

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-214/VI/19012024

Informe de Posicionamiento Terapéutico de angiotensina II (Giapreza®) en hipotensión resistente al tratamiento en adultos con shock distributivo

Fecha de publicación: 19 de enero de 2014

Índice

Introducción.....	1
Angiotensina II (Giapreza®).....	2
Farmacología.....	3
Eficacia.....	3
Resultados.....	4
Limitaciones, validez y utilidad práctica.....	10
Seguridad.....	10
Valoración del beneficio clínico.....	17
Discusión.....	17
Conclusión.....	19
Grupo de Expertos.....	20
Anexo.....	21
Referencias.....	25

Introducción

El shock consiste en un estado de hipoperfusión de los órganos que produce disfunción y muerte celular. Los síntomas incluyen alteraciones del estado mental, taquicardia, hipotensión y oliguria. El diagnóstico del shock es clínico, incluyendo la medición de la presión arterial y en ocasiones marcadores de hipoperfusión tisular como el lactato sanguíneo. Una baja tensión arterial desencadena una respuesta adrenérgica con vasoconstricción mediada por un mecanismo simpático y aumento de la frecuencia cardíaca.

La angiotensina II es una de las cuatro hormonas vasoconstrictoras secretadas en respuesta a la hipotensión generada por el shock (junto con adrenalina, noradrenalina y vasopresina). Asimismo, en estado de shock, puede existir deficiencia de hormonas vasoactivas endógenas, como el cortisol, la vasopresina y la angiotensina II, disminuyendo aún más la capacidad de respuesta vasopresora. La combinación de vasodilatación patológica con la vasoconstricción de los fármacos vasopresores produce efectos heterogéneos en diferentes lechos vasculares, que genera una alteración en la distribución del flujo sanguíneo.¹

El shock puede tener su origen en: un volumen circulante bajo (shock hipovolémico), vasodilatación (shock distributivo), reducción primaria del gasto cardíaco (tanto shock cardiogénico como obstructivo), o una combinación

de varias causas. En el caso concreto del shock distributivo, éste se caracteriza por presentar vasodilatación periférica y reducción de la presión arterial a pesar de la conservación del gasto cardíaco². Las causas más comunes del mismo son las siguientes: sepsis (causa principal), inflamación, vasoplejía y reacciones farmacológicas graves. El shock distributivo requiere tratamiento inmediato para asegurar la perfusión de órganos vitales a través del restablecimiento de la presión arterial adecuada mientras se identifica y trata la causa subyacente del mismo.¹ En el caso del shock refractario, éste se caracteriza por no conseguirse una respuesta adecuada a pesar del tratamiento con cristaloides y dosis altas de vasopresores (definida como $\geq 0,5$ mcg/kg/min de dosis equivalente de noradrenalina (NED))³. Algunos estudios observacionales sugieren que entre el 6 % y el 7 % de los pacientes en estado crítico pueden desarrollar shock refractario¹. Sin embargo, no existe actualmente un consenso en relación a la definición de shock distributivo refractario, y las causas del mismo son muy diversas, lo que dificulta conocer la población diana y los datos epidemiológicos de la enfermedad. Algunos estudios estiman que la prevalencia de sepsis grave en Europa es de alrededor del 1% de todos los ingresos hospitalarios⁴, con una prevalencia en torno a 9/10.000 habitantes y una mortalidad del 44%.^{4,5} Entre estos pacientes con sepsis grave, alrededor de un tercio de ellos (30%-44%) (prevalencia de 3/10.000 a 5/10.000) desarrollarán shock séptico, con una mortalidad estimada del 47-63% en aquellos pacientes con dos o más disfunciones orgánicas.^{4,5,10}

El tratamiento del shock distributivo incluye el tratamiento de las causas subyacentes, reposición de la volemia (al menos 30 ml/Kg de cristaloides como solución salina, suero glucosalino, solución de glucosa al 5% o Ringer-lactato) y administración de vasopresores. Los vasopresores de primera línea más comúnmente recomendados y utilizados son las catecolaminas, particularmente la noradrenalina (norepinefrina). Otros vasopresores de segunda línea incluyen dopamina, adrenalina (epinefrina) y la hormona de la hipófisis posterior vasopresina (y su equivalente argipresina, también denominada vasopresina arginina) en casos de shock séptico. Otro fármaco disponible como terapia de rescate en algunos países europeos es la selepresina (no autorizado en España). En relación a la dobutamina, podría ser útil en pacientes con shock séptico y disfunción cardíaca^{1,6,7}. Adicionalmente, el tratamiento con glucocorticoides se puede emplear como terapia de rescate en shock refractario,^{1,7} si bien, presenta una evidencia contradictoria en relación a su beneficio en mortalidad⁸. En el caso concreto de Angiotensina II, permitiría el tratamiento vasopresor de los pacientes adultos con shock distributivo con hipotensión refractaria presentando un mecanismo de acción diferente a los previamente mencionados.

Angiotensina II (Giapreza®)⁹

La angiotensina II está indicada para el tratamiento de la hipotensión resistente al tratamiento en adultos con shock séptico u otro tipo de shock distributivo que siguen presentando hipotensión a pesar de una reposición adecuada del volumen y de la aplicación de catecolaminas y otros tratamientos vasopresores disponibles.

La angiotensina II se presenta en forma de concentrado para solución para perfusión (2,5 mg/ml). Cada mililitro de concentrado contiene acetato de angiotensina II equivalente a 2,5 mg de angiotensina II.

La dosis inicial recomendada de angiotensina II es de 20 nanogramos (ng)/kg por minuto mediante perfusión intravenosa continua (previamente diluido en solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml). Una vez establecida la perfusión, la dosis se puede ajustar con una frecuencia de hasta cada 5 minutos en incrementos de hasta 15 ng/kg por minuto, según sea necesario, dependiendo del estado del paciente y de la presión arterial media objetivo. No se deben superar los 80 ng/kg por minuto durante las tres primeras horas de tratamiento y las dosis de mantenimiento no deben superar los 40 ng/kg por minuto. Se pueden utilizar dosis de hasta solo 1,25 ng/kg por minuto. La dosis se debe reducir de forma gradual en hasta 15 ng/kg por minuto, según sea necesario, en función de la presión arterial, para evitar la hipotensión debida a la retirada brusca.

No requiere ajuste especial de la dosis en pacientes mayores de 75 años ni en insuficiencia renal o hepática. Así mismo, los datos de eficacia y seguridad en pacientes mayores de 75 años son limitados, y no se dispone de datos en menores de 18 años.

Giapreza recibió una autorización de la comercialización por parte de la Comisión Europea el 23 de agosto de 2019. Se estableció como medida obligatoria la realización de un estudio de eficacia post-autorización cuyos resultados debían ser enviados el 30 de junio de 2024 para su evaluación.

Farmacología

La angiotensina II aumenta la presión arterial mediante vasoconstricción; el aumento de la liberación de aldosterona por acción directa de la angiotensina II en la pared vascular está mediado por la unión al receptor de la angiotensina II acoplado a la proteína G de tipo 1 de las células musculares lisas vasculares, que estimula la fosforilación de la miosina dependiente del Ca²⁺/calmodulina y causa la contracción del músculo liso

Eficacia ^{9,10,11}

Los datos de eficacia de angiotensina II proceden de un estudio fase III, en el cual se seleccionaron los regímenes de dosis en base a un estudio piloto fase II llevado a cabo por una universidad americana (NCT01393782; ensayo piloto ATHOS)¹². El estudio piloto fase II mencionado analizó el uso de angiotensina II en 10 pacientes hipotensos con shock distributivo que fueron tratados con acetato de angiotensina II (5 a 40 ng/kg/min) durante un período de 6 horas mientras se reducían las dosis de catecolaminas de manera controlada. Dos de los pacientes incluidos en el estudio piloto fase II presentaron una alta sensibilidad al tratamiento con angiotensina II y requirieron un ajuste de la dosis.

Así, los datos de eficacia de angiotensina II proceden de un único estudio pivotal, el estudio LJ501-CRH01 (ATHOS-3). Se trata de un estudio fase III, doble ciego, controlado con placebo, aleatorizado y multicéntrico realizado en pacientes con hipotensión resistente a catecolaminas ingresados en la unidad de cuidados intensivos del hospital correspondiente.

El estudio comprende cuatro etapas:

- Etapa 1: selección de los pacientes, tratamiento con líquidos y optimización del tratamiento con vasopresores según práctica clínica habitual (iniciando entre 6 hasta 48 horas antes de la inclusión)
- Etapa 2: Inicio (hora 0) y titulación del fármaco de estudio, para restaurar la presión arterial media (PAM) (hora 0 a 3).
- Etapa 3: Administración del fármaco en estudio desde la hora 3 hasta la hora 48 con reducción obligatoria de la dosis e interrupción de la administración en la hora 48.
- Etapa 4: Reinicio opcional de la administración del fármaco en estudio y/o monitorización y seguimiento (horas 48 a 168 o finalización de la administración del fármaco del estudio más 3 días).

Criterios de inclusión: pacientes adultos (≥ 18 años), con hipotensión refractaria a catecolaminas. Los pacientes debían presentar acceso venoso central, línea arterial, catéter urinario, y presentar características clínicas de shock de alto gasto, definidas como un índice cardíaco $> 2,3$ l/(min·m²) o saturación venosa central de oxígeno $> 70\%$ con una presión venosa central (PVC) > 8 mm Hg.

El protocolo definió la hipotensión refractaria a catecolaminas como aquella en la que se requería tratamiento con dosis de vasopresores por encima de 0,2 μ g/kg/minuto, durante 6-48 horas para mantener una PAM de 55-70 mm Hg, tras haber recibido al menos 25 ml/kg de cristaloides (o equivalente) o coloides en las 24 horas previas a la selección.

Criterios de exclusión: se excluyeron pacientes con shock cardiogénico, sangrado activo, isquemia mesentérica, insuficiencia hepática y puntuación MELD ≥ 30 , puntuación CV-SOFA (evaluación secuencial de insuficiencia orgánica cardiovascular) ≤ 3 , pacientes con quemaduras extensas, con antecedentes de asma o broncoespasmo sin ventilación mecánica y pacientes con síndrome de Raynaud. También se excluyeron los pacientes que requerían de forma permanente más de 500 mg diarios de hidrocortisona o medicación glucocorticoide equivalente.

