REVISTA PERUANA DE CARDIOLOGÍA

Volume 47 • Number 2 • 2022 Revista Peruana de Cardiología ISSN:1609-7335 www.revistaperuanadecardiologia.com

Órgano oficial del









ARTÍCULO ORIGINAL

Guía clínica para el diagnóstico y manejo de la falla cardíaca con fracción de eyección reducida. Sociedad Peruana de Cardiología (SOPECARD)

Clinical guide for the diagnosis and management of heart failure with reduced ejection fraction. Peruvian Society of Cardiology (SOPECARD)

M. Cecilia García-Sandoval^{1*}, Walter A. Alarco-León², Miguel E. Azañedo-Velásquez³, Javier A. Chumbe-Montoro¹, Tomás C. Gargurevich-Sánchez⁴, Armando L. Godoy-Palomino⁵, Héctor E. Molina-Calle⁶, Rocío P. Laymito-Quispe⁷, Wilbert G. Yabar-Galindo⁸, Marcos L. Pariona-Javier⁹, Francis J. Rojas-Rodríguez¹⁰, Luis E. Wong-Espejo¹⁰, William J. Araujo-Banchon^{11,12} y Elena Tapia-López¹⁰

¹Unidad de Falla Cardíaca, Hospital Nacional Arzobispo Loayza, MINSA, Lima; ²Servicio de Cardiología, Instituto Nacional Cardiovascular, EsSalud, Jesús María; ³Servicio de Cardiología, Hospital Nacional Sergio E. Bernales, MINSA, Lima; ⁴Programa de Falla Cardíaca, Hospital Militar Central, Lima; ⁵Servicio de Cardiología, Instituto Nacional Cardiovascular, EsSalud, Jesús María; ⁶Servicio de Cardiología, Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo, EsSalud, Arequipa; ⁷Unidad de Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud, Bellavista; ⁸Servicio de Cardiología, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud, Lima; ⁹Departamento de Cardiología, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud, Lima; ¹⁰Investigación independiente; ¹¹Estudios Cimedical, Lima; ¹²Escuela de Medicina Humana, Universidad César Vallejo, Piura. Perú

Resumen de recomendaciones y puntos de buena práctica clínica

1. DIAGNÓSTICO

N.º	N.º Recomendación		Tipo			
1.1	1.1 Evaluación inicial					
En adultos con falla cardíaca (FC) se debe considerar evaluación por historia 1.1.1 clínica y exploración física completos como parte de la estrategia de diagnóstic que justifique un tratamiento específico		clínica y exploración física completos como parte de la estrategia de diagnóstico	Buenas prácticas clínicas			
1.2	Laboratorio in	icial y pruebas electrocardiográficas				
1.2.1		Para los pacientes con diagnóstico de FC, la evaluación de laboratorio debe incluir hemograma completo, análisis de orina, electrolitos séricos, nitrógeno ureico en sangre, creatinina sérica, glucosa, perfil de lípidos, pruebas de función hepática, estudios de hierro y hormona estimulante de tiroides para optimizar el manejo	Buenas prácticas clínicas			
1.2	.2	Se debe realizar un electrocardiograma de 12 derivaciones a todos los pacientes con FC en la evaluación inicial para optimizar el manejo	Buenas prácticas clínicas			
1.2.3 Uso de biomarcadores para prevención, diagnóstico inicial y estratificación del riesgo						
	1.2.3.1	En pacientes que se presentan con disnea <i>se recomienda</i> realizar el dosaje sérico de péptidos natriuréticos tipo B (BNP o NT-proBNP) para el diagnóstico o descarte de FC	Recomendación a favor de la intervención			

(Continúa)

*Correspondencia:

M. Cecilia García-Sandoval, E-mail: ceciliags@gmail.com Fecha de recepción: 07-03-2023 Fecha de aceptación: 29-03-2023 DOI: 10.24875/RPERC.M23000004 Disponible en internet: 14-06-2023 Rev Peruana Card 2022;47(2):1-16 www.revistaperuanadecardiologia.com

1728-5925 / © 2023 Sociedad Peruana de Cardiología (SOPECARD). Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licenciaCC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

(Continuación)

1.3.3

N.º	1	Recomendación	Tipo
	1.2.3.2	Tomar en cuenta los siguientes criterios clínicos para el uso de péptidos natriuréticos tipo B (BNP o NT-proBNP): - Valores de BNP < 35 pg/ml o de NT-proBNP < 125 pg/ml para descartar FC - En adultos con valores elevados de péptidos natriuréticos (BNP o NT-proBNP), considerar la presencia de otras condiciones clínicas, además de la FC, como edad > 70 años, hipertrofia ventricular izquierda, isquemia, taquicardia, sobrecarga ventricular derecha, hipoxemia (embolia pulmonar), disfunción renal (tasa de filtración glomerular [TFG] < 60 ml/min/1.73 m²), sepsis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes mellitus tipo 2 [DM2] y cirrosis hepática	Buenas prácticas clínicas
1.3	Evaluación po	r imágenes	
1.3.1		Se debe realizar una radiografía de tórax en pacientes con FC nueva o FC con descompensación aguda, para evaluar el tamaño cardíaco y la congestión pulmonar, y detectar patologías cardíacas, pulmonares u otras que puedan estar causando o contribuyendo en los síntomas	Buenas prácticas clínicas
1.3.2		Se debe realizar una ecocardiografía transtorácica en la evaluación inicial de pacientes con sospecha o diagnóstico reciente de FC para valorar la estructura y la función cardíaca	Buenas prácticas clínicas

2. Manejo de la falla cardíaca en estadio B

En pacientes con FC, una evaluación de posible cardiopatía isquémica puede ser útil para identificar la causa y orientar el manejo

	Recomendación	Tipo
2.1 Prevención d	el síndrome clínico de FC	
2.1.1	En pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) ≤ 40% se recomienda utilizar inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) para prevención de la FC sintomática y la reducción de la mortalidad de causa cardiovascular	Recomendación fuerte a favor
2.1.2	En pacientes con FEVI ≤ 40% <i>se recomienda</i> usar betabloqueadores (BB) para la prevención de la FC sintomática	Recomendación fuerte a favor

3. Manejo de la falla cardíaca en estadio C

	Recomendación	Tipo		
3.1 Inhibición del sistema renina-angiotensina con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, antagonistas del receptor de la angiotensina II o inhibidores de la neprilisina y del receptor de angiotensina				
3.1.1	En pacientes adultos con FC con fracción de eyección reducida (FCFEr), en clase funcional II-IV de la New York Heart Association (NYHA), sintomáticos, se sugiere el uso de inhibidores de la neprilisina y del receptor de angiotensina (ARNi) para la reducción de la mortalidad de causa cardiovascular y de las hospitalizaciones por FC	Recomendación condicional a favor*		
3.1.2	En pacientes con FCFEr sintomáticos o con síntomas previos y cuando el uso de ARNi no es factible, se recomienda el uso de IECA para la reducción de la mortalidad de causa cardiovascular y de las hospitalizaciones por FC	Recomendación fuerte a favor		
3.1.3	En pacientes con síntomas previos o actuales de FCFEr crónica que son intolerantes a los IECA por tos o angioedema, y cuando el uso de ARNi no es factible, se recomienda el uso de antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA II) para la reducción de la mortalidad de causa cardiovascular y de las hospitalizaciones por FC	Recomendación fuerte a favor		
3.2 Betabloqueadores				
3.2.1	En pacientes con FCFEr sintomáticos o con síntomas previos se recomienda el uso de uno de los tres BB (bisoprolol, carvedilol o metoprolol) para la reducción de la mortalidad de causa cardiovascular y de las hospitalizaciones por FC	Recomendación fuerte a favor		

(Continúa)

Buenas prácticas clínicas

(Continuación)

	Recomendación	Tipo	
3.3 Antag	onistas de los receptores de mineralocorticoides		
3.3.1	En pacientes con FCFEr sintomáticos en clase II a IV de la NHYA se recomienda el uso de antagonistas del receptor de mineralocorticoides (ARM) (espironolactona o eplerenona) para la reducción de la mortalidad de causa cardiovascular y de las hospitalizaciones por FC	Recomendación fuerte a favor	
3.4 Inhibi	lores de los cotransportadores de sodio-glucosa		
3.4.1	En pacientes con FCFEr crónica sintomática se recomienda el uso de inhibidores de los cotransportadores de sodio-glucosa (SGLT2i) para la reducción de la mortalidad de causa cardiovascular y de las hospitalizaciones por FC, independientemente de la presencia de DM2	Recomendación fuerte a favor	
3.5 Otros	tratamientos farmacológicos		
3.5.1	En pacientes con FCFEr crónica sin indicación específica no se recomienda la anticoagulación	Recomendación fuerte a favor	
3.6 Tratar	iientos sin evidencia de valor o que pueden empeorar la falla cardíaca		
3.6.1	En pacientes con FCFEr no se recomiendan los bloqueadores de los canales de calcio no dihidropiridínicos	Buenas prácticas clínicas	
3.6.2	En pacientes con FCFEr no se recomienda el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE); empeoran los síntomas de FC y deben evitarse o retirarse siempre que sea posible	Buenas prácticas clínicas	
3.7. Secu	enciamiento y titulación		
3.7.1	En pacientes con FCFEr se recomienda la titulación de la dosificación de la terapia médica dirigida por guías (TMDG) para alcanzar las dosis objetivo demostradas como eficaces en los ECA, para reducir la mortalidad de causa cardiovascular y las hospitalizaciones por FC	Buenas prácticas clínicas	
3.8 Otros	tratamientos farmacológicos		
3.8.1	En los pacientes con FCFEr (clase II o III de la NYHA) crónica, estable, sintomáticos, que recibieron titulación de la dosificación de la TMDG, incluyendo BB a la dosis máxima tolerable, y con ritmo sinusal con frecuencia cardíaca ≥ 70 lat./min. al reposo, <i>se sugiere</i> el uso de ivabradina para la reducción de la mortalidad de causa cardiovascular y de las hospitalizaciones por FC	Recomendación condicional a favor*	
3.8.2	En pacientes con FCFEr sintomáticos a pesar de TMDG (o por intolerancia), se recomienda el uso de digoxina para disminuir las hospitalizaciones por FC	Recomendación fuerte a favor	
3.8.3	En pacientes seleccionados de alto riesgo* con FCFEr y empeoramiento reciente de FC** que ya están en TMDG, <i>se sugiere</i> el uso de un estimulador de la guanilato ciclasa soluble oral (vericiguat) para la reducción de la mortalidad de causa cardiovascular y de las hospitalizaciones por FC	Recomendación condicional a favor***	
*Alto riesgo: pacientes en ritmo sinusal y BNP ≥ 300 pg/ml o NT-proBNP ≥ 1000 pg/ml, o pacientes con fibrilación auricular y BNP ≥ 500 pg/ml o NT-proBNP ≥ 1600 pg/ml. **Empeoramiento de FC: hospitalización por FC en los últimos 3-6 meses o visita a sala de urgencias con necesidad de utilización de diurético intravenoso o con necesidad de incremento de dosis. ***Recomendación condicional: la fuerza de la recomendación está condicionada a la viabilidad de costos en aquellos escenarios en donde se mejoren las condiciones de acuerdos comerciales y acceso a este medicamento.			
3.9 Como	bilidad en la falla cardíaca con fracción de eyección reducida		
3.9.1	En pacientes con FCFEr y deficiencia de hierro (con o sin anemia) se recomienda el reemplazo con hierro intravenoso para la mejora del estado funcional y de la calidad de vida	Buenas prácticas clínicas	
3.9.2	En pacientes con FC y DM2 <i>se recomienda</i> el uso de SGLT2i para el manejo de la hiperglucemia y para la reducción de la mortalidad de causa cardiovascular y de las hospitalizaciones por FC	Recomendación fuerte a favor	
3.10 Reha	bilitación en la falla cardíaca con fracción de eyección reducida		
3.10.1	En pacientes con FCFEr <i>se recomienda</i> que el proceso de rehabilitación esté enfocado dentro de un programa de FC	Buenas prácticas clínicas	

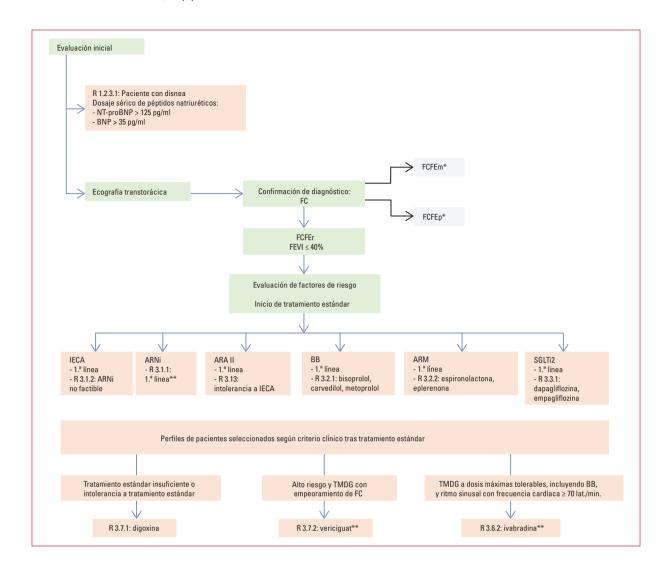
Flujograma de diagnóstico y manejo de pacientes con falla cardíaca y fracción de eyección reducida

R: recomendación.

- *Temas no descritos en la presente guía.
- **Fuerza de la recomendación condicionada al acceso y la viabilidad de costos en aquellos escenarios en donde se mejoren las condiciones de acceso a este medicamento.

Definiciones

Se adoptan las definiciones establecidas por el grupo elaborador de la Guía AHA/ACC (2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines) para los diferentes estadios de FC.



Falla cardíaca con fracción de eyección reducida

Los ensayos clínicos con evidencia de beneficio en sobrevida global en la insuficiencia cardíaca han considerado pacientes principalmente con una FEVI \geq 35% o \leq 40%. Por consenso de expertos, en esta guía se tomará el valor de FEVI \leq 40%.

Clasificación funcional de la New York Heart Association

La clasificación funcional de la NYHA es utilizada en la práctica clínica para determinar la elegibilidad de los pacientes para las estrategias de tratamiento (Tabla 1). Esta clasificación se determina a través de la atención continua del paciente, es decir, el paciente con FC puede ser reclasificado tras la evaluación inicial de diagnóstico, así como después del tratamiento.

Tabla 1. Clasificación funcional de la New York Heart Association

Clase	Síntomas
1	Sin limitación de la actividad física La actividad física ordinaria no causa fatiga indebida, palpitaciones ni disnea (dificultad para respirar)
II	Ligera limitación de la actividad física Cómodo en reposo La actividad física ordinaria produce fatiga, palpitaciones o disnea (dificultad para respirar)
III	Marcada limitación de la actividad físicaCómodo en reposo Menos de la actividad ordinaria causa fatiga, palpitaciones o disnea
IV	Incapaz de realizar cualquier actividad física sin molestiasSíntomas de insuficiencia cardíaca en reposo Si realiza alguna actividad física, las molestias aumentan

Estadios de la falla cardíaca

Las intervenciones terapéuticas están dirigidas según el estadio de la FC. Para el enfoque de la presente guía clínica se describirán los estadios B y C. A

Tabla 2. Clasificación de los estadios de la FC según la Guía AHA/ACC

Estadio	Definiciones y criterios
	Sin síntomas ni signos de FC y evidencia de al menos uno de los siguientes criterios: Función sistólica ventricular izquierda o derecha reducida Fracción de eyección reducida, esfuerzo reducido Hipertrofia ventricular Ampliación de la cámara Anomalías del movimiento de la pared Cardiopatía valvular
Estadio B: pre-FC	Evidencia de aumento de presión: Por mediciones hemodinámicas invasivas Mediante imágenes no invasivas que sugieran presiones de llenado elevadas (p. ej., ecocardiografía Doppler)
	Pacientes con factores de riesgo: Aumento de los niveles de BNP* Troponina cardíaca persistentemente elevada en ausencia de otros diagnósticos que resulten en elevaciones de biomarcadores, tales como síndrome coronario agudo, ERC, embolia pulmonar o miopericarditis
Estadio C: FC sintomática	Cardiopatía estructural con síntomas actuales o previos de FC

su vez, los pacientes con FC en estadio C pueden clasificarse según la trayectoria de sus síntomas como se describe en la tabla 2.

Antecedentes

Justificación

Las guías clínicas son documentos que recogen las recomendaciones desarrolladas de forma sistemática para orientar a los profesionales con respecto al uso de las tecnologías sanitarias en el manejo de pacientes, así como al uso de estrategias y herramientas de diagnóstico y prevención en pacientes con una patología específica. Las recomendaciones de las guías establecen el grado de recomendación con respecto a la eficacia y la seguridad de una tecnología, y deben contribuir a aumentar la calidad de vida del paciente.

La Sociedad Peruana de Cardiología (SOPECARD) tiene como visión ser el organismo líder en el desarrollo de la medicina nacional en el campo de la cardiología. Con la publicación de la presente guía clínica se presentan las recomendaciones más actualizadas según la evidencia científica disponible más reciente con respecto al diagnóstico y el tratamiento de los paciente con FCFEr, alineados a la mejora de la calidad de vida y a los intereses de la población que padece esta enfermedad.

Enfoque de la guía e implementación clínica

La presente guía va dirigida a:

 Personal médico y multidisciplinario responsable del cuidado del paciente con FC.

- Personal de salud de las especialidades de cardiología y de medicina interna a cargo del manejo de este tipo de pacientes.
- Su aplicación se extiende a todo el personal del cuidado del paciente en los diferentes niveles de atención en salud, así como a tomadores de decisiones en entidades reguladoras en salud y financiadores en salud.

Cabe mencionar que las recomendaciones orientan la práctica clínica, pero no sustituyen el criterio clínico en el manejo individual de cada paciente.

AREAS ESPECÍFICAS DE ENFOQUE DE LA GUÍA

- Evaluación clínica y diagnóstico.
- Manejo de la FC en estadio B: prevención del síndrome clínico de FC en pacientes con pre-FC.
- Manejo de la FC en estadio C: tratamiento farmacológico para FCFEr.
- Nuevos tratamientos, incluyendo el uso de SGLT2i,
 ARNi y terapias farmacológicas adicionales.
- Manejo de la comorbilidad en pacientes con FCFEr.

En esta guía no se mencionarán recomendaciones respecto al uso de dispositivos (resincronización cardíaca y desfibrilador implantable), considerando que se priorizó el abordaje farmacológico como objetivo de la guía. Para recomendaciones sobre este ítem se puede tomar en consideración la Guía AHA/ACC de 2022.

Tabla 3. Conformación del grupo elaborador

Nombres	Afiliación	Especialidad	Rol y funciones	
Pariona Javier, Marcos Lorenzo	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud	Médico cardiólogo		
Yabar Galindo, Wilbert German	Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud	Médico cardiólogo	Experto clínico	
Godoy Palomino, Armando Lionel	Instituto Nacional Cardiovascular (INCOR), EsSalud	Médico cardiólogo	Identificación de preguntas clínicas de la guía	
Alarco León, Walter Alberto	INCOR, EsSalud	Médico cardiólogo	AHA/ACC	
Chumbe Montoro, Javier Arturo	Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Ministerio de Salud (MINSA)	Médico cardiólogo		
Azañedo Velásquez, Miguel Eduardo	Hospital Nacional Sergio E. Bernales, MINSA	Médico cardiólogo		
García Sandoval, María Cecilia	Hospital Nacional Arzobispo Loayza, MINSA	Médico cardiólogo	Opinión de experto con respecto a la valoració de la certeza de la evidencia y aplicabilidad de	
Molina Calle, Héctor Eduardo	Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo, EsSalud	Médico cardiólogo	las recomendaciones y formulaciones finales	
Laymito Quispe, Rocío del Pilar	Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud	Médico cardiólogo		
Gargurevich, Tomás	Hospital Militar Central	Médico cardiólogo		
Rojas Rodríguez, Francis Janice	Investigadora independiente	Coordinadora del grupo elaborador	Planificación, coordinación y desarrollo de la guía clínica	
Tapia López, Elena de las Nieves	Investigadora independiente	Experta metodóloga	Búsqueda, selección, evaluación y síntesis de la	
Wong Espejo, Luis Emmanuel	Investigador independiente	Experto metodólogo	evidencia, construcción de tablas de perfil de evidencias de GRADE de cada pregunta clínica,	
Araujo-Banchón, William J.	Estudios Cimedical Escuela de Medicina Humana de la Universidad César Vallejo	Experto metodólogo	valoración de la aceptabilidad y la aplicabilidad de las potenciales recomendaciones, y redacción de la guía clínica	

Objetivos

OBJETIVO GENERAL

Elaborar una guía clínica con recomendaciones basadas en la evidencia científica más actualizada a partir de una guía de práctica clínica (GPC) seleccionada metodológicamente, para unos adecuados diagnóstico y manejo farmacológico de los pacientes con FCFEr.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

 Optimizar a través de la evidencia el diagnóstico y el manejo farmacológico del paciente con FCFEr.

- Orientar a la toma de decisión mediante recomendaciones basadas en evidencia científica actualizada.
- Uniformizar el criterio médico especialista de acuerdo con la evidencia científica revisada.

Metodología

Conformación del grupo elaborador

La SOPECARD designó al grupo elaborador mediante la selección de expertos clínicos, quienes tienen la experiencia requerida representativa de la comunidad cardiológica peruana. En la tabla 3 se muestran todos los participantes y sus roles.

Tabla 4. Listado de las GPC preseleccionadas

N.º	GPC	Año	Región de origen	Evaluación de la evidencia	Metodología
1	2022 ACC for Management of Heart Failure	2022	Estados Unidos	GRADE	Basada en evidencia
2	2021 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure	2021	Europa	GRADE	Basada en evidencia
3	2019 IETSI - EsSalud Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca Crónica	2019	Perú	GRADE	Basada en evidencia
4	2021 CCS/CHFS Heart Failure Guidelines Update: Defining a New Pharmacologic Standard of Care for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction	2021	Canadá	GRADE	Basada en evidencia

Proceso de adopción de la guía clínica

EVALUACIÓN PRELIMINAR DE LAS GPC IDENTIFICADAS

Para la selección de la guía a adoptar se buscó identificar las publicaciones con la mejor calidad metodológica en su elaboración, siguiendo los criterios de trabajo que a continuación se describen.

BÚSQUEDA SISTEMÁTICA

Se realizó una búsqueda sistemática con el objetivo de recolectar GPC publicadas durante los últimos 5 años (periodo 2018-2022), que hubieran realizado RS y respondieran alguna de las preguntas planteadas para la presente guía. Esta búsqueda se realizó durante junio de 2022 en las siguientes bases de datos de publicaciones en inglés de revistas indexadas: MEDLINE (PubMed), The Cochrane Collaboration, The Agency for Healthcare Research and Quality y SciELO.

Se limitaron las búsquedas bibliográficas a los idiomas inglés y español, se identificó literatura gris y se hicieron búsquedas complementarias. Las palabras clave fueron: heart failure, heart failure with reduced ejection fraction, heart failure with preserved ejection fraction, heart failure with mildly reduced ejection fraction, systolic heart failure, heart failure rehabilitation, cardiac failure, chronic heart failure y acute decompensated heart failure.

FILTRO POR TÍTULOS, RESÚMENES Y TEXTO COMPLETO

Dos revisores realizaron el filtro de los resúmenes de cada guía encontrada, contando con un tercer revisor para la resolución de conflictos. Se preseleccionaron aquellas GPC que abordan el ámbito de la presente guía clínica, las cuales debieron cumplir con realizar revisiones sistemáticas para responder al menos una de sus preguntas establecidas. Estas revisiones sistemáticas debían cumplir con las siguientes características:

- Especificar las bases de datos en las que se realizó la búsqueda.
- Especificar los términos de búsqueda utilizados.
- Especificar los criterios de inclusión de los estudios encontrados.
- Ser posible identificar todos los estudios incluidos.

Se encontraron siete GPC que abordaron el ámbito de la presente guía, de las cuales se preselec-cionron cinco que cumplieron con realizar revisiones sistemáticas para responder al menos una de sus preguntas establecidas. La lista completa de las GPC encontradas en la búsqueda sistemática se presenta en el Anexo 1 del presente documento. Se incluyeron versiones originales de guías y actualizaciones de guías existentes. En la tabla 4 se ofrece la lista final de las GPC preseleccionadas según los criterios antes descritos.

1. DIAGNÓSTICO

1.1.1 Puntos de buena práctica clínica	
En adultos con FC se debe considerar una evaluación por historia clínica y exploración física completas como parte de la estrategia de diagnóstico que justifique un tratamiento específico	Buenas prácticas clínicas
Opinión de expertos a favor: consenso al 100%	

1.2.1 Puntos de buena práctica clínica	
Para los pacientes con diagnóstico de FC, la evaluación de laboratorio debe incluir hemograma completo, análisis de orina, electrolitos séricos, nitrógeno ureico en sangre, creatinina sérica, glucosa, perfil de lípidos, pruebas de función hepática, estudios de hierro y hormona estimulante de tiroides para optimizar el manejo	Buenas prácticas clínicas
Opinión de expertos a favor: consenso al 100%	

1.2.2 Puntos de buena práctica clínica	
Se debe realizar un electrocardiograma de 12 derivaciones a todos los pacientes con FC en la evaluación inicial para optimizar el manejo	Buenas prácticas clínicas
Opinión de expertos a favor: consenso al 100%	

1.2.3.1 Recomendación basada en la evidencia	
En pacientes que se presentan con disnea <i>se recomienda</i> realizar el dosaje sérico de péptidos natriuréticos tipo B (BNP o NT-proBNP) para el diagnóstico o descarte de FC	Fuerza y dirección de la recomendación: Recomendación fuerte a favor de la intervención
Evidencia en la literatura: Booth et al., 2014; Dao et al., 2001; Davis et al., 1994; Hill et al., 2014; Januzzi et al., 2008; Kelder et al., 2011; Maisel et al., 2002; Richards et al., 2001; Santaguida et al., 2014; Son et al., 2012; Tang et al., 2003; Zaphiriou et al., 2005	Certeza de la calidad de la evidencia: Alta $\oplus \ \oplus \ \oplus \ \oplus$
Opinión de expertos a favor: consenso al 100%	

1.2.3.2 Puntos de buena práctica clínica	
Tomar en cuenta los siguientes criterios clínicos para el uso de péptidos natriuréticos tipo B (BNP o NT-proBNP): - Valores de BNP < 35 pg/ml o de NT-proBNP < 125 pg/ml para descartar FC - En adultos con valores elevados de péptidos natriuréticos (BNP o NT-proBNP), considerar la presencia de otras condiciones clínicas, además de la ICC, como edad > 70 años, hipertrofia ventricular izquierda, isquemia, taquicardia, sobrecarga ventricular derecha, hipoxemia (embolia pulmonar), disfunción renal (TFG < 60 ml/min/1.73 m²), sepsis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, DM2 y cirrosis hepática	Buenas prácticas clínicas
Opinión de expertos a favor: consenso al 100%	

1.3.1 Puntos de buena práctica clínica	
Se debe realizar una radiografía de tórax en pacientes con FC nueva o FC con descompensación aguda, para evaluar el tamaño cardíaco y la congestión pulmonar, y detectar otras patologías cardíacas o pulmonares, u otras que puedan estar causando o contribuyendo en los síntomas	Buenas prácticas clínicas
Opinión de expertos a favor: consenso al 100%	

1.3.2 Puntos de buena práctica clínica	
Se debe realizar una ecocardiografía transtorácica en la evaluación inicial de pacientes con sospecha o diagnóstico reciente de FC para valorar la estructura y la función cardíacas	Buenas prácticas clínicas
Opinión de expertos a favor: consenso al 100%	
Evidencia disponible: Tribouilloy et al., 2008	

1.3.3 Puntos de buena práctica clínica	
En pacientes con FC, una evaluación de posible cardiopatía isquémica puede ser útil para identificar la causa y orientar el manejo	Buenas prácticas clínicas
Opinión de expertos a favor: consenso al 100%	

1. MANEJO DE LA FALLA CARDÍACA EN ESTADIO B: PREVENCIÓN DEL SÍNDROME CLÍNICO DE FALLA CARDÍACA

2.1.1 Recomendación basada en la evidencia	
En pacientes con FEVI ≤ 40% <i>se recomienda</i> utilizar IECA para la prevención de la FC sintomática y la reducción de la mortalidad por causa cardiovascular	Fuerza y dirección de la recomendación: Recomendación fuerte a favor de la intervención
Evidencia en la literatura: Investigators, 1992; Jong et al., 2003; Pfeffer et al., 1992)	Certeza de la calidad de la evidencia: Alta $\oplus \ \oplus \ \oplus \ \oplus$
Opinión de expertos a favor: consenso al 100%	

2.1.2 Recomendación basada en evidencia	
En pacientes con FEVI ≤ 40% <i>se recomienda</i> usar BB para la prevención de la FC sintomática	Fuerza y dirección de la recomendación: Recomendación fuerte a favor de la intervención
Evidencia en la literatura: Exner et al., 1999; Vantrimpont et al., 1997	Certeza de la calidad de la evidencia: Muy baja $\oplus \oplus \oplus \oplus$
Opinión de expertos a favor: consenso al 100%	

2. MANEJO DE LA FALLA CARDÍACA EN ESTADIO C

3.1.1 Recomendación basada en la evidencia	
En pacientes adultos con FCFEr, clase funcional II - IV de la NYHA, sintomáticos, se sugiere el uso de ARNi para la reducción de la mortalidad por causa cardiovascular y de las hospitalizaciones por FC	Fuerza y dirección de la recomendación: Recomendación condicional a favor de la intervención*
Evidencia en la literatura: McMurray et al., 2014	Certeza de la calidad de la evidencia: Moderada $\oplus \oplus \oplus \oplus$
Opinión de expertos a favor: consenso al 75%	
Comentarios acerca de la evidencia: la literatura revisada para esta recomendación incluye cinco referencias en la Guía AHA/ACC (McMurray et al., 2014; Velazquez et al., 2019; Desai et al., 2019; Wachter et al., 2019), las cuales consideran otros desenlaces adicionales a mortalidad por causa cardiovascular y hospitalizaciones por FC, que no fueron definidos como críticos o importantes en el proceso metodológico. Por lo tanto, la valoración de la calidad de la evidencia para esta recomendación está sustentada principalmente en el ensayo de registro de sacubitrilo/valsartán (McMurray et al., 2014)	

^{*}Recomendación condicional: la fuerza de la recomendación está condicionada a la viabilidad de costos en aquellos escenarios en donde se mejoren las condiciones de acceso a este medicamento.

3.1.2 Recomendación basada en la evidencia	
En pacientes con FCFEr sintomáticos o con síntomas previos y cuando el uso de ARNi no es factible, <i>se recomienda</i> el uso de IECA para la reducción de la mortalidad por causa cardiovascular y de las hospitalizaciones por FC	Fuerza y dirección de la recomendación: Recomendación fuerte a favor de la intervención
Evidencia en la literatura : CONSENSUS Trial Study Group, 1987; SOLVD Investigators et al., 1991; Packer et al., 1999; Pfeffer, et al., 1992; The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators, 1993; Køber et al., 1995; Garg y Yusuf, 1995	Certeza de la calidad de la evidencia: Alta $\oplus \oplus \oplus \oplus$
Opinión de expertos a favor: consenso al 100%	
Comentarios acerca de la evidencia: adicionalmente a la literatura revisada, la Guía AHA/ACC consideró el estudio de Woodard-Grice et al. (2010), cuyo enfoque se aleja de los desenlaces planteados para la revisión de esta guía clínica, y por lo tanto no se consideró para la valoración de la calidad	

3.1.3 Recomendación basada en la evidencia	
En pacientes con síntomas previos o actuales de FCFEr crónica que son intolerantes a los IECA por tos o angioedema, y cuando el uso de ARNi no es factible, <i>se recomienda</i> el uso de ARA II para la reducción de la mortalidad por causa cardiovascular y de las hospitalizaciones por FC	Fuerza y dirección de la recomendación: Recomendación fuerte a favor de la intervención
Evidencia en la literatura : Cohn et al., 2001; Pfeffer et al., 2003; Messerli et al., 2008; Telmisartan Randomised AssessmeNt Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators et al., 2008	Certeza de la calidad de la evidencia: Moderada $\oplus \oplus \oplus \oplus$
Opinión de expertos a favor: consenso al 100%	
Comentarios acerca de la evidencia: adicionalmente a la literatura revisada en la parte superior, la Guía AHA/ACC consideró un estudio de comparación de dosis (Konstam et al., 2009), cuyo enfoque se aleja de los desenlaces planteados para la revisión de esta guía clínica, por lo que se excluyó de la valoración	

3.2.1 Recomendación basada en la evidencia	
En pacientes con FCFEr sintomáticos o con síntomas previos <i>se recomienda</i> el uso de uno de los tres BB (bisoprolol, carvedilol o metoprolol) para la reducción de la mortalidad por causa cardiovascular y de las hospitalizaciones por FC	Fuerza y dirección de la recomendación: Recomendación fuerte a favor de la intervención
Evidencia en la literatura : Cardiac Insufficiency Authors, 1999; Effect of Metoprolol CR/XL in Chronic Heart Failure, 1999; Packer et al., 2002	Certeza de la calidad de la evidencia: Alta $\oplus \ \oplus \ \oplus \ \oplus$
Opinión de expertos a favor: consenso al 100%	

3.2.2 Recomendación basada en la evidencia	
En pacientes con FCFEr sintomáticos, en clase II a IV de la NYHA, se recomienda el uso de ARM (espironolactona o eplerenona) para la reducción de la mortalidad por causa cardiovascular y de las hospitalizaciones por FC	Fuerza y dirección de la recomendación: Recomendación fuerte a favor de la intervención
Evidencia en la literatura: Pitt et al., 1999; Pitt et al., 2003; Zannad et al., 2011	Certeza de la calidad de la evidencia: Alta $\oplus \ \oplus \ \oplus \ \oplus$
Opinión de expertos a favor: consenso al 100%	

3.3.1 Recomendación basada en la evidencia	
En pacientes con ICFEr crónica sintomática <i>se recomienda</i> el uso de SGLT2i para la reducción de la mortalidad por causa cardiovascular y de las hospitalizaciones por causas cardiovasculares, independientemente de la presencia de DM2	Fuerza y dirección de la recomendación: Recomendación fuerte a favor de la intervención
Evidencia en la literatura: McMurray et al., 2019; Zannad et al., 2020	Certeza de la calidad de la evidencia: Moderada $\oplus \oplus \oplus \oplus$
Opinión de expertos a favor: consenso al 90%	
Comentarios acerca de la evidencia: el estudio de Zannad et al. (2020) no fue parte de los estudios referenciados por la Guía AHA/ACC, pero fue considerado por el grupo de expertos clínicos para la evaluación de la calidad de la evidencia para esta recomendación	

3.4.1 Recomendación basada en la evidencia	
En pacientes con FCFEr crónica sin indicación específica <i>no se recomienda</i> la anticoagulación	Fuerza y dirección de la recomendación: Recomendación fuerte a favor de la intervención
Evidencia en la literatura: Massie et al., 2009; Homma et al., 2012; Zannad et al., 2018	Certeza de la calidad de la evidencia: Alta $\oplus \oplus \oplus \oplus$
Opinión de expertos a favor: consenso al 100%	

3.5.1 Puntos de buena práctica clínica	
En pacientes con FCFEr no se recomiendan los bloqueadores de los canales de calcio no dihidropiridínicos	Buenas prácticas clínicas
Evidencia en la literatura: Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group, 1988; The Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction, 1990; Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group, 1988; Figulla et al., 1996	
Opinión de expertos a favor: consenso al 100%	
3.5.2 Puntos de buena práctica clínica	
En pacientes con FCFEr no se recomienda el uso de AINE; empeoran los síntomas de FC y deben evitarse o retirarse siempre que sea posible	Buenas prácticas clínicas
Evidencia en la literatura : Mamdani et al., 2004; Hudson et al., 2005; Gislason et al., 2009; Feenstra et al., 2002	
Opinión de expertos a favor: consenso al 100%	
3.6.2 Puntos de buena práctica clínica	
En pacientes con FCFEr se recomienda la titulación de la dosificación de la medicación dirigida por las guías para alcanzar las dosis objetivo demostradas como eficaces en los IECA, para reducción de la mortalidad por causa cardiovascular y de las hospitalizaciones por FC	Buenas prácticas clínicas
Evidencia en la literatura:	
Opinión de expertos a favor: consenso al 100%	
3.6.2 Recomendación basada en la evidencia	
En los pacientes con FCFEr, en clase II o III de la NYHA, crónica, estable, sintomática, que recibieron titulación de la dosificación de la medicación dirigida por guías, incluyendo BB a dosis máximamente tolerables, y con ritmo sinusal con frecuencia cardíaca ≥ 70 lat./min. al reposo, <i>se sugiere</i> el uso de ivabradina para la reducción de la mortalidad por causa cardiovascular y de las hospitalizaciones por FC	Fuerza y dirección de la recomendació Recomendación condicional a favor de la intervención*
Evidencia en la literatura: Borer et al., 2012; Swedberg et al., 2010	Certeza de la calidad de la evidencia: Moderada ⊕ ⊕ ⊕ ⊕
Opinión de expertos a favor: consenso al 100%	
3.6.3 Recomendación basada en la evidencia	
En pacientes con FCFEr sintomáticos <i>se recomienda</i> el uso de digoxina a pesar de tratamiento estándar o intolerancia al tratamiento estándar, para la reducción de la mortalidad por causa cardiovascular y de las hospitalizaciones por FC	Fuerza y dirección de la recomendación Recomendación fuerte a favor de la intervención
Evidencia en la literatura: Ahmed et al., 2006; Digitalis Investigation Group, 1997	Certeza de la calidad de la evidencia: Alta $\oplus \oplus \oplus \oplus$
Opinión de expertos a favor: consenso al 100%	
3.6.4 Recomendación basada en la evidencia	
En pacientes seleccionados de alto riesgo con FCFEr y empeoramiento reciente de FC que	. " ' ' ' ' ' ' ' ' ' ' ' ' ' ' ' ' ' '
ya están en TMDG <i>se sugiere</i> el uso de un estimulador de la guanilato ciclasa soluble oral vericiguat) para la reducción de la mortalidad por causa cardiovascular y de las nospitalizaciones por FC	Fuerza y dirección de la recomendación Recomendación condicional a favor de la intervención*
Evidencia en la literatura: Armstrong et al., 2020	Certeza de la calidad de la evidencia: Moderada $\oplus \oplus \oplus \oplus$
Opinión de expertos a favor: consenso al 100%	
Recomendación condicional: la fuerza de la recomendación está condicionada a la viabilidad de costos en aquellos o	escenarios en donde se mejoren las condiciones

^{*}Recomendación condicional: la fuerza de la recomendación está condicionada a la viabilidad de costos en aquellos escenarios en donde se mejoren las condiciones de acceso a este medicamento.

3.7.1 Puntos de buena práctica clínica	
pacientes con FCFEr y deficiencia de hierro (con o sin anemia) se recomienda el emplazo con hierro intravenoso para la mejora del estado funcional y de la calidad de vida	
Evidencia en la literatura : Ponikowski et al., 2020; Beck-da-Silva et al., 2013; Ponikowski et al., 2015; Anker et al., 2009	
Opinión de expertos a favor: consenso al 100%	
Comentarios acerca de la evidencia: la evidencia disponible revisada corresponde únicamente al uso de hierro carboximaltoso	

3.7.2 Recomendación basada en la evidencia	
En pacientes con FC y DM2 se recomienda el uso de SGLT2i para el manejo de la hiperglucemia y para la reducción de la mortalidad por causa cardiovascular y de las hospitalizaciones por FC	Fuerza y dirección de la recomendación: Recomendación fuerte a favor de la intervención
Evidencia en la literatura: Zannad et al., 2020; Kato et al., 2019; McMurray et al., 2019; Packer et al., 2020	Certeza de la calidad de la evidencia: Alta $\oplus \oplus \oplus \oplus$
Opinión de expertos a favor: consenso al 100%	

Tabla 5. Resumen de los puntajes obtenidos según la herramienta AGREE II

Puntua	ación estandarizada por dominios						
N.º	GPC	D1	D2	D3	D4	D5	D6
1	2022 ACC for Management of Heart Failure	55%	47.2%	41.6%	63.8%	0%	54%
2	2021 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure	38.8%	11.1%	13.9%	77.7%	12.5%	62.5%
3	2019 IETSI - EsSalud Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca Crónica	61.1%	41.6%	58.3%	55.5%	20.8%	54.1%
4	2021 CCS/CHFS Heart Failure Guidelines Update: Defining a New Pharmacologic Standard of Care for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction	30.5%	16.6%	20.8%	30.5%	0%	8%

EVALUACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA DE LAS GPC IDENTIFICADAS

Con el objetivo de seleccionar la guía de mejor calidad para la adopción, es necesario contar con una evaluación de la calidad metodológica de cada guía preseleccionada en la búsqueda sistemática. Cada guía fue examinada a texto completo y evaluada en su calidad metodológica en su totalidad por dos evaluadores independientes Se elaboraron tablas de resumen con las características de cada guía y se empleó la herramienta AGREE II (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II) (Anexos 2 y 3), diseñada para evaluar la calidad metodológica de guías desarrolladas por grupos locales, regionales, nacionales o internacionales, así como por organizaciones gubernamentales. Los puntajes obtenidos se presentan en la tabla 5.

Aunque la herramienta AGREE II establece que las puntuaciones de los dominios pueden ser útiles para comparar guías y recomendar su empleo, el Consorcio AGREE II no ha establecido patrones de puntuación categóricos entre dominios para establecer de manera comparativa qué guía es de alta o baja calidad. Estas decisiones deben hacerse por el grupo de expertos en consenso y orientadas por el contexto en el cual se utiliza AGREE II (Consorcio AGREE, 2009).

Si bien existe una referencia de punto de corte para determinar un alto rigor metodológico según la metodología establecida por el MINSA (2105), ninguna guía seleccionada logró alcanzarlo. Por lo tanto, la toma de decisión de la guía de mejor calidad seleccionada para la adopción quedó a juicio del grupo de expertos re-unidos en consenso para validación de los result dos. Así, el consenso decidió adoptar las recomendaciones de la Guía AHA/ACC.

ELABORACIÓN DE PREGUNTAS CLÍNICAS BASADAS EN LA GUÍA AHA/ACC

La Guía AHA/ACC alberga un total de 175 recomendaciones clasificadas en ocho dominios temáticos que describen el diagnóstico y el manejo global del paciente

Tabla 6. Calificación de la importancia de los desenlaces

	Consenso		
Desenlace	Puntaje	Categoría	
Mortalidad por causa cardiovascular	9	Crítico	
Hospitalizaciones por FC	9	Crítico	
Mortalidad por cualquier causa	8	Muy importante	
Hospitalizaciones por cualquier causa	8	Muy importante	
Hipotensión sintomática	7	Importante	
Calidad de vida	6	Importante	
Función renal	6	Importante	
Hipercalcemia	6	Importante	
Fibrilación auricular	3	Poco importante	

con insuficiencia cardíaca crónica (ICC). De acuerdo con los objetivos y el enfoque de la población de esta guía clínica (FCFEr), el grupo elaborador identificó las 24 recomendaciones más importantes de la Guía AHA/ACC con respecto a su aplicación para el contexto peruano y para todos sus niveles de atención. La selección de dichas recomendaciones (preguntas clínicas) se validó en consenso en reuniones académicas con expertos clínicos. A partir de cada recomendación se definieron desenlaces clínicos a evaluar (descritos en la siguiente sección), con lo cual se elaboraron 24 preguntas clínicas (v. la sección Desarrollo).

Para cada pregunta clínica, el grupo elaborador revisó la evidencia referenciada por la Guía AHA/ACC que sustenta el grado de recomendación y el nivel de evidencia reportado. A su vez, el grupo elaborador emitió su propio juicio con respecto a la certeza de la evidencia y la fuerza de recomendación de cada pregunta clínica, que se describe en las siguientes secciones.

IDENTIFICACIÓN DE DESENLACES

El grupo elaborador propuso una serie de desenlaces clínicos considerando si los beneficios particulares en salud y los riesgos de las terapias para la toma de decisiones son muy importantes, importantes o de importancia limitada en la estrategia óptima de manejo de los pacientes. Los desenlaces fueron valorados usando un puntaje de 1 a 9 según la metodología AGREE II, y fueron categorizados en poco importantes (con puntaje promedio < 4), importantes (con puntaje promedio \ge 4 pero < 7) y críticos (con puntaje promedio \ge 7) (Tabla 6). Para cada pregunta clínica se valoró la calidad de la evidencia únicamente en relación a los desenlaces críticos.

Tabla 7. Certeza de la evidencia según la metodología GRADE

Certeza de la evidencia	Interpretación
Alta	Es muy probable que el verdadero efecto sea similar al efecto estimado
Moderada	Es probable que futuros estudios tengan un impacto importante en la confianza en el estimado del efecto, y es posible que cambien el estimado
Baja	Es muy probable que futuros estudios tengan un impacto importante en la confianza en el estimado del efecto, y es probable que cambien el estimado
Muy baja	El estimado del efecto no es certero

EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA DE LOS ESTUDIOS PRIMARIOS

La calidad o certeza de la evidencia fue valorada únicamente con respecto a los desenlaces críticos definidos en la sección previa (muerte por causa cardiovascular, hospitalizaciones por FC). Por lo tanto, la fuerza de la recomendación en cada pregunta de la presente guía debe ser interpretada considerando los resultados de la evidencia revisada con respecto a estos dos desenlaces.

Para evaluar la calidad de la evidencia se siguió la metodología GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), la cual se basa en la evaluación de los siguientes nueve aspectos por cada desenlace clínico: tipo de estudio, riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión, sesgo de publicación, tamaño de efecto, relación dosis-respuesta y efecto de confusores (los tres últimos son evaluados en estudios observacionales). Como resultado, la calidad pudo ser alta, moderada, baja o muy baja (Tabla 7).

Para resumir la evaluación de la calidad de la evidencia se elaboraron *de novo* las tablas de perfil de evidencias (Anexo 4) para cada pregunta clínica especificando la valoración de la calidad de la evidencia por cada desenlace crítico. Para cada pregunta clínica, luego de asignar el nivel de calidad para todos sus desenlaces de interés, se asignó el nivel de calidad más bajo alcanzado por alguno de estos desenlaces.

FORMULACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES Y PUNTOS DE BUENA PRÁCTICA CLÍNICA

Para la elaboración de las recomendaciones y puntos de buena práctica clínica, el grupo evaluador consideró la evidencia recolectada para cada una de las preguntas clínicas en reuniones de trabajo para la

Tabla 8. Fuerza y dirección de las recomendaciones según la metodología GRADE

Fuerza y dirección de la recomendación	Interpretación
Fuerza de la recomendación	
Recomendación fuerte	El grupo elaborador cree que todos o casi todos los profesionales que revisan la evidencia disponible seguirían esta recomendación En la formulación de la recomendación se indica «se recomienda»
Recomendación condicional	El grupo elaborador cree que la mayoría de los profesionales que revisan la evidencia disponible seguirían esta recomendación, pero un grupo de profesionales no la seguiría En la formulación de la recomendación se indica «se sugiere»
Dirección de la recomendación	
A favor	Se recomienda a favor de realizar cierta acción
En contra	Se recomienda en contra de realizar cierta acción

valoración de la revisión siguiendo la metodología GRADE. Dicha metodología establece que las recomendaciones de las guías se basan en un balance entre efectos deseables e indeseables, la calidad de la evidencia, los valores y las preferencias de los pacientes, y el uso de recursos. Adicionalmente, se consideraron la aceptabilidad y la factibilidad de las recomendaciones para su implementación en el ámbito nacional. Por último, siguiendo la misma metodología, se establecieron la fuerza y la dirección de cada recomendación en reuniones por consenso, considerando los criterios antes descritos (Anexo 5). En la tabla 8 se detalla la interpretación de la fuerza y la dirección de las recomendaciones.

Para las preguntas que, en opinión del grupo elaborador, no pudieron ser contestadas con la evidencia actual (debido a falta de evidencia, a que el contexto local para esta pregunta era tan particular que la evidencia disponible no sería útil, o a otros motivos), no se formularon recomendaciones, sino puntos de buena práctica clínica.

VALIDACIÓN DE LA GUÍA CLÍNICA

En la etapa final se llevó a cabo una reunión final con los expertos clínicos del grupo elaborador, en la que se presentaron la metodología, las preguntas clínicas finales, la formulación de recomendaciones, la valoración de la certeza de la evidencia, los puntos de buenas prácticas clínicas y los flujogramas de la guía. Se realizaron observaciones y modificaciones pertinentes con respecto a la presentación de las recomendaciones.

REVISIÓN EXTERNA

La revisión externa se llevó a cabo con la experta clínica seleccionada por la SOPECARD.

Desarrollo

Financiamiento

Este documento ha sido financiado por la Sociedad Peruana de Cardiología (SOPECARD).

Conflicto de intereses

La Dra. María Cecilia García Sandoval declaró presentar conflicto de intereses por los siguientes conceptos: asesorías como experta clínica en charlas, incluido el servicio de portavoz, y financiamiento de viajes por las empresas Boehringer Ingelheim, AstraZeneca v Hersil S.A.El Dr. Marcos Pariona declaró presentar conflicto de intereses por los siguientes conceptos: charlas educativas para Hersil Representaciones. como experto para Boehringer Ingelheim y Bayer S.A., y como experto clínico en charlas educativas para Astra Zeneca. El Dr. Miguel Azañedo Velásquez declaró presentar conflicto de intereses por los siguientes conceptos: como experto clínico en charlas para la empresa Boehringer Ingelheim, Farmakonsuma S.A. y Hersil S.A., incluido el servicio de portavoz, y presentaciones educacionales. El Dr. Walter Alarco declaró presentar conflicto de intereses por los siguientes conceptos: asesorías como experto clínico y otros servicios, incluyendo presentaciones educacionales, financiamiento de viajes y preparación de manuscritos de reunión para las empresas Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim y Bayer.El Dr. Javier Chumbe Montoro declaró presentar conflicto de intereses por los siguientes conceptos: como experto clínico en charlas para las empresas Boehringer Ingelheim, Astra Zeneca y Tecnofarma, incluido el servicio de portavoz. La Dra. Rocío Laymito Quispe declaró presentar conflicto de intereses por los siguientes conceptos: asesorías como experta clínica

en charlas, incluido el servicio de portavoz, para las empresas Boehringer Ingelheim y Hersil S.A.Los demás miembros del grupo elaborador declararon no tener conflicto de intereses con respecto a las tecnologías incluidas en la presente guía clínica, y no tener ningún tipo de relación financiera ni laboral con ninguna institución ni empresa en los últimos 2 años, por cualquier actividad en el ámbito profesional, académico o científico dentro del área de la salud u otra que esté directa o indirectamente relacionada al fomento, la producción o la comercialización de alguno de los productos farmacéuticos involucrados en las recomendaciones presentadas.

Material suplementario

El material suplementario se encuentra disponible en DOI: 10.24875/RPERC.M23000004. Este material es provisto por el autor de correspondencia y publicado *online* para el beneficio del lector. El contenido del material suplementario es responsabilidad única de los autores.

Bibliografía

- 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2022;145:e876-94.
- Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, Zile MR, Young JB, Kitzman DW, et al. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary digitalis investigation group trial. Circulation. 2006;114:397-403.
- Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, et al.; FAIR-HF Trial Investigators. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. N Engl J Med. 2009;361:2436-48.
- Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF, Butler J, et al. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med. 2020;382:1883-93.
- Beck-da-Silva L, Piardi D, Soder S, Rohde LE, Pereira-Barretto AC, de Albuquerque D, et al. IRON-HF study: a randomized trial to assess the effects of iron in heart failure patients with anemia. Int J Cardiol. 2013;168:3439-42.
- Booth RA, Hill SA, Don-Wauchope A, Santaguida PL, Oremus M, McKelvie R, et al. Performance of BNP and NT-proBNP for diagnosis of heart failure in primary care patients: a systematic review. Heart Fail Rev. 2014;19:439-51.
- Borer JS, Böhm M, Ford I, Komajda M, Tavazzi L, Sendon JL, et al.; SHIFT Investigators. Effect of ivabradine on recurrent hospitalization for worsening heart failure in patients with chronic systolic heart failure: the SHIFT study. Eur Heart J. 2012;33:2813-20.
- 8. Cardiac Insufficiency Authors. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet. 1999;353:9-13.
- Cohn JN, Tognoni G; Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. N Engl J Med. 2001;345:1667-75.
- CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). N Engl J Med. 1987:316:1429-35.
- Consorcio AGREE. Instrumento AGREE II. Instrumento para la evaluación de guías de práctica clínica. 2009. Disponible en: www.guiasalud.es/contenidos/documentos/Guias_Practica_Clinica/Spanish-AGREE-II.pdf
- Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Harrison A, Amirnovin R, Lenert L, et al. Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting. J Am Coll Cardiol. 2001;37:379-85.

