

Recibido: 16 de febrero de 2006
Versión definitiva: 26 de abril de 2006
Aceptado: 27 de abril de 2006

Nesiritida, un novedoso tratamiento para la insuficiencia cardiaca

**Gustavo
Francisco-Méndez**

Jefe de la Clínica de
Insuficiencia Cardiaca,
Unidad Médica de Alta
Especialidad,
Hospital de
Especialidades 14,
Veracruz, Veracruz,
Instituto Mexicano del
Seguro Social

RESUMEN

Nesiritida es un análogo sintético del péptido natriurético tipo *B* utilizado en el tratamiento de la descompensación aguda por insuficiencia cardiaca. El péptido natriurético tipo *B* tiene propiedades natriuréticas, diuréticas y vasodilatadoras, disminuye la fibrosis miocárdica y la proliferación de células musculares lisas. La administración de nesiritida en pacientes con insuficiencia cardiaca produce dilatación arterial y venosa balanceada, condicionando disminución de la presión capilar pulmonar en cuña (PCWP) e incrementando el índice cardiaco. Su aplicación es intravenosa con dosis recomendada de un bolo de 2 $\mu\text{g/kg}$ /minuto, seguido por infusión continua de 0.01 $\mu\text{g/kg/min}$ por no más de 48 horas. La experiencia clínica ha demostrado que en pacientes con insuficiencia cardiaca, la nesiritida disminuye la PCWP y aumenta el índice cardiaco, sin incremento en la frecuencia cardiaca, con la consiguiente mejoría en la sintomatología de disnea a las tres horas de iniciado el tratamiento. Con la administración del fármaco se presenta menor número de arritmias ventriculares malignas en comparación con la dobutamina, así como menores efectos secundarios y mejor tolerancia en comparación con la nitroglicerina. Se ha sugerido que la nesiritida incrementa la mortalidad a los 30 días, sin embargo, los ensayos clínicos al respecto no tuvieron como objetivo primario el análisis de la mortalidad en el corto y mediano plazo. Esta observación ha sido refutada por recientes metaanálisis donde se evidencia que no hay incremento de la mortalidad en ese periodo ni a los seis meses. Nesiritida es una opción terapéutica para el tratamiento de la descompensación aguda por insuficiencia cardiaca.

SUMMARY

Nesiritide, is a recombinant form of human-*B*-type natriuretic peptide (hBNP) used for the therapy of acute decompensated heart failure. hBNP produces natriuresis, diuresis, hypotension, and smooth muscle relaxation preventing myocardial fibrosis and vascular smooth muscle cell proliferation. Nesiritide treatment of patients with heart failure causes balanced arterial and venous dilatation with reduction in the pulmonary capillary wedge pressure (PCWP) and increases the cardiac index. It is administered intravenously with a recommended dosage as intravenous bolus of 2 $\mu\text{g/kg}$ /min followed by a continuous infusion of 0.01 $\mu\text{g/kg/min}$ for less than 48 hours. Clinical experience has shown that in patients with heart failure, this drug reduces PCWP, increases cardiac index without changes in heart rate, with the subsequent improvement in clinical symptoms of dyspnea after 3 hours of treatment. Also, there is evidence of less ventricular tachyarrhythmia when compared with dobutamine and better tolerance with less secondary effects when compared with nitroglycerin. It has been suggested that there is an increase in the mortality hazard ratio at 30 days with this treatment, however clinical trials using Nesiritide did not analyze mortality at short or long term as primary end-point. Recently published meta-analysis reported that there is no-increase in mortality at 30 days or 6 months with this treatment. Nesiritide is a novel and effective option for the medical treatment of acute decompensated heart failure.

Comunicación con:

Gustavo
Francisco-Méndez.
Tel.: (229) 9345 500,
extensión 119.
Fax: (229) 9342 031.
Correo electrónico:
g.mendez@imperial.ac.uk

Palabras clave

- ✓ nesiritida
- ✓ insuficiencia cardiaca
- ✓ péptido natriurético tipo B

Key words

- ✓ nesiritide
- ✓ heart failure
- ✓ natriuretic peptide, brain

Introducción

En la última década, la insuficiencia cardíaca ha surgido como un importante problema de salud en los países desarrollados, imponiendo gran carga económica a los sistemas nacionales de salud.¹⁻³ Se ha estimado que la incidencia anual de insuficiencia cardíaca en la población general de países desarrollados tiene un rango entre uno y cinco casos por 1000 habitantes, con una prevalencia que oscila entre tres y 20 por 1000 habitantes.² La enfermedad arterial coronaria es la etiología más común seguida por la hipertensión arterial, con la cual frecuentemente coexiste.⁴

