

NOVEDADES DEL AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY 2006, ATLANTA, USA

Nuevas opciones terapéuticas en insuficiencia cardíaca descompensada: Nesiritide

Eduardo R. Perna* y Juan Pablo Címbaro Canella*

Introducción

La insuficiencia cardíaca descompensada (ICD) es una situación clínica que se presenta en pacientes portadores de falla cardíaca crónica o como primera manifestación en pacientes con compromiso agudo de la función ventricular, por ejemplo infarto de miocardio o miocarditis. Su frecuencia es elevada, alcanzando un millón de hospitalizaciones como causa principal en los Estados Unidos, con un incremento progresivo en la última década¹. En nuestro país, se estima que casi medio millón de argentinos padece algún grado de insuficiencia cardíaca (IC) y un tercio de ellos puede ser admitido en el hospital por ICD. La mortalidad en registros nacionales ha variado en la última década desde un 12,1% en 1993 hasta un 4,7% en 2004, alcanzando 4,3% en el período 2005-2006², pero con una supervivencia anual sin readmisión por ICD de sólo 49%³. En la actualidad, entre las nuevas opciones para el tratamiento de estos pacientes, el nesiritide, una forma recombinante del péptido natriurético tipo B (BNP), emerge como una alternativa válida. Esta droga promueve diuresis y natriuresis, tiene propiedades vasodilatadoras, deriva en un incremento indirecto del gasto cardíaco y suprime la activación neurohumoral⁴. El uso de nesiritide asociado a diuréticos puede provocar una reducción más rápida que el tratamiento convencional, incluyendo nitroglicerina, en los parámetros hemodinámicos, derivando en una mejoría sintomática precoz^{2,4}. El comienzo de acción del nesiritide es rápido, obteniendo un descenso de la presión capilar pulmonar de 3,5 mm Hg en los primeros 15 minutos. Los pacientes tratados con esta droga lograron una mejoría significativa en la disnea a las 4 hs de terapia⁵. En este reporte, comentamos los datos más sobresalientes presentados en la Reunión del *American College of Cardiology* relacionados al uso de nesiritide en pacientes con ICD. Estos incluyen las sesiones del congreso y los resúmenes presentados.

* Consultorio de Insuficiencia Cardíaca.
Instituto de Cardiología "J. F. Cabral". Corrientes, Rep. Argentina.
Correspondencia: Dr. Eduardo R. Perna
Bolívar 1334 – 3400- Corrientes. Rep. Argentina.
E-mail: pernaucic@hotmail.com
Trabajo recibido: 28/4/2006
Trabajos aprobados: 15/5/2006

Trabajos presentados durante la Reunión del ACC 2006

La ICD es común en pacientes con disfunción sistólica así como en aquellos con función sistólica preservada (FSP). Las características clínicas, tratamiento y evolución de estos dos grupos fueron reportadas en este congreso por los investigadores del grupo *OPTIMIZE-HF*, un programa de registro y optimización de las estrategias de manejo en pacientes con ICD. De los 48.612 pacientes hospitalizados en 259 hospitales, 40.757 tuvieron una evaluación de la función ventricular y 51,2% mostraron una FE > 40% (FSP). En este grupo hubo mayor proporción de mujeres y etiología no isquémica. Estos sujetos fueron tratados con menor frecuencia con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), beta bloqueantes o digoxina. La reducción de peso fue similar al grupo de disfunción sistólica (-2,5 Kg vs -2,8 Kg) y la estancia hospitalaria fue semejante (4,0 días). La mortalidad intra-hospitalaria fue menor en presencia de FSP (2,9% vs 3,9%, p<0,0001), pero fue similar en el seguimiento a 60-90 días (7,9% vs 8,4%, p=0,52), con una tasa de readmisión comparable (29% vs 30%, p=0,59)⁶.

En un estudio realizado entre pacientes hospitalizados por ICD, se comparó el efecto de la ultrafiltración (UF) con el tratamiento con nesiritide sobre la remoción de líquido, pérdida de peso y función renal. Se incluyeron 21 individuos en cada grupo, los cuales fueron emparejados por edad, sexo, fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), etiología isquémica o no y función renal. El grupo con UF demostró un balance hídrico negativo mayor (7,5 ± 6,7 vs 1,9 ± 4,7 litros), con más reducción de peso (p<0,05), pero a expensas de un incremento significativo en los parámetros de función renal. En pacientes tratados con nesiritide, el valor del nitrógeno ureico (BUN) no se modificó luego del tratamiento (38,0 ± 20,0 vs 38,3 ± 22,1 g/l), al igual que la creatinina, que se mantuvo estable (1,6 ± 0,6 y 1,5 ± 0,7 mg/dl). A diferencia de estos sujetos, aquellos tratados con UF mostraron una mayor proporción de deterioro renal (33% vs 4,8%), pero menos readmisiones por ICD (5% vs 19%). La UF es una opción para reducir la sobrecarga hídrica en pacientes con ICD, pero a expensas de mayor deterioro renal comparado con el nesiritide⁷.