- Davis M, Espiner EA, Yandle T, Richards G, Town I, Neill A, et al. Plasma brain natriuretic peptide in assessment of acute dyspnea. Lancet. 1994;343:440-4.
- Desai AS, Solomon SD, Shah AM, Claggett BL, Fang JC, Izzo J, et al.;
 EVALUATE-HF Investigators. Effect of sacubitril-valsartan vs enalapril on aortic stiffness in patients with heart failure and reduced ejection fraction: a randomized clinical trial. JAMA. 2019;322:1077-84.
- Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. N Engl J Med. 1997;336:525-33.
- Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Lancet. 1999:353:2001-7.
- Exner DV, Dries DL, Waclawiw MA, Shelton B, Domanski MJ. Beta-adrenergic blocking agent use and mortality in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a post hoc analysis of the studies of left ventricular dysfunction. J Am Coll Cardiol. 1999;33:916-23.
- Feenstra J, Heerdink ER, Grobbee DE, Stricker BHC. Association of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with first occurrence of heart failure and with relapsing heart failure: The Rotterdam Study. Arch Intern Med. 2002:162:265-70.
- Figulla HR, Gietzen F, Zeymer U, Raiber M, Hegselmann J, Soballa R, et al. Diltiazem improves cardiac function and exercise capacity in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. Results of the Diltiazem in Dilated Cardiomyopathy Trial. Circulation. 1996;94:346-52.
- Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. JAMA. 1995;273:1450-6.
- Gislason GH, Rasmussen JN, Abildstrom SZ, Schramm TK, Hansen ML, Fosbol EL, et al. Increased mortality and cardiovascular morbidity associated with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in chronic heart failure. Arch Intern Med. 2009;169:141-9.
- GRADE handbook. 2013. Disponible en: https://gdt.gradepro.org/app/ handbook/handbook.html
- Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2022;79:e263-e421.
- Hill SA, Booth RA, Santaguida PL, Don-Wauchope A, Brown JA, Oremus M, et al. Use of BNP and NT-proBNP for the diagnosis of heart failure in the emergency department: a systematic review of the evidence. Heart Fail Rev. 2014;19:421-38.
- Homma S, Thompson JLP, Pullicino PM, Levin B, Freudenberger RS, Teerlink JR, et al. Warfarin and Aspirin in Patients with Heart Failure and Sinus Rhythm. N Engl J Med. 2012;366:1859-69.
- Hudson M, Richard H, Pilote L. Differences in outcomes of patients with congestive heart failure prescribed celecoxib, rofecoxib, or non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based study. BMJ. 2005;330:1370.
- SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, Davis ČE, Hood WB, Cohn JN.
 Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in
 asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. N
 Engl J Med. 1992;327:685-91.
- Januzzi JL, Chen-Tournoux AA, Moe G. Amino-terminal pro

 –B-type natriuretic peptide testing for the diagnosis or exclusion of heart failure in patients
 with acute symptoms. Am J Cardiol. 2008;101(3 Suppl):S29-S38.
- Jong P, Yusuf S, Rousseau MF, Ahn SA, Bangdiwala SI. Effect of enalapril on 12-year survival and life expectancy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a follow-up study. Lancet. 2003;361:1843-48.
 Kato ET, Silverman MG, Mosenzon O, Zelniker TA, Cahn A, Furtado
- Kato ET, Silverman MG, Mosenzon O, Zelniker TA, Cahn A, Furtado RHM, et al. Effect of dapagliflozin on heart failure and mortality in type 2 diabetes mellitus. Circulation. 2019;139:2528-36.
- Kelder JC, Cramer MJ, van Wijngaarden J, van Tooren R, Mosterd A, Moons KGM, et al. The diagnostic value of physical examination and additional testing in primary care patients with suspected heart failure. Circulation. 2011;124:2865-73.
- Køber L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliasen P, Lyngborg K, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. N Engl J Med. 1995;333:1670-6.
- Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, Drexler H, Komajda M, Martínez FA, et al.; HEAAL Investigators. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. Lancet. 2009;374:1840-8.
- 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.
- Mamdani M, Juurlink DN, Lee DS, Rochon PA, Kopp A, Naglie G, et al. Cyclo-oxygenase-2 inhibitors versus non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and congestive heart failure outcomes in elderly patients: a population-based cohort study. Lancet. 2004;363:1751-6.

- Massie BM, Collins JF, Ammon SE, Armstrong PW, Cleland JGF, Ezekowitz M, et al.; WATCH Trial Investigators. Randomized trial of warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with chronic heart failure: the Warfarin and Antiplatelet Therapy in Chronic Heart Failure (WATCH) trial. Circulation. 2009:119:1616-24.
- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martínez FA, et al.; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med. 2019;381:1995-2008.
- Messerli FH, Bangalore S, Ram VS. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk of vascular events. N Engl J Med. 2008;359:426-7; author reply 427.
- MINSA. Documento técnico: Metodología para la elaboración de guías de práctica clínica. 2105. Disponible en: http://bvs.minsa.gob.pe/local/ MINSA/3301 ndf
- Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. N Engl J Med. 1988;319;385-92.
- Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al.;
 EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. N Engl J Med. 2020;383:1413-24.
- Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJS, Katus HA, Krum H, et al.; Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNI-CUS) Study Group. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. Circulation. 2002;106:2194-9.
- Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. Circulation. 1999;100:2312-8.
- Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LÁ, Basta L, Brown EJ, Cuddy TE, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. N Engl J Med. 1992;327:669-77.
- Pfeffer MA, McMurray JJV, Velázquez EJ, Rouleau J-L, Køber L, Maggioni AP, et al.; Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. N Engl J Med. 2003;349:1893-906.
- Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martínez F, Roniker B, et al.; Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med. 2003;348:1309-21.
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Pérez A, et al. The
 effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe
 heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. N
 Engl J Med. 1999;341:709-17.
- Ponikowski P, Kirwan B-A, Anker SD, McDonagh T, Dorobantu M, Drozdz J, et al.; AFFIRM-AHF investigators. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised. controlled trial. Lancet. 2020;396:1895-904.
- Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V, et al.; CONFIRM-HF Investigators. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. Eur Heart J. 2015;36:657-68.
 Richards AM, Doughty R, Nicholls MG, MacMahon S, Sharpe N, Murphy
- Richards AM, Doughty R, Nicholls MG, MacMahon S, Sharpe N, Murphy J, et al.; Australia-New Zealand Heart Failure Group. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: prognostic utility and prediction of benefit from carvedilol in chronic ischemic left ventricular dysfunction. Australia-New Zealand Heart Failure Group. J Am Coll Cardiol. 2001;37:1781-7.

- Santaguida PL, Don-Wauchope AC, Ali U, Oremus M, Brown JA, Bustamam A, et al. Incremental value of natriuretic peptide measurement in acute decompensated heart failure (ADHF): a systematic review. Heart Fail Rev. 2014;19:507-19.
- SOLVD Investigators; Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. N Engl J Med. 1991;325:293-302.
- Son C-S, Kim Y-N, Kim H-S, Park H-S, Kim M-S. Decision-making model for early diagnosis of congestive heart failure using rough set and decision tree approaches. J Biomed Inform. 2012;45:999-1008.
- Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. Lancet. 2010;376:875-85.
- Tang WHW, Girod JP, Lee MJ, Starling RC, Young JB, Van Lente F, et al. Plasma B-type natriuretic peptide levels in ambulatory patients with established chronic symptomatic systolic heart failure. Circulation. 2003;108:2964-6
- 56. Telmisartan Randomised AssessmeNt Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators; Yusuf S, Teo K, Anderson C, Pogue J, Dyal L, Copland I, et al. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. Lancet. 2008;372:1174-83.
- The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Lancet. 1993;342:821-8.
- The Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction. Effect of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction (the Danish Verapamil Infarction Trial II — DAVIT II). Am J Cardiol. 1990;66:779-85.
- Tribouilloy C, Rusinaru D, Mahjoub H, Soulière V, Lévy F, Peltier M, et al. Prognosis of heart failure with preserved ejection fraction: a 5 year prospective population-based study. Eur Heart J. 2008;29:339-47.
- Vantrimpont P, Rouleau JL, Wun C-C, Ciampi A, Klein M, Sussex B, et al. Additive beneficial effects of beta-blockers to angiotensin-converting enzyme inhibitors in the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) Study. J Am Coll Cardiol. 1997;29:229-36.
- Velázquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, Duffy CI, Ambrosy AP, McCague K, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. N Engl J Med. 2019;380:539-48.
- 62. Wachter R, Senni M, Belohlavek J, Straburzynska-Migaj E, Witte KK, Kobalava Z, et al.; TRANSITION Investigators. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study. Eur J Heart Fail. 2019;21:998-1007.
- Zannad F, Anker SD, Byra WM, Cleland JGF, Fu M, Gheorghiade M, et al.;
 COMMANDER HF Investigators. Rivaroxaban in patients with heart failure, sinus rhythm, and coronary disease. N Engl J Med. 2018;379:1332-42.
- Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. Lancet. 2020;396:819-29.
- Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. N Engl J Med. 2011;364:11-21.
- 66. Zaphiriou A, Robb S, Murray-Thomas T, Mendez G, Fox K, McDonagh T, et al. The diagnostic accuracy of plasma BNP and NTproBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: Results of the UK natriuretic peptide study. Eur J Heart Fail. 2005;7:537-41.





CONSENSO

Propuesta de consenso y posición sobre hipertensión pulmonar 2022. Sociedad Peruana de Cardiología

Consensus proposal and position on pulmonary hypertension 2022. Peruvian Society of Cardiology

Óscar N. Aguirre-Zurita¹, Ladys R. Cárdenas-Lévano², Roger M. Correa-Flores³, Aníbal V. Díaz-Lazo⁴, José G. Ercilla-Sánchez⁵*, Jorge O. Martos-Salcedo⁶, Marcos L. Pariona-Javier⁷, Esmeralda R. Paucca-Montoya⁸, Zoila Rodríguez-Urteaga⁹, Enrique S. Sanabria-Pérez¹, Antonio A. Skrabonja-Crespo¹⁰ y Germán Yabar-Galindo¹¹

¹Servicio de Cardiología Clínica, Unidad de Insuficiencia Cardíaca, Trasplante e Hipertensión Pulmonar, Instituto Nacional Cardiovascular, INCOR, Essalud, Jesús María; ²Servicio de Cardiología, Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Lima; ³Servicio de Cardiología, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, Essalud, Bellavista; ⁴Departamento de Medicina, Servicio de Cardiología, Hospital Regional Docente Clínico Quirúrgico Daniel Alcides Carrión, Huancayo; ⁵Servicio de Cardiología Intervencionista, Instituto Nacional Cardiovascular, INCOR, Essalud, Jesús María; ⁶Departamento de Medicina, Servicio de Cardiología, Hospital Regional de Cajamarca, Cajamarca; ¬Servicio de Cardiología, Hospital Edgardo Rebagliati Martins, Essalud, Jesús María; ⁶Servicio de Cardiología No Invasiva, Instituto Nacional Cardiovascular, INCOR, Essalud, Jesús María; ⁰Servicio de Cardiología, Hospital Nacional Cardiovascular, INCOR, Essalud, Jesús María; ¹¹Servicio de Cardiología, Hospital Nacional Guillermo Almenara, Essalud, La Victoria. Perú

Introducción

La hipertensión pulmonar (HP) se define como el incremento de la presión de la arteria pulmonar producida por diferentes condiciones clínicas que afectan los vasos pulmonares.

El objetivo principal de esta propuesta de consenso es brindar a los profesionales médicos peruanos los criterios clínicos y de procedimientos para definir el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con HP.

Se valoran especialmente las principales guías presentadas por las principales sociedades científicas de los últimos 7 años.

Por consenso del grupo de trabajo se calificaron las indicaciones basadas en la evidencia como altamente recomendada (indicación la, b, c), recomendada (indicación lla), recomendación débil (indicación llb) y no recomendada (indicación lll) (Tabla 1).

Definición, epidemiología, signos y síntomas

Definición

La HP es una condición clínica producida por diferentes enfermedades que se caracteriza por cambios anatómicos y moleculares en la circulación pulmonar, que incrementa la RVP y condiciona falla cardíaca derecha.

Se define como un aumento de la presión arterial pulmonar (PAP) media (PAPm) \geq 25 mmHg en reposo, por evaluación con cateterismo cardíaco derecho (CCD)^{1,5,6}. En el último Simposio Mundial de Hipertensión Pulmonar (Niza, 2018) se cambió la definición hemodinámica de PAPm \geq 25 mmHg a > 20 mmHg^{3,6}.

La PAPm normal en reposo es de 14 ± 3 mmHg, con una presión límite superior normal de aproximadamente

Tabla 1.

GRADO DE RECOMENDACION	DEFINICION	CLASE DE RECOMENDACIÓN	
I a,b,c	EVIDENCIA O ACUERDO GENERAL DE UN DETERMINADO TRATAMIENTO O PROCEDIMIENTO ES BENEFICIOSO EFICAZ Y UTIL.	ALTAMENTE RECOMENDADO	
			NIVEL DE EVIDENCIA
	LA VALIDEZ DE LA RELACION	RECOMENDADO	NIVEL A
II a	EVIDENCIA/OPINIÓN ESTÁ A FAVOR DE LA UTILIDAD/EFICACIA	RECOMENDADO	DATOS DE MULTIPLES ESTUDIOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS CONTROLADOS O META-ANALISIS
	LA VALIDEZ DE LA RELACION		NIVEL B
llb	UTILIDAD/EFICACIA ESTA MENOS ESTABLECIDA EN LA RELACION EVIDENCIA/OPINION	RECOMENDACIÓN DÉBIL	DATOS DE UN ESTUDIO CLINICO O DE GRAN ENSAYO NO ALEATORIZADO
			NIVEL. C
IIII	EVIDENCIA O ACUERDO GENERAL QUE UN DETERMINADO TRATAMIENTO O PROCEDIMIENTO NO BRINDA UTILIDAD/EFICACIA Y PUEDE SER DAÑINO.	NO RECOMENDADO	CONSENSO DE EXPERTOS O PEQUE;OS ENSAYOS CLÍNICOS ; ENSAYOS RESTROSPECTIVOS O REGISTROS

NIVEL DE EVIDENCIA NIVEL A DATOS DE MULTIPLES ESTUDIOS CLINICOS ALEATORIZADOS CONTROLADOS O META-ANALISIS **NIVEL B** ATOS DE UN ESTUDIO CLINICO O DE GRAN ENSAYO NO ALEATORIZADO NIVEL. C

Tabla 2. Definiciones hemodinámicas de la hipertensión pulmonar (Niza, 2018)3

Definición Característica Grupos clínicos
HP precapilar PAPm > 20 mmHg PCP > 15 mmHg 1, 3, 4 y 5 RVP < 3 UW
HP poscapilar PAPm > 20 mmHg aislada PCP > 15 mmHg 2 y 5 RVP < 3 UW
HP combinada PAP > 20 mmHg pre- y poscapilar PCP > 15 mmHg 2 y 5 RVP < 3 UW

HP: hipertensión pulmonar; PAPm: presión arterial pulmonar media; PCP: presión de enclavamiento pulmonar; RVP: resistencia vascular pulmonar.

20 mmHg^{1,2}. Los pacientes con enfermedades del tejido conectivo (sobre todo esclerosis sistémica) v familiares de pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar (HAP) hereditaria o idiopática cuyos valores se encuentren entre 20 y 24 mmHg deben tener un seguimiento cercano, debido al riesgo de desarrollar HP4.

El término HAP describe un grupo de pacientes con HP caracterizados hemodinámicamente por la presencia de HP precapilar, definida por una presión de enclavamiento de la arteria pulmonar ≤ 15 mmHg y una resistencia vascular pulmonar (RVP) > 3 unidades Wood (WU) en ausencia de otras causas de HP precapilar,

como HP por enfermedades pulmonares, hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) u otras enfermedades raras. La definición hemodinámica de HP queda definida como se indica en la Tabla 23.

La RVP se excluye de la definición de HP, aunque es importante en el diagnóstico y el maneio de la enfermedad vascular pulmonar3.

Epidemiología

Los datos epidemiológicos sobre la incidencia de HP en el mundo son escasos, y por ende la prevalencia de los distintos grupos de HP también, pero la enfermedad cardíaca izquierda es con mucho la causa más común de esta enfermedad. En el Reino Unido, la prevalencia es de 97 casos por millón de habitantes, con una relación mujer:varón de 1,8. La tasa de mortalidad en los Estados Unidos está entre 4,5 y 12,3 por 100.000 habitantes⁷.

La edad media de los pacientes con HP en los regitros REVEAL (Estados Unidos) y COMPERA (Europa) fue de 54 y 68 años, respectivamente^{8,9}.

La HP idiopática es el subtipo más frecuente de HAP. En el registro REVEAL fue del 46,2%8, en el registro francés del 39,2%10 y en España del 30% según el registro español REHAP. La prevalencia estimada de HP idiopática en España es de 5,6 casos por millón de habitantes¹¹.

Tabla 3. Clasificación de fármacos y toxinas asociados con HAP³

Definitivo	Posible
Aminorex	Cocaína
Fenfluramina	Fenilpropanolamina
Dexfenfluramina	L-triptófano
Benfluorex	Hierba de San Juan
Metanfetamina	Anfetamina
Dasatinib	Interferón α y β
Aceite de colza tóxico	Agentes alquilantes
	Bosutinib
	Agentes antivirales directos contra la hepatitis C
	Leflunomida
	Indirubin (hierba china Qing-Dai)

Con respecto al sexo, el femenino se considera un factor de riesgo independiente para el desarrollo de la enfermedad y supone un 62-80% de todos los casos. La afección en el sexo masculino es un factor independiente que se asocia a peor supervivencia^{11,13,14}. Con la terapia farmacológica actual se ha producido una mejoría en la supervivencia, que va de un 48% a los 3 años a un 58-77% en los registros francés y español^{10,11}.

En cuanto a la HP en Latinoamérica, en Colombia tiene una prevalencia < 1 por cada 5000 personas, más alta en las mujeres y en los adultos mayores de 45 años¹5. En Brasil, una considerable parte de los casos de HAP (30%) están vinculados a infección por *Schistosoma mansoni* (esquistosomiasis) o bilharziasis¹6, y en Argentina se reportó que en el grupo con diagnóstico de HP idiopática el 43% tenían menos de 30 años¹8. En Perú afecta predominantemente a mujeres jóvenes, siendo la principal etiología la cardiopatía congénita (CC)¹7.

En relación a los grupos clínicos, en el grupo 1 aproximadamente la mitad de los pacientes con HAP tienen enfermedades idiopáticas, hereditarias o HAP inducida por fármacos. En el subgrupo de condiciones de HAP asociadas, la principal causa es la enfermedad del tejido conectivo, principalmente la esclerosis sistémica. Se reconoce una asociación definitiva en el caso de una epidemia, como ocurrió con los supresores del apetito. En la tabla 3 se citan diferentes fármacos y toxinas con riesgo de HAP⁷.

En el grupo 2, la prevalencia de HP en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica aumenta con la progresión del deterioro de la clase funcional. Hasta el 60% de los pacientes con disfunción sistólica grave del ventrículo izquierdo (VI) pueden presentar HP. En las enfermedades valvulares del lado izquierdo, la prevalencia de HP aumenta con la gravedad del defecto y de los síntomas. La HP se puede encontrar en prácticamente todos los pacientes con enfermedad valvular mitral sintomática grave y hasta en el 65% de aquellos con estenosis aórtica sintomática.

En el grupo 3, la HP leve es común tanto en la enfermedad pulmonar intersticial grave como en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica; la HP grave es poco común, excepto en la asociación de fibrosis y enfisema⁷.

Es difícil conocer la prevalencia exacta de la HAP asociada a CC del adulto (HAP-CC), pero se estima que está presente en el 10% de los pacientes adultos con CC. En el registro European Heart Survey, el 28% de los pacientes con cortocircuitos pre- y postricuspídeos desarrollaron HAP, y de ellos, el 43% padecían síndrome de Eisenmenger. En los últimos años, la incidencia de síndrome de Eisenmenger va en descenso, mientras que la forma posoperatoria va aumentando²⁰.

Signos y síntomas

Los síntomas de la HP son muy inespecíficos al inicio y se relacionan con la disfunción progresiva del ventrículo derecho (VD). Los síntomas iniciales son inducidos por el esfuerzo e incluyen disnea, fatiga, debilidad, dolor torácico y síncope; síntomas inespecíficos que condicionan en la mayoría de los casos un diagnóstico tardío^{6,14}. Otros síntomas asociados a disfunción del VD son edemas en los miembros inferiores, ascitis, tos, hemoptisis (fundamentalmente en la enfermedad veno-oclusiva pulmonar [EVOP], palpación del latido cardíaco a nivel paraesternal izquierdo o subxifoideo (por la hipertrofia del VD), ingurgitación yugular, hepatomegalia, segundo ruido reforzado, tercer ruido (en el VD), soplo pansistólico tricuspídeo, soplo diastólico pulmonar, disfonía (por la compresión del nervio laríngeo recurrente izquierdo) y sibilantes (por la compresión de las vías respiratorias grandes).

En los casos asociados a patologías específicas, como enfermedades del tejido conectivo (telangiectasia, esclerodactilia, ulceración digital), hipertensión portal (eritema palmar, arañas vasculares, atrofia testicular) o infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), entre otras, tendremos las manifestaciones características de cada una de ellas^{7,21–23}.

Bibliografía

- Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2013;62(Suppl):D42-50.
- Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects A systematic review. Eur Respir J. 2009;34:888-94.
- Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2019;53:1801913
- Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2013:62:D34-41.
- Escribano-Subías P, Blanco I, López-Meseguer M, López-Guarch CJ, Roman A, Morales P, et al.; REHAP investigators. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. Eur Respir J. 2012;40:596-603
- Frost A, Badesch D, Gibbs JSR, Gopalan D, Khanna D, Manes A, et al. Diagnosis of pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2019;53:1801904.
- Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J. 2015;37:67-119.
- McGoon MD, Miller DP. REVEAL: a contemporary US pulmonary arterial hypertension registry. Eur Respir Rev. 2012;21:8-18.
- Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, Krichman AM, Farber HW, Frost AE, et al. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry. Chest. 2010;137:376-87.
- Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. Am J Respir Crit Care Med. 2006;173:1023-30.
- Escribano-Subias P, Blanco I, López-Meseguer M, López-Guarch CJ, Román A, Morales P, et al. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. Eur Respir J. 2012;40:596-603.
- D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. Ann Intern Med. 1991;115:343-9.

- Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. Circulation. 2010;122:156-63.
- Benza RL, Gomberg-Maitland M, Miller DP, Frost A, Frantz RP, Foreman AJ, et al. The REVEAL Registry risk score calculator in patients newly diagnosed with pulmonary arterial hypertension. Chest. 2012;141:354-62.
- Miranda P, Guzmán Sáenz R, Álvarez A. Epidemiología de la hipertensión pulmonar en Colombia. Salud, Barranquilla. 2018;34(3).
- Lapa MS, Ferreira EV, Jardim C, Dos Santos Martin B, Sonoe J, Souza R. Clinical characteristics of pulmonary hypertension patients in two reference centres in the city of Sao Paulo. Rev Assoc Med Bras. 2006;52:139-43.
- Federación Argentina de Cardiología. Comité de Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar. Diseño del Registro HINPULSAR: Hipertensión Pulmonar y Asociaciones en la Argentina. Insuf Card. 2010;5:126-31.
- Pariona M, Velezmoro-Ojeda W, Díaz-Sarasa D. Características clínicas, evolución y tratamiento de HAP en un hospital peruano de referencia. Horiz Med (Lima). 2022;22:e1685.
- Naval N. Epidemiología de la hipertensión pulmonar. Insuf Card. 2010;5:192-6.
- Alonso-González R, López-Guarch CJ, Subirana-Domenech MT, Ruiz JM, González IO, Cubero JS, et al. Pulmonary hypertension and congenital heart disease: an insight from the REHAP National Registry. Int J Cardiol. 2015;184:717-23.
- 21. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J. 2016;37:67-119.
- Barberà JA, Román A, Gómez-Sánchez MA, Blanco I, Otero R, López-Reyes R, et al. Guidelines on the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: summary of recommendations. Arch Bronconeumol. 2018;54:205-15.
- Vonk Noordegraaf A, Chin KM, Haddad F, Hassoun PM, Hemnes AR, Hopkins SR, et al. Pathophysiology of the right ventricle and of the pulmonary circulation in pulmonary hypertension: an update. Eur Respir J. 2019;53:1801900.

Diagnóstico

Ecocardiografía

La ecocardiografía tiene un rol fundamental en la detección y el cribado de la HP¹. La identificación de la HP por ecocardiografía a partir de la estimación de la PAP sistólica (PAPs), está bien establecida²-⁴. El cálculo de la PAPs se determina a partir de la velocidad máxima del chorro de la insuficiencia tricuspídea mediante la ecuación simplificada de Bernoulli y la estimación de la presión de la aurícula derecha (PAD), a partir de la medición del diámetro de la vena cava inferior y su colapso inspiratorio⁵.

Varios estudios de ecocardiografía no simultánea frente al CCD han mostrado discrepancias entre ambas modalidades, particularmente en la estimación de la PAD a partir del diámetro de la vena cava inferior y su índice de colapsabilidad, que no predice con exactitud el valor numérico de la PAD, lo que amplifica los errores de medición para determinar la presión sistólica de la arteria pulmonar⁶⁻⁸. Por lo tanto, se recomienda determinar la probabilidad ecocardiográfica de HP a partir de la velocidad de la regurgitación tricuspídea (variable principal) y de signos ecocardiográficos indirectos

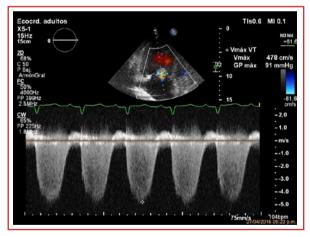


Figura 1. Velocidad máxima de insuficiencia tricuspídea.

de HP (sobrecarga de presión del VD, patrón de flujo sistólico en el tracto de salida del VD [TSVD], tamaño de la arteria pulmonar y estimación de la presión en la aurícula derecha [PAD])⁹ (Figs. 1 y 2). La probabilidad de presentar HP en función de los hallazgos de la ecocardiografía transtorácica (ETT) se muestra en la tabla 4.

Los pacientes con enfermedad del tejido conectivo (principalmente esclerodermia), CC, VIH, hipertensión portal y portadores de mutaciones genéticas asociadas

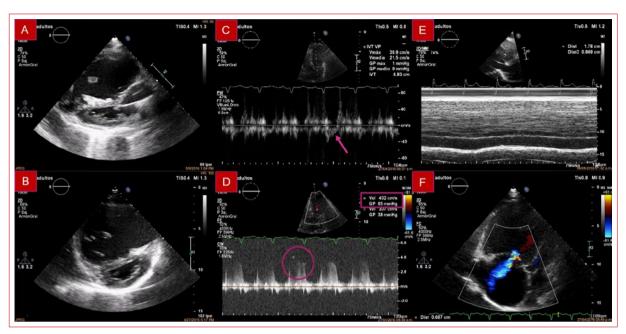


Figura 2. Evaluación ecocardiográfica de los signos indirectos de HP. A: vista paraesternal en el eje largo izquierdo que muestra dilatación del VD (relación del diámetro basal del VD/VI > 1). B: se observa un aplanamiento del septo interventricular en sístole por sobrecarga de presión del VD (índice de excentricidad: diámetro anteroposterior/ septolateral > 1,1). C: muesca (notch) mesosistólica en el flujo sistólico del TSVD. D: velocidad de insuficiencia pulmonar en protodiástole > 2,2 m/s. E: diámetro de la vena cava inferior > 21 mm, con colapso inspiratorio < 50%. F: dilatación de la aurícula derecha > 18 cm².

Tabla 4. Probabilidad de presentar HP a partir de la evaluación del estudio de ETT

Baja: $VRT \le 2.8 \text{ m/s o no medible}$

Intermedia: VRT 2,9-3,4 m/s, o ≤ 2,8 m/s, o no medible, en presencia de otros signos ecocardiográficos de HP

Alta: VRT > 3,4 m/s, o VRT 2,9-3,4 m/s, en presencia de otros signos ecocardiográficos de HP

Otros signos ecocardiográficos que sugieren HP*

Ventrículos

Relación del diámetro VD/VI basal 1,0

Aplanamiento del septo interventricular (índice de excentricidad del VI >1,1 en sístole o diástole)

Arteria pulmonar

Tiempo de aceleración pulmonar por Doppler pulsado en el TSVD < 105 ms o muesca mesosistólica

Velocidad de regurgitación pulmonar en protodiástole > 2,2 m/s

Diámetro de la arteria pulmonar > 25 mm

Vena cava inferior y aurícula derecha

Diámetro de la vena cava inferior > 21 mm con disminución del colapso inspiratorio (< 50% en inspiración profunda o < 20% en inspiración normal)

Área de la aurícula derecha > 18 cm²

VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo; VRT: velocidad de regurgitación tricuspídea.

*Deben estar presentes al menos dos signos ecocardiográficos para modificar la probabilidad ecocardiográfica de HP.

a HP tienen mayor prevalencia de HP que la población general¹⁰⁻¹³, por lo que se recomienda el cribado de HP con ETT (Tabla 5). En el resto de los casos, la ETT se debe realizar según la sospecha clínica.

La ecocardiografía puede ayudar a distinguir la HP precapilar de la poscapilar, y proporcionar información sobre etiologías mixtas. La presencia de cardiopatía

izquierda, como valvulopatías, hipertrofia ventricular izquierda, disfunción diastólica o sistólica, y volumen auricular izquierdo indexado incrementado son fuertes predictores de HP poscapilar¹⁴. Un VD muy dilatado y remodelado, con presencia de muesca en el flujo sistólico del TSVD y ausencia de patología izquierda, sugieren una etiología precapilar. Ante la presencia de

Tabla 5. Indicaciones de cribado de la HP con ETT en pacientes asintomáticos en grupos de riesgo

Indicaciones	Clase	Nivel	Tipo de recomendación
Pacientes con esclerosis sistémica	I	В	Altamente recomendado
Pacientes con HP candidatos a trasplante hepático	1	В	Altamente recomendado
Familiares de primer grado de pacientes diagnosticados de HP hereditaria	I	С	Altamente recomendado

HP: hipertensión pulmonar.

dilatación de cavidades derechas se debe descartar un cortocircuito de izquierda a derecha, por lo que se recomienda ampliar el estudio con ecocardiografía transesofágica.

Bibliografía

- Mukerjee D, Knight C, et al. Echocardiography and pulmonary function as screening tests for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. Rheumatology. 2004;43:461-6.
- Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiograp endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2010;23:685-713.

Cateterismo cardíaco

Es el método de referencia para definir el diagnóstico definitivo de HAP¹⁵ y cuando se requiera volver a estratificar el riesgo del paciente durante la evolución como control o para definir un nuevo basal en caso de indicar un nuevo esquema de tratamiento (Tabla 6).

Existen algunas contraindicaciones para realizar el cateterismo cardíaco, por ejemplo la presencia de trombo en cavidades derechas, tumoraciones o endocarditis, así como presencia de válvula protésica en posición pulmonar o tricuspídea.

Este examen invasivo se realiza a través de un acceso venoso; el más usado es la vena yugular interna, pero puede hacerse a través de la vena subclavia, la vena braquial cefálica o basílica¹⁶ (Fig. 3), o la vena femoral para determinar las presiones de la aurícula derecha (AD), el VD y la arteria pulmonar, y la presión capilar pulmonar (Pcp). El CCD debe realizarse idealmente con un catéter de Swan-Ganz de 7,5 o 6 Fr¹⁵. Se recomienda insuflar el globo en la AD y dirigirse hasta llegar al capilar pulmonar y medir al final de la espiración unas tres veces, pero también puede realizarse el CCD

- Yock PG, Popp RL. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. Circulation. 1984:70:657-62.
- Currie PJ, Seward JB, Chan KL, Fyfe DA, Hagler DJ, Mair DD, et al. Continuous wave Doppler determination of right ventricular pressure: a simultaneous Doppler-catheterization study in 127 patients. J Am Coll Cardiol. 1985:6:750-6.
- Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiograp endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2010:23:685-713.
- Rich JF, Shah SJ, Swamy RS, et al. Inaccuracy of Doppler echocardiographic esimates of pulmonary artery pressures in patients with pulmonary hypertension: implications for clinical practice. Chest. 2011;139:988-93.
- Fisher MR, Forfia PR, Chamera E, et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodyamic assessment of pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Med. 2009;179:615-21.
- Moreno F, Hagan A, Holmen J, Pryor T, Strickland R, Castle C. Evaluation of size and dynamics of the inferior vena cava as an index of rightsided cardíac function. Am J Cardiol. 1984;53:579-85.
- Galié N, Humbert M, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Respir J. 2015;46:903-75.
- Basyal B, Jarrett H, Barnett CF. Pulmonary hypertension in HIV. Can J Cardiol. 2019;35:288-98.
- Hao Y, Thakkar V, Stevens W, et al. A comparison of the predictive accuracy of three screening models for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. Arthritis Res Ther. 2015;17:7.
- Kim WR, Krowka MJ, Plevak DJ, et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the assessment of pulmonary hypertension in liver transplant candidates. Liver Transpl. 2000;6:453-8.
- Frost A, Badesch D, Gibbs JSR, et al. Diagnosis of pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2019;53:1801904.
- Jacobs W, Konings TC, Heymans MW, et al. Noninvasive identification of left-sided heart failure in a population suspected of pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J. 2015;46:422-30.

y medir el capilar pulmonar con un catéter diagnóstico multipropósito de 5 o 6 Fr de un solo orificio distal.

La Pcp debe medirse al final de la espiración determinada en forma manual y no como promedio técnico que pueden indicar algnos programas de registros de presiones (Fig. 5).

En ocasiones puede ser muy difícil definir la Pcp por dificultad técnica o anatómica, y en estos casos puede ser útil determinar la presión diastólica final del VI teniendo en consideración que no debe existir enfermedad de la válvula mitral o de la aurícula izquierda ni EVOP.

Las complicaciones que pueden presentarse son principalmente hematomas en el sitio de punción, reacciones vagales, palpitaciones por arritmias y muy infrecuentemente neumotórax y hemoptisis. Las complicaciones varían y pueden presentarse en el 1,1% de los casos. La mortalidad puede llegar al 0,05%².

La utilización del ultrasonido en la obtención del acceso venoso en la mesa de hemodinámica ayuda a reducir el riesgo de hematomas².

Durante la cateterización, el paciente debe estar monitorizado y en reposo. El nivel del cero hemodinámico

Tabla 6. Indicaciones de cateterismo cardíaco derecho¹⁹

Indicaciones	Clase	Nivel	Tipo de recomendación
Debe ser realizado en un centro especializado con personal calificado	1	В	Altamente recomendado
Para confirmar el diagnóstico de HAP (Grupo 1) y plantear tratamiento	1	С	Altamente recomendado
En cardiopatías congénitas para definir la posibilidad de corrección	1	С	Altamente recomendado
En HAP asociada a cardiopatía izquierda (grupo 2) o enfermedad pulmonar (grupo 3) si se evalúa la posibilidad de trasplante pulmonar	I	С	Altamente recomendado
Para confirmar el diagnóstico de HAP del grupo 4 (HPTEC) y plantear opción terapéutica	I	С	Altamente recomendado
Para valorar el efecto terapéutico de los medicamentos en el seguimiento clínico	IIa	С	Recomendado
Para medir la PDFVI cuando no es posible determinar la PAPc o esta no sea fiable	lla	С	Recomendado

HAP: hipertensión arterial pulmonar; HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; PDFVI: presión diastólica final del ventrículo izquierdo.



Figura 3. Introductor de 6 Fr colocado en la vena cefálica derecha para el cateterismo cardíaco derecho e introductor de 6 Fr en la arteria radial derecha para el cateterismo cardíaco izquierdo.

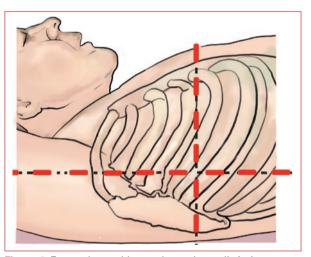


Figura 4. Forma de establecer el cero hemodinámico: punto medio entre la pared anterior del tórax a la altura del cuarto espacio intercostal y la parte anterior de la mesa.

debe coincidir con el punto medio entre la pared anterior del tórax y la parte anterior de la mesa^{6,7} (Fig. 4).

Se recomienda que las oximetrías sean procesadas en el mismo laboratorio de hemodinámica para un procesamiento rápido y evitar la desaturación y la contaminación o confusión de las muestras⁹.

Variables hemodinámicas

Durante el cateterismo cardíaco se deben determinar las presiones de la AD, el VD y la arteria pulmonar, y la Pcp, así como las siguientes variables hemodinámicas:

Tabla 7. Cálculos hemodinámicos usados durante el cateterismo: método de Fick directo o indirecto²

Output cardiaco	Consumo de oxígeno ml/min $(SaO_2-MVO_2 \text{ saturación}) \times 1,36 \times Hb \times 10$
Índice cardíaco (lat/min/m²)	Output cardíaco ASC
Stroke volumen (ml/lat)	<u>Output cardíaco</u> × 1000 FC
Índice stroke volumen (ml/lat/m²)	<u>Índice cardíaco</u> × 1000 FC
Resistencia vascular pulmonar (UW)	PAPm - Pcp OC
Resistencia vascular sistémica (UW)	PAPm – PADm OC
Capacitancia	<u>Stroke volumen (OC/FC)</u> Presión pulso (PAPs – PAPd)
Elastancia arterial pulmonar efectiva	PAPs Stroke volumen
En caso de cardiopatias congénitas	
Flujo pulmonar	Consumo de O ₂ (ml/min) PVO ₂ - PAO ₂
Qp/Qs	Flujo pulmonar Flujo sistémico

output cardíaco (OC), índice cardíaco (IC), la RVP y resistencia vascular sistémica (RVS) (Tabla 7).

La Pcp debe medirse al final de espiración determinada en forma manual y no como romedio técnico que pueden indicar algunos programas de registros de presiones (Fig. 5).

Actualmente, el consenso internacional del simposio mundial de HP realizado en Niza en 2018 determina HP cuando la PAPm es \geq 20 mmHg y la RVP es \geq 3 UW^{17,18}.

Para determinar el OC debe utilizarse poscapilar, y este último a su vez en aislada uno de estos tres métodos: 1) método de Fick directo, determinando el CO individualizado durante la cateterización; 2) método de Fick indirecto, determinando el consumo de oxígeno a través de tablas; 3) método de termodilución¹.

El método de referencia para determinar el IC es el de Fick directo, pero es un método complejo que por lo general solo se utiliza en los grandes centros de referencia cuando existe alguna duda o controversia con los otros métodos al determinar el IC. Por ello, el método de termodilución y el método de Fick indirecto son los más utilizados en la mayoría de los centros especializados de diagnóstico¹.

Cabe mencionar que frente a un OC bajo y cuando existe insuficiencia tricuspídea importante el método

Tabla 8. Definición hemodinámica (Niza, 2018)¹⁸

Definiciones	Criterios Niza, 2018	Grupo clínico
НТР	PAPm > 20 mmHg	Todos los grupos
HTP precapilar	$\begin{aligned} &PAPm > 20 \ mmHg \\ &Pcp \leq 15 \ mmHg \\ &RVP \geq 3 \ UW \end{aligned}$	Grupos 1, 3, 4 y 5
HTP poscapilar	PAPm > 20 mmHg Pcp > 15 mmHg	Grupos 2 y 5
HTP poscapilar aislada	RVP < 3 UW	
HTP precapilary poscapilar combinada	RVP > 3 UW	

HTP: hipertensión pulmonar.

de termodilución subestima el OC, y por lo tanto no se recomienda en estas circunstancias^{1,2}.

El cateterismo cardiaco también permite determinar algunas variables específicas independientes de sobrevida, como la capacitancia^{1,3}, la elastancia arterial pulmonar efectiva⁴ y el índice de *stroke* volumen⁵, que se van a utilizar para diferenciar la mayor o menor

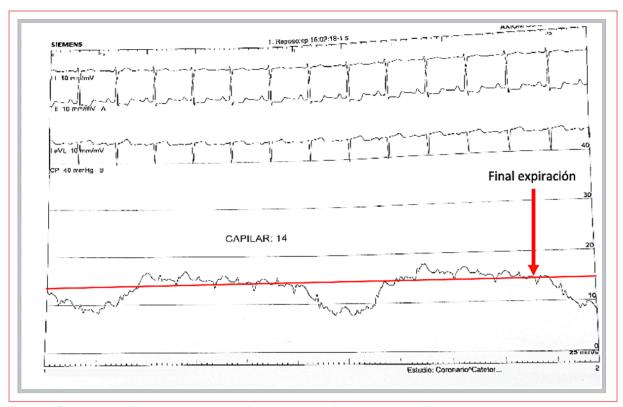


Figura 5. Forma de medir manualmente el capilar pulmonar al final de la espiración.

mortalidad incluso en pacientes clínicamente y hemodinámicamente estables, en riesgo bajo o intermedio, en monoterapia o con terapia múltiple.

Definición hemodinámica de HP precapilar y poscapilar

Determinando la PAPm, la Pcp y la RVP debemos definir hemodinámicamente el tipo de HP en precapilar o poscapilar, y este último a su vez en aislada o combinada (Tabla 8).

Algunas veces, durante la evaluación hemodinámica del grupo 2, debido al tratamiento principalmente con diuréticos, se puede encontrar un capilar < 15 mmHg que va a necesitar una evaluación con reto de 500 ml de solución salina fisiológica por vía intravenosa en 5-15 minutos para definir el capilar y el tipo hemodinámico final.

Cateterismo izquierdo e hipertensión pulmonar

El cateterismo izquierdo se indica cuando el paciente presente angina al esfuerzo o de reposo, o cuando por algún método no invasivo se sospeche o diagnostique dilatación aneurismática de la arteria

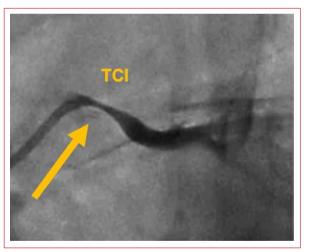


Figura 6. Estenosis importante del tronco de la arteria coronaria izquierda (TCI) en un paciente con angina de esfuerzo y dilatación aneurismática de la arteria pulmonar.

pulmonar con diámetro ≥ 40 mm. En estos casos debe realizarse cateterismo cardíaco izquierdo para descartar estenosis del tronco de la coronaria izquierda por compresión extrínseca de la arteria pulmonar¹o (Fig. 6). En pacientes con diagnóstico de problema valvular aórtico o mitral en quienes se plantean intervenciones cardíacas, con cardiomiopatías dilatadas y fracción de eyección disminuida o preservada, con

Tabla 9. Fármacos usados para pruebas de vasorreactividad pulmonar¹⁸

Fármaco	Ruta	Dosis inicial	Dosis máxima	Duración	Inicio de acción	Vida media	Efectos adversos
Oxido nítrico	Inhalado	10 ppm	80 ppm	5-10 min	Pocos segundos	Pocos segundos	HP de rebote (no si se administra en tiempo corto), edema pulmonar en HP poscapilar
Epoprostenol	Intravenoso	2 mg/kg/min	12 mg/kg/min Incrementos de 2 mg/kg/min	10-15 min	Pocos minutos	4-6 min	Cefalea, enrojecimiento, dolor mandibular, náuseas, hipotensión, mareos, diarrea, bradicardia
Adenosina	Intravenoso	50 μg/kg/min	500 μg/kg/min	2 min	Pocos segundos	5-10 s	Hipotensión, bradicardia, broncoespasmo, dolor de pecho, bloqueo auriculoventricular
lloprost	Inhalado	2.5 μg	20 μg	15-30 min	Varios minutos	20-30 min	Cefalea, enrojecimiento, dolor mandibular, náuseas, hipotensión, mareos

HP: hipertensión pulmonar.

cardiomiopatías hipertróficas y presencia de arritmias asociadas a síncope, o recuperados de muerte súbita que presentan alta probabilidad de HTP por métodos no invasivos, es aconsejable realizar cateterismo cardíaco derecho e izquierdo.

Test de vasorreactividad y pruebas funcionales

Para los pacientes con HP idiopática, familiar o asociada a drogas, durante el cateterismo basal sin tratamiento debe realizarse un test de vasodilatación con cualquier vasodilatador pulmonar (Tabla 9). Si la presión pulmonar media disminuye de > 10 mmHg a < 40 mmHg se considera una prueba vasodilatadora positiva y el paciente debe ser considerado candidato para tratamiento inicial con calcioantagonistas¹¹.

Cateterismo cardíaco en CC del adulto no cianóticas con shunt de izquierda a derecha más frecuentes

Las CC del adulto acianóticas más frecuentes con shunt de izquierda a derecha son la comunicación interauricular (CIA), la comunicación interventricular (CIV) y la persistencia del conducto arterioso (PCA).

En estos casos de HP asociados a este tipo de defectos congénitos es muy importante definir la RVP, pues para las guías europeas de 2020 una RVP < 3

UW permite indicar tratamiento intervencional o quirúrgico para corregir el defecto (Tabla 9), mientras que una RVP > 5 UW contraindica en forma absoluta su corrección. Las RVP entre 3 y 5 UW ameritan tratamiento médico especializado y reevaluación permanente para considerar beneficioso el cierre del defecto (Tablas 10 a 12).

Pueden usarse otras variables para definir la indicación de corrección del defecto por cirugía o intervencionismo, como se indica en las guías americanas de CC de 2018, que consideran las relaciones entre la presión sistólica de la arteria pulmonar y la presión sistólica de la arteria aórtica; las relaciones entre RVP y RVS orientan a definir el beneficio del cierre del defecto (Tablas 10 a 12).

Algunos pacientes portadores de grandes defectos de PCA con diámetros > 10 mm pueden presentar un shunt predominantemente a expensas de volumen con QP/QS incrementados y podrían beneficiarse de una evaluación con oclusión temporal con balón (Fig. 7), evaluando el comportamiento de la presión pulmonar y la RVP con la oclusión temporal. No hay criterios claros establecidos por consenso para este tipo de evaluación, pero si la PAPm y la RVP disminuyen en forma importante se demuestra que el shunt es predominantemente por volumen y el paciente puede beneficiarse de una corrección parcial quirúrgica dejando un defecto no mayor de 8 mm de diámetro, y de acuerdo con la evolución del paciente plantear el cierre total del defecto por intervencionismo.

Tabla 10. Indicaciones hemodinámicas de corrección de comunicación interauricular en adultos con shunt de izquierda a derecha no cianóticos 13,14

Indicaciones terapéuticas	Clase	Nivel	Tipo de recomendación
Adultos con CIA aislada si la RVP es < 1/3 de la RVS; si la PAPs es < 50% de la PSAo con $\Omega P/\Omega S \ge 1,5:1$ con cavidades derechas dilatadas y sin cianosis al reposo o al ejercicio se recomienda cierre percutáneo o cierre quirúrgico del defecto*	I	В	Altamente recomendado
Adultos con CIA aislada asintomáticos si la RVP es < 1/3 de la RVS; si la PAPs es < 50% de la PSAo con Ω P/ Ω S \geq 1,5:1 con cavidades derechas dilatadas y sin cianosis al reposo o al ejercicio se recomienda cierre percutáneo o cierre quirúrgico del defecto*	I	В	Altamente recomendado
Adultos con CIA y evidencia de sobrecarga ventricular derecha sin PAP elevada o si la RVP es < 3 UW se recomienda cierre percutáneo o cierre quirúrgico del defecto**	I	В	Altamente recomendado
En pacientes con CIA y sospecha de embolia paradójica en ausencia de HTP se recomienda el cierre percutáneo o quirúrgico del defecto**	lla	С	Recomendado
En pacientes con CIA y RVP entre 3 y 5 UW el cierre del defecto debería ser considerado si el <i>shunt</i> izquierda-derecha es significativo y $QP/QS \ge 1.5:1**$	lla	С	Recomendado
En adultos con CIA aislada si la RVP es $> 1/3$ de la RVS; si la PAPs es 50% o más de la PSAo con Ω P/ Ω S $\ge 1.5:1$ o mayor con cavidades derechas dilatadas y sin cianosis al reposo o al ejercicio, el cierre percutáneo o quirúrgico del defecto puede ser recomendado*	IIb	В	Recomendación débil
En pacientes con RVP \geq 5 UW el cierre fenestrado del defecto puede ser recomendado cuando la RVP falla en descender por debajo de 5 UW con tratamiento médico para HTP y se mantiene el <i>shunt</i> izquierda-derecha y el QP/QS \geq 1.5:1**	IIb	С	Recomendación débil
En adultos con CIA aislada si la RVP es > 2/3 de la RVS; si la PAPs es > 2/3 de la PSAo con $\Omega P/\Omega S \ge 1.5:1$ o mayor con cavidades derechas dilatadas y sin cianosis al reposo o al ejercicio, no se recomienda el cierre del defecto*	Ш	С	No recomendado
En síndrome de Eissenmenger no se recomienda cierre del defecto* o con RVP \geq 5 UW se mantiene a pesar del tratamiento médico o hay desaturación al ejercicio**	III	С	No recomendado

CIA: comunicación interauricular; HTP: hipertensión pulmonar; PAPs: presión arterial pulmonar sistólica; PSAo: presión sistólica en la aorta; QP/QS: ratio entre flujo pulmonar y flujo sistémico; RVP: resistencia vascular pulmonar; RVS: resistencia vascular sistémica.
*Guía americana de cardiopatía congénita 2018¹³.
**Guía europea de cardiopatía congénita 2020¹⁴.

Tabla 11. Indicaciones hemodinámicas de corrección de comunicación interventricular en adultos con shunt de izquierda a derecha no cianóticos 13,14

Indicaciones terapéuticas	Clase	Nivel	Tipo de recomendación
Adultos con CIV aislada y evidencia de sobrecarga de volumen significativa con $\Omega P/\Omega S \ge 1,5:1$ y si la RVP es < 1/3 de la RVS, y la PAPs es < 50 % de la PSAo y sin cianosis al reposo o al ejercicio, se recomienda cierre percutáneo o quirúrgico del defecto*	1	В	Altamente recomendado
Adultos con CIV aislada con evidencia de sobrecarga de volumen del ventrículo izquierdo sin HTP o con RVP > 3 UW se recomienda cierre percutáneo o quirúrgico del defecto**	I	С	Altamente recomendado
En pacientes con CIV y RVP de 3-5 UW con $shunt$ izquierda-derecha significativo y $QP/QS \ge 1,5:1$ se debería considerar cierre percutáneo o quirúrgico del defecto**	lla	С	Recomendado
Adultos con CIV aislada y evidencia de sobrecarga de volumen significativa con QP/QS \geq 1,5:1 y si la RVP es > 1/3 de la RVS, y la PAPs es 50% o más de la PSAo y sin cianosis al reposo o al ejercicio, el cierre percutáneo o quirúrgico del defecto puede ser recomendado*	IIb	С	Recomendación débil
En pacientes con CIV y RVP \geq 5 UW y evidencia de <i>shunt</i> izquierda-derecha significativo con Ω P/ Ω S \geq 1,5:1, el cierre percutáneo o quirúrgico del defecto puede ser considerado con decisión individualizada y en centro experto**	IIb	С	Recomendación débil
Adultos con CIV aislada si la RVP es > 2/3 de la RVS, si la PAPs es > 2/3 de la PSAo con $\Omega P/\Omega S \ge 1,5:1$ o mayor con cavidades derechas dilatadas y sin cianosis al reposo o ejercicio, no se recomienda el cierre del defecto*	Ш	С	No recomendado
En síndrome de Eissenmenger y pacientes con RVP ≥ 5 UW que presentan desaturación al ejercicio no se recomienda el cierre del defecto	Ш	С	No recomendado

CIA: comunicación interauricular; HTP: hipertensión pulmonar; PAPs: presión arterial pulmonar sistólica; PSAo: presión sistólica en la aorta; QP/QS: ratio entre flujo pulmonar y flujo sistémico; RVP: resistencia vascular pulmonar; RVS: resistencia vascular sistémica.
*Guía americana de cardiopatía congénita 2018¹³.
**Guía europea de cardiopatía congénita 2020¹⁴.

