

Avances en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca derecha: Estrategias farmacológicas actuales

Advances in the treatment of right heart failure: Current pharmacological strategies

Danilo Javier Valarezo Sandoya ^{1*} <https://orcid.org/0009-0005-6542-700X>

Angel Gabriel Toro Loayza ² <https://orcid.org/0000-0001-8326-0366>

Willian Eduardo Baños Leon ³ <https://orcid.org/0009-0003-2922-4470>

Vicente Iván Peralta Rojas ⁴ <https://orcid.org/0009-0005-6790-3292>

Maria Isabel Rivadeneira Zambrano ⁵ <https://orcid.org/0009-0008-7577-0014>

¹ Hospital General del IESS Babahoyo, Los Ríos, Ecuador

² Centro de Salud B, Piñas, El Oro, Ecuador

³ Clínica Guayaquil, Guayaquil, Guayas, Ecuador

⁴ Hospital General Martín Icaza, Babahoyo, Los Ríos, Ecuador

⁵ Clínica Sánchez Villalta, Guayaquil, Guayas, Ecuador

*Autor para la correspondencia: daniлоvalarezo@gmail.com

RESUMEN

La insuficiencia cardíaca derecha (ICD) representa un desafío considerable en la medicina cardiovascular por su impacto significativo en la morbimortalidad. Tradicionalmente subestimada, en comparación con la insuficiencia del ventrículo izquierdo, la ICD ha ganado atención debido a su complejidad y las dificultades en su manejo. Esta revisión se centra en las estrategias farmacológicas actuales, destacando los desarrollos recientes que buscan mejorar tanto la calidad de vida

como los resultados clínicos de los pacientes. Se analizan las terapias convencionales y emergentes, incluyendo diuréticos, antagonistas de los receptores de endotelina, inhibidores de la fosfodiesterasa-5, los novedosos inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) y los inhibidores del receptor de angiotensina-neprilisin (ARNI). Estos tratamientos muestran potencial para mejorar la función del ventrículo derecho y abordar las complicaciones asociadas a la ICD, como la hipertensión pulmonar. La metodología de esta revisión involucró una búsqueda exhaustiva de literatura desde 2019 hasta la actualidad, utilizando bases de datos académicas clave para asegurar la inclusión de los estudios más relevantes y actuales. Esta revisión subraya la importancia de una evaluación continua y la adaptación de las terapias a las evidencias emergentes para optimizar el manejo de la ICD.

Palabras clave: insuficiencia cardíaca derecha; estrategias farmacológicas; diuréticos; antagonistas de los receptores de endotelina; inhibidores de la fosfodiesterasa-5; inhibidores SGLT2; ARNI; hipertensión pulmonar

ABSTRACT

Right heart failure (RHF) represents a considerable challenge in cardiovascular medicine because of its significant impact on morbidity and mortality. Traditionally underestimated compared to left ventricular failure, RHF has gained attention due to its complexity and difficulties in its management. This review focuses on current pharmacological strategies, highlighting recent developments that seek to improve both quality of life and clinical outcomes for patients. Conventional and emerging therapies are discussed, including diuretics, endothelin receptor antagonists, phosphodiesterase-5 inhibitors, novel sodium-glucose cotransporter type 2 (SGLT2) inhibitors, and angiotensin-neprilysin receptor inhibitors (ARNI). These treatments show potential to improve right ventricular function and address complications associated with RHF, such as pulmonary hypertension. The

methodology of this review involved a comprehensive literature search from 2019 to the present, using key academic databases to ensure inclusion of the most relevant and current studies. This review underscores the importance of ongoing evaluation and adaptation of therapies to emerging evidence to optimize the management of RHF.

Keywords: right heart failure; pharmacological strategies; diuretics; endothelin receptor antagonists; phosphodiesterase-5 inhibitors; SGLT2 inhibitors; ARNI; pulmonary hypertension.

Recibido: 14/05/2024

Aprobado: 19/07/2024

Introducción

La insuficiencia cardíaca derecha (ICD), una condición crítica que se manifiesta por la incapacidad del ventrículo derecho para bombear sangre de manera eficiente, continúa desafiando los paradigmas clínicos contemporáneos. Tradicionalmente eclipsada por la atención centrada en la insuficiencia cardíaca del ventrículo izquierdo, la ICD ha emergido recientemente como un área de interés intensivo, dada su importancia en la morbimortalidad cardiovascular. Las terapias convencionales, centradas principalmente en el manejo de los síntomas y la optimización hemodinámica a través de diuréticos y vasodilatadores, han ofrecido alivio limitado y han requerido una revisión constante ante la emergencia de nuevas evidencias y opciones terapéuticas.