Tabla 1. Mediciones hemodinámicas antes y después del tratamiento con nesiritide

Hemodinamia	Basal (media)	Después de 24 hs (media)	p
Frecuencia cardíaca (lpm)	81	86	0,18
Presión arterial media (mm Hg)	82	73	0,002
Presión aurícula derecha (mm Hg)	17	8	< 0,0001
Presión media pulmonar (mm Hg)	40	27	0,0005
Presión capilar pulmonar (mm Hg)	25	14	0,0003
Volumen sistólico (ml)	80	68	0,04
Índice cardíaco (l/min)	2,9	2,5	0,75
Ecocardiograma			
FEVI (%)	65	64	0,93
Volumen de fin de diástole (ml)	82	66	0,01
Tiempo de desaceleración mitral (mseg)	160	200	0,03

El rol de la infusión de nesiritide en pacientes con disfunción diastólica fue evaluado en un estudio que incluyó 12 individuos con ICD, FEVI > 45% y sin enfermedad coronaria significativa. Se midieron parámetros hemodinámicos con un micromanómetro en el ventrículo izquierdo (VI) y cateterización de cavidades derechas antes y después de 24 hs de infusión de BNP, titulado hasta una presión sistólica de 100 mm Hg. El nesiritide descendió las presiones de llenado y el volumen sis-

tólico (Tabla 1), con una reducción en el tiempo de desaceleración transmitral en el Doppler, sin cambios en los parámetros del Doppler tisular. A las 24 horas, la presión de enclavamiento pulmonar fue más baja que la predicha por la relación presión-volumen diastólica (mediana Δ -5 mm Hg, rango 0 a -13; $p=0,015$). No se registraron episodios de hipotensión sintomáticos y la creatinina se mantuvo sin cambios. El nesiritide redujo la precarga del VI en parte debido a mejoramiento en la complacencia ventricular⁸.

La hipótesis de que la infusión intrarrenal (IR) de nesiritide tendría mayor efecto renal y adrenal que la endovenosa (EV), fue evaluada en un estudio multicéntrico randomizado, doble ciego y controlado. En un reporte inicial, pacientes con una aclaración de creatinina < 80 ml/min sometidos a angiografía fueron randomizados a nesiritide IR, EV o placebo durante 30 minutos. Los grupos fueron comparables, con una edad media de $71,9 \pm 2,6$ años, 88% fueron hombres, 50% diabéticos y la creatinina fue $1,5 \pm 0,05$ mg/dl. La presión sistólica descendió 10,6 mm Hg desde $147,3 \pm 8,3$ con la infusión IR ($p=ns$), comparado con la EV de 23,7 mm Hg desde $147,2 \pm 10,9$ ($p=0,01$). El nesiritide, pero no el placebo, aumentó el filtrado glomerular renal (FGR), mientras que sólo la administración IR suprimió significativamente la aldosterona (Figura 1). Estos resultados demuestran que el uso IR de nesiritide incrementa un

