cardiology (www.AJConline.org) Vol 96 (6A) September 19, 2005*
11. de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci*

- 1981;28:89–94.
12. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988;332:78–81.
 13. Potter LR, Abbey-Hosch S, Dickey DM. Natriuretic Peptides, their receptors, and Cyclic Guanosine Monophosphate-Dependent Signaling Functions. *Endocrine Reviews*. 27(1): 47-72. doi: 10.1210/er.2005-0014
 14. Arden, K.C. ; Viars, C.S. ; Weiss, S. Localization of the human B-type natriuretic peptide precursor (NPPB) gene to chromosome 1p36 *Genomics* ; VOL. 26 ; ISSUE: 2 ; PBD: 20 Mar 1995
 15. Nakao K, Ogawa Y, Suga SI, Imura H. Molecular biology and biochemistry of the natriuretic peptide system I: natriuretic peptides. *J Hypertension* 1992;10:907-12.
 16. Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, Kikuta K, Kugiyama K, Jougasaki M, 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;90:195-203.
 17. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998;339:321-8.
 18. 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;350:1349-53.
 19. Wright SP, Doughty RN, Pearl A, Gamble GD, Whalley GA, Walsh HJ, et al. Plasma amino-terminal pro-brain natriuretic peptide and accuracy of heart failure diagnosis in primary care: a randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1793-800.

20.
Hobbs FD, Davis RC, Roalfe AK, Hare R, Davies MK, Kenkre JE. Reliability of N-terminal pro-brain natriuretic peptide assay in diagnosis of heart failure: cohort study in representative and high risk community populations. *BMJ* 2002;324:1498-502.
21.
The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology, Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001;22:1527-60.
22.
Davis M, Espiner E, Richards G, Billings J, Town I, Neill A, et al. Plasma brain natriuretic peptide in assessment of acute dyspnea. *Lancet* 1994;343:440-4.
23.
Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Harrison A, Amirnovin R, Lenert L, et al. Utility of B-Type Natriuretic Peptide (BNP) in the diagnosis of CHF in an urgent care setting. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:379-85.
24.
Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Maisel A. Utility of a rapid B-natriuretic peptide (BNP) assay in differentiating CHF from lung disease in patients presenting with dyspnea. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:202-9.
25.
Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:161-7.
26.
McCullough PA, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Herrmann HC, Steg PG, et al. B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure: analysis from Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study. *Circulation* 2002;106:416-22.
27. Lainchbury JG, Campbell E, Frampton CM, Yandle TG, Nicholls MG, Richards AM. Brain Natriuretic peptide and N-Terminal Brain Natriuretic Peptide in the diagnosis of

- heart failure in patients with acute shortness of breath. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:728-35.
28. Luchner A, Burnett JC Jr, Jougasaki M, Hense HW, Heid IM, Muders F, et al. Augmentation of the cardiac natriuretic peptides by beta-receptor antagonism: evidence from a population-based study. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1839-44.
29. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC Jr. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol* 2002;40: 976-82
30. McLean AS, Huang SJ, Nalos M, Tang B, Stewart DE. The confounding effects of age, gender, serum creatinine, and electrolyte concentrations on plasma B-type natriuretic peptide concentrations in critically ill patients. *Crit Care Med* 2003;31: 2611-8.
31. McLean AS, Tang B, Nalos M, Huang SJ, Stewart DE. Increased B-type natriuretic peptide (BNP) level is a strong predictor for cardiac dysfunction in intensive care unit patients. *Anaesth Intensive Care* 2003;31:21-7
32. Uusimaa P, Ruskoaho H, Vuolteenaho O, Niemela M, Lumme J, Ikaheimo M, et al. Plasma vasoactive peptides after acute myocardial infarction in relation to left ventricular dysfunction. *Int J Cardiol* 1999;69:5-14.
33. Morita E, Yasue H, Yoshimura M, Ogawa H, Jougasaki M, Matsumura T, et al. Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1993;88:82-91.
34. Horio T, Shimada K, Kohno M, Yoshimura T, Kawarabayashi T, Yasunari K, et al. Serial changes in atrial and brain natriuretic peptides in patients with acute myocardial infarction treated with early coronary angioplasty. *Am Heart J* 1993;126: 293-9.

35. Choy AM, Darbar D, Lang CC, Pringle TH, McNeill GP, Kennedy NS, et al. Detection of left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction: comparison of clinical, echocardiographic, and neurohormonal methods. *Br Heart J* 1994;72:16-22
36. Smith H, Pickering RM, Struthers A, Simpson I, Mant D. Biochemical diagnosis of ventricular dysfunction in elderly patients in general practice: observational study. *BMJ* 2000;320: 906-8.
37. Hetmanski DJ, Sparrow NJ, Curtis S, Cowley AJ. Failure of plasma brain natriuretic peptide to identify left ventricular systolic dysfunction in the community. *Heart* 2000;84:440-1.
38. Kelly TL, Cremo R, Nielsen C, Shabetai R. Prediction of outcome in late-stage cardiomyopathy. *Am Heart J* 1990;119: 1111-21.
39. Koglin J, Pehlivanli S, Schwaiblmair M, Vogeser M, Cremer P, vonScheidt W. Role of brain natriuretic peptide in risk stratification of patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1934-41
40. Harrison A, Morrison LK, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Dao Q, et al. B-type natriuretic peptide (BNP) predicts future cardiac events in patients presenting to de emergency deparatment with dyspnea. *Ann of Emerg Med* 2002;39:131-8.
41. Valli N, Georges A, Corcuff JB, Barat JL, Bordenave L. Assessment of brain natriuretic peptide in patients with suspected heart failure: comparison with radionuclide ventriculography data. *Clin Chim Acta* 2001;306:19-26.
42. Kruger S, Graf J, Kunz D, Stickel T, Hanrath P, Janssens U. Brain natriuretic peptide levels predict functional capacity in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002;40: 718-22.

43. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Hisanaga T, Maeda Y, Fukai D, et al. Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure: prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1997;96:509-16.
44. Cheng V, Kazanagra R, García 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: 386-91.
45. Stanek B, Frey B, Hulsmann M, Berger R, Sturm B, Strametz-Juranek J, et al. Prognostic evaluation of neurohumoral plasma levels before and during beta-blocker therapy in advanced left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001;38: 436-42.
46. Zugck C, Haunstetter A, Kruger C, Kell R, Schellberg D, Kubler W, et al. Impact of beta-blocker treatment on the prognostic value of currently used risk predictors in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1615-22.
47. Gardner RS, Ozalp F, Murday AJ, Robb SD, McDonagh TA. N-Terminal brain natriuretic peptide: the new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;41 (Suppl A):141A.
48. Isnard R, Pousset F, Chafirovskaia O, Carayon A, Hulot JS, Thomas D, et al. Combination of B type natriuretic peptide and peak oxygen consumption improves risk stratification in outpatients with chronic heart failure. *Am Heart J* 2003;146:729-35.
49. Vrtovec B, Delgado R, Zewail A, Thomas CD, Richartz BM, Radovancevic B. Prolonged QTc interval and high B-type natriuretic peptide levels together predict
50. Hervás I, Almenar L, Pérez-Pastor JL, Chirivella M, Osa A, Martínez-Dolz L, et al. Radioimmunoassay of B-type natriuretic peptide (BNP) in heart transplantation:

- correlation between BNP determinations and biopsy grading of rejection. *Nucl Med Commun* 2003;24:925-31.
51. Colucci WS, Elkayam U, Horton DP, Abraham WT, Bourge RC, Johnson AD, et al. Intravenous nesiritide, a natriuretic peptide, in the treatment of decompensated congestive heart failure. Nesiritide Study Group. *N Engl J Med* 2000;343: 246-53.
 52. Burger AJ, Elkayam U, Neibaur MT, Haught H, Ghali J, Horton DP, et al. Comparison of the occurrence of ventricular arrhythmias in patients with acutely decompensated congestive heart failure receiving dobutamine versus nesiritide therapy. *Am J Cardiol* 2001;88:35-9.
 53. Mills RM, LeJemtel TH, Horton DP, Liang C, Lang R, Silver MA, et al. Sustained hemodynamic effects of an infusion of nesiritide (human b-type natriuretic peptide) in heart failure: A randomized, double-blind, placebo controlled clinical trial. The Natrecor Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:155-62.
 54. Silver MA, Horton DP, Ghali JK, Elkayam U. Effect of nesiritide versus dobutamine on short-term outcomes in the treatment of patients with acutely decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:798-803.
 55. Zineh I, Schofield RS, Johnson JA. The evolving role of nesiritide in advanced or decompensated heart failure. *Pharmacotherapy* 2003;23:1266-80.
 56. Fonarow GC. B-type natriuretic peptide: Spectrum of application. Nesiritide (recombinant BNP) for heart failure. *Heart Fail Rev* 2003;8:321-5.
 57. Keating GM, Goa KL. Nesiritide: a review of its use in acute decompensated heart failure. *Drugs* 2003;63:47-70

58. Young JB, Abraham WT, Warner L. Intravenous Nesiritide vs. Nitroglycerin for treatment of Congestive Heart Failure. *JAMA* (2000). 287; 12: 1531-1542.
59. Nesiritide added to Standard care favourably reduces systolic blood pressure compared with standard care alone in patients with acute decompensated heart failure. *Am. J Em Med* (2002) 23, 327-331.
60. Burger AJ, Horton DP, Le Jemtel T. Effect of Nesiritide and Dobutamine on ventricular arrhythmias, in the treatment of the patient with acute decompensated heart failure. The PRECEDENT study. *Am Heart J* (2002) 144: 1102-8.
61. Yancy CW, Saltzberg MT, Berkowitz RL, et al. Safety and feasibility of using serial infusions of nesiritide for heart failure in an outpatient setting (from the FUSION I trial). *Am J Cardiol* 2004; 94:595-601.
62. Iglesias J, Hom D, Antoniotti M, Ayoub S, Levine J. Predictors of worsening renal function in adult patients with congestive heart failure receiving recombinant human B-type brain natriuretic peptide (nesiritide). *Nephrology Dialysis Transplantation* 2006 21(12):3458-3465; doi:10.1093/ndt/gfl428