En la actualidad, la insuficiencia cardíaca es la principal causa de admisión hospitalaria como problema médico en Estados Unidos y representa un costo anual aproximado de 25 billones de dólares.^{5,6} La mayor parte de los costos (65 %) deriva del manejo de los episodios de descompensación aguda por la insuficiencia cardíaca (*acute decompensated heart failure*, ADHF), que conllevan a internamientos prolongados y alta frecuencia de reinternamientos, con importante morbilidad intra y extra hospitalaria.⁶

Aunque existen guías sobre evaluación y tratamiento de los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica,^{7,8} fue en el 2005 cuando la Sociedad Europea de Cardiología hizo el primer intento por conformar unas específicas para el diagnóstico y tratamiento de ADHF,⁹ que han generado amplia discusión sobre el uso de los medicamentos inotrópicos positivos y vasodilatadores en este escenario clínico. La evidencia muestra que los inotrópicos positivos, además de no ser benéficos, condicionan mayor mortalidad a mediano y largo plazo,¹⁰ por lo que bajo los principios de la medicina basada en la evidencia se requiere identificar nuevas opciones farmacológicas para el manejo de la enfermedad.

En 2001, en Estados Unidos fue aprobado un análogo sintético del péptido natriurético tipo B para el tratamiento de ADHF: la nesiritida,^{11,12} cuyo uso para tal fin generaría discusión en el medio cardiológico internacional durante el segundo semestre de 2005. Por ello, el análisis de la información científica relacionada con este nuevo fármaco se conside-

ra un tema vigente y es el propósito del siguiente documento.

Indicación

En la actualidad, el uso de nesiritida está aprobado en Estados Unidos para el manejo de pacientes con descompensación aguda por insuficiencia cardíaca que reúnen los siguientes criterios:¹³

- Adultos con disnea de reposo secundaria a ADHF cuya severidad requiere manejo hospitalario y terapia intravenosa.
- Etiología cardíaca de la disnea establecida por la estimación o cuantificación de la elevación de las presiones de llenado ventricular [presión capilar pulmonar de cuña (PCWP) ≥ 20 mm Hg en sujetos cateterizados].

Y por lo menos dos de los siguientes criterios: ingurgitación yugular, disnea paroxística nocturna u ortopnea de dos almohadas dentro de las 72 horas previas al ingreso, molestia abdominal secundaria a congestión mesentérica, radiografía de tórax consistente con el diagnóstico de ADHF.

En nuestro país, el medicamento cuenta con registro de la Secretaría de Salud, y su indicación es la establecida para Estados Unidos.

Farmacología

Nesiritida es una preparación purificada estéril del péptido natriurético tipo B humano y se produce a partir de *Escherichia coli* utilizando la tecnología recombinante de ADN (figura 1). Nesiritida posee una secuencia de 32 aminoácidos. Un puente disulfuro conecta las cisteínas en las posiciones 10 y 26, formando un anillo de 17 aminoácidos, con extensiones terminales de amino y carboxilo de nueve y seis aminoácidos.¹¹ Estudios preclínicos han demostrado que nesiritida tiene propiedades relajantes directas sobre las arterias y venas humanas, sin efecto inotrópico positivo.

Aun cuando no está completamente dilucidado su mecanismo de acción, se atribuye a las acciones biológicas del péptido natriurético tipo *B*, que es vasodilatador, diurético y natriurético. Recientes estudios sugieren que el péptido natriurético tipo *B* previene la fibrosis miocárdica y la proliferación de las células musculares lisas.¹⁴ Estos efectos se llevan a cabo mediante la unión con el receptor del péptido natriurético *A* y, en menor proporción, con el receptor *B*, en células y órganos blanco (células endoteliales, células musculares lisas vasculares, riñón y glándula suprarrenal).^{11,14}

La infusión intravenosa de nesiritida en pacientes con insuficiencia cardiaca produce dilatación arterial y venosa balanceada sin provocar cambio en la frecuencia cardiaca, lo cual permite aumento del gasto cardiaco debido a incremento en el volumen de expulsión con diuresis relacionada ya sea con incremento del gasto cardiaco o con un efecto natriurético directo.¹⁵⁻²⁰ Se han realizado estudios clínicos con infusión del péptido hasta por siete días, sin encontrar evidencia de taquifilaxia. Típicamente a dosis de 0.030 µg/kg/minuto reduce la PCWP de 28 a 18 mm Hg en pacientes con insuficiencia cardiaca debido a disfunción ventricular izquierda sistólica, con incremento en el índice cardiaco de 1.9 a 2.3 L/minuto/m².¹⁴ El principal efecto secundario es la hipotensión arterial relacionada con la dosis (típicamente con una dosis de 0.030 µg/kg/minuto la presión arterial cae 10 mm Hg). Tal hipotensión, que requiere el cese de la infusión de nesiritida, ocurre en 10 a 15 % de los pacientes.¹⁴