Medicación de estudio: las dosis de angiotensina II/placebo se ajustaron hasta conseguir una PAM objetivo ≥ 75 mm Hg durante las tres primeras horas de tratamiento (1,25 a 200 ng/kg/min), mientras que se mantuvieron las dosis de otros vasopresores. Entre las horas 3 y 48 se ajustó la dosis de angiotensina II/placebo (1,25 a 40 ng/kg/min) para mantener la PAM entre 65 y 70 mm Hg al tiempo que se redujeron las dosis de otros vasopresores. A partir de las 48 horas, se fue reduciendo la dosis de fármaco (10 ng/kg/min cada 15 minutos) hasta su interrupción, pudiendo reiniciarse en las 3 horas post-interrupción si la puntuación SOFA CV era igual a 4.

El fármaco del estudio se administró en perfusión intravenosa continua y la dosis fue ajustada en función de los valores de la PAM objetivo y de la respuesta individual del paciente.

Se determinó como variable principal de eficacia el porcentaje de sujetos que lograron una PAM ≥ 75 mm Hg o un aumento ≥ 10 mm Hg de la PAM sin un aumento del tratamiento vasopresor basal a las 3 horas desde el inicio del tratamiento. La PAM se determinó como la media de 3 medidas de presión arterial (PA) tomadas a las 2:45, 3:00 y 3:15 horas después del inicio de la administración.

Las variables secundarias seleccionadas fueron la puntuación SOFA (evaluación secuencial de insuficiencia orgánica) CV y la puntuación SOFA total (suma de 6 puntuaciones individuales de SOFA basadas en una batería de indicadores de función orgánica) en la selección y en la hora 48.

Adicionalmente, se midieron las siguientes variables exploratorias: Tasa de mortalidad en el día 7 y día 28, PAM en las horas 1 y 2, frecuencia cardíaca desde el inicio a la hora 48 y dosis total de vasopresores (noradrenalina equivalentes) entre las horas 3 y 48.

Los criterios de estratificación incluían los valores basales de PAM (< 65 mmHg o ≥ 65 mmHg) y la puntuación APACHE II (≤ 30 , 31-40 y ≥ 41).

Resultados

Población a estudio: un total de 344 pacientes (población ITT) fueron aleatorizados a recibir placebo (172) o angiotensina II (172). De ellos, 321 pacientes comenzaron a recibir el fármaco del estudio (población mITT), 158 del grupo placebo y 163 del brazo de angiotensina II. Un total de 23 pacientes (14 del grupo placebo y 9 de angiotensina II), fueron excluidos de la población mITT siendo el motivo principal la rápida mejoría de salud de los pacientes (3 del grupo de placebo y 6 del grupo de angiotensina II).

De los 344 pacientes, la mayor parte de ellos (216) fueron reclutados para su inclusión en el estudio en Estados Unidos, 47 en Australia, 36 en Canadá, 21 en Inglaterra, 9 en Nueva Zelanda, 7 en Finlandia, 6 en Francia, 1 en Bélgica y 1 en Alemania.

A continuación se indican las características demográficas de la población de estudio (tabla 1) y las características de la enfermedad a nivel basal (tabla 2).

Tabla 1. Características demográficas de la población de estudio.

Característica	Placebo (N=158)	Angiotensina II (N=163)
Edad, n (%)		
<65 años	77 (48,7%)	90 (55,2%)
≥65 años	81 (51,3%)	73 (44,8%)
<75 años	116 (73,4%)	122 (74,8%)
≥75 años	42 (26,6%)	41 (25,2%)
Media (DE), años	62,5 (15,2)	62,1 (15,6)
Mediana (rango), años	65 (22-89)	63 (22-89)
Sexo, n (%)		
Varón	103 (65,2%)	92 (56,4%)
Mujer	55 (34,8%)	71 (43,6%)
Etnia, n (%)		
Hispanico o latino	7 (4,4%)	10 (6,1%)
No hispanico o latino	151 (95,6%)	153 (93,9%)
Raza, n (%)		
Blanca	122 (77,2%)	135 (82,8%)
Negra o afroamericano	19 (12,0%)	14 (8,6%)
Asiático	8 (5,1%)	5 (3,1%)
Nativo Hawai/otras islas pacífico	1 (0,6%)	0
Indio americano/nativo Alaska	0	1 (0,6%)
Otras	8 (5,1%)	8 (4,9%)
Región geográfica, n (%)		
EEUU/Canadá	120 (75,9%)	116 (71,2%)
Europa	14 (8,9%)	19 (11,7%)
Australia/Nueva Zelanda	24 (15,2%)	28 (17,2%)
Índice Masa Corporal, kg/m² (%)	N=155	N=161
<30	84 (54,2%)	92 (57,1%)
≥30	71 (45,8%)	69 (42,9%)

Tabla 2. Características de la enfermedad a nivel basal.

Característica	Placebo	Angiotensina II
Albúmina basal (g/dl)	N=156	N=154
<2,5	89 (57,1%)	103 (66,9%)
≥2,5	67 (42,9%)	51 (33,1%)
Media (DE)	2,4 (0,56)	2,3 (0,66)
Mediana (rango)	2,4 (1,1-3,8)	2,2 (1,0-4,7)
SvcO₂ (%)	N=117	N=120
Media (DE)	77,2 (8,60)	77,6 (8,92)
Mediana (rango)	77,0 (35,0-96,5)	76,9 (44,9-99,0)
Presión venosa central (mmHg)	N=123	N=126
Media (DE)	12,8 (4,67)	13,7 (5,05)
Mediana (rango)	12,0 (1-28)	13,0 (5-35)
Índice cardíaco (L/min/m²)	N=73	N=69
Media (DE)	3,4 (1,01)	3,3 (0,93)
Mediana (rango)	3,2 (2,4-6,6)	3,0 (2,1-6,4)
Puntuación MELD basal		
Media (DE)	21,9 (7,28)	20,4 (7,46)
Mediana (rango)	23,0 (4-41)	21,0 (6-36)
<30	138 (87,3%)	145 (89%)
≥30	20 (12,7%)	18 (11,0%)
Exposición inhibidores ACE	15 (9,5%)	15 (9,2%)
Exposición ARBs	11 (7,0%)	11 (6,7%)
Afectación radiografía torax	51 (32,3%)	40 (24,7%)
Historia médica sepsis	132 (83,5%)	127 (77,9%)
Causa shock distributivo		
Sepsis	132 (83,5%)	127 (77,9%)
Otro/potencialmente sepsis	11 (7,0%)	20 (12,3%)
Vasoplejia	9 (5,7%)	10 (6,1%)
Pancreatitis	2 (1,3%)	0
Otros	4 (2,5%)	6 (3,7%)

Uso de vasopresina en las 6h previas a la aleatorización	111 (70,3%)	113 (69,3%)
Dosis NED media durante las 6h previas a la aleatorización (mcg/kg/min)		
Media	0,53 (0,423)	0,49 (0,340)
Mediana (rango)	0,41 (0,10-3,02)	0,40 (0,09-2,97)
Número de vasopresores basal		
Media (DE)	2,0 (0,74)	1,9 (0,80)
Mediana (rango)	2 (1-4)	2 (1-4)
Dosis NED basal (mcg/kg/min)		
Media (DE)	0,48 (0,445)	0,45 (0,353)
Mediana (rango)	0,34 (0,05-3,80)	0,33 (0,08-2,58)
<0,2 mcg/kg/min	15 (9,5%)	20 (12,3%)
≥0,2-<0,35 mcg/kg/min	68 (43,0%)	63 (38,7%)
≥0,35-<0,50 mcg/kg/min	27 (17,1%)	34 (20,9%)
≥0,50 mcg/kg/min	48 (30,4%)	46 (28,2%)

SvcO₂: Saturación oxígeno venoso central; ACE: Enzima convertidora de angiotensina; ARB: antagonista receptor angiotensina II

En relación a la medicación vasopresora, en el momento de la administración del fármaco del estudio, el 97% de los pacientes estaban en tratamiento con noradrenalina, el 67% con vasopresina, el 15% con fenilefrina, el 13% con adrenalina y el 2% con dopamina. En Europa, la dosis equivalente de noradrenalina (NED) fue de 0,72 µg/kg/min, mientras que en Estados Unidos/Canadá fue de 0,49 µg/kg/min. En relación al uso de vasopresina, fue menor en Europa (21%) que en Estados Unidos/Canadá (81%). El 83% de los sujetos había recibido dos o más vasopresores y el 47% habían recibido tres o más vasopresores antes de la administración del fármaco del estudio. Los pacientes no estaban recibiendo necesariamente dosis máximas de otros vasopresores en el momento de la aleatorización. De los 321 pacientes, 227 (71%) estaban recibiendo una NED basal < 0,5 µg/kg por minuto, 73 pacientes (23%) estaban recibiendo una NED basal entre ≥ 0,5 y < 1 µg/kg por minuto y 21 (6%) estaban recibiendo dosis altas de vasopresores (NED ≥ 1,0 µg/kg por minuto).

La dosis inicial del fármaco del estudio fue de 20 ng/kg/min. Según el protocolo, la dosis debía titularse en función de la PAM observada. A los 30 minutos, 109 de los 163 pacientes (67%) del brazo de angiotensina II estaban recibiendo dosis inferiores a 20 ng/kg/min, incluidos 79 (48,4%) con dosis de 5 ng/kg/min o menor y 39 pacientes (23,9%) con dosis de 2,5 ng/kg/min o menor.

Todos los pacientes recibieron medicación concomitante, siendo los más comunes los medicamentos dirigidos al sistema cardiovascular (100% de los pacientes). Así mismo, el 99% de los pacientes de ambos grupos recibieron antiinfecciosos sistémicos durante el período de estudio.

En relación al tratamiento con corticosteroides, el 65,2% de los pacientes del grupo placebo y el 69,9% del brazo de angiotensina II recibieron 1 o más glucocorticoides después de comenzar la medicación del estudio. Así, el 33,5% de los pacientes del grupo placebo y el 48,5% del grupo angiotensina II recibieron tratamiento con hidrocortisona.