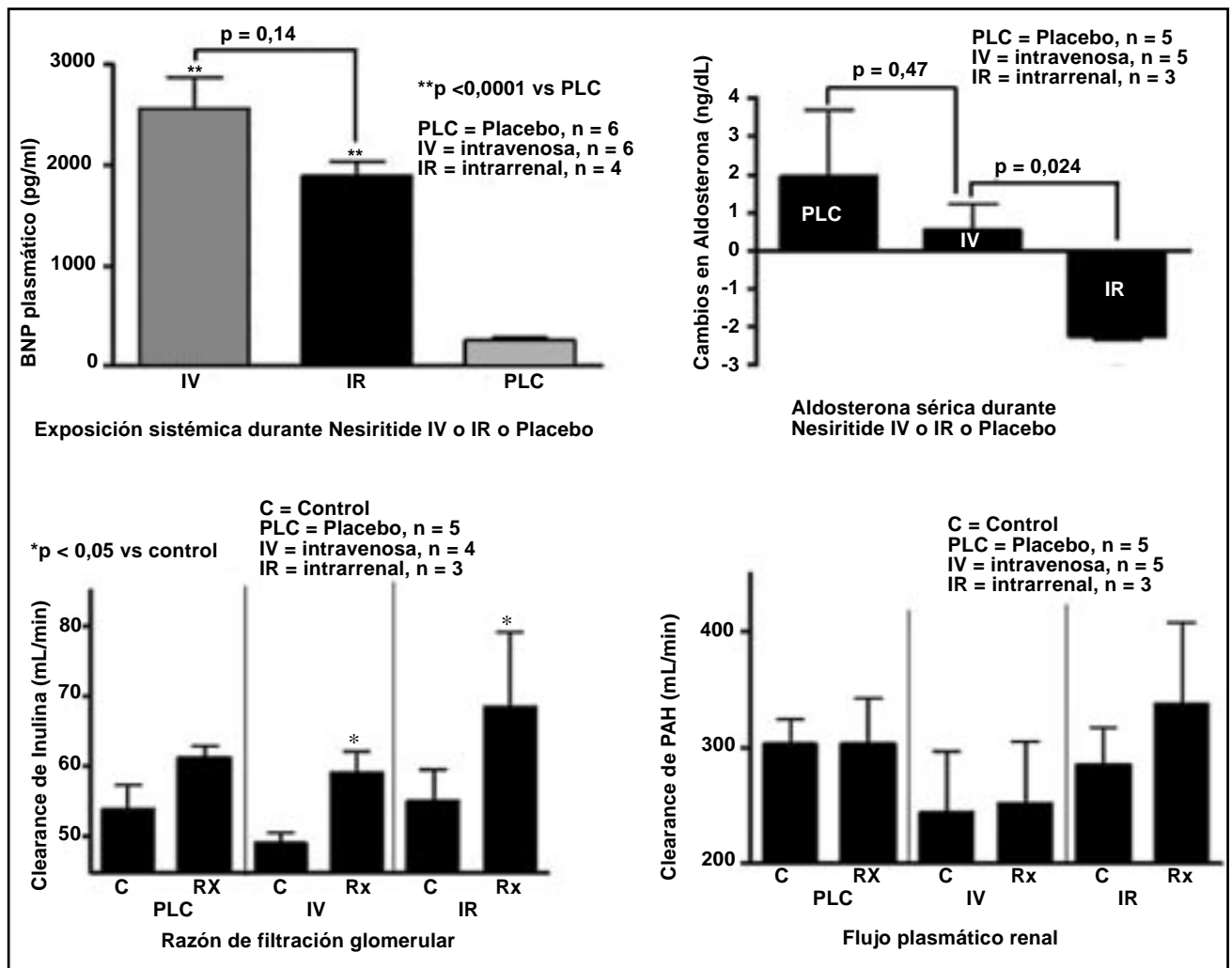


Figura 1. Efecto comparativo del nesiritide IR, EV y placebo.

Tabla 2. Meta-análisis mostrando el RR de mortalidad con el uso de nesiritide a 30 y 180 días

Estudio	Mortalidad a 30 días RR (IC 95%)	Mortalidad a 180 días RR (IC 95%)
Mills et al.	0,392 (0,058-2,653)	
Efficacy	1,235 (0,250-6,104)	1,174 (0,561-2,456)
Comparative	1,407 (0,521-3,798)	0,879 (0,565-1,367)
PRECEDENT	0,611 (0,192-1,943)	0,736 (0,429-1,262)
VMAC	1,582 (0,785-3,191)	1,205 (0,861-1,686)
PROACTION	4,875 (0,578-41,10)	
FUSION I	0,489 (0,070-3,401)	
RR Global	1,243 (0,798-1,935)	1,002 (0,798-1,259)

22% el FGR y suprime la aldosterona con un menor efecto sobre la presión arterial que el uso EV⁹.

Un nuevo meta-análisis, realizado por Venkatesh y col. fue presentado, evaluándose el efecto del nesiritide sobre la mortalidad a corto y largo plazo en estudios randomizados, involucrando pacientes con ICD. Se incluyeron 7 trabajos con datos disponibles de mortalidad a 30 días (a pesar de que éste no fue el punto final primario) y otros 4 con datos de mortalidad a 180 días. La información referente a este evento fue extraída de los trabajos seleccionados y de la base de datos de nesiritide (*Scios Inc.*). El riesgo relativo estimado de mortalidad (no ajustada) a 30 y 180 días en las ramas nesiritide y control no mostró diferencias significativas (RR=1,243, IC 95%=0,798-1,935 y RR=1,002, IC 95%=0,798-1,259; respectivamente) (Tabla 2)¹⁰.