En esta revisión, exploramos las estrategias farmacológicas actuales que están redefiniendo el manejo de la ICD, con un enfoque particular en la adaptación de los tratamientos para mejorar la calidad de vida y los resultados clínicos. Desde la

implementación de diuréticos mejorados y el uso innovador de antagonistas de los receptores de endotelina hasta la adopción de inhibidores de la fosfodiesterasa-5 y prostanoides, cada clase de medicamento ha contribuido a un paradigma terapéutico evolutivo. Además, la introducción de terapias emergentes, como los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) y los inhibidores del receptor de angiotensina-neprilisina (ARNI), promete transformar aún más el enfoque clínico hacia la ICD, ofreciendo esperanzas de mejoras en la supervivencia y la funcionalidad del ventrículo derecho.

Este documento proporciona un análisis exhaustivo de los avances recientes y discute cómo cada nuevo tratamiento se integra y expande el espectro de opciones disponibles para los pacientes con ICD, subrayando la necesidad de una evaluación continua y adaptaciones basadas en la evidencia emergente y las recomendaciones de las guías clínicas.

Métodos

Este trabajo de revisión se centró en explorar un amplio espectro de terapias para la insuficiencia cardíaca derecha, incluyendo tratamientos farmacológicos, intervenciones quirúrgicas, y enfoques terapéuticos emergentes. Se realizó una búsqueda exhaustiva de literatura desde el año 2019 hasta la actualidad para asegurar la inclusión de las investigaciones más recientes y relevantes. Las principales bases de datos académicas utilizadas incluyeron PubMed, Scopus, y Web of Science, empleando términos clave como «insuficiencia cardíaca derecha», «tratamientos», «terapias avanzadas», e «innovaciones terapéuticas».

Resultados

En el tratamiento actual de la insuficiencia cardíaca derecha, el enfoque farmacológico es multifacético, abordando tanto la gestión de la precarga y poscarga

como el soporte inotrópico en momentos de descompensación aguda. Estos tratamientos son cruciales para mejorar la hemodinámica y aliviar los síntomas en pacientes con ICD.

Optimización hemodinámica

- Diuréticos

El tratamiento de la insuficiencia cardíaca derecha se enfoca en reducir la sobrecarga de volumen, siendo los diuréticos una herramienta fundamental en esta estrategia. Los diuréticos de asa, como la furosemida, son los más utilizados debido a su capacidad para reducir rápidamente la presión venosa y aliviar la congestión, lo que disminuye la carga sobre el ventrículo derecho y mejora los síntomas clínicos. ⁽¹⁾ Además, en casos de resistencia a los diuréticos de asa, se emplean combinaciones con diuréticos tiazídicos como la metolazona y el tolvaptan para potenciar la diuresis mediante el bloqueo secuencial del nefrón. ⁽²⁾

En situaciones de descompensación aguda, la efectividad de los diuréticos puede verse comprometida por la congestión visceral que afecta la absorción de los medicamentos y el deterioro asociado de la función renal, ⁽³⁾ por lo que a menudo se requieren dosis elevadas o la combinación con otros agentes diuréticos para lograr una respuesta terapéutica adecuada. ⁽⁴⁾

Para situaciones críticas, se prefiere la administración intravenosa por su eficacia en condiciones urgentes. ⁽⁵⁾ Estudios han demostrado que la administración de diuréticos de asa mediante infusión continua puede ser más efectiva y segura que los bolos intravenosos, ofreciendo un mejor perfil de diuresis y seguridad. ⁽⁶⁾

En pacientes estables, se prefiere la administración oral de diuréticos. No obstante, la infusión subcutánea domiciliar emerge como una opción viable para casos que no responden a tratamientos convencionales. ⁽⁷⁾

Este enfoque multifacético permite una optimización de la diuresis, reduciendo la congestión sistémica y mejorando tanto la función ventricular derecha como la respuesta al soporte inotrópico cuando es necesario. ⁽⁴⁾