Resultados de eficacia: la variable principal se alcanzó en el 69,9% [intervalo de confianza (IC) del 95%: 62,3% a 76,9%] de los pacientes aleatorizados para recibir angiotensina II en comparación con el 23,4% de los sujetos aleatorizados para recibir el placebo (IC95%: 17,1% a 30,8%), $p < 0,001$ (una diferencia absoluta a favor del tratamiento experimental del 47% y NNT de 2)

El efecto del tratamiento fue uniforme en los subgrupos de alto riesgo de pacientes con una PAM basal baja o una puntuación APACHE II alta, que fueron variables de estratificación (tabla 3).

Tabla 3. Criterios principales de valoración de la eficacia: respuesta de la PAM a las 3 horas.

Subgrupo	Tasa de respuesta con el placebo	Tasa de respuesta con angiotensina II
Todos los pacientes	37/158 pacientes (23%)	114/163 pacientes (70%)
PAM basal <65 mmHg	10/50 pacientes (20%)	28/52 pacientes (54%)
Puntuación APACHE II basal >30	17/65 pacientes (26%)	38/58 pacientes (66%)

Se utilizó un modelo de regresión logística para minimizar el sesgo de confusión utilizando 4 variables (PAM inicial, valor APACHE II, empleo de vasopresina en las 6 horas previas a la aleatorización y consumo de catecolaminas en el mismo periodo) y se obtuvo como resultado un odds ratio estadísticamente significativo de 7,95 (95% CI: 4,76–13,3). Asimismo, se realizaron análisis de sensibilidad para ver si los resultados del modelo aplicado eran robustos. Se analizaron los valores de odds ratio en función de los diferentes criterios de estratificación y del modelo de regresión sin ajustar, obteniéndose valores de odds ratio entre 7,61 y 7,88, que fueron consistentes con el modelo de regresión logística preespecificado (7,95).

En el grupo de placebo, 121 pacientes no respondieron al tratamiento. Así, 109 pacientes no lograron una PAM ≥ 75 mmHg o un aumento desde el inicio de ≥ 10 mmHg. Otros 12 pacientes lograron alcanzar la PAM objetivo pero tuvieron un aumento en otros vasopresores dentro de las primeras 3 horas. En el brazo experimental (angiotensina II), 49 pacientes no respondieron al tratamiento. Así, 42 pacientes no alcanzaron la PAM ≥ 75 mmHg o un incremento desde el inicio de ≥ 10 mmHg. Otros 7 pacientes alcanzaron la PAM objetivo pero tuvieron un aumento en otros vasopresores dentro de las primeras 3 horas. En el brazo de placebo, 35 pacientes no alcanzaron la PAM objetivo en la hora 3 a pesar de presentar un aumento en la dosis equivalente de noradrenalina (8 en el brazo de angiotensina II).

Tal y como se especificaba en el protocolo, no se aumentaron las dosis de otros vasopresores entre las horas 0 y 3, a no ser que fuera por razones de seguridad. La dosis equivalente de noradrenalina se incrementó en 47 de 158 pacientes (29,7%) en el brazo de placebo y en 15 de 163 pacientes (9,2%) en el brazo de angiotensina II.

Los resultados en la población por protocolo (PP) e ITT fueron similares a los de la población mITT.

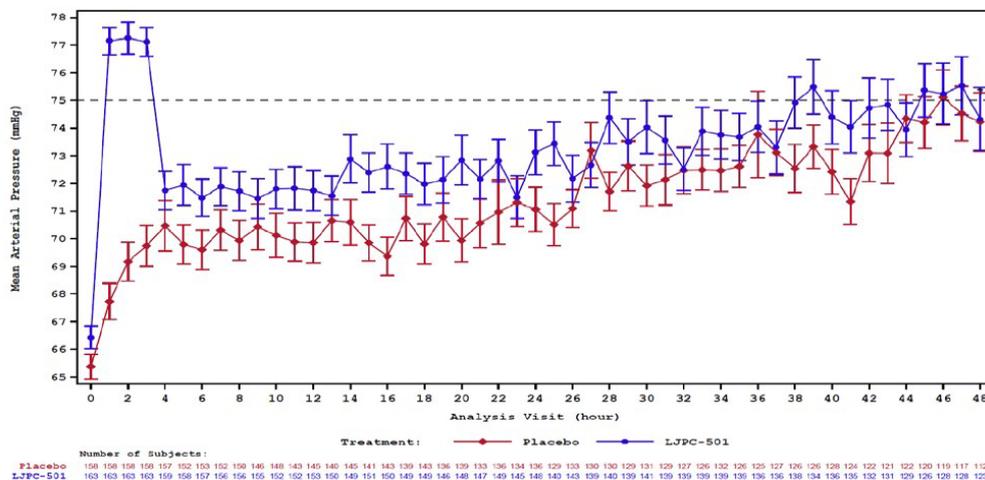
Dentro del grupo de tratamiento con angiotensina II, el subgrupo de pacientes cuya dosis no cambió o aumentó después de la primera media hora de tratamiento tuvo una tasa de respuesta de MAP significativamente más baja en la hora 3 que aquellos pacientes a los que se les redujo la dosis del fármaco del estudio (OR = 0,11; IC95%: 0,05 a 0,23, $p < 0,001$).

En el grupo tratado con angiotensina II, la mediana del tiempo hasta alcanzar el criterio de valoración de la PAM objetivo fue de 5 minutos. El efecto sobre la PAM se mantuvo durante al menos las tres primeras horas de tratamiento. La mediana de la dosis de angiotensina II fue de 10 ng/kg por minuto a los 30 minutos. De los 114 pacientes con respuesta a las 3 horas, solo 2 (1,8%) recibieron más de 80 ng/kg por minuto.

El cambio en PAM por hora se representa gráficamente para la población mITT en la Figura 1. El cambio en la PAM media desde el inicio fue significativamente mayor en el brazo de angiotensina II que en el brazo placebo durante las

horas 0 a 3 ($p < 0,001$) pero no durante la hora > 3 a 48. Después de la hora 3, la dosis máxima permitida del fármaco del estudio fue de 40 ng/kg/min, la PAM objetivo fue de 65 a 70 mmHg, y otras dosis de vasopresores se pudieron ajustar y potencialmente suspender.

Figura 1. PAM por hora (desde basal hasta la hora 48) en la población mITT).



Number of Subjects: Placebo 158 158 158 157 152 152 158 146 148 143 145 140 145 141 143 139 143 136 139 133 136 134 136 129 133 130 130 129 131 129 127 126 126 125 127 126 126 128 124 122 121 122 120 119 117 112

LJPC-501 163 163 163 163 159 158 157 156 156 155 152 152 153 150 149 151 150 149 149 146 148 147 149 145 148 143 143 139 140 139 141 139 139 139 136 136 136 138 134 136 135 132 131 129 126 128 128 128

Source: Figure 14.2.6.1.3
Data points are mean \pm standard error of the mean.

En relación a las variables secundarias y en concreto a la puntuación SOFA CV, todos los pacientes presentaron una puntuación de 4 en el momento de la selección. El cambio en la puntuación SOFA CV desde la selección hasta la hora 48 fue de -1,28 en el grupo de placebo en comparación con -1,75 en el grupo de angiotensina II ($p = 0,013$). En la hora 48, el 28,5% de los pacientes del grupo de placebo en comparación con el 40,5% de los pacientes del grupo de angiotensina II ya no recibían vasopresores (CV SOFA de ≤ 1).

En relación al cambio medio y desviación estándar (DE) en la puntuación total de SOFA desde el momento basal a la hora 48, se observó un aumento (empeoramiento) de 1,04 (5,34) en el grupo placebo (basal: 12,72) en comparación con un aumento (empeoramiento) de 1,05 (5,50) en el grupo experimental (basal: 11,77) ($p = 0,490$).

En relación a las variables exploratorias de eficacia, en el día 7, la mortalidad fue del 29 % (47 de 163) en el grupo de angiotensina II en comparación con el 35% (55 de 158) en el grupo placebo. La mortalidad hasta el día 28 fue del 46% (75 de 163) en el grupo con angiotensina II y del 54% (85 de 158) en el grupo con placebo (razón de riesgos instantáneos 0,78; IC95%, 0,57 a 1,07). Los resultados fueron similares en la población ITT hasta el día 28: 0,80 (IC95%: 0,59 a 1,08; test logrank no estratificado).

Dentro del grupo de tratamiento con angiotensina II, el riesgo de mortalidad fue significativamente mayor en el subgrupo de pacientes con menos sensibilidad a angiotensina II, tanto en el día 7 (HR = 2,57; IC95%: 1,45 a 4,55; $p = 0,001$) como en día 28 (HR = 1,62; IC95%: 1,02 a 2,58; $p = 0,0402$).

Adicionalmente, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento en las puntuaciones SOFA individuales no cardiovasculares ni en los resultados de utilización de recursos sanitarios [tiempo con vasopresores, tiempo con ventilación, estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y tiempo en el hospital].

Las causas más frecuentes de interrupción temprana del tratamiento del estudio, fueron fallecimiento (18,4%) en el grupo de placebo y la recuperación de la PAM (19,6%) en el grupo de angiotensina II. En el grupo de placebo, el 63,3% de los pacientes completaron el estudio (73% en el grupo de angiotensina II). Entre los que no completaron el estudio, la muerte fue la razón principal en ambos grupos de tratamiento (33,5% de los pacientes tratados con placebo y 24,5% de los pacientes tratados con angiotensina II).

Limitaciones, validez y utilidad práctica

En relación a las limitaciones detectadas, se destaca que no han sido realizados estudios fase II por parte de la compañía y las dosis empleadas en el estudio pivotal se basan en un estudio fase II piloto publicado en la literatura el cual presenta limitaciones en relación al tamaño de muestra y diseño del estudio. Asimismo, no se ha determinado la eficacia de angiotensina II sobre la morbilidad y mortalidad, considerándose la variable principal seleccionada (aumento de la PAM) una variable subrogada.