En un modelo animal, se analizó el efecto de la administración de tolvaptan, un antagonista del receptor de vasopresina, en combinación con nesiritide, comparado con el uso aislado. Se observó que el tolvaptan actúa primariamente como un acuareético, sin cambiar la excreción urinaria de sodio. La co-administración de BNP incrementó el flujo urinario y la excreción de sodio en una forma dosis-dependiente. Estos regímenes no afectaron el filtrado glomerular ni la hemodinamia renal, e incluso la utilización de tolvaptan con altas dosis de nesiritide incrementó el FGR, por lo que el uso combinado podría ser una estrategia para mejorar la fisiología renal que requiere ser estudiada¹¹.

Uso de nesiritide para el manejo de la insuficiencia cardíaca descompensada

El manejo de la ICD fue revisado en el simposio titulado “*Sintonía fina en el manejo de la ICD*”. El Dr. Jay Cohn, en su disertación “*Manejo de la IC: Función versus estructura*”, mencionó los dos componentes principales de la disfunción ventricular. El primero está relacionado con la estructura, en donde a partir de una injuria ventricular se ponen en juego diversas neurohormonas relacionadas con el crecimiento, con el consiguiente remodelamiento ventricular, de lenta reversibilidad, que lleva a la progresión y finalmente a la muerte. El segundo componente es la función, donde la activación neurohormonal vasoconstrictora, genera incremento de la impedancia, siendo responsable de los signos y síntomas de la IC, proceso que sería fácilmente reversible.

Describió la interacción hormonal sobre la función y estructu-

Tabla 3. Objetivos de la terapia de la ICD

Hemodinámicos	Clínicos
TAS > 80 mm Hg	TAS > 80 mm Hg
Presión capilar pulmonar < 15 mm Hg	Ausencia de ortopnea
Presión venosa central < 8 mm Hg	Ausencia de edemas periféricos
Resistencia vascular sistémica < 1.200 dinas	Ausencia de hepatomegalia/ascitis
	Extremidades calientes
	Ingurgitación yugular < 8 cm

ra en IC. Un estímulo hemodinámico generaría la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), con retención de sodio y agua (descompensación) y activación del sistema nervioso simpático (SNS), con incremento del inotropismo (compensación); estos sistemas interrelacionados serían los responsables del incremento de numerosas sustancias y fenómenos como son: aldosterona, endotelinas, citokinas, vasopresina, inflamación y estrés oxidativo. De esta manera, los objetivos de la terapia en estos individuos son mejorar los síntomas, prevenir la progresión y la muerte súbita. Existen elementos destinados a mejorar la condición hemodinámica, entre ellos los diuréticos, los vasodilatadores, los inotrópicos y el marcapasos biventricular.

En la siguiente disertación, “*Medicación intravenosa vasoactiva en ICD*”, el Dr. William Abraham, describió inicialmente los perfiles hemodinámicos de Stevenson, que considera a la congestión (húmedo/seco) y la perfusión (frío/caliente) como forma de encuadrar el estado hemodinámico a la cabecera del enfermo. Los objetivos del manejo de esta condición están detallados en la Tabla 3. Las opciones terapéuticas están constituidas por los diuréticos (reducen volumen), los vasodilatadores (reducen precarga y postcarga), los inotrópicos (incrementan la contractilidad) y los péptidos natriuréticos (reducen volumen, precarga y postcarga y neurohormonas, e incrementan el lusitropismo). Los diuréticos, si bien generan pérdida de volumen (diuresis), están asociados a la reducción de la tasa de filtrado glomerular. Los inotrópicos, como por ejemplo la milrinona en el estudio OPTIME-HF, se asociaron a mayor incidencia de eventos adversos, hipotensión sostenida y fibrilación auricular comparada con placebo. El péptido natriurético tipo B recombinante (nesiritide), en un meta-análisis, que incluyó 7 ensayos clínicos, mostró una reducción no significativa de mortalidad del 27% (p=0,30) a 30 días y sobre 4 ensayos clínicos a 6 meses, 5% (p=0,73).