Tratamientos para la hipertensión pulmonar

Antagonistas de los receptores de endotelina (ARE): Los antagonistas del receptor de endotelina (ARE) han emergido como un tratamiento esencial para la hipertensión arterial pulmonar (HAP), una enfermedad caracterizada por un incremento en la resistencia vascular pulmonar y disfunción del ventrículo derecho. ^(8,9) Tres fármacos de este tipo, específicamente bosentán, ambrisentán y macitentán, están aprobados para su uso en HAP. De estos, el macitentán ha demostrado ofrecer beneficios a largo plazo en términos de morbilidad, mortalidad y remodelación del ventrículo derecho. ^(8,10) Funcionando como potentes vasodilatadores, estos agentes se utilizan frecuentemente en combinación con inhibidores de la fosfodiesterasa-5 como terapia inicial para pacientes con HAP de riesgo bajo a intermedio. ⁽⁸⁾ Los ensayos clínicos han confirmado que mejoran la hemodinámica, la capacidad de ejercicio y la clase funcional en pacientes con HAP. Además, los tratamientos de nueva generación, como el ambrisentán y el macitentán, han mostrado mejoras superiores en comparación con el bosentán. ⁽¹¹⁾ Investigaciones en curso están explorando el potencial de estos medicamentos en otras afecciones cardiovasculares y pulmonares. ^(12,13)

Inhibidores de la fosfodiesterasa-5 (PDE5): Los inhibidores de la fosfodiesterasa-5 (PDE5) se han establecido como tratamientos eficaces para la hipertensión pulmonar (HP). Estudios de metaanálisis recientes indican que estos fármacos mejoran significativamente el índice cardíaco, la presión arterial pulmonar media y la distancia recorrida en la prueba de caminata de seis minutos en pacientes con HP. ^(9,14) Actuando mediante el bloqueo de la degradación del guanosín monofosfato cíclico (cGMP), los inhibidores de la PDE5 potencian la vasodilatación mediada por el óxido nítrico. ⁽¹⁵⁾ Aunque usualmente son empleados para tratar la disfunción eréctil, medicamentos como el sildenafil ahora se utilizan para la HP en adultos y están siendo investigados para la hipertensión pulmonar persistente en neonatos. ⁽¹⁶⁾ Investigaciones adicionales sugieren que estos inhibidores pueden mejorar la calidad de vida, la capacidad de ejercicio y la hemodinámica pulmonar en pacientes con HP, particularmente aquellos con enfermedad cardíaca izquierda y resistencia vascular pulmonar elevada. ⁽¹⁷⁾ Asimismo, se ha observado que tienen potencial terapéutico

en el tratamiento de la HP asociada con enfermedades pulmonares intersticiales ⁽¹⁸⁾ y pueden ofrecer beneficios cardiovasculares más amplios. ⁽¹⁹⁾

Comparación de Tadalafilo y Sildenafil en insuficiencia cardíaca derecha

El tadalafilo y el sildenafil, ambos inhibidores de la fosfodiesterasa-5, muestran una eficacia y seguridad comparables en el tratamiento de la disfunción eréctil ⁽²⁰⁾. En la hipertensión arterial pulmonar asociada a cardiopatía congénita, ambos fármacos mejoran la capacidad física, la calidad de vida y los marcadores de disfunción microvascular. ⁽²¹⁾ El tadalafilo demuestra una eficacia similar al sildenafil en el control de la presión pulmonar en lactantes pequeños con hipertensión pulmonar debida a *shunts* sistémico-pulmonares. ⁽²²⁾ Para la disfunción ventricular derecha sistémica, los efectos del tadalafilo se están investigando en ensayos clínicos en curso. ^(22,23)

Prostanoides: Los prostanoides juegan un papel esencial en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP), una enfermedad progresiva que se caracteriza por el aumento de la resistencia vascular pulmonar e insuficiencia cardíaca derecha. ^(9,24,25) El epoprostenol, un análogo sintético de la prostaciclina, ha demostrado mejorar significativamente la supervivencia, la capacidad de ejercicio y la hemodinámica en pacientes con HAP. ⁽²⁶⁻²⁸⁾ Otros prostanoides como el iloprost, treprostnil y beraprost también han mostrado beneficios, especialmente en contextos pediátricos. ⁽²⁵⁾ Aunque efectivos, los prostanoides pueden provocar efectos adversos significativos. ⁽²⁶⁾

La fisiopatología de la HAP involucra diversos mecanismos, incluyendo la vasoconstricción, inflamación y remodelación vascular, que son blancos de los prostanoides y otras terapias ^(13,29). Si bien los tratamientos actuales mejoran los síntomas y la hemodinámica, no curan la enfermedad, subrayando la necesidad de más investigaciones para identificar nuevos objetivos terapéuticos. ^(13,24)