Nesiritida tiene un significativo efecto diurético y natriurético en comparación con el placebo en pacientes con insuficiencia cardiaca; esto ha sido demostrado en dos ensayos clínicos donde el diurético fue retirado durante el periodo de evaluación del gasto urinario.^{16,20} De igual forma, el péptido natriurético tipo *B* humano tuvo un fuerte efecto diurético en voluntarios sanos.¹¹

Nesiritida, administrada intravenosamente en infusión o bolo en pacientes con insuficiencia cardiaca, tiene una vida media de distribución de dos minutos, con una vida

media de eliminación de 18 minutos. La concentración plasmática depende de la dosis de infusión y alcanza un estado de equilibrio en menos de 90 minutos. El volumen de distribución de nesiritida tiene un estado de equilibrio de 0.19 L/kg.¹¹ Nesiritida es eliminada mediante tres mecanismos:

- Unión al receptor de superficie *C* de los péptidos natriuréticos, que la interna y degrada enzimáticamente.
- Hidrólisis a través de endopeptidasa neutra.
- Filtración renal.²¹

Ensayos clínicos

En la actualidad existen seis ensayos clínicos controlados con el objetivo de evaluar eventos clínicos primarios en pacientes hospitalizados con ADHF y uno para valorar las infusiones seriadas en el contexto de pacientes externos con insuficiencia cardiaca (cuadro I). Desafortunadamente ninguno tuvo el poder suficiente para evaluar la mortalidad a 30 días y seis meses.

VMAC¹³

Ensayo clínico controlado doble ciego de 489 pacientes con disnea de reposo secundario a ADHF. Dichos pacientes tenían ADHF severa que requería hospitalización y manejo intravenoso. La etiología cardiaca de la disnea se estableció

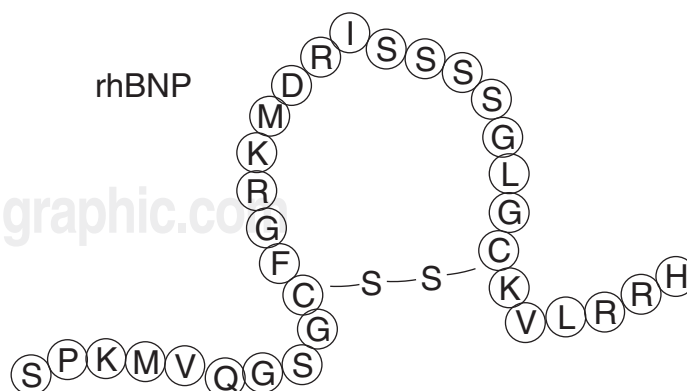


Figura 1. Estructura bioquímica de la nesiritida

Cuadro I
Ensayos clínicos controlados de infusiones de nesiritida con datos de mortalidad

Estudio	Área de desarrollo	Promedio infusión (horas)	Dosis nesiritida*	Control
Mills ¹⁹	Hospitalizados	24	0.015, 0.03 ó 0.06	Placebo
Efficacy trial ²⁰	Hospitalizados	24	0.015 ó 0.030	Placebo
Comparative trial ²⁰	Hospitalizados	30	0.015 ó 0.030	Manejo habitual
PRECEDENT ²²	Hospitalizados	24	0.015 ó 0.030	Dobutamina
VMAC ¹³	Hospitalizados	24	0.01	Manejo habitual/ nitroglicerina
PROACTION ²³	Departamento urgencias	17	0.01	Manejo habitual

* $\mu\text{g/kg/minuto}$
PRECEDENT = Prospective Randomized Evaluation of Cardiac Ectopy with Dobutamine of Natreacor Therapy Trial
VMAC = Vasodilation in the Management of Acute Congestive Heart Failure Trial
PROACTION = Prospective Randomized Outcomes Study of Acutely Decompensated Congestive Heart Failure Treated Initially as Outpatients with Nesiritide Trial

por la estimación o cuantificación de la elevación de las presiones de llenado ventricular [PCWP ≥ 20 mm Hg en sujetos cateterizados], o por dos o más de los siguientes criterios: ingurgitación yugular, disnea paroxística nocturna u ortopnea de dos almohadas dentro de las 72 horas previas al ingreso, molestia abdominal secundaria a congestión mesentérica, radiografía de tórax consistente con diagnóstico de ADHF.