Tabla 12. Indicaciones hemodinámicas para corrección de la persistencia del conducto arterioso en adultos con *shunt* de izquierda a derecha no cianóticos 13,14

Indicaciones terapéuticas	Clase	Nivel	Tipo de recomendación
Adultos con PCA y evidencia de sobrecarga de volumen del ventrículo izquierdo aislada si la RVP es < 1/3 de la RVS, si la PAPs es < 50 % de la PSAo con QP/QS \geq 1,5:1 y sin cianosis al reposo o ejercicio se recomienda cierre percutáneo o quirúrgico del defecto*	I	С	Altamente recomendado
Adultos con PCA y evidencia de sobrecarga de volumen del ventrículo izquierdo sin evidencia de HTP o RVP < 3 UW se recomienda cierre percutáneo o quirúrgico del defecto***	1	С	Altamente recomendado
Se recomienda el cierre percutáneo como método de elección cuando técnicamente es posible**	1	С	Altamente recomendado
En pacientes con PCA que han desarrollado RVP de 3-5 UW y con un significativo <i>shunt</i> izquierda-derecha y $\Omega P/\Omega S \ge 1,5:1$ se debería recomendar el cierre percutáneo o quirúrgico del defecto***	lla	С	Recomendado
Adultos con PCA aislada y evidencia de sobrecarga de volumen significativa con QP/QS ≥ 1,5:1 y si la RVP es > 1/3 de la RVS, y la PAPs es 50 o más de la PSAo y sin cianosis al reposo o al ejercicio, el cierre percutáneo o quirúrgico del defecto puede ser recomendado*	lib	В	Recomendación débil
En pacientes con PCA que han desarrollado RVP \geq 5 UW con <i>shunt</i> izquierda-derecha significativo y $\Omega P/\Omega S \geq 1,5:1$, el cierre percutáneo o quirúrgico del defecto puede ser considerado con decisión individualizada y en centro experto**	IIb	С	Recomendación débil
Adultos con PCA aislada si la RVP es > 2/3 de la RVS, si la PAPs es > 2/3 de la PSAo con Ω P/ Ω S \geq 1,5:1 con cavidades derechas dilatadas y sin cianosis al reposo o ejercicio, no se recomienda el cierre del defecto***	III	С	No recomendado
En síndrome de Eissenmenger y en pacientes con desaturacion en miembros inferiores no se recomienda cierre del defecto	III		No recomendado

HTP: hipertensión pulmonar; PAPs: presión arterial pulmonar sistólica; PCA: persistencia del conducto arterioso; PSAo: presión sistólica en la aorta; QP/QS: ratio entre flujo pulmonar y flujo sistémico; RVP: resistencia vascular pulmonar; RVS: resistencia vascular sistémica.
*Guía americana de cardiopatía congénita 2018¹³.

^{**}Guía europea de cardiopatía congénita 2020¹⁴.

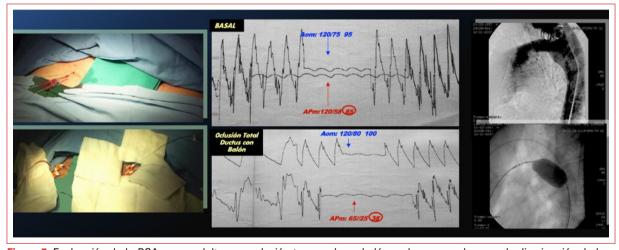


Figura 7. Evaluación de la PCA en un adulto con oclusión temporal con balón en la que puede verse la disminución de la presión media de la arteria pulmonar un 55% manteniendo la presión sistémica basal y se demuestra que la HTP se debe principalmente a hiperflujo pulmonar por sobrecarga de volumen, y podría considerarse el cierre fenestrado del defecto.

Evaluación hemodinámica en pacientes con sospecha de HT portopulmonar¹²

En pacientes con sospecha de HT portopulmonar se debe evaluar el gradiente porto-cava con un catéter de

Swan-Ganz, que normalmente es de 1-4 mmHg. Si el gradiente de presión porto-cava es > 6 mmHg se hace el diagnóstico de HT portopulmonar (Fig. 8).



Figura 8. Catéter de Swan-Ganz posicionado en la vena porta midiendo la presión portal. Previamente se realiza una angiografía portal para verificar el posicionamiento, y luego, en retiro, se mide la presión de la cava inferior y se determina el gradiente porto-cava, que no debe ser > 4 mmHg cuando es normal.

Evaluación hemodinámica en pacientes con HPTEC

La evaluación de los pacientes con HPTEC incluye angiografía pulmonar de ambos campos pulmonares en diferentes proyecciones para determinar la magnitud del compromiso pulmonar e identificar los territorios comprometidos, lo que servirá para plantear el tratamiento médico, quirúrgico o intervencionista.

Procedimientos hemodinámicos de alta complejidad en pacientes con HTP

Algunas instituciones públicas de salud en países de Latinoamérica, Centroamérica y Norteamérica no cuentan con los fármacos recomendados por las guías médicas para el tratamiento doble o triple, razón por la cual, ante el deterioro clínico del paciente, como última alternativa de tratamiento fuera de indicación puede realizarse una septostomía atrial (Fig. 9) para los pacientes con HTP del grupo I, exceptuando aquellos con HTP secundaria a CC. Otro método de alta complejidad fuera de indicación es la denervación de la arteria pulmonar para pacientes con deterioro clínico sin alternativa farmacológica.

Bibliografía

- Khirfan G, et al. Comparison of different methods to measure cardíac index in pulmonary arterial hypertension. Circulation. 2019;140:705-7.
- Callan P, Clark AL. Right heart catheterization: indications and interpretation. Heart. 2016;102:147-57.
- Jacob J, et al Pulmonary arterial capacitance predicts outcomes in patients with pulmonary hypertension independent of race/ethnicity, sex, and etiology. Respir Med. 2020;162:105891.

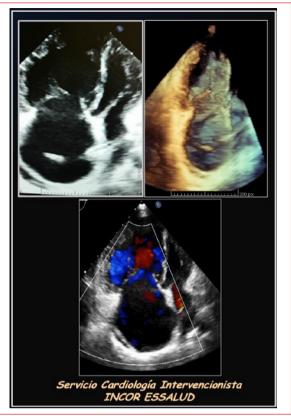


Figura 9. Septostomía atrial en un paciente con HTP idiopática sin alternativa de tratamiento con fármacos de última generación y con franco deterioro clínico.

- Tampakakis E, et al. Pulmonary effective elastance as a measure of right ventricular afterload and its prognostic value in pulmonary hypertension due to left heart disease. Circ Heart Fail. 2018;11:e004436.
- Weatherald J, et al. Prognostic value of follow-up hemodynamic variables after initial management in pulmonary hypertension. Circulation. 2018;137:693-704.
- Barba V, et al. Cómo y cuándo realizar un cateterismo derecho. Su implicancia en el seguimiento de los pacientes. Insuf Card. 2019;14(Supl 1):13-6.
- Kovacs G, et al Zero reference level for right heart catheterisation Eur Respir J. 2013;42:1586-94.
- Vachery JL, et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease. Eur Respir J. 2019;53:1801597.
- Bonno EL, et al. Modern right heart catheterization: beyond simple hemodynamics. Advances in Pulmonary Hypertension. 2020;19:6-15.
- Galie N, et al. Left main coronary artery compression in patients with pulmonary arterial hypertension and angina. J Am Coll Cardiol. 2017;69:2808-17.
- Arunachalam A, et al. Methods to improve the yield of right heart catheterization in pulmonary hypertension. Respir Med. 2020;2:100015.
- Nielzer RA, et al. Hipertension pulmonar portopulmonar: revisión actualizada. Arch Cardiol Mex. 2018;88:25-38.
- 2018 AHA/ACC Guideline for the management of adult with congenital heart disease. JACC. 2019;73:e81-192.
- 14. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. Eur Heart J. 2021;42:563-645.
- Rosenkranz S, Preston IR. Right heart catheterization: best practice and pitfalls in pulmonary hypertension. Eur Respir Rev. 2015;24:642-52.
- Gilchrist IC, et al. Right heart catheterization and other venous cardiovascular procedures from de arm. Interv Cardiol. 2014;6:309-18.
- Hirani N, et al. Canadian Vascular Society/Canadian Thoracic Society Position Statement on Pulmonary Hypertension. Can J Cardiol. 2020;36:977-92. doi:10.1016/j.cjca.2019.11.041.
- Simonneau G, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2019;53:1801913
- Galiè N, et al. Guía ESC/ERS 2015 sobre diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. Rev Esp Cardiol. 2016;69:177.e1-e62.

Tomografía computarizada y resonancia magnética

La tomografía computarizada (TC) de tórax, realizada incluso en pacientes asintomáticos por otro motivo, puede dar la sospecha de HP y además contribuir a determinar algunas causas de esta.

La sospecha de HP en una TC de tórax puede darse cuando se encuentra un diámetro incrementado de la arteria pulmonar (≥ 29 mm) o cuando el cociente del diámetro de la arteria pulmonar y el diámetro de la aorta ascendente es ≥ 1¹. Además, existe alta especificidad para HP al determinar un cociente segmentario entre arteria y bronquio > 1:1 en tres o cuatro lóbulos pulmonares². Otros hallazgos asociados, como cociente VD/VI incrementado, desviación del tabique interventricular hacia la izquierda, dilatación de la AD, hipertrofia de la pared libre del VD, derrame pericárdico y retorno de contraste hacia las venas suprahepáticas, refuerzan la sospecha diagnóstica de HP³.

La TC de alta resolución sin contraste permite evaluar detalladamente el parénquima pulmonar, contribuyendo al diagnóstico de enfermedades intersticiales y de enfisema pulmonar⁴. También ayuda a diagnosticar otras patologías, como la EVOP⁵ y la hemangiomatosis capilar pulmonar (HCP)⁶.

La angiografía por TC (angio-TC) pulmonar es una prueba no invasiva que contribuye al diagnóstico de la tromboembolia pulmonar (TEP) crónica recurrente, identificando lesiones tromboembólicas crónicas en las arterias pulmonares principales, ramas lobares y segmentarias^{7,8}. Además, es útil para determinar si es posible realizar un tratamiento quirúrgico.

La angio-TC también puede ayudar a diagnosticar CC como causa de HP, cuando la ecocardiografía no es concluyente, principalmente en cortocircuitos extracardíacos, como el drenaje venoso pulmonar anómalo y la PCA⁹.

La resonancia magnética (RM) cardíaca proporciona información detallada de los volúmenes y la función de ambos ventrículos. Algunos datos obtenidos por RM han mostrado tener valor pronóstico en los pacientes con HP: la fracción de eyección del VD, el volumen telediastólico indexado del VD, el volumen telesistólico indexado del VD y el volumen telediastólico del VI¹⁰.

La RM también es útil en el diagnóstico de CC cuando el ecocardiograma no es diagnóstico⁹. Además, ayuda en el diagnóstico de otras patologías que pueden asociarse a HP, como las cardiomiopatías infiltrativas e hipertróficas.

La angio-RM puede contribuir al diagnóstico de la HPTEC, principalmente en pacientes en quienes el uso

Tabla 13. Indicaciones de la tomografía computarizada y la resonancia magnética en la hipertensión pulmonar

Indicaciones	Clase	Nivel	Tipo de recomendación
Se recomienda la angio-TC de arteria pulmonar en el estudio de pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica	I	С	Altamente recomendado
Se debe considerar la TC de tórax de alta resolución en todo paciente con hipertensión pulmonar	lla	С	Recomendado
Se debe considerar la RM cardíaca cuando esté disponible, en pacientes con hipertensión pulmonar, para evaluar los volúmenes y la función del ventrículo derecho para ayudar a guiar el manejo	lla	С	Recomendado

RM: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada.

de contraste yodado esté contraindicado, en pacientes jóvenes y mujeres embarazadas¹¹ (Tabla 13).

Bibliografía

- Shen Y, Wan C, Tian P, Wu Y, Li X, Yang T, et al. CT-base pulmonary artery measurement in the detection of pulmonary hypertension: a meta-analysis and systematic review. Medicine (Baltimore). 2014;93:e256.
- Tan RT, Kuzo R, Goodman LR, Siegel R, Haasler GB, Presberg KW. Utility of CT scan evaluation for predicting pulmonary hypertension in patients with parenchymal lung disease. Chest. 1998;113:1250-6.
- Rajaram S, Swift AJ, Condliffe R, Johns C, Elliot CA, Hill C, et al. CT features of pulmonary arterial hypertension and its major subtypes: a systematic CT evaluation of 292 patients from the ASPIRE Registry. Thorax. 2015;70:382-7.
- Grosse C, Grosse A. CT findings in diseases associated with pulmonary hypertension: a current review. Radiographics. 2010;30:1753-77.
- Resten A, Maitre S, Humbert M, Rabiller A, Sitbon O, Capron F, et al. Pulmonary hypertension: CT of the chest in pulmonary venoocclusive disease. Am J Roentgenol. 2004;183:65-70.
- Frazier AA, Franks TJ, Mohammed TL, Ozbudak IH, Galvin JR. From the Archives of the AFIP: pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis. Radiographics. 2007;27:867-82.
- Reichelt A, Hoeper MM, Galanski M, Keberle M. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: evaluation with 64-detector row CT versus digital substraction angiography. Eur J Radiol. 2009;71:49-54.
- Sugiura T, Tanabe N, Matsuura Y, Shigeta A, Kawata N, Jujo T, et al. Role
 of 320-slice CT imaging in the diagnostic workup of patients with chronic
 thromboembolic pulmonary hypertension. Chest. 2013;143:1070-7.
- 9. Sachdeva R, Valente AM, Armstrong AK, Cook SC, Han BK, Lopez L, et al. ACC/AHA/ASE/HRS/ISACHD/SCAI/SCCT/SCMR/SOPE 2020 appropriate use criteria for multimodality imaging during the follow-up care of patients with congenital heart disease: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee and Appropriate Use Criteria Task Force, American Heart Association, American Society of Echocardiography, Heart Rhythm Society, International Society for Adult Congenital Heart Disease, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Pediatric Echocardiography. J Am Coll Cardiol. 2020;75:657-703.
- Baggen VJ, Leiner T, Post MC, van Dijk AP, Roos-Hesselink JW, Boersma E, et al. Cardiac magnetic resonance findings predicting mortality in patients with pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. Eur Radiol. 2016;26:3771-80.
- Ley S, Kauczor HU, Heussel CP, Kramm T, Mayer E, Thelen M, et al. Value of contrast-enhanced MR angiography and helical CT angiography in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Radiol. 2003;13:2365-71.

Clasificación

En 1958, Paul Wood definió la HP como el aumento de la presión pulmonar por encima del límite de 30/15 mmHg y realizó una clasificación fisiopatológica de este trastorno¹. Posteriormente, la HP se clasificó como primaria o secundaria, siendo el diagnóstico de HP primaria un diagnóstico de exclusión, luego de haber descartado todas las causas identificables de HP².

En 1998, durante el 2.º Simposio Mundial sobre Hipertensión Pulmonar, llevado a cabo en Evian, Francia, se propuso una clasificación clínica: la «Clasificación de Evian». El objetivo de esta clasificación fue individualizar diferentes categorías que tienen en común mecanismos fisiopatológicos, presentación clínica y opciones terapéuticas^{3,4}. Esta clasificación consta de cinco grupos:

- 1. HAP: esta primera categoría incluyó un primer subgrupo, en el cual no se podía identificar la causa, la llamada HP primaria, en sus formas familiar y esporádica. Un segundo subgrupo incluyó condiciones o enfermedades de causa conocida que tienen en común la localización de las lesiones en las arteriolas pulmonares musculares pequeñas, entre las que se encuentran la HP relacionada con drogas, la hipertensión porto-pulmonar, la HP relacionada con infección por el VIH, con enfermedades del tejido conectivo o con CC, y la HP persistente del recién nacido.
- Hipertensión venosa pulmonar: esta categoría incluye predominantemente enfermedades miocárdicas o valvulares del hemicardio izquierdo. La terapia se dirige a mejorar la función miocárdica o los defectos mecánicos valvulares más que al uso de vasodilatadores pulmonares.
- 3. Hipertensión pulmonar asociada a trastornos del sistema respiratorio o hipoxemia: en este grupo, la causa predominante es una inadecuada oxigenación de la sangre arterial como consecuencia de una enfermedad pulmonar, un control respiratorio deteriorado o ser residente de altura. Como regla, la sobrevida depende de la gravedad de la enfermedad pulmonar más que de la hemodinámica pulmonar.
- 4. HP causada por enfermedades trombóticas o embólicas: esta categoría incluye la HPTEC debida tanto a trombos proximales organizados en arterias pulmonares mayores, que se pueden beneficiar de una endarterectomía pulmonar⁵, como a trombos o émbolos periféricos que son indistinguibles de las lesiones trombóticas observadas en la HAP.

Tabla 14. Clasificación clínica actualizada de la hipertensión pulmonar⁶

1. **HAP**

- 1.1. HAP idiopática
- 1.2. HAP heredable
- 1.3. HAP inducida por drogas y toxinas
- 1.4. HAP asociada a:
 - 1.4.1. Enfermedad del tejido conectivo
 - 1.4.2. Infección por VIH
 - 1.4.3. Hipertensión portal
 - 1.4.4. Cardiopatía congénita
 - 1.4.5. Esquistosomiasis
- 1.5. HAP en respondedores a largo plazo a calcioantagonistas
- HAP con características de compromiso venoso/capilar (EVOP/HCP)
- 1.7. HP persistente del recién nacido

2. HP debida a enfermedad del hemicardio izquierdo

- 2.1 HP debida a insuficiencia cardíaca con FEVI preservada
- 2.2 HP debida a insuficiencia cardíaca con FEVI reducida
- 2.3 Enfermedad valvular
- 2.4 Cardiopatía congénita/adquirida que produce HP poscapilar

3. HP debida a enfermedad pulmonar o hipoxia

- 3.1 Enfermedad pulmonar obstructiva
- 3.2 Enfermedad pulmonar restrictiva
- 3.3 Otras enfermedades pulmonares con patrón mixto restrictivo/obstructivo
- 3.4 Hipoxia sin enfermedad pulmonar
- 3.5 Trastornos del desarrollo pulmonar

4. HP debida a obstrucción de arteria pulmonar

- 4.1 HPTFC
- 4.2 Otras obstrucciones de arteria pulmonar

5. HP con mecanismos no esclarecidos o multifactoriales

- 5.1 Trastornos hematológicos
- 5.2 Trastornos metabólicos y sistémicos
- 5.3 Otros
- 5.4 Cardiopatía congénita compleja

EVOP: enfermedad veno-oclusiva pulmonar; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HAP: Hipertensión arterial pulmonar; HCP: hemangiomatosis capilar pulmonar; HP: hipertensión pulmonar; HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

5. HP causada por enfermedades que afectan directamente la vasculatura pulmonar: en la clasificación original incluyó HP desarrollada a partir de procesos inflamatorios u obstrucción mecánica, pero este grupo ha tenido notorias modificaciones en el tiempo.

La estructura de esta clasificación se ha mantenido y ha sido actualizada periódicamente, siendo la última actualización la correspondiente al 6.º Simposio Mundial sobre Hipertensión Pulmonar, realizado en Niza en 2018⁶ (Tabla 14).

Con respecto al grupo 1, se ha simplificado la caracterización de HAP inducida por drogas y toxinas en solo dos grupos: asociación definida, que incluye drogas con datos basados en brotes epidémicos, estudios de casos y controles o series multicéntricas, y asociación posible, que es sugerida por

Tabla 15. Clasificación actualizada de fármacos y toxinas asociados con HAP⁶

Definida	Posible
Aminorex	Cocaína
Fenfluramina	Fenilpropanolamina
Dexfenfluramina	L-triptófano
Benfluorex	Hierba de San Juan
Metanfetaminas	Anfetaminas
Dasatinib	Interferón alfa y beta
Aceite de colza	Agentes alquilantes Bosutinib Antivirales de acción directa contra el virus de la hepatitis C Leflunomida Indirubina (herbal chino Qing-Dai)

En cuanto a la HAP asociada a CC, se mantiene la clasificación desarrollada en el 5.º Simposio Mundial sobre Hipertensión Pulmonar, de 2013¹⁰ (Tabla 3).

Tabla 16. Clasificación actualizada de la hipertensión arterial pulmonar asociada a cardiopatías congénitas 10

1. Síndrome de Eisenmenger

- Incluye extensos defectos intracardíacos o extracardíacos que se inician como cortocircuito sistémico/pulmonar y evolucionan a aumento grave de la RVP y cortocircuito pulmonar/sistémico o bidireccional
- Usualmente están presentes cianosis, eritrosis secundaria y compromiso de múltiples órganos

2. HAP asociada a cortocircuito sistémico/pulmonar prevalente

- Corregible (cirugía o procedimiento intravascular percutáneo)
- No corregible
- Incluye defectos extensos o moderados
- Existe un aumento leve a moderado de la RVP
- El cortocircuito sistémico/pulmonar aún es prevalente, en tanto la cianosis en reposo no es una característica

3. HAP con coincidencia de pequeños defectos

- Marcado aumento de la RVP en presencia de defectos cardíacos pequeños (usualmente del septo ventricular < 1 cm y del septo atrial < 2 cm, del diámetro efectivo evaluado por ecocardiograma), los cuales por sí solos no causan aumento de la RVP
- El cuadro clínico es muy similar al de la HAP idiopática
- Está contraindicado el cierre de estos defectos

4. HAP después de la corrección de los defectos

 En ocasiones se repara la enfermedad cardíaca congénita, pero la HAP persiste inmediatamente después de la intervención o recurre o se desarrolla meses o años después en ausencia de lesiones posquirúrgicas hemodinámicas significativas

HAP: hipertensión arterial pulmonar; RVP: resistencia vascular pulmonar.

series de múltiples casos o por casos con drogas de mecanismo de acción similar (Tabla 15). Con base en datos recientes, se considera actualmente que las anfetaminas/metanfetaminas y el dasatinib tienen una asociación definida⁷⁻⁹.

Tabla 17. Definiciones de vasorreactividad aguda y a largo plazo⁶

Vasorreactividad pulmonar aguda para pacientes con HAP idiopática, heredable o inducida por drogas

Reducción de PAPm ≥ 10 mmHg para alcanzar un valor absoluto de PAPm ≤ 40 mmHg, con un gasto cardíaco incrementado o sin cambios

Respuesta a largo plazo a calcioantagonistas

Clase funcional I/II de la NYHA con mejoría hemodinámica sostenida luego de al menos 1 año de terapia con calcioantagonistas solamente

HAP: hipertensión arterial pulmonar; NYHA: New York Heart Association; PAPm: presión de arteria pulmonar media.

*Se recomienda el óxido nítrico (10-20 ppm) para realizar la prueba de vasorreactividad, pero el epoprostenol (intravenoso), la adenosina (intravenosa) o el iloprost (inhalado) pueden usarse como alternativas.

Tabla 18. Signos evocadores de compromiso venoso y capilar (EVOP/HCP)⁶

Pruebas de función pulmonar	DLCO disminuida (frecuentemente < 50%) Hipoxemia grave
TC de alta resolución pulmonar	Líneas septales Opacidades centrolobulares en vidrio esmerilado/nódulos Crecimiento de ganglios linfáticos mediastinales
Respuesta a terapia específica para HAP Antecedentes genéticos Exposición ocupacional	Edema pulmonar posible Mutaciones bialélicas EIF2AK4 Solvente orgánico (tricloroetileno)

DLCO: difusión de monóxido de carbono; HAP: hipertensión arterial pulmonar; TC: tomografía computarizada.

En cuanto a la HAP asociada a CC, se mantiene la clasificación desarrollada en el 5.º Simposio Mundial sobre Hipertensión Pulmonar, de 2013¹⁰ (Tabla 16).

Se ha añadido el subgrupo HAP en respondedores a largo plazo a calcioantagonistas, basado en los resultados reportados por Rich et al.¹¹ y Sitbon et al.¹², y en los hallazgos de Hemnes et al.¹³, que sugieren que este subgrupo correspondería a una condición específica, con un curso clínico distinto, caracterizado por un pronóstico significativamente mejor, un manejo único y una fisiopatología diferente. La prueba de vasorreactividad pulmonar (Tabla 17) para identificar a pacientes tributarios de terapia con calcioantagonistas se recomienda solo para los pacientes con HAP idiopática, heredable e inducida por drogas; en todas las otras formas de HAP o de HP, los resultados pueden ser confusos y la respuesta a largo plazo es rara¹⁴.

En la clasificación previa¹⁰, la EVOP/HCP) fue caracterizada como un subgrupo distinto. La actual clasificación sugiere que la HAP y la EVOP/HCP pertenecen al espectro de enfermedad vascular pulmonar en vez de representar dos condiciones claramente definidas. La tabla 18 presenta las características de la EVOP/HCP.

Tabla 19. Probabilidad pretest del fenotipo de enfermedad del hemicardio izquierdo²¹

Característica	Probabilidad alta	Probabilidad intermedia	Probabilidad baja
Edad	> 70 años	60-70 años	< 60 años
Obesidad, hipertensión arterial, dislipidemia, intolerancia a glucosa/diabetes	> 2 factores	1-2 factores	Ningún factor
Intervención cardíaca previa	Sí	No	No
Fibrilación auricular	Presente	Paroxística	No
Enfermedad estructural izquierda	Presente	No	No
Electrocardiograma	BRI o HVI	HVI leve	Normal o signos de sobrecarga derecha
Ecocardiograma	Dilatación de Al DD grado > 2	Al no dilatada DD grado < 2	Al no dilatada E/e' < 13
Prueba de esfuerzo cardiopulmonar	V'_{E}/V'_{CO2} levemente elevada VOE	$V_{\rm E}/V_{\rm CO2}'$ elevada VOE	${\rm V'_E/V'_{CO2}}$ alta No VOE
Resonancia magnética cardíaca	Deformación AI o AD/AI > 1	-	Sin alteraciones

AD: aurícula derecha; AI: aurícula izquierda; BRI: bloqueo de rama izquierda; DD: disfunción diastólica; HVI: hipertrofia de ventrículo izquierdo; VOE: ventilación oscilatoria en ejercicio.

Tabla 20. Criterios a favor del grupo 1 versus el grupo 3 de hipertensión pulmonar²²

Grupo1 (HAP)	Evaluación	Grupo 3 (EPC-HP)
	Extensión de la enfermedad pulmonar	
Normal o levemente alterada: - VEF ₁ > 60% predicho (EPOC) - CVF > 70% predicho (FPI) - Capacidad de difusión baja en relación a los cambios obstructivos/ restrictivos	Pruebas de función pulmonar	Moderada o gravemente alterada: - VEF ₁ < 60% predicho (EPOC) - CVF < 70% predicho (FPI) - Capacidad de difusión «corresponde» a los cambios obstructivos/restrictivos
Anormalidades parenquimales o de la vía aérea ausentes o leves	TC de alta resolución	Anormalidades parenquimales o de la vía aérea características
	Perfil hemodinámico	
HP moderada-grave	Cateterismo derecho Ecocardiografía	HP leve-moderada
	Exámenes auxiliares	
Presentes	Otros factores de riesgo de HP (p. ej., VIH, enfermedad de tejido conectivo, mutaciones BMPR2, etc.)	Ausentes
Características de reserva circulatoria agotada: - Reserva respiratoria preservada - Pulso de oxígeno reducido - Pendiente CO/V' ₀₂ baja - Saturación de oxígeno venoso mixto en el límite inferior - PaCO ₂ sin cambios o disminuida durante el ejercicio	Prueba de esfuerzo cardiopulmonar PaCO ₂ particularmente relevante en EPOC	Características de reserva ventilatoria agotada: - Reserva respiratoria reducida - Pulso de oxígeno normal - Pendiente CO/V' ₀₂ normal - Saturación de oxígeno venoso mixto sobre el límite inferior - Incremento de PaCO ₂ durante el ejercicio

CVF: capacidad vital forzada; EPC: enfermedad pulmonar crónica; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FPI: fibrosis pulmonar idiopática; HAP: hipertensión arterial pulmonar; HP: hipertensión pulmonar; PaCO²: presión parcial de dióxido de carbono en la sangre arterial; TC: tomografía computarizada; VEF1: volumen espirado forzado en 1 segundo; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

En cuanto al grupo 2, en el 5.º Simposio Mundial de Hipertensión Pulmonar se adoptó una nueva terminología para distinguir la HP poscapilar aislada (HPpcA) de la HP precapilar y poscapilar combinada (HPpcC), basándose

en el gradiente de presión diastólico entre la presión diastólica de la arteria pulmonar y la Pcp¹⁵. Sin embargo, esta definición ha llevado a controversia sobre si el gradiente de presión diastólico es realmente un predictor en

Tabla 21. Hipertensión pulmonar debida a obstrucción de arteria pulmonar⁶

4.1 HPTEC

4.2 Otras obstrucciones de arteria pulmonar

- 4.2.1 Sarcoma (grado alto o intermedio) o angiosarcoma
- 4.2.2 Otros tumores malignos

Carcinoma renal

Carcinoma uterino

Tumor germinal de testículo

Otros tumores

4.2.3 Tumores no malignos

Leiomioma uterino

- 4.2.4 Arteritis sin enfermedad del tejido conectivo
- 4.2.5 Estenosis congénita de arteria pulmonar
- 4.2.6 Parásitos

Hidatidosis

HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.

los pacientes de este grupo^{16,17}. Subsecuentemente, la RVP ha sido reintroducida para reflejar mejor el impacto del VD en el pronóstico¹⁸. Actualmente, las definiciones hemodinámicas propuestas son:

- HPpcA: Pcp > 15 mmHg, PAPm > 20 mmHg y RVP < 3 UW.
- HPpcC: Pcp > 15 mmHg, PAPm > 20 mmHg y RVP ≥ 3 UW¹9.

Aunque el CCD es el método de referencia para el diagnóstico de HP, no es suficiente para hacer una clara distinción entre HAP idiopática y HP del grupo 2, especialmente cuando coexisten factores de riesgo o enfermedad cardiovascular previa^{20,21}, por lo que se propone una aproximación de tres pasos para el diagnóstico diferencial: 1) identificación de un fenotipo clínico para establecer las características del grupo, 2) determinación de la probabilidad pretest (tabla 19) para identificar qué pacientes deberían pasar a una evaluación invasiva, y 3) caracterización hemodinámica, que puede incluir pruebas provocadoras en casos seleccionados.

La evaluación invasiva debe realizarse en pacientes con probabilidad intermedia de HP por enfermedad del hemicardio izquierdo, presencia de anormalidad del VD y cuando coexistan factores de riesgo para HAP/HPTEC. En pacientes con Pcp de 13-15 mmHg y probabilidad alta/intermedia de HP por IC con fracción de eyección preservada, debe considerarse una prueba provocadora para desenmascararla. El reto de fluido se prefiere sobre el ejercicio; una Pcp > 18 mmHg inmediatamente después de la administración de 500 ml de solución salina se considera anormal.

En cuanto al grupo 3, se recalca la importancia de que la evaluación de la HP sea realizada con el paciente estable y no durante una exacerbación de la enfermedad pulmonar crónica (EPC). Asimismo, se

Tabla 22. Clasificación actualizada de la hipertensión pulmonar con mecanismos no esclarecidos o multifactoriales⁶

5.1 Trastornos hematológicos

Anemia hemolítica crónica

Trastornos mieloproliferativos

5.2 Trastornos sistémicos y metabólicos

Histiocitosis pulmonar

Enfermedad de Gaucher

Enfermedad por depósito de glucógeno

Neurofibromatosis

Sarcoidosis

5.3 Otros

Insuficiencia renal crónica con o sin hemodiálisis
Mediastinitis fibrosante

5.4 Cardiopatía congénita compleja

sugiere adaptar la definición hemodinámica de HP en el contexto de EPC²²:

- EPC sin HP: PAPm < 21 mmHg o PAPm 21-24 mmHg con RVP < 3 UW.
- EPC con HP: PAPm 21-24 mmHg con RVP ≥ 3 UW
 o PAPm 25-34 mmHg (EPC-HP).
- EPC con HP grave: PAPm ≥ 35 mmHg o PAPm ≥ 25 mmHg con IC bajo (< 2.0 L.min-1.m-2) (EPC-HP grave).

El uso de una PAPm ≥ 35 mmHg como punto de corte para HP grave se basa en evidencia previamente reportada²³. Actualmente no se dispone de información válida que apoye el uso sistemático de la prueba de vasorreactividad en la EPC-HP. Los espectros de gravedad de la enfermedad vascular pulmonar y de la enfermedad parenquimal pulmonar son probablemente un continuo que con frecuencia hace muy difícil distinguir entre la HAP y la EPC-HP; los criterios para esta distinción se resumen en la tabla 20.

La clasificación actualizada del grupo 4 se muestra en la tabla 21.

Finalmente, la clasificación actualizada del grupo 5 (HP con mecanismos no esclarecidos o multifactoriales), se muestra en la tabla 22. Se decidió por consenso, y hasta que haya nueva información en contrario, retirar la esplenectomía y las enfermedades tiroideas como condiciones específicas y más bien considerarlas como factores de riesgo o comorbilidad. Asimismo, se reclasificó la linfangioleiomiomatosis dentro del grupo 3.

Bibliografía

- Wood P. Pulmonary hypertension with special reference to the vasoconstrictive factor. Br Heart J. 1958;20:557-70.
- Rich S, Dantzer DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension: a national prospective study. Ann Intern Med. 1987;107:216-28.

- Rich S, Rubin LJ, Abenhail L, et al. Executive summary from the World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension (Evian, France, September 6–10, 1998). The World Health Organization publication via the Internet. Disponible en: http://www.who.int/ncd/ cvd/poh.html.
- Fishman AP. Clinical classification of pulmonary hypertension. Clin Chest Med. 2001;22:385-91.
- Jamieson SW, Kapelanski DP, Sakahibara N, et al. Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1,500 cases. Ann Thorac Surg. 2003;76:1457-64.
- Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2019;53:1801913.
- Zamanian RT, Hedlin H, Greuenwald P, et al. Features and outcomes of methamphetamine-associated pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med. 2018;197:788-800.
- Montani D, Bergot E, Günther S, et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. Circulation. 2012;125:2128-37.
- Weatherald J, Chaumais M-C, Savale L, et al. Long-term outcomes of dasatinib-induced pulmonary arterial hypertension: a population-based study. Eur Respir J. 2017;50:1700217.
- Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2013;62:D34-41.
- Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. N Engl J Med. 1992;327:76-81.
- Sitbon O, Humbert M, Jaïs X, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Circulation. 2005;111:3105-11.

- Hemnes AR, Trammell AW, Archer SL, et al. Peripheral blood signature of vasodilator-responsive pulmonary arterial hypertension. Circulation. 2015;131:401-9.
- Montani D, Savale L, Natali D, et al. Long-term response to calcium-channel blockers in non-idiopathic pulmonary arterial hypertension. Eur Heart J. 2010;31:1898-907.
- Vachiéry JL, Adir Y, Barbera JA, et al. Pulmonary hypertension due to left heart diseases. J Am Coll Cardiol. 2013;62:D100-8.
- Assad TR, Hemnes AR, Larkin EK, et al. Clinical and biological insights into combined post- and pre-capillary pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2016;68:2525-36
- Tampakakis E, Leary PJ, Selby VN, et al. The diastolic pulmonary gradient does not predict survival in patients with pulmonary hypertension due to left heart disease. JACC Heart Fail. 2015;3:9-16.
- Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2015;46:903-75.
- Vachiéry J-L, Tedford RJ, Rosenkranz S, et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease. Eur Respir J. 2019;53:1801897.
- Hoeper MM, Lam CS, Vachiéry JL, et al. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a plea for proper phenotyping and further research. Eur Heart J. 2017;38:2869-73.
- Caravita S, Dewachter C, Soranna D, et al. Haemodynamics to predict outcome in pulmonary hypertension due to left heart disease: a meta-analysis. Eur Respir J. 2018;51:1702427.
- Nathan SD, Barbera JA, Gaine SP, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. Eur Respir J. 2019;53:1801914.
- Seeger W, Adir Y, Barbera JA, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. J Am Coll Cardiol. 2013;62:D109-16.

Estratificación del riesgo

Estratificar el riesgo es esencial, ayuda en la selección y priorización del tratamiento, incluida la referencia para el trasplante, y permite informar a los pacientes de su pronóstico^{1,2}.

Evaluación del riesgo y enfogue

Se requiere una evaluación integral, ya que no existe una sola variable que proporcione suficiente información de diagnóstico y pronóstico. El enfoque debe ser multidimensional. La mayoría de las variables y los valores de corte propuestos se basan en la opinión de expertos. Pueden proporcionar información pronóstica y usarse para guiar las decisiones terapéuticas, pero la aplicación a pacientes individuales debe hacerse con cuidado. Las tasas de mortalidad son estimaciones crudas y las variables representadas se han estudiado principalmente en pacientes con HAP idiopática. No todas las variables pueden estar en el mismo grupo de riesgo^{2,18}.

Las guías de HP de la Sociedad Europea de Cardiología (SEC) y la Sociedad Respiratoria Europea (ERS) de 2015 recomiendan la evaluación del riesgo regularmente, de 3 a 6 meses, en pacientes estables; para ello se deberán usar múltiples parámetros que evalúan la progresión de la enfermedad y la respuesta de los pacientes al tratamiento (Tabla 23). La evaluación del riesgo incluye una variedad de parámetros clínicos, hemodinámicos y de esfuerzo, ya que no hay

una única variable que proporcione información pronóstica definitiva⁴.

La evidencia del mundo real indica que la evaluación del riesgo en el entorno clínico es subóptima por la complejidad de las herramientas, la cantidad de parámetros que deben tomarse en cuenta (dentro de ellos, hay medidas insuficientes) y el deseo de evitar procedimientos invasivos innecesarios en el seguimiento⁵.

Para evaluar los riesgos es necesario conocer:

- Datos demográficos del paciente, como la edad y el sexo, pues los varones mayores de 60 años tienen mayor riesgo de mortalidad. La etiología es un marcador pronóstico.
- Signos y síntomas: falla cardíaca derecha y síncope tienen relevancia pronóstica.
- Clase funcional de la clasificación de la New York Heart Association (NYHA) y la Organización Mundial de la Salud (OMS): tiene relación en la supervivencia tanto en el momento del diagnóstico como en el seguimiento.
- Medidas de capacidad de ejercicio: test de distancia recorrida en 6 minutos (TD6M) o prueba de ejercicio cardiopulmonar, ambas en relación con la supervivencia a 3 años. Un empeoramiento de ≥ 15% en el TD6M se asocia con mal pronóstico.
- Ecocardiografía (ETT) y RM cardíaca: para la evaluación cuantitativa de la función del VD, se asocia con tasas de supervivencia a los 2 años. El área de la AD y la efusión pericárdica son indicadores de riesgo.

Tabla 23. Recomendaciones para la evaluación de la gravedad en la hipertensión arterial pulmonar y la respuesta clínica a la terapia^{9,10}

Indicaciones	Clase	Nivel	Tipo de recomendación
Evaluar la gravedad de los pacientes con HAP con un panel de datos derivados de la evaluación clínica, prueba de esfuerzo, marcadores bioquímicos, ecocardiográficos y hemodinámicos	ı	С	Altamente recomendado
Analizar regularmente evaluaciones de seguimiento cada 3-6 meses en pacientes estables	1	С	Altamente recomendado
Logro/mantenimiento de un perfil de bajo riesgo, como una respuesta adecuada al tratamiento para pacientes con HAP	1	С	Altamente recomendado
Logro/mantenimiento de un perfil de riesgo intermedio debe considerarse inadecuada respuesta al tratamiento para la mayoría de los pacientes con HAP	II a	С	Recomendado

HAP: hipertensión arterial pulmonar.

Tabla 24. Evaluación del riesgo de mortalidad al año

Determinación del pronóstico (estimación de mortalidad a 1 año)*	Bajo riesgo (< 5%) Riesgo intermedio (5-10%)		Alto riesgo (> 10%)					
Signos clínicos de falla cardíaca derecha	Ausentes	Ausentes	Presentes					
Progresión de síntomas	No	Lenta	Rápida					
Síncope	No	Ocasional**	Reiterado [‡]					
Clase funcional OMS	1, II	III	IV					
TD6M	> 440 m	165-440	< 165 m					
Test de ejercicio cardiopulmonar	Pico $VO_2 > 15 \text{ ml/min/kg}$ (> 65% predicho) Pendiente $VE/VO_2 < 36$	Pico VO ₂ 11-15 ml/min/kg (35-65% predicho) VE/VO ₂ 36-44,9	Pico VO_2 < 11 ml/min/kg (< 35% predicho) $VE/VO_2 \ge 45$					
NT-proBNP plasma	BNP < 50 ng/l NT-proBNP < 300 ng/ml	BNP 50-300 ng/l NT-proBNP 300-1400 ng/ml	BNP > 300 ng/l NT-proBNP > 1400 ng/ml					
Ecocardiografía RM cardíaca	Área AD < 18 cm² Sin derrame pericárdico	Área AD 18-26 cm² sin, o con mínimo, derrame pericárdico	Área AD > 26 cm² Derrame pericárdico					
Hemodinámica	PAD < 8 mmHg IC ≥ 2,5 l/min/m ² SvO ₂ > 65%	PAD 8-14 mmHg IC 2,0-2.4 l/min/m ² SvO ₂ 60-65%	PAD < 8 mmHg IC < 2,0 l/min/m ² SvO ₂ < 60%					

AD: aurícula derecha; BNP: péptido natriurético cerebral; IC: índice cardíaco; NT-proBNP: propéptido natriurético cerebral N-terminal; OMS: Organización Mundial de la Salud; PAD: presión en la aurícula derecha; RM: resonancia magnética; SVO₂: saturación de oxígeno venoso mixto; TD6M: test de distancia recorrida en 6 minutos; VE/VO₂: equivalentes ventilatorios de dióxido de carbono: VO: consumo de oxígeno

- Parámetros hemodinámicos: recomendados cada 3 y 6 meses luego de un cambio en el régimen de tratamiento o un empeoramiento clínico.
- Biomarcadores cardíacos: los niveles de propéptido natriurético cerebral N-terminal (NT-proBNP) tienen mayor valor pronóstico que los niveles de BNP, y los niveles reducidos de NT-proBNP después de 1

año se asocian con mejores tasas de supervivencia a 3 y 5 años. El péptido natriurético cerebral (BNP) parece tener una correlación ligeramente más estrecha con la hemodinámica pulmonar y se ve menos afectado por la función renal, mientras que el NT-proBNP parece ser un predictor más fuerte del pronóstico^{3,4}.

equivalentes ventilatorios de dióxido de carbono; VO₂: consumo de oxígeno. *

* La mayoría de las variables y los valores de corte propuestos se basan en la opinión de expertos. Pueden proporcionar información pronóstica y pueden usarse para guiar las decisiones terapéuticas, pero la aplicación a pacientes individuales debe hacerse con cuidado. También se debe tener en cuenta que la mayoría de estas variables se han validado principalmente para HAP idiopática, y los niveles de corte utilizados anteriormente pueden no aplicarse necesariamente a otras formas de HAP. Además, en la evaluación del riesgo se debe considerar el uso de terapias aprobadas y su influencia en las variables.

^{**} Síncope ocasional durante un ejercicio vigoroso o intenso, o síncope ortostático ocasional en un paciente por lo demás estable

[‡] Episodios repetidos de síncope, incluso con poca o regular actividad física.

Tabla 25. 16

	Registro francés
Visión general	Análisis retrospectivo (2006-2016) (n = 1017)
Variables	Cuatro variables: clase funcional NYHA/ OMS, TD6M, PAD, IC
Cálculo de riesgo	Invasiva: las cuatro variables anteriores para clasificar según el número de criterios de bajo riesgo presentes No invasiva: tres variables (clase funcional NYHA/OMS, TD6M y BNP/NT-proBNP) para clasificar según el número de criterios de bajo riesgo presentes

Definición del estado del paciente

El paciente puede clasificarse como de bajo riesgo, riesgo intermedio o alto riesgo de empeoramiento clínico o muerte (Tabla 24). Por supuesto, hay varios otros factores que tienen un impacto en la manifestación y el pronóstico de la enfermedad que no pueden verse afectados por el tratamiento de la HAP, como la edad, el sexo, la enfermedad subyacente y la comorbilidad¹¹.

De acuerdo con las guías de tratamiento, el estado de riesgo intermedio debe considerarse una respuesta inadecuada para la mayoría de los pacientes (Tabla 24). De acuerdo con las pautas de tratamiento, los profesionales de la salud deben intensificar el tratamiento en aquellos pacientes que no se encuentren en un estado de bajo riesgo⁶.

Es importante recordar que las pautas de tratamiento recomiendan tratar con bajo riesgo, no con «estabilidad». Incluso cuando los pacientes parecen «estables», existe el riesgo de progresión de la enfermedad⁷. En el registro COMPERA, los pacientes que permanecieron en un estado de riesgo intermedio desde la evaluación inicial hasta el seguimiento (3 meses a 2 años) solo tenían aproximadamente un 50% de probabilidades de supervivencia durante 5 años⁸.

Registros y supervivencia

Los enfoques para la evaluación del riesgo en pacientes con HAP, de forma inicial, incluyen el uso de variables de riesgo de acuerdo con las directrices ESC/ERS de 2015, o el uso de una puntuación de riesgo como la del registro REVEAL 2.0 (Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management)⁴. No hay ponderación de variables ni consenso sobre cómo se deben utilizar las diferentes variables mencionadas en las directrices ESC/ERS de 2015¹. Para el seguimiento, son útiles las

Tabla 26. Registros y pronóstico de supervivencia

Registros ^{1,8,12,16}	Pronóstico de supervivencia a 1 año con bajo riesgo
SPAHR	100%
COMPERA	97%
Francés*	99-100%
Francés (no invasivo)**	100%
REVEAL 2.0	98%
Registro ^{1,8,12,16}	Pronóstico de supervivencia a 5 años con bajo riesgo
Registro ^{1,8,12,16} SPAHR	
	5 años con bajo riesgo
SPAHR	5 años con bajo riesgo 89%
SPAHR COMPERA	5 años con bajo riesgo 89% 81%

Bajo riesgo definido como paciente que cumple cuatro criterios de bajo riesgo 1: clase funcional I/II de la NYHA/OMS, TD6M > 440 m, RAP < 8 mmHg e IC ≥ 2.5 l/min/m².

calculadoras REVEAL 2.0 Lite 2 y los criterios propuestos por el registro francés (Tabla 25).

Todas estas herramientas de estratificación del riesgo tienen una eficacia similar para clasificar a los pacientes; independientemente de la que se elija, su aplicación ayudará al médico a identificar a los pacientes (Tabla 26).

REGISTRO DE HAP EN LOS ESTADOS UNIDOS

El registro REVEAL respalda la utilidad pronóstica de la estratificación del riesgo. Se utilizan dos calculadoras diferentes, REVEAL 2.0 y REVEAL Lite 2, para calcular el estado de riesgo y determinar su pronóstico de supervivencia.

REVEAL actualizada (REVEAL 2.0) incorpora en el seguimiento hospitalizaciones en los últimos 6 meses como un nuevo predictor, que proporciona una discriminación sólida de la supervivencia a los 12 y 60 meses. En una gran cohorte externa de Nueva Zelanda, el modelo de riesgo REVEAL 2.0 discriminó de forma efectiva el riesgo en cohortes de pacientes con HAP previamente diagnosticada y casos nuevos, lo que respalda su uso en poblaciones más amplias¹.

Para la evaluación REVEAL 2.0, y en función de los resultados de mortalidad de 1 año en los datos

^{*}Bajo riesgo definido como paciente que cumple tres criterios de bajo riesgo 1: clase funcional I/II de la NYHA/OMS, TD6M > 440 m, BNP < 50 ng/l o NT-proBNP < 300 ng/ml.

Tabla 27.

	REVEAL 2.0
Registro REVEAL	Estudio multicéntrico, prospectivo y observacional en EE.UU. (n = 2716)
Variables usadas en el cálculo	13 variables: grupo 1, edad, insuficiencia renal, clase funcional NYHA/OMS, PAS, FC, TD6M, BNP/NT-proBNP, efusión pericárdica, DLCO, PADm, RVP, todas las causas de hospitalización ≤ 6 meses Se necesitan siete variables para un cálculo preciso
Cálculo de riesgo	Puntuaciones ponderadas asignadas a cada valor en función de la contribución de las variables al riesgo. Score de riesgo calculado: Bajo riesgo: ≤ 6 Riesgo intermedio: 7-8 Alto riesgo: ≥ 9

derivados de REVEAL (con puntajes de 0 a 23), un puntaje entre 0 y 6 se consideró de riesgo bajo, un puntaje de 7-8 riesgo intermedio, y un puntaje de 9 o más se consideró de alto riesgo⁷. Por lo tanto, REVEAL 2.0 es una plataforma más pragmática para la evaluación del riesgo en el entorno clínico típico¹².

Se ha demostrado que la calculadora REVEAL 2.0 (Tabla 27) predice el empeoramiento clínico y la mortalidad en pacientes con HAP que han sobrevivido al menos 1 año desde la inscripción inicial en la cohorte 10,12-15.

REVEAL Lite 2 (Tabla 28) es una herramienta de evaluación de riesgos multiparamétrica para pacientes con HAP, que proporciona una calculadora de riesgos simplificada y sólida para la práctica clínica habitual. Es una versión abreviada de la calculadora de riesgo REVEAL 2.0 que utiliza seis (en lugar de 13) variables exclusivamente no invasivas y modificables. El modelo indicó que el parámetro más altamente predictivo incluido en REVEAL Lite 2 fue el BNP/NT-proBNP, seguido del TD6M y la clase funcional NYHA/OMS⁷.

Para la evaluación REVEAL Lite 2 (que puntúa de 1 a 14), un puntaje de 1-5 se consideró de bajo riesgo, un puntaje de 6-7 de riesgo intermedio y un puntaje de 8 o más de alto riesgo⁷. En entornos clínicos de la vida diaria pueden existir limitaciones en la disponibilidad de datos, así como limitaciones de tiempo, por lo que una estrategia de evaluación de riesgos que evalúe menos variables (como REVEAL Lite 2) puede resultar más práctica⁷. Incluso si faltaban diversas variables menos predictivas (frecuencia cardíaca, PAS, eGFR), REVEAL Lite 2 discriminaba entre grupos de riesgo^{5,10,12,13,15}.

Tabla 28.

	REVEAL 2.0 Lite 2
Registro REVEAL	Estudio multicéntrico, prospectivo y observacional en EE.UU. (n = 2716)
Variables usadas en el cálculo	Seis variables no invasivas: insuficiencia renal, clase funcional NYHA/OMS, PAS, FC, TD6M, BNP/NT-proBNP Es más preciso cuando se miden las seis variables; se observa una buena discriminación entre grupos de riesgo cuando falta una variable; al menos dos de las tres variables más pronósticas (BNP/NT-proBNP, TD6M y FC) deben incluirse en los cálculos
Cálculo de riesgo	Puntuaciones ponderadas asignadas a cada valor en función de la contribución de las variables al riesgo. Score de riesgo calculado: Bajo riesgo: ≤ 5 Riesgo intermedio: 6-7 Alto riesgo: ≥ 8

REGISTRO DE HAP EN EUROPA

Se pueden usar dos calculadoras *online*, desarrolladas a partir de las directrices ESC/ERS de 2015 y los criterios franceses no invasivos, para calcular el estado de riesgo de un paciente y determinar su pronóstico de supervivencia a 5 años.