Estimuladores del guanilato ciclasa soluble: El riociguat es un ejemplo de un fármaco que estimula el guanilato ciclasa soluble (sGC), aumentando los niveles de cGMP y

reduciendo la resistencia vascular pulmonar. Los estudios iniciales sugieren beneficios en la función del ventrículo derecho, aunque se necesita más investigación para aclarar su impacto directo en el VD. ⁽⁹⁾

Fármacos oncológicos: Los inhibidores de tirosina cinasa (TKI), como el imatinib, han sido investigados debido a sus efectos antiproliferativos en la vasculatura pulmonar. Sin embargo, las preocupaciones sobre su impacto negativo en la función del VD han limitado su uso clínico. ⁽⁹⁾

Intervenciones quirúrgicas en la hipertensión pulmonar: Los tratamientos quirúrgicos e intervencionistas para la hipertensión pulmonar han experimentado avances significativos recientemente. La tromboendarterectomía pulmonar es considerada el estándar de oro para la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC), mostrando excelentes resultados incluso en casos de enfermedad distal. ⁽³⁰⁾ La angioplastia pulmonar con balón ha emergido como una alternativa viable para casos de HPTEC que no son candidatos para cirugía. ⁽³¹⁾ Otras técnicas intervencionistas incluyen la septostomía auricular, la derivación de Potts transcatéter y la denervación de la arteria pulmonar, que ofrecen nuevas esperanzas para los pacientes. ⁽³²⁾

El trasplante de pulmón se mantiene como la opción quirúrgica definitiva para casos de HP refractaria, mientras que la oxigenación por membrana extracorpórea venoarterial sirve como una terapia puente vital hacia la recuperación o el trasplante. ⁽³³⁾ Estas intervenciones han mejorado notablemente las tasas de supervivencia y los resultados funcionales en pacientes con HP. ⁽³⁴⁾ Sin embargo, la adecuada selección de pacientes para estos tratamientos requiere un enfoque multidisciplinario en centros especializados. ⁽³⁵⁾ El abordaje contemporáneo para el tratamiento de la HP abarca un espectro amplio de opciones, desde modificaciones en el estilo de vida hasta procedimientos quirúrgicos complejos. ⁽³⁶⁾

Soporte inotrópico en la insuficiencia cardíaca derecha

En situaciones de descompensación aguda de la insuficiencia cardíaca derecha, donde el ventrículo derecho se encuentra severamente comprometido, el soporte inotrópico mediante agentes como la dobutamina y la milrinona es esencial para

mejorar la contractilidad y el rendimiento cardíaco. La dobutamina, al activar los receptores β -adrenérgicos, mejora la contractilidad cardíaca y reduce tanto la precarga como la poscarga, facilitando el trabajo del ventrículo derecho bajo condiciones críticas. ^(1,37) Por otro lado, la milrinona, a través de su acción como inhibidor de la fosfodiesterasa-3, no solo incrementa la contractilidad, sino que también ofrece efectos vasodilatadores que son beneficiosos para reducir la presión arterial pulmonar, ayudando así a aliviar los síntomas y mejorar el pronóstico de los pacientes. ^(38,39) Estudios recientes han señalado que, aunque ambos agentes son efectivos, la milrinona podría ofrecer un beneficio adicional en la reducción de la presión pulmonar y la mejora de la función del ventrículo derecho, especialmente en el contexto de terapias continuas en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada. ⁽³⁸⁾

Terapias avanzadas y tratamientos emergentes

Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2)

Los inhibidores del SGLT2 han demostrado ser efectivos en mejorar la función de los ventrículos en la insuficiencia cardíaca, incluyendo casos con fracción de eyección reducida. Estos medicamentos mejoran la fracción de eyección, la deformación longitudinal global, y la función del VD, lo que sugiere impactos hemodinámicos y metabólicos favorables que pueden ser particularmente beneficiosos en la insuficiencia cardíaca derecha. ⁽⁴⁰⁻⁴⁴⁾

Por otro lado, los inhibidores del SGLT2 contribuyen a la protección cardiovascular al mejorar la biodisponibilidad de óxido nítrico (ON), restaurando la vasodilatación dependiente del endotelio y regulando positivamente la función endotelial, lo que inhibe la proliferación y migración de las células del músculo liso vascular. ⁽¹⁾ Esto es clave en la prevención del remodelado vascular maladaptativo, un aspecto relevante en la hipertensión pulmonar y la insuficiencia cardíaca derecha.

