

NOVEDADES DE ESTUDIOS MULTICENTRICOS

Efectos de la administración perioperatoria de Nesiritide en pacientes con disfunción ventricular izquierda sometidos a cirugía cardíaca

Estudio NAPA

(Effects of Perioperative Nesiritide in patients with Left Ventricular Dysfunction Undergoing Cardiac Surgery)

Sergio V. Perrone*

El deterioro de la función renal está altamente relacionado con el pronóstico de la insuficiencia cardíaca (IC)¹⁻⁷. Más aún, si en el contexto del deterioro de la función renal y cardíaca nuestro paciente debe ser sometido a una cirugía cardíaca con la utilización de circulación extracorpórea⁸; seguramente, su pronóstico se verá empobrecido⁹⁻¹¹.

Es conocido el efecto sobre la actividad neurohumoral y la función renal en pacientes sometidos a circulación extracorpórea^{8, 12}.

Algunos agentes farmacológicos fueron evaluados, pretendiendo mejorar la función renal o impedir su deterioro en pacientes sometidos a circulación extracorpórea¹³⁻¹⁸.

En los últimos años se han suscitado discusiones referentes al beneficio o no de la utilización del péptido natriurético cerebral recombinante humanizado "nesiritide" en pacientes portadores de insuficiencia cardíaca aguda descompensada¹⁹⁻²². Muchas de estas discusiones se basaron en parte en el posible deterioro de la función renal observado en un grupo de pacientes¹⁹.

Otro inconveniente, que trae acarreado el deterioro de la función renal en pacientes con falla cardíaca sometidos a cirugía con circulación extracorpórea, radica en la prolongación de los días de internación, tanto en las áreas de cuidados críticos (con las complicaciones inherentes), como en los pisos de internación^{8, 23-25}.

Recientemente, se han comunicado los resultados del estudio

NAPA²⁶ (*Effects of Perioperative Nesiritide in patients with Left Ventricular Dysfunction Undergoing Cardiac Surgery*). El estudio, fue diseñado para evaluar los efectos del nesiritide en la función renal perioperatoria, la evolución clínica y hemodinámica en pacientes con deterioro de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) que fueron sometidos a cirugía de revascularización coronaria, utilizando circulación extracorpórea.

La administración de nesiritide disminuye la precarga y postcarga, las resistencias vasculares sistémicas y pulmonares, incrementando en forma indirecta el volumen minuto sin inducir taquicardia²⁷⁻²⁹. Estos beneficios hemodinámicos se han asociado a una franca y rápida reducción de la disnea²⁷. Su utilización se ha asociado a un incremento de la diuresis, reducción de la utilización de diuréticos, e incluso se han detectado fenómenos neurohumorales favorables como la reducción de los niveles de norepinefrina plasmática, endotelina y aldosterona^{30, 31}.

El estudio NAPA fue realizado durante un período de 15 meses (entre Marzo de 2004 y Mayo de 2005) en forma prospectiva, multicéntrica (54 centros en Estados Unidos de Norteamérica), randomizada, doble ciego y placebo-controlada en 303 pacientes portadores de deterioro de la función sistólica ventricular izquierda (FEVI \leq 40%) sometidos a cirugía de revascularización coronaria con circulación extracorpórea, con o sin reemplazo o reparación valvular mitral (aquellos que necesitaban de un reemplazo o reparación valvular aórtica eran excluidos). Los pacientes fueron seguidos por un período de 6 meses.

Un cateter de Swan Ganz fue colocado en los pacientes, previo a la iniciación de la medicación en estudio. Aquellos pacientes "desprecargados", con presión capilar pulmonar de enclavamiento < 15 mm Hg, presión venosa central < 6 mm Hg o presión arterial sistólica < de 90 mm Hg, fueron excluidos del estudio.

Las poblaciones incluidas en ambos grupos (nesiritide n=152 y placebo n=151) presentaban características basales simi-

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

Correspondencia: Dr. Sergio V. Perrone
Montañeses 2325
C1428AQQ. Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
República Argentina.
E-mail: svperrone@intermedia.com.ar
Teléfono: (54-11) 5777-3200
Fax: (54-11) 5777-3209

Trabajo recibido: 20/06/2007
Trabajo aprobado: 16/07/2007

lares (sin diferencias significativas).

Los pacientes fueron randomizados para recibir dosis fijas intravenosa de nesiritide (0,01 µg/kg/min) sin dosis de carga (bolo) o placebo por un período mínimo de 24 hs en adición a los cuidados postoperatorios habituales.

La medicación en estudio fue administrada luego de la inducción anestésica, pero antes de la incisión de piel, y fue continuada por un período mínimo de 24 hs y máximo de 96 hs (según el criterio del médico asistente). La duración media de la administración de la droga en estudio fue de 39,4±21,6 hs para el grupo nesiritide y 40,6±23,4 hs en el grupo placebo (p=0,67).