En el registro francés, el número de criterios de bajo riesgo discriminó el riesgo de muerte o trasplante de pulmón al inicio y en la primera reevaluación (después de una mediana de seguimiento de 4 meses). Además, cada uno de los cuatro criterios de bajo riesgo predijo de forma independiente la supervivencia sin trasplante en la primera reevaluación. En particular, cuando se agregaron los valores de BNP/NT-proBNP a la ecuación, la hemodinámica invasiva va no predijo la supervivencia en el seguimiento. La evaluación del riesgo funcionó bien al inicio; el número de criterios de bajo riesgo alcanzados durante el primer año (es decir, la respuesta individual al tratamiento inicial) en el seguimiento discriminó a los pacientes con bajo riesgo aún mejor, y la supervivencia de los pacientes a los 5 años; el cumplimiento de los tres criterios de bajo riesgo no invasivo en el seguimiento fue del 97%. Cabe destacar que, durante el período de seguimiento, la proporción de pacientes con un perfil de bajo riesgo (al menos tres de las cuatro variables en el grupo de bajo riesgo) aumentó del 17 al 41,5%³.

Las tasas de supervivencia mejoran cuando los pacientes alcanzan un estado de bajo riesgo. En todos los registros, los pacientes que lograron o mantuvieron un estado de bajo riesgo en el primer seguimiento

Tabla 29. Uso de calculadoras y estratificación del riesgo

Indicaciones	Clase	Nivel	Tipo de recomendación
Estratificación del riesgo tanto en la primera evaluación como en el seguimiento ^a	1	С	Altamente recomendado
Evaluación del riesgo en los dos extremos de las categorías (bajo y alto riesgo)	1	С	Altamente recomendado
Uso de la calculadora de riesgo REVEAL 2.0 en pacientes incidentes ^b	1	С	Altamente recomendado
Uso de la validación del riesgo propuesta por las guías SEC/SERº	1	С	Altamente recomendado
Uso de la calculadora de riesgo REVEAL Lite 2 para seguimiento ^d	1	С	Altamente recomendado
Uso del formulario francés de criterios no invasivos para seguimiento ^e	1	С	Altamente recomendado
Valoración basal: evaluación médica y de la clase funcional, electrocardiograma, test de distancia recorrida en 6 minutos, test de esfuerzo cardiopulmonar, ecocardiograma, exámenes de laboratorio, análisis de gases arteriales y cateterismo cardíaco derecho	1	С	Altamente recomendado
Pruebas adicionales, en particular cateterismo cardíaco derecho, ecocardiografía y tomografía por emisión de positrones, para guiar decisiones terapéuticas posteriores: pacientes con parámetros de riesgo intermedio	II a	С	Recomendado
Pruebas adicionales de forma sistemática: pacientes con todos los parámetros en bajo riesgo	III	С	Recomendación débil

a Mucho más preciso en HAP clásica (idiopática, hereditaria, inducida por fármacos).

Fuente: https://www.pahinitiative.com/hcp/risk-assessment/calculators

dentro de 1 año después del diagnóstico mejoraron la supervivencia en 1 y 5 años^{1,12,16,17}.

Lograr un estado de bajo riesgo es ideal. Las calculadoras de riesgo que evalúan menos variables, sin comprometer la validez, pueden acelerar la evaluación de riesgos en el entorno clínico habitual^{5,13}.

Por lo tanto, se han desarrollado varios algoritmos de estratificación multifactorial para pacientes con HP. Esto es de gran relevancia, ya que las recomendaciones actuales se basan en la realización de una escalada terapéutica guiada por la estratificación

pronóstica. El objetivo es mantener todos los parámetros en una estratificación de bajo riesgo. Se debe usar la estratificación de riesgo tanto basal como en el seguimiento (Tabla 29), pues el pronóstico está estrechamente ligado al mantenimiento de una situación de bajo riesgo. La RM cardíaca se ha utilizado para predecir la PAPm, el gasto cardíaco, la presión de enclavamiento y la RVP con precisión; sin embargo, son experiencias pequeñas y se necesitan estudios más amplios para poder considerarlo una alternativa al CCD.

Bibliografía

- Kylhammar D, et al. A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39:4175-81.
- Leuchte H, et al. Risk stratification strategy and assessment of disease progression in patients with pulmonary arterial hypertension: updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. Int J Cardiol. 2018;272S:20-9.
- Anderson J, et al. Retrospective validation of the REVEAL 2.0 risk score with the Australian and New Zealand Pulmonary Hypertension Registry cohort. Chest. 2020;157:162-72.
- 4. Raina A, Humbert M. Review. Eur Respir Rev. 2016;25:361-363.
- 5. Benza RL, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2019;199:A2512.
- Galie N, et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J. 2019;53:1801889.
- 7. Klinger JR. J Respir Dis. 2009;30(1):1-2

- Hoeper MM, et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification mode. Eur Respir J. 2017;50:1700740.
- Sitbon O, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. J Am Coll Cardiol. 2002;40:780-8.
- Benza RL, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). Circulation. 2010;122:164-72.
- 11. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J. 2016;37:67-119.
- Benza RL, et al. Predicting survival in patients with pulmonary arterial hypertension. Chest. 2019;156:323-37.

b https://pahriskcalculatorre.com/

c https://pahriskcalculatoreu.com/

d https://pahriskcalculatorlt.com/

e https://pahriskcalculatorfr.com/

- Benza RL, et al. Development and validation of an abridged version of the REVEAL 2.0 risk score calculator, REVEAL Lite 2, for use in patients with pulmonary arterial hypertension. Chest. 2021;159:337-46.
- Thomas CA, et al. Diagnosis and management of pulmonary hypertension in the modern era: insights from the 6th World Symposium. Pulm Ther. 2020:6):9-22.
- Benza RL, et al. The REVEAL Registry risk score calculator in patients newly diagnosed with pulmonary arterial hypertension. Chest. 2012;141:354-62.
- Boucly A, et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J. 2017:50:1700889.
- Hoeper MM, et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. Eur Respir J. 2017;50:1700740.
- Kylhammar D, et al. Predicting mortality during long-term follow-up in pulmonary arterial hypertension. ERJ Open Res. 2021;7:00837-2020.
- Nickel N, et al. The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J. 2012;39:589-96.
- Barst RJ, Chung L, Zamanian RT, Turner M, McGoon MD. Functional class improvement and 3-year survival outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension in the REVEAL Registry. Chest. 2013;144:160-8.

Tratamiento

Vías de acción farmacológica

VÍA DEL ÓXIDO NÍTRICO

El óxido nítrico es un mediador vasoactivo derivado del endotelio que incrementa la producción de guanosín monofosfato cíclico (GMPc) a través de la activación de la guanilato ciclasa soluble (GCs). De esta manera estimula la vasodilatación e inhibe la proliferación de las células del músculo liso vascular¹. Estas acciones están crónicamente afectadas en los pacientes con HAP. Existen dos clases de fármacos que intervienen en esta vía: los inhibidores de la fosfodiesterasa-5 (PDE-5) y los estimulantes de la GC. La PDE-5 es una enzima que se encuentra en altas concentraciones en la vasculatura pulmonar y que cataliza la conversión de GMPc a GMP (inactivo); su inhibición mediante fármacos como el sildenafilo o el tadalafilo incrementa las concentraciones de GMPc. El otro grupo farmacológico, en el que destaca el riociguat, estimula directamente la GCs independientemente de la concentración de óxido nítrico, incrementando los niveles de GMPc y por ende potenciando las acciones vasodilatadoras y antiproliferativas2.

VÍA DE LAS ENDOTELINAS

La endotelina 1 es un potente vasoconstrictor, responsable del remodelamiento vascular pulmonar adverso, que ejerce sus acciones a través de los receptores A y B (ETA y ETB, respectivamente) en el músculo liso³. Está sobreexpresada en los pacientes con HAP, en los que las acciones sobre los receptores ETA estimulan la vasoconstricción, la proliferación y la fibrosis, mientras que los efectos de la endotelina 1 sobre los receptores ETB pueden incrementar los niveles de prostaciclinas (PGI2) y óxido nítrico. Dada su alta densidad en la circulación pulmonar son un objetivo central del tratamiento específico, para lo cual se dispone de tres fármacos con diferentes grados de afinidad por los receptores ETA y ETB: bosentán, ambrisentán y macitentán.

VÍA DE LAS PROSTACICLINAS

La fisiología vascular identifica varios receptores de las prostaglandinas o sus análogos, que se encuentran en diferentes órganos: endotelio pulmonar, sistémico, nervios y sistema digestivo. Se pueden clasificar en aquellos con propiedades vasodilatadoras (IP, DP1, EP2 y EP4) y los que tienen actividad vasoconstrictora (EP1, EP3, FP y TP). En el endotelio vascular pulmonar están activos los receptores IP, EP1 y TP4. Las prostaciclinas (PGI2) son potentes vasodilatadores a nivel del endotelio vascular, que conducen a un incremento del adenosín monofosfato cíclico. Adicionalmente, la activación de este receptor mediado por la PGI2 inhibe la agregación plaquetaria y ejerce acciones antiproliferativas³. En la HAP, estos efectos están suprimidos, predominando los efectos vasoconstrictores. Existen terapias parenterales y orales que restablecen el equilibrio vasodilatador: análogos de la PGI2, como el epoprostenol, el treprostinil y el iloprost, y agonistas del receptor IP, como el selexipag5.

TERAPIA DE COMBINACIÓN (TABLA 30)

Los avances en fisiopatología y experiencia en el manejo de la HAP han permitido desafiar el paradigma de tratamiento, modificado en la guía ESC/ERS de 2015, centrándose en el enfoque de intervenir simultáneamente en las diferentes vías relacionadas. Así, la terapia de combinación emerge como el estándar de tratamiento contemporáneo en la HAP, dejando la monoterapia para un grupo muy restringido de pacientes. Históricamente, la estrategia de combinación secuencial se ha sustentado en ensayos clínicos y registros con resultados favorables en comparación con monoterapia⁶⁻¹⁰; no obstante, el beneficio de atacar múltiples vías en forma simultánea y precoz presentaba un desafío al statu quo de ese entonces. El 6.º Simposio Mundial de Hipertensión Pulmonar, realizado en Niza, acota la más notable diferencia con las guías del año 2015 en relación al papel de la terapia combinada de inicio; se recomienda tratar

Tabla 30. Grados de recomendación y nivel de evidencia de la terapia en pacientes con hipertensión arterial pulmonar de riesgo bajo-intermedio, clasificados según la capacidad funcional y el objetivo primario logrado en el ensayo clínico

W-	F4	Recomen	Recomendación y nivel de evidencia					
Vía	Fármaco	CF II OM	AS CF III OMS		CF IV OMS		Objetivo	
	Ambrisentán	I - A		I - A		IIb - C		TD6M
Antagonistas de endotelinas	Bosentán	I - A		I - A	Altamente recomendado	IIb - C	Recomendación	TD6M
	Macitentán	I - B	Altamente recomendado	I - B		IIb - C		MM
	Sildenafilo	I - A		I - A		IIb - C		TD6M
Inhibidores de	Tadalafilo	I - B		I - B		IIb - C		TD6M
fosfodiesterasa 5	Vardenafilo	II b - B	Recomendación débil	II b - B	Recomendación débil	II b - C	débil	TD6M
Estimulador GC	Riociguat	I - B	Altamente recomendado	I - B	Altamente recomendado	IIb - C		TD6M
Agonista del receptor IP	Selexipag	I - B	roomandado	I - B	Todomendudo	IIb - C		MM

CF: clase funcional; GC: guanilato ciclasa; MM: morbimortalidad (muerte y deterioro clínico); OMS: Organización Mundial de la Salud; TD6M: test de la distancia recorrida en 6 minutos

con inhibidores de la PDE-5 (IPDE5) y antagonistas de los receptores de la endotelina (ARE) en pacientes con HAP naive de riesgo bajo-intermedio, basándose en los resultados del estudio AMBITION¹¹. En este estudio, 500 pacientes con diagnóstico reciente (< 30 días) de HAP en clase funcional II-III de la OMS fueron aleatorizados para recibir la combinación de tadalafilo 40 mg v ambrisentán 10 mg una vez al día desde el inicio (upfront), en comparación con tadalafilo o ambrisentán en monoterapia, con seguimiento de 6 meses. demostrándose que la combinación redujo el riesgo de deterioro clínico en un 50% (hazard ratio [HR]: 0,50; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 0,35-0,72; p < 0,001), y al mismo tiempo el NT-proBNP disminuyó significativamente y mejoró la distancia recorrida en el TD6M (Tabla 31).

Como consecuencia de los resultados del estudio GRIPHON, dado el beneficio de reducir el deterioro clínico al agregar selexipag en pacientes previamente tratados con ERA e IPDE5¹², se presentó el estudio TRITON, el cual enfrentó la combinación *upfront* (Tabla 2) doble *versus* triple, incluye 247 pacientes con HAP *naive* de reciente diagnóstico (< 30 días) en clase funcional I-II (20%) y III-IV (80%) de la OMS, aleatorizados para recibir macitentán/tadalafilo/placebo o macitentán/tadalafilo/selexipag, con la finalidad de evaluar la respuesta hemodinámica (variación de la RVP) tras 26 semanas de seguimiento¹³. La reducción

de la RVP fue del 52% con la doble terapia y del 54% con la triple. Los análisis exploratorios evidenciaron señales hacia un mejor pronóstico a largo plazo con la triple combinación: reducción del 41% en el riesgo de progresión (muerte u hospitalización por HAP) (HR: 0,59; IC95%: 0,32-1,09; p = 0,087) y reducción del 77% en muerte total (HR: 0.23; IC95%; 0.05-1.04). Aun cuando hubo más eventos adversos con la terapia triple (náusea y diarrea), la frecuencia de interrupción del estudio por eventos adversos fue semejante en ambos grupos de tratamiento. Se propone un «efecto techo» para explicar los resultados. Tomando en cuenta la RVP como meta de tratamiento, la doble combinación de inicio es tan eficaz como la triple combinación, pero se considera el primer ensayo que evalúa todos los eventos de progresión de enfermedad en lugar de informar solo el primero, exponiendo un panorama más amplio del pronóstico y la calidad de vida.

Las guías vigentes jerarquizan las indicaciones terapéuticas en función del grado de recomendación y el nivel de evidencia⁶. Sin duda, demarca una referencia a seguir en el momento de decidir la mejor estrategia. Sin embargo, desde que Barst et al.¹⁴ presentaron en 1996 el primer ensayo clínico que demostraba beneficio en cuanto a sobrevida con epoprostenol, los ensayos clínicos posteriores modificaron los objetivos primarios y se centraron en metas a corto plazo, dado el reducido volumen muestral y el corto periodo de seguimiento.

Tabla 31. Grado de recomendación y evidencia en pacientes con hipertensión arterial pulmonar de riesgo alto, clasificados según la capacidad funcional, la estrategia de tratamiento (monoterapia o combinación) y el objetivo primario estudiado en el ensayo clínico

Estrategia	Fármaco	Vía		Recomendación y	nivel de evid	encia	Objetivo
LStrategia	Falliaco	Via		CF III OMS		CF IV OMS	Onlettivo
Monoterapia	Epoprostenol	EV	I - A	Altamente recomendado	I - A	Altamente recomendado	Sobrevida
Combinación*		EV	II a - C	Recomendado	II a - C	Recomendado	TD6M
Monoterapia		SC	I - B	Altamente recomendado	II a - C	Recomendado	TD6M
Combinación			II a - C**	Recomendado	IIa - C**	Recomendado	CF OMS
Monoterapia	Transactinil	EV	II a - C	Recomendado	II b - C	Recomendación debil	TD6M
Monoterapia	Treprostinil	VO	II b - C	Recomendación debil	-	Recomendación debil	TD6M
Combinación*		VU	? ‡		? [‡]		TEC
Combinación*		Inh	I - B	Altamente recomendado	II b - C		TD6M
Monoterapia	lloprost	Inh	I - B	Altamente recomendado	II b - C	Recomendación débil	TD6M
Combinación*			II b - B	Recomendación débil	II b - C		TD6M
Monoterapia	Beraprost	VO	II b - B	necomenuación debii	-		TD6M

CF: clase funcional; Inh: inhalada; IV: intravenosa; OMS: Organización Mundial de la Salud; SC: subcutánea; TD6M: test de la distancia recorrida en 6 minutos; TEC: tiempo hasta el empeoramiento clínico; VO: vía oral.

* Ensayada en pacientes con terapia previa con sildenafilo o bosentán.

Tabla 32. Grados de recomendación y nivel de evidencia de la terapia combinada upfront y secuencial en pacientes con hipertensión arterial pulmonar de riesgo bajo-intermedio, clasificados según la capacidad funcional y el objetivo primario logrado en el ensayo clínico

Estrategia	Fármaco		Rec	omendaci	ón y nivel de evide	ncia		Objetivo	
Estrategia	raillacu	(CF II OMS CF II OMS		CF II OMS	CF IV OMS		Objectivo	
Upfront	Ambrisentán y tadalafilo (doble)	ΙB	Altamente recomendado	ΙB	Altamente recomendado	IIb C	Recomendación débil	MM	
	Otros ARE/IPDE5	IIa C	Recomendado	IIa C	Recomendado	IIa C	Recomendado	?	
	Macitentán y sildenafilo (doble)	ΙB	Altamente recomendado	ΙB	Altamente recomendado	IIa C	Recomendado	MM	
	Bosentán y tadalafilo	IIa C	Recomendado	IIa C	Recomendado	IIa C	Recomendado	TD6M	
	Ambrisentán y sildenafilo	II b C	Recomendación débil	II b C	Recomendación débil	II b C	Recomendación débil	TD6M	
	Bosentán y sildenafilo	II b C	Recomendación débil	II b C	Recomendación débil	II b C	Recomendación débil	MM	
Secuencial	Riociguat y bosentán	ΙB	Altamente recomendado	ΙB	Altamente recomendado	IIa C	Recomendado	TD6M	
	Otra combinación doble	II b C	Recomendación débil	II b C	Recomendación débil	II b C	Recomendación débil	TD6M	
	IPDE5 o bosentán + selexipag (doble)	ΙB	Altamente recomendado	ΙB	Altamente recomendado	IIa C	Recomendado	MM	
	IPDE5 y bosentán + selexipag (triple)	ΙB	Altamente recomendado	ΙB	Altamente recomendado	IIa C	Recomendado	MM	
	Otras combinaciones triples	II b C	Recomendación débil	II b C	Recomendación débil	II b C	Recomendación débil	TD6M	

COMPASS-2: resultado negativo.

ARE: antagonista de los receptores de la endotelina; CF: clase funcional; IPDE5: inhibidor de la fosfodiesterasa 5; MM: morbimortalidad (muerte y deterioro clínico); OMS: Organización Mundial de la Salud; TD6M: test de distancia recorrida en 6 minutos.

^{**} Datos retrospectivos de D'Alto et al., combinación *upfront* treprostinil/ambrisentán/tadalafilo.

[‡] Datos del FREEDOM-EV no incluidos en la Guía ESC/ERS 2015 de hipertensión pulmonar.

El advenimiento de nuevas moléculas enfrenta el desafío de demostrar beneficio clínico en pacientes previamente tratados (HAP prevalente), para lo cual se requieren una mayor muestra y un seguimiento más prolongado, para enfrentar un fármaco con recomendación I-A y beneficio a corto plazo con otro que tenga menor grado de recomendación/evidencia, pero con beneficio a largo plazo.

Es tarea pendiente de las futuras guías que el esquema terapéutico considere además el objetivo primario cumplido por el fármaco durante el ensayo clínico que lo validó, es decir, beneficio en morbimortalidad (largo plazo) versus capacidad funcional (corto plazo). Las tablas 1 a 3 plantean una propuesta con evidencia publicada posterior a las guías ESC/ERS vigentes.

Por lo tanto, basándose en los ensayos clínicos aleatorizados y en experiencias no controladas, se demuestra que en pacientes *naive* (HAP incidente) de riesgo bajo o intermedio la terapia combinada *upfront* mejora el pronóstico a largo plazo comparada con la monoterapia¹¹. También en pacientes con HAP prevalente (tratados en monoterapia) la combinación secuencial mejora el pronóstico a corto y largo plazo^{9,15,16}.

Bibliografía

- Humbert M, Guignabert C, Bonnet S, Dorfmüller P, Klinger JR, Nicolls MR, et al. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives. Eur Respir J. 2019:53:1801887.
- Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardio-

Cirugía no cardíaca en pacientes con HAP

La HAP es un factor de riesgo independiente que incrementa la mortalidad perioperatoria. Se reporta una mortalidad a 30 días del 2-18% después de cirugía electiva no cardiotorácica y no obstétrica, que se incrementa al 15-50% en cirugías de emergencia¹. Usualmente, la mayoría de las complicaciones y muertes están relacionadas con falla aguda del VD o arritmias.

En la evaluación preoperatoria hay que considerar:

- Tipo de cirugía.
- Clase funcional.
- Gravedad de la HAP.
- Comorbilidad.

- logy (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J. 2016;37:67-119.
- Humbert M, Morrell NW, Archer SL, Stenmark KR, MacLean MR, Lang IM, et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol. 2004;43(12 Suppl S):13S-24S.
- Lang IM, Gaine SP. Recent advances in targeting the prostacyclin pathway in pulmonary arterial hypertension. Eur Respir Rev. 2015;24: 630-41.
- Pan IZ, Carey JR, Jacobs JA, Dechand J, Sessions JJ, Sorensen T, et al. Transitioning between prostanoid therapies in pulmonary arterial hypertension. Front Med. 2020;7:81.
- Kylhammar D, Kjellström B, Hjalmarsson C, Jansson K, Nisell M, Söderberg S, et al. A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39:4175-81.
- Boucly A, Weatherald J, Savale L, Jaïs X, Cottin V, Prevot G, et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J. 2017;50:1700889.
- Hoeper MM, Pittrow D, Opitz C, Gibbs JSR, Rosenkranz S, Grünig E, et al. Risk assessment in pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J. 2018;51:1702606.
- Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galiè N, Ghofrani H-A, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2013;369:809-18.
- Sitbon O, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S, Galiè N, et al. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2015;373:2522-33.
- Galiè N, Barberà JA, Frost AE, Ghofrani H-A, Hoeper MM, McLaughlin VV, et al. Initial use of ambrisentan plus tadalafil in pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2015;373:834-44.
- Coghlan JG, Channick R, Chin K, Di Scala L, Galiè N, Ghofrani H-A, et al. Targeting the prostacyclin pathway with selexipag in patients with pulmonary arterial hypertension receiving double combination therapy: insights from the randomized controlled GRIPHON study. Am J Cardiovasc Drugs. 2018;18:37-47.
- Galie N, Sitbon O, Doelberg M, Gibbs JSR, Hoeper MM, Martin N, et al. Long-term outcomes in newly diagnosed pulmonary arterial hypertension (PAH) patients receiving initial triple oral combination therapy: insights from the randomised controlled TRITON study. Eur Heart J. 2020;41(Suppl 2):ehaa946.2288.
- Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. N Engl J Med. 1996;334:296-301.
- Fox BD, Shtraichman O, Langleben D, Shimony A, Kramer MR. Combination therapy for pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. Can J Cardiol. 2016;32:1520-30.
- Lajoie AC, Lauzière G, Lega J-C, Lacasse Y, Martin S, Simard S, et al. Combination therapy versus monotherapy for pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. Lancet Respir Med. 2016;4:291-305.

Se consideran procedimientos mal tolerados la laparoscopia abdominal y torácica, las cirugías ortopédicas y vasculares, los procedimientos de emergencia y los asociados a pérdidas sanguíneas rápidas o de larga duración^{2,3}.

Son predictores de riesgo:

- Antecedente de embolia pulmonar.
- Clase funcional II-IV.
- Cirugía de emergencia o cirugía de alto riesgo.
- Hipertrofia del VD.
- Presión sistólica de la arteria pulmonar > 2/3 de la sistémica.
- Uso intraoperatorio de inotrópicos.

La presencia de una o más de estas características puede justificar una monitorización más invasiva (cateterismo de la arteria pulmonar o ecocardiografía transesofágica) durante la cirugía.

Los objetivos hemodinámicos del manejo intraoperatorio son:

- Optimizar el llenado del VD.
- Evitar y corregir las causas de elevación de la RVP:
 - · Hipoxemia.
 - · Hipercapnia.
 - · Acidosis.
 - · Hipotermia.
 - Presiones elevadas en las vías aéreas.
 - · Mal control analgésico.
- Mantener la presión de perfusión sistémica:
 - Evitar la hipotensión arterial.
 - Mantener el ritmo sinusal: considerar cardioversión precoz.
- Vigilar la descompensación del VD y tratar precozmente con vasodilatadores selectivos inhalados.

Las cirugías programadas deberían realizarse en un centro de referencia de HAP bajo la supervisión de un equipo multidisciplinario experto, con acceso a todo tipo de terapia para la HAP.

En cuanto al tipo de anestesia, no existen datos disponibles para determinar la mejor estrategia, pero se admite que, probablemente, la anestesia epidural sea mejor tolerada que la anestesia general (clase de recomendación IIa, nivel de evidencia C)². Respecto a las técnicas regionales, la anestesia epidural con instauración lenta del bloqueo o el bloqueo espinal continuo son preferibles a la anestesia raquídea o intradural con punción única. Esta última puede provocar un bloqueo simpático rápido de la mitad inferior del cuerpo, con disminución aguda de la RVS que puede ser muy mal tolerada por los pacientes con HAP.

El posoperatorio es un periodo crítico y los pacientes requieren un monitoreo en la unidad de cuidados intensivos durante al menos 24 a 48 horas.

Se reiniciará cuanto antes el vasodilatador crónico habitual.

Bibliografía

- Price LC, Martínez G, Brame A, Pickworth T, Samaranayake C, Alexander D, et al. Perioperative management of patients with pulmonary hypertension undergoing non-cardiothoracic, non-obstetric surgery: a systematic review and expert consensus statement. Br J Anaesth. 2021;126:774-90.
- Lai HC, Lai HC, Wang KY, Lee WL, Ting CT, Liu TJ. Severe pulmonary hypertension complicates postoperative outcome of non-cardíac surgery. Br J Anaesth. 2007;99:184-90.
- Managing PAH in the Perioperative Setting. Advances in Pulmonary Hypertension. 2013;12(1).

Terapia de soporte Oxigenoterapia

La administración de oxígeno puro en agudo es capaz de disminuir la RVP y la PAP⁴, pero no hay ensayos clínicos aleatorizados que aporten evidencias del beneficio de la oxigenoterapia crónica domiciliaria a largo plazo.

La oxigenoterapia domiciliaria debe prescribirse en pacientes con insuficiencia respiratoria en condiciones basales y en aquellos que presenten desaturación con los esfuerzos habituales.

Al respecto, las guías ESC/ERS de 2015 se pronuncian a favor de la oxigenoterapia a largo plazo en pacientes con valores persistentes de PaO2 < 8 kPa (60 mmHg) (clase de recomendación I, nivel de evidencia C)⁶. La oxigenoterapia ambulatoria se recomendaría cuando hubiera beneficio sintomático y se corrigiera la desaturación durante el ejercicio^{6,7}.

La hipoxemia puede agravar la vasoconstricción en los pacientes con HAP, existiendo dos situaciones especiales:

- Grados leves de hipoxia hipobárica (altitudes
 1.500-2000 msnm). Se recomienda administrar oxígeno suplementario. Un flujo de oxígeno promedio de 2 l/min lleva los valores inspirados de oxígeno a los obtenidos al nivel del mar.
- Los vuelos comerciales están presurizados a una altitud equivalente a 1600-2500 msnm y debería considerarse el uso de oxígeno suplementario en pacientes en clase funcional III o IV y con PaO2
 60 mmHg (clase de recomendación IIa, nivel de evidencia C)^{5,6}.

Diuréticos

Los diuréticos están indicados en pacientes con HAP con signos y síntomas de insuficiencia cardíaca derecha y retención de fluidos (clase de recomendación I, nivel de evidencia C)⁶. Contribuyen a mantener una precarga ventricular derecha óptima y a aliviar los síntomas. En general, deben usarse con precaución a dosis bajas y lentamente progresivas, ya que incluso reducciones moderadas de la presión de llenado del VD pueden inducir hipotensión y limitar el uso de fármacos vasodilatadores. Se emplean diuréticos de asa o antagonistas de la aldosterona. Deben evaluarse periódicamente los niveles plasmáticos de electrolitos y la función renal.

Digital

Se ha demostrado que la digoxina mejora el GC en los episodios agudos de HAP idiopática⁸. La eficacia del uso crónico de digital en la HAP idiopática no ha sido estudiada y su uso profiláctico es controvertido. Dados sus potenciales efectos tóxicos, en la actualidad lo más recomendable sería utilizarla en pacientes con fracaso ventricular derecho clínicamente evidente y con antecedente de taquiarritmia supraventricular. Las Guías ESC/ERS de 2015 no emiten opinión acerca del uso de digitálicos⁶.

Anticoagulantes orales

La presencia de factores de riesgo para el desarrollo de tromboembolia venosa, como la insuficiencia cardíaca y el sedentarismo, y por otra parte las evidencias de lesiones trombóticas en la HAP idiopática, así como las alteraciones de la coagulación y la fibrinólisis. Hay evidencia de resultado favorable sobre el uso de anticoagulantes orales en la HAP idiopática, la HAP hereditaria y la HAP asociada a anorexígenos^{9,10}, en las que se observó una mejoría en la supervivencia en comparación con pacientes no tratados.

Las Guías ESC/ERS de 2015 recomiendan prescribir anticoagulantes en pacientes con HAP idiopática, HAP hereditaria y HAP asociada a anorexígenos (clase de recomendación IIb, nivel de evidencia C)⁶. La experiencia está restringida a la utilización de anticoagulantes orales antivitamina K. Se recomienda mantener un INR (*International Normalized Ratio*) de 1,5 a 2,5. No existe experiencia con los nuevos anticoagulantes orales directos.

Los pacientes con HPTEC deben recibir anticoagulación indefinida, incluso tras la endarterectomía pulmonar (clase de recomendación I, nivel de evidencia C). Se recomienda el uso de antagonistas de la vitamina K, ya que no hay evidencia con el uso de los nuevos anticoagulantes orales.

En la HAP-CC, la anticoagulación está restringida a los pacientes con arritmias auriculares o trombosis de las arterias pulmonares (clase de recomendación IIb, nivel de evidencia C).

En pacientes con HAP asociada a enfermedades del tejido conectivo, la anticoagulación oral condiciona un peor pronóstico⁸, por lo que solo se empleará en casos con predisposición a la trombofilia (anticuerpos antifosfolipídicos)¹⁰ (clase de recomendación IIb, nivel de evidencia C).

Anemia y deficiencia de hierro

Como se observa en la insuficiencia cardíaca, la deficiencia de hierro es muy frecuente en los pacientes con HAP (40-60%) y se correlaciona negativamente con la capacidad de ejercicio (disminución del TD6M) y con la supervivencia, independientemente de la presencia de anemia¹¹. La HAP y la insuficiencia cardíaca comparten el efecto común de un estímulo inflamatorio en curso, donde el aumento de citocinas (como la interleucina 6) induce la liberación de hepcidina del hígado^{12,13}. La deficiencia de hierro en la insuficiencia ventricular derecha está mal documentada, por lo que concluir sobre el beneficio de la suplementación con hierro en la HAP sigue siendo un desafío.

Se recomienda controlar periódicamente este parámetro y considerar la prescripción de hierro (clase de recomendación IIb, nivel de evidencia C)⁶.

Algunos estudios señalan que en los pacientes con HAP la absorción oral de hierro está reducida, por lo que es preferible la administración intravenosa.

Bibliografía

- Roberts D, Lepore J, Maroo A, Semigran MJ, Ginns LC. Oxygen therapy improves cardíaca index and pulmonary vascular resistance in patients with pulmonary hypertension. Chest. 2001;120:1547-55.
- British Thoracic Society Standards of Care Committee. Managing passengers with respiratory disease planning air travel: British Thoracic Society recommendations. Thorax. 2002;57:289-304.
- Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J. 2016;37:67-119.
- Galiè N, Corris P, Frost A, Girgis RE, Granton J, Jing ZC, et al. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol. 2013:62:D60-72.
- Rich S, Seidlitz M, Dodin E, Osimani D, Judd D, Genthner D, et al. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. Chest. 1998;114:787-92.
- Preston IR, Roberts KE, Miller DP, Sen GP, Selej M, Benton WW, et al. Effect of warfarin treatment on survival of patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) in the registry to evaluate early and long-term PAH disease management (REVEAL). Circulation. 2015;132:2403-11.
- Olsson KM, Delcroix M, Ghofrani HA, Tiede H, Huscher D, Speich R, et al. Anticoagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: results from the Comparative Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPERA). Circulation. 2014;129:57-65
- Rhodes CJ, Howard LS, Busbridge M, Ashby D, Kondili E, Gibbs JS, et al. Iron deficiency and raised hepcidin in idiopathic pulmonary arterial hypertension: clinical prevalence, outcomes, and mechanistic insights. J Am Coll Cardiol. 2011;58:300-9.
- Hassoun PM, Mouthon L, Barberà JA, Eddahibi S, Flores SC, Grimminger F, et al. Inflammation, growth factors, and pulmonary vascular remodeling. J Am Coll Cardiol. 2009;54:S10-9.
- Soon E, Treacy CM, Toshner MR, MacKenzie-Ross R, Manglam V, Busbridge M, S, et al. Unexplained iron deficiency in idiopathic and heritable pulmonary arterial hypertension. Thorax. 2011;66:326-32.

Terapia farmacológica específica Bloqueadores de los canales del calcio

El tratamiento con altas dosis de bloqueadores de los canales del calcio está indicado únicamente en pacientes con HAP idiopática, HPA hereditaria y HAPD con respuesta positiva al test de vasorreactividad (clase de recomendación I, nivel de evidencia C)⁶. En pacientes con HAP e infección por el VIH, HAP portopulmonar, HAP-ETC y EVOP, un resultado positivo en el test de vasorreactividad no predice una respuesta favorable a los bloqueadores de los canales del calcio a largo plazo. La elección de los bloqueadores de los canales del calcio se basa, fundamentalmente, en la clase funcional. En general, se inicia con dosis bajas fraccionadas en varias tomas, titulando lentamente hasta el máximo tolerado. En los pacientes con bradicardia, el nifedipino (120-240 mg/día) y el amlodipino (20 mg/día) son los más apropiados^{14,15}. El diltiazem (240-720 mg/ día) es de elección en los pacientes con taquicardia. Los efectos limitantes de la dosis son la hipotensión y el edema de miembros inferiores.

Subsets específicos

Hipertensión arterial pulmonar en pediatría

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La HP puede presentarse a cualquier edad, desde el periodo neonatal hasta la adultez1. En pediatría es una enfermedad de presentación poco frecuente, pero con alta mortalidad y morbilidad, siendo incluidos en la población pediátrica los pacientes de 0 a 17 años². Se define el diagnóstico de HP con la presencia de valores de PAPm medidos por CCD > 20 mmHg luego de los 3 meses de vida a nivel del mar³ en un niño nacido a término^{4,5}. En los pacientes con fisiología de corazón univentricular en estadio Glenn o Fontan se considera como diagnóstico de enfermedad vascular pulmonar hipertensiva (EVPH)³ la presencia de un gradiente transpulmonar (PAPm menos Pcp o presión de atrio izguierdo) > 6 mmHg o una RVP indexada > 3 UW/m². En los niños, de acuerdo con los datos obtenidos en países del hemisferio norte, los tipos más frecuentes de HP son la HAP idiopática y la HAP-CC4.

Según los datos del el estudio internacional TOPP (*Tracking Outcomes and Practice in Pediatric Pulmonary Hypertension*), el 88% de los casos de HP

Se debe reevaluar la respuesta clínica y hemodinámica a los 3-6 meses de tratamiento, incluyendo un cateterismo cardíaco (clase de recomendación I, nivel de evidencia C). La continuidad del tratamiento con bloqueadores de los canales del calcio está dada en aquellos pacientes que han logrado estar en clase funcional I-II de la OMS con marcada mejoría, casi normalización, de los parámetros hemodinámicos (clase de recomendación I, nivel de evidencia C)⁶.

En caso de que la respuesta no sea satisfactoria, como pacientes en clase funcional III-IV y sin mejoría hemodinámica, se recomienda iniciar una terapia con medicamentos específicos: ARE, IPDE5, estimulantes de la GC o prostanoides (análogos de la prostaciclina) (clase de recomendación I, nivel de evidencia C)⁶.

Bibliografía

- Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. N Engl J Med. 1992;327:76-81.
- Sitbon O, Humbert M, Jaïs X, Ioos V, Hamid AM, Provencher S, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Circulation. 2005;111:3105-11.

en pediatría son por HAP (grupo 1 de Niza) y las CC son causa del 36-80% de los casos de HAP^{6,7}. Con respecto a la presentación de HAP-CC, describen una incidencia de 2,2 casos por millón de niños por año, y una prevalencia de 15,6 casos por millón de niños7. De acuerdo con los datos del registro holandés, la incidencia y la prevalencia de HAP idiopática son de 0,48 y 4,4 por millón de niños, respectivamente^{8,9}, y en el registro inglés son de 0,48 y 2,1 por millón de niños, respectivamente^{8,10}. En Latinoamérica, la evidencia disponible es limitada en comparación con la existente en Europa v América del Norte¹¹; sin embargo, está claro que existen diferencias en los perfiles epidemiológicos, con una mayor prevalencia de HAP-CC12 tanto en la población adulta como en la edad pediátrica. Datos similares muestran el registro colombiano de HAP Carl HAP, en el cual el 63% de los pacientes pertenecían al grupo I y el 60% de ellos correspondían a HP-CC, y los reportes realizados en Perú, también en pacientes adultos, en los cuales el 48,9% de los casos estaban relacionados con HAP-CC13. En la población pediátrica en Latinoamérica se dispone de información reportada en Perú en un centro de referencia de cardiopatías, donde el 84% de los casos correspondía a HAP-CC, seguidos por la HP del grupo 2 ocasionada por enfermedad cardíaca izquierda con el 10% de los

Tabla 33. Clasificación de la hipertensión pulmonar en pediatría^{1,4}

Grupo 1. Hipertensión arterial pulmonar

Idiopática

Hereditaria

SMAD 9, caveolin 1, canales de potasio KCNK3 y T-box 4, desconocida

Cardiopatías congénitas

Síndrome de Eisenmenger

Cortocircuito izquierda-derecha (sistémico-pulmonar)

HAP coincidente con defectos pequeños

HAP posterior a la corrección de defectos

Grupo 1". HP persistente del recién nacido

Grupo 2. HP por cardiopatía izquierda

Lesiones obstructivas, congénitas o adquiridas, de entrada y salida del corazón izquierdo

- Estenosis venas pulmonares
- Cor triatum
- Anillo mitral supravalvular
- Estenosis mitral
- Estenosis subaórtica
- Estenosis válvula aórtica
- Coartación de la aorta con aumento de presión ventricular izquierda fin de diástole

Miocardiopatías congénitas o adquiridas

Grupo 3. HP por enfermedad pulmonar o hipoxia

Enfermedades del desarrollo pulmonar

- Hernia diafragmática congénita (*)
- Displasia broncopulmonar (*)
- Displasia capilar alveolar
- Displasia capilar alveolar con desalineación venosa
- Hipoplasia pulmonar primaria y secundaria
- Alteraciones de la proteína surfactante

Deficiencia de la proteína surfactante B

Deficiencia de la proteína surfactante C

Proteína de transporte ABCA3 ligada al ATP

Factor-1 de transcripción tiroideo/mutación Niox2.1

- Glicogenólisis intersticial pulmonar
- Proteinosis alveolar pulmonar
- Linfangiectasia pulmonar

Grupo 5. HP por mecanismos multifactoriales no esclarecidos

HP segmentaria

- Atresia pulmonar con comunicación interventricular
- Circulación multifocal (colaterales aortopulmonares y estenosis en las ramas pulmonares)

casos y la HAP idiopática con el 5% de los casos¹⁴. Estos datos no representan la realidad extendida, al ser de un centro especializado en el tratamiento de CC, pero nos dan una idea de la distribución de la patología en la población pediátrica en nuestro país. En países en vías en desarrollo se espera también que pueda haber una mayor prevalencia de HP asociada a enfermedad cardíaca valvular izquierda debido a la fiebre reumática, enfermedades pulmonares adquiridas crónicas, como la tuberculosis, y asociada a infecciones sistémicas como el VIH o la esquistosomiasis³.

Debido a la alta frecuencia de HAP-CC en los niños, es necesario ser cuidadosos en la exclusión de CC y tener en cuenta las dificultades en la detección del conducto arterioso permeable asociado a HP, la CIA tipo seno venoso o el drenaje anómalo pulmonar parcial, que pueden conducir a un falso diagnóstico de HAP idiopática¹⁵.

Los pacientes en edad pediátrica con HP son un grupo muy heterogéneo, por lo cual su estratificación pronóstica no es sencilla y se dispone de poca información al respecto^{5,8}. Sin embargo, los siguientes

hallazgos se han asociado con mayor morbimortalidad^{8,16}: clase funcional III/IV, complejidad de la cardiopatía subyacente, altas concentraciones de BNP, retraso en el crecimiento, relación PAPm/presión arterial sistémica > 0,75, PAD > 10 mmHg y RVP > 20 UW/m².

La sobrevida de los pacientes con diagnóstico de HAP en la edad pediátrica inicialmente era muy pobre, pero ha mejorado con la disposición de tratamiento farmacológico específico¹⁷. Previo a la disponibilidad de tratamiento vasodilatador pulmonar, la sobrevida media esperada para los niños con HAP idiopática era de 10 meses y para los adultos de 2,8 años. Actualmente, con tratamiento, en el registro REVEAL se ha documentado una mejora significativa de la sobrevida, con cifras del 96%, el 84% y el 74% a 1, 3 y 5 años, respectivamente, en pacientes con HAP (grupo 1) con diagnóstico de HAP idiopática y HAP-CC^{17–19}, y en los niños con diagnóstico de HAP idiopática una sobrevida del 83% a 3 años^{17,20}.

Se han descrito algunas mutaciones genéticas directamente relacionadas con la HAP. La mutación más conocida es la del gen BMPR2, descrita hasta en el 75% de los casos de HAP familiar y en el 25% de los casos de HAP esporádica. Este gen codifica un receptor implicado en la proliferación celular vascular. Se estima que aproximadamente un 25-30% de los pacientes diagnosticados con HAP idiopática tienen una condición genética que no ha logrado ser identificada, y si se demostrara los reclasificaría como HAP hereditaria³. En pacientes con EVOP aparece con más frecuencia una mutación en el gen EIF2AK4²¹.

CLASIFICACIÓN

Actualmente se utiliza la clasificación de Niza, que ha sido ampliada añadiendo elementos específicos relacionados con la HP pediátrica con el fin de tener una clasificación exhaustiva común para adultos y niños. Es así que se han incluido en la clasificación la HP persistente del recién nacido como una subcategoría del grupo 1, y también se mencionan las lesiones obstructivas del lado izquierdo y las cardiomiopatías en el grupo 2, y las enfermedades del desarrollo pulmonar en el grupo 3. Se ha incluido en el grupo 5 la categoría de HP segmentaria, y se ha modificado la clasificación respecto a la HAP-CC1,5,22 (Tablas 33 y 34). Se reconocen también situaciones especiales en las cuales la EVPH es posible que esté presente sin superar el límite de presión pulmonar establecido para el diagnóstico (> 20 mmHg), como en el caso de pacientes con fisiología univentricular operados de cirugía de Glenn o Fontan, en los cuales el diagnóstico de EVPH se define con el hallazgo de un gradiente transpulmonar > 6 mmHg y una RVP indexada > 3 UW/m², independientemente del valor absoluto de presión arterial medido³,5.

HIPERTENSIÓN PULMONAR ASOCIADA A CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS

La HP-CC puede presentarse en cardiopatías de hiperflujo pulmonar (más frecuente), hipoflujo pulmonar y en aquellas con aumento de la presión venosa pulmonar; en todas ellas ocurren cambios variables en el crecimiento, en la remodelación de las arterias pulmonares v en el desarrollo pulmonar^{2,23,24}. Los pacientes con antecedente de CC y con defectos ya cerrados deben ser monitorizados en el tiempo por el riesgo de aparición tardía de HP16, sobre todo en aquellos en quienes se realizó un cierre de defecto tardío o se hizo con valores ya elevados de RVP indexada o con presencia de factores coadyuvantes al desarrollo de HP. Es necesario precisar que, en ausencia de estas condiciones, también es posible que se desarrolle EVPH a largo plazo, por lo que estos pacientes requieren seguimiento.

En las CC con hiperflujo pulmonar se incrementan las fuerzas de rozamiento y estrés circunferencial en las paredes de la vasculatura pulmonar, que conducen a disfunción endotelial precapilar, lo cual genera un desequilibrio de citocinas con efecto vasoconstrictor y proliferación celular que ocasionan un remodelamiento patológico, vasculopatía proliferativa que puede ser irreversible^{2,25,26}. Ello conlleva una elevación de la RVP y de las presiones pulmonares, que pueden llegar a valores similares al nivel sistémico o suprasistémico, e invertir el flujo a través de los defectos instaurándose el síndrome de Eisenmenger y provocando desaturación sistémica y las complicaciones multiorgánicas derivadas de dicha condición.

Las HP-CC se pueden clasificar desde el punto de vista clínico (Tabla 34) y anatomopatológico (Tabla 35). La clasificación clínica de las HP-CC actualmente incluida en la clasificación extendida de Niza establece cuatro grupos.

La edad, el tipo de defecto cardíaco, el tamaño de este y la presencia de enfermedades pulmonares y anomalías genéticas son factores de riesgo para desarrollar enfermedad vascular pulmonar. El riesgo de desarrollar enfermedad vascular irreversible aumenta con la edad, y la variabilidad de su presentación depende probablemente de factores genéticos²⁶.

Tabla 34. Clasificación de la hipertensión pulmonar asociada a enfermedad cardíaca congénita 1

1. Síndrome de Eisenmenger

Incluye extensos defectos intracardiacos o extracardiacos que se inician como cortocircuito sistémico/pulmonar y evolucionan a aumento grave de la RVP, y cortocircuitos pulmonar/sistémico o bidireccional. Están usualmente presentes cianosis, eritrosis secundaria y compromiso de múltiples órganos.

2. HAP asociada a cortocircuito sistémico/pulmonar prevalente

Corregible (cirugía o procedimiento intravascular percutáneo)

No corregible

Incluye defectos extensos o moderados. Existe un aumento leve a moderado de la RVP, el cortocircuito sistémico/pulmonar aún es prevalente, en tanto la cianosis en reposo no es una característica

3. HAP con coincidencia de pequeños defectos (*)

Marcado aumento de la RVP en presencia de defectos cardíacos pequeños (usualmente del septo ventricular < 1 cm, y del septo atrial < 2 cm, del diámetro efectivo evaluado por ecocardiograma) los cuales por sí solos no causan aumento de RVP. El cuadro clínico es muy similar al de la HAP idiopática. Está contraindicado el cierre de estos defectos

4. HAP después de la corrección de los defectos

En ocasiones se repara la enfermedad cardíaca congénita pero la HAP persiste inmediatamente después de la intervención o recurre o se desarrolla meses o años después en ausencia de lesiones posquirúrgicas hemodinámicas significativas

El autor aclara que el tamaño aplica a adultos. No obstante, también en adultos puede no ser suficiente para definir la relevancia hemodinámica del defecto, por lo que también son importantes el gradiente de presión, su dirección y el cociente de flujo pulmonar/sistémico.

Tabla 35. Clasificación anatomopatológica de los *shunts* sistémicos pulmonares asociados con HAP^{4,16}

1. Tipo

- 1.1. Shunts pretricuspídeos simples
 - 1.1.1. Comunicación interauricular (CIA)
 - 1.1.2. Drenaje venoso pulmonar anómalo total o parcial
- 1.2. Shunts postricuspídeos simples
 - 1.2.1. Comunicación interventricular (CIV)
 - 1.2.2. Ductus arterioso persistente
- 1.3. Shunts combinados
- 1.4. Cardiopatía congénita compleja
 - 1.4.1. Canal auriculoventricular completo
 - 1.4.2. Truncus arterioso
 - 1.4.3. Fisiología de ventrículo único con flujo pulmonar no obstruido
 - 1.4.4. Transposición grandes arterias con CIV sin estenos.is pulmonar

2. Dimensión

- 2.1. Hemodinámica (especificar Qp:Qs)
 - 2.1.1. Restrictivo (gradiente de presión a través del defecto)
 - 2.1.2. No restrictivo
- 2.2. Anatómica
 - 2.2.1. Pequeño-moderado: CIA \leq 2 cm y CIV \leq 1 cm
 - 2.2.2. Grande: CIA > 2 cm y CIV > 1 cm

3. Dirección del shunt

- 3.1. Predominantemente sistémico-pulmonar
- 3.2. Predominantemente pulmonar-sistémico
- 3.3. Bidireccional
- 4. Anomalías cardíacas y extracardiacas asociadas
- 5. Estado de reparación
- 5.1. No operado
- 5.2. Cirugía paliativa: especificar tipo de operación y edad
- 5.3. Cirugía reparadora: especificar tipo de operación y edad

Otra forma de clasificar la HP-CC es desde el punto de vista anatomopatológico (Tabla 35), que permite clasificar a un paciente concreto en función del tipo y la localización del defecto, su tamaño, la dirección del cortocircuito y el estado de la reparación. Se sabe que los defectos grandes postricuspídeos pueden desarrollar más precozmente y con más frecuencia HAP; por ejemplo, en el ductus arterioso permeable en el 8% de los casos, en la CIV en el 11% y en el canal auriculoventricular hasta en el 41% de casos. También es sabido que los shunts pretricuspídeos tienen menos riesgo de desarrollarla y lo hacen más tardíamente, pero entre ellos la CIA senovenosa tiene más riesgo de HAP que la CIA tipo ostium secundum (26% vs. 9%). En relación con el tamaño del defecto, en los adultos se considera pequeño si es < 2 cm en caso de CIA y < 1 cm para la CIV, que serían defectos con menor probabilidad de ocasionar HAP. También debe considerarse la magnitud del cortocircuito y su repercusión hemodinámica; en los casos de shunt pretricuspídeo se considera significativo un QP/QS (relación de flujo pulmonar sobre flujo sistémico) > 1,8, mientras que en el postricuspídeo un QP/QS > 1,5 se considera de riesgo para desarrollar HP en el futuro^{2,16,27,28}.

La HP-CC se asocia con mayor frecuencia a enfermedades congénitas de hiperflujo pulmonar, pero puede presentarse también en enfermedades con aumento de la presión venosa pulmonar (Pcp), como en las enfermedades obstructivas del lado izquierdo, las cardiomiopatías y el drenaje venoso anómalo pulmonar total obstructivo. En los casos en que la obstrucción se desarrolla desde la etapa fetal, puede presentarse falta de regresión de la muscularización de las arteriolas, persistencia de la circulación fetal y muscularización de las arterias periféricas acinares^{2,23}. Dichos cuadros proporcionan un pronóstico desfavorable.

La HP-CC puede presentarse también asociada a cardiopatías de hipoflujo pulmonar, como en la atresia pulmonar, pudiendo cursar con disminución del número y del calibre de las arterias pulmonares periféricas, alteración en su muscularización y una afectación variable de las arterias intraacinares^{2,23}.

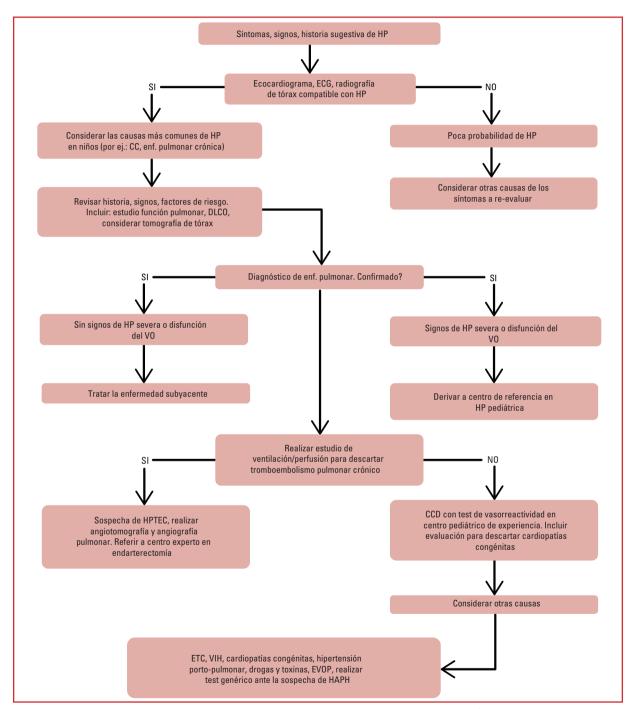


Figura 10. Algoritmo de aproximación diagnóstica para la hipertensión pulmonar en niños4.