Los SGLT2 mejoran la función endotelial y previenen el endurecimiento arterial, protegiendo contra el estrés oxidativo y la inflamación. ⁽¹⁾ A pesar de estos beneficios, se necesita más investigación para entender completamente los mecanismos

subyacentes y optimizar su uso en patologías cardiovasculares, como la insuficiencia cardíaca derecha. ^(40,44)

Los inhibidores del receptor de angiotensina-neprilisina (INRA)

Los inhibidores del receptor de angiotensina-neprilisina (INRA), en particular el sacubitrilo/valsartán, han emergido como un tratamiento eficaz y prometedor para la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida. Estos medicamentos combinan el bloqueo del receptor de angiotensina con la inhibición de la neprilisina, revirtiendo eficazmente la remodelación ventricular y mejorando la función cardíaca. ⁽⁴⁵⁾ Los ensayos clínicos han demostrado que el sacubitrilo/valsartán es superior al enalapril en la reducción de la mortalidad cardiovascular y las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca. ^(46,47) Además, los INRA han probado mejorar la capacidad funcional, evidenciada por resultados mejorados en la prueba de ejercicio cardiopulmonar, incluyendo un aumento del VO₂ máximo y del pulso de O₂, y una disminución de la pendiente de eficiencia ventilatoria VE/VCO₂. ⁽⁴⁸⁾

Los INRA no solo han mostrado ser efectivos en insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (ICFEr), sino que también se están investigando para otras afecciones cardiovasculares, como la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada, el infarto agudo de miocardio y la enfermedad renal crónica. ⁽⁴⁹⁾ Además, estudios recientes sugieren que podrían ser beneficiosos en el tratamiento de la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad cardíaca izquierda (HP-CHD) y valvular. ^(50,51) En modelos animales, el sacubitrilo/valsartán ha mostrado reducir las presiones pulmonares, la remodelación vascular y la hipertrofia ventricular derecha. ⁽⁵²⁾ Los estudios clínicos han informado mejoras en el estado funcional de los pacientes con ventrículo derecho sistémico, lo que sugiere un potencial terapéutico significativo en diversas condiciones. ⁽⁵³⁾

Dado su perfil de eficacia y seguridad, los INRA están ahora recomendados en las guías de insuficiencia cardíaca para pacientes con (ICFEr). ⁽⁵⁴⁾ Estos beneficios parecen mantenerse a lo largo del tiempo, correlacionándose con mejoras sostenidas en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y la presión de la arteria pulmonar, lo que respalda su uso continuo en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. ⁽⁵⁵⁾

Innovaciones y tratamientos en desarrollo

Soporte mecánico para ICD refractaria

Los dispositivos de asistencia ventricular (VAD) han surgido como un tratamiento crucial para la insuficiencia cardíaca refractaria, sirviendo como un puente hacia el trasplante, la recuperación o la terapia de destino. ^(56,57) Si bien los dispositivos de asistencia ventricular izquierda (LVAD) son más comunes, los dispositivos de asistencia ventricular derecha (RVAD) se utilizan cada vez más para la insuficiencia cardíaca derecha, en particular después de la implantación de LVAD. ^(58,59) Varios RVAD percutáneos, como Impella RP y Protek Duo, han demostrado eficacia en el manejo de la insuficiencia ventricular derecha aguda. ^(59,60) La implementación de VAD requiere atención de enfermería especializada y educación del paciente para garantizar un manejo adecuado y calidad de vida. ⁽⁵⁷⁾ Las complicaciones asociadas con los dispositivos de asistencia ventricular incluyen infecciones, sangrado y disfunción del dispositivo. ⁽⁶¹⁾ A medida que aumenta el uso de los dispositivos de asistencia ventricular, existe una creciente necesidad de protocolos para manejar a estos pacientes durante cirugías no cardíacas. ⁽⁶²⁾

Avances en biomateriales y dispositivos implantables

Los recientes avances en ingeniería biomédica han dado lugar a tratamientos innovadores para la insuficiencia cardíaca derecha. Los biomateriales y dispositivos implantables, como los *stents* vasculares y los hidrogeles inyectables, se han vuelto eficaces en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. ⁽⁶³⁾ Para la disfunción ventricular derecha, a menudo se aplican las terapias utilizadas para la insuficiencia cardíaca izquierda, aunque la evidencia es limitada. ⁽⁸⁾ En casos graves, se pueden utilizar dispositivos de asistencia ventricular como el Impella RP®. ⁽⁶⁰⁾ Por su parte, el reemplazo percutáneo de válvula en válvula ha surgido como una opción segura y eficaz para las bioprótesis disfuncionales del lado derecho en pacientes con cardiopatías congénitas. ^(64,65) Los enfoques de ingeniería de tejidos, que combinan materiales de andamiaje, células cardíacas y moléculas bioactivas, son prometedores para la regeneración del miocardio, con investigaciones en curso en bioimpresión 3D y neovascularización. ⁽⁶⁶⁾