Finalmente, mencionó los resultados del *Registro ADHERE*, en relación a mortalidad y uso de drogas vasoactivas. El uso de nesiritide se asoció con una reducción significativa de alrededor del 50% de mortalidad cuando se comparó con dobutamina y milrinona, sin observarse diferencias cuando se comparó con la nitroglicerina.

El Dr. Thomas Heywood, en su disertación “*Tratando la insuficiencia cardíaca en pacientes portadores de insuficiencia renal*”, hace mención de los predictores de mortalidad del *Registro ADHERE* basados en: BUN > 43 g/l, tensión arterial sistólica > 115 mm Hg, y creatinina > 2,75 mg/dl, identificando una población de mayor riesgo de muerte cuando los tres elementos estaban presentes comparado con su ausencia: 21,95% vs 2,14%. Aseveró que no había aún una definición

Tabla 4. Causas y manejo del síndrome cardiorenal

Causa de SCR	Volemia	Gasto cardíaco	Resistencia vascular sistémica	Proteinuria	Tratamiento
Hipovolemia	Disminuida	Bajo	Normal o alta	NO	Hidratación
Excesiva vasoconstricción	Elevada o normal	Bajo	Alta	NO	IECA, nesiritide
Excesiva vasodilatación	Normal o elevada	Normal o alto	Normal o baja	NO	Reducir o suspender IECA. Inotrópicos.
Resistencia a diuréticos	Elevada	Normal	Normal	NO	Diuréticos (infusión). Tiazidas. Nesiritide. Ultrafiltración
Enfermedad renal	Elevada	Normal	Normal	Frecuente	Nesiritide

consensuada del síndrome cardiorenal (SCR) (Tabla 4), pero dijo que debería ser considerado en pacientes con ICD y en alguna de las siguientes condiciones:

- Empeoramiento de la función renal (incremento > 25% de cifras de urea o creatinina durante el tratamiento).
- Dificultad para obtener respuesta diurética sin empeoramiento de la función renal.
- Intolerancia a los IECA por hipotensión o hiperkalemia en IC severa.
- Insuficiencia renal complicando a la terapia de la IC.

Además, señaló la relación temporal entre el incremento de creatinina e infusión de nesiritide en el *Estudio VMAC*, mostrando que no hubo diferencias significativas cuando se comparó con nitroglicerina durante la etapa hospitalaria, 7 días y 30 días.

Por último, el Dr. Gregg Fonarow, presentó "*Lecciones del Registro ADHERE*", involucrando más de 150.000 pacientes. La media de días de hospitalización fue 6,2 días, con una mortalidad hospitalaria de 4,1%, y tasas de rehospitalización de 20% y 50% a 30 y 180 días, respectivamente. La mortalidad a 30 días fue 11,6% y 33,1% a 12 meses. Surgen evidencias de tratamiento incompleto o insuficiente, ya que el 16% no perdió peso o incluso aumentó. En relación a biomarcadores, en el 63% de la población (48.629 de 77.467), se dosó BNP al ingreso. Niveles incrementados del mismo se asociaron a mayor mortalidad en pacientes con fracción de eyección < de 40%. La combinación BNP y troponinas cardíacas también fue evaluada, asociándose a mayor mortalidad en aquellos que presentaban los dos marcadores positivos.

Controversias acerca del efecto sobre la función renal y mortalidad del nesiritide

La función renal y el deterioro progresivo de la misma durante el tratamiento son factores pronósticos importantes en la ICD. El incremento > 0,3 mg/dl en los niveles de creatinina durante la hospitalización, lo cual ocurre hasta en el 28% de pacientes añosos, se asoció con un incremento de la mortalidad intrahospitalaria (OR=2,72; IC 95%=1,62-4,58)¹².

Recientemente, una revisión de 5 estudios randomizados encontró que el nesiritide (dosis de 0,015 mcg/kg/min) derivó en

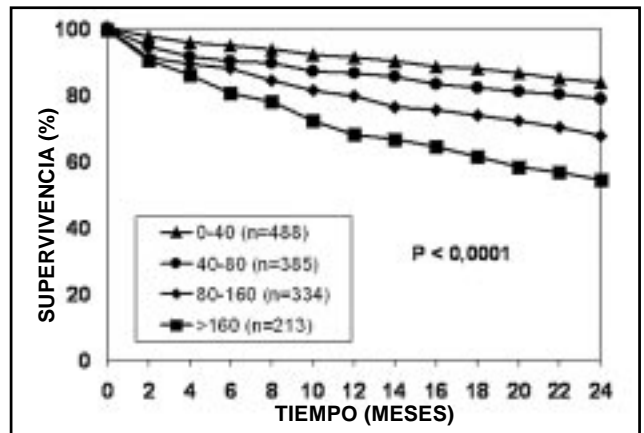


Figura 2. Dosis de diuréticos y mortalidad a largo plazo.