En cuanto a la población de estudio, el estudio pivotal incluyó sólo 33 pacientes europeos (19 en el grupo de angiotensina II y 14 en el grupo de placebo). En la población europea se observó un menor uso de vasopresina y las dosis de catecolaminas fueron mayores. Así mismo, el número de pacientes de raza negra es limitado (cabe destacar las diferencias del sistema renina-angiotensina en pacientes de raza negra), si bien, el porcentaje de los mismos en España sería reducido.

En relación a los criterios de exclusión, uno de ellos fue el uso de hidrocortisona > 500 mg/día o dosis equivalente de otros glucocorticoides. Sin embargo, se observó la utilización significativa de hidrocortisona durante el estudio, con un importante desequilibrio entre los grupos de tratamiento (48,5% de los pacientes en el grupo de angiotensina II y solo 33,5% en los pacientes en el grupo de placebo).

Adicionalmente, se desconoce el efecto de angiotensina II cuando se añade a dosis máximas de otros vasopresores, y los datos de eficacia y seguridad en pacientes mayores de 75 años son limitados.

Seguridad

Los datos para respaldar la seguridad de angiotensina II proceden principalmente del estudio fase 3 LJ501-CRH01 (ATHOS 3), que incluyó a 321 pacientes. Adicionalmente, se presentaron los datos de seguridad procedentes de un estudio de acceso expandido abierto y multicéntrico realizado en Estados Unidos (LJ501-EAP01) y los datos de un estudio fase I/II de un solo brazo, abierto, multicéntrico para evaluar la seguridad y tolerabilidad de angiotensina II (LJPC-501-CS-5001).

En el estudio fase III (LJ501-CRH01) la mediana de duración de la exposición fue de 48 horas en ambos grupos de tratamiento. La duración media (DE) de la exposición en el grupo placebo de 40,4 (14,24) horas fue significativamente más corta que las 47,0 (27,11) horas en el grupo de angiotensina II ($p=0,0072$).

En la tabla 4 se muestra una descripción general de los acontecimientos adversos (AA) y en la tabla 5 los AA que afectan a $\geq 5\%$ de los pacientes y los AA grado 3 o 4 que afectan a $\geq 2\%$.

Tabla. 4. Descripción general de los AA

Categoría AA	Placebo (N=158)		Angiotensina II (N=163)	
	Número eventos	Nº (%) pacientes	Número eventos	Nº (%) pacientes
Total AAs				
Total	562	145 (91,8%)	669	142 (87,1%)
Relacionados con el fármaco del estudio	24	19 (12,0%)	64	34 (20,9%)
Grado $\frac{3}{4}$				
Total	189	110 (69,6%)	206	107 (65,6%)
Relacionados con el fármaco del estudio	7	7 (4,4%)	19	15 (9,2%)
AA no graves				
Total	395	110 (69,6%)	498	110 (67,5%)
Relacionados con el fármaco del estudio	16	12 (7,6%)	49	27 (16,6%)
AA graves				
Total	167	106 (67,1%)	171	99 (60,7%)
Relacionados con el fármaco del estudio	8	7 (4,4%)	15	9 (5,5%)
AA que conllevan la discontinuación del tratamiento				
Total	34	34 (21,5%)	24	23 (14,1%)
Relacionados con el fármaco del estudio	3	3 (1,9%)	3	3 (1,8%)
AA con resultado fatal				
Total	85	85 (53,8%)	76	76 (46,6%)
Relacionados con el fármaco del estudio	0	0	1	1 (0,6%)

Tabla 5. AA ($\geq 5\%$ de los pacientes en cada grupo de tratamiento) y eventos grado 3 y 4 ($\geq 2\%$)

Sistema orgánico	Número (%) de pacientes			
	Cualquier severidad		Grado 3/4	
	Placebo (N=158)	Angiotensina II (N=163)	Placebo (N=158)	Angiotensina II (N=163)
Total	145 (91,8%)	142 (87,1%)	110 (69,6%)	107 (65,6%)
Alteraciones cardiacas	66 (41,8%)	57 (35,0%)	34 (21,5%)	27 (16,6%)
Fibrilación auricular	21 (13,3%)	22 (13,5%)	3 (1,9%)	3 (1,8%)
Bradicardia	11 (7,0%)	7 (4,3%)	4 (2,5%)	1 (0,6%)
Paro cardíaco	9 (5,7%)	7 (4,3%)	9 (5,7%)	7 (4,3%)
Taquicardia ventricular	8 (5,1%)	5 (3,1%)	3 (1,9%)	4 (2,5%)
Paro cardio-respiratorio	5 (3,2%)	3 (1,8%)	5 (3,2%)	3 (1,8%)
Shock cardiogénico	4 (2,5%)	2 (1,2%)	4 (2,5%)	2 (1,9%)
Alteraciones metabolismo y nutrición	43 (27,2%)	53 (32,5%)	4 (2,5%)	8 (4,9%)
Hipopotasemia	10 (6,3%)	13 (8,0%)	0	0
Hipofosfatemia	11 (7,0%)	6 (3,7%)	0	0
Infecciones e infestaciones	30 (19,0%)	49 (30,1%)	19 (12,0%)	30 (18,4%)
Shock séptico	10 (6,3%)	18 (11,0%)	10 (6,3%)	16 (9,8%)
Sepsis	5 (3,2%)	3 (1,8%)	4 (2,5%)	3 (1,8%)
Alteraciones vasculares	31 (19,6%)	43 (26,4%)	14 (8,9%)	23 (14,1%)
Hipotensión	10 (6,3%)	17 (10,4%)	3 (1,9%)	9 (5,5%)
Hipertensión	9 (5,7%)	9 (5,5%)	0	0
Isquemia periférica	4 (2,5%)	7 (4,3%)	3 (1,9%)	5 (3,1%)
Shock distributivo	4 (2,5%)	1 (0,6%)	4 (2,5%)	1 (0,6%)
Alteraciones sistema respiratorio, torácico, mediastínico	41 (25,9%)	39 (23,9%)	24 (15,2%)	21 (12,9%)
Derrame pleural	9 (5,7%)	9 (5,5%)	0	1 (0,6%)
Insuficiencia respiratoria	12 (7,6%)	9 (5,5%)	11 (7,0%)	8 (4,9%)
Insuficiencia respiratoria aguda	5 (3,2%)	5 (3,1%)	5 (3,2%)	4 (2,5%)

Alteraciones gastrointestinales	32 (20,3%)	38 (23,3%)	9 (5,7%)	4 (2,5%)
Alteraciones sangre y sistema linfático	25 (15,8%)	28 (17,2%)	9 (5,7%)	4 (2,5%)
Anemia	10 (6,3%)	12 (7,4%)	3 (1,9%)	2 (1,2%)
Trombocitopenia	11 (7,0%)	16 (9,8%)	4 (2,5%)	1 (0,6%)
Alteraciones psiquiátricas	11 (7,0%)	21 (12,9%)	0	0
Agitación	8 (5,1%)	6 (3,7%)	0	0
Delirio	1 (0,6%)	9 (5,5%)	0	0
Alteraciones sistema nervioso	19 (12,0 %)	14 (8,6%)	10 (6,3%)	8 (4,9%)
Alteraciones hepato biliares	10 (6,3%)	8 (4,9%)	6 (3,8%)	6 (3,7%)
Alteraciones piel y tejido subcutáneo	11 (7,0%)	22 (13,5%)	2 (1,3%)	3 (1,8%)
Alteraciones renales y urinarias	18 (11,4%)	16 (9,8%)	6 (3,8%)	4 (2,5%)
Daño renal agudo	10 (6,3%)	8 (4,9%)	2 (1,3%)	2 (1,2%)
Alteraciones generales y del lugar de administración	39 (24,7%)	45 (27,6%)	27 (17,1%)	27 (16,6%)
Fallo multiorgánico	24 (15,2%)	25 (15,3%)	24 (15,2%)	25 (15,3%)
Investigacionales	30 (19,0%)	30 (18,4%)	5 (3,2%)	9 (5,5%)
Complicaciones de procedimiento, lesión, envenenamiento	9 (5,7%)	11 (6,7%)	3 (1,9%)	2 (1,2%)

De los 321 pacientes, treinta y tres eran europeos (19 con angiotensina II y 14 con placebo). En comparación con el grupo placebo, los pacientes europeos presentaron más trastornos cardíacos con angiotensina II (47 % frente a 14 %).

En relación a la gravedad, aproximadamente una cuarta parte de todos los pacientes en ambos grupos de tratamiento experimentaron AAs leves a moderados. Si bien, más de la mitad de los pacientes presentaron al menos un evento potencialmente mortal (50,9 % de los pacientes tratados con angiotensina II y 58,9 % de los pacientes con placebo). El 65,6 % de los pacientes del grupo de angiotensina II frente al 69,6 % de los pacientes del grupo placebo experimentaron un AA de grado 3-4, siendo el fallo multiorgánico el evento más común en ambos grupos (25 pacientes (15,3 %) en el grupo de angiotensina vs 24 pacientes (15,2 %) en el grupo placebo). El shock séptico de grado 3-4 fue más común en el grupo de angiotensina (16 pacientes (9,8 %) vs 10 (6,3 %)), así como la hipotensión de grado 3-4 (9 pacientes (5,5 %) vs 3 (1,9%)). En relación a la insuficiencia respiratoria de grado 3-4 fue más frecuente en el grupo de placebo (11 pacientes (7,0 %) vs 8 (4,9 %)).

Treinta y cuatro pacientes (20,9%) del grupo de angiotensina II experimentaron al menos un AA que el investigador consideró posiblemente relacionado con el fármaco en estudio, frente a 19 pacientes (12%) del grupo placebo, siendo

los más frecuentes la fibrilación auricular (10 pacientes (6,1 %) con angiotensina vs 4 (2,5 %) en el grupo placebo), isquemia periférica (5 pacientes (3,1 %) vs 3 (1,9 %)) e hipertensión (4 pacientes (2,5 %) vs 1 (0,6 %)).