El evento primario de análisis fue el cambio en la PCWP entre los pacientes cateterizados y la autoevaluación de la disnea a las tres horas después de iniciado el fármaco, comparándolo con nitroglicerina, nesiritida y placebo.

Se incluyeron 489 pacientes adjudicados a los siguientes tratamientos: 143 nitroglicerina, 204 nesiritida y 142 placebo, en 55 centros de Estados Unidos. De éstos, 246 fueron cateterizados y 243 no cateterizados.

Los resultados mostraron que en el grupo de nesiritida se redujo significativamente la PCWP en comparación con nitroglicerina y placebo (-5.8 , -3.8 , -2 mm Hg, respectivamente, $p < 0.05$ para ambas comparaciones). En relación con la autoevaluación de la disnea a las tres horas, nesiritida mejoró significativamente la sintomatología en comparación con el placebo ($p = 0.03$), aunque no existió diferencia en comparación con la nitroglicerina.

De tal forma que el VMAC fue el primer estudio en demostrar que la adición de nesiritida al manejo estándar de ADHF, mejora la función hemodinámica y disminuye más eficazmente los síntomas de disnea, en comparación con la nitroglicerina y el placebo.

PRECEDENT²²

Consistió en un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, abierto, con control activo diseñado para comparar la seguridad relativa de dosis bajas de dobutamina ($\geq 5 \mu\text{g/kg/minuto}$) y dos dosis fijas de nesiritida (0.015 o $0.030 \mu\text{g/kg/minuto}$), sin la administración de bolo, sobre la frecuencia cardíaca y arritmias ventriculares (evaluadas mediante monitoreo Holter de 24 horas) en pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada.

Se incluyeron pacientes ≥ 18 años en clase funcional III o IV de la *New York Heart Association* (NYHA) con síntomas de ADHF, en quienes se consideró apropiado brindar tratamiento con terapia intravenosa con un solo fármaco, ya fuera dobutamina o nesiritida (con o sin diuréticos). La asignación al tratamiento fue abierta para dobutamina o nesiritida, siendo para la dosis de nesiritida doble ciego. El

evento de desenlace primario fueron los cambios desde la evaluación basal en:

- Promedio de la frecuencia cardíaca.
- Promedio de extrasístoles ventriculares por hora.
- Número total de latidos involucrados en bigeminismo o carreras de taquicardia ventricular.

En total, 255 pacientes fueron asignados aleatoriamente a 46 centros en Estados Unidos; nueve pacientes no fueron tratados por no cumplir con los criterios de inclusión/exclusión. Los restantes 246 fueron asignados a tres esquemas terapéuticos:

- 0.015 µg/kg/minuto de nesiritida, 84 individuos.
- 0.030 µg/kg/minuto de nesiritida, 79.
- ≥ 5 µg/kg/minuto de dobutamina, 83.

No existió diferencia significativa entre los tres grupos en la comparación basal con relación a las extrasístoles ventriculares y la frecuencia cardíaca. El monitoreo Holter durante el tratamiento mostró que la dobutamina incrementa significativamente todas las mediciones de extrasístoles ventriculares ($p < 0.05$ para cada evento de desenlace), mientras que la dosis de nesiritida de 0.015 µg/kg/minuto redujo la frecuencia de taquicardia ventricular ($p = 0.001$), extrasístoles ventriculares repetidas ($p = 0.006$), bigeminismo por hora ($p = 0.006$) y extrasístoles ventriculares por hora ($p = 0.054$), en relación con la comparación basal. Así mismo, dobutamina incrementó el promedio de la frecuencia cardíaca ($p < 0.001$) y el tiempo de taquicardia ($p = 0.01$) en comparación con nesiritida.

La conclusión fue que el tratamiento con nesiritida significativamente reduce las arritmias ventriculares malignas sin incremento en la frecuencia cardíaca, en comparación con la dobutamina.

PROACTION²³

Estudio-piloto multicéntrico, aleatorio, doble ciego, controlado con placebo para evaluar la seguridad y eficacia del tratamiento conven-

cional más nesiritida o placebo, en pacientes ingresados a servicios de urgencias con diagnóstico de ADHF. Los pacientes fueron incluidos en el estudio si requerían hospitalización de por lo menos 12 horas y presentaban historia médica de insuficiencia cardíaca junto con sobrecarga de líquidos o elevación de las presiones de llenado ventricular evaluadas por la clínica, y disnea de reposo o de mínimos esfuerzos. La evidencia de la insuficiencia cardíaca como etiología primaria requería por lo menos dos de los siguientes requisitos:

- Disnea paroxística nocturna u ortopnea de dos almohadas en las 72 horas previas al internamiento.
- Ingurgitación yugular.
- Síntomas abdominales.
- Incremento de 2.268 kg en el mes previo.
- Datos radiográficos de insuficiencia cardíaca.
- Estertores crepitantes.

