

NOVEDADES EN ESTUDIOS MULTICENTRICOS

Nesiritide Nuevos datos de seguridad de un estudio observacional

Sergio V. Perrone*

Recientemente, se han dado a conocer los resultados de un estudio observacional realizado en 920 pacientes portadores de insuficiencia cardíaca crónica (ICC) descompensada que recibieron nesiritide en infusiones ambulatorias seriadas, en el cual han intervenido más de 150 centros de varios países del mundo, entre ellos: Argentina con 14 centros, Australia, Brasil, Canada, Chile, Hong Kong (China), India, Rusia, Serbia, Singapur, Sudáfrica, EEUU (Tabla 1).

Los resultados preliminares de este estudio fase II, prospectivo, randomizado, placebo-controlado, doble ciego, conocido como *FUSION II (Follow-Up Serial Infusión of Natrekor in Advancedheart Failure)*, fueron presentado en la 56ª reunión del *American Collage of Cardiology* realizada en Nueva Orleans, EEUU el pasado mes de Marzo.

El estudio fue diseñado para demostrar la seguridad de la administración de nesiritide en el largo plazo y la evolución con el uso de una o dos infusiones semanales en pacientes con ICC persistentemente sintomática.

El estudio fue iniciado en Marzo del 2004 y los pacientes fueron seguidos por un período mínimo de 6 meses. El punto final primario compuesto fue la mortalidad por todas las causas y/o hospitalización cardiorrenal a las 12 semanas. Además, el estudio evaluó otros parámetros de seguridad cuyos resultados serán reportados próximamente.

Los pacientes debían tener más de dos internaciones recientes por descompensación de su ICC y encontrarse en el momento de su reclutamiento en forma ambulatoria por un período mínimo de 5 días.

Todos los pacientes recibieron, además, la droga en estudio (una o dos veces por semana), su medicación habitual e incluso se permitió la optimización de la misma durante visitas de 4 a 6 hs que se realizaban una o dos veces por semana según la rama de randomización.

Los resultados observados en los objetivos principales del estudio (función renal y mortalidad) entre los pacientes que recibieron nesiritide y aquellos que recibieron placebo, no evidenciaron diferencias significativas (Tabla 2).

El Dr. Clyde W. Yancy¹⁻⁴, investigador principal del estudio

FUSION II y Director Médico del Instituto Cardiovascular Baylor en el Centro Médico Universitario de Baylor en Dallas comentó que “*los hallazgos de seguridad del estudio FUSION II y otros estudios clínicos recientes deben darle la seguridad necesaria a los médicos que tratan pacientes con nesiritide de acuerdo a las indicaciones aprobadas, y también para aquellos que están evaluando otras investigaciones con nesiritide*”.

Tabla 1. Pacientes enrolados por país en el estudio *FUSION II*.

País	Pacientes randomizados
Argentina	41
Australia	20
Brasil	8
Canada	10
Chile	4
Hong Kong (China)	2
India	40
Rusia	46
Serbia	20
Singapur	12
Sudáfrica	18
EE.UU.	699

Entre ellos el ASCEND-HF (*Acute Study of Clinical Effectiveness of Nesiritide in Decompensated Heart Failure*) un estudio multicéntrico en desarrollo que intenta evaluar el efecto de nesiritide en aproximadamente 7.000 pacientes portadores de insuficiencia cardíaca descompensada.

El Dr. Yancy agrega que “*los relativos bajos eventos adversos observados en ambas ramas con droga activa son consistentes con los resultados observados en las investigaciones previas*”.

Por otra parte, el Dr. Robert M. Califf, profesor de Medicina de la División Cardiología de la Universidad de Duke, comentó que “*...aunque nesiritide no demostró beneficios adicionales con respecto al grupo placebo, el uso seriado en pacientes con ICC, demostrando la ausencia de trastornos renales y sin cambios en la mortalidad, debe dar seguridad en su utilización a los médicos...*”

Actualmente, diferentes estudios realizados con nesiritide⁴⁻²¹, publicados en diferentes revistas médicas han demostrado una rápida reducción de la presión capilar pulmonar y

*Jefe Servicio de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante de Organos Intratorácicos, Instituto FLENI, Buenos Aires, Rep. Argentina.

Trabajo recibido: 30/04/2007
Trabajo aprobado: 04/05/2007

Tabla 2. Resultados del estudio FUSION II (Puntos finales primarios).