Durante las horas 0 a 3, el 11,0 % de los pacientes tratados con angiotensina II y el 8,9 % de los tratados con placebo experimentaron AA, siendo los más frecuentes los trastornos cardíacos, con 3 pacientes (1,8%) en el grupo de angiotensina II y 5 (3,2%) en el grupo placebo. De la hora 3 a la hora 48, las frecuencias de AA fueron del 62,0% en el grupo de angiotensina y del 63,9% en el grupo placebo. En éste período, el AA más frecuente fue la fibrilación auricular, que ocurrió en 18 pacientes (11,0%) del grupo de angiotensina II frente a 12 (7,6%) en el grupo placebo.

Se notificó trombocitopenia en 10 (6,1%) pacientes del grupo de angiotensina vs 6 (3,8%) pacientes del grupo placebo. Desde la hora 48 hasta el final del estudio, el fallo multiorgánico fue el AA más frecuente (16 pacientes (11,3%) en el grupo de angiotensina II versus 16 (12,4%) en el grupo placebo). La hipotensión ocurrió con mayor frecuencia en el grupo de angiotensina II [14 pacientes (9,9%) frente a 7 (5,4%)], así como el shock séptico [10 pacientes (7,0%) del grupo de angiotensina II frente a 5 (3,9%) en el grupo placebo].

Entre los pacientes que requerían dosis más altas de angiotensina II, una mayor proporción de pacientes tenían PAM < 65 mmHg al inicio y requerían una NED $\geq 0,5$ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. La NED media (DE) al inicio fue de 0,38 (0,318) $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ en el grupo de exposición más baja (angiotensina II $\leq 36,36$ $\mu\text{g}/\text{kg}$) y de 0,53 (0,371) $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ en el grupo de exposición más alta ($p=0.0014$). La mayoría de los AAs ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo de mayor exposición con 76 (93,8%) pacientes que experimentaron algún AA frente a 66 (80,5%) en el grupo de menor exposición. El fallo multiorgánico apareció más frecuentemente en el subgrupo de mayor exposición a angiotensina II [17 (21,0%) pacientes] frente al subgrupo de menor exposición [8 (9,8%) pacientes]. Así mismo, la frecuencia de fibrilación auricular fue mayor en el grupo de mayor exposición, [12 (14,8%) pacientes] que en el grupo de menor exposición [10 (12,2%) pacientes], al igual que el shock séptico [10 (12,3%) vs 8 (9,8%)] y la hipotensión [9 (11,1%) versus 8 (9,8%)]. Los 5 (6,2%) pacientes que experimentaron taquicardia ventricular en el grupo de tratamiento con angiotensina II pertenecían al subgrupo de mayor exposición. Los AAs de grado 3/4 ocurrieron con mayor frecuencia en el subgrupo de mayor exposición [67 (82,7%) pacientes vs 40 (48,8%)].

En el grupo de tratamiento con angiotensina II, los pacientes con NED iniciales más altas (NED $\geq 0,5$ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) recibieron dosis más altas de angiotensina II, con una dosis media (DE) de 32,17 (25,980) $\text{ng}/\text{kg}/\text{min}$ en comparación con 16,41 (17,434) $\text{ng}/\text{kg}/\text{min}$ entre pacientes con NED inicial < 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. La duración del tratamiento fue similar. Se reportaron más AAs en pacientes que recibieron dosis más altas de vasopresores al inicio en ambos grupos de tratamiento.

En el grupo de angiotensina II, 37 pacientes fueron más sensibles a los efectos del fármaco y experimentaron un aumento en la PAM por encima de 100 mmHg (rango: 101,3 a 142 mmHg) en los 15 minutos posteriores al inicio del tratamiento. En los 37 pacientes mencionados, la NED media al inicio fue notablemente inferior a la de la población total (media: 0,33 frente a 0,45 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$). Aun así, 33 (89,2%) de estos pacientes presentaban una PAM basal ≥ 65 mmHg. Estos pacientes experimentaron una rápida elevación de la PAM al inicio del tratamiento con angiotensina (20 $\text{ng}/\text{kg}/\text{min}$), con un tiempo medio de PAM > 100 mmHg de 5,4 minutos y una PAM máxima media de 111,7 mmHg. Tal y como establecía el protocolo, a estos pacientes se les redujo rápidamente el fármaco del estudio.

Esta hipertensión transitoria es distinta de la hipertensión registrada como AA a lo largo del estudio. La frecuencia de hipertensión registrada como EA hasta el día 28 fue del 5,5% en el grupo de angiotensina II y del 5,7% en el grupo placebo.

Se consideraron AAs de especial interés (AAEIs) los siguientes: infarto de miocardio/isquemia, arritmias, taquicardia nodal auriculoventricular, taquicardia ventricular, isquemia cerebral, hipoperfusión, isquemia mesentérica o shock, hipoperfusión hepática o renal, vasoconstricción local o necrosis en el lugar de la infusión y prolongación del intervalo

QT. El 31,3% de los pacientes con angiotensina II y el 34,8% de los pacientes tratados con placebo experimentaron al menos 1 AAEI.

En la tabla 6 se describen los eventos isquémicos registrados.

Tabla 6. AAEIs: Eventos isquémicos

Categoría AAEIs	Número (%) de pacientes			
	Cualquier severidad		Grado 3/4	
	Placebo (N=158)	Angiotensina II (N=163)	Placebo (N=158)	Angiotensina II (N=163)
Cualquier evento isquémico	13 (8,2%)	15 (9,2%)	8 (5,1%)	13 (8,0%)
Isquemia periférica	4 (2,5%)	7 (4,3%)	3 (1,9%)	5 (3,1%)
Hepatitis isquémica	4 (2,5%)	2 (1,2%)	1 (0,6%)	2 (1,2%)
Circulación periférica deficiente	0	2 (1,2%)	0	2 (1,2%)
Isquemia intestinal	3 (1,9%)	1 (0,6%)	3 (1,9%)	1 (0,6%)
Necrosis tisular	1 (0,6%)	1 (0,6%)	0	1 (0,6%)
Hipoxia cerebral	0	1 (0,6%)	0	1 (0,6%)
Encefalopatía hipoxica-isquémica	0	1 (0,6%)	0	1 (0,6%)
Ictus isquémico	0	1 (0,6%)	0	1 (0,6%)
Vasoespasmo	0	1 (0,6%)	0	0
Infarto cerebral	0	1 (0,6%)	0	0
Isquemia cerebral	1 (0,6%)	0	1 (0,6%)	0
Enfriamiento periférico	1 (0,6%)	0	0	0

Los AAEIs cardíacos ocurrieron con una frecuencia similar entre los pacientes (43 (26,4%) pacientes en el grupo angiotensina II versus 44 (27,8%) pacientes en el grupo placebo). El AAEI cardíaco más común fue la fibrilación auricular en ambos grupos (22 pacientes (13,5%) del grupo angiotensina II vs 21 (13,3%).

Se notificaron AAEIs cardíacos de grado 3/4 en 14 (8,6%) pacientes en el grupo de angiotensina y 12 (7,6%) en el grupo placebo. Se notificó taquicardia ventricular de grado 3/4 en 4 (2,5%) pacientes del grupo de angiotensina II frente a 3 (1,9%) pacientes del grupo placebo.

En relación a los episodios tromboembólicos, más pacientes experimentaron episodios tromboembólicos venosos y arteriales en el grupo de angiotensina II que en el grupo del placebo [21 (12,9%) frente a 8 (5,1%)]. El desequilibrio mayor correspondió al tromboembolismo venoso [10 (6,1%) frente a 0 (0%), respectivamente]. De estos casos, 7 correspondían a trombosis venosa profunda. Dos (1,2%) pacientes del grupo de angiotensina II sufrieron un episodio tromboembólico mortal en comparación con ningún paciente del grupo del placebo.

En relación con la isquemia periférica, más pacientes experimentaron isquemia periférica en el grupo de angiotensina II que en el grupo del placebo (7 [4,3%] frente a 4 [2,5%]). De ellos, 5 casos (3,1%) del grupo de angiotensina II y 3 (1,9%) del grupo del placebo se consideraron graves. Un paciente de cada grupo suspendió el tratamiento por este motivo.

En relación a la mortalidad en el estudio, ésta fue del 32% en el día 7 y del 50% en el día 28 ocurriendo con mayor frecuencia en pacientes tratados con placebo [85 (53,8%) vs. 76 (46,6%) en el día 28]. El riesgo relativo fue similar en ambos puntos temporales (aproximadamente 0,78 para angiotensina II frente a placebo), pero no fue estadísticamente significativo.

El fallo multiorgánico fue el acontecimiento adverso grave (AAG) más común en ambos grupos de tratamiento, ocurriendo en 23 (14,1%) pacientes en el grupo de angiotensina II y en 21 (13,3%) pacientes en el grupo placebo. Las frecuencias de la mayoría de los eventos fatales fueron similares entre los grupos de tratamiento, aunque el shock séptico fue la causa del fallecimiento en 15 (9,2%) pacientes con angiotensina y 9 (5,7%) pacientes con placebo. El paro cardíaco fatal, shock cardiogénico y paro cardiorrespiratorio fueron más comunes en el grupo de placebo.

Uno de los pacientes del grupo de tratamiento con angiotensina II, experimentó un shock cardiogénico el día 2 que fue considerado por el investigador como posiblemente relacionado con el fármaco del estudio. Si bien, el paciente presentaba un historial de enfermedad cardíaca. Otros cinco AAGs de shock cardiogénico no fueron relacionados con el fármaco del estudio (4 en el grupo de placebo y 1 en el grupo de angiotensina II).

Se notificaron AAs que llevaron a la suspensión permanente del fármaco del estudio en 23 (14,1%) pacientes del grupo de angiotensina II y 34 (21,5%) pacientes del grupo placebo. Tres pacientes en cada grupo de tratamiento experimentaron AAs que el investigador consideró posiblemente relacionados con el fármaco del estudio y que llevaron a la interrupción del tratamiento. En el grupo de angiotensina II, estos eventos fueron isquemia periférica, shock cardiogénico y síndrome de Stevens-Johnson.

El estudio LJ501-EAP01 (protocolo de acceso expandido, multicéntrico y abierto realizado en Estados Unidos) incluyó 300 pacientes adultos con shock séptico (u otro shock distributivo) que permanecieron hipotensos a pesar del tratamiento con líquidos y terapia vasopresora. Cincuenta y tres (53) pacientes recibieron tratamiento con angiotensina II, de los cuales, 15 (28,3%) pacientes recibieron el fármaco del estudio durante 72 o más horas.