Durante el período de infusión, 13 pacientes (9,2%) del grupo nesiritide y 11 (8,0%) del grupo placebo (p=0,83), debieron reducir la dosis de la droga en estudio, principalmente, por la presencia de hipotensión arterial. Ninguna de estas reducciones fue debido a deterioro de la función renal o a incremento de los niveles de creatinina plasmática.

Los niveles de creatininemia se incrementaron en el postoperatorio en ambos grupos, pero este incremento se vio atenuado en aquellos pacientes del grupo nesiritide.

En el grupo nesiritide, los niveles de creatininemia retornaron a los niveles basales a las 12 hs de la cirugía y permanecieron estables durante la estadía hospitalaria. Contrariamente, en el grupo placebo, los niveles de creatinina plasmática se incrementaron significativamente en el postoperatorio y se mantuvieron elevados durante la estadía en el hospital (Figura 1).

Con respecto al estado basal, los niveles de creatininemia incrementaron 17±29% en el grupo nesiritide y 33±46% en el grupo placebo. La tasa de filtración glomerular disminuyó 11±22% en el grupo nesiritide y 20±24% en los pacientes que recibieron placebo.

Estos efectos beneficiosos sobre la función renal se vieron especialmente acentuados en aquellos pacientes con disfunción renal en el estado basal (nivel de creatininemia plasmática > 1,2 mg/dL). En estos pacientes, los niveles de creatininemia aumentaron 3,0±20% en el grupo nesiritide y

29±36% en el grupo placebo, y la tasa de filtración glomerular se incrementó 1,0±22% en el grupo nesiritide y disminuyó 19±23% en el grupo placebo, cuando fueron comparados con el estado basal.

Como es de suponer, el grupo nesiritide presentó una mayor diuresis en la primeras 24 hs postcirugía (2926±1179 ml vs 2350±1066 ml; p<0,001).

Es de destacar que en el postoperatorio no se observaron diferencias significativas en la medicación concomitante que recibieron ambos grupos.

Los parámetros hemodinámicos registrados en ambos grupos no presentaron diferencias significativas.

El tiempo en asistencia respiratoria mecánica tampoco presentó diferencias significativas (21,8±22,2 hs en el grupo nesiritide y 29,3±72,9 hs en el grupo placebo; p=0,498).

La estadía en la unidad de recuperación postquirúrgica fue de 78,8±92,2 hs en el grupo nesiritide vs 103,2±156,6 hs en el grupo placebo (p=0,370) y una estadía total en el hospital de 9,1±6,1 días vs 11,5±9,8 días, respectivamente.

La supervivencia a 180 días postcirugía fue significativamente mejor para los pacientes incluidos en el grupo nesiritide. A los 30 días de iniciación de la droga en estudio, 4 pacientes en el grupo nesiritide (2,8%) y 8 (5,9%) en el grupo placebo (p=0,219) habían fallecido [HR para nesiritide vs placebo 0,48 (95 % CI 0,14 a 1,59)]. A los 180 días, la mortalidad fue de 8 (6,6%) para el grupo nesiritide y 17 (14,7%) para el grupo placebo (p=0,046) [HR para nesiritide vs placebo 0,44 (95 % CI 0,19 a 1,01)].

Conclusiones

Si bien algunos estudios retrospectivos sugirieron que la utilización de nesiritide ejercía efectos beneficiosos en pacientes que recibían cirugía cardíaca³²⁻³⁶, su certificación en estudios prospectivos, randomizados, doble ciegos, aun no se había realizado.

Son conocidos los beneficios que se pueden obtener de la administración de nesiritide en pacientes portadores de insuficiencia cardíaca, pero,

extender estos beneficios para aquellos pacientes que deben ser sometidos a cirugía cardíaca con utilización de circulación extracorpórea puede ser de suma utilidad, dadas las consecuencias que provoca el deterioro de la función renal en estos pacientes^{8, 24, 37, 38}. Sobre todo, si tenemos en cuenta, que los resultados del estudio NAPA, revelan un beneficio aun mayor en aquellos pacientes que poseen deterioro de la función renal en su estado prequirúrgico. Es de notar que los pacientes "desprecargados" no fueron incluidos en el estudio, hecho éste que puede justificar, muchas veces, el deterioro de la función re-