un incremento significativo de los niveles de creatinina en pacientes con ICD, comparado con otras terapias¹³. En adición, otro meta-análisis de tres estudios sugirió una tendencia a incrementar la mortalidad a 30 días con nesiritide¹⁴. Estos datos que alertaron acerca del perfil de seguridad de esta droga, motivaron la realización de dos controversias durante el congreso del ACC 2006. En la primera, se discutió si los diuréticos son superiores al nesiritide en la ICD y en la segunda, el rol del nesiritide en estos pacientes.

Entre los fundamentos para estas controversias, se encuentran los efectos adversos reconocidos de los diuréticos y el mensaje obtenido del análisis de diversas bases de datos que evidencian un incremento del riesgo de mortalidad con el uso de altas dosis de diuréticos de asa. Durante el congreso, Fonarow y col. analizaron, en una cohorte de pacientes ambulatorios con insuficiencia cardíaca avanzada, el impacto de la dosis de diuréticos de asa sobre la mortalidad. Se incluyeron 1420 pacientes, cuya edad media fue 53 años, 75% de sexo masculino y una FEVI media del 24%, evaluados en un centro de Estados Unidos. Según la dosis de diuréticos, la población fue dividida en cuartiles: C1 de 0-40 mg, C2 de 41-80 mg, C3 de 81-160 mg y C4 > 160 mg. El grupo C4 presentó menor fracción de eyección, natremia y hemoglobina, y se asoció a mayores niveles de urea y creatinina sin diferencias en relación a índice masa corporal, etiología, sexo y uso de espironolactona. Hubo una disminución de la sobrevida en relación al mayor uso de diuréticos (83%, 79%, 68% y 53% para los grupos C1, C2, C3 y C4, respectivamente) (Figura 2). En el análisis multivariado, el C4 mostró el doble de riesgo comparado con C1, ajustado para diferencias entre grupos (HR=2,0; IC 95%=1,2-3,1). En pacientes portadores de IC avanzada de múltiples etiologías, el uso de diuréticos de asa en altas dosis identificó, en forma independiente, una población de alto riesgo de muerte¹⁵.

En pacientes con ICD, un subanálisis del *Registro ADHERE* evaluó el efecto de la intensidad del uso de diuréticos EV sobre la función renal, en 99.963 pacientes. De ellos, 24.497 recibieron diuréticos EV sin terapia vasoactiva y constituyeron el subgrupo de estudio. Según la dosis recibida en las primeras 24 horas, se dividieron en 3 niveles: < 80 mg (48,5% de la población); 80-160 mg (36,8%) y > 160 mg (14,7%). El uso de dosis > de 160 mg se incrementó proporcionalmente a los niveles basales de creatinina. Para cada estrato basal de creatinina, el empeoramiento de la función renal (incremento \geq 0,50

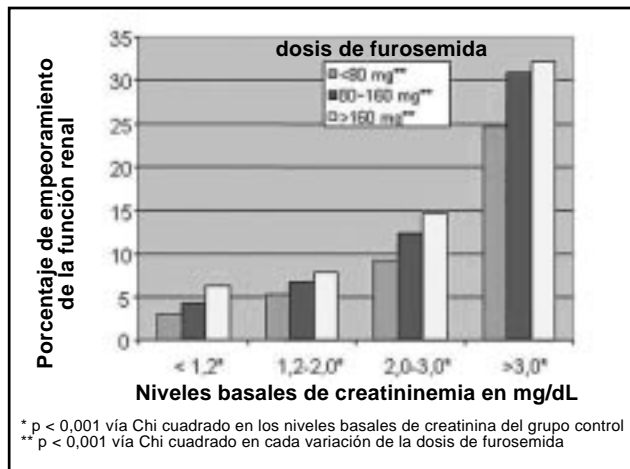


Figura 3. Dosis de diuréticos y empeoramiento de la función renal.

mg/dl de creatinina o requerimiento de diálisis) dependió de la intensidad del tratamiento con diuréticos (Figura 3)¹⁶.