Tabla 36. Recomendaciones para el estudio hemodinámico en HP y TVP en pediatría³

Indicaciones	Clase	Nivel	Tipo de recomendación
El cateterismo cardíaco está indicado en todos los niños con sospecha de HP para confirmar el diagnóstico y la gravedad, y cuando se considere iniciar terapia para la HP	1	С	Altamente recomendado
El cateterismo cardíaco en pacientes pequeños, de 2 a 5 kg, puede ser omitido o pospuesto	1	С	Altamente recomendado
El cateterismo cardíaco inicial debe ser derecho e izquierdo si este no está contraindicado	1	С	Altamente recomendado
El CCD puede ser pospuesto en pacientes críticamente enfermos que requieren iniciar terapia de inmediato, pero debe realizarse una vez estabilizado	1	С	Altamente recomendado
El día del cateterismo, el tratamiento para la HAP debe ser continuado	1	С	Altamente recomendado
En el cateterismo cardíaco diagnóstico de HP debe realizarse el TVP	1	С	Altamente recomendado
Los indicadores hemodinámicos de gravedad de la HAP son la RVPi y la relación RVP/RVS, más que el descenso de la PAPm durante el TVP; valores altos requieren inicio de terapia combinada	1	С	Altamente recomendado
El cateterismo cardíaco en niños con sospecha o HP confirmada debe realizarse en respiración espontánea si es posible (despierto o con sedación moderada)	1	С	Altamente recomendado
Durante el TVP, el efecto del oxígeno suplementario y la hiperoxia debe ser considerado	1	С	Altamente recomendado
El TVP en niños debe ser realizado con óxido nítrico inhalado asociado a oxígeno; la combinación es superior al óxido nítrico solo	1	С	Altamente recomendado
Los intervalos para repetir el CCD deben basarse en criterio clínico y considerarlo si hay empeoramiento clínico, no se alcanzan los objetivos o se plantea cambiar la medicación	1	С	Altamente recomendado
En el TVP en niños con HAP idiopática o hereditaria, el cambio hemodinámico que define la respuesta positiva es una disminución > 20% en PAPm y relación RVP/RVS con GC conservado	lla	С	Recomendado
En el TVP en niños con HAP-CC, el cambio hemodinámico que define la respuesta positiva es una disminución > 20% en PAPm y relación RVP/RVS con disminución de RVPi < 6 UW/m² y RVP/RVS <0,3	lla	С	Recomendado
El TVP con una combinación de óxido nítrico inhalado (20 a 80 ppm) asociado a oxígeno a altas concentraciones (FiO2 0,8 a 1) es razonable y puede disminuir el tiempo del estudio	lla	С	Recomendado
El iloprost inhalado puede ser una alternativa al óxido nítrico inhalado para realizar el TVP en niños si el óxido nítrico no está disponible	lla	С	Recomendado
Debe considerarse repetir el CCD en niños con HAP idiopática o hereditaria si hay deterioro clínico, para evaluación de respuesta al tratamiento y para enlistar al paciente en trasplante pulmonar	lla	С	Recomendado
En pacientes con fisiología univentricular en estadio Fontan, una GTP > 6 mmHg indica elevada RVP y EVPH, y pueden considerarse vasodilatadores pulmonares	IIb	С	Recomendación débil
Puede ser razonable realizar el CCD en los pacientes con HAP idiopática o hereditaria estables en terapia adecuada cada 12 a 24 meses	IIb	С	Recomendación débil
El uso de calcioantagonistas, epoprostenol intravenoso y adenosina intravenosa para realizar el TVP no está recomendado en niños y puede ser peligroso	Ш	С	No recomendado

CCD: cateterismo cardíaco derecho; GTP: gradiente transpulmonar; HAP: hipertensión arterial pulmonar; HP: hipertensión pulmonar; PAPm: presión arterial pulmonar media; RVP: resistencia vascular pulmonar; RVPi: RVP indexada; TVP: test de vasorreactividad pulmonar.

DIAGNÓSTICO (FIG. 10)

Un enfoque diagnóstico metódico y exhaustivo es muy importante, porque son muchas las enfermedades asociadas a HP en pediatría⁴. Disnea, fatiga y pobre ganancia ponderal son síntomas comunes. El síncope

es más frecuente en la población pediátrica, pero es un síntoma habitualmente tardío y se presenta posterior a la falla sistólica del VD; los niños pueden presentar muerte súbita antes de tener evidencia de disfunción del VD1.6,29.

Tabla 37. Estratificación del riesgo en niños con hipertensión arterial pulmonar⁴

Bajo riesgo	Determinante de riesgo	Alto riesgo
No	Evidencia clínica de insuficiencia VD	Si
No	Progresión de los sintomas	SI
No	Sincope	SI
	Crecimiento	Desarrollo insuficiente
HI	Clase funcional OMS	II-IV
Minimamente elevado	BNP/NTproBNP	Significativamente elevado, en aumento
	Ecocardiograma	Hipertrofia /disfunción VD
		Derrame pericárdico
IC sistémico >3,0 L/min/m ³	Hemodinámicos	IC sistémico < 2,5 L/min/m²
mPAP/mPAS < 0,75		mPAP/mPAS > 0,75
Vasorreactividad aguda		PAD > 10 mm Hg
		IRVP > 20 WU/m ²

IC: índice cardíaco; PAD: presión en la aurícula derecha; PAPm: presión en la arteria pulmonar media; PASm: presión arterial sistémica media; RVPI: resistencia vascular pulmonar indexada; VD: ventrículo derecho.

Para llegar al diagnóstico deben descartarse las causas asociadas a HP antes de definir el diagnóstico de HAP idiopática^{1,29}; es necesaria una minuciosa historia familiar y personal, incluyendo los datos prenatales, natales y posnatales^{1,30}.

El diagnóstico debe confirmarse mediante CCD, el cual debe incluir el test de reversibilidad con vasodilatadores pulmonares (TVP). El primer cateterismo se sugiere que sea derecho e izquierdo si no hay contraindicación para ello. Si el estado de salud del niño es crítico, el estudio hemodinámico puede diferirse hasta estabilizarlo con medicación vasodilatadora pulmonar y en niños menores de 5 kg de peso³. El cateterismo cardíaco en pacientes pediátricos con HP es de mayor riesgo que en la población adulta, y se considera a los niños menores de 1 año y aquellos en clase funcional IV con mayor posibilidad de complicaciones durante el estudio hemodinámico^{1,30} (Tabla 36).

ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO

Aún no se dispone de una escala validada para determinar el riesgo de descompensación y muerte de un niño con HP. La estratificación pronóstica a esta edad es complicada y hay poca información al respecto⁵; sin embargo, conocemos hallazgos clínicos, ecocardiográficos, hemodinámicos y de laboratorio que se han relacionado con menor sobrevida, y cuya presencia colocaría al paciente en una situación de mayor riesgo (Tabla 37)^{1,4,31}. En los niños, el TD6M parece no tener valor predictivo de buena evolución^{1,4,18}, y tener un test de vasorreactividad positivo (TVP) se asocia con una mayor supervivencia^{4,29}.

En relación con el TVP, en los niños la recomendación es realizarlo con óxido nítrico inhalado (20 a 80 ppm) asociado a oxígeno con una fracción inspiratoria de oxígeno (FiO2) del 80-100%. Puede utilizarse iloprost como alternativa si no se dispone de óxido nítrico. No se recomienda utilizar otros vasodilatadores para realizar el TVP en niños³. El TVP está indicado en los casos de HAP idiopática, HAP hereditaria, HAP por drogas y HP-CC con RVP indexada > 6 UW/m². Para su interpretación debe tenerse en cuenta que los criterios de respondedor serán diferentes en los casos de HAP idiopática y HAP-CC (Tabla 5).

Aunque ya se han identificado algunos parámetros de riesgo alto y bajo en niños con HAP, aún no se ha logrado validar una escala que pueda definir en qué grupo se encuentra un paciente y su riesgo de descompensación al año para orientar mejor la terapia.

Un niño con hallazgos clínicos, de laboratorio, hemodinámicos o ecocardiográficos de alto riesgo debe tener un seguimiento cercano y considerar precozmente el tratamiento combinado⁴, así como reevaluar su terapia con frecuencia para evidenciar si el marcador de riesgo identificado ha mejorado con la terapia iniciada.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la HP asociada a falla cardíaca no es sencillo y la elección de una terapia adecuada continúa siendo un desafío mayor en niños y adultos jóvenes³. El tratamiento específico para la HAP aprobado para adultos actúa sobre las tres vías principales (endotelina, óxido nítrico y prostaciclina). El tratamiento

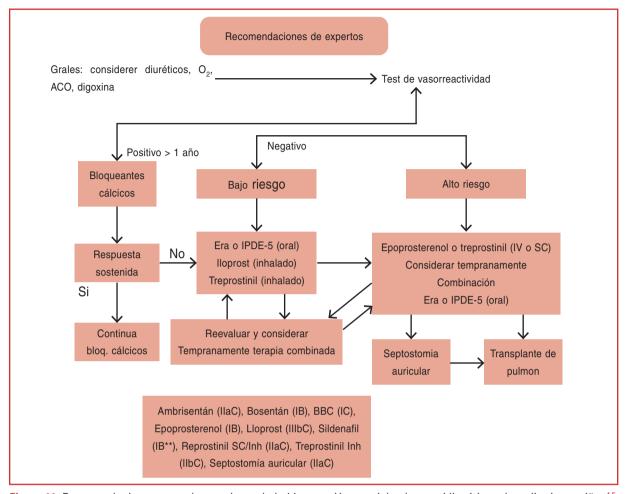


Figura 11. Recomendaciones para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar idiopática y hereditaria en niños^{4,5}.

en la población pediátrica se basa principalmente en los estudios y la experiencia en población adulta.

La HAP asociada a EVOP y HCP tiene una respuesta muy limitada a los vasodilatadores pulmonares y alto riesgo de edema pulmonar secundario a la terapia vasodilatadora, con pobre pronóstico³.

En los casos de HAP idiopática o HP hereditaria (Fig. 11 y Tabla 37), el tratamiento debe ser guiado por el CCD y el score de riesgo en población pediátrica. De acuerdo con su resultado se puede definir si el paciente es respondedor a vasodilatadores y con ello si se beneficia del tratamiento con calcioantagonistas (amlodipino o nifedipino) indicado en niños mayores de 1 año y sin evidencia de disfunción significativa del VD. De acuerdo al score de riesgo, si el paciente se encontrase con características de bajo riesgo es recomendable iniciar tratamiento con monoterapia; en caso de no beneficiarse de un calcioantagonista (TVP negativo), resulta recomendable iniciar tratamiento con vasodilatadores como los ARE o con IPDE5) y realizar

una reevaluación clínica periódica (cada 3 meses o antes si hay deterioro clínico). En caso de no haber respuesta clínica favorable, empeoramiento de los síntomas, hallazgos ecocardiográficos desfavorables o elevación de los niveles de NT-proBNP, se recomienda considerar el tratamiento con terapia combinada y, si es necesario de acuerdo con la evolución, asociar un agonista de la prostaciclina inhalado. En los casos de alto riesgo, la recomendación actual es considerar el inicio del tratamiento combinado precozmente; en esta situación, la recomendación es incluir un agonista de la prostaciclina intravenoso (epoprostenol), subcutáneo (treprostinil) o inhalado (iloprost), y considerar precozmente la posibilidad de iniciar tratamiento triple utilizando un agonista de la prostaciclina asociado a un ARE y un IPDE5 (Fig. 2 y Tabla 38)3. En caso de no haber respuesta adecuada al tratamiento óptimo combinado triple, persistiendo en alto riesgo o con deterioro clínico, deben considerarse las posibilidades terapéuticas intervencionales o quirúrgicas de atrioseptostomía

Tabla 38. Recomendaciones para el tratamiento de la HP en pediatría³

Indicaciones	Clase	Nivel	Tipo de recomendación
El óxido nítrico inhalado se utiliza en UCI en pacientes con crisis de HP o exacerbación aguda de HP en pacientes con enfermedad parenquimal pulmonar o HPPRN	I	В	Altamente recomendado
Durante el retiro del óxido nítrico inhalado se puede prevenir el rebote de HP con el uso de sildenafilo oral o intravenoso	1	В	Altamente recomendado
Los diuréticos deben ser iniciados con cautela debido a que los pacientes con HP y RVP elevada con frecuencia dependen de su precarga para mantener el gasto cardíaco	I	С	Altamente recomendado
La mayoría de los niños con HAP grave no son respondedores al TVP y deben recibir tratamiento vasodilatador pulmonar diferente a CA	1	С	Altamente recomendado
En casos de HP leve a moderada y bajo riesgo y con TVP negativo debe iniciarse con ARE o IPDE5 o la combinación de ambos	I	С	Altamente recomendado
En casos graves de HAP en niños en clase funcional IV o rápida progresión deben iniciarse prostanoides intravenosos continuos (epoprostenol o treprostinil), y debe ser iniciado a la brevedad como monoterapia o terapia combinada	I	С	Altamente recomendado
El oxígeno es particularmente útil en los pacientes con HP y enfermedad parenquimal pulmonar (BDP)	lla	В	Recomendado
El sildenafilo oral puede ser utilizado durante el retiro del óxido nítrico inhalado en la HP del posoperatorio o en HP asociada a enfermedad pulmonar	lla	В	Recomendado
El sildenafilo intravenoso puede ser considerado en niños con CC en el posoperatorio con crisis de HP con o sin óxido nítrico inhalado	lla	В	Recomendado
Los análogos de la prostaciclina subcutáneos (treprostinil) pueden ser beneficiosos en niños con HAP grave	lla	В	Recomendado
La anticoagulación crónica puede ser útil en pacientes con HAP idiopática o hereditaria progresiva, estado protrombótico, bajo gasto cardíaco y trombosis	lla	С	Recomendado
El tratamiento con CA debe ser considerado en pacientes con HAP idiopática o hereditaria con respuesta al TVP con óxido nítrico inhalado y oxígeno	lla	С	Recomendado
La oxigenoterapia es razonable en pacientes con HP hipoxémica con Sat02 < 92% o Pa02 < 60 mmHg	lla	С	Recomendado
La terapia combinada temprana con fármacos orales en niños con HAP y clase funcional II-III es razonable	lla	С	Recomendado
El beneficio de la anticoagulación crónica en niños con HAP no es claro	IIb	С	Recomendación débil
La espironolactona puede ser beneficiosa en pacientes con HAP para mejorar la función sistólica del VD y diastólica del VI	IIb	С	Recomendación débil
El sildenafilo intravenoso puede ser considerado en neonatos con HPPRN con o sin óxido nítrico inhalado	IIb	С	Recomendación débil
La atrioseptostomía puede ser considerada en pacientes pediátricos en clase funcional III y IV y síncope recurrente en terapia combinada como puente al trasplante	IIb	С	Recomendación débil
Basado en pequeñas series de niños en estado avanzado de HAP, la creación quirúrgica o intervencional de un <i>shunt</i> de rama pulmonar izquierda a aorta descendente (Potts reverso) puede ser considerada una alternativa	IIb	С	Recomendación débil
Altas dosis de sildenafilo se han asociado con alta mortalidad en niños con HAP y EVPH como monoterapia o en asociación (STARTS 1-2)	Ш	В	No recomendado
Los CA están contraindicados en pacientes con disfunción ventricular derecha y en quienes no se realizó o demostró respuesta al TVP	Ш	С	No recomendado
En pacientes con HP-CC con <i>shunt</i> significativo o con síndrome de Eisenmenger no está indicado el uso de CA	Ш	С	No recomendado

CA: calcioantagonistas; EVPH: enfermedad vascular pulmonar hipertensiva; HAP: hipertensión arterial pulmonar; HP: hipertensión pulmonar; RVP: resistencia vascular pulmonar; TVP: test de vasorreactividad pulmonar; UCI: unidad de cuidados intensivos; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

o shunt de Potts reverso (shunt de la rama pulmonar izquierda a la aorta descendente) para disminuir la sobrecarga del VD, la consecuente compresión del VI y el empeoramiento de la falla cardíaca, aunque aún no hay evidencia suficiente que respalde dichos procedimientos en niños, pero pueden considerarse de no haber respuesta terapéutica, en caso de síncopes recurrentes y evolución desfavorable (indicación IIb, recomendación débil). Concomitantemente, debe considerarse la posibilidad de trasplante pulmonar, si es posible³.

El algoritmo de la figura 2 está diseñado para ser aplicado en los casos de HAP idiopática y hereditaria. En el tratamiento de otras formas de HP son limitados los datos sólidos, pero este algoritmo podría también aplicarse para adultos jóvenes con HAP inducida por drogas.

En los casos de HP-CC, luego de haber sido ocluidos los defectos y que se encuentren en bajo riesgo, también es recomendable iniciar el tratamiento con monoterapia, habitualmente IPDE5 o ARE, y resulta recomendable iniciar con terapia combinada (IPDE5 y ARE) en los casos de mayor riesgo o con evolución no favorable. En los pacientes de riesgo alto resulta recomendable asociar a la terapia combinada por vía oral un agonista de la prostaciclina³. En los casos de síndrome de Eisenmenger en niños mayores de 1 año se considera recomendable iniciar el tratamiento con un ARE, siendo el bosentán el que tiene mayor evidencia (I-B), y también es recomendable para el tratamiento de otros tipos de HP en niños (IIa)3. La Food and Drug Administration (FDA) de los EE.UU. ha aprobado el bosentán para ser utilizado en mayores de 3 años, y la dosis recomendada es de 2 mg/kg cada 12 horas en niños pequeños. Este fármaco requiere monitorización seriada de bioquímica hepática. En los niños mayores de 12 años está autorizada la administración de macitentán, que tiene como ventajas frente al bosentán una mayor vida media (requiere una sola dosis al día), ser menos hepatotóxico y tener un mejor perfil para ser administrado en combinación con sildenafilo, no disminuyendo sus concentraciones plasmáticas³². Ya existen pequeños estudios con macitentán en niños menores de 12 años, con buenos resultados, mejorando los parámetros ecocardiográficos y hemodinámicos con significancia estadística, pero sin modificar la capacidad funcional, siendo aún experiencias iniciales con muestras pequeñas, por lo que se requieren estudios más grandes en población pediátrica para poder recomendar su uso³². Aún no está autorizada su administración en niños pequeños, pero en niños mayores de 12 años es una buena opción terapéutica. Tanto el bosentán como el macitentán son bloqueadores no selectivos de la endotelina; el ambrisentán tiene la ventaja de ser un antagonista selectivo de la endotelina de tipo A, con resultados favorables en adultos, pero no está disponible para niños. Hay estudios en niños con resultados clínicos y hemodinámicos favorables³³.

Con respecto a los IPDE5, la mayor evidencia en niños es con sildenafilo. Sin embargo, la FDA emitió una alerta en relación al uso de altas dosis por tiempo prolongado, al asociarse con mayor mortalidad en niños con HAP, y por ello se sugiere utilizar dosis bajas, de 1 mg/kg en niños pequeños, 10 mg en niños de 8 a 20 kg, y 20 mg en niños mayores de 20 kg, cada 6 u 8 horas^{1,4}. El tadalafilo aún no ha sido aprobado en niños, pero hay estudios pequeños que indican una buena tolerancia del medicamento, con leve mejoría en la capacidad funcional, incrementando la distancia recorrida en mayor proporción que el placebo³⁴. En relación con el riociguat (estimulante del GMPc), aún en estudio, no tiene evidencia en niños.

En cuanto a los calcioantagonistas, solo están indicados en niños con HAP y con TVP positivo mayores de 1 año y sin evidencia de disfunción ventricular derecha significativa por el efecto inotrópico negativo que este grupo terapéutico tiene. Las dosis de nifedipino son 2-5 mg/kg al día y las de amlodipino son 0,1-0,5 mg/kg al día, según la tolerancia, con una dosis habitual en niños de 2,5 mg al día^{33,35}.

Con respecto a los análogos de las prostaglandinas. el epoprostenol intravenoso tiene un nivel de recomendación IC en pacientes con enfermedad avanzada en clase funcional IV, por lo cual debería ser la terapia de elección en esa condición clínica en niños con HAP idiopática. El inconveniente es que tiene una vida media muy corta, de 2 a 5 minutos, requiere temperaturas bajas, se administra mediante infusión continua por catéter central y una suspensión brusca inadvertida del medicamento puede condicionar una crisis de HTP^{33,36}. El treprostinil subcutáneo o intravenoso tiene un perfil más estable que el epoprostenol, con una vida media de 4 horas, y es estable a temperatura ambiente. El iloprost se administra habitualmente inhalado, pero el inconveniente es que requiere 6-9 nebulizaciones durante el día. El iloprost es una alternativa recomendada para realizar el TVP en niños en caso de que no se disponga de óxido nítrico³. Actualmente existe un

análogo de las prostaglandinas en presentación por vía oral, el selexipag, que aún está en estudio en la población pediátrica y se espera que tenga resultados positivos, pero por el momento no está a disposición para su uso en niños.

En el caso de los pacientes con HP-CC es muy importante determinar si aún es posible la operabilidad, teniendo en cuenta que este tipo de HP es prevenible realizando la intervención quirúrgica a tiempo. Los pacientes en quienes se identifique que la RVP indexada es < 6 UW/m² y la relación RVP/RVS es

< 0,3 son pacientes que no requieren TVP y deben ser intervenidos de forma convencional, requiriendo manejo habitual posoperatorio y pudiendo desarrollar crisis de HP en el posoperatorio inmediato. Especial atención tiene en este grupo la posibilidad de «tratar para cerrar», estrategia diseñada para los pacientes en zona gris, pacientes con RVP entre 6 y 8 UW/ m² y relación RVP/RVS entre 0,3 y 0,5; en ellos se propone realizar TVP y, si son respondedores, considerar la posibilidad de tratamiento con vasodilatadores y posteriormente proceder al cierre del defecto con

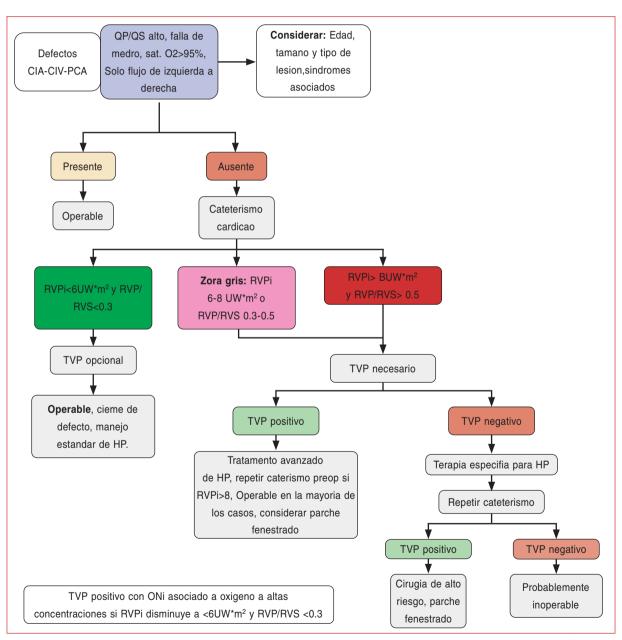


Figura 12. Algoritmo de manejo de pacientes con hipertensión pulmonar asociada a cardiopatías congénitas³. CIA: comunicación interauricular; CIV: comunicación interventricular; HP: hipertensión pulmonar; ONi: óxido nítrico inhalado; PCA: persistencia del conducto arterioso; QP/QS: flujo pulmonar/flujo sistémico; RVP: resistencia vascular pulmonar; RVPi: RVP indexada; TVP: test de vasorreactividad pulmonar.

Tabla 39. Recomendaciones para la evaluación y el manejo de niños con HP asociada a cardiopatía congénita³

Indicaciones	Clase	Nivel	Tipo de recomendación
En niños y adultos jóvenes con sospecha clínica de CC debe realizarse una ETT para descartar HP. La ETT no puede diferenciar de forma categórica la HP con RVP alta o baja	I	С	Altamente recomendado
La oclusión del defecto en pacientes con HAP-CC y <i>shunt</i> de izquierda a derecha debe basarse en los beneficios a corto y largo plazo, y no en la factibilidad de la misma	1	С	Altamente recomendado
La oclusión de defectos postricuspídeos simples (CIV o PCA) y <i>shunt</i> significativo debe intentarse por cirugía o intervencionismo antes de los 6 meses de vida	I	С	Altamente recomendado
Pacientes con defectos moderados o grandes pre- o postricuspídeos y evidencia de flujo pulmonar disminuido debe considerarse que probablemente tengan RVP elevada y deben ir a cateterismo cardíaco previo a la intervención	1	С	Altamente recomendado
En niños con HAP-CC con RVPi < 6 UW/m² y RVP/RVS < 0,3, en ausencia de factores de riesgo asociados, son elegibles para oclusión convencional del defecto	I	С	Altamente recomendado
En niños con HAP-CC con RVPi ≥ 6 UW/m² y RVP/RVS \geq 0,3 debe realizarse TVP para definir la operabilidad	I	С	Altamente recomendado
En niños con HAP-CC y RVPi entre 6 y 8 UW/m² (zona gris) deben ser evaluados en centros especializados para determinar su tratamiento	I	С	Altamente recomendado
En niños y adultos jóvenes con circulación Fontan con signos de EVPH, bajo flujo pulmonar o congestión hepática, deben ser estudiados y realizarles cateterismo cardíaco	I	С	Altamente recomendado
En el síndrome de Eisenmenger, el tratamiento para la HP con monoterapia o combinado es seguro y puede ser indicado para mejorar su clase funcional. Si se elige la monoterapia, el bosentán es de primera línea	lla	В	Recomendado
En pacientes con síndrome de Eisenmenger y síntomas neurológicos, la flebotomía y sangría puede ser considerada si existe grave hiperviscosidad (Hto > 70%). Debe evitarse la deficiencia de hierro	lla	С	Recomendado
En niños y adultos jóvenes con fisiología univentricular, el límite de operabilidad para cirugía de Fontan es una GTP < 6 mmHg con PDFVU aceptable	lla	С	Recomendado
En niños y adultos jóvenes asintomáticos con fisiología univentricular con circulación de Fontan, una RVPi < 3 UW/m² y una GTP < 6 mmHg son hallazgos hemodinámicos adecuados	lla	С	Recomendado
En niños y adultos jóvenes sintomáticos con circulación de Fontan y GTP > 6 mmHg, el inicio de tratamiento vasodilatador pulmonar debe ser considerado para mejorar su capacidad funcional (ARE, IPDE5, iloprost inhalado)	lla	С	Recomendado
La oclusión de defectos pretricuspídeos simples (CIA) y <i>shunt</i> significativo de izquierda a derecha (QP/QS >1,5) usualmente se recomienda realizarla antes de los 5 años de edad	lla	С	Recomendado
Niños con HAP-CC con <i>shunt</i> significativo de izquierda a derecha, congestión pulmonar, pobre ganancia ponderal y SatO2 > 95% deben considerarse operables para cierre del <i>shunt</i> en la infancia. Pueden desarrollar crisis de HP en el perioperatorio	lla	С	Recomendado
En pacientes con síndrome de Eisenmenger puede considerarse oxígeno adicional para reducir sus síntomas luego de minuciosa evaluación si el PO2 es < 60 mmHg	IIb	С	Recomendación débil
La anticoagulación en el síndrome de Eisenmenger puede ser considerada solo en casos de trombosis documentada, embolia y fibrilación atrial cuando el riesgo de trombosis supere al de sangrado	IIb	С	Recomendación débil
En niños y adultos jóvenes con circulación de Fontan y síntomas, independientemente de su hemodinámica (GTP < 6 mmHg), el tratamiento vasodilatador pulmonar puede ser indicado	IIb	С	Recomendación débil
La estrategia de «tratar para cerrar» (cierre parcial o total del defecto) con tratamiento previo con vasodilatadores pulmonares puede considerarse en pacientes seleccionados con RVPi > 6 UW/m^2	IIb	С	Recomendación débil
El cerclaje de la arteria pulmonar puede ser considerado en pacientes seleccionados con HP-CC y <i>shunts</i> amplios postricuspídeos	IIb	С	Recomendación débil
Los defectos cardiovasculares (CIA, CIV y PCA) no deben ser cerrados cuando la RVPi es > 8 UW/m² en niños y $> 4,6$ UW/m² en adultos	IIb	С	Recomendación débil

ARE: antagonista de los receptores de la endotelina; CC: cardiopatía congénita; CIA: comunicación interauricular; CIV: comunicación interventricular; ETT: ecocardiograma transtorácico; GTP: gradiente transpulmonar; HAP: hipertensión arterial pulmonar; HAP-CC: HAP asociada a cardiopatías congénitas; HP: hipertensión pulmonar; IPDE5: inhibidor de la fosfodiesterasa 5; PCA: persistencia del conducto arterioso; PDFVU: presión diastólica final del ventrículo único; QP/QS: flujo pulmonar/flujo sistémico; RVP: resistencia vascular pulmonar; RVPi: RVP indexada.

Tabla 40. Recomendaciones para el manejo de neonatos con hipertensión pulmonar persistente y broncodisplasia pulmonar³

Indicaciones	Clase	Nivel	Tipo de recomendación
El óxido nítrico inhalado está indicado en pacientes con HPPRN en ventilación mecánica si PO2 es < 100 mmHg con FiO2 del 100% o si el índice de oxigenación es > 25 para reducir la posibilidad de requerir ECMO	I	A	Altamente recomendado
Los neonatos pretérmino y a término deben recibir oxígeno, soporte ventilatorio y/o surfactante para alcanzar una SatO2 preductal del 91-95% cuando se sospecha HP	I	В	Altamente recomendado
El sildenafilo intravenoso es efectivo durante el retiro del óxido nítrico inhalado en pacientes con HP, incluidos aquellos con HPPRN	I	С	Altamente recomendado
Los neonatos pretérmino y a término con grave HPPRN deben recibir PGE 1 o 2 para mantener la PCA abierta en presencia de falla del VD en ausencia de <i>shunt</i> postricuspídeo amplio	I	С	Altamente recomendado
En el momento del diagnóstico de BDP debe realizarse un ecocardiograma para evaluar la presencia de HP o <i>shunts</i>	I	С	Altamente recomendado
El surfactante intratraqueal debe ser considerado para los neonatos con HPPRN con difusión pulmonar comprometida (sin hernia diafragmática congénita) para optimizar la oxigenación y la ventilación	IIa	В	Recomendado
El sildenafilo oral es un tratamiento razonable para la HPPRN y la HP en la BDP, especialmente si el óxido nítrico inhalado no está disponible	lla	В	Recomendado
En el neonato con HPPRN o BDP pueden ser beneficiosos prostaciclina intravenosa, prostanoide o iloprost inhalado; el epoprostenol inhalado también puede ser beneficioso	IIa	В	Recomendado
Puede estar indicado extender el soporte en casos graves de HPPRN a ECMO si las otras medidas terapéuticas fallan	lla	В	Recomendado
En niños con grave BDP con o sin HP, el control hídrico es importante y pueden indicarse diuréticos (espironolactona y/o hidroclorotiazida)	lla	В	Recomendado
El sildenafilo en bajas dosis es razonable en niños con HP asociada a BDP, pero faltan estudios prospectivos en esta población	lla	В	Recomendado
El sildenafilo intravenoso puede ser utilizado para el tratamiento de la HP, incluidos los pacientes con HPPRN críticamente enfermos, especialmente aquellos con respuesta no favorable al óxido nítrico inhalado	IIb	В	Recomendación débil
No ha sido bien establecido que el óxido nítrico inhalado en pretérminos < 34 semanas con falla respiratoria reduzca el riesgo de BDP	IIb	С	Recomendación débil
El óxido nítrico inhalado puede ser considerado en pacientes < 34 semanas con falla ventilatoria y confirmación de HP	IIb	С	Recomendación débil
Los ARE pueden ser efectivos en el tratamiento de HPPRN en recién nacidos a término y pretérmino	IIb	С	Recomendación débil
La ECMO puede no estar recomendada en recién nacidos pretémino < 34 semanas o < 2000 g de peso con HP grave	Ш	В	No recomendado

BDP: broncodisplasia pulmonar; ECMO: oxigenación por membrana extracorpórea; HP: hipertensión pulmonar; HPPRN: hipertensión pulmonar persistente del recién nacido; PCA: persistencia del conducto arterioso; PGE: prostaglandina E; SatO2: saturación de oxígeno.

parche fenestrado. Si el paciente tenía de base una RVP indexada > 8 UW/m² debe repetirse el cateterismo cardíaco con tratamiento vasodilatador pulmonar para determinar la operabilidad. Si en el cateterismo control con medicación persiste la RVP indexada elevada y no hay respuesta al TVP, el paciente probablemente ya no sea tributario de intervención (Fig. 12 y Tabla 39). Es importante señalar que la estrategia de «tratar para cerrar» en pacientes con RVP indexada > 6 UW/m² tiene un nivel de recomendación IIb (débil)³.

El TVP en los niños debe ser realizado con óxido nítrico inhalado, 20 a 80 ppm, asociado a oxígeno a altas dosis (FiO2 de 0,8-1,0); con ambos estímulos se logra una mayor respuesta hemodinámica que frente al óxido nítrico solo (IB)³. El uso de calcioantagonistas, epoprostenol o adenosina intravenosa no está indicado en niños para realizar el TVP (III-C). El iloprost inhalado es una alternativa recomendada para realizar el TVP en caso de no disponer de óxido nítrico (IIa-C). Se considerará al paciente con HP-CC respondedor

Tabla 41. Recomendaciones para el manejo de la HP aguda en niños en la unidad de cuidados intensivos³

Indicaciones	Clase	Nivel	Tipo de recomendación
El sildenafilo concomitante debe ser administrado en pacientes con HP para prevenir el efecto rebote al retirar el óxido nítrico inhalado y en pacientes en quienes se requirió reiniciar óxido nítrico inhalado	I	В	Altamente recomendado
Debe administrarse oxígeno suplementario si la SatO2 es < 95% en niños con HP y anatomía cardíaca normal	1	С	Altamente recomendado
Los prostanoides intravenosos deben ser considerados para el tratamiento de niños con HP grave en la UCI	lla	В	Recomendado
El iloprost inhalado puede ser tan efectivo como el óxido nítrico inhalado en niños con HP posoperatoria	IIb	В	Recomendación débil
El óxido nítrico inhalado puede ser considerado para el tratamiento de pacientes con HP posoperatoria en VM para mejorar la oxigenación y reducir el riesgo de crisis de HTP	IIb	В	Recomendación débil
El sildenafilo intravenoso puede ser considerado para el tratamiento de la HP en pacientes críticamente enfermos, especialmente en los que tienen mala respuesta al óxido nítrico inhalado	IIb	С	Recomendación débil
El sildenafilo intravenoso reduce la PAP y disminuye el tiempo de extubación y la estancia en UCI en pacientes en el posoperatorio con HP	IIb	С	Recomendación débil

PAP: presión de la arteria pulmonar; UCI: unidad de cuidados intensivos.

en el TVP si disminuye la RVP indexada a < 6 UW/m² y la relación RVP/RVS disminuye a < 0,3 con gasto cardíaco estable³.

En el algoritmo de la figura 3 no está incluida la HP asociada a enfermedad izquierda (grupo 2), como en la estenosis mitral, las estenosis de venas pulmonares, las estructuras izquierdas pequeñas y las cardiomiopatías³.

Las CC complejas en niños o las asociadas a alteración de la estructura vascular pulmonar, como aquellas con HP segmentaria, fisiología univentricular y síndrome de Cimitarra, requieren un análisis individualizado multidisciplinario en un centro especializado³.

Para los pacientes con HP persistente del recién nacido y aquellos con broncodisplasia pulmonar existen algunas recomendaciones de manejo (Tabla 40)³.

El manejo de los niños con HP en la unidad de cuidados intensivos puede convertirse en un gran desafío. Los niños con HAP idiopática y los niños en el posoperatorio de CC son particularmente de riesgo muy alto en las unidades de cuidados críticos³ (Tabla 41).

PRONÓSTICO

El pronóstico, la calidad de vida y la sobrevida de los niños con HP han mejorado en la última década gracias a los nuevos agentes terapéuticos y las estrategias de tratamiento enérgico, de acuerdo con los datos reportados en el hemisferio norte. Es importante hacer todos los esfuerzos necesarios por detectar esta enfermedad precozmente e iniciar el tratamiento en

etapas tempranas para mejorar su sobrevida. Es fundamental también iniciar el tratamiento con la terapia óptima, de acuerdo con las características clínicas; si el paciente se encuentra en el grupo de alto riesgo, se le debe ofrecer tratamiento combinado de inicio a las dosis apropiadas para mejorar su pronóstico, teniendo en cuenta que un porcentaje importante de los niños inician su tratamiento con terapia subóptima y ello permite la progresión de la enfermedad. La etiología compleja y multifactorial, y la falta de datos en este grupo etario, hacen difícil la selección de terapias que por el momento aún se basan en los resultados clínicos obtenidos en adultos y en la opinión de expertos^{4,5}.

El pronóstico de la HP-CC está determinado principalmente por la complejidad de la cardiopatía subyacente y por la función del VD. Los datos del Registro Español de HAP (REHAP) muestran una supervivencia global del 91%, el 78% y el 67% a 1, 5 y 10 años, respectivamente. Tiene pronóstico más sombrío la HAP posoperatoria con *shunt* ocluido que el síndrome de Eisenmenger y la HAP con defecto pequeño o coincidente^{1,16}. Por ello, es muy importante realizar un análisis exhaustivo del paciente con HP-CC para definir la mejor conducta a seguir, teniendo en cuenta su pronóstico a corto y largo plazo y si es recomendable indicar la oclusión del defecto.

A mediano plazo esperamos que los nuevos medicamentos para el tratamiento de la HAP que se vienen utilizando en adultos con buenos resultados puedan tener estudios más amplios en población pediátrica, sean autorizados en niños y con ello se disponga de mayores opciones terapéuticas para este grupo poblacional. Deben realizarse todos los esfuerzos necesarios para promover el acceso oportuno a los fármacos vasodilatadores pulmonares en nuestro país y así lograr mejorar la sobrevida y el pronóstico de los pacientes pediátricos con HAP.

Bibliografía

- Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J. 2016;37:67-119.
- Reyes Barriga A, Cruzalegui Gómez J. Hipertensión pulmonar en pediatría, enfoque actual (parte I). Rev Cardiol - Cuerpo Méd Inst Nac Cardiovasc INCOR. 2018;4:21-8.
- Hansmann G, Koestenberger M, Alastalo TP, Apitz C, Austin ED, Bonnet D, et al. 2019 updated consensus statement on the diagnosis and treatment of pediatric pulmonary hypertension: The European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network (EPPVDN), endorsed by AEPC, ESPR and ISHLT: J Heart Lung Transplant. 2019;38:879-901.
- S. A. de Cardiología, S. A. de Cardiología, S.A. de Pediatría, S. A. de Reumatología. Guías argentinas de consenso en diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. Rev Argent Cardiol. 2017;85.
- Ivy DD, Abman SH, Barst RJ, Berger RMF, Bonnet D, Fleming TR, et al. Pediatric pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2013;62(25 Suppl D):117-26.
- Berger RM, Beghetti M, Humpl T, Raskob GE, Ivy DD, Jing ZC, et al. Clinical features of paediatric pulmonary hypertension: a registry study. Lancet. 2012;379:537-46.
- van Loon RLE, Roofthooft MTR, Hillege HL, ten Harkel ADJ, van Osch-Gevers M, Delhaas T, et al. Pediatric pulmonary hypertension in the Netherlands. Circulation. 2011;124:1755-64.
- Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. Eur Respir J. 2009;34:888-94.
- Sitbon O, Humbert M, Jaïs X, loos V, Hamid AM, Provencher S, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Circulation. 2005;111:3105-11.
- Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, Sitbon O, Krowka MJ, Olschewski H, et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol. 2004;43(12 Suppl):S40-7.
- Conde RE, Diez M, Dueñas R, Giacomi G, Lema L, Lescano A, et al. Manejo clínico de la hipertensión arterial pulmonar. Relevancia del ventrículo derecho. Med B Aires. 2021:81:624-36.
- Valverde AB, Soares JM, Viana KP, Gomes B, Soares C, Souza R. Pulmonary arterial hypertension in Latin America: epidemiological data from local studies. BMC Pulm Med. 2018;18:106.
- Pariona M, Ojeda WJV, Sarasa PDD. Características clínicas, evolución y tratamiento de hipertensión arterial pulmonar en un hospital peruano de referencia. Horiz Med. 2022;22:12.
- Pumacayo S, Skrabonja A, Quea E. Hipertensión pulmonar en niños. Rev Colomb Cardiol. 2019;26:228-35.
- Padial LR, Subías PE, Salvador ML, Bonet LA, Subirana MT, Cubero JS, et al. Comentarios a la guía ESC/ERS 2015 sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. Rev Esp Cardiol. 2016;69:102-8.
- Centeno NO. Protocolo hipertensión pulmonar 2019. Nuevos retos en hipertensión pulmonar. SEMI. 2019;144.
- Rosenzweig EB, Abman SH, Adatia I, Beghetti M, Bonnet D, Haworth S, et al. Paediatric pulmonary arterial hypertension: updates on definition, classification, diagnostics and management. Eur Respir J. 2019;53:1801916.

- Moledina S, Hislop AA, Foster H, Schulze-Neick I, Haworth SG. Childhood idiopathic pulmonary arterial hypertension: a national cohort study. Heart. 2010:96:1401-6.
- Saji T. Update on pediatric pulmonary arterial hypertension. Circ J. 2013:77:2639-50.
- Kerstjens-Frederikse WS, Bongers EMHF, Roofthooft MTR, Leter EM, Douwes JM, Dijk AV, et al. TBX4 mutations (small patella syndrome) are associated with childhood-onset pulmonary arterial hypertension. J Med Genet. 2013:50:500-6.
- Gabbay E, Yeow W, Playford D. Pulmonary arterial hypertension (PAH) is an uncommon cause of pulmonary hypertension (PH) in an unselected population: the Armadale echocardiography study. Am J Resp Crit Care Med. 2007:175:713-20.
- Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2013;62(25 Suppl):D34-41.
- 23. Allen HD, Driscoll DJ, Shaddy RE, Feltes TF. Pathophysiology of pulmonary hypertension. En: Moss & Adams' Heart disease in infants, children, and adolescents: including the fetus and young adult. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013. Disponible en: https://books.google.com.pe/books?hl=es&lr=&id=rrsCs8ioDYEC&oi=fnd&pg=PR1&d-q=%22pathophysiology+of+pulmonary+hypertension%22+allen+s-haddy&ots=FDYFFNSMEN&sig=IGw-QTQEwfw76xl9ZCK-luUEdMw&re-dir_esc=y#v=onepage&q=%22pathophysiology%20of%20pulmonary%20 hypertension%22%20allen%20shaddy&f=false
- D'Alto M, Mahadevan VS. Pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. Eur Respir Rev. 2012;21:328-37.
- Calderón-Colmenero J, Sandoval Zárate J, Beltrán Gámez M. Hipertensión pulmonar asociada a cardiopatías congénitas y síndrome de Eisenmenger. Arch Cardiol Mex. 2015;85:32-49.
- Gupta V, Tonelli AR, Krasuski RA. Congenital heart disease and pulmonary hypertension. Heart Fail Clin. 2012;8:427-45.
- Kozlik-Feldmann R, Hansmann G, Bonnet D, Schranz D, Apitz C, Michel-Behnke I. Pulmonary hypertension in children with congenital heart disease (PAH-CHD, PPHVD-CHD). Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. Heart. 2016;102(Suppl 2):ii42-8.
- Giannakoulas G, Gatzoulis MA. Pulmonary arterial hypertension in congenital heart disease: current perspectives and future challenges. Hellenic J Cardiol. 2016;57:218-22.
- Barst RJ, McGoon MD, Elliott CG, Foreman AJ, Miller DP, Ivy DD. Survival in childhood pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management. Circulation. 2012;125:113-22.
- Beghetti M, Berger RMF, Schulze-Neick I, Day RW, Pulido T, Feinstein J, et al. Diagnostic evaluation of paediatric pulmonary hypertension in current clinical practice. Eur Respir J. 2013;42:689-700.
- Fijalkowska A, Kurzyna M, Torbicki A, Szewczyk G, Florczyk M, Pruszczyk P, et al. Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. Chest. 2006;129:1313-21.
- Schweintzger S, Koestenberger M, Schlagenhauf A, Grangl G, Burmas A, Kurath-Koller S, et al. Safety and efficacy of the endothelin receptor antagonist macitentan in pediatric pulmonary hypertension. Cardiovasc Diaon Ther. 2020:10:1675-85.
- Reyes Barriga A, Cruzalegui Gómez J. Hipertensión pulmonar en pediatría, enfoque actual (parte II). Rev Cardiol - Cuerpo Méd Inst Nac Cardiovasc INCOR. 2019;5:21-32.
- Ivy D, Bonnet D, Berger RM, Meyer GMB, Baygani S, Li B. Efficacy and safety of tadalafil in a pediatric population with pulmonary arterial hypertension: phase 3 randomized, double-blind placebo-controlled study. Pulm Circ. 2021;11:1-8.
- Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. N Engl J Med. 1992;327:76-81.
- Melnick L, Barst RJ, Rowan CA, Kerstein D, Rosenzweig EB. Effectiveness of transition from intravenous epoprostenol to oral/inhaled targeted pulmonary arterial hypertension therapy in pediatric idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension. Am J Cardiol. 2010;105:1485-9.

Hipertensión pulmonar asociada a la altura

Introducción

Aproximadamente 7,8 millones de peruanos habitan entre los 2500 y los 5000 m de altitud, y alrededor de 4 millones entre los 3500 y los 5000 m¹. En la altura se evidencia un ambiente caracterizado por una mayor radiación ultravioleta, fuertes vientos, temperaturas bajas, descenso de la presión barométrica y disminución de la presión parcial de oxígeno inspirado, lo que produce cambios fisiológicos en el poblador que habita en altitud para lograr una adecuada adaptación^{2–4}. La exposición crónica a la altura ha generado en algunas personas la aparición de HP de altura (HTP) y el mal de montaña crónico⁵. En la clasificación de la OMS, la HTP se encuentra clasificada en el grupo 3.4 como HP asociada a hipoxia sin enfermedad pulmonar⁶.

DEFINICIÓN

Los expertos definen la HP de altura (HPA) considerando unos valores de PAPm > 30 mmHg o PAPs > 50 mmHg en personas que viven a más de 2500 metros de altitud y no presentan eritrocitosis excesiva (hemoglobina \geq 21 g/dl en varones y \geq 19 g/dl en mujeres), además de hipoxemia moderada, hipertrofia ventricular derecha e insuficiencia cardíaca^{7–9}.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia oscila entre el 5% y el 18%, estando la variabilidad atribuida a las regiones y a la carga genética, siendo más alta en los andinos que en los tibetanos y más frecuente en los varones^{3,4,9}. Por encima de los 3000 m de altitud, la presión de la arteria pulmonar se incrementa más en comparación con quienes viven a menor altitud¹⁰. En los tibetanos, los valores de PAPm son normales en reposo, como en los habitantes de la costa, debido a que lograron una adaptación genética a través de numerosas generaciones y como consecuencia de residir por más de 25.000 años en la altitud⁵, mientras que las poblaciones andinas están en proceso de adaptación.

FACTORES RELACIONADOS CON LA HTP

Los factores para la ocurrencia de HAP están relacionados con la adaptación a la hipoxia hipobárica que genera vasoconstricción y posteriormente la presencia de remodelación de la pared vascular en las

arteriolas precapilares y capilares pulmonares^{11,12}. Las alteraciones vasculares comprenden disfunción endotelial, hipertrofia del músculo liso y engrosamiento de la adventicia¹¹. Las evidencias científicas han demostrado que existirían más de 1000 genes relacionados con la adaptación de la población a la altura¹³. En los tibetanos, los polimorfismos genéticos EPAS1 y EGLN1 se correlacionaron con niveles más bajos de HP10. Asimismo, el polimorfismo genético de la óxido nítrico sintetasa estaría asociado a la incidencia de HTP con la variante α1-A680T en GUCY1A3 (quanilato ciclasa) a través del incremento del óxido nítrico celular¹⁴, produciendo vasodilatación, y el polimorfismo del alelo I de la enzima convertidora de la angiotensina, que estaría relacionado con un nivel reducido de la actividad de esta enzima produciendo vasodilatación por disminución de la angiotensina II15. Existen otros factores que pueden afectar la PAP, entre los que se incluyen los trastornos del sueño, la contaminación del aire, el tabaquismo, la deficiencia de hierro y la eritrocitosis con incremento de la viscosidad9. También estos cambios están relacionados con el aumento de la edad, la mutación de los factores genéticos, la programación fetal epigenética de la disfunción vascular, los cambios hormonales, la obesidad y otra comorbilidad^{10,11}. Un mayor índice de masa corporal se ha asociado a menores índices de saturación de oxígeno¹⁶.

FISIOPATOLOGÍA

La exposición a la hipoxia hipobárica induce varios cambios fisiológicos. Una primera respuesta de la circulación pulmonar a la hipoxia alveolar es la vasoconstricción con el propósito de redistribuir el flujo sanguíneo a zonas mejor ventiladas y así conservar el equilibrio entre la ventilación y la perfusión 12,17; asimismo, aumenta la capacidad de difusión. La reducción global de la biodisponibilidad del oxígeno pulmonar induce vasoconstricción y HP17. La exposición crónica a la hipoxia de altura induce remodelación vascular y consecuentemente HP sostenida10-12, sobrecarga de presión del VD e insuficiencia cardíaca¹⁰. La remodelación vascular comprende disfunción endotelial, hipertrofia del músculo liso y engrosamiento de la adventicia11. La producción anormal del músculo liso a partir de los fibroblastos, una disminución de la disponibilidad del óxido nítrico y una predisposición genética están asociadas a la HTP12.

A nivel molecular, la hipoxia crónica causa alteración de los canales iónicos en el transporte de K⁺ y Ca²⁺, incrementado la concentración citosólica de Ca²⁺.

Tabla 42. Indicaciones de pruebas diagnósticas en la hipertensión pulmonar de altura³

Indicacion diagnóstica	Clase	Nivel	Tipo de recomendación	Refs.
Cateterismo cardíaco derecho para medición de la presión arterial media y la resistencia vascular pulmonar	I	Α	Altamente recomendado	9, 18, 19
Ecocardiografía para tamizaje ante la sospecha de HPA	lla	В	Recomendado	9, 18, 19
Ecocardiografía para diagnóstico de HTP	lla	С	Recomendado	10, 13-15
Estudios genéticos relacionados con HTP	lla	В	Recomendado	10, 13-15
Tomografía para evaluación de cámaras cardíacas y arteria pulmonar en sospecha de HTP	lla	В	Recomendado	10, 18, 20
Resonancia magnética para estudio funcional y morfológico de cámaras cardíacas en HTP	lla	В	Recomendado	20
Electrocardiograma para diagnóstico de HTP	IIb	С	Recomendación débil	9, 10, 18
Radiografía de tórax para evaluación de casos con sospecha de HTP	IIb	С	Recomendación débil	9, 10, 18
Test de función pulmonar para descartar enfermedades obstructivas y restrictivas	IIb	С	Recomendación débil	9, 10, 18
Estudios para determinar eritrocitosis excesiva relacionados con HTP	IIb	С	Recomendación débil	9, 10, 18

HPA: hipertensión arterial pulmonar.

Tabla 43. Tratamiento farmacológico de pacientes con hipertensión pulmonar de altura

Fármacos	Dosis	Refs.
Nifedipino	20-30 mg/8 h oral	
Sildenafilo	25-00 mg/8 h oral	
Tadalafilo	10-20 mg/12 h oral	9-11, 28
Bosentán	125 y 250 mg/12 h oral	
Acetazolamida	250 mg/12 h oral	

Estos cambios aumentan la proliferación muscular a partir de los miofibroblastos, reduce la apoptosis del músculo liso y altera la función endotelial y la transcripción genética^{9,11,12}. Los canales iónicos perciben los cambios en la concentración de oxígeno y la manera en que se adaptan a mayores altitudes¹¹. Asimismo, se producen alteraciones en la señalización del factor inducible de hipoxia (FIH), el sensor celular de la hipoxia, que es un dímero conformado por dos subunidades (FIH α y FIH β). En condiciones de normoxia se producen la ubiquitinación y la degradación proteosomal por hidroxilación del FIH1, y en condiciones de hipoxia la enzima propil-4 hidroxilasa inhibe a la hidroxilación del FIHα, generando su estabilización, y así lograr adaptarse al ambiente hipóxico¹⁰. Hay variantes genéticas que codifican la vía de señalización del FIH, siendo que el EPAS1 codifica al FIH2a y el EGNL1 al dominio de la propil-4 hidroxilasa¹⁰.