Un total de 42 (79,2%) pacientes presentaron al menos un AA. Se informaron AAGs en 39 (73,6%) pacientes, incluidos 31 (58,5%) pacientes que experimentaron AAGs fatales. Los AAs llevaron a la suspensión permanente del fármaco del estudio en 11 (20,8%) pacientes.

Los AAGs más comunes notificados en al menos el 5% de los pacientes fueron: shock séptico (12 pacientes, 22,6%), síndrome de disfunción multiorgánica (7 pacientes, 13,2%), paro cardíaco (4 pacientes, 7,5%), isquemia periférica (4 pacientes, 7,5%), trombocitopenia (4 pacientes, 7,5%), trombosis venosa profunda (3 pacientes, 5,7%) y sepsis (3 pacientes, 5,7%). Ocurrieron AAGs fatales en 31 (58,5%) pacientes. Las causas de muerte más frecuentes fueron el shock séptico (12 pacientes, 22,6%) y el síndrome de disfunción multiorgánica (7 pacientes, 13,2%).

El estudio LJPC-501-CS-5001 fue un estudio de fase 1/2, de un solo brazo, abierto, no aleatorizado, multicéntrico, de seguridad y tolerabilidad de angiotensina II en 6 pacientes con hipotensión refractaria diseñado para determinar la dosis máxima tolerada de angiotensina. La duración prevista del tratamiento era de 5 días, con 7 días de seguimiento, si bien el tratamiento podía prolongarse hasta 14 días si el paciente mostraba signos de mejoría. La mediana de duración del tratamiento con angiotensina en los 6 pacientes fue de 70,4 horas. La duración media (DE) de la infusión de angiotensina II fue de 90,1 (57,19) horas. La exposición acumulada media (DE) a angiotensina II fue de 216,0 (277,13) µg/kg y la tasa de infusión media fue de 39,86 ng/kg/min con un rango de 1,3 a 119,7 ng/kg/min.

Todos los pacientes experimentaron al menos 1 AA. Tres pacientes presentaron dolor torácico, náuseas y vómitos. Cinco pacientes experimentaron 1 o más AAGs y 4 de ellos fallecieron. Los AAGs notificados fueron dolor torácico, insuficiencia hepática crónica y síndrome hepatorenal.

Valoración del beneficio clínico

La angiotensina II aumenta la presión arterial mediante vasoconstricción y ha sido autorizada para el tratamiento de la hipotensión resistente al tratamiento en adultos con shock séptico u otro tipo de shock distributivo que siguen presentando hipotensión a pesar de una reposición adecuada del volumen y de la aplicación de catecolaminas y otros tratamientos vasopresores disponibles.

El uso de angiotensina II fue evaluado en el estudio fase III pivotal LJ501-CRH01 que incluye 321 pacientes adultos, de los cuales 158 fueron incluidos en el grupo placebo, y 163 en el brazo de angiotensina II. Así, se observó un aumento de la PAM en las tres primeras horas, siendo el efecto uniforme en los subgrupos de alto riesgo (pacientes con una PAM basal baja o una puntuación APACHE II alta). Asimismo, el tratamiento con angiotensina II permitió disminuir la utilización de vasopresores. Sin embargo, la eficacia del tratamiento no ha sido determinada en términos de morbilidad y mortalidad.

Discusión

La evaluación de la eficacia de angiotensina II se basa en el estudio fase III pivotal LJ501-CRH01, que incluye 321 pacientes adultos, de los cuales 163 fueron incluidos en el brazo de angiotensina II y 158 en el grupo placebo. El 80% de la población era de raza blanca, el 60,7% eran hombres y el 48,0% tenía al menos 65 años de edad. En relación a las características demográficas de la población y las características basales de la enfermedad, no se identificaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento. La causa más frecuente de shock en los pacientes fue la sepsis (90%), seguida por vasoplejía (5,9%). En cuanto a la medicación concomitante, el 41,1% de los pacientes fueron tratados con hidrocortisona a pesar de ser un criterio de exclusión observándose un desequilibrio importante entre los dos grupos de tratamiento (48,5% de los pacientes del grupo de angiotensina II y solo 33,5% de los pacientes del grupo placebo). Este aspecto podría considerarse una limitación importante del estudio, ya que, si bien hay datos publicados heterogéneos en relación al beneficio en mortalidad del uso de glucocorticoides,⁸ el tratamiento con ellos se puede emplear como terapia de rescate en shock refractario.^{1,7}

En relación a los pacientes incluidos, cabe destacar que sólo 33 eran europeos, y la práctica clínica entre las distintas regiones que participaban en el estudio difiere de unas a otras. Mientras que en muchos países europeos la vasopresina no está disponible, éste fue el vasopresor más empleado en Estados Unidos (EEUU) y Canadá (81%, vs 21% en Europa), mientras que en Europa la NED promedio fue mayor (0,72 microg/kg/min) que en EEUU/Canadá (0,49 microg/kg/min).

El objetivo principal del estudio fue comparar el efecto de angiotensina II frente a placebo en relación al incremento en la PAM (variable subrogada) en pacientes con hipotensión resistente a catecolaminas. Adicionalmente se evaluaron las puntuaciones SOFA (variable secundaria) y la mortalidad (variable exploratoria). La variable principal se alcanzó en el 69,9% (IC95%: 62,3% a 76,9%) de los pacientes aleatorizados a angiotensina II en comparación con el 23,4% de los sujetos del grupo placebo (IC95%: 17,1% a 30,8%; $p < 0,0001$), con una reducción absoluta del riesgo del 47%. El efecto del tratamiento fue uniforme en los subgrupos de alto riesgo de pacientes con una PAM basal baja o una puntuación APACHE II alta, que fueron variables de estratificación. Asimismo, 109 pacientes no respondieron al tratamiento con placebo, frente a solo 49 pacientes del grupo experimental, y la mediana de tiempo hasta alcanzar la PAM objetivo fue de 5 minutos.

De los resultados se puede determinar que la angiotensina II ha demostrado ser eficaz para aumentar la PAM en las tres primeras horas en pacientes con shock vasodilatador o distributivo que presentan hipotensión tras el tratamiento con reposición de volúmen y vasopresores. Sin embargo, la eficacia del tratamiento no ha sido determinada en términos de morbilidad y mortalidad. Por otra parte, la eficacia de angiotensina sería independiente de la NED basal, lo cual sería consistente con el hecho de que angiotensina presenta un mecanismo de acción diferente.

. El cambio en la puntuación SOFA CV desde la selección hasta la hora 48 fue de -1,28 en el grupo de placebo en comparación con -1,75 en el grupo de angiotensina II ($p = 0,013$). La relevancia clínica del valor sería incierta, por no haberse descrito en la literatura un valor mínimo de relevancia clínica.

Asimismo, el tratamiento con angiotensina II permitió disminuir la utilización de vasopresores (cambio medio en CV SOFA -1,75 frente a -1,28; $p = 0,0129$). La relevancia clínica del valor sería incierta, no habiéndose descrito en la literatura un valor mínimo. El 40,5% de los pacientes del grupo de angiotensina no requirió tratamiento adicional con vasopresores en la hora 48 en comparación con el 28,5% de los pacientes en el grupo de placebo. Por otra parte, aunque no se han realizado estudios de interacción, la administración concomitante de angiotensina II y otros vasopresores puede tener un efecto aditivo sobre la PAM. Así, la adición de angiotensina II puede requerir una reducción de las dosis de otros vasopresores, si bien se desconoce el efecto de angiotensina II cuando se añade a dosis máximas de otros vasopresores.

Los AAs más frecuentemente notificados en el grupo de angiotensina II fueron los episodios tromboembólicos (12,9% frente al 5,1%) y la hipertensión transitoria. Un total de 37 pacientes (23%) experimentaron hipertensión transitoria con la dosis inicial de angiotensina II de 20 ng/kg por minuto, si bien, ésta se puede mitigar rápidamente reduciendo la dosis. Otros AAs frecuentes fueron la taquicardia y la isquemia periférica. Adicionalmente, las diferencias dentro del grupo angiotensina II respecto a la dosis-dependencia de los AAs sugieren que los pacientes que requerían dosis más altas de angiotensina II tenían más enfermedad refractaria, lo que confunde la interpretación de los AAs por exposición al fármaco. En relación al perfil de seguridad de la angiotensina II, podemos considerar que es aceptable teniendo en cuenta el alto riesgo de la enfermedad para la cual está indicada (shock distributivo refractario). Asimismo, la angiotensina II se emplea en el ámbito hospitalario y en unidades de cuidados intensivos, lo cual permite un estrecho seguimiento de los pacientes y un control de la dosis de angiotensina de acuerdo a la monitorización continua de la presión arterial.

El tratamiento del shock distributivo incluye el tratamiento de las causas subyacentes, reposición de volumen (con al menos 30 ml/Kg de cristaloides) y vasopresores^{1,6,7,8,16}.

Las guías de tratamiento para el manejo de la sepsis y shock séptico⁷ establecen como fármaco vasopresor de elección la noradrenalina, seguida por medicamentos de segunda línea como la dopamina, vasopresina (argipresina) y adrenalina. Otros fármacos que presentarían una evidencia más limitada son selepresina (no autorizada en España) y la angiotensina II. La dobutamina se podría añadir al tratamiento para compensar la disminución en la contractilidad ventricular que pueden producir los vasopresores, y la dopamina estaría recomendada en pacientes con bradicardia.¹⁷

Tanto las catecolaminas como la vasopresina presentan ventanas terapéuticas estrechas con efectos tóxicos en dosis más altas,¹³ incluida la isquemia miocárdica y de los dedos con noradrenalina¹⁴ y lesiones cutáneas isquémicas con vasopresina.¹⁵ En este sentido, la angiotensina permitiría aumentar de forma eficaz la PAM y disminuir la necesidad de dosis altas de catecolaminas disminuyendo sus efectos tóxicos.¹

Cabe destacar que, a pesar de los tratamientos disponibles, los pacientes que requieren dosis altas de vasopresores presentan > 50% de mortalidad.³ Así, la hipotensión resistente a catecolaminas es una enfermedad intratable y una de las más mortales para pacientes hospitalizados. En este sentido, la angiotensina II permitiría el tratamiento vasopresor de los pacientes adultos con shock distributivo con hipotensión refractaria presentando un mecanismo de acción diferente a los previamente mencionados. Presentaría la ventaja frente a la argipresina de poder emplearse en todos

los tipos de shock distributivo, y no solo shock séptico. Asimismo, la angiotensina II permitiría disminuir las dosis de catecolaminas reduciendo así los efectos tóxicos de éstas.