Los eventos de desenlace primario fueron: admisión hospitalaria después de la visita basal, readmisión a los 30 días por cualquier motivo, días de estancia hospitalaria y evaluación de la disnea.

Se incluyeron 250 pacientes en el estudio, siendo excluidos 13 por eventos adversos previos al inicio del tratamiento, cambio en el estado de elegibilidad o por motivos administrativos. A los restantes 237 pacientes se les brindó tratamiento convencional más placebo ($n = 117$) o nesiritida ($n = 120$). De los pacientes que recibieron nesiritida, 11 % no requirió hospitalización después del ingreso a urgencias (55 % placebo *versus* 49 % nesiritida, $p = 0.436$). Además, aquéllos con nesiritida tuvieron menor número de hospitalizaciones a los 30 días (23 % placebo *versus* 10 % nesiritida, $p = 0.058$) y la duración de las rehospitalizaciones fue menor con (2.5 *versus* seis días, respectivamente para nesiritida y placebo, $p = 0.032$).

Este estudio piloto demostró que nesiritida es bien tolerada en el servicio de urgencias y disminuye el número de pacientes que requieren hospitalización, con menor número de rehospitalizaciones y menor estancia hospitalaria en comparación con el tratamiento convencional.

**Gustavo
Francisco-Méndez.
Nesiritida para tratar
insuficiencia cardíaca**

Colucci y colaboradores²⁰

En el año 2000 publicaron los resultados de dos ensayos clínicos aleatorizados con nesiritida:

- *Estudio de eficacia*, doble ciego controlado con placebo, cuyo objetivo fue establecer los efectos hemodinámicos y clínicos en el corto plazo, de la administración del fármaco.
- *Estudio comparativo*, cuyo objetivo fue contrastar los efectos de nesiritida *versus* agentes intravenosos estándar, los cuales sirvieron de control.

Los criterios de inclusión para ambos estudios fueron insuficiencia cardíaca sintomática que en la opinión del médico tratante requería admisión hospitalaria y tratamiento con una o más drogas intravenosas en adición a los diuréticos. En ambos la administración de dobutamina, dopamina o vasodilatadores intravenosos se suspendió 30 minutos antes de la nesiritida y en el caso de la milrinona, dos horas antes. En uno y otro se utilizaron dos dosis de nesiritida (0.015 o 0.030 $\mu\text{g/kg/minuto}$).

En el estudio de eficacia se requería que el paciente tuviera un catéter Swan-Ganz y un PCWP ≥ 18 mm Hg con un indicador cardíaco ≤ 2.7 L/minuto/ m^2 SC y una presión arterial sistólica ≥ 90 mm Hg. En el de eficacia, el evento de desenlace primario fue el cambio de la medición basal de la PCWP a las seis horas de iniciado el tratamiento, y en el estudio comparativo fueron el estado clínico global y los síntomas clínicos.

En el estudio de eficacia, nesiritida produjo una reducción dosis-dependiente de la PCWP, presión auricular izquierda, resistencias vasculares sistémicas y presión arterial en comparación con placebo, con moderado incremento en el índice cardíaco sin modificación de la frecuencia cardíaca. Así mismo, existió mejoría en el estatus clínico global en 60 y 67 % de los pacientes asignados a las dosis de nesiritida de 0.015 y 0.030 $\mu\text{g/kg/minuto}$.

En el estudio comparativo no existieron diferencias en la duración del tratamiento, siendo la dobutamina el agente más utilizado en el

grupo control. En los tres grupos existió mejoría del estado clínico global a las seis horas, sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

Los autores concluyen que la infusión de nesiritida en pacientes admitidos al hospital para tratamiento de ADHF mejora la función hemodinámica, con un rápido y sostenido mejoramiento del estado clínico. De tal forma, debe considerarse a nesiritida como una valiosa adición al tratamiento inicial de dichos pacientes.