El mecanismo adaptativo en la altura está relacionado con el incremento de la masa eritrocitaria; sin embargo, en el mal de montaña crónico resulta en una respuesta exagerada⁷. La relación entre la RVP y la viscosidad de la sangre es lineal, mientras que la relación entre el hematocrito y la viscosidad es curvilínea⁷. La población tibetana se ha adaptado mediante mutaciones genéticas, como EPAS-1 y EGLN1, generando una menor producción de eritrocitos^{4,13}; sin embargo, los etíopes no han mostrado ninguna asociación entre los niveles de hemoglobina y estos *loci*, sino con otros genes (THRB, ARNT2, VAV2 y VAV3)¹³, mientras que algunos andinos no logran adaptarse a la altura y presentan eritrocitosis excesiva.

CLÍNICA

La presentación clínica de la HTP al inicio es inespecífica^{9,11} y posteriormente se caracteriza por disnea de esfuerzo, tos, fatiga, dolor torácico, palpitaciones, hemoptisis, alteraciones cognitivas y síncope. Los principales signos son incremento de la intensidad del segundo ruido cardíaco, impulso ventricular derecho prominente, soplo sistólico de insuficiencia tricuspídea, reflujo hepatoyugular, hepatoesplenomegalia, ascitis y edema de miembros inferiores^{9,11,12,18}.

Tabla 44. Tratamiento de la hipertensión pulmonar de altura

Tratamiento	Clase	Nivel	Tipo de recomendación	Refs.
Descenso a menor nivel de altitud	1	А	Altamente recomendado	9-11
Inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (sildenafilo, tadalafilo)	lla	С	Recomendado	9, 11, 23
Bloqueadores de la endotelina (bosentán)	lla	С	Recomendado	9, 11, 24
Bloqueadores de los canales del calcio (nifedipino)	lla	С	Recomendado	9, 11, 22
Inhibidores de la cinasa RhoA/Rho (fasudilo, atorvastatina)	lib	С	Recomendación débil	9, 26, 27
Inhibidores de la anhidrasa carbónica (acetazolamida)	IIb	С	Recomendación débil	9, 11, 25
Hemodilución isovolémica o sangrías	IIb	С	Recomendación débil	10, 27
Práctica de ejercicio físico	III	С	No recomendado	10, 12

EXÁMENES AUXILIARES

El electrocardiograma muestra sobrecarga de presión en precordiales derechas, hallazgos de hipertrofia de VD, crecimiento de AD y bloqueo de rama derecha¹². La radiografía de tórax, en fases iniciales de HPA, muestra una silueta cardíaca normal, y posteriormente cardiomegalia y congestión pulmonar. El test de función pulmonar es útil para descartar enfermedades pulmonares restrictivas u obstructivas¹². La ecocardiografía permite realizar el tamizaje en las personas con alta sospecha de HTP11; determina la PAPs midiendo la velocidad pico de regurgitación tricuspídea y la PAD. evalúa el tamaño de la AD y del VD, y la función del VD, y permite descartar patología cardíaca izquierda. Según Peñaloza¹⁹, en condiciones de reposo, los valores obtenidos por ecocardiografía Doppler en nativos normales son inferiores a los detectados por cateterismo y no denotan HP porque en un porcentaje importante de los casos no se logra obtener una señal Doppler óptima de regurgitación tricuspídea para realizar una adecuada medición. El CCD es el método de referencia para hacer el diagnóstico, y permite medir la PAPm y la RVP¹¹. En casos de sospecha de trombosis pulmonar es posible realizar una angiografía pulmonar o una angio-TC pulmonar¹⁸.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de certeza se realiza con cateterismo cardíaco; sin embargo, con los puntos de corte establecidos hasta ahora (PAPm 30 mmHg o PAPs 50 mmHg) quizás la prevalencia de HTP sería muy baja^{7,8,10,11}, por lo que es necesario redefinir los valores para la HTP en nuevos consensos (Tabla 42).

Tratamiento (tablas 43 y 44)

El tratamiento óptimo es el descenso a menor altitud. con disminución de la PAP a partir del segundo día de haber descendido y hasta los 2 años^{9,11,21}. Se han realizado varios ensayos clínicos con fármacos para la HPA; el empleo de nifedipino redujo la PAP independientemente del nivel de eritrocitosis 11,22, y con sildenafilo se encontró una mejora de la PAPm, la RVP, el IC y la tolerancia al ejercicio en pacientes con HP11,23. Los bloqueadores de los receptores de la endotelina, como el bosentán, previenen el aumento de la PAPs y la RVP, y mejoran la saturación arterial de oxígeno en sujetos sanos expuestos a la altura^{10,24}. La acetazolamida se utiliza con relativa frecuencia con la finalidad de incrementar la saturación de oxígeno nocturna, disminuyendo la hipoventilación y consecuentemente la policitemia secundaria y la disminución de la RVP10,11,25. El fasudilo disminuye la PAP en habitantes de grandes alturas²⁶. La administración de atorvastatina en pacientes con eritrocitosis previene la activación del RhoA, previniendo la vasoconstricción sostenida, la inflamación y la remodelación²⁷.

Xu et al.²⁹, en un estudio realizado en ratas, observaron que el selexipag, el macitentán y la reoxigenación disminuyeron significativamente la presión arterial media, mientras que el riociguat la disminuyó muy débilmente. También en algunas situaciones especiales puede ser beneficioso el empleo de oxigenación por membrana extracorpórea venovenosa y por último el trasplante pulmonar cuando se presenta HP irreversible³⁰.

PRONÓSTICO

Generalmente es bueno; después de haber descendido a nivel del mar, la PAPm puede normalizarse

en la mayoría de las personas dentro de los 2 años siguientes¹²; sin embargo, en algunas ocasiones puede complicarse con intolerancia al ejercicio, insuficiencia cardíaca derecha y muerte¹².

Bibliografía

- Tremblay JC, Ainslie PN. Global and country-level estimates of human population at high altitude. PNAS. 2021;118:e2102463118.
- Lang M, Bilo G, Caravita S, Parati G. Presión arterial y altitud: respuestas fisiológicas y manejo clínico. Medwave. 2021;21:e8194.
- Robinson JC, Abbott C, Meadows CA, Roach RC, Honigman B, Bull TM. Long-term health outcomes in high-altitude pulmonary hypertension. High Alt Med Biol. 2017;18:61-6.
- Li C, Li X, Xiao J, Liu J, Fan X, Fan F, et al. Genetics changes in EPAS1 gene between Tibetana n Han ethnic groups and adaptation to the plateau hypoxic environment. Peer J. 2019;7:e7943.
- Peñaloza D. Hipertensión pulmonar en grandes alturas. Conceptos emergentes. Rev Per Cardiol. 2011;37:67-76.
- Śimonneau G, Monatni L, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and up dated clinical classification of pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2019;53:1801913.
- Naeije R. Pulmonary hypertension at high altitude. Eur Respir J. 2019;53:1900985.
- Leon-Velarde F, Maggiorini M, Reeves JT, Aldashev A, Asmus I, Bernardi L, et al. Consensus statement on chronic and subacute high altitude diseases. High Alt Med Biol. 2005;6:147-57.
- Mirrakhimov AE, Strohl KP. High altitude pulmonary hypertension: an update in disease pathogenesis and management. Open Card Vasc Med J. 2016;10:19-27.
- Sydykov A, Mamazhakypov A, Maripov A, Kosanovic D, Weissmann N, Ghofrani HA, et al. Pulmonary hypertension in acute and chronic high altitude maladaptation disorders. Int J Environ Res Public Health. 2021;18:1692.
- Xu XQ, Jing ZC. High-altitude pulmonary hypertension. Eur Respir Rev. 2009;18:13-7.
- Ulloa NA, Cook NJ. Altitude induced pulmonary hypertension. En: Stat Pearls. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2022.
- Azad P, Stobdan T, Zhou D, Hartley I, Akbari A, Bafna V, et al. High-altitude adaptation in humans: from genomics to integrative physiology. J Mol Med (Berl). 2017;95:1269-82.
- Wilkins MR, Aldashev AA, Wharton J, Rhodes CJ, Vandrovcova J, Kasperaviciute D, et al. 1-A680T variant in GUCY1A3 as a candidate conferring protection from pulmonary hypertension among Kyrgyz highlanders. Circ Cardiovasc Genet. 2014;7:920-9.

Hipertensión arterial pulmonar asociada a enfermedad tromboembólica crónica

Definición y epidemiología

La HPTEC se define en función de una serie de criterios clínicos, hemodinámicos y hallazgos de técnicas de imagen^{1–4}:

- Hipertensión pulmonar precapilar (PAPm ≥ 25 mmHg, Pcp ≤ 15 mmHg) evaluada mediante CCD.
- Material trombótico organizado que ocluye las arterias pulmonares elásticas, hasta el nivel de las ramas subsegmentarias.
- Al menos un defecto segmentario de perfusión pulmonar confirmado por técnicas de imagen (gammagrafía, angio-TC o angiografía pulmonar).
- Un grado de afección variable de las arterias pulmonares de pequeño calibre.
- Un período previo de al menos 3 meses de tratamiento anticoagulante correcto.

- Aldashev AA, Sarybaev AS, Sydykov AS, Kalmyrzaev BB, Kim EV, Mamanova LB, et al. Characterization of high-altitude pulmonary hypertension in the Kyrgyz: association with angiotensin-converting enzyme genotype. Am J Respir Crit Care Med. 2002;166:1396-402.
- Hancco I, Choquehuanca S, Salcedo E, Foroca S, Tejada J, Pérez A, et al. Eritrocitosis excesiva y mal de montaña crónico en mujeres residentes a extrema altura (La Rinconada, 5200 msnm, Perú). J Health Med Sci. 2020;6:107-12.
- Brito J, Siques P, Pena E. long-term chronic intermittent hypoxia: a particular form of chronic high-altitude pulmonary hypertension. Pulm Circ. 2020;10(1 Suppl):5-12.
- Santos-Martínez LE, Gómez-Tejada RA, Murillo-Jauregui CX, Hoyos-Paldines RA, Poyares-Jardim CV, Orozco-Levi M. Exposición crónica a la altura. Arch Cardiol Mex. 2021;91:500-7.
- Peñaloza D. Hipertensión pulmonar en grandes alturas: evaluación invasiva y no invasiva de la presión arterial pulmonar. Rev Act Andina. 2011;11:18-31.
- Sharma M, Burns HT, Yap K, Prior DL. The role of imaging in pulmonary hypertension. Cardiovasc Diagn Ther. 2021;11:859-80.
- Fried R, Reid LM. Early recovery from hypoxic pulmonary hypertension: a structural and functional study. J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol. 1984;57:1247-53.
- Antezana AM, Antezana G, Aparicio O, Noriega I, Velarde FL, Richalet JP. Pulmonary hypertension in high altitude chronic-hypoxia: response to nifedipine. Eur Respir J. 1998;12:1181-5.
- Barnett CF, Machado RF. Sildenafil in the treatment of pulmonary hypertension. Vasc Health Risk Manag. 2006;2:411-22.
- Kojonazarov B, Isakova J, Imanov B, Sovkhozova N, Sooronbaev T, Ishizaki T, et al. Bosentan reduces pulmonary artery pressure in high altitude residents. Hihf Alt Med Biol. 2012;13:217-23.
- Richalet JP, Rivera M, Bouchet P, Chirinos E, Onnen I, Petitjean O, et al. Acetazolamide: a treatment for chronic mountain sickness. Am J Respir Crit Care Med. 2005;172:1427-33.
- Kojonazarov B, Myrzaakhmatova A, Sporonbaev T, Ishizaki T, Aldashev A. Effects of fasudil in patients with high-altitude pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2012;39:496-8.
- Amaru R, Vera O, Loza F, Paton D, Carrasco M, Quispe T. Hipertensión arterial pulmonar en pacientes con eritrocitosis patológica. Rev Med La Paz. 2019;25:27-35.
- Grimminger J, Richter M, Tello K, Sommer N, Gall H, Ghofrani HA. Thin air resulting in high pressure: mountain sickness and hypoxia-induced pulmonary hypertension. Can Respir J. 2017;2017:8381653.
- Xu X, Li H, Wei Q, Li X, Shen Y, Guo G, et al. Novel targets in a high-altitude pulmonary hypertension rat model based on RNA-seq and proteomics. Front Med. 2021;8:742436.
- Taimeh Z. Assesment and treatment of the failing right heart considerations for transplantation referral. J Thorac Dis. 2019;(Supl 14):S1817-20.

En el 6.º Simposio Mundial de Hipertensión Pulmonar, celebrado en Niza en 2018, se estableció un cambio en el criterio hemodinámico que define la HP precapilar como una PAPm > 20 mmHg, una RVP > 3 UW y una Pcp ≤ 15 mmHg⁶.

Sobre la incidencia de la HPTEC, en los registros internacionales se indica que oscila entre el 0,1% y el 9,1% anualmente, en los pacientes que sufren una TEP aguda. En un metaanálisis reciente se sugiere una incidencia del 0,56% si se incluyen todos los pacientes con TEP sintomática, del 3,22% si solo se incluyen aquellos con 6 meses desde la TEP, y del 2,79% si solo se consideran los supervivientes sin comorbilidad mayor⁵. Entre los factores predictivos para HPTEC están la recurrencia de la TEP aguda, la falta de causa conocida de esta, la persistencia de síntomas más allá de 2 semanas del episodio agudo, la ausencia de tratamiento trombolítico y la disfunción del VD o la presencia de HP en el momento de la TEP aguda⁵.

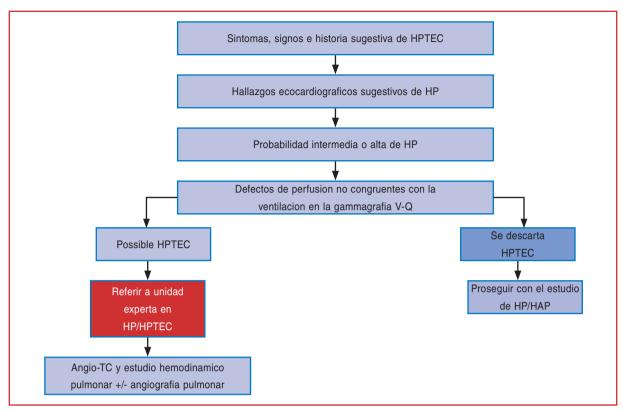


Figura 13. Algoritmo diagnóstico de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC). HAP: hipertensión arterial pulmonar; HP: hipertensión pulmonar; TC: tomografía computarizada; V/Q: ventilación/perfusión.

Diagnóstico

La poca especificidad de la clínica, asociada a la ausencia o la presentación leve de la sintomatología en fases iniciales de la enfermedad y el hecho de que la TEP aguda pueda pasar desapercibida en un número considerable de pacientes, hacen que el diagnóstico de la HPTEC requiera un elevado índice de sospecha¹.

El diagnóstico de la HPTEC se resume en tres aspectos fundamentales: la constatación de la existencia de HP por ecocardiografía, la demostración de lesiones arteriales pulmonares obstructivas mediante técnicas de imagen y la confirmación diagnóstica y la valoración hemodinámica mediante CCD⁷.

En la guía ESC/ERS de diagnóstico y tratamiento de la HP de 2015 se sugiere un algoritmo para el diagnóstico de HPTEC¹ (Fig. 13). La evaluación que inicialmente plantea la probabilidad de HP es la ETT. La prueba radiográfica recomendada para la HPTEC sigue siendo la gammagrafía de ventilación-perfusión (V/Q)¹, la cual tiene una sensibilidad del 95% en comparación con el 51% de la angio-TC de tórax⁸. En la gammagrafía V/Q se observan los defectos de perfusión no congruentes con la ventilación,

definiéndose que una exploración normal de V/Q excluye la HPTEC. Por otro lado, la angio-TC es una prueba mucho más accesible en muchas instituciones, y es una mejor herramienta para la TEP aguda, puesto que permite mostrar trombos organizados, obstrucciones completas de las arterias pulmonares, membranas y bandas, y además identificar trastornos de la perfusión evidentes en el patrón en mosaico del parénguima pulmonar, diferenciando zonas de perfusión más oscuras donde la perfusión está relativamente disminuida. El paso siguiente es realizar un CCD para confirmar la HP y definir la gravedad de la HPTEC. El CCD, incluso en pacientes con HP grave, es un procedimiento muy seguro si se realiza en centros experimentados, que es adonde deben ser derivados los pacientes para continuar su abordaje diagnóstico^{1,9}.

El método de referencia para el diagnóstico de HPTEC es la angiografía pulmonar, que muestra una mejor imagen de los cambios vasculares y orienta a las áreas de la enfermedad en el momento de la cirugía. Los cambios característicos incluyen «defectos de bolsa», membranas o bandas de arterias pulmonares, dilatación posestenótica, irregularidades de la íntima,

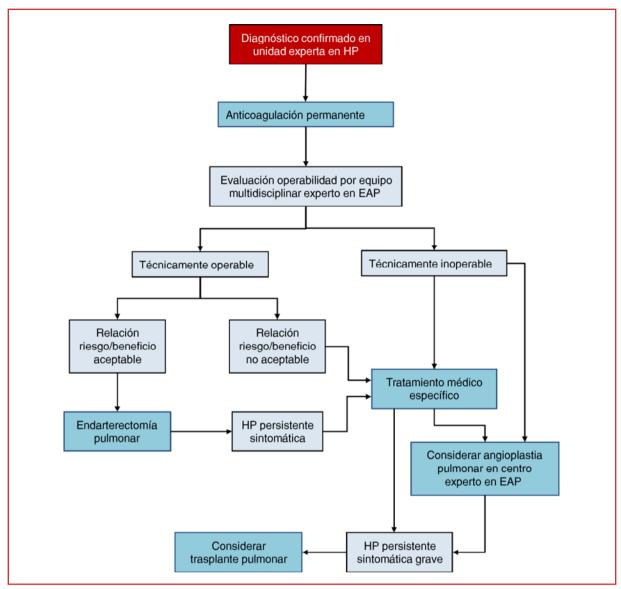


Figura 14. Algoritmo de tratamiento para la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica¹. HP: hipertensión pulmonar.

estrechamiento abrupto de las arterias pulmonares principales y oclusión vascular completa de los vasos lobares o segmentarios principales¹.

Tratamiento

La terapia de la HPTEC se sustenta sobre tres pilares: tratamiento quirúrgico, tratamiento farmacológico y técnicas intervencionistas. Así se muestra en la figura 2, según lo indicado en la guía vigente de hipertensión pulmonar de la ESC de 2015¹.

Todos los pacientes recibirán anticoagulación de por vida¹, siendo la warfarina el fármaco más utilizado, manteniendo un INR de 2-3. Como parte del

tratamiento médico óptimo para la HPTEC, además de los anticoagulantes, están indicados los diuréticos y el oxígeno en los casos de insuficiencia cardíaca o hipoxemia¹.

El implante sistemático de un filtro en la vena cava es controvertido y no está justificado con la evidencia disponible. No hay datos prospectivos para confirmar los beneficios de su uso en la HPTEC^{1,10}.

Una vez que se ha establecido el diagnóstico provisional de HPTEC, el paciente debe ser encaminado a un centro de experiencia en endarterectomía pulmonar.

En la figura 14 se resumen las recomendaciones para el tratamiento de la HPTEC sugerido por la guía de hipertensión pulmonar de la ESC de 2015.

Tabla 45. Abordaje terapéutico de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

Indicaciones	Clase	Nivel	Tipo de recomendación
Anticoagulación de por vida	1	С	Altamente recomendado
Evaluación de operabilidad y decisiones respecto a otros tratamientos por un equipo multidisciplinario	I	С	Altamente recomendado
Se recomienda endarterectomía bajo hipotermia profunda y paro cardíaco	1	С	Altamente recomendado
Riociguat en HPTEC sintomática persistente/recurrente después de EA, o diagnosticada como inoperable por un equipo con al menos un cirujano con experiencia en endarterectomía	1	В	Altamente recomendado
Sobrevivientes de EP con disnea durante el ejercicio, considerar HPTEC	lla	С	Recomendado
Considerar terapias específicas para HAP (fuera de indicación) sintomática diagnosticada como inoperable por un equipo con al menos un cirujano con experiencia en endarterectomía	IIb	В	Recomendación débil
Considerar dilatación de la arteria pulmonar con balón en HPTEC técnicamente inoperable o con cociente riesgo/ beneficio desfavorable para endarterectomía	IIb	С	Recomendación débil
No se recomienda el cribaje de HPTEC en sobrevivientes asintomáticos de EP	Ш	С	No recomendado

HAP: hipertensión arterial pulmonar; HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.

Tratamiento quirúrgico

La endarterectomía pulmonar es el tratamiento de elección para los pacientes con HPTEC que tengan un compromiso quirúrgicamente accesible: trombos organizados en arterias pulmonares principales, lobares y segmentarias. La mayoría de los pacientes experimentan una mejoría inmediata de los síntomas, normalización hemodinámica y mejoría en pruebas funcionales como el TD6M^{11,12}.

Todos los pacientes con HPTEC deben ser evaluados para endarterectomía pulmonar, y la inoperabilidad debe ser determinada solo después de una evaluación metódica en un centro experimentado¹.

Tratamiento intervencionista

La angioplastia pulmonar con balón es una estrategia emergente para tratar la HPTEC segmentaria y subsegmentaria, en la que el objetivo principal es reabrir los vasos ocluidos por membranas y bandas tromboembólicas durante la angiografía¹².

La angioplastia pulmonar con balón puede ofrecer varias ventajas en el tratamiento de la HPTEC inoperable, pero dentro de sus limitaciones están la necesidad de múltiples procedimientos, la administración significativa de contraste intravenoso, la ausencia de resultados a más largo plazo y cuestiones sobre la selección óptima del paciente. Por ello, en la actualidad no se recomienda la angioplastia pulmonar con balón como un tratamiento establecido para la HPTEC, aunque se realiza en algunos grandes centros especializados en pacientes meticulosamente seleccionados^{1,13}.

Tratamiento médico no quirúrgico

La terapia médica específica no sustituye a la endarterectomía pulmonar, pero cumple un papel importante debido a que en la HPTEC la enfermedad de los pequeños vasos ha justificado el uso de la terapia médica orientada a la HAP.

De los ensayos clínicos aleatorizados realizados con fármacos para el tratamiento específico de la HPTEC^{14–17}, el estudio CHEST-1¹⁷, que evaluó el uso de riociguat (un inhibidor de la guanilato ciclasa soluble) como tratamiento de la HPTEC residual posendarterectomía pulmonar, mostró una evidente mejoría hemodinámica y fue el primero en comprobar un aumento en la capacidad de ejercicio por el TD6M. Así, el riociguat fue el primer fármaco aprobado para el tratamiento de la HPTEC en los EE.UU. y en Europa, tal como figura en la guía ESC/ERS de 2015¹ (Tabla 1).

Trasplante pulmonar

El trasplante pulmonar bilateral o el trasplante de corazón y pulmón para pacientes con HPTEC es una intervención inusual y se requiere evidencia para diferentes resultados de trasplante en la HPTEC en comparación con los de la HP. El trasplante pulmonar podría beneficiar a pacientes jóvenes que no son candidatos para otros tratamientos^{1,4}.

De manera resumida, en la tabla 45 se consignan las indicaciones de las distintas alternativas de tratamiento para la HPTEC¹.

Bibliografía

- Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J. 2016;37:67-119.
- Simonneau G, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2019;53:1801913.
- Escribano-Subias P, et al. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. REHAP investigators. Eur Respir J. 2012;40:596.
- Lang I, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a distinct disease entity. Eur Respir Rev. 2015;24:246-52.
- Ende-Verhaar YM, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature. Eur Respir J. 2017;49:1601792.
- Kim NH, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2019;53:1801915.
- Santos Luna F. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. Protocolos. Nuevos retos en hipertensión pulmonar. Sociedad Española de Medicina Interna; 2019.
- 8. Tunariu N, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive tan multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary

- disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. J Nuclear Med. 2007;48:680-4.
- Skoro-Sajer N, et al. Surgical specimens, haemodynamics and long-term outcomes after pulmonary endarterectomy. Thorax. 2014;69: 116-22.
- Robbins IM, et al. Update on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Trends Cardiovasc Med. 2017;27:29-37.
- Pepke-Zaba J, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. Circulation. 2011;124:1973-81.
- Mizoguchi H, et al. Refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Circ Cardiovasc Interv. 2012;5:748-55.
- Kim NH, et al. Future directions in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Disease at a crossroads? Ann Am Thorac Soc. 2016;13(Suppl 3):S255-8.
- Olschewski H, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. N Engl J Med. 2002;347:322-9.
- Suntharalingam J, et al. Long-term use of sildenafil in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Chest. 2008;134:229-36.
- Jais X, et al. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFIT (Bosentan Effects in iNopErable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. J Am Coll Cardiol. 2008;52:2127-34.
- Ghofrani HA, et al. CHEST 1. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. N Engl J Med. 2013;369:319-29.

Programas de rehabilitación cardiovascular como complemento de la terapia farmacológica

La HAP es una enfermedad debilitante crónica y progresiva, cuya sobrevida estimada es escasa aún, a pesar de la evolución del tratamiento farmacológico; según los registros europeos y americanos, no supera el 65% a los 5 años¹.

Diversos estudios han demostrado que los programas de rehabilitación cardiovascular son beneficiosos en numerosas patologías cardiorrespiratorias crónicas. Ofrecen una intervención multidisciplinaria que incluye entrenamiento físico y apoyo psicológico². Además, favorecen intervenciones terapéuticas de primera línea y apoyo en cambios de comportamiento en el estilo de vida.

Actualmente se ha revertido el paradigma de que los pacientes con HAP deben abstenerse de actividades que requieran esfuerzo físico debido a su deterioro de la salud y se considera el ejercicio físico como parte de la estrategia de tratamiento. La guía ESC/ERS de 2015³ recomienda que los pacientes realicen ejercicio en programas supervisados, debiendo encontrarse clínicamente estables y con un tratamiento farmacológico óptimo. Esto se basó en un ensayo controlado aleatorizado que demostró una mejora en el ejercicio, la capacidad funcional y la calidad de vida en pacientes con HP que participaron en un programa de entrenamiento en comparación con un grupo de control no entrenado⁵. Debido a las alteraciones vasculares pulmonares, en las primeras etapas los pacientes

comúnmente reportan disnea como síntoma principal⁶; cuando la remodelación vascular está más avanzada y la PAP aumenta, se desarrollan síntomas más prominentes inducidos por el ejercicio, por la incapacidad del VD para perfundir los pulmones y adaptar el suministro de oxígeno sistémico a la demanda de oxígeno de los tejidos periféricos⁸, como mareos, dolor torácico, fatiga por esfuerzo, presíncope o síncope, alteración de la capacidad física por disfunción del músculo esquelético y signos clínicos de insuficiencia cardíaca derecha. Todo ello interfiere mucho en sus actividades de la vida diaria, afectando su calidad de vida y generando depresión y ansiedad⁹.

Los estudios sugieren que el entrenamiento físico produce beneficios importantes, con mejoría en TD6M o en el pico del consumo de oxígeno (VO2)^{12,13}, aunque los mecanismos fisiopatológicos exactos por los cuales el ejercicio produce efectos beneficiosos aún no se conocen por completo¹⁴ (Fig. 15).

Los pacientes con HAP, además de la alteración de la función vascular pulmonar, muestran un aumento de la disfunción endotelial sistémica, junto con una variedad de anomalías del músculo esquelético (mayor degradación de proteínas, disminución en la proporción de fibras tipo l/tipo II, reducción de la capilarización, disminución de la actividad enzimática oxidativa, alteración de la función mitocondrial, deterioro del acoplamiento excitación-contracción, etc.)¹⁵. Por ello, los programas deben de incluir ejercicio físico aeróbico, entrenamiento de las cualidades físicas no aeróbicas (fuerza, equilibrio, coordinación, elasticidad) y entrenamiento de los músculos inspiratorios.

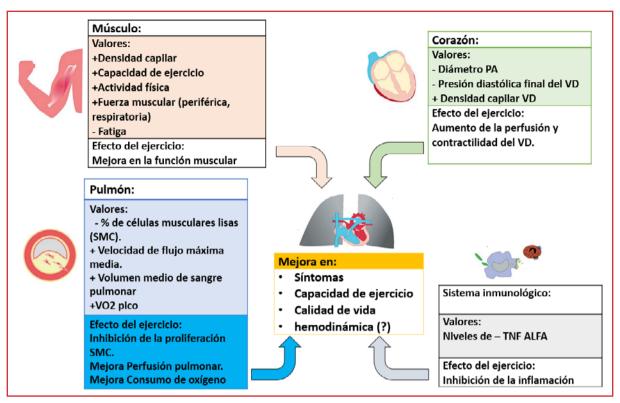


Figura 15. Efecto del ejercicio en la hipertensión arterial pulmonar. PA: arteria pulmonar; TNF: factor de necrosis tumoral; VD: ventrículo derecho; VO²: consumo de oxígeno.

Elaboración del programa de entrenamiento

La prescripción del ejercicio debe ser individualizada y basada en el acrónimo FITT-VP: Frecuencia (número de sesiones por semana), Intensidad (porcentaje de frecuencia cardíaca de reserva y consumo máximo de oxígeno), Tiempo (duración de la sesión de ejercicio), Tipo (modalidad de ejercicio), Volumen (dosis total de ejercicio) y Progresión (incremento en la dosis de ejercicio)¹⁶ (Tabla 46).

Es recomendable valorar la capacidad aeróbica del paciente, medida por una prueba de esfuerzo. Los programas que no tienen esta capacidad deben utilizar protocolos submáximos (TD6M). Aunque la prueba de ejercicio cardiopulmonar es considerada el método de referencia para medir la capacidad aeróbica en pacientes con HP, también proporciona información sobre la capacidad de ejercicio, el intercambio de gases, la eficacia de la ventilación y la función cardíaca durante el ejercicio (parámetros ventilatorios como el VO2 pico, la relación entre la VE, el umbral anaeróbico y el VE/VCO²)¹⁷.

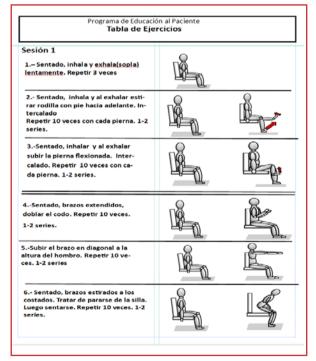


Figura 16.

Tabla 46. Prescripción de entrenamiento físico

	Ejercicio aeróbico	Ejercicio de resistencia
Frecuencia	3-5 días/sem	2-3 días/sem no consecutivos
Intensidad	40-80% FCR, VO2max, FC máxima alcanzada en la PECP o prueba de esfuerzo (FCE); Borg 12-14 (escala de 6-20)	10-15 repeticiones, Borg de 11-13 o 40-60% RM
Duración	10-60 min/sesión	1-3 series, 8-10 ejercicios (para grupos musculares mayores), 30 min
Equipo	Banda, cicloergómetro, ergometro de brazos Caminar	Utilizar equipo seguro y cómodo (pesas, ligas)

FC: frecuencia cardíaca; FCE: frecuencia cardíaca de entrenamiento (FCE = [FC máxima – FC de reposo] × 0,70% + FC de reposo); FCR: frecuencia cardíaca de reserva; PECP: prueba de ejercicio cardiopulmonar; RM: repetición máxima; V02max: consumo de oxígeno máximo.

Plan de Caminatas Recomendaciones: Cumplir las siguientes Reglas de Seguridad: Iniciar su caminata a su ritmo. 10 min. 2 veces al día. 1.- Sentirse bien Incrementar 5 min, cada semana. 12.- Tomar los medicamentos. Hasta llegar 30min, luego 1 vez al día. 3.- No tener enfermedades agudas (Gripe, tos, fiebre, Suspenda la caminata si presenta : Mareos, dolor de pediarrea, heridas abiertas, lesiones en los pies) cho, nauseas, palpitaciones, falta de aire, fátiga. De lo posible ir acompañado. No es recomendable ir solo. 14.- No tener molestias Cardiovasculares Evite esforzarse demasiado o por encima de los propios (Dolor de Pecho, falta de aire, palpitaciones, mareos) limites. **FECHA** MINU-Frecuencia Saturación Frecuencia Saturación de N pasos ANOTE SI PRESENTO ALGUNA TOS Cardiaca de Oxigeno. Cardiaca. Oxigeno. MOLESTIA Inicio. Inicio. Final. Final. (opcional) (Opcional) (opcional) (Opcional)

Figura 17.

La modalidad del entrenamiento aeróbico continuo de moderada intensidad y el entrenamiento por intervalos de alta intensidad, aunque existe debate sobre cuál es la modalidad de entrenamiento con mayores beneficios debido a que los resultados en cuanto a superioridad son heterogéneos, se realiza en trotadora, cicloergómetro o ambos.

Es necesario desarrollar cualidades físicas no aeróbicas para mejorar la funcionalidad, facilitar la hipertrofia e incrementar las capacidades motoras, lo que lleva al paciente a realizar sus actividades de la vida diaria con un menor costo de energía.

Las rutinas de entrenamiento deben contar con tres fases: calentamiento, fase principal y vuelta a la calma (o enfriamiento). Durante las sesiones se deben monitorizar estrictamente la frecuencia cardíaca, la presión arterial y la saturación de oxígeno (esta debe mantenerse > 85%). En caso de presentar de forma basal saturaciones de oxígeno alteradas secundarias a *shunts* cardíacos, se controlará la saturación de oxígeno para que esta no disminuya más del 10% del basal¹⁸. Además, en caso de presentar síntomas, el paciente debe suspender el ejercicio.

Se debe incluir la parte educativa para promover el conocimiento y la confianza con el fin de optimizar la atención del paciente y el soporte psicológico.

En las figuras 16 y 17 se muestra el material para los pacientes.

Financiamiento

El presente consenso no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores público, comercial o con ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

- Von Oetinger A, Trujillo LM. Hipertensión arterial pulmonar: el entrenamiento físico como complemento de la terapia farmacológica. Rev Med Chile. 2018:146:627-35.
- Grünig E, Ehlken N, Ghofrani A. Effect of exercise and respiratory training on clinical progression and survival in patients with severe chronic pulmonary hypertension. Respiration. 2011;81:394-401.
- Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2015;46:903-75.
- Mereles D, Ehlken N, Kreuscher S, et al. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. Circulation. 2006;114:1482-9.
- Ehlken N, Kreuscher S, et al. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. Circulation. 2006;114:1482-9.
- Thenappan T, Ormiston ML, Ryan JJ, Archer SL. Pulmonary arterial hypertension: pathogenesis and clinical management. BMJ. 2018;360:5492.
- Deboeck G, Niset G, Lamotte M, Vachiéry JL, Naeije R. Exercise testing in pulmonary arterial hypertension and in chronic heart failure. Eur Respir J. 2004:23:747-51.
- Vonk-Noordegraaf A, Haddad F, Chin KM, Forfia PR, Kawut SM, Lumens J, et al. Right heart adaptation to pulmonary arterial hypertension: physiology and pathobiology. J Am Coll Cardiol. 2013;62:22-33.
- Ozemek C, Berry MJ, Arena R. A review of exercise interventions in pulmonary arterial hypertension and recommendations for rehabilitation programing. J Cardiopulm Rehabil Prev. 2019;39:138-45.
- Arem H, Moore SC, Patel A, Hartge P, Berrington de Gonzalez A, Vis vanathan K, et al. Leisure time physical activity and mortality: a detailed pooled analysis of the dose-response relationship. JAMA Intern Med. 2015;6:959-67.
- Keusch S, Turk A, Saxer S, Ehlken N, Grunig E, Ulrich S, et al. Rehabilitation in patients with pulmonary arterial hypertension. Swiss Med Wkly. 2017;147:w14462.
- Buys R, Avila A, Cornelissen VA. Exercise training improves physical fitness in patients with pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta analysis of controlled trails. BMC Pulm Med. 2015;15:40.
- Pandey A, Garg S, Khunger M. Efficacy and safety of exercise training in chronic pulmonary hypertension: systematic review and meta-analysis. Circ Heart Fail. 2015;8:1032-43.
- Marra AM, Egenlauf B. Principles of rehabilitation and reactivation: pulmonary hypertension. Respiration. 2015;4:265-73.
- Gabrielli LA, Castro PF, Godoy I. Systemic oxidative stress and endothelial dysfunction is associated with an attenuated acute vascular response to inhaled prostanoid in pulmonary artery hypertension patients. J Card Fail. 2011;17:1012-7.
- García Saldivia M, Rius Suárez MD. Clínicas mexicanas de cardiología. Rehabilitación cardiovascular, prevención y deporte. PyDESA; 2020. p. 69.
- Wensel R, Francis DP, Meyer FJ. Incremental prognostic value of cardiopulmonary exercise testing and resting haemodynamics in pulmonary arterial hypertension. Int J Cardiol. 2013;167:1193-8.
- Doval H, Borraci R.Consenso argentino de rehabilitación cardiovascular. Rev Arg Cardiol. 2019;87(Supl 3):28.





IN MEMORIAM

Semblanza del Dr. Rodolfo Rojas Canamero Semblance of Dr. Rodolfo Rojas Canamero

Ricardo Coloma-Araniya

Servicio de Cardiología, Unidad de Hemodinámica, Hospital Fuerza Aérea del Perú, Lima, Perú

Rodolfo nació el 22 de enero del año 1954. Fue el cuarto luego de tres hermanas y, como se imaginarán, el engreído de mamá. Miembro de una familia muy unida, pasó sus primeros años en Santa Beatriz y a los 12 años de edad se mudó a San Miguel, a un barrio tranquilo donde creció, tuvo amigos y vivió hasta sus últimos días.

Fue un niño apacible, tímido, cariñoso y estudioso (Fig. 1). Sus hermanas lo recuerdan persiguiéndolo con las «tablas de multiplicar» y él escapando a toda velocidad para evitar un coscorrón por alguna respuesta errada.

Amante de las letras, el arte y el ajedrez, en el que vencía con mucha facilidad a todos los miembros de su casa. Era muy aficionado a la lectura y su mayor felicidad fue cuando le compraron la Colección de Novelas de Emilio Salgari.

Cursó sus años escolares en la Gran Unidad Escolar Bartolomé Herrera, donde se destacó entre sus compañeros por su sapiencia y humildad. Siempre pensó ser médico, por su gran carácter altruista y benevolente.

Ingresó a la Universidad Peruana Cayetano Heredia, donde realizó sus estudios de pregrado; al graduarse, escogió la especialidad de Cardiología por la admiración a sus maestros de la universidad. Llevó la especialidad de Cardiología en la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, en el Hospital Guillermo Almenara, en el cual conoció todos los secretos y el arte de la rama que estudia el corazón, con la guía de grandes maestros. Posteriormente, es deslumbrado por la cardiología intervencionista, por lo que luego de



Figura 1. De niño, en bicicleta.

Ricardo Coloma-Araniya E-mail: rcolomaa@hotmail.com Fecha de recepción: 27-02-2023 Fecha de aceptación: 24-03-2023 DOI: 10.24875/RPERC.M23000006 Disponible en internet: 14-06-2023 Rev Peruana Card 2022;47(2):72-73 www.revistaperuanadecardiologia.com



Figura 2. Mostrando su corazón.

terminar su especialidad e iniciar sus labores en el Hospital Nacional María Auxiliadora, viaja a Argentina para realizar la Subespecialidad de Hemodinámica y Cardiología intervencionista en la Universidad de Buenos Aires.

A su retorno al Hospital Guillermo Almenara, se integra el *staff* de cardiología intervencionista, donde destaca realizando la primerísima angioplastia coronaria con *stent* en el año 1994. Más adelante desarrolló otros procedimientos periféricos, como en las carótidas, siendo un líder y referente de este campo (Fig. 2).

Una gran colega y amiga suya lo recuerda por su firmeza y determinación para cumplir sus objetivos: en una oportunidad, una paciente quedó con un cuerpo extraño después de un procedimiento de angioplastia de carótidas, y ante la negación de la junta médica con cirugía para retirarlo, persistió para reparar el gazapo y lo logró hacer al día siguiente con mucha satisfacción de haberlo conseguido.

Cursó la Maestría en Psicología de la Salud y Estilos de Vida en la Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas. Fue uno de los primeros graduados en el Diplomado de Bioética.



Figura 3. Reposando luego de una operación.

Laboró en el Sanatorio Anchorena de Buenos Aires, en el Instituto Nacional del Corazón, la Clínica Javier Prado y la Clínica Cayetano Heredia.

Fue fundador del nuevo servicio de cardiología del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen y jefe del servicio en dos oportunidades, donde le gustaba delegar y apoyaba firmemente a sus equipos.

Fue docente universitario, un destacado investigador y autor de los cuentos *De Barco y Amores* y *La Casa de Paris*.

Recibió el Premio de la Fundación Cardiológica Argentina en 1993, el Premio Nacional de Cardiología del Perú en el año 2001 y el Premio Hipólito Unanue a la mejor edición científica sobre ciencias de la salud como coautor del trabajo *Riesgo y Prevención Cardiovascular*, en el año 2016.

Ocupó el cargo de Secretario General (2009-2011) y Secretario de Acción Científica (2019-2021) en el Consejo Directivo de la Sociedad Peruana de Cardiología.

Muy querido por sus colegas y pacientes, lo recordamos con su amplia sonrisa, que rompía los hielos más duros, sus frecuentes bromas y carcajadas.

Un legado rico desde el punto de vista humano, científico, literario y en su vida familiar y amorosa. No creo que estés muy lejos, mi querido amigo Rodolfo. Gracias por tu amistad, por tu afectuosa compañía, por impulsarnos a ser mejores personas, por tu fe, por dejarnos un recuerdo tan limpio, por tu alegría amplia y transparente, por tu risa fácil e inteligente, por tus libros, por tus clases, por tu trabajo y por creer en la medicina como disciplina de lo humano. En palabras de Salgari: «Un noble caballero... que nunca falta a su palabra» (Fig. 3).

Inicie ENTRESTO® ahora para ayudar a sus pacientes a vivir más y lejos del hospital

PARADIGM-HF:

Menor riesgo de muerte CV y hospitalizaciones por IC con ENTRESTO® en comparación con los IECA1



CRI=cociente de riesgos instantáneos; RRA=reducción de riesgo absoluto; RRR=reducción de riesgo relativoEN UN SUBANÁLISIS, ENTRESTO® REDUJO EN UN 20% EL RIESGO DE MUERTE SÚBITA EN COMPARACIÓN CON **ENALAPRIL (P=0.0082)**²

- 1. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. N Engl J Med. 11 de septiembre de 2014;371(11):993-1004.
- 2. Desai AS, McMurray JJV, Packer M, Swedberg K, Rouleau JL, Chen F, et al. Effect of the angiotensin-receptor-neprilysin inhibitor LCZ696 compared with enalapril on mode of death in heart failure patients. Eur Heart J. 7 de agosto de 2015;36(30):1990-7.
- 3. Yandrapalli S, Aronow WS, Mondal P, Chabbott DR. Limitations of Sacubitril/Valsartan in the Management of Heart Failure. Am J Ther, abril de 2017;24(2):e234-9.

Ver ficha técnica/ información de prescripción de Entresto® en el siguiente link:

https://www.novartis.com/candean-es/ficha-tecnica-informacion-de-prescripcion

Ver ficha técnica/ información de prescripción de Entresto® en el siguiente link escaneando el código QR:



Material exclusivo para uso de Profesionales de la Salud. Para más información, consultar la información completa para la prescripción. Para más información comunicarse con la Gerencia de Asuntos Médicos de Hersil Representaciones a través del correo electrónico: farmacovigilancia@hersilreps.com Celular: 962568066. Teléfono fijo: 7133320.

Importado por Novartis Biosciences Perú S.A. Distribuidor autorizado: Hersil Representaciones S.A.C. Av. Los Frutales 220 - Ate Lima, Perú. Teléfono: 713 3320. Fecha de aprobación: 15/02/2022 Fecha de caducidad: 11/02/2024 Código de aprobación: CC2202156343 Comprimidos recubiertos: Entresto 24mg/26mg. R.S. N° EE-06483/ Entresto 49mg/51mg

R.S. N° EE-06485 / Entresto 97mg/103mg. R.S. N° EE-09745







1 sola toma al día



reduce hospitalizaciones y muertes a través de todo el continuo cardiorrenal metabólico del paciente^{1,2,3}

Único iSGLT2 aprobado por IETSI para ICFEr en pacientes con y sin DMT24

Desde la prevención al tratamiento de la falla cardíaca



↓17%la MCV y
hEC⁵



MCV y empeoramiento de Falla Cardiaca desde el día 286

Con beneficios adicionales en el riñón de tu paciente



↓47% la progresión de la ERC⁵ 1er iSGLT2 aprobado para ERC⁷

39% Red Sost ≥ 50% TFGe, ERC estadio terminal, MR, MCV⁷



*FORXIGA® no está indicado para el manejo de la obesidad y/o presión arterial alta. El cambio en peso y la presión arterial; MCV: Muerte Cardiovascular; HFC: Hospitalización por Falla Cardiaca; ERC: Enfermedad Renal Crónica; FC: Falla Cardiaca Red Sost: Reducción Sostenida; TFG: Tasa de Filtración Glomerular; MR: Muerte Renal; rEF: Fracción de eyección reducida; ICFEr: Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida; MCV: Muerte Cardiovascular.

Referencias: 1. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. The design and rationale for the dapagliflozin effect on cardiovascular events (DECLARE) — TIMI 58 trial. Am Heart J. 2018;200.83-89; 2. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al, for the DAPA-HF Trial Committees and Investigators, Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med. 2019;381:1995-2008; 3. Wiviott SD, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. New Engl J Med. 2019;380:347-35; 4. https://ietsi.essalud.gob.pe/dictame-nes-evaluacion-tecnologica/ Consultado el 6 de marzo de 2025; 5. Wiviott SD, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. New Engl J Med. 2019;380:347-357; 6. McMurray JJV et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med. 2019;381:1995-2008. a. Abstract de DECLARE. 7. Heerspink HJL et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic kitchiney Disease. N Engl J Med. 2020;383:1436-1446.



FICHA TÉCNICA: Información para el profesional Forxiga 5 FIGHA IECNICA: Información para el profesional Forxiga 5 mg & Forxiga 10 mg (dapagliflozina) Comprimido recubierto 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Forxiga 5 mg comprimido recubierto Forxiga 10 mg comprimido

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Forxiga 5 mg comprimido recubierto

Cada comprimido contiene dapagliflozina propanodiol monohidrato equivalente a 5 mg de dapagliflozina. Exciniente con efecto conocido:

Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido de 5 mg contiene 25 mg de lactosa anhidra.

Fonxiga 10 mg comprimido recubierto
Cada comprimido contiene dapagliflozina propanodiol monohidrato
equivalente a 10 mg de dapagliflozina.

Excipiente con efecto conocido:
Cada comprimido de 10 mg contiene 50 mg de lactosa anhidra.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA.

Corremento reconsidere conocidado con contracto conocidado con contracto conocidado con contracto con c

Comprimido recubierto 4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas
Diabetes mellitus Tipo 2
Forxiga está indicado en adultos y niños a partir de 10 años, rorxiga está indicado en adultos y niños a partir de 10 años, para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2 insuficientemente controlada en combinación con la dieta y el ejercicio monoterapia cuando no se considere adecuado el uso de la metformina debido a intolerancia.

en adición a otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes tipo 2.

Para los resultados de los estudios con respecto a la combinación de terapias, efectos en el control glucémico, eventos cardiovasculares y renales, y las poblaciones estudiadas, ver las secciones 4.4, 4.5 y 5.1. Insuficiencia cardíaca
Forxiga está indicado en adultos para el tratamiento de la

insuficiencia cardíaca crónica sintomática con fracción de evección

reducios. Enfermedad renal crónica Forxiga está indicado en adultos para el tratamiento de la enfermedad renal crónica. 4.2. Posología y forma de administración

Posología

<u>Diabetes mellitus tipo 2</u> La dosis recomendada es de 10 mg de dapagliflozina una vez al día.

uia. Cuando la dapagliflozina se usa en combinación con insulina o un secretagogo de la insulina, como una sulfonilurea, puede considerarse una dosis menor de insulina o del secretagogo de la insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia (ver las secciones

o y 4.6). <u>suficiencia cardíaca</u> dosis recomendada es de 10 mg de dapagliflozina una vez al

En el estudio DAPA-HF, dapagliflozina se administró junto con otras terapias para la insuficiencia cardíaca (ver sección 5.1).

<u>Enfermedad renal crónica</u> La dosis recomendada es de 10 mg de dapagliflozina una vez al día En el estudio DAPA-CKD, se administró danagliflozina junto con otras terapias para la enfermedad renal crónica (ver sección 5.1). Poblaciones especiales

No está indicado ningún ajuste de dosis basado en la función renal No está indicado ningún ajuste de dosis basado en la función renal. Debido a la limitada experiencia, no se recomienda iniciar el tratamiento con dapagliflozina en pacientes con TFG < 25 mL/min. En los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, la eficacia reductora de la glucosa de dapagliflozina se reduce cuando la tasa de filtración glomerular (TFG) es 45 mL/min, y es probable que no del considerator de c exista en los pacientes con insuficiencia renal grave. Por lo tanto, si la TFG cae por debajo de 45 mL/min, se debe considerar un tratamiento adicional para reducir la glucosa en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 si se necesita un mayor control glucémico (ver secciones 4.4, 4.8, 5.1 y 5.2).

Insuficiencia henática

Insuficiencia hepática
No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia
hepática leve o moderada. En pacientes con insuficiencia hepática
grave, se recomienda una dosis de inicio de 5 mg. SI ésta es bien
tolerada, se puede aumentar la dosis a 10 mg (ver las secciones
4.4 y 5.2).

Edad avanzada (≥ 65 años).

No se recomienda nionúm aivete de dosis en función de la catal.

Edad avanzada (; 65 años)
No se recomienda ningún ajuste de dosis en función de la edad.
Población pediátrica
No es necesario ajustar la dosis para el tratamiento de la diabetes
mellitus tipo 2 en niños de 10 años de edad o más (ver las
secciones 5.1 y 5.2). No se dispone de datos en niños menores
da 10 años de rete. de 10 años de edad.

de 10 años de edad. No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de dapagliflozina para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca o para el tratamiento de la entermedad renal crónica en niños de < 18 años. No hay datos disponibles. Forma de administración Fordíap quede tomarse por vía oral una vez al día, a cualquier hora del día, con o sin alimentos. Los comprimidos deben tragarse enteros.

enteros.
4.3. Contraindicaciones

**3. contraminataciones Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. *4. Advertencias y precauciones especiales de empleo legificación contra de la contractica de contractica de la contractica del la contractica del la contractica de la

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo Insufficiacia renal

Debido a la limitada evperiencia, no se recomienda iniciar el tratamiento con dapagifificzina en pacientes con TFG < 25 ml/min. La eficacia glucómica de dapagifificzina en la reducción de la glucosa depende de la función renal, y se reduce en pacientes con TFG < 45 ml/min y es probable que no exista en pacientes con insuficiencia renal grave (ver secciones 4.2.5.1 y 5.2).