Sin embargo, en la literatura publicada no hay actualmente estudios aleatorizados entre vasopresores que muestren una diferencia significativa en cuanto a la mortalidad a los 28 días, y serían necesarios ensayos clínicos adicionales para confirmar las dosis de los mismos, las combinaciones y el orden en que deberían pautarse.¹⁸

La angiotensina II constituiría actualmente una opción de tratamiento de segunda línea en relación al shock vasodilatador (no exclusivamente shock séptico) con hipotensión refractaria a la fluidoterapia y terapia vasopresora. La angiotensina actúa por un mecanismo de acción diferente a los vasopresores actualmente disponibles y permitiría reducir la dosis (y por lo tanto los efectos tóxicos) de los vasopresores que se administren de forma concomitante, en particular de las catecolaminas.

Conclusión

La angiotensina II constituye una terapia que aumenta la presión arterial mediante su acción vasoconstrictora y ha sido autorizada en pacientes adultos con shock séptico u otro tipo de shock distributivo que presentan hipotensión refractaria a pesar de una reposición adecuada del volumen y de la aplicación de catecolaminas y otros tratamientos vasopresores disponibles.

La angiotensina II en estos pacientes fue evaluada en el estudio fase III pivotal LJ501-CRH01 (n = 321), en el cual se observó un aumento de la PAM con angiotensina II en las tres primeras horas frente a placebo, siendo el efecto uniforme en los subgrupos de alto riesgo (pacientes con una PAM basal baja o una puntuación APACHE II alta). Asimismo, el tratamiento con angiotensina II permitió disminuir la utilización de vasopresores. Los vasopresores más frecuentemente utilizados de manera concomitante fueron la noradrenalina, en el 97% de los pacientes, y la vasopresina (67%). Sin embargo, la eficacia del tratamiento no ha sido determinada en términos de morbilidad y mortalidad, y los pacientes europeos estaban escasamente representados. Adicionalmente, se observaron desequilibrios en cuanto al uso de hidrocortisona en ambos grupos de tratamiento con mayor utilización en el grupo de angiotensina II, se desconoce el efecto de angiotensina II cuando se añade a dosis máximas de otros vasopresores y los datos de eficacia y seguridad en pacientes mayores de 75 años son limitados.

Los AAs más frecuentemente notificados con el uso de angiotensina II fueron los episodios tromboembólicos y la hipertensión transitoria. Otros AAs frecuentes fueron la taquicardia y la isquemia periférica. En relación al perfil de seguridad de angiotensina II, lo podemos considerar aceptable teniendo en cuenta la enfermedad para la cual está indicada (shock distributivo refractario), y el ámbito controlado en el cual se emplea (hospitalario).

Angiotensina II constituiría actualmente una opción de tratamiento de segunda línea (de rescate) para el tratamiento del shock distributivo (vasodilatador, no exclusivamente séptico) en caso de hipotensión refractaria a la fluidoterapia y tratamiento con vasopresores, principalmente noradrenalina junto con vasopresina-arginina (argipresina) y/o dobutamina, estas últimas autorizadas exclusivamente en hipotensión refractaria asociada a shock séptico (la dobutamina exclusivamente para uso en shock séptico con insuficiencia cardiaca aguda o crónica y/o con componente cardiogénico concomitante). No existen comparaciones directas de los vasopresores, tanto de los más empleados (noradrenalina, vasopresina y dobutamina) como de los menos utilizados (dopamina y adrenalina) frente a angiotensina II que permitan establecer cuál de ellos utilizar en caso de shock distributivo con hipotensión refractaria. La angiotensina actúa por mecanismo de acción diferente a los actualmente disponibles y permitiría además reducir la dosis (y por lo tanto los efectos tóxicos) de otros vasopresores que se administren de forma concomitante.

Grupo de Expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, los laboratorios de los comparadores, la Sociedad Española de Cardiología (SEC), la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN), la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES), la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SemFYC), la Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC), la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) , la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (FAPap) y Cardioalianza han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares.

Nombre	Argipresina (Empressin)	Dobutamina (Dobutamina Hospira y Dobutamina Hikma)	Epinefrina (Adrenalina B.Braun y Adrenalina bradex)	Giapreza (angiotensina II)	Dopamina (Dopamina Grifols)												
Presentación	40 U.I./2 ml concentrado para solución para perfusión. 10 ampollas de 2 ml	12,5 mg/ml concentrado para solución para perfusión. 10 ampollas de 20 ml	1 mg/ml solución inyectable. Adrenalina B.Braun: 10 o 100 ampollas de 1ml. Adrenalina Bradex: 10 ampollas de 1 ml, 25 ampollas de 1 ml.	2,5 mg/ml concentrado para solución para perfusión 10 viales de 1ml.	200 mg solución inyectable.												
Posología	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Dosis/min</th> <th>Dosis /h</th> <th>Velocidad infusión</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0,01 UI</td> <td>0,6 UI</td> <td>0,75 ml/h</td> </tr> <tr> <td>0,02 UI</td> <td>1,2 UI</td> <td>1,50 ml/h</td> </tr> <tr> <td>0,03 UI</td> <td>1,8 UI</td> <td>2,25 ml/h</td> </tr> </tbody> </table>	Dosis/min	Dosis /h	Velocidad infusión	0,01 UI	0,6 UI	0,75 ml/h	0,02 UI	1,2 UI	1,50 ml/h	0,03 UI	1,8 UI	2,25 ml/h	<p>La concentración a administrar depende de la dosis y de la necesidad de líquidos del paciente. La dilución no debe superar una concentración de 5 mg/ml (5000 µg/ml). La mayoría de los pacientes responden bien a dosis de 2,5 a 10,0 µg/kg/min.</p> <p>En algunas ocasiones sólo será necesario administrar dosis tan bajas como 0,5 µg/kg/min para que sea efectiva.</p> <p>Raramente han sido requeridas dosis tan altas como 40 µg/kg/min</p>	<p>Adrenalina B.Braun: La dosis usual para el tratamiento de las reacciones alérgicas en adultos es de 0,3-0,5 mg (0,3-0,5 ml) por vía IM o subcutánea, siendo la vía IM más rápida y efectiva. En caso de shock anafiláctico debe utilizarse la vía IM o, en casos muy graves y a nivel hospitalario, la vía IV. Si es necesario, se puede repetir la administración a los 15-20 minutos y, posteriormente, a intervalos de 4 horas.</p> <p>En situaciones graves se puede aumentar la dosis hasta 1 mg (1 ml).</p> <p>En paro cardíaco y reanimación cardiopulmonar la dosis recomendada de adrenalina (epinefrina) es de 1 mg por vía IV, que debe administrarse previa dilución y que puede ser repetida cada 3 - 5 minutos tantas veces como sea necesario.</p> <p>Adrenalina Bradex: En caso de</p>	<p>La dosis inicial recomendada de GIAPREZA es de 20 nanogramos (ng)/kg por minuto mediante perfusión intravenosa continua. GIAPREZA se debe diluir en solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) antes de su uso. Se deben diluir uno o dos mililitros de GIAPREZA en solución inyectable de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro de sodio para obtener una concentración final de 5.000 ng/ml o 10.000 ng/ml</p> <p>Una vez establecida una perfusión, la dosis se puede ajustar con una frecuencia de hasta cada 5 minutos en incrementos de hasta 15 ng/kg/min, según sea necesario, dependiendo del estado del paciente y de la presión arterial media objetivo. Aproximadamente uno de cada cuatro pacientes experimentó hipertensión</p>	<p>La perfusión i.v. de dopamina se inicia habitualmente a una dosis entre 2 y 5 microgramos/kg/min, aumentándola en 1-4 microgramos/kg/min cada 10-30 minutos hasta obtener los efectos terapéuticos deseados. La dosis de mantenimiento oscila entre 5 y 20 microgramos/kg/min dependiendo de la gravedad del cuadro. La dosis máxima recomendada es de 20 microgramos/kg/min, aunque en situaciones graves se han administrado dosis de hasta 50 microgramos/kg/min o incluso superiores, debiéndose, en este caso, comprobar frecuentemente la excreción urinaria.</p>
Dosis/min	Dosis /h	Velocidad infusión															
0,01 UI	0,6 UI	0,75 ml/h															
0,02 UI	1,2 UI	1,50 ml/h															
0,03 UI	1,8 UI	2,25 ml/h															

			<p>adrenalina intravenosa, la dosis deberá ajustarse con bolos de 50 microgramos en función de la respuesta. Esta dosis solo puede administrarse con una solución de 0,1 mg / ml (es decir, una dilución 1:10 ml del contenido de la ampolla). En caso de precisar dosis repetidas de adrenalina, se recomienda una infusión i.v. de adrenalina con ajuste de la velocidad en función de la respuesta en presencia de control hemodinámico continuo. En reanimación cardiopulmonar: 1 mg de adrenalina por vía intravenosa o intraósea repetida cada 3-5 minutos hasta la recuperación de la circulación espontánea. Si se inyecta a través de una vía periférica, debe ir seguido de purgado de al menos 20 ml de líquido y elevación de la extremidad durante 10-20 segundos para facilitar la llegada del medicamento a la circulación central.</p>	<p>transitoria con la dosis inicial de angiotensina II de 20 ng/kg por minuto en ensayos clínicos (ver sección 4.8), por lo que fue necesario reducir la dosis.</p> <p>En los pacientes críticos, la presión arterial media objetivo habitual es de 65-75 mm Hg. No se deben superar los 80 ng/kg por minuto durante las tres primeras horas de tratamiento. Las dosis de mantenimiento no deben superar los 40 ng/kg por minuto. Se pueden utilizar dosis de hasta solo 1,25 ng/kg por minuto.</p> <p>Con objeto de reducir al mínimo el riesgo de reacciones adversas derivadas de una vasoconstricción prolongada, se deberá retirar el tratamiento con GIAPREZA una vez que mejore suficientemente el choque cardiocirculatorio subyacente. La dosis se debe reducir de forma gradual en hasta 15 ng/kg por minuto, según sea necesario, en función de la presión arterial, para evitar la hipotensión debida a la retirada brusca.</p>	
--	--	--	--	---	--