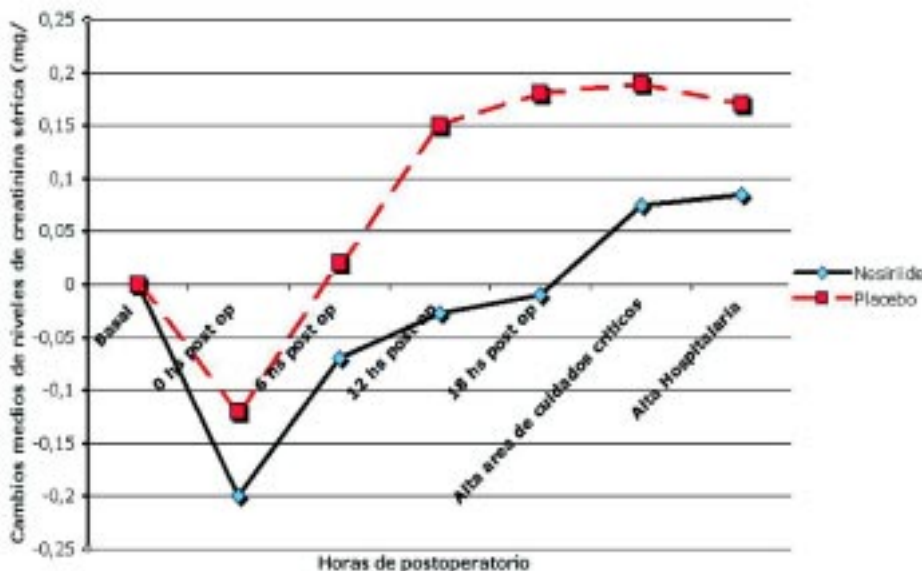


Figura 1. Niveles de creatinina sérica.

nal, observado en estos pacientes.

Otro dato importante a tener en consideración, se basa en la activación del sistema neurohumoral, la cual puede estar basada en las drogas utilizadas en primera instancia para tratar a nuestros pacientes con falla de bomba. Sica y colaboradores presentaron recientemente un estudio en el que la administración de nesiritide, previo a la administración intravenosa de furosemida, bloquea efectivamente la liberación de aldosterona; mientras, que la administración de furosemida incrementa marcadamente los niveles de aldosterona plasmática³⁹.

Preservar la función renal de nuestros pacientes se ha tornado en uno de los puntos clave para la mejoría en la supervivencia y en la calidad de vida de nuestros pacientes. Este síndrome cardiorrenal constituye uno de los círculos viciosos que deterioran aun más la función cardíaca, razón por la cual nuestros objetivos deben estar dirigidos a la preservación funcional de ambos órganos.