En un estudio realizado en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 con insuficiencia renal moderada (TFG < 60 ml/min), una mayor proporción de pacientes tratados con dapagilificzina en resentaron reacciones adversas de aumento en la

dapagliflozina presentaron reacciones adversas de aumento en la creatinina, fósforo, hormona paratiroidea (PTH) e hipotensión, en comparación con placebo.

comparacion con piacebo. Insuficiencia hepática Eviste experiencia limitada en estudios clínicos con pacientes con insuficiencia hepática. La exposición a dapagliflozina aumenta en pacientes con insuficiencia hepática grave ver sección 4.2 y 5.2). Uso, en pacientes en riesgo de depleción del volumen y/o biostesión.

hipotensión Debido a su mecanismo de acción, dapagliflozina aumenta la diuresis que puede dar lugar a un ligero descenso de la presión arterial observado en los estudios clínicos (ver sección 5.1). Puede ser más pronunciada en pacientes con concentraciones muy altas de glucosa en sangre

Se debe tener precaución en pacientes para los que una caída de la presión arterial inducida por la dapagliflozina pudiera suponer un riesgo, tales como pacientes con tratamiento antihipertensivo con antecedentes de hipotensión o pacientes de edad avanzada.

con antecedentes de hipotensión o pacientes de edad avanzada. En caso de enfermedades intercurrentes que puedan conducir a una depleción del volumen (por ejemplo, enfermedades gastrointestinales), se recomienda una estrecha monitorización del estado del volumen (por ejemplo, exploración física, medio del estado del volumen (por ejemplo, exploración física, medio de la tensión arterial, pruebas analíticas incluyendo hematocrito)

y de los electrolitos. Se recomienda la interrupción temporal del tratamiento con dapagliflozina en pacientes que desarrollen depleción del volumen hasta que ésta se corrija (ver sección 4.8).

Cetroacidosis diabética
Se han notificado casos raros de CAD, incluyendo casos mortales y potencialmente mortales, en pacientes tratados con inhibidores del SGLT2, incluida dapagliflozina. En varios casos, la presentación del cuadro clínico fue atípico con ascenso moderado de los niveles de glucosa en sangre, por debajo de 14 mmol/l (250 mg/dl).

El riesgo de cetoacidosis diabética se debe considerar en el caso de síntomas inespecíficos tales como náuseas vómito, anorexia de sinfornas inespecíficos tales como náuseas, vómito, anorexia, dolor abdominal, sed excesiva, dificultad respiratoria, confusión, fatiga o somnolencia inusuales. Si estos sintomas aparecen, se debe evaluar de forma inmediata a los pacientes para valorar si se trata de una cetoacidosis, independientemente de los niveles de glucosa en sangre. En pacientes en los que se osopeche o diagnostique CAD, se debe interrumpir el tratamiento con dapagliflozina de inmediato. Se debe interrumpir el tratamiento en pacientes que están hospitalizados por un procedimiento quirdirgico mayor o enfermedades agudas graves. Se recomienda controlar las cetoras en estes nacientes se prefere la determinación de los setoross en estes nacientes. Se prefere la determinación de los

cetonas en estos pacientes. Se prefiere la determinación de los niveles de cuerpos cetónicos en sangre a la determinación en orina. El tratamiento con dapagliflozina se puede reanudar cuando

orina. El tratamiento con dapagliflozina se puede reanudar cuando los valores de cuerpos etánicos sean normales y el estado del paciente se haya estabilizado.

Antes de iniciar dapagliflozina, se deben considerar los factores en la historia clinica del paciente que predispongan a la cetoacidosis. Los pacientes que pueden tener mayor riesgo de CAD incluyen pacientes con una baja reserva funcional de las células beta (por ej, pacientes con diabetes tipo 2 con péptido-C disminuido diábetes autoinmune latente del adulto (LADA) o pacientes con catacetares de nacrescriptio pacientes con cuardes que con antecedentes de pancreatitis), pacientes con cuadros que conducen a una ingesta restringida de alimentos o deshidratación grave, pacientes para los cuales las dosis de insulina estén grave, patientes para los cuales las dosse de insulina estein reducidas y pacientes con requerimientos aumentados de insulina debido a enfermedad médica aguda, cirugía o alcoholismo. Los inhibidores SGLT2 se deben usar con precaución en estos

Los inhibidores SGL12 se deben usar con precaucion en estos pacientes.

No se recomienda reiniciar el tratamiento con el inhibidor del SGL12 en pacientes que experimenten CAD durante el tratamiento con un inhibidor del SGL12, a menos que se identifique otro factor bien definido que lo desencadenara y se haya resuelto. En los estudios en diabetes mellitus tipo 1 con dapagliflozina, la CAD fue notificada con frecuencia categoría "frecuente". Ponentificirio en ca debe une rece el terroriente de pecinicario.

Dapagliflozina no se debe usar para el tratamiento de pacientes con diabetes tipo 1.

con diabetes tipo 1. Esacitis necrotizante del perineo (gangrena deFournier) Se han identificado reportes de fascilis necrotizante del perineo (gangrena de Fournier). Se han identificado reportes de fascilis necrotizante rara pero grave y potencialmente mortal que requiere intervención quirrigica urgente, en la vigilancia posterior a la comercialización aurgente, en la vigilancia posterior a la comercialización augente, en diabetes mellitras que reciben inhibidiores de SGLT2, incluido FORXIGA. Se han reportado casos tanto en mujeres como en hombres. Los resultados graves incluyen hospitalización, circujas midiplies y muerte. Los pacientes tratados con FORXIGA que presenten dolor osensibilidad, eritema o hindazón en el área genital o perineal,

con fiebre o malestar general, deben evaluarse para la fascitis necrotizante. Si se sospecha, comenzar inmediatamente el fascitis necrotizante. Si se sospēcha, comenzar immediatamente el tratamiento con antibióticos de amplio espectro y, si es necesario, desbridamiento quirúrgico. Suspender FORMGA, supervisar de cerca ios niveles de glucosa en la sangre y proporcionar una terapia alternativa adecuada para el control glucémico. Infecciones del tracto urinario La excreción urinaria de glucosa puede asociarse a un aumento del riesgo de infecciones del tracto urinario; por eso se considerará la interrupción temporal de dapagliflozina durante el tratamiento de la nelenderific o la unsensis.

la pielonefritis o la urosepsis

Edad de avanzada (≥65años) Los pacientes de edad avanzada pueden presentar mayor riesgo de depleción del volumen y es más probable que sean tratados con diuréticos

con dureucos. Es más probable que los pacientes de edad avanzada presenten una función renal alterada, y/o estén en tratamiento con medicamentos antihipertensivos que puedan provocar cambios

medicamentos antihipertensivos que puedan provocar cambios en la función renal tales como inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina (IECA) y antagonistas del receptor tipo 1 de la angiotensina II (ARA). Se aplican las mismas recomendaciones para la función renal en pacientes de edad avanzada, ue para los demás pacientes (ver las secciones 4.2, 4.4, 4.8 y 5.1).

Insuficiencia cardiaca La experiencia con dapagliflozina en la clase IV de la NYHA es

La experiencia con dapagliflozina en la clase IV de la NYHA es limitada. Enfermedad renal crónica:

No hay experiencia con dapagliflozina para el tratamiento de la enfermedad renal crónica en pacientes sin diabetes que no tienen albuminuria. Los pacientes on albuminuria pueden beneficiarse más del tratamiento con dapagliflozina. Amputación de miembros inferiores. Se ha observado un aumento de casos de amputación de miembros inferiores (principalmente en los dedos de los pies) en ensayos clínicos a largo plazo con otro inhibitior SGLT2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase. Como con todos los pacientes diabéticos, es importante aconsejar

Como con todos los pacientes diabéticos, es importante aconsejar a los pacientes acerca del cuidado rutinario preventivo del pie Análisis de orina

Debido a su mecanismo de acción, los pacientes que estén

tomando Forxiga, presentaran resultados positivos para la glucosa

Lactosa Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este

medicamento. 4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacodinámicas

La dapagliflozina puede aumentar el efecto diurético de las tiazidas

La dapagliflozina puede aumentar el efecto diurético de las tiazidas y diuréticos de las ay puede aumentar el riesgo de deshidratación e hipotensión (ver sección 4.4).

Insulina y secretagogos de la insulina.

La insulina y los secretagogos de la insulina, como las sulfonitureas, provocan hipoglucemia. Por lo tanto, puede necesitarse una dosis menor de insulina o de un secretagogo de la insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia cuando se usan en combinación con dapaglificiran en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (ver las secciones 4.2 y 4.8). Interacciones farmanocinétics

farmacocinéticas El metabolismo de dapagliflozina se produce principalmente

El metabolismo de dapaglifilozina se produce principalmente via conjugación glucurónica mediada por la UDP glucuronosilitransferasa 1A9 (UGT1A9). En estudios in virto la dapaglifilorian en ten inhibidor del citocromo P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C9, CYP2C4, niductor de CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4, Por consiguiente, no se espera que la dapaglifilozina alter el aclaramiento metabólico de los fármacos que se administren simultáneamente y que sean metabolizados por estas enzimas. Efectos de otros medicamentos sobre dapaglifilozina.

En los estudios de interacción realizados en sujetos sanos, usando principalmente un diseño de dosis única, sugieren que la farmacocinética de la dapagilifozina no se ve alterada por la metformina, piogilitazona, sitalgiptina, glimepirida, vogilibosa, hidroclorotiazida, bumetanida, valsartán o simvastatina. Tras la coadministración de dagagilifozina con rifampicina (un inductor de varios transportadores activos y enzimas metabolizadoras), se observó una disminución del 22% en la arrospición sistémica (ALIC) a dapagilifozina como sin piniquir efecto.

exposición sistémica (AUC) a dapagliflozina, pero sin ningún efecto clínicamente significativo sobre la excreción urinaria de glucosa de 24 horas. No se recomienda ningún ajuste de dosis. No se espera

24 noras. No se recomienda ningun ajuste de dosis. No se espera ningún efecto clinicamente significativo con oros inductores (por ejemplo, carbamazepina, fenitória, fenobarbital). Después de la coadministración de dapagliflozina con ácido metenámico (un inhibidor del UGT1A9), se observó un aumento del 55% en la exposición sistémica a dapagliflozina, pero sin ningún efecto clinicamente significativo sobre la excreción urinaria de glucosa de 24 horas. No se recomienda ningún ajuste de dosis. Efector de la clarquelficia cestos otros mediciamentos:

Efectos de la dapaglificarina sobre otros medicamentos La dapaglificarina puede aumentar la excreción renal de litio y los niveles de litio en sangre pueden disminuir. La concentración plasmática de litio debe controlarse con más frecuencia después del inicio de dapagliflozina y los cambios de dosis. Remita al paciente al médico que le prescribió litio para monitorear

paciente al médico que le préscribió litio para monitorear la concentración plasmática de litio.

Los estudios de interacción realizados en sujetos sanos, usando principalmente un diseño de dosis única, sugleren que la dapagificióna no alteró la farmacocinética de metormina, pioglitazona, sitagliptina, glimepirida, hidroclorotiazida, bumetanida, valsaratán, digonaria (sustrato de P-gp) o warfaria (S-warfarina, un sustrato de la CYP2C9), ni los efectos anticoagulantes de la warfarina medidos por el INR. La combinación de una dosis única de dapagifilozina 20 mg y simvastatina (un sustrato de CYP3A4) resultó en un aumento del 19% del AUC del a simvastatina y un 31% del AUC del ácido de simvastatina. El aumento en las exposiciones a simvastatina y dicido de simvastatina ne sonsideran clínicamente relevantes y ácido de simvastatina y or sonsideran clínicamente relevantes y ácido de simvastatina ne sonsideran clínicamente relevantes y ácido de simvastatina no se consideran clínicamente relevantes

ácido de simvastatina no se consideran clinicamente relevantes. Ensaya de interferencia con 1.5-anhitórgulotid 1.5-AG) No se recomienda la monitorización del control glucémico con el ensayo de 1.5-AG, ya que las medidas del 1,5-AG no son fiables en la evaluación del control glucémico de pacientes que toman inhibidores de la SGLT2. Se aconseja el uso de métodos alternativos para monitorizar el control glucémico. Población pedidificia

Población pediátrica Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos. 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo No hay datos sobre el uso de dapagliflozina en mujeres No hay datos sobre el uso de dapagliflozina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en ratas han mostrado toxicidad para el riñón en desarrollo en el periodo de tiempo correspondiente al segundo y tercer trimestre del embarazo humano (ver sección 5.3). Por lo tanto, no se recomienda el uso de dapagliflozina durante el segundo y tercer trimestres de embarazo. Cuando se detecta un embarazo, debe suspenderse el tratamiento con dapagliflozina.

Lactancia Se desconoce si la dapagliflozina y/o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Los datosfarmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran la excreción de dapadiflozina/ metabolitos en la leche, así como efectos farmacológicos en las crías lactantes (ver sección 5.3). No se puede excluir el riesgo para los recién nacidos o los lactantes. Dapagliflozina no debe utilizarse durante la lactancia

Fertilidad No se ha estudiado el efecto de la dapagliflozina sobre la fertilidad no se na estudiado el efecto de la dapagilino/ina sobre la fertilidad en seres humanos. En ratas macho y hembra, la dapagliflozina no tuvo efectos sobre la fertilidad en ninguna de las dosis analizadas. 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar

máquinas La influencia de Forxiga sobre la capacidad para conducir y utilizar

máquinas es nula o insignificante. Debe alertarse a los pacientes sobre el riesgo de hipoglucemia cuando se utiliza dapagliflozina en combinación con una sulfonilurea o insulina.

4.8. Reacciones adversas

4.8. Reacciones adversas
Resumen del perfil de seguridad
Dabetes mellitus tipo 2
En los estudios clínicos en diabetes tipo 2, más de 15.000
pacientes han sido tratados con dapagliflozina.
La evaluación primaria de seguridad y tolerabilidad se llevó a cabo
en un análisis conjunto pre- especificado de 13 estudios a corto
plazo (hasta 24 semanas) controlados con placebo, con 2.360
sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg y 2.295 tratados con
placebo.

placebo. placebo.

En el estudio de resultados cardiovasculares de dapagliflozina en diabetes mellitus tipo 2 (estudio clínico DECLARE, ver sección 5.1), 8.574 pacientes recibieron dapagliflozina 10 mg y 8.569 recibieron placebo durante un tiempo medio de exposición de 48 meses. En total, hubo 30.623 pacientes-año de exposición a

48 meses. En total, hubo 30.623 pacientes-año de exposición a dapagilflozina.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia a través de los estudios clínicos fueron las infecciones genitales.
Insufficiencia cardiaca En el estudio de resultados cardiovasculares de dapagilflozina en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (estudio DAPA-HF), se trató 2.368 pacientes con dapagilflozina 10 mg y 2.368 pacientes con placebo durante una mediana de tiberno, de exposición de 18 meses. La población de paciencia de contrate una mediana de tiberno, de exposición de 18 meses. La población de apagimiczna 10 mg y 2.368 pacientes con piacebo durante una mediana de tiempo de exposición de 18 meses. La población de pacientes incluyó pacientes con dilabetes mellitus tipo 2 y sin diabetes, y pacientes con TiGe 2 30 ml/min/1,73 m². El perfil general de seguridad de dapagliflozina en los pacientes con insuficiencia cardiaca fue consistente con el perfil de seguridad conocido de dapagliflozina.

seguridad conocido de dapaglificana. Entermedad renal crónica En el estudio de resultados renales de dapaglificaria en pacientes con enfermedad renal crónica (DAPA- CKD), 2 149 pacientes fueron tratados con dapaglificaria 10 mg y 2 149 pacientes con placebo durante una mediana de tiempo de exposición de 27 meses. La población de pacientes incluyó a pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 y sin diabetes, con TFGe ≥ 25 a ≤ 75 Media 17.2 «20. submempior (depleté» pública experiencia. mL/min/1.73 m2, y albuminuria (relación albúmina creatinina en orina [UACR] ≥ 200 y ≤ 5000 mg/g). El tratamiento se continuó si la TFGe descendía a niveles inferiores a 25 mL/min/1.73 m2.

El perfil de seguridad global de dapagliflozina en pacientes con enfermedad renal crónica fue consistente con el perfil de seguridad nnocido de dapagliflozina.

entermedau retital comica ne consistente de la conciol de de dapagilifozina.

Tabla de Reacciones adversas
Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas en los estudios clínicos controlados con placebo y en la experiencia o coscenericalización. Ninguna ha resultado esta relacionada con la dosis. Las reacciones adversas enumeradas a continuación se clastifican según la frecuencia y clasificación de órgano y sistema (SOC). Las categorias de frecuencia se definen como: muy frecuentes (≥ 1710, frecuentes (≥ 1710, frecuentes (≥ 1710, opt.), procuentes (≥ 1710, opt.), procuen

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes *	Poco frecuentes' *	Raros	Muy raros
Infecciones e infestaciones		Vulvovagin itis, balanitis e infecciones genitales relacionada *,b,c înfección del tracto urinario*.hd	Infección por hongos"		Fascitis necrotizante del perineo (gangrena de Fournier) ^{s,}
Trastornos del metabolismo y de la	Hipogluce mia (cuando		Depleción del volumen ^{a,a}	Cetoacidosis diabéticab,i,k	
nutrición	se usa con SU o insulina) ^b		Sed"	(cuando es usado en la diabetes mellitus tipo b, j, k	
Trastomos del sistema nervioso		Mareos		ľ	
Trastornos gastrointestinales			Estreñimiento** Sequedad de boca''		
Trastornos de la pie y del tejido subcutáneo		Erupcióni			Angioedema
Trastornos musculoesquelétic os ydel tejido conjuntivo		Dolor de espalda*			
Trastornos renales yurinarios		Disuria Poliuria ^{-,†}	Nicturia"		Nefritis tubulointersticial
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Prurito vulvovaginal ** Prurito		
Exploraciones complementarias		creatinina durante el tratamiento	la creatinina sanguínea durante el tratamiento inicial". ^b Aumento de la urea sanguínea" Disminución de		

independientemente del tratamiento de rescate glucémico

independientemente del tratamiento de rescate glucémico.

Ver información adicional a continuación en la subsección
correspondiente.

Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas
incluyen, por ejemplo, los términos preferentes predefinidos:
infección micótica vulvovaginal, infección vaginal, balanitis, infección fúngica genital, candidiasis vulvovaginal, vulvovaginitis, balanitis por *Candida*, candidiasis genital, infección genital, infección genital masculina, infección del pene, vulvitis, vaginitis

bacteriana y absceso vulvar.

d Infección del tracto urinario incluye los siguientes términos ^a Infección del tracto urinario incluye los siguientes términos preferentes, listados en orden de frecuencia notificada: infección del tracto urinario, cistitis, infección del tracto urinario por Escherichia, infección del tracto geniturinario, pielonefritis, trigonitis, urettisis, infección enal y prostatisis.
^a La depleción del volumen incluye, por ejemplo, los términos preferentes predefinidos: deshidratación, hipotensión.
^a La politira incluse los sinuientes términos uritarios.

La poliuria incluye los siguientes términos preferentes: polaquiuria, poliuria, aumento de la diuresis.

La variación media del hematocrito respecto del valor inicial fue

° La variación media del hematocrito respecto del valor inicial fue del 2,30% con obapagilifican a 10 mg frente al -0,33% con placebo. Los valores de hematocrito >55% fueron notificados en el 1,3% de los sujetos tratados con dapagilificaria 10 mg frente al 0,4% de los sujetos con placebo.

° El porcentaje medio de cambio desde el valor inicial para dapagilificaria 10 mg frente a placebo, respectivamente, fue de: colesterol total 2,5% frente a -0,0%; colesterol HDL 6,0% frente a -2,7%; colesterol LDL 2,9% frente a -1,0%; triglicéridos -2,7% frente a -0,7%.

1 Ver sección 4,4

1 La reacción adversa fue identificada durante la vigilancia

1 La reacción adversa fue identificada durante la vigilancia

1 de -0,3%; con control de la vigilancia.

1 con control de la vigilancia.

1 La reacción adversa fue identificada durante la vigilancia.

1 con control de la vigilancia.

2 con control de la vigilancia.

2 con con

poscomercialización. Erucción incluye los siguientes términos preferentes, listados en orden de frecuencia en los estudios clínicos: erucción, erupción generalizada, erupción pruritica, erupción macular, erupción maculo-papular, erupción pustular, erupción macular, erupción maculo-papular, erupción pustular, erupción veisular y enupción eriematosa. En estudios clinicos controlados con activo o con placebo (dapagilitozina, N=5936, Control total, N=3403), la frecuencia de la erupción fue similar en dapagilificarina (1,4%) y en el control total (1,4%), respectivamente.
Notificada en el estudio de resultados cardiovasculares en pacientes con diabetes tipo 2 (DECLARE). La frecuencia se basa en el promedio anual.

Notificadas en ≥ 8% de los sujetos y ≥ 1% más y al menos 3 sujetos más tratados con dapagiliflozina 10 mg en comparación con pleacho.

con placebo. on piacedo. Notificadas por el investigador como posiblemente relacionadas,

probablemente relacionadas o relacionadas con el tratamiento del ensayo y notificadas en $\geq 0,2\%$ de los sujetos y un $\geq 0,1\%$ más veces y en al menos 3 sujetos más tratados con dapagliflozina 10

veces y en al menos 3 sujetos mas tratados con dapaglificaria 10 mg en comparación con placebo.
Descripción de reacciones adversas seleccionadas
Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas
En el conjunto de los 13 estudios de seguridad, se notificó
vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas 10 mg
y placebo, respectivamente. La mayoría de las infecciones fuero
la buera e medicardos vilos curidos compodifican ou en dishiferan
la buera e medicardos vilos curidos compodifican ou en dishiferan
en del buera e medicardos vilos curidos compodifican ou en dishiferan
en del buera e medicardos vilos curidos compodifican ou en dishiferan
en del producto del del curidos compodifican ou en dishiferan
en del producto vilos curidos compodifican ou en dishiferan
en del producto vilos curidos compodifican ou en dishiferan
en del producto vilos curidos compodifican ou en dishiferan
en del producto vilos curidos en del producto
en del producto vilos curidos en del producto en del producto
en del producto del producto en del producto
en del producto del producto en del producto en del producto
en del producto en de leves a moderadas, y los sujetos respondieron a un ciclo inicial de tratamiento convencional y rara vez ocasionaron la interrupción del tratamiento con dapagliflozina. Estas infecciones fueron más

del tratamiento con dapagliflozina. Estas infecciones fueron mást frecuentes en mujeres (8,49 x 1,2% para dapagliflozina y placebo, respectivamente) y los sujetos con antecedentes presentaban mayor probabilidad de infección recurrente. En el estudio DECLARE, el número de pacientes con acontecimientos adversos graves de infecciones genitales fue bajo y equilibrados: 2 pacientes en cada uno de los grupos de dapagliflozina y placebo. En el estudio DAPA-HF, ningún paciente informo eventos adversos graves por infecciones genitales en el grupo de dapagliflozina y uno en el grupo placebo. Hubo 7 (0,3%) pacientes con eventos adversos que dieron lugar a interrupciones por infecciones adversos que dieron lugar a interrupciones por infecciones genitales en el grupo de dapagliflozina y ninguno en el grupo olacebo.

placebo. En el estudio DAPA-CKD, hubo 3 (0.1%) pacientes con eventos adversos graves de infecciones genitales en el grupo de

dapagliflozina y ninguno en el grupo de placebo. Hubo 3 (0.1%) pacientes con eventos adversos que provocaron la discontinuación del tratamiento debido a infecciones genitales en el grupo de apagliflozina y ninguno en el grupo de placebo. No se notificaron eventos adversos graves de infecciones genitales o eventos adversos graves de infecciones genitales o eventos adversos que condujeran a la discontinuación debido a infecciones genitales en inguín paciente sin diabetes pentidas en inguín paciente sin diabetes. Pasotitis necrotizante del perineo (gangrena de Fournier).

Se han notificado casos poscomercialización de gángrena de Fournier en pacientes tratados con inhibidores SGLT2, incluvendo

dapagliflozina (ver sección 4.4).
En el estudio DECI ARE de 17.160 pacientes con diabetes mellitus En el estudio DECLARE de 17.160 pacientes con diabetes mellitus po 2 y una mediana de tiempo de exposición de 48 meses, se reportaron un total de 6 casos de gangrena de Fournier, uno en el grupo tratado con dapagilificaria y 5 en el grupo con placebo. Hipoglucemia La frecuencia de hipoglucemia dependió del tipo de tratamiento de base utilizado en el estudio clínico de diabetes mellitus. Para estudios de dapagiliflozina en monoterapia, de adición a metformina o de adición a stalguiptina (con o sin metformina), la frecuencia de episodios menores de hipoglucemia fue similar (5%) entre la concentra de concentra d

5%) entre los grupos de tratamiento, incluido el grupo placebo hasta las 102 semanas de tratamiento. En todos los estudios, los acontecimientos mayores de hipoglucemia fueron poco frecuentes acontecimientos mayores de hipoglucemia tueron poco frecuentes y comparables entre los grupos tratados con dapaglificizina o placebo. Los estudios con tratamientos de adición a sulfonilurea y de adición a insulina presentaron mayor incidencia de hipoglucemia (ver sección 4.5). En un estudio de adición a glimepirida, en las semanas 24 y 48, se notificaron episodios menores de hipoglucemia más frecuentemente en el grupo tratado con dapaglificizina 10 mg más detenented (60 W 17.0% consocialmente) que an el curros de desención (60 W 17.0% consocialmente) que an el curros de desención (60 W 17.0% consocialmente) que an el curros de desención (60 W 17.0% consocialmente) que an el curros de desención (60 W 17.0% consocialmente) que an el curros de desención (60 W 17.0% consocialmente) que an el curros de desención (60 W 17.0% consocialmente) que an el curros de desención (60 W 17.0% consocialmente) que an el curro de desención (60 W 17.0% consocialmente) que a consocialmente de desención (60 W 17.0% consocialmente) que a consocialmente de desención (60 W 17.0% consocialmente) que a consocialmente de de la consocialmente de la consocial

glimepirida (6,0% y 7,9%, respectivamente) que en el grupo de placebo más glimepirida (2,1% y 2,1%, respectivamente).

ушпърнита (ко. ту у г. уж», respectivamente) (дие е el grupo de placebo más gimeprida (2.1 % у 2,1%, respectivamente). En un estudio de adición a insulina se notificaron episodios de hipoglucemia grave en el 0,5% y 1,0% de los sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg más insulina en las semanas 24 y 104, respectivamente, y en el 0,5% de los sujetos de grupos tratados con placebo más insulina en las semanas 24 y 104. En las semanas 24 y 104, se notificaron episodios de hipoglucemia leve, respectivamente, en el 40,3% y 53,1% de los sujetos que recibieron dapagliflozina 10 mg más insulina y en el 34,0% y 41,6% de los sujetos que recibieron dapagliflozina 10 mg más insulina. En un estudio de adición a metformina y una sulfonillurea, de hasta 24 semanas, no se notificaron episodios de hipoglucemia que va sulfonillurea y en el 3,7% de los que recibieron placebo más metformina y una sulfonillurea. En un settornina y una sulfonillurea, pen el 3,7% de los que recibieron placebo más metformina y una sulfonillurea, en el setudio DECLARE, no se observó un aumento del riesgo de hipoglucemia grave. On la terapia de dapagliflozina en

En el estudio DECLARE, no se observó un aumento del riesgo de hipoglucemia grave con la terapia de dapagilificizina en comparación con placebo. Se notificaron acontecimientos graves de hipoglucemia en 58 (0,7%) pacientes tratados con dapagilificany en 83 (1,0%) pacientes tratados con placebo. En el estudio DAPA-HF, se notificaron acontecimientos graves de hipoglucemia en 4 (0,2%) pacientes de ambos grupos de tratamiento con dapagilificania y placebor, y se observaron sólo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.
En el estudio DAPA-CRO, se notificaron eventos importantes de lipoglucemia en 14 (0,7%) escientes del grupo de dapagilificizina y la cientes del grupo de dapagilificizina y la cientes del grupo de dapagilificizina.

en 28 (1.3%) pacientes del grupo de placebo, y se observaron sólo en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2.

en 28 (1.3%) pacientes del grupo de placebo, y se observaron sólo en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2. Depleción del volumen en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2. Depleción del volumen en el conjunto de los 13 astudios de seguridad, se notificaron reacciones indicativas de depleción del volumen (incluyendo notificaciones de deshidratación, hipovolemia o hipotensión) en el 1,1% y 0,7%, de los sujetos tratados con dapagilificarina 10 mg, y placebo, respectivamente; las reacciones graves se dieron en < 0,2% de los sujetos, repartidos de forma equilibrada entre dapagilificarina 10 mg y placebo (ver sección 4.4) En el estudio DECLARE, en húmero de pacientes con acontecimientos indicativos de depleción del volumen fue equilibrado entre los grupos de tratamiento: 213 (2,5%) y 207 (2,4%) en los grupos de dapagilificarina y placebo, respectivamente. Se notificaron acontecimientos adversos graves en 81 (0,9%) y 70 (0,8%) en los grupos de dapagilificarina y placebo, respectivamente equilibrado entre los grupos de tratamiento a través de los subgrupos de edad, uso de diurético, presión tratarial y el uso de inhibitóras de la enzima convertidora de la angiotensina (BCAV) antagonistas de los receptores tipo 1 de la angiotensina (BCAV) antagonistas de los receptores iniciales de TFGe < 60 m/lmin/1,73 m², hubo 19 casos de reacciones adversos graves 60 ml/min/1,73 m², hubo 19 casos de reacciones adversas graves de depleción del volumen en el grupo de dapagliflozina y 13 casos

en el grupo placebo. En el estudio DAPA-HF, el número de pacientes con eventos que En el estudio DAPA-HF, el número de pacientes con eventos que sugerian una depleción del volumen fue 170 (7.2%) en el grupo de dapagliflozina y 153 (6.5%) en el grupo placebo. Hubo menos pacientes con eventos graves de sintomas que sugerian una depleción en el volumen en el grupo placebo (38 [1,6%]). Los resultados tueron similares independientemente de la presencia basal de diabetes y de la TFGe inicial.

En el estudio DAPA-CKD, el número de pacientes con eventos sugestivos de pérdida de volumen fue de 120 (5.6%) en el grupo de dapagliflozina y de 84 (3.9%) en el grupo de placebo. Hubo 16 (0.7%) pacientes con eventos graves de sintomas sugestivos de pérdida de volumen en qurupo de placebo. Hubo 16 (0.7%) pacientes con eventos graves de sintomas sugestivos de pérdida de volumen en qurupo de dapagliflozina y 15 (0.7%)

de pérdida de volumen en el grupo de dapagliflozina y 15 (0.7%) pacientes en el grupo de placebo.

Cetoacidosis diabética en diabetes mellitus tipo 2

En el estudio DECLARE, con un tiempo de exposición media de 48 meses, los acontecimientos de CAD se notificaron en 27

48 meses, los acontecimientos de CAU se nouricaron en ∠1 pacientes en el grupo de dapagliflozina 10 mg y 12 pacientes en el grupo placebo. Los acontecimientos ocurrieron distribuidos de forma uniforme durante el periodo del estudio. De los 27 pacientes con acontecimientos de CAD en el grupo de dapagliflozina, 22 tomaban insulina como tratamiento accomunitanta al mismo tiempo que el acontecimiento. tratamiento concomitante al mismo tiempo que el acontecimiento. Los factores desencadenantes de CAD fueron los esperados en una población de diabetes mellitus tipo 2 (ver sección 4.4). En el estudio DAPA-HF, se notificaron eventos de CAD en 3

pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en el grupo de dapagliflozina

pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en el grupo de dapagliflozina y niguno en el grupo placebo. En el estudio DAPA-CKD, no se notificaron eventos de DKA en ningún paciente del grupo de dapagliflozina y en 2 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 del grupo de placebo. Infecciones del tracto urinario En el conjunto de los 13 estudios de seguridad, las infecciones del tracto urinario en notificaron más frecuentemente con dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo (4,7% frente al 3,5%, respectivamente; ver sección 4.4). La mayoria de las infecciones fueron de leve a moderadas, y los sujetos respondieron a un ciclo inicia de tratamiento convencional y rara ver ossionaron. a un ciclo inicial de tratamiento convencional y rara vez ocasionaron la interrupción del tratamiento con dapagliflozina. Estas infecciones

unuerrupocon cel tratamiento con dapagliflozina. Estas infecciones tueron más frecuentes en mujeres y los sujetos con antecedentes presentaban mayor probabilidad de infección recurrente. En el estudio DECLARE, los acontecimientos graves de infecciones del tracto uniranio se notificaron de forma menos frecuente para dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo, 79 (0,9%) acontecimientos frente a 109 (1,3%) acontecimientos, respectivamente.

En el estudio DAPA-HF, el número de pacientes con eventos adversos graves de infecciones del tracto urinario fue 14 (0,6%), en el grupo de dapagliflozina y 17 (0,7%) en el grupo placebo. Hubo 5 (0,2%) pacientes con eventos adversos que dieron lugar a interrupciones por infecciones del tracto urinario en cada uno de los grupos de dapagliflozina y placebo. En el estudio DAPA-CKD, el número de pacientes con eventos adversos graves de infecciones del tracto urinario fue de 29 (1,3%) en el grupo de dapagliflozina y 18 (0,8%) en el grupo de placebo.

en el grupo de dapagilificzina y 18 (0.3%) en el grupo de placebo. Hubo 8 (0.4%) pacientes con eventos adversos que dieron lugar a discontinuaciones debido a infecciones del tracto urinario en el grupo de dapagilitican y 3 (0.1%) en el grupo de placebo. El mimero de pacientes sin diabetes que notificaron eventos adversos graves de infecciones del tracto urinario o eventos adversos graves de infecciones del tracto urinario ne eventos adversos que llevaron a la discontinuación debido a infecciones del tracto urinario fue similar entre los grupos de tratamiento (6 (0.9%) frente a 4 (0.6%) para los eventos adversos graves, y 1 (0.1%) frente a o para los eventos adversos graves, y 1 (0.1%) frente a o para los eventos adversos que llevaron a la discontinuación, en los grupos de dapagilifozina y placebo, respectivamente). Aumento de creatinina e acruparon (o. el. descenso del adaramiento de creatinina se acruparon (o. el. descenso del adaramiento de

Las reacciones adversas relacionadas con el aumento de creatinina se agruparon (p. ej. descenso del aclaramiento de creatinina renal, insuficiencia renal, incremento de la creatinina en conjunto de los 13 estudios de seguridad, esta agrupación de reacciones se notificó en el 3,2% y el 1,8% de los pacientes que recibieron dapagilificaria 10 mg y placebo, respectivamente. En pacientes con función renal normal o insuficiencia renal leve (valor inicial de TFGe ≥ 60 ml/min/1,73m2) esta agrupación de reacciones se notificó en el 1,3% y el 0,8% de los pacientes que recibieron dapagilificaria 10 mg y placebo, respectivamente. Estas acaciones fuerom más comunes en pacientes con un valor inicial reacciones fueron más comunes en pacientes con un valor inicial de TF6e ≥ 30 y < 60 ml/min/1,73m2 (18,5% dapagliflozina 10 mg frente a 9,3% con placebo). Una evaluación adicional de los pacientes que presentaban

acontecimientos adversos relacionados con el riñón mostró que

acontecimientos adversos relacionados con el riñón "mostró que la mayoría presentaba cambins en la creatinina sérica de < 0,5 mg/dl desde el valor inicial. Los aumentos en creatinina fueron generalmente transitorios durante el tratamiento continuado o reversibie después de la interrupción del tratamiento. En el estudio DECLARE, incluyendo pacientes de edad avanzada y pacientes con insuficiencia renal (TFGe menor de 60 ml/min/1,73 m²), la TFGe disminuyó a lo largo del tiempo en ambos grupos de tratamiento. En el primer año, la TFGe media fue ligeramente inferior, y a los 4 años, la TFGe media fue ligeramente superior en aruno de de apullo de comparación con el grupo alegación. el grupo de dapagliflozina en comparación con el grupo placebo. En el estudio DAPA-HF, la TFGe disminuyó en el tiempo tanto

en el grupo de dapagliflozina como en el grupo de placebo. La en el grupo de dapaglinicana como en grupo de piaceon. La disminución inicial de la TFGe media fue de -4,3 ml / min / 1,73 m² en el grupo de dapagliflozina y de -1,1 ml / min / 1,73 m² en el grupo de placebo. A los 20 meses, el cambio con respecto al valor inicial en la TFGe fue similar entre los grupos de tratamiento: -5,3 ml / min / 1,73 m² para dapagliflozina y -4,5 ml / min / 1,73

-5,3 ml / min / 1,73 m² para dapagliflozina y -4,5 ml / min / 1,73 m² para placeba. CKD, la TFG disminuyó con el tiempo tanto en el grupo de dapagliflozina como en el de placebo. La disminución inicial (día 14) de la media de la TFGe fue de -4.0 ml/min/1.73 m² pen el grupo de dapagliflozina y de -0.8 ml/min/1.73 m² en el grupo de placebo. A los 28 meses, el cambio en la TFGe con respecto a la línea basal fue de -7.4 mL/min/1.73 m2 en el grupo de dapagliflozina y de -8.6 mL/min/1.73 m2 en el grupo de placebo.

<u>Experiencia Posterior a la comercialización</u>
Fascitis necrotizante del perineo (gangrena de Fournier) <u>Población</u>

rasidas reconstante de perineo grangiero de oriente i <u>Costastas.</u>
El perfil de seguridad de dapagliflozina observado en un estudio clínico con niños de 10 años de edad o más con diabetes mellitus tipo 2 (ver sección 5.1) fue similar al observado en los estudios

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Esto permite una supervisión continuada del balance beneficio/riesgo del medicamento. Se solicita a los profesionales de la salud reportar cualquier sospecha 4.9. Sohredosis

4.9. Sobredosis
Dapagillifozina no mostró toxicidad en sujetos sanos con dosis únicas orales de hasta 500 mg (50 veces la dosis máxima recomendada en humanos). Estos sujetos presentaron glucosa detectable en orina durante un periodo de tiempo relacionado con la dosis (al menos 5 días para la dosis de 500 mg), sin ninguna notificación de deshidiratación, hipotensión o desequilibro destrollifoz o via ninguina reforma ficiaremente sionificativos sobre el electrollifoz o via ninguina factor eliciaremente sionificativos sobre el electrollifoz o via ninguina factor eliciaremente sionificativos sobre el electrollifoz o via ninguina factor eliciaremente sionificativos sobre el electrollifoz o via ninguina factor eliciaremente sionificativos sobre el electrollifoz o via ninguina factor. electrolítico y sin ningún efecto clínicamente significativo sobre el intervalo QTc. La incidencia de hipoglucemia fue similar a la de

placebo. En los estudios clínicos en los que se administraron dosis

placebo. En los estudios clínicos en los que se administraron dosis de hasta 100 mg una vez al día (10 veces la dosis máxima recomendada en humanos) durante 2 semanas a sujetos sanos y a sujetos con diabetes tipo 2, la incidencia de hipogliucemia fue ligeramente mayor que con placebo y no estuvo relacionada con la dosis. Las tasas de acontecimientos adversos incluyendo deshidratación o hipotensión fueron similares a las de placebo, y no hubo alteraciones relacionadas con las dosis clínicamente significativas en los parámetros de laboration, incluyendo electrólitos séricos y biomarcadores de la función renal. En caso de sobredosis, debe iniciarse el tratamiento de paciente. No se ha estudiado la eliminación de dapagifilozina mediante hemodiálais. mediante hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS
51. Propiedades farmacodinámicas
Grupo farmacoterapéutico: Fármacos usados en diabetes,
Inhibidores del cotransportador de sodio- glucosa 2 (SGLT2),
odigo ATC: A10BK01
Mecanismo de acción
Dapagliflozina es un inhibidor selectivo y reversible muy potente
(Ki: 0,55 Mi) de SGLT2.
La inhibición de SGLT2 por dapagliflozina reduce la reabsorción de

glucosa del filtrado glomerular en el túbulo renal proximal, con una reducción concomitante de la reabsorción de sodio que conduce a la excreción urinaria de glucosa y a la diuresis osmótica. Por lo tanto, la dapacliflozina aumenta el suministro de sodio al túbulo distal. lo que aumenta la retroalimentación tubuloglomerular y reduce la presión intraglomerular. Estocombinado con la diuresis reduce la presión intraglomerular. Estocombinado con la diuresis comótica, conduce a una reducción de la sobrecarga de volumen, a una reducción de la presión arterial y una disminución de la precarga y poscarga, lo que puede tener efectos beneficiosos en el remodelado cardiaco y la función renal. Otros efectos son el aumento del hematocrifo y la reducción del peso corporal. Los beneficios cardiacos y renales de dapaglificaria no dependen únicamente del efecto reductor de la glucernia y no se limitan a los pacientes con diabetes, como se demostró en el estudios DAPA—HF y DAPA—CKD.

La dapagliflozina mejora los niveles de glucosa plasmática en La depagnición inigida los inicios de glicosos plasmatados que ayunas y posprandial reduciendo la reabsorción renal de la glucosa, lo que conduce a la excreción de glucosa en orina. Esta excreción de glucosa (efecto glucosúrico) se observa después de la primera dosis, es continua durante el intervalo de administración la printera dossa, se soutilinate durante el tratamiento. La cantilidad de de 24 horas y se mantiene durante el tratamiento. La cantidad de glucosa eliminada por el riñón mediante este mecanismo depende de la concentración de glucosa en sangre y de la TFG. Por o tanto, en sujetos con glucosa sanguinea normal, la dapagliflozina tiene

una baja propensión a causar hipoglucemia. La dapagliflozina no altera la producción endógena nomal de glucosa en respuesta a la hipoglucemia. La dapagliflozina actúa con independencia de la secreción de insulina y de la acción de la insulina. Se ha observado una mejoría de la evaluación del modelo de homeostasis para la función de las células beta (HOMA en células beta) en los estudios colidades para la función de las células beta (HOMA en células beta) en los estudios conference no despositionios con despositionios con despositionios con despositionios.

clínicos con dapagliflozina. El SGLT2 se expresa selectivamente en el riñón, Dapagliflozina la octaza se escavamente en minor, pagaminorna no inhibe otros transportadores de glucosa importantes para el transporte de glucosa a los tejidos periféricos y es > 1.400 veces más selectiva por el SGLT2 frente al SGLT1, el principal transportador intestinal responsable de la absorción de glucosa

transportador intestinal responsable de la absorción de glucosa. Efectos farmacondinámicos. Se observaron aumentos de la cantidad de glucosa excretada en la orina en sujetos sanos y en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 después de la administración de dapagilficaria. Se excretaron aproximadamente 70 g de glucosa en orina al día (equivalente a 280 Kcal/día) con una dosis de dapagilficaria de 10 mg/día en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 durante 12 semanas. Se observaron indicios de una excreción de la glucosa sostenida en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 tratetae con devaetificacia 10 mg/día besta 2 años en litos 2 tratetae con devaetificacia 10 mg/día besta 2 años en

excreción de la glucosa sostenida en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 tratados con dapagliflozina 10 mg/día hasta 2 años. Esta excreción urinaria de glucosa con dapagliflozina también provoca diuresis osmotica y aumenta el volumen de orina en los sujetos con diabetes mellitus tipo 2. Los incrementos del volumen de orina observados en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 tratados con dapagliflozina 10 mg se mantuvieron a las 12 semanas y ascendieron a aproximadamente 375 ml/día. El aumento del volumen de orina es asoció a una fligera elevación transitoria de la excreción urinaria de sodio que no se asoció a alteraciones de la concentración sérica de sodio. La excreción urinaria de ácido úrico también aumento de forma transitoria (durante 3-7 días) y estuvo acompañada de una reducción mantenida de la concentración sérica de ácido úrico. A las 24 semanas, las reducciones de las concentraciones séricas de

las 24 semanas, las reducciones de las concentraciones séricas de ácido úrico fueron de -48,3 a -18,3 micromoles/l -0,87 a -0,33 mg/dl). Eficacia y seguridad clínica

de duración, 8 incluyeron extensiones a largo plazo de 24 a 80 semanas (duración total del estudio de hasta 104 semanas), un estudio tuvo un periodo de tratamiento de 28 semanas de duración estudio tuvo un periodo de tratamiento de 28 semanas de duración y un estudio fiue de 52 semanas de duración con extensiones a largo plazo de 52 y 104 semanas (duración total del estudio de 208 semanas). La duración media de la diabetes osciló de 1,4 a 16,9 años. El cincuenta por ciento (50%) tenta insuficiencia renal leve y el 11% presentaba insubiciencia renal moderada. El incluenta y uno por ciento (51%) de los sujetos eran hombres, el 84% eran de raza blanca, el 8% de raza asiática, el 4% de raza negra y el 4% pertenecian a otros grupos raciales. El cohento y por ciento (81%) de los sujetos tentan un indice de masa corporal MIMC) » 27 de Adicipariamente se llevaron a cabo dos estudios estudios. (IMC) > 27. Adicionalmente, se llevaron a cabo dos estudios controlados con placebo de 12 semanas en pacientes con diahetes tipo 2 e hipertensión no controlada adecuadamente. Se ha realizado un estudio de resultados cardiovasculares

Se ha realizado un estudio de resultados cardiovasculares (DECLARE) con dapaglificana 1 on gen comparación con placebo en 17.160 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con o sin enfermedad cardiovascular establecida para evaluar el efecto en los acontecimientos cardiovasculares y renales.
Control Glucérnica Monoterapia
Se llevó a cabo un estudio doble ciego, controlado con placebo de 24 semanas de duración (con un periodo de extensión adicional) para evaluar la seguridad y la eficacia de la monoterapia con Foxiga en sujetos con un control insuficiente de la diabetes mellitus tino 2. El tratamiento con denandifilorina una vez al día

mellitus tipo 2. El tratamiento con dapagliflozina una vez al día produjo reducciones estadísticamente significativas (p < 0,0001) de la HbA1c en comparación con placebo (Tabla 2).

de la HbA1c en comparación con placebo (fabla 2). En el periodo de extensión, las reducciones de la HbA1c se mantuvieron hasta la semana 102 (cambio medio ajustado del -0.61% y -0.17% con respecto al valor inicial para dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente). Tabla 2. Resutadados en la semana 24 (LOCF) de un estudio controlado con placebo de dapagliflozina en monoterapia

Monoterapia Dapagliflozina Placeboxx

	10 mg	
Nb	70	75
HbA1c (%)		
Valor inicial (media)	8,01	7,79
Cambio con respecto al valor inicial ^c	-0,89	-0,23
Diferencia con respecto a placebo ^c	-0,66*	
(IC del 95%)	(-0,96, -0,36)	
Sujetos (%) que lograron: HbA1c < 7%		
Ajustado respecto al valor inicial	50,8§	31,6
Peso corporal (kg)		
Valor inicial (media)	94,13	88,77
Cambio con respecto al valor inicial ^c	-3,16	-2,19
Diferencia con respecto a placebo ^c	-0,97	

(IC del 95%) (-2,20, 0,25) LOCF: última observación (antes del rescate en los suietos

L'LOCF. Última observación (antès del reséate en les sujetos rescatados) considerada
° Todos los sujetos aleatorizados que tomaron al menos una dosis de la medicación del estudio doble ciego durante el periodo doble ciego a corto plazo
° Medias de mínimos cuadrados ajustadas respecto al valor inicial Valor p < 0,0001 frente a placebo
° No evaluado en cuanto a significación estadística debido al procedimiento de evaluación secuencial de los criterios de valoración secundarios

valoración secundarios Tratamiento de adición en combinación

Tratamiento de adición en combinación En un estudio de no-Interioridad de 52 semanas (con periodos de extensión de 52 y 104 semanas), con control activo, se evaluó Foráge como tratamiento de adición a metformina en comparación con una sulfoniturea (glipizida) como tratamiento complementario de metformina en sujetos con un control glucémico insuficiente (HbA1c > 6,5% y ≤ 10%). Los resultados mostraron una reducción media de la HbA1c similar desde el valor inicial hasta la semana 52, en comparación con glipizida, demostrando por tanto, la no-inferioridad (Tabla 3). En la semana 104, el cambio medio ajustado desde el valor inicial en la HbA1c fue de -0,32% para dapagliflozina y -0,14% para glipizida. En la semana 208,

el cambio medio ajustado desde el valor inicial en la HbA1c fue de -0,10% para dapagliflozina y 0,20% para glipizida. En las semanas 52, 104 y 208, un porcentaje significativamente menor en el grupo tratado con dipagnifilozina (3,5%, 4,3% y 5,0%, respectivamente) presentó al menos un episodio de hipoglucemia en comparación con el grupo tratado con dipizida (40,8%, 47,0% y 50,0%, respectivamente). La proporción de sujetos que permanecían en el estudio en la semana 104 y en la semana 208 le de 56,2% y 3,2 %, ara el grupo tratado con danadificaria y fue de 56.2% y 39.7% para el grupo tratado con dapagliflozina y

50,0% y 34,6% para el grupo tratado con glipizida. Tabla 3. Resultados en la semana 52 (LOCFº) en un estudio con control activo comparando dapagliflozina con glipizida en adición a la metformina

on autoton a la monormina		
Parametro	Dapagliflozina + metformina	
N b	400	401
HbA1c (%) Valor inicial (media)	7,69	7,74
Cambio con respecto al valor inicial ^c Diferencia con respecto a glipizida + metformina ^c	-0,520,00 ^d	-0,52
(IC del 95%)	(-0,11, 0,11)	
Peso corporal (kg) Valor inicial (media)	88,44	87,60
Cambio con respecto al valor inicial Diferencia con respecto a glipizida - metformina ^c		1,44
(IC del 95%)	(-5,14, -4,17)	

8 LOCE: Última observación considerada

*LOCF: Última observación considerada
Sujetos aleatorizados y tratados con una evaluación de eficacia inicial y al menos una posterior
*Medias de minimos cuadrados ajustadas respecto al valor inicial
*No inferior a glipizida + metrormina
*Valor p - C.0.001
Dapaglificarian como tratamiento adicional a metformina, glimepirida, metformina y una sulfonilurea, sitaglipitan (con o sin metformina) o insulha produjo reducciones estadisticamente significativas de la HbA1c a las 24 semanas en comparación con placebo (p-2.0001; Tablas 4, 5 y 6).
Las reducciones de la HbA1c observadas en la semana 24 se mantuvierone no los estudios de adición en combinación (olimentida)

Las reducciones de la HbA1c observadas en la semana 24 se mantuviero no los estudios de adición en combinación (glimepirida e insulina) con datos de 48 semanas (glimepirida) y datos de hasta 104 semanas (insulina). En la semana 48, en adición a sitagliptina (con o sin metrormina), el cambio medio ajustado con respecto al valor basal para dapagifilozina 10 mg y placebo fue de -0,30% y, o38%, respectivamente. En el estudio de adición a metrormina, las reducciones en la HbA1c se mantuvieron hasta la semana 104 cl cambio medio ajustado con respecto al valor basal fue del -0,78% y 0,02% con 10 mg y placebo, respectivamente. En la semana 104 para insulina (con o sin medicamentos orales dicionales reductores de dicucosa), las reducciones en la HbA1c adicionales reductores de glucosa), las reducciones en la HbA1c fueron de -0.71% y -0.06% del cambio medio ajustado desde el fueron de -0,71% y -0,06% del cambio medio ajustado desde el valor inicial para dapaglificozia 10 mg y placebo, respectivamente. En las semanas 48 y 104, la dosis de insulina permaneció estable en comparación con los valores iniciales en sujetos tratados con dapaglificozina 10 mg con una dosis media de 76 UVdia. En el grupo con placebo hubo un incremento medio de 10,5 UVdia y 18,3% UVdia de dosis media) en las semanas 48 y 104, respectivamente. La emproporción de sujetos que permanecia en el estudio en la semana 104 fue de 72,4% para el grupo tratado con dapaglifiozina 10 mg x 5,8% ana el grupo tratado con dapaglifiozina 10 mg x 5,8% ana el grupo real pacebo.

y 54,8% para el grupo con placebo.