Investigación en terapia génica y celular

Los avances recientes en terapias celulares y genéticas presentan promesas significativas para el tratamiento de enfermedades cardíacas, incluida la disfunción ventricular derecha. Las estrategias de terapia genética, como el reemplazo y la edición de genes, están siendo exploradas para tratar miocardiopatías y otros trastornos cardíacos genéticos. ^(67,68) Además, la terapia con células madre se está investigando como una alternativa a los marcapasos tradicionales, con un enfoque en superar las limitaciones de las células madre/progenitoras adultas mediante el uso de cardiomiocitos derivados de células madre pluripotentes y la reprogramación directa de fibroblastos cardíacos. ⁽⁶⁹⁾

La entrega de terapias genéticas sigue siendo un desafío, con investigaciones en curso que se centran en desarrollar sistemas de vectores más eficientes ⁽⁷⁰⁾. Actualmente, se están realizando ensayos clínicos para evaluar la seguridad y eficacia de estas terapias innovadoras. ⁽⁷¹⁾ Para la disfunción ventricular derecha, los tratamientos actuales a menudo se basan en las terapias utilizadas para la insuficiencia cardíaca izquierda, aunque la evidencia que respalda su uso es limitada. ⁽⁸⁾ A pesar de los avances prometedores, se requieren más investigaciones y ensayos clínicos a gran escala para optimizar estos enfoques en el tratamiento de enfermedades cardíacas. ⁽⁷²⁾

Conclusiones

La inspección de las estrategias emergentes para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca derecha ilustra un campo en rápida evolución, destacando la importancia de los diuréticos y la introducción de innovaciones como los inhibidores del SGLT2 y los INRA, que mejoran significativamente la función del ventrículo derecho y la salud cardiovascular. Los avances en terapia genética y celular también muestran potencial para abordar las causas subyacentes de la enfermedad a nivel molecular, prometiendo terapias más dirigidas y efectivas. A medida que se profundiza en el conocimiento de la ICD, es crucial continuar con investigaciones que permitan entender completamente los mecanismos y efectos de estos tratamientos, para

integrarlos de manera efectiva en los regímenes terapéuticos y mejorar los resultados clínicos de los pacientes.

Referencias bibliográficas

1. Durante W, Behnammanesh G, Peyton KJ. Effects of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors on Vascular Cell Function and Arterial Remodeling. *Int J Mol Sci*. 2021 Aug 16 ;22(16):8786. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms22168786>
2. Kaye MG, Kalot MA, Bahuva R, Bharucha R, Elkhechen C, Jacquinot A, et al. Use of metolazone and tolvaptan as adjuvant diuretic therapy in patients with acute heart failure exacerbation: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Card Fail*. 2024 Jan ;30(1):252. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2023.10.322>
3. Rubio Gracia J, Sánchez Marteles M, Pérez Calvo JI. Implicación de la congestión venosa sistémica en la insuficiencia cardíaca. *Rev Clin Esp*. 2017 Apr ;217(3):161–9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rce.2016.10.012>
4. Burnier M, Narkiewicz K, Kjeldsen SE. How to optimize the use of diuretics in patients with heart failure? *Kardiol Pol*. 2023 Oct 31 ;81(10):944–9. Disponible en: <https://doi.org/10.33963/v.kp.97315>
5. Oh SW, Han SY. Loop Diuretics in Clinical Practice. *Electrolytes & Blood Pressure*. 2015 ;13(1):17. Disponible en: <https://doi.org/10.5049/EBP.2015.13.1.17>
6. Salvador D, Rey N, Ramos G, Punzalan F. Continuous infusion versus bolus injection of loop diuretics in congestive heart failure. In: *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2001. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd003178>
7. Gutiérrez Pastor A, López-Bas Valero RMSJ de AlicanteU, Freitas Amorós A. Eficacia y seguridad de la infusión subcutánea de furosemida en domicilio para el manejo de la insuficiencia cardíaca. *Hospital a Domicilio* . 2019 Jul 31 ;3(3):225. Disponible en: <https://doi.org/10.22585/HOSPDOMIC.V3I3.79>
8. Recio-Mayoral A. Antagonistas de los receptores de la endotelina. *Spanish Journal of Medicine*. 2023 May 31 ;3(91). Disponible en: <https://doi.org/10.24875/sjmed.m22000012>
9. Tello K, Seeger W, Naeije R, Vanderpool R, Ghofrani HA, Richter M, et al. Right heart failure in pulmonary hypertension: Diagnosis and new perspectives on