Referencias bibliográficas

- Marenzi G, Lauri G, Guazzi M, et al. Cardiac and renal dysfunction in chronic heart failure: relation to neurohumoral activation and prognosis. *Am J Med Sci* 2001;321(6):359-66.
- Maxwell AP, Ong HY, Nicholls DP. Influence of progressive renal dysfunction in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2002;4(2):125-30.
- Boerrigter G, Burnett JC, Jr. Cardiorenal syndrome in decompensated heart failure: prognostic and therapeutic implications. *Curr Heart Fail Rep* 2004;1(3):113-20.
- Bouvy ML, Heerdink ER, Leufkens HG, Hoes AW. Predicting mortality in patients with heart failure: a pragmatic approach. *Heart* 2003;89(6):605-9.
- Smilde TD, Hillege HL, Navis G, Boomsma F, de Zeeuw D, van Veldhuisen DJ. Impaired renal function in patients with ischemic and nonischemic chronic heart failure: association with neurohormonal activation and survival. *Am Heart J* 2004;148(1):165-72.
- Heywood JT. The cardiorenal syndrome: lessons from the ADHERE database and treatment options. *Heart Fail Rev* 2004;9(3):195-201.
- Heywood JT, Elatre W, Pai RG, Fabbri S, Huiskes B. Simple clinical criteria to determine the prognosis of heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2005;10(3):173-80.
- Mangano CM, Diamondstone LS, Ramsay JG, Aggarwal A, Herskowitz A, Mangano DT. Renal dysfunction after myocardial revascularization: risk factors, adverse outcomes, and hospital resource utilization. The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Ann Intern Med* 1998;128(3):194-203.
- Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, et al. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(6):1597-605.
- Hillis GS, Croal BL, Buchan KG, et al. Renal function and outcome from coronary artery bypass grafting: impact on mortality after a 2.3-year follow-up. *Circulation* 2006;113(8):1056-62.
- Hillis GS, Zehr KJ, Williams AW, et al. Outcome of patients with low ejection fraction undergoing coronary artery bypass grafting: renal function and mortality after 3.8 years. *Circulation* 2006;114(1 Suppl):1414-9.
- Drakos SG, Kfoury AG, Long JW, et al. Effect of mechanical circulatory support on outcomes after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006;25(1):22-8.
- Loef BG, Henning RH, Epema AH, et al. Effect of dexamethasone on perioperative renal function impairment during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth* 2004;93(6):793-8.
- Wagner F, Yeter R, Bisson S, Siniawski H, Hetzer R. Beneficial hemodynamic and renal effects of intravenous enalaprilat following coronary artery bypass surgery complicated by left ventricular dysfunction. *Crit Care Med* 2003;31(5):1421-8.
- Burns KE, Chu MW, Novick RJ, et al. Perioperative N-acetylcysteine to prevent renal dysfunction in high-risk patients undergoing cabg surgery: a randomized controlled trial. *Jama* 2005;294(3):342-50.
- Bove T, Landoni G, Calabro MG, et al. Renoprotective action of fenoldopam in high-risk patients undergoing cardiac surgery: a prospective, double-blind, randomized clinical trial. *Circulation* 2005;111(24):3230-5.
- Lassnigg A, Donner E, Grubhofer G, Presterl E, Druml W, Hiesmayr M. Lack of renoprotective effects of dopamine and furosemide during cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* 2000;11(1):97-104.
- Nuutinen L, Hollmen A. The effect of prophylactic use of furosemide on renal function during open heart surgery. *Ann Chir Gynaecol* 1976;65(4):258-66.
- Miller WL, Kurien S, Warfield KT, Wood CM, Jaffe AS. Lack of association between worsening renal function and mortality in heart failure patients treated with nesiritide. *Int J Cardiol* 2007.
- Dorsch MP, Rodgers JE. Nesiritide: harmful or harmless? *Pharmacotherapy* 2006;26(10):1465-78.
- 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(15):1900-5.
- Butler J, Emerman C, Peacock WF, Mathur VS, Young JB. The efficacy and safety of B-type natriuretic peptide (nesiritide) in patients with renal insufficiency and acutely decompensated congestive heart failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(2):391-9.
- Miller KH. Factors influencing selected lengths of ICU stay for coronary artery bypass patients. *J Cardiovasc Nurs* 1998;12(4):52-61.
- Cooper WA, O'Brien SM, Thourani VH, et al. Impact of renal dysfunction on outcomes of coronary artery bypass surgery: results from the Society of Thoracic Surgeons National Adult Cardiac Database. *Circulation* 2006;113(8):1063-70.
- Lazar HL, Fitzgerald C, Gross S, Heeren T, Aldea GS, Shemin RJ. Determinants of length of stay after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 1995;92(9 Suppl):II20-4.
- Mentzer RM, Jr., Oz MC, Sladen RN, et al. Effects of perioperative nesiritide in patients with left ventricular dysfunction undergoing cardiac surgery: the NAPA Trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(6):716-26.
- 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.
- Colucci WS. Nesiritide for the treatment of decompensated heart failure. *J Card Fail* 2001;7(1):92-100.
- Intravenous nesiritide vs nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure: a randomized controlled trial. *Jama* 2002;287(12):1531-40.
- Abraham WT, Lowes BD, Ferguson DA, et al. Systemic hemodynamic, neurohormonal, and renal effects of a steady-state infusion of human brain natriuretic peptide in patients with hemodynamically decompensated heart failure. *J Card Fail* 1998;4(1):37-44.
- Aronson D, Burger AJ. Intravenous nesiritide (human B-type natriuretic peptide) reduces plasma endothelin-1 levels in patients with decompensated congestive heart failure. *Am J Cardiol* 2002;90(4):435-8.
- Kristeller JL, Papps H, Stahl RF. Risk of worsening renal function with nesiritide following cardiac surgery. *Am J Health Syst Pharm* 2006;63(23):2351-3.
- Beaver TM, Winterstein AG, Shuster JJ, et al. Effectiveness of nesiritide on dialysis or all-cause mortality in patients undergoing cardiothoracic surgery. *Clin Cardiol* 2006;29(1):18-24.
- Feldman DS, Ikonomidis JS, Uber WE, et al. Human B-natriuretic peptide improves hemodynamics and renal function in heart transplant patients immediately after surgery. *J Card Fail* 2004;10(4):292-6.
- Feldman DS, Sun B. Practical application of human B-type natriuretic peptide as a therapeutic intervention in the perioperative setting. *Heart Fail Rev* 2004;9(3):203-8.
- Salzberg SP, Filsoufi F, Anyanwu A, et al. High-risk mitral valve surgery: perioperative hemodynamic optimization with nesiritide (BNP). *Ann Thorac Surg* 2005;80(2):502-6.
- Conlon PJ, Stafford-Smith M, White WD, et al. Acute renal failure following cardiac surgery. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14(5):1158-62.
- Loef BG, Epema AH, Smilde TD, et al. Immediate postoperative renal function deterioration in cardiac surgical patients predicts in-hospital mortality and long-term survival. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(1):195-200.
- Sica DA, Gottwald M, Li Y-P. Nesiritide appears to inhibit the rise in plasma aldosterone associated with furosemide diuresis (abstr). *J Card Fail* 2006;12(Suppl):1:S85-6.