Nesiritide para el manejo de la ICD

Como antagonista, el Dr. Sackner-Bernstein presentó los datos publicados en sus trabajos durante el año 2000., basados en análisis retrospectivos, que sugieren que el nesiritide puede promover deterioro en la función renal y quizás un incremento en la mortalidad (Tabla 5). Entre sus argumentos, estableció que, en ausencia de datos de mortalidad, estos métodos serían los mejores disponibles para investigar si el nesiritide es seguro. El hecho de que los pacientes mejoren en sus síntomas no significa que la droga sea segura. En su opinión, ya que el nesiritide no ha mejorado ningún punto final significativo, y parece aumentar en lugar de reducir el riesgo de muerte, no debería usarse en la práctica clínica habitual, recomendando el retiro de la droga basado en la falta de demostración de seguridad. Por su parte, el Dr. Yancy, en su rol de agonista, defendió el uso del nesiritide basado en los datos prospectivos disponibles y en las limitaciones del meta-análisis presentado. De este último, cuestionó su naturaleza altamente selectiva, retrospectiva y la utilización de estudios que no fueron diseñados para evaluar mortalidad. Entre sus planteos, se preguntó: ¿cómo puede un péptido que es producido naturalmente, que promueve vasodilatación, facilita la natriuresis, produce activación neurohumoral y retarda la fibrosis en la falla cardíaca ser inefectivo e inseguro?

Los datos disponibles del *Estudio VMAC* demostraron que los pacientes tratados con nesiritide mejoraron significativa y rápidamente la hemodinamia y los síntomas, sin evidenciar elevación significativa de la creatinina. En el *Registro ADHERE* (pacientes tratados con nesiritide por ICD), se demostró una mejora en los indicadores de calidad del cuidado médico, sin diferencias en términos de mortalidad, pero durante el período se observó una reducción temporal en la mortalidad hospitalaria.

Si consideramos que los diuréticos representan la droga de elección para tratar estos individuos, ellos también han mostrado un aumento del riesgo de mortalidad por todas las causas y por muerte súbita en la ICD.

Tabla 5. Supervivencia a 30 días y riesgo de mortalidad a 30 días con nesiritide en meta-análisis

Cálculo	Nesiritide	Control	HR (IC 95%)	p
No ajustado	93,5 %	96,0 %	1,86 (1,02-3,41)	0,04
Ajustado	-	-	1,80 (0,98-3,31)	0,057

En el último congreso del *American Heart Association* (2005), Elkayam y col. presentaron los datos combinados de 5 trabajos randomizados y controlados que evaluaron mortalidad en 214 (17%) de 1.248 pacientes con aumento de la creatinina > 0,5 mg/dl durante el período de estudio. El empeoramiento de la función renal se observó en 14% y 19% de los grupos control y nesiritide. La mortalidad fue significativamente mayor en el grupo control con aumento de creatinina (p=0,007), pero no en el de nesiritide (p=0,722), comparados con aquellos sin incremento. La mortalidad en el grupo con y sin nesiritide no mostró diferencias significativas (7,3% y 13%, p=0,19). Los niveles de creatinina entre controles y nesiritide fueron comparables al inicio y 30 días, pero el riesgo de empeoramiento de la creatinina aumentó con el incremento en la dosis de nesiritide y con el uso concomitante de altas dosis de diuréticos. Si bien el efecto real de esta droga sobre la función renal requiere de estudios prospectivos, los datos disponibles sugieren que el empeoramiento de la función renal en algunos pacientes tratados con nesiritide no se vincula a incremento de la mortalidad. Es por ello que el nesiritide, así como la nitroglicerina y el nitroprusiato, pueden ser utilizados en la ICD de acuerdo al criterio clínico, pero reconociendo que aún no hay drogas, incluyendo los diuréticos, que tengan un impacto en reducir las rehospitalizaciones o mortalidad en esta condición. El nesiritide posee efectos hemodinámicos rápidos y mejora los síntomas, pero hasta la fecha no hay datos que sugieran que reduce la incidencia de eventos. Los datos disponibles fueron obtenidos de análisis retrospectivos o de estudios observacionales, con diferentes sesgos de inclusión e interpretación, por lo cual no es posible la resolución definitiva de estos aspectos de seguridad, más allá de reconocer su efectividad.

En respuesta a los argumentos del agonista, el antagonista puntualizó que la seguridad de una droga debe ir más allá de tener un perfil de efectos colaterales favorable o a su ocurrencia natural en el organismo. La droga debería ser segura o al menos demostrar que su impacto sobre la calidad de vida es tan importante que supera el riesgo de su utilización.