Tabla 4. Resultados de los estudios controlados con placebo de 24 semanas (LOCP*) de dapagliflozina en tratamiento de adición en combinación con metformina o sitagliptina (con o sin metformina)

	Dapagliflozina	a Placeb	o Dapagliflozina	Placeb
	10 m	g	10 mg	
N ^b	135	137	223	224
HbA1c (%)				
Valor inicial	7,92	8,11	7,90	7,97
(media) Cambio con	-0,84	-0,30	-0,45	0,04
respecto al valor inicial ^c				
Diferencia con	-0.54"		-0.48	
respecto a placebo ^c (IC del 95%)	(-0,74; -0,34)		(-0,62, -0,34)	
Sujetos (%) que				
lograron: HbA1c				
< 7%				
Ajustado respecto	40,6"	25,9		
al valor inicial				
Peso corporal				
(kg)				
Valor inicial	86,28	87,74	91,02	89,23
(media) Cambio con				
	0.00	0.00	0.14	0.00
respecto al valor	-2,86	-0,89	-2,14	-0,26
inicial ^c Diferencia con	-1.97		-1.89°	
respecto a	(-2,63; -1,31)		(-2,37, -1,40)	

(u del 30%)

1 Metformina ≥ 1,500 mg/día; *sitagliptina 100 mg/día

1 LOCF: Ultima observación (antes del rescate en los sujetos rescatados) considerada

* Todos los sujetos aleatorizados que tomaron al menos una dosis de la medicación del estudio doble ciego durante el periodo doble ciego a corto plazo

* Medias de mínimos cuadrados ajustadas respecto al valor basal

* Medias de mínimos cuadrados ajustadas respecto al valor basal

"Veducia de iniminido por lacelado e la periodo de la veducidad de Vador p. <0,000 f. frente a placebo + hipoglucemiante oral Tabla 5. Resultados de los estudios controlados con placebo de 24 semanas de dapagliflozina en tratamiento de adición en combinación con sulfonillurea (glimepririda) o

	Adición en combinación				
	Sulfonilurea (glimepirida		Sulfonilurea + metformina ²		
	Dapagliflozin 10 mg		apagliflozin	a Placebo	
2	151	145	108	108	
lbA1c (%)⁵					
'alor inicial media)	8,07	8,15	8,08	8,24	
Variable and					

-0.13

-0.86

-0.17

-0.82

respecto al valor inicial

	Adición en combinación				
	Sulfonilurea (glimepirida		Sulfonilurea + metformina ²		
	Dapagliflozina 10 mg	Placebo	Dapagliflozina	a Placebo	
Diferencia con					
respecto a	-0,68"		-0,69"		
placebo ^c	(-0,86; -0,51)		(-0,89, -0,49)		
(IC del 95%)		, (-,, -, -,			
Sujetos (%) que I HbA1c < 7%	lograron:				
(LOFC)d					
Ajustado respecto	31,7*	13,0	31,8*	11,1	
al valor inicial					
Peso corporal					
(kg)	80,56	80,94	88,57	90,07	
(media)					
Cambio con					
respecto al valor	-2.26	-0,72	-2,65	-0.58	
inicial ^c	-2,20			-0,00	
Diferencia con					
respecto a	-1,54*		-2,07*		
placeboc	(-2,17; -0,92)		(-2,79, -1,35)		

glimepirida 4 mg/día; Metformina (formulaciones de liberación inmediata o prolongada) ≥1.500 mg/día más la dosis máxima tolerada, que debe ser al menos la mitad de la dosis máxima tolerada, de una sulfonilurea durante al menos 8 semanas antes del reclutamiento

Pacientes aleatorizados y tratados con valor inicial y al menos 1 medida de eficacia post-valor inicial.

imenua de enicacia post-valor inicial.

6 Columnas 1 y 2, HbA1c analizada usando la LOCF (ver nota d);

Columnas 3 y 4, HbA1c analizada usando el LBM (ver nota e);

6 Medias de minimos cuadrados ajustadas respecto al valor basal

d LOCF: Ultima observación (antes del rescate en los sujetos

centrales) monitores de considerado.

rescatados) considerada º LRM: análisis longitudinal de medidas repetidas

Valor p < 0,0001 frente a placebo + hipoglucemiante(s) oral(es)
Tabla 6. Resultados en la semana 24 (LOCF) en un estudio
controlado con placebo de dapagifilozina en combinación
con insulina (sola o con hipoglucemiantes orales)

Parámetro	Dapagliflozina 10 mg + insulina ± hipoglucemiantes orales²	Placebo + insulina ± hipoglucemiantes orales²
Np	194	193
HbA1c		
Valor inicial (media)	8,58	8,46
Cambio con respecto al	-0,90	-0,30
valor inicial Diferencia		
con respecto a	-0,60*	
placebo ^c		
(IC del 95%)	(-0.74: -0.45)	
Peso corporal (kg)		
Valor inicial (media)	94,63	94,21
Cambio con respecto al	-1,67	0,02
valor inicial Diferencia		
con respecto a	-1,68*	
placebo ^c	(-2,19; -1,18)	
(IC del 95%)		
Dosis media de		
insulina diaria (UI) ¹		
Valor inicial (media)	77,96	73,96
Cambio con respecto al	-1,16	5,08
valor inicialc Diferencia		
con respecto a	-6,23*	
placeboc	(-8,84; -3,63)	
(IC del 95%)		
Sujetos con reducción	19,7**	11,0
de la dosis diaria media		
de insulina de al menos		
10% (%)		

LOCF: Última observación (antes o en la fecha del primer aumento de la dosis de insulina, a demanda) considerada

b Todos los sujetos aleatorizados que tomaron al menos una dosis de la medicación del estudio doble ciego durante el periodo doble

de la medicación de estudio dode e leigo duránte el período dode ciego a corto plazo (elego a corto plazo $^\circ$ Nedia de mínimos cuadrados ajustada respecto al valor inicial y a la presencia de hipoglucemiante oral $^\circ$ Valor p < 0,0001 frente a placebo + insulina \pm hipoglucemiante

oral " Valor p < 0,05 frente a placebo + insulina \pm hipoglucemiante

El aumento de las pautas de insulina (incluyendo la insulina de acción corta, intermedia y basal) solo se permitía si los sujetos cumplían los criterios predeterminados de GPA.

cumplian los criterios predeterminados de GPA.

2º El cincuenta por ciento de los sujetos recibia monoterapia
con insulina en el momento inicial; el 50% recibia 1 ó 2
hipoglucemiante(s) oral(es) añadido(s) a la insulina: En este
ditimo grupo, el 80% tomaba metformina 304, el 12% recibian
un tratamiento de metformina más una sulfonilurea y el resto,
tomaban dros hipoglucemiantes orales.
En combinación con metformina en pacientes sin tratamiento

Un total de 1.236 pacientes, sin tratamiento previo, con diabetes tipo 2 no controlada adecuadamente (HbA1c ≥ 7,5% y ≤ 12%) participaron en dos estudios controlados con activo de 24 semanas de duración para evaluar la eficacia y seguridad de dapagliflozina (5 mg o 10 mg) en combinación con metformina en pacientes sin

(5 mg o 10 mg) en combinación con metformina en pacientes sin tratamiento previo frente a terapia con los monocomponentes. El tratamiento de dapagliflozina 10 mg en combinación con metformina (hasta 2.000 mg por día) proporcionó mejoras significativas en la HBAT en comparación con los componentes individuales (Tabla 7), y condujo a reducciones mayores en la GPA (en comparación con los componentes individuales) y en el peso corporal (en comparación con los componentes individuales) y en el peso corporal (en comparación con metformina).

Tabla 7. Resultados en la semana 24 (LOCP) en un estudio controlado con activo de una terapia con la combinación de dapagliflozina y metformina en pacientes sin tratamiento previo

Parámetro	10 mg + Metformina	Dapagliflozina 10 mg	
HbA1c (%)	211 ^b	219 ^b	208 ⁶
Valor inicial (media)	9,10	9,03	9,03
Cambio con respecto al valor inicialc Diferencia con respecto a	-1,98 -0,53* (-0,74, -0.32)	-1,45	-1,44
dapagliflozinac	-0,54* (-0,75,	-0,01	
(IC del 95%)	-0,33)	(-0,22, 0,20)	
Diferencia con respecto a metforminac (IC del 95%)			

LOCE: Última observación (antes del rescate en nacientes

^b Todos los sujetos aleatorizados que tomaron al menos una dosis de la medicación del estudio doble ciego durante el periodo doble

de la medicación del estudió doble ciego durante el periodo dol ciego a corto plazo. ^c Media de mínimos cuadrados ajustada respecto al valor inicial ¹ Valor p < 0,0001.

vaior p < 0,000 r. Terapía de combinación con exenatida de liberación prolongada rerapia de comonación con exenanda de liberación prolongada En un estudió doble ciego, controlado con comparador activo de 28 semanas de duración, se comparó la combinación de dapagiffician y exenatida de liberación prolongada (un agonista del receptor GLP- 1) con dapagiffician sola y exenatida de liberación prolongada sola en sujetos con un control glucémico inedecuado en performiza en del dibáta. liberación prolongada sola en sujetos con un control glucémico inadecuado con metorior la control su control glucémico inadecuado con metorior la control su control cont

Parámetro	Dapagliflozina 10 mgQD + Exenatida de liberación prolongada 2 mg OW	a Dapagliflozina 10 mg QD +placebo QW	Exenatida de liberación prolongada 2 mgQW + placebo QD
N	228	230	227
HbA1c (%)			
Valor inicial (media)	9.29	9.25	9.26
Cambio con respecto al valorinicial ^a Diferencia media en el cambiocon respecto	-1.98	-1.39	-1.60
al valor inicial entre la combinación y el medicamento solo (95% IC)		-0.59* (-0.84, -0.34)	-0.38** (-0.63, -0.13)
Sujetos (%) que lograronHbA1c < 7%	44.7	19.1	26.9
Peso corporal (kg)			
Valor inicial (media)	92.13	90.87	89.12
Cambio con respecto al valorinicial ^a Diferencia media en el cambiocon respecto	-3.55	-2.22	-1.56
al valor inicial entre la combinación y el medicamento solo (95% IC)		-1.33* (-2.12, -0.55)	-2.00* (-2.79, -1.20)
OD une uez el díe	OW upo uo	a nor comono	N púmoro do

OD=una vez al día. OW=una vez por semana. N=número de

OUI—una vez al dia, OWI—una vez por semana, Ni-numero de pacientes, [C. intervalo de confianza.

*Media de los mínimos cuadrados ajustados (LS Means) y la(s) diferencia(s) en los valores del cambio con respecto al valor inicial en el grupo de tratamiento en la semana 28 se modelan utilizando un modelo mixto con medidas repetidas (MMRM) incluyendo tratamiento, región, estrato de HbA1c inicial (-9.0% o 2.9.0%), semana e interacción del tratamiento por semana como factores fities y du loder injesti expres couractor. fijos y el valor inicial como covariante.

0.001, "p < 0.01. Valor-P son todos valores ajustados de valor-p para multiplicidad. Los análisis excluyen medidas de terapia pos-rescate y pos-discontinuación prematura del medicamento de ensayo.

discontinuación prématura del medicamento de ensayo.
Sucernia en ayunas

El tratamiento con dapagliflozina 10 mg en monoterapia o como
adición a mettormina, glimepirida, mettormina y una sulfonliurea,
staglipitina (con o sin metformina) o insulina produjo reducciones
estadisticamente significativas de la GPA (-1,90 a -1,20 mmol/)
[-3,4 a -2,17, mg/dl]) en comparación con placebo (-0,33 a 0,21
mmol/l [-6,0 a 3,8 mg/dl]). Este efecto se observó en la semana
1 de tratamiento y se mantuvo en los estudios amplitados hasta
1 asemana 10-de molinación de dapaglifilozina 10 mg y exenatida
El tratamiento de combinación de dapaglifilozina 10 mg y exenatida
del liberación prolongada produjo reducciones significativamente

El tratamiento de combinación de dapagliflozina 10 mg y exenatida de liberación prolongada produjo reducciones significativamente mayores en la GPA en la semana 28: -3,66 mmo/l (-65,8 mg/d), en comparación con -2,73 mmo/l (-49,2 mg/dl) para dapagliflozina sola (p<0,001) y-2,54 mmo/l (-48,8 mg/dl) para exenatida sola (p<0,001). En un estudio definido para pacientes diabéticos con una TFGe \geq 45 a < 60 ml/min/1,73 m², el tratamiento con dapagliflozina demostró reducciones en la GPA en la semana 24: 1,19 mmo/l (-21,46 mg/dl) para placebo (p=0,001). Glucosa posporandial

Glucosa posprandial El tratamiento con dapagliflozina 10 mg en adición a glimepirida produjo reducciones estadísticamente significativas de la glucosa posprandial a las 2 horas al cabo de 24 semanas, que se mantuvieron hasta la semana 48.

mantuvieron hasta la semana 48.

El tratamiento con dapagilifozina 10 mg en adición a sitagliptina (con o sin metformina) produjo reducciones en la glucosa postprandial a las 2 horas al cabo de 24 semanas que se mantuvieron hasta la semana 48.

El tratamiento de combinación de dapagliflozina 10 mg y exenatida de liberación prolongada produjo reducciones significativamente mayores en la glucosa postprandial a las 2 horas en la semana 28, en comparación con cualquiera de los medicamentos solos. Peso corporal

Dapagliflozina 10 mg como tratamiento adicional a metformina, Dapagliflozina 10 mg como tratamiento adicional a metformina y un estionilura, statgliptina (con o sin metformina) o insulina produjo una reducción estadisticamente significativa del peso corporal al cabo de 24 semanas (p<0,0001, Tabias 4 y S). Estos efectos se mantuvieron en los estudios a más largo plazo. A las 48 semanas, la diferencia para dapagliflozina en adición a sitagliptina (con o sin metformina) en comparación con placebo fue de -2,22 kg. A las 102 semanas, la diferencia para dapagliflozina en adición a metformina en comparación con placebo, o en adición a insulina en comparación con placebo fue de -2,14 y -2,88 kg, respectivamente.
Como tratamiento de adición a metformina, en un estudio de mo-inferioridad con control activo, la dapagliflozina two como inferioridad con control activo, la dapagliflozina two como

no-inferioridad con control activo, la dapagliflozina tuvo como

no-Inferioridad con control activo, la dapagliflozina tuvo como resultado una reducción estadisticamente significativa del peso corporal en comparación con glipizida de -4,65 kg a las 52 semanas (p-0,0001, Tabla 3) que se mantuvo a las 104 y 208 semanas (p-0,0001, Tabla 3) que se mantuvo a las 104 y 208 semanas (p-0,001, Tabla 3) que se mantuvo a las 104 y 208 de liberación prolongada demostrio educciones significativamente mayores del peso corporal en comparación con cualquiera de los medicamentos solos (Tabla 8). Un estudio de 24 semanas en 182 sujetos diabéticos empleando absorciometria con rayos X de energia dual(DEXA) para evaluar la composición corporal, demostrio reducciones con dapagliflozina 10 mg más metformina en comparación con placebo más metformina respectivamente, en el peso corporal y la grasa corporal determinada respectivamente, en el peso corporal y la grasa corporal determinada por DEXA, más que pérdida de tejido magro o líquidos. El tratamiento

con Forxiga más metformina produjo una disminución numérica del tejido adiposo visceral en comparación con el tratamiento con placebo y metformina en un subestudio con resonancia magnética.

y neutrina el un sucuesculo con repesión arteria precesión arterial En un análisis conjunto, pre-especificado de 13 estudios controlados con placebo, el tratamiento con dapagliflozina 10 mg produjo un cambio en la presión arterial sistólica con respecto al valor inicial de -3,7 mm Hg y en la presión arterial disstólica e-1,8 mm Hg, frente a -0,5 mm Hg en la presión arterial sistólica y -0,5 mm Hg en la diastólica en el grupo placebo en la semana 24. Se observaron reducciones similares hasta las 104 semanas. El tratamiento de combinación de danadiflozina 10 mg v exenatida El tratamiento de combinacion de dapagilitozina 1 U mgy exenativa de liberación prolongada produjo una reducción significativamente mayor en la presión arterial sistólica en la semana 28 (+4,3 mmHg) en comparación con diapagilifican sola (+1,8 mmHg, p. e. 0,05) y exenatida de liberación prolongada sola (+1,2 mmHg, p. e. 0,01). Fin dos estudios controlados con placebo de 12 semanas, un total de 1.062 pacientes con diabetes tipo 2 e hipertensión no controlados del consecuencia de controlados del consecuencia de la controlado de consecuencia de la controlado de consecuencia de la controlado de la consecuencia de la controlado de l controlada adecuadamente (a pesar de un tratamiento estable pre-existente con un IECA o un ARA en un estudio y un IECA o un ARA más un tratamiento antihipertensivo adicional en otro estudio) ARA más un tratamiento antihipertensivo adicional en otro estudio) fueron tratados con dapagilificaria 10 mg o placebo. En la semana 12 para ambo estudios, dapagiliflozina 10 mg más el tratamiento antidiabético habitual proporcionó una mejora en la HbArt cy disminuyó la presión arterial sistólica corregida con placebo una media de 3,1 y 4,3 mmHg, respectivamente. En un estudio definido para pacientes diabéticos con una TFGe ≥ 45 a < 60 ml/min/1,73 m², el tratamiento con dapagiliflozina demostró reducciones en la presión arterial en sedestación en la semana 24: -4,8 mmHg en comparación con -1,7 mmHg para placebo (p < 0,05).

piaceno (p < ∪,∪s). Control glucémico en pacientes con insuficiencia renal moderada CKD 3A (TFGe ≥ 45 a < 60 ml/min/1,73 m²)

La eficacia de dapagliflozina se evaluó en un estudio definido para

La eficacia de dapagifilozina se evaluó en un estudio definido para pacientes diabéticos con una $\text{TFGe} \geq 45 \ a < 60 \ \text{ml/min/1,73 m}^2 \ \text{que presentaban un control inadecuado con los cuidados habituales. El tratamiento con dapagifilozina resultó en reducciones en la Hba1c y el peso corporal en comparación con placebo (Tabla 9). Tabla 9. Resultados en la semana 24 de un estudio controlado con placebo de dapagifilozina en pacientes diabéticos con una TFGe <math display="inline">\geq 45 \ \text{a} < 60 \ \text{ml/min/1,73 m}^2$

	Dapagliflozina ^a 10 mg	Placebo*
	159	161
HbA1c (%) Valor inicial (media)	8,35	8,03
Cambio con respecto al valor inicial ^b Diferencia media con placebo ^b (95% IC)	-0,37 -0,34* (-0,53, -0,15)	-0,03
Peso corporal (kg)		
Valor inicial (media)	92,51	88,30
Porcentaje de cambio desde el valor inicial ^c	-3,42	-2,02

- ^a Metformina o metformina hidrocloruro fueron parte del tratamiento habitual en 69,4% y 64,0% de los pacientes de los grupos de dapagilflozina y placebo, respectivamente.
 ^b Media de los minimos cuadrados ajustada da valor inicial
 ^c Derivado de la media de los mínimos cuadrados ajustadados ajustadados

p<0.001

¹ p<0.001

Pacientes con un valor inicial de HbA1c ≥ 9%
En un análisis pre-especificado de sujetos con un valor inicial de HbA1c ≥ 9.0%, el tratamiento con dapagilifica/na 10 mg originó reducciones estadisticamente significativas de la HbA1c en la semana 24 en monoterapia (cambio medio ajustado respecto al valor inicial: -2.04% y 0,19% con dapagilifica/na 10 mg y placebo, respectivamente) y como tratamiento de adición a metromina (cambio medio ajustado respecto al valor inicial: -1,32% y -0,53% con dapagilifica/na voluca/br. respectivamente). con dapagliflozina y placebo, respectivamente).

con dapagliflozina y placebo, respectivamente). *Besultados cardiovasculares y renales*El estudio clínico sobre el efecto de dapagliflozina en acontecimientos cardiovasculares (DECLARE) fue internacional, multicántrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, y realizado para determinar el efecto de dapagliflozina en comparación con placebo en resultados cardiovasculares cuando se afiade a la terapia de base actual. Todos los pacientes tenian diabetes mellitus tipo 2 y al menos dos factores de riesgo cardiovascular adicionales (edad ≥ 55 años en hombres o ≥ 60 años en mujeres y uno o más de dielipemia, hipertensión o consumo actual de tabaco) o enfermedad cardiovascular establecida.

establecida. De los 17.160 pacientes aleatorizados, 6.974 (40,6%) tenían enfermedad cardiovascular establecida y 10.186 (59,4%) no tenían enfermedad cardiovascular establecida. 8.582 pacientes fueron aleatorizados a dapagliflozina 10 mg 8.578 a placebo, y se les hizo un seguimiento durante una nediana de 4.2 años.

media de 4,2 años. media de edad de la población del estudio fue 63.9 años. el La media de edad de la población del estudio fue 63,9 años, el 37,4% eran mujeres. En total, un 22,4% había tenido diabetes durante ≤ 5 años, la duración media de diabetes fue 11,9 años. La HbA1c media fue del 8,3% y el IMC medio fue de 32,1 kg/m². Al inicio del estudio, el 10,0% de los pacientes tenia antecedies de insuficiencia cardiaca. La media de la TFGe fue de 85,2 ml/min/1,3 m², el 7,4% de los pacientes tuvo una TFGe < 6 m/min/1,73 m², y el 30,3% de los pacientes tuvo unico o macroalbuminuria (UACR \geq 30 a \leq 300 mg/g o > 300 mg/g, respectivamente

respectivamente).

La mayoría de los pacientes (98%) tomaba uno o más medicamentos antidiabéticos al inicio, incluyendo metformina

medicamentos antidiabéticos al inicio, incluyendo metformina (62%), insulinturea (43%). Las variables primarias lueron el tiempo hasta el primer acontecimiento de la combinación de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o iclus isquemico (MACE) y el tiempo hasta el primer acontecimiento de la combinación de hospitalización por insuficiencia cardiaca o muerte cardiovascular. Las variables secundarias fueron una variable renal combinada y mortalidad por cualquier causa.

combinada y mortalidad por cualquier causa.

**Acontacimientos adversos cardiovasculares graves
Dapagilificationa 10 mg demostró no-interioridad frente a placebo
para la combinación de muerte cardiovascular, infarto de
miocardio o ictus isquémico (p < 0,001 unilateral).

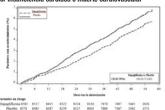
**Insuficiencia cardiaca o muerte cardiovascular
Dapagilificania 10 mg demostró superioridad frente a placebo en
la prevención de la variable primaria combinada de hospitalización
por insuficiencia cardiaca o muerte cardiovascular (Figura 1).

**La differencia en el efecto del tratamiento se debió a la hospitalización
por insuficiencia cardiaca o muerte cardiovascular (Figura 1).

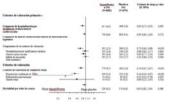
**La differencia en el efecto del tratamiento se debió a la hospitalización
por insuficiencia cardiaca, sin differencia en la muerte
cardiovascular (Figura 2).

**La beneficio del tratamiento con dapagififozina frente a
placebo se observó tanto en pacientes con y sin enfermedad
cardiovascular estabelicida, como con y sin insuficiencia
cardiaca al inicio, y fue consistente a través de los subgrupos
clave, incluyendo edad, género, función renal (TFGe) y región.

Figura 1: Tiempo de aparición de la primera hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte cardiovascular



Los resultados de las variables primaria y secundaria se muestran en la Figura 2. No se demostró superioridad de dapagliflozina frente a placebo para MACE (p=0,172). La variable renal combinada y la mortalidad por todas las causas, por tanto, no fueron analizadas como parte del procedimiento de análisis estadístico jerarquizado. Figura 2: Efecto del tratamiento de criterios de valoración primario y sus componentes y, criterios de valoración secundario y sus componentes.



El criterio de valoración de compuesto renal definido como: disminución sostenida confirmada ≥ 40% de la TFGe a TFGe < €0 mL/min/1.73 m² y/o enfermedad renal terminal (diálisis ≥ 90 días o trasplante renal, TFGe sostenida confirmada < 15 mL/min/1.73 m²) y/o muerte renal o cardiovascular.

Valores p de dos colas. Los valores p para las variables secundarias y para los componentes por separado son nominales. El tiempo hasta el primer acontecimiento se analizó en un modelo Cox de deseno enprocipades. El primer de primero acontecimiento

nasia el printer acontecimiento se nalazio en un incoleo Cox ote riesgos proporcionales. El número de primeros acontecimientos para los componentes por separado es el número real de primeros acontecimientos para cada componente y no se suma al número de acontecimientos en la variable compuesta. IC=intervalo de confianza.

(C=intervalo de conflanza.)
Nefropatía
La dapagliflozina redujo la incidencia de eventos del compuesto de disminución sostenida de la TFGe confirmada, enfermedad renal terminal, muerte renal o cardiovascular. La diferencia entre los grupos se debió a la reducción de los eventos de los componentes renales: disminución sostenida de la TEGe, enfermedad renal terminal muerte renal (Figura 2).

y muerte renal (Figura 2).

El indice de riesgo (HR) para el tiempo hasta la nefropatia (disminución sostenida del TFGe, enfermedad renal terminal y muerte renal) fue de 0.53 (Ol del 95%: 0.40, 0.66) para depaglificana frente placebo. Además, dapaglificana redujo la aparición de nueva albuminuría confirmada (cociente de riesgo HR=0,79 (IP 95% 0,72, 0.87) y llevío a una mayor regresión de la mar mayor regresión de la mar mayor regresión de la mar craolbuminuría (cociente de riesgo HR=1,82 (IC 95% 1,51, 2,20)) en comparación con placebo.

a ma mayor egresant o le a macroatiminar quorente de nesgo HR-1,82 (IC 95% 1.51,2,201) en comparación con placebo.
Insufficiencia cardiaca

El estudio de Dapagilifozina y prevención de los resultados adversos de insuficiencia cardiaca Dapagilifozin And Prevention of Adverso cutomos in Heart Fallure (DAPA-HF, por sus siglas en inglés) teu n estudio internacional, multicéntrico, aleatorizado y doble clego, controlado con placebo en pacientes con insuficiencia cardiaca (clase funcional II-IV) New York Heart Association (NYHA) con fracción de eyección del ventricular acquienta (PEFF) a 40% para determinar el efecto de la dapagilifozina comparado con placebo, cuando se añade a la terapia de tratamiento de la insuficiencia cardiaca.

De 4.744 pasientes, 2.373 fueron aleatorizados a dapagilifozina 10 mg y 2.371 a placebo y seguidos durante una mediana de 18 meses. La edad media de la población estudiada fue de 66 años, 77% eran hombres.

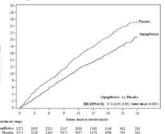
77% eran hombres. En condiciones basales, el 67,5% de los pacientes fueron

clasificados como clase II de la NYHA, el 31,6% como clase III y el 0,9% como clase IV, la mediana de FVEF fue 32%, 56% de las fallas 0,9% como clase IV, la mediana de FVEF fue 32%, 56% de las fallas cardiacas fueron issuémicas, 36% no issuémica y 8% de siolagia desconocida. En cata grupo de tratamiento, el 42% de los pacientes tenían antecedentes de diabetes mellitus tipo 2, y un 3% adicional de los pacientes de cada grupo se clasificaron como diabéticos tipo 2 con base en un HAATO ≥ 6,5% en el reclutamiento como en la aelabrización. De los pacientes tueron tratados con IECA, ARA o inhibitór del receptor-neprilisma de la neprilisma y del receptor de anjoitensina (INRA, 11%), el 96% con betabloqueante, el 71% con antagonista de los receptores mineralocorticoles (ARM), 93% con diurético y 5% con diuré

con dispositivo impiantable (con funcion de destininador). En el reclutamiento del estudio pacientes con TFGe ≥ 30 mL/ min/1,73 m² en el momento de la inscripción. La media de la TFGe

min/1,73 m² en el momento de la inscripción. La media de la TFGe te de 66 m/min/1,73 m² el 41% de los padentes tenian TFGe < 60ml/min/1,73 m² y 15% tenian TFGe < 45 ml/min/1,73 m² y 15% tenian TFGe < 45 ml/min/1,73 m² . Muerte cardiovascular y emperamiento de la insuficiencia cardiaca Dapaglificzian fue superior a placebo en la prevención de la variable primaria compuesta por muerte cardiovascular, hospitalización por insuficiencia cardiaca o visita urgente por insuficiencia cardiaca (CR 0,74 (IC del 95% 0,65°,0,85), p < 0,0001). El efecto se observió de forma temprana y se mantuvo durante toda la duración del estudio (Florura 3).

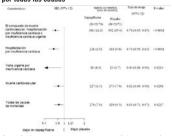
Figura 3: Tiempo hasta la primera aparición del compuesto de muerte cardiovascular, hospitalización por insuficiencia cardíaca o insuficiencia cardíaca urgente



Una visita urgente de insuficiencia cardíaca se definió como una evaluación urgente, no planificada, realizada por un médico, por ejemplo, en un Servicio de Urgencias, que requiere tratamiento para empeorar la insuficiencia cardíaca (aparte de un aumento de los diuréticos orales). Pacientes en riesgo es el número de pacientes en riesgo al comienzo del pacridor. del período.

Los tres componentes del punto final compuesto primario contribuyeron individualmente al efecto del tratamiento (Figura 4). Hubo pocas visitas urgentes de insuficiencia

Figura 4 Efectos del tratamiento para el punto final compuesto primario, sus componentes y mortalidad por todas las causas



Se definió una visita urgente por insuficiencia cardíaca se definió como una evaluación urgente, no planificada, realizada por un médico, por ejemplo, en un Servicio de Urgencias, que requiere tratamiento para el empeoramiento la insuficiencia cardíaca (aparte de un simple aumento de los diuréticos orales)

los diuréticos orales).

El número de primeros eventos para los componentes individuales es el número real de primeros eventos para cada componente y no se suma al número de eventos en el extremo compuesto.

Las tasas de eventos se presentan como el número de sujetos con evento por cada 100 pacientes años de seguimiento. Los valores de p para los componentes individuales y la mortalidad por todas las causes con pomientos individuales y la mortalidad por todas las causes con pomientos.

mortalidad por todas las causas son nominales. Dapagliflozina también redujo el número total

Dapagliflozina también redujo el número total acontecimientos de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca (primera y recurrente) y muerte cardiovascular; hubo

cardíaca (primera y recurrente) y muerte cardiovascular; hubo 567 acontecimientos en el grupo de dapagliflozina versus 742 acontecimientos en el grupo placebo (CR 0,75 [IC del 95%: 0,65; 0,88]; p=0,0002).

El beneficio del tratamiento con dapagliflozina ses observó en pacientes con insuficiencia cardiaca, tanto con diabetes mellitus tipo 2 como sin diabetes. Dapagliflozina redujo la variable primaria compuesta de la incidencia de muerte cardiovascular y empeoramiento de la insuficiencia cardíaca con un CR de 0,75 (IC del 95%: 0,63 a 0,90) en pacientes con diabetes y 0,73 (IC del 95%: 0,60 a 0,88) en pacientes sin diabetes. sin diabetes

El beneficio del tratamiento de dapagliflozina sobre placebo El deneticio del tratamiento de dapagilificina sobre placeno en la variable primaria también fue consistente en otros subgrupos clave, incluyendo la terapia para la insuficiencia cardiaca concomitante, la función renal (TFGe), la edad, el género y la región.

Resultados comunicados por el paciente - síntomas de insufficiencia cardíaca.

insuficiencia cardíaca El efecto del tratamiento de dapagliflozina en los síntomas de insuficiencia cardíaca se evaluo mediante la puntuación del Total Symptom Score of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire

(KCCQ-TSS), que cuantifica la frecuencia y la gravedad de los síntomas de la insuficiencia cardíaca, incluidos fatiga, edema periférico, disnea y ortopnea. La puntuación fluctúa entre O 100 v las

nuntuaciones más altas renresentan un meior estado de saluu. El tratamiento con danagliflozina resultó en un beneficio

El tratamiento con dapagliflozina resultó en un beneficio estadistica y clinicamente significativo sobre placebo en los sintomas de insuficiencia cardiaca, medido por el cambio en el estado inicial al mes 8 en la KCCQ-TSS, (CR 1,18 [95% CI 1,11, 1,26]; p < 0.0001). Tanto la frecuencia como la carga de los sintomas contribuyeron a los resultados. Se observó un beneficio tanto en la meiora de los síntomas de la insuficiencia cardíaca como en la prevención del deterioro de los síntomas de la insuficiencia cardíaca.

los síntomas de la insuficiencia cardiaca.
En los análisis de las respuestas, la proporción de pacientes con una mejora clínicamente significativa en el KCCO-TSS desde el estado inicial a los 8 meses, definida como 5 puntos o más, fue mayor para el grupo de tratamiento con dapagiliflozina en comparación con el grupo placebo. La proporción de pacientes con un deterioror clinicamente significativo, definido como 5 puntos o más, fue inferior para el grupo de tratamiento con dapagiliflozina en comparación con el grupo placebo. Los beneficios observados con la denantificións se mantujeron cuando se anticaron límites dapagliflozina se mantuvieron cuando se aplicaron límites más restrictivos para lograr un cambio clinicamente significativo más grande (Tabla 10).

Tabla 10 Número y porcentaje de pacientes con mejoría y deterioro clínicamente significativos del CCO-TSS a

los 8 mes	es	to signific	ativos dei ot	JQ-133 a
Cambio de base de referencia a los 8 meses:	Dapagliflozina 10 mg n³=2086	Placebo n³=2062		
Mejoras	n (%) mejorado ^b	n (%) meiorado ^b	Ratio de probabilidad° (95% CI)	Valor p ^f
≥ 5 puntos	933 (44.7	7) 794 (38.5)	1.14 (1.06, 1.22)	0.0002
≥ 10 puntos	689 (33.0	0) 579 (28.1)	1.13 (1.05, 1.22)	0.0018
≥ 15 puntos	474 (22.7	7) 406 (19.7)	1.10 (1.01, 1.19)	0.0300
Deterioro	n (%) deteriorod	n (%) deteriorod	Ratio de probabilidadº (95% CI)	Valor f
≥ 5 puntos	537 (25.7	7) 693 (33.6)	0.84 (0.78, 0.89)	<0.0001
$\geq 10 \text{ puntos}$	395 (18.9	9) 506 (24.5)	0.85	< 0.0001

a Número de pacientes con un KCCO-TSS observado o que fallecieron antes de 8 meses. b Número de pacientes que habían observado una mejora de al menos 5, 10 ó 15 puntos desde el estado inicial.

Los pacientes que fallecieron antes del periodo de tiempo establecido se cuentan como no mejora. c Para mejora, un ratilo de probabilidad > 1 favorece a dapagiliflozina 10 mg. d Número de pacientes que tuvieron un deterioro observado de al menos 5 ó 10 puntos desde la línea de base. Los pacientes

pacientes que fallecieron antes del periodo de tiempo establecido se cuentan como deterioros.

e Para obtener deterioro, un ratio de probabilidad < 1 favorece a dapagliflozina 10 mg.

f Los valores p son nominales. Nefronatía

Netropatia
Hubo pocos acontecimientos de la variable compuesta renal
(una diminución sostenida confirmada ≥ 50% de la TFGe, ERT,
o muerte renal); la incidencia fue del 1,2% en el grupo de
dapagliflozina y del 1,6% en el grupo placebo.

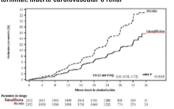
Tenfermedad renal crónica
El Estudio para Evaluar el Efecto de Dapagliflozina en los Resultados Renales y la Mortalidad Cardiovascular en Pacientes con Enfermedad Renal Crónica (DAPA-CKD) fue un estudio internacional, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en pacientes con enfermedad ciego y controlado con placebo en pacientes con enfermedad renal crónica (CKD) con TFGe ≥ 25 a ≤ 75 mL/min/1.73 m2 y albuminuria (UACR ≥ 200 y ≤ 5000 mg/g) para determinar el efecto de dapagiliflozina en comparación con placebo, cuando se añade al tratamiento estándar de base, sobre la incidencia del criterio de valoración de compuesto de \geq 50% de disminución sostenida del TFGe, entermedar renal terminal (definida como TFGe sostenida <15 mL/min/1.73 m2, tratamiento crónico con diálisis o recepción de un trasolante renal muerte cardiovascular o renal

trasplante renal), muerte cardiovascular o renal. De 4304 pacientes, 2152 fueron asignados aleatoriamente durante una mediana de 28.5 meses. El tratamiento se continuó si la TFGe descendía a niveles inferiores a 25 mL/

continuó si la TFGe descendía a niveles inferiores a 25 mL/min/1.73 m2 durante el estudio y pudo continuarse en los casos en los que fue necesaria la diálisis. La edad media de la población del estudio era de 61.8 años, y el 66.9% eran hombres. Al inicio del estudio, la media de la TFGe era de 43.1 mL/min/1.73 m2 y la mediana de la UACR era de 949.3 mg/g, el 44.1% de los pacientes tenía una TFGe de 30 a < 45 mL/min/1.73 m2 y el 14.5% tenía una TFGe de 30 a < 45 mL/min/1.73 m2 y el 14.5% tenía una TFGe si multiple di porte de 190.2 Los pacientes recibian el tratamiento estándar (SOC); el 97.0% de los pacientes eran tratados con un inhibidor de la enzima convertidora de anojdensina (IECA) un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) un bloqueador de los receptores de angiotensina (BRA

o un bloqueador de los receptores de angloténsina (BRA). El estudio se detuvo anticipadamente por motivos de eficacia antes del análisis previsto, basándose en una recomendación del Comité de Supervisión del Datos Independiente. La dapagilificaria fue superior al placebo en la prevención del criterio de valoración primario de compuesto de ≥ 50% de disminución sostenida de la TFGe, alcanzando la enfermedada renal terminal, la muerte cardiovascular o renal. Según el gráfico de Kaplan-Meier para el tiempo hasta la primera aparición del criterio de valoración primario de compuesto, el efecto del tratamiento fue evidente a partir de los 4 meses y se mantuvo hasta el final del estudio filiqura 5). se mantuvo hasta el final del estudio (figura 5)

Figura 5; Tempo hasta la primera aparición del criterio de valoración primario de compuesto, > 50% de disminución sostenida de la TFGe, enfermedad renal terminal, muerte cardiovascular o rer



Los pacientes en riesgo son el número de pacientes en riesgo al principio del periodo.

Los cuatro componentes del criterio de valoración primario de compuesto contribuyeron individualmente al efecto del tratamiento. La dapagliflozina también redujo la incidencia del criterio de valoración de compuesto de ≥50% de disminución sostenida del TFGe, enfermedad renal terminal o muerte sosientia del rive, enterinidad en la terrimia o inderte renal y el criterio de valoración de compuesto de muerte cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardíaca. El tratamiento con dapagliflozina mejoró la supervivencia global de los pacientes con enfermedad renal crónica con una reducción significativa de la mortalidad por todas las causas

(rigura 6). Figura 6: Efectos del tratamiento para los criterios de valoración primario y secundario de compuesto, sus componentes individuales y la mortalidad por todas las causas



E I número de primeros eventos para los componentes componente y no suma el número de eventos para los componentes individuales es el número real de primeros eventos para cada componente y no suma el número de eventos en el criterio de valoración de compuesto.

Las tasas de eventos se presentan como el número de sujetos con eventos por cada 100 pacientes años de seguimiento. No se presentan las estimaciones del cociente de riesgos para los subgrupos con menos de 15 eventos en total, ambos

brazos combinados El beneficio del tratamiento con dapagliflozina fue consistente en pacientes con enfermedad renal crónica con diabetes mellitus tipo 2 y sin diabetes. La dapagliflozina redujo el mellitus tipo 2 y sin diabetes. La dapaginiozina reoujo et criterio de valoración primario de compuesto de \geq 50% de disminución sostenida de la TFGe, alcanzando la enfermedad renal terminal, muerte cardiovascular o renal con un HR de 0.64 (Cl del 95%: 0.52, 0.79) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y 0.50 (Cl del 95%: 0.35, 0.72) en pacientes sin diabetes.

sil viacietes.

El beneficio del tratamiento con dapagliflozina sobre el placebo en el criterio de valoración principal también fue consistente en otros subgrupos clave, incluyendo la TFGe, la edad, el género y la región. Población pediátrica

eua, e genero y a region: <u>Podaction pediantica</u>

En un estudio clínico en niños y adolescentes de 10-24
años de edad con diabetes mellitus tipo 2, 39 pacientes
fueron aleatorizados a dapagliflozina 10 mg y 33 a placebo,
como tratamiento adicional a metformina, insulina o un
combinación de metformina e insulina. En la aleatorización,

combinación de metformina e insulina. En la aleatorización, el 74% de los pacientes eran < 18 años de edad. El cambio medio ajustado en HbA1c para dapagliflozina en relación con placebo desde el valor inicial hasta la semana 24 fue de -0,75% (95% l.C +156, 0.15). En el grupo de edad < 18 años, el cambio medio ajustado en HbA1c para dapagliflozina en relación con placebo fue -0,59% (95% l.C +166, 0.48). En el grupo de edad ≥ 18 años, el cambio medio desde el valor inicial en HbA1c fue de -1,52% en el grupo tratado con dapagliflozina (n=9) y 0,17% en el grupo tratado con dapagliflozina (n=9) y 0,17% en el grupo tratado con dapagliflozina (n=9) y 1,017% en el grupo tratado con dapagliflozina (n=9) y 1 tolerabilidad fueron similares a las observadas en la población adulta tratada con dapagliflozina. La seguridad y tolerabilidad fueron confirmadas también en una extensión de seguridad del estudio de 28 semanas. estudio de 28 semanas

estudio de 28 semanas. Insuficiencia cardiaca y enfermedad renal crónica La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido la obligación de presentar los resultados de los estudios con dapaglificina en todos los subconjuntos de la población pediátrica en la prevención de acontecimientos cardiovasculares en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica y en el tratamiento de la enfermedad renal crónica (ver sección 4.2 para consultar la información contra el uso en población padiátrica). información sobre el uso en población pediátrica).

Propiedades farmacocinéticas

Absorción La dapagliflozina se absorbió bien y con rapidez tras su las concentraciones plasmáticas La dapagniloznia se absorbio bien y con rapidez tras su administración oral. Las concentraciones plasmáticas máximas (C_{máx}) de dapagliflozina, se alcanzaron normalmente en las 2 horas siguientes a la administración normalmente en las 2 horas siguientes a la administración en ayunas. La media geométrica en estado estacionario de los valores de la C_{máx} y el AUC de dapagliflozina tras la administración de dosis de 10 mg de dapagliflozina una vez al día, fueron de 158 ng/ml y 628 ng h/m, respectivamente. La biodisponibilidad oral absoluta de dapagliflozina tras la administración de una dosis de 10 mg es del 78%. La daministración con una comida rica en grasas redujo la C_{máx} de la dapagliflozina hasta un 50% y prolongó el T_{máx} de la dapagliflozina hasta un 50% y pr Cmáx de la dapagilluzina nasta un colo, per el AUC en el 1 hora aproximadamente, pero no influyó en el AUC en el 1 hora aproximadamente, pero no influyó en el AUC en el 1 hora aproximadamente, pero no influyó en el AUC en comparación con la administración en ayunas. Se consideró que estos cambios no fueron clínicamente significativos. Por lo tanto, Forxiga puede administrarse con o sin alimentos.

lo tanto, Forxiga puede administrarse con o sin alimentos.

Distribución

La dapagifflozina se une a las proteínas en un 91%
aproximadamente. La unión a las proteínas no se modificó
en presencia de diversas enfermedades (por ejemplo,
insuficiencia renal o hepática). El volumen de distribución en
estado estacionario de dapagliflozina fue de 118 litros.

Biotransformación La dapagliflozina es extensamente metabolizada y produce principalmente dapagliflozina

principalmente dapagliflozina
3-0-glucurónido, un metabolito inactivo. Ni dapagliflozina
3-0-glucurónido ni otros metabolitos contribuyen a los
efectos hipoglucemiantes. La formación de dapagliflozina
3-0-glucurónido está mediada por la UGT1A9, una enzima
presente en el higado y el riñón, y el metabolismo mediado
por el CYP es una vía de actaramiento menor en humanos.

Eliminación
Después de la administración de una dosis oral única de Después de la administración de una dosis oral única de dapagliflozina 10 mg a sujetos sanos, la semivida terminal plasmática media (†,72) de dapagliflozina fue de 12,9 horas. El aclaramiento sistémico total medio de dapagliflozina diministrada via intravenosa fue de 207 ml/min. La dapagliflozina y los metabolitos relacionados se eliminan fundamentalmente mediante excreción urinaria y menos del 2% como dapagliflozina intacta. Tras la administración de una dosis de 50 mg de 1°C1-dapagliflozina, se recuperó el 964 el 75% en orina y el 21% en hoces. En heces, aproximadamente el 15% de la dosis se excretó como fármaco original.

le 10% de la dusta se exclueix como ramiaco diginal. Linealidad La exposición a dapagliflozina se incrementó de forma proporcional al aumento de la dosis de dapagliflozina en el intervalo de 0,1 a 500 mg, y su farmacocinética no cambió con el tiempo con la administración diaria repetida durante hasta 24 semanas.

Poblaciones especiales

Poblaciones especiales Insufficiencia renal En estado de equilibrio (20 mg de dapagliflozina una vez al día durante 7 dias), los sujetos con diabetes mellitus tipo 2 e insufficiencia renal leve, moderada o grave (determinada por el aclaramiento plasmático de iohexol) tenían exposiciones sistémicas medias de dapagliflozina del 32%, 60% y 87 % superior, respectivamente, a los de sujetos con diabetes nellitus tipo 2 función renal normal. La excreción de glucosa en orina de 24 horas en estado estacionario fue altamente dependiente de la función renal y 85, 52, 18 y 11 g de glucosa/ día fueron excretados por sujetos con diabetes mellitus tipo día fueron excretados por sujetos con diabetes mellitus tipo 2 y función renal normal o insuficiencia renal leve, moderada severa, respectivamente. Se desconoce el impacto de la hemodiálisis sobre la exposición a dapagliflozina.

hemodiálisis sobre la exposición a dapagliflozina. Se evaluó el efecto de la función renal reducida en la exposición sistémica en un modelo farmacocinético poblacional. En concordancia con los resultados anteriores, la AUC predicha por el modelo fue mayor en los pacientes con enfermedad renal crónica en comparación con los pacientes con función renal normal, y no fue significativamente diferente en los pacientes con enfermedad renal crónica con diabetes mellitus tipo 2 y sin diabetes.

manufacione mendio per 2 y sin diadeces.

En los sujetos con influefugih, los valores medios de C_{máx} y AUC de dapagillicaria fuen hasta un 12% y un 36% mayores, respectivamente, en comparación con los sujetos de control sanos equiparados. Estas diferencias no se consideraron clínicamente significativas. En los sujetos con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) la Cmáx y el AUC medios de dapagliflozina fueron un 40% y

un 67% mayores que en los controles sanos equiparados,

un 67% mayores que en los controles sanos equiparados, respectivamente. Edad avanzada (≥ 65 años)

No hay un aumento clinicamente significativo en la exposición únicamente en función de la edad en sujetos de hasta 70 años. Sin embargo, cabe esperar un aumento en la exposición de la companyo de la debido a la disminución en la función renal relacionada con la edad. No hay suficientes datos para sacar conclusiones sobre la exposición en pacientes > 70 años.

Ta exposition en pacientes > 70 anos.

<u>Población pediátrica</u>

La farmacocinética y farmacodinámica (glucosuria) en niños con diabetes mellitus tipo 2 con edad 10-17 años fue similar a las observadas en adultos con diabetes mellitus tipo 2.

<u>Sexo</u> Se ha calculado que el AUC_{SS} medio de dapagliflozina en mujeres es aproximadamente un 22% mayor que en los

non. <u>Raza</u> No hay naza No hay diferencias clínicamente significativas en las exposiciones sistémicas entre las razas blanca, negra o asiática.

Peso corporal
Se ha observado que la exposición a dapagliflozina disminuye Se ha observado que la exposición a dapagliflozina disminuye con el aumento de peso. En consecuencia, los pacientes con bajo peso corporal pueden presentar una exposición ligeramente aumentada y pacientes con pesos elevados una exposición ligeramente disminuida. Sin embargo, las diferencias en la exposición no se consideraron clínicamente

Datos preclínicos sobre seguridad

Datos precimicos sobre seguridad. Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y fertilidad. Dapagliflozina no indujo tumores ni en ratones ni en ratas a ninguna de las dosis evaluadas durante los dos años

ratas a ningúna de las dosis evaluadas durante los dos años de estudios de carcinogenicidad.

Toxicidad para la reproducción y el desarrollo
La administración directa de dapagliflozina en ratas jóvenes recién destetadas y la exposición indirecta durante el final de la gestación (periodos correspondientes al segundo y tercer trimestre del embarazo humano en relación a la maduración renal) y la lactancia, se asociaron a una mayor incidencia y/o gravedad de las dilataciones de la pelvis y los túbulos renales en la propenie.

en la progenie. En un estudio de toxicidad en animales jóvenes, cuando se administró dapagliflozina directamente a ratas jóvenes desde el día 21 después del nacimiento hasta el día 90 después del el día 21 después del nacimiento hasta el día 90 después del nacimiento, se notificaron dilataciones pélvicas y tubulares renales con todas las dosis; la exposición de las crías tratadas con la dosis más haja fue ≥ 15 veces superior a la exposición observada con la dosis máxima recomendada en humanos. Estos resultados se asociaron a un aumento del peso renal relacionado con la dosis, así como a un aumento macroscópico del volumen renal que se observó con todas las dosis. Las dilataciones de la pelvis y los túbulos renales observadas en los animales jóvenes no revirtieron totalmente durante el período de recuparación de aproximadamente 1 durante el período de recuperación de aproximadamente 1

En otro estudio independiente de desarrollo pre y posnatal, se En otro estudio independiente de desarrollo pre y posnatal, se tratá a ratas gestantes desde el dia 6 de la gestación hasta el día 21 después del parto, y las crías estuvieron expuestas indirectamente dentro del útero y durante la lactancia. Ge realizó un estudio satélite para evaluar la exposición a dapagilifozina en la leche y las crías). Se observó un aumento de la incidencia o la gravedad de la dilatación pélvica renal en la progenie adulta de madres tratadas, aunque solo con la dosis máxima evaluada (la exposición a dapagilifozina en madres y crías fue 1.415 y 137 veces mayor, respectivamente, que la exposición a dosis máxima recomendada en humanos). Los efectos tóxicos para el desarrollo adicionales se limitaron a reducciones del peso corporal de las crías humanos). Los efectos tóxicos para el desarrollo adicionales se limitaron a reducciones del peso corporal de las crías relacionadas con la dosis, y se observaron solo con dosis > 15 mg/kg/dia (correspondientes a una exposición de las crías > 29 veces mayor que el valor observado con la dosis máxima recomendada en humanos). La toxicidad materna solo fue evidente con la máxima dosis evaluada y se limitó a una reducción transitoria del peso corporal y del consumo de alimento en la administración. El nivel sin efectos adversos observados (NOAEL) de toxicidad para el desarrollo, que fue la desis mícima analizada se asocia a una exposición sistémica del peso corporados (NOAEL) de toxicidad para el desarrollo, que fue la desis mícima analizada se asocia a una exposición sistémica dosis mínima analizada, se asocia a una exposición sistémica materna aproximadamente 19 veces mayor que la exposición a la dosis máxima recomendada en humanos.

En otros estudios sobre el desarrollo embrionario y fetal en ratas y conejos, se administró dapagliflozina durante en ratas y conejos, se administró dapagliflozina durante intervalos correspondientes a los periódos principales de organogénesis en cada especie. No se observó toxicidad materna ni para el desarrollo en conejos con ninguna de las dosis analizadas; la dosis máxima evaluada se asocia a una exposición sistémica múltiple aproximadamente 1.191 veces la dosis máxima recomendada en humanos. En ratas, la dapagliflozina no tuvo efectos embrioletales ni teratógenos con exposiciones hasta 1.441 veces la dosis máxima recomendada en humanos. recomendada en humanos. DATOS FARMACÉUTICOS

Lista de excipientes

Núcleo del comprimido Celulosa microcristalina Lactosa

ospovidona Dióxido de silicio Estearato de magnesio <u>Cubierta de Película</u> Alcohol polivinílico Dióxido de titanio Macrogol 3350 Talco Macrogol 3350 Talco Óxido de hierro amarillo

Incompatibilidades
No aplica.
Periodo de validez

No exceder la fecha de vencimiento indicada en el empaque Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30 °C Precauciones especiales de eliminación

Ninguna en particular FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

6 de octubre de 2022 Ficha técnica versión: Doc ID-004790802 v2.0 Traducida de: Doc ID-004790798 v2.0

Doc ID-004790798 v2.0

Basada en: Forviga clean QRD - Doc ID-004041895 v14.0

MATPROM: PE-1038, Prep: 01-2023

Material exclusivo para el profesional de la salud. Información
aplicable a Perú AstraZenea Perú SA, Calle Las Orquideas
675, Interior 802, San Isidro, Lima-Perú, tel.: 6101515

En caso de evento adverso ingrese a https://aereporting.
astrazeneca.com y seleccione en país Perú, o escriba al
correo electrónico PatientSafety.Peru@astrazeneca.com.

Link de Data Privacy para reporte de eventos adversos: https://bit.ly/35p2CRf Mayor información Departamento Médico AstraZeneca Perú FORXIGA® 10 MG EE-04998 FORXIGA® 5 MG EE-04997