	NESIRITIDE (n: 605)	PLACEBO (n: 306)	Valor de p
Todas las causas de mortalidad y hospitalización CV/renal	36,7%	36,8%	0,79
Todas las causas de mortalidad	9,5%	9,6%	0,98
Hospitalización por CV/renal	32,89%	33,9%	0,95

CV: Cardiovascular

resolución de la disnea en pacientes portadores de ICC descompensada, motivando la aprobación por la *Food and Drug Administration* de los EEUU en Agosto de 2001 y por el ANMAT en Argentina, en el mes de Diciembre de 2004.

Actualmente, más de 800.000 pacientes portadores de insuficiencia cardíaca descompensada han recibido nesiritide en los EEUU.

Referencias bibliográficas

1. Yancy CW. Treatment with B-type natriuretic peptide for chronic decompensated heart failure: insights learned from the follow-up serial infusion of nesiritide (FUSION) trial. *Heart Fail Rev* 2004;9(3):209-16.
2. Yancy CW, Burnett JC, Jr., Fonarow GC, Silver MA. Decompensated heart failure: is there a role for the outpatient use of nesiritide? *Congest Heart Fail* 2004;10(5):230-6.
3. 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(5):595-601.
4. Yancy CW, Singh A. Potential applications of outpatient nesiritide infusions in patients with advanced heart failure and concomitant renal insufficiency (from the Follow-Up Serial Infusions of Nesiritide [FUSION I] trial). *Am J Cardiol* 2006;98(2):226-9.
5. Hobbs RE, Mills RM. Therapeutic potential of nesiritide (recombinant b-type natriuretic peptide) in the treatment of heart failure. *Expert Opin Investig Drugs* 1999;8(7):1063-72.
6. 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(1):155-62.
7. Colucci WS, Elkayam U, Horton DP, et al. Intravenous nesiritide, a natriuretic peptide, in the treatment of decompensated congestive heart failure. *Nesiritide Study Group. N Engl J Med* 2000;343(4):246-53.
8. Burger AJ, Elkayam U, Neibaur MT, 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(1):35-9.
9. Fonarow GC. Nesiritide: practical guide to its safe and effective use. *Rev Cardiovasc Med* 2001;2 Suppl 2:S32-5.
10. Young JB. New therapeutic choices in the management of acute congestive heart failure. *Rev Cardiovasc Med* 2001;2 Suppl 2:S19-24.
11. Bettencourt P. Brain natriuretic peptide (nesiritide) in the treatment of heart failure. *Cardiovasc Drug Rev* 2002;20(1):27-36.
12. Dunavant S. Nesiritide vs nitroglycerin for decompensated congestive heart failure. *JAMA* 2002;288(5):571-2; author reply 2-3.
13. Burger AJ, Aronson D, Horton DP, Burger MR. Comparison of the effects of dobutamine and nesiritide (B-type natriuretic peptide) on ventricular ectopy in acutely decompensated ischemic versus nonischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2003;91(11):1370-2.
14. Gheorghiade M, Gattis Stough W, Adams KF, Jr., Jaffe AS, Hasselblad V, O'Connor CM. The Pilot Randomized Study of Nesiritide Versus Dobutamine in Heart Failure (PRESERVD-HF). *Am J Cardiol* 2005;96(6A):18G-25G.
15. Simsic JM, Scheurer M, Tobias JD, et al. Perioperative effects and safety of nesiritide following cardiac surgery in children. *J Intensive Care Med* 2006;21(1):22-6.
16. Sehra R, Underwood K. Nesiritide use for critically ill children awaiting cardiac transplantation. *Pediatr Cardiol* 2006;27(1):47-50.
17. Moffett BS, Jefferies JL, Rossano J, Towbin JA. Nesiritide therapy in a term neonate with renal disease. *Pharmacotherapy* 2006;26(2):281-4.
18. McDonald P, Singh D. Adding nesiritide to standard emergency department care may reduce rehospitalisations for people with heart failure. *Evid Based Cardiovasc Med* 2006;10(1):24-6.
19. Jefferies JL, Denfield SW, Price JF, et al. A prospective evaluation of nesiritide in the treatment of pediatric heart failure. *Pediatr Cardiol* 2006;27(4):402-7.
20. Arnold LM, Crouch MA, Carroll NV, Oinonen MJ. Outcomes associated with vasoactive therapy in patients with acute decompensated heart failure. *Pharmacotherapy* 2006;26(8):1078-85.
21. Scroggins N, Edwards M, Delgado R, 3rd. Increased cost effectiveness with nesiritide vs. milrinone or dobutamine in the treatment of acute decompensated heart failure. *Congest Heart Fail* 2005;11(6):311-4.