<p>Indicación aprobada en FT o no</p>	<p>Tratamiento de la hipotensión refractaria a catecolaminas asociada a un <u>shock séptico</u> en pacientes mayores de 18 años.</p>	<p>Dobutamina Hikma: Dobutamina Hikma está indicada en adultos que requieren apoyo inotrópico en el tratamiento de insuficiencia cardíaca de bajo gasto normalmente asociada con infarto de miocardio, cirugía a corazón abierto, miocardiopatías, <u>shock séptico</u> y shock cardiogénico</p> <p>Dobutamina Hospira: Dobutamina está indicada en pacientes que requieren un apoyo inotrópico positivo en el tratamiento de la descompensación cardíaca producida como resultado de una depresión de la contractilidad a consecuencia de una enfermedad orgánica del corazón o tras cirugía cardíaca, especialmente cuando aparecen asociados un gasto cardíaco bajo a una presión capilar pulmonar aumentada.</p> <p>Dobutamina podría ser útil en asociación a la dopamina en caso de una función ventricular afectada, una presión de llenado ventricular aumentada y una resistencia sistémica aumentada.</p>	<p>Adrenalina B.Braun: tratamiento de emergencia del shock anafiláctico: Paro cardíaco y reanimación cardiopulmonar.</p> <p>Adrenalina Bradex: Anafilaxia aguda y Reanimación cardiopulmonar.</p>	<p>GIAPREZA está indicado para el tratamiento de la hipotensión resistente al tratamiento en adultos con choque séptico o u otro tipo de choque distributivo que siguen presentando hipotensión a pesar de una reposición adecuada del volumen y de la aplicación de catecolaminas y otros tratamientos vasopresores disponibles</p>	<p>Corrección de los desequilibrios hemodinámicos presentes en el estado de shock debido a infartos de miocardio, traumatismos, septicemias endotóxicas, cirugía cardíaca mayor, insuficiencia renal e insuficiencia cardíaca congestiva descompensada.</p>
--	--	---	---	--	---

<p>Efectos adversos</p>	<p><u>Frecuentes:</u> arritmia, angina de pecho, isquemia miocárdica, vasoconstricción periférica, necrosis, palidez perioral, cólicos, isquemia intestinal, necrosis cutánea, isquemia digital.</p> <p><u>Poco frecuentes:</u> hiponatremia, temblores, vértigo, cefalea, disminución del gasto cardíaco, arritmia potencialmente mortal, paro cardíaco, constricción bronquial, náuseas, vómitos, flatulencia, necrosis intestinal, sudoración, urticaria, en dos ensayos clínicos, algunos pacientes con shock vasodilatador mostraron un aumento de las concentraciones plasmáticas de transaminasas y bilirrubina, y una disminución de las cifras de trombocitos durante el tratamiento con argipresina.</p> <p><u>Raras:</u> anafilaxia (paro cardíaco o shock) poco después de la inyección de argipresina.</p> <p><u>Frecuencia desconocida:</u> Hiperhidratación, diabetes insípida tras la suspensión del tratamiento.</p>	<p><u>Muy frecuentes:</u> incremento del ritmo cardíaco, palpitaciones, dolor de pecho severo, latidos irregulares, arritmia, taquicardia ventricular, espasmo de la arteria coronaria, segmento ST elevado electrocardiograma.</p> <p><u>Frecuentes:</u> reacciones de hipersensibilidad que incluyen erupción cutánea, fiebre, eosinofilia y Se han notificado casos de broncoespasmo, cefalea, hipertensión, broncoespasmo, dificultad para respirar, asma, nausea, dolor no específico en el pecho.</p> <p><u>Poco frecuentes:</u> fibrilación auricular, fibrilación ventricular, tracto de salida del ventrículo izquierdo obstrucción, hipotensión, vasoconstricción leve.</p> <p><u>Raras:</u> El metabisulfito de sodio puede causar reacciones de tipo alérgico que incluyen anafilaxia y episodios asmáticos potencialmente mortales o menos graves, flebitis.</p> <p><u>Muy raras:</u> hipopotasemia, mioclonía en insuficiencia renal grave, necrosis cutánea.</p> <p><u>Frecuencia desconocida:</u> cardiomiopatía por estrés, urgencia urinaria.</p>	<p>Hipopotasemia, acidosis metabólica, hiperglucemia (incluso con dosis bajas), estados psicóticos, ansiedad, miedo, estado de confusión, irritabilidad, insomnio, dolor de cabeza, mareos, temblor, inquietud, alteraciones del ritmo y la frecuencia cardíaca, palpitación, taquicardia, dolor torácico/angina, arritmias ventriculares potencialmente mortales, fibrilación, reducción de la amplitud de la onda T en el electrocardiograma, hipertensión (con riesgo de hemorragia cerebral), frío en las extremidades, disnea, edema pulmonar, sequedad bucal, disminución del apetito, náuseas, vómitos hipersalivación, dificultad para orinar, retención urinaria, sudoración, debilidad, en pacientes con síndrome parkinsoniano, la adrenalina aumenta la rigidez y el temblor, hemorragia subaracnoidea y hemiplejía como consecuencia de hipertensión, arritmias ventriculares potencialmente mortales, incluida la fibrilación, edema pulmonar tras dosis excesivas o en casos de sensibilidad extrema, necrosis, acidosis metabólica, fallo renal.</p>	<p>Muy frecuentes: episodios tromboembólicos, hipertensión transitoria</p> <p>Frecuentes: taquicardia, isquemia periférica</p>	<p>Hipersensibilidad, cefalea, ansiedad, extrasístoles taquicardia, angina de pecho, palpitaciones, trastorno de conducción, bradicardia, arritmia ventricular vasoconstricción, hipotensión, hipertensión, gangrena, cianosis, disnea, broncoespasmo, náuseas, vómitos, piloerección, azotemia, necrosis, prolactina disminuida en sangre, somatotropina disminuida en sangre, tirotropina disminuida en sangre, prueba de la función tiroidea anormal, glucosa elevada en sangre, complejo QRS del electrocardiograma alargado, escaras.</p>
--------------------------------	---	---	--	--	--

* Siempre que sean aspectos diferenciales con las alternativas, p.ej. prueba diagnóstica diferencial, administración en hospital de día vs tratamiento oral o subcutáneo, etc.

** Siempre que sean aspectos diferenciales con las alternativas que puedan influir en su eficacia o eficiencia. P.ej. Relacionados con la administración, preparación, adherencia, interacciones relevantes, o contraindicaciones.

Nota: se incluyen los fármacos de segunda línea o rescate. Así, la noradrenalina no se incluye por ser tratamiento de primera línea.

Referencias

1. Jentzer JC, Vallabhajosyula S, Khanna AK, et al. Management of Refractory Vasodilatory Shock. *Chest*. 2018;154:416-26.
2. Armstrong BA, Betzold RD, May AK. Sepsis and Septic Shock Strategies. *Surg Clin North Am*. 2017;97:1339-79.
3. Bassi E, Park M, Azevedo LC. Therapeutic strategies for high-dose vasopressor-dependent shock. *Crit Care Res Pract*. 2013;2013:654708.
4. Bouza C, López-Cuadrado T, Saz-Parkinson Z, et al. Epidemiology and recent trends of severe sepsis in Spain: a nationwide population-based analysis (2006-2011). *BMC Infect Dis*. 2014;14:3863.
5. Fleischmann C, Thomas-Rueddel DO, Hartmann M, Hartog CS, Welte T, Heublein S, Dennler U, Reinhart K. Hospital Incidence and Mortality Rates of Sepsis. *Dtsch Arztebl Int*. 2016 Mar 11;113(10):159-66.
6. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*. 2003;31:1250-6.
7. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021;47:1181-247.
8. Annane D, Renault A, Brun-Buisson C, et al. Hydrocortisone plus Fludrocortisone for Adults with Septic Shock. *N Engl J Med*. 2018;378:809-18.
9. Ficha técnica autorizada de Giapreza® (Angiotensina II). Disponible en: [GIAPREZA, INN-angiotensin II acetate \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/medicines/humans/epar/summariesofproductcharacteristics/giapreza) (Acceso Junio 2023).
10. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). [Giapreza 4930 - EPAR \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/medicines/humans/epar/summariesofproductcharacteristics/giapreza) (Acceso junio 2023).
11. Khanna A, English SW, Wang XS, et al. Angiotensin II for the treatment of vasodilatory shock. *N Engl J Med*. 2017; 377:419–30.
12. Chawla LS, Busse L, Brasha-Mitchell E, et al. Intravenous angiotensin II for the treatment of high-output shock (ATHOS trial): A pilot study. *Crit Care*. 2014; 18:534.
13. Dünser MW, Meier J. Vasopressor hormones in shock-noradrenaline, vasopressin or angiotensin II: which one will make the race? *J Thorac Dis*. 2017;9:1843-7.
14. Russell JA, Rush B, Boyd J. Pathophysiology of Septic Shock. *Crit Care Clin*. 2018;34:43-61.
15. Dünser MW, Mayr AJ, Tür A, et al. Ischemic skin lesions as a complication of continuous vasopressin infusion in catecholamine-resistant vasodilatory shock: incidence and risk factors. *Crit Care Med*. 2003;31(5):1394-8.
16. Knotzer H, Poidinger B, Kleinsasser A. Pharmacologic Agents for the Treatment of Vasodilatory Shock. *Curr Pharm Des*. 2019;25:2133-9.
17. Russell JA. Vasopressor therapy in critically ill patients with shock. *Intensive Care Med*. 2019;45:1503-17.
18. Albertson TE, Chenoweth JA, Lewis JC, et al. The pharmacotherapeutic options in patients with catecholamine-resistant vasodilatory shock. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2022;15:959-76.