Mills y colaboradores¹⁹

En 1999 publicaron los resultados de un ensayo clínico multicéntrico aleatorizado doble ciego, controlado con placebo, para evaluar los aspectos hemodinámicos de la administración de tres dosis de nesiritida (0.015, 0.030 y 0.060 $\mu\text{g/kg/minuto}$) *versus* placebo, en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática y disfunción ventricular izquierda sistólica (fracción de expulsión ≤ 35 %). Se incluyeron 103 pacientes, observándose reducción significativa de la PCWP, presión auricular izquierda, y resistencias vasculares sistémicas, junto con incremento del índice cardíaco. Demostraron los efectos hemodinámicos benéficos de la nesiritida en pacientes con ADHF.

FUSION I²⁴

Estudio clínico piloto para establecer la seguridad y eficacia de la administración de infusiones seriadas semanales de nesiritida en el contexto del paciente fuera del hospital (clínica de insuficiencia cardíaca o consulta externa), comparándolas *versus* manejo convencional. Se utilizaron dos dosis de nesiritida (0.005 o 0.010 $\mu\text{g/kg/minuto}$) en una infusión de cuatro a seis horas cada semana, durante 12 semanas. Se incluyeron 210 pacientes con insuficiencia cardíaca en clase funcional III o IV NYHA, con una caminata de seis minutos (menos de 400 m) y que tuvieran dos hospitalizaciones en el último año por ADHF. Se observó que

la administración de nesiritida redujo los niveles séricos de aldosterona y endotelina-1 en comparación con el manejo habitual, sin existir diferencias en el número de eventos adversos, ni en mortalidad u hospitalizaciones. Con este estudio se estableció la seguridad de la administración del fármaco en este contexto, siendo necesaria la realización de estudios adicionales para determinar el efecto sobre la morbilidad de las infusiones seriadas de nesiritida.

Actualmente se lleva a cabo el estudio *FUSION 2* con el objetivo de evaluar morbilidad a 12 semanas de las infusiones semanales. En este estudio varios hospitales del Instituto Mexicano del Seguro Social tomarán parte, contribuyendo de forma sustancial a la obtención de evidencia científica sobre la utilidad del fármaco en insuficiencia cardíaca.

Estos son los estudios clínicos en el manejo de la ADHF y manejo crónico de insuficiencia cardíaca con nesiritida publicados a la fecha. Ninguno tuvo como objetivo primario establecer los beneficios en relación con la morbilidad a corto o largo plazo, por lo que no contaron con el poder suficiente para hacer este análisis. Sin embargo, en el año 2005 Sackner-Bernstein y colaboradores publicaron un metaanálisis sobre mortalidad de los estudios VMAC¹³, PROACTION²³ y del estudio de eficacia de Colucci y colaboradores,²⁰ donde muestran que nesiritida incrementa la mortalidad a 30 días en comparación con el tratamiento de control [razón de riesgo (IC95 %) 1.74 (0.97-3.12), $p = 0.59$] y con una curva actuarial no ajustada de supervivencia Kaplan-Meier, con incremento en la mortalidad con nesiritida ($p = 0.04$). También señalan que dichos estudios no fueron diseñados para evaluar morbilidad y que deben efectuarse estudios clínicos con suficiente poder para establecer el beneficio o riesgo del uso de nesiritida antes del uso rutinario en el manejo de la ADHF.

Este artículo, junto con la publicación de un editorial en *New England Journal of Medicine*,²⁵ ha generado amplia discusión en el ámbito cardiológico sobre el verdadero beneficio del uso de este fármaco en el tratamiento de

la AHDF. Cabe la pena mencionar que en su artículo, Sackner-Bernstein y colaboradores establecen que la nesiritida puede estar asociada con incremento de la mortalidad, y debido a que los estudios examinados no tenían el poder suficiente para el análisis de morbilidad, sus conclusiones deben ser consideradas hipótesis más que evidencias concluyentes de daño.

Lo anterior condicionó una revisión por parte de un grupo de expertos en Cardiología de Estados Unidos en conjunto con *Food and Drug Administration* y la compañía que produce la nesiritida, para emitir un documento sobre el análisis de mortalidad a 30 días, incluyendo toda la información disponible del medicamento en estudios clínicos.²⁶ Se demuestra que nesiritida no incrementa la mortalidad a 30 días [razón de riesgo (IC 95 %) 1.34 (0.84-2.15), figura 2] como se sugiere en el artículo de Sackner-Bernstein. Así mismo, el análisis de los cuatro estudios que llevaron seguimiento a seis meses demostró, en congruencia, que nesiritida tampoco incrementa la mortalidad en este tiempo [razón riesgo (IC 95 %) 1.05 (0.81, 1.36)].²⁶