- vascular and direct right ventricular treatment. *Br J Pharmacol.* 2021 Jan 23 ;178(1):90–107. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/bph.14866>
10. Nahar S, Kanda S, Chatha U, Odoma VA, Pitliya A, AlEdani EM, et al. Current Status of Endothelin Receptor Antagonists in Pulmonary Arterial Hypertension: A Combined Study Results and Pharmacology-Based Review. *Cureus* . 2023 Jul 31; Disponible en: <https://doi.org/10.7759/cureus.42748>
11. Maki H, Hara T, Tsuji M, Saito A, Minatsuki S, Inaba T, et al. The Clinical Efficacy of Endothelin Receptor Antagonists in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. *Int Heart J.* 2020 Jul 30 ;61(4):799–805. Disponible en: <https://doi.org/10.1536/ihj.20-173>
12. Dhaun N, Webb DJ. Endothelins in cardiovascular biology and therapeutics. *Nat Rev Cardiol.* 2019 Aug 13 ;16(8):491–502. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41569-019-0176-3>
13. Zeng C, Liu J, Zheng X, Hu X, He Y. Prostaglandin and prostaglandin receptors: present and future promising therapeutic targets for pulmonary arterial hypertension. *Respir Res.* 2023 Nov 1 ;24(1):263. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12931-023-02559-3>
14. Karedath J, Dar H, Ganipineni VDP, Gorle SA, Gaddipati S, Bseiso A, et al. Effect of Phosphodiesterase-5 (PDE-5) Inhibitors on Clinical Outcomes in Patients With Pulmonary Hypertension: A Meta-Analysis of Randomized Control Trials. *Cureus* . 2023 Jan 4; Disponible en: <https://doi.org/10.7759/cureus.33363>
15. Ahmed WS, Geethakumari AM, Biswas KH. Phosphodiesterase 5 (PDE5): Structure-function regulation and therapeutic applications of inhibitors. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2021 Feb;134:111128. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.111128>
16. Poitras EL, Gust SL, Kerr PM, Plane F. Repurposing of the PDE5 Inhibitor Sildenafil for the Treatment of Persistent Pulmonary Hypertension in Neonates. *Curr Med Chem.* 2021 Apr ;28(12):2418–37. Disponible en: <https://doi.org/10.2174/0929867327666200923151924>
17. Sanchez Palacios GM, Schmidt C, Wichman T. Targeted therapy with phosphodiesterase 5 inhibitors in patients with pulmonary hypertension due to heart failure and elevated pulmonary vascular resistance: a systematic review. *Pulm Circ.* 2020 Jul ;10(3):1–8. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/2045894020948780>
18. Dawes TJW, McCabe C, Dimopoulos K, Stewart I, Bax S, Harries C, et al. Phosphodiesterase 5 inhibitor treatment and survival in interstitial lung disease

pulmonary hypertension: A Bayesian retrospective observational cohort study.

Respirology. 2023 Mar 29 ;28(3):262–72. Disponible en:

<https://doi.org/10.1111/resp.14378>

19. Tzoumas N, Farrah TE, Dhaun N, Webb DJ. Established and emerging therapeutic uses of PDE type 5 inhibitors in cardiovascular disease. *Br J Pharmacol* . 2020 Dec 4 ;177(24):5467–88. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/bph.14920>

20. González-Meneses BA, Sánchez-Nieto JM. Eficacia de sildenafil en comparación con tadalafil, para el mejoramiento de la vida sexual en hombres adultos con disfunción eréctil: revisión sistemática y metaanálisis. *Casos y Revisiones de Salud*. 2022 Dec 26 ;4(2):93–112. Disponible en: <https://doi.org/10.22201/fesz.26831422e.2022.4.2.7>

21. Clavé MM, Maeda NY, Thomaz AM, Bydlowski SP, Lopes AA. Phosphodiesterase type 5 inhibitors improve microvascular dysfunction markers in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Congenit Heart Dis*. 2019 Mar 20 ;14(2):246–55. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/chd.12688>