El principal corolario fue que no hay información disponible de estudios prospectivos que respondan acerca del efecto sobre la mortalidad. Existen otros meta-análisis que incorporaron los datos de todos los trabajos disponibles y que no han confirmado el aumento del riesgo con nesiritide. Estos trabajos, actualmente en curso, son profundamente necesarios para obtener la respuesta adecuada.

Referencias bibliográficas

1. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics 2004 Update. Dallas, Tex: American Heart Association; 2003.
2. Perna ER, Barbagelata A, Grinfeld L, Garcia Ben M, Cimbaro Canella JP, Bayol PA, et al. Overview of acute decompensated heart failure in Argentina: lessons learned from 5 registries during the last decade. Am

- Heart J 2006;151(1):84-91.
3. Perna ER, Cíbaro Canella J, Colque R, Perrone SV, Lobo Marquez LL, Poy C y col. Importancia de hallazgos clínicos simples para predecir eventos luego de una hospitalización por fallo cardíaco descompensado Rev Fed Argen Cardiol 2006: Resumen.
 4. Keating GM, Goa KL. Nesiritide: a review of its use in acute decompensated heart failure. Drugs. 2003;63:47-70.
 5. Publication Committee for the VMAC Investigators. Intravenous nesiritide vs nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure: A randomized controlled trial. JAMA 2002;287(12):1531-1540.
 6. Stough WG, Albert NM, Greenberg B, Sun JL, Young YB, Fonarow GC, et al. Characteristics, treatments and outcomes of patients hospitalized for heart failure with preserved systolic function: A report from OPTIMIZE-HF. J Am Coll Cardiol 2006;47(4 Supplement A):942-90.
 7. Saghiri S, Bartone C, Barrows R, Menon S, Chung E. Comparison of ultrafiltration to nesiritide therapy as a treatment modality for decompensated heart failure. J Am Coll Cardiol 2006;47(4 Supplement A):1032-52.
 8. Shahzad K, Glasofer S, Semigran MJ, Wang TJ, Bloch KD, Handschumacher MD, et al. Nesiritide improves left ventricular compliance in diastolic heart failure. J Am Coll Cardiol 2006;47(4 Supplement A):942-55.
 9. Teirstein P, Price M, Guzman L, Mathur V. Renal and neurohormonal effects of intravenous and intra-renal nesiritide in patients with renal insufficiency: A multicenter, randomized, placebo-controlled trial. J Am Coll Cardiol 2006;47(4 Supplement A):816-3.
 10. Venkatesh PK, Kandpal S, Molnar J, Arora RR. Short-term and long-term mortality with nesiritide for decompensated heart failure: A meta-analysis of randomized controlled trials. J Am Coll Cardiol 2006;47(4 Supplement A):837-6.
 11. Costello-Boerrigter LC, Boerrigter G, Burnett JC, Schirger JA. Coadministration of the V2 receptor antagonist tolvaptan and B-type natriuretic peptide enhances water and sodium excretion without adversely affecting renal function: A physiologic approach to sodium and water retention in experimental heart failure. J Am Coll Cardiol 2006;47(4 Supplement A):913-199.
 12. Krumholz HM, Chen YT, Vaccarino V, Wang Y, Radford MJ, Bradford WD, Horwitz RI. Correlates and impact on outcomes of worsening renal function in patients > or =65 years of age with heart failure. Am J Cardiol. 2000;85(9):1110-3.
 13. Sackner-Bernstein JD, Skopicki H, Aaronson KD. Risk of worsening renal function with nesiritide in patients with acutely decompensated heart failure. Circulation 2005;111:1487-91.
 14. Sackner-Bernstein JD, Kowalski M, Fox M, Aaronson K. Short-term risk of death after treatment with nesiritide for decompensated heart failure: a pooled analysis of randomized controlled trials. JAMA 2005;293:1900-5.
 15. Fonarow GC, Eshaghian S, Horwich TB. Loop diuretic dose is independently associated with increased mortality in advanced heart failure. J Am Coll Cardiol 2006;47(4 Supplement A): 919-93.
 16. Costanzo MR, Wigneswaran J, Johannes RS, Saltzberg M, Ashraf T, Gupta V, Suri S. The effect of intensity of intravenous diuretic dosing on occurrence of worsening renal function in patients hospitalized with acute decompensated heart failure. J Am Coll Cardiol 2006;47(4 Supplement A): 1032-90.