Efectos adversos

La infusión de nesiritida es generalmente bien tolerada. En el estudio VMAC, los principales eventos adversos no cardiovasculares durante la infusión del tratamiento fueron dolor general, abdominal y relacionado con el catéter, cefalea y náuseas. Siendo la cefalea, el dolor relacionado con el catéter y el abdominal, más frecuentes en el grupo con nitroglicerina.¹³ Los principales eventos adversos cardiovasculares en este estudio fueron hipotensión sintomática y asintomática, taquicardia ventricular y angina de pecho, sin diferencia estadísticamente significativa *versus* nitroglicerina. Se ha observado incremento de la creatinina > 0.5 mg/dL en 17 a 28 % de los pacientes tratados con nesiritida, sin diferencia significativa entre el número de pacientes tratados con diálisis durante los primeros 30 días de seguimiento en los estudios clínicos.^{11,21}

**Gustavo
Francisco-Méndez.
Nesiritida para tratar
insuficiencia cardíaca**

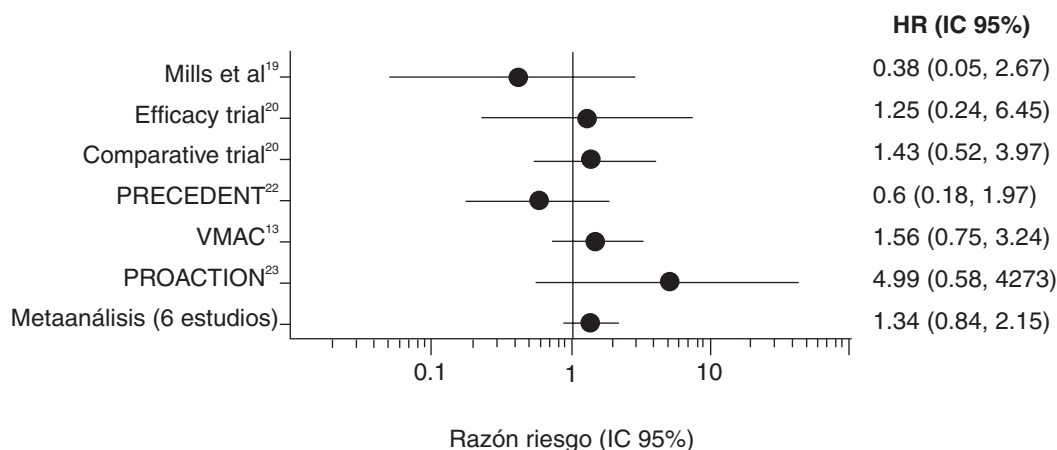


Figura 2. Razón de riesgo de mortalidad a 30 días de tratamiento con nesiritida

Dosis y administración

En la actualidad, la dosis recomendada es un bolo de 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$ seguido por infusión continua de 0.01 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$ por no más de 48 horas. Ésta es la dosis aprobada por *Food and Drug Administration* para su uso en ADHF. Nesiritida está contraindicada en pacientes en choque cardiogénico y en pacientes con presión arterial sistólica < 90 mm Hg. Así mismo, no se recomienda en quienes la terapia vasodilatadora está contraindicada: estenosis valvular severa, cardiomiopatía restrictiva, cardiomiopatía obstructiva, pericarditis constrictiva o derrame pericárdico.^{11,21}

Nesiritida tiene una categoría C para su uso en embarazo, por lo que no debe utilizarse durante el mismo.

Interacciones medicamentosas

No se han efectuado estudios clínicos para evaluar las posibles interacciones farmacológicas con nesiritida, aun cuando múltiples medicamentos se han utilizado en los ensayos clínicos con el fármaco. No se ha detectado ninguna interacción, con excepción de incremento en la hipotensión sintomática en pacientes que reciben inhibidores de la ECA.

Conclusiones

- Nesiritida es un análogo sintético del péptido natriurético tipo B, para el manejo de la descompensación aguda de la insuficiencia cardíaca.
- El péptido natriurético tipo B tiene propiedades natriuréticas, diuréticas, vasodilatadoras, con prevención de la fibrosis miocárdica y proliferación de las células musculares lisas. Efectos terapéuticos observados con la administración de nesiritida.
- El tratamiento con nesiritida en pacientes con insuficiencia cardíaca mejora el estado hemodinámico, aliviando la sintomatología en el corto plazo, sin efectos arrítmicos en comparación con la dobutamina y con menores efectos secundarios que la nitroglicerina.
- Existe evidencia de que el tratamiento con nesiritida en pacientes con insuficiencia cardíaca no incrementa el riesgo de muerte cardiovascular a los 30 días y seis meses. Sin embargo, cabe señalar que son necesarios estudios clínicos con suficiente poder para evaluar los efectos de nesiritida sobre la mortalidad de dichos pacientes, ya que los estudios publicados no han tenido como objetivo primario dicho análisis.

Referencias

- McMurray JJV, McDonagh TA, Morrison CE, Dargie HJ. Trends in hospitalization for heart failure in Scotland 1980-1990. *Eur Heart J* 1993;14:1158-1162.
- Cowie MR, Mosterd A, Wood DA. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J* 1997;18:208-225.
- Stewart S, MacIntyre K, MacLeod MMC, Bailey AEM, Capewell S, McMurray JJV. Trends in hospitalization for heart failure in Scotland 1990-1996. An epidemic that has reached its peak? *Eur Heart J* 2001;22:209-217.
- Cowie MR. Annotated references in epidemiology. *Eur J Heart Failure* 1999;1:101-107.
- McMurray JJV, Stewart S. Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart* 2000;83:596-602.
- O'Connell JB. The economic burden of heart failure. *Clin Cardiol* 2000;23(Suppl III):6-10.
- Hunt SA, Baker DW, Chin MH. ACC/AHA Guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *Circulation* 2001;104:2996-3007.
- Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001;22:1527-1560.
- Nieminen MS, Böhm M, Cowie MR, Drexler H, Filippatos GS, Jondeau G et al. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure. The Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:384-416.
- Elkayam U, Tasissa G, Binanay C, Wagner L, Gheorghiade M, Warnica J et al. Use and impact of inotropes and vasodilators therapy during heart failure hospitalization in the ESCAPE trial. *Circulation* 2004;110(17 Suppl 3): Abstract 2415.
- Keating GM, Goa KL. Nesiritide. A review of its use acute decompensated heart failure. *Drugs* 2003;63:47-70.
- US Food and Drug Administration. FDA approves acute congestive heart failure treatment. 301-827-6242. 13-8-2001.
- Publication Committee for the VMAC Investigators. Intravenous nesiritide vs. nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure. A randomized controlled trial. *JAMA* 2002;287:1531-1540.
- Cowie MR, Mendez GF. BNP and congestive heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 2002;44:293-321.
- Hobbs RE, Miller LW, Bott-Silverman C, James KB, Rincon G, Grossbard EB. Hemodynamic effects of a single intravenous injection of synthetic human brain natriuretic peptide in patients with heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1996;78:896-901.
- Marcus LS, Hart D, Packer M. Hemodynamic and renal excretory effects of human brain natriuretic peptide infusion in patients with congestive heart failure: a double-blind, placebo-controlled, randomized crossover trial. *Circulation* 1996;94:3184-3189.
- Abraham WT, Lowes BD, Ferguson DA. Systemic hemodynamic, neurohormonal, and renal effects of a steady-state infusion of human natriuretic peptide in patients with hemodynamically decompensated heart failure. *J Card Fail* 1998;4:37-44.
- Colucci WS. Nesiritide for the treatment of decompensated heart failure. *J Card Fail* 2001;7:92-100.
- Mills RM, LeJemtel TH, Horton DP, 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. Natrecor Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34:155-162.
- Colucci WS, Elkayam U, Horton DP, Abraham WT, Bourge RC, Johnson AD. Intravenous nesiritide, a natriuretic peptide, in the treatment of decompensated congestive heart failure. *N Engl J Med* 2000;343:246-253.
- Scios INC. Intravenous B-type natriuretic peptide. Natrecor (nesiritide). Disponible en http://www.sciosinc.com/pdf/natrecorpi_final.pdf. 2006.
- Burger AJ, Horton DP, LeJemtel T, Ghali JK, Torre G, Dennish G et al. Effect of nesiritide (B-type natriuretic peptide) and dobutamine on ventricular arrhythmias in the treatment of patients with acutely decompensated congestive heart failure: The PRECEDENT study. *Am Heart J* 2002;144:1102-1108.
- Peacock IV WF, Holland R, Gyarmathy R, Dunbar L, Klapholz M, Horton DP. Observation unit treatment of heart failure with nesiritide: Results from the PROACTION trial. *J Emerg Med* 2005;29:243-252.
- Yancy CW, Saltzberg MT, Berkowitz RL, Bertolet B, Vijayaraghavan K, Burnham K 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.
- Topol EJ. Nesiritide – not verified. *N Engl J Med* 2005;353:113-116.
- Scios INC. Effect of Natrecor on mortality (Updated 5-9-05). Data on File. 2005. 

**Gustavo
Francisco-Méndez.**
**Nesiritida para tratar
insuficiencia cardíaca**