22. Sabri MR, Bigdelian H, Hosseinzadeh M, Ahmadi A, Ghaderian M, Shoja M. Comparison of the therapeutic effects and side effects of tadalafil and sildenafil after surgery in young infants with pulmonary arterial hypertension due to systemic-to-pulmonary shunts. *Cardiol Young*. 2017 Nov 29 ;27(9):1686–93. Disponible en: <https://doi.org/10.1017/S1047951117000981>

23. Greutmann M, Tobler D, Engel R, Heg D, Mueller C, Frenk A, et al. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on SystEmic Right VEtricular size and function. A multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled trial: SERVE. *Eur J Heart Fail*. 2023 Jul 13 ;25(7):1105–14. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ejhf.2924>

24. Zolty R. Pulmonary arterial hypertension specific therapy: The old and the new. *Pharmacol Ther*. 2020 Oct;214:107576. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107576>

25. Wu Y, Liu HM, Gu L, Li QW, Zhu L. Prostacyclins and pulmonary arterial hypertension in children. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022 Jan ;26(1):37–45. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35049017/>

26. Barnes H, Yeoh HL, Fothergill T, Burns A, Humbert M, Williams T. Prostacyclin for pulmonary arterial hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019 May 1 ;2019(5). Disponible en: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012785.pub2>

27. Mohammadi A, Matos WF, Intriago C, Thakkar K, Jahan N, Shah H, et al. Use of Epoprostenol in the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *Cures*. 2021 Sep 22 ; Disponible en: <https://doi.org/10.7759/cureus.18191>

28. Cristo Ropero MJ, Cruz-Utrilla A, Escribano-Subias MP. Epoprostenol for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2021 Aug 3 ;14(8):1005–13. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/17512433.2021.1929925>
29. Meza Coello MT, Morán Santana DJ, Sáenz Serrano CJ, Icaza Herrera S de LÁ. Fisiopatología de la hipertensión pulmonar. *RECIMUNDO*. 2021 Jul 18 ;5(3):116–26. Disponible en: [https://doi.org/10.26820/RECIMUNDO/5.\(2\).JULIO.2021.116-126](https://doi.org/10.26820/RECIMUNDO/5.(2).JULIO.2021.116-126)
30. Gotor-Pérez CA, López-Gude MJ, Benito-Arnaiz V, Pérez de la Sota E, Centeno-Rodríguez JE, Eixerés-Esteve A, et al. Tromboendarterectomía pulmonar en pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica y afectación distal. *Cirugía Cardiovascular*. 2020 Nov ;27(6):230–5. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.circv.2021.10.009>
31. Auger WR. Surgical and Percutaneous Interventions for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Cardiol Clin*. 2020 May ;38(2):257–68. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2020.01.003>
32. Gurevich S, Prins KW. The evolving role of interventional cardiology in the treatment of pulmonary hypertension. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2021 Mar ;97(4). Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ccd.29146>
33. Staćel T, Latos M, Urlik M, Nećki M, Antończyk R, Hrapkowicz T, et al. Interventional and Surgical Treatments for Pulmonary Arterial Hypertension. *J Clin Med*. 2021 Jul 28 ;10(15):3326. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/jcm10153326>
34. Martínez-Santos P, Velázquez-Martín MT, Barberá JA, Fernández Pérez C, López-Meseguer M, López-Reyes R, et al. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica en España: una década de cambio. *Rev Esp Cardiol*. 2021 May ;74(5):384–92. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.05.037>
35. Hyder SN, Chatterjee S, Aggarwal V. Percutaneous Treatments for Pulmonary Hypertension. *Interv Cardiol Clin*. 2022 Jul;11(3):293–305.
36. Postigo A, Mombiela T, Bermejo J, Fernández-Avilés F. Hipertensión pulmonar. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2021 Oct ;13(41):2359–70. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.med.2021.09.010>
37. Boengler K, Schlüter K, Schermuly RT, Schulz R. Cardioprotection in right heart failure. *Br J Pharmacol*. 2020 Dec 9 ;177(23):5413–31. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/bph.14992>
38. Del Rio-Pertuz G, Benjanuwattra J, Phinyo P, Leelaviwat N, Mekraksakit P, Nair N. The mortality benefit of milrinone as a continuous outpatient intravenous inotrope

therapy in advanced heart failure: a systemic review and meta-analysis.

International Journal of Heart Failure. 2023 ;5(2):106. Disponible en: <https://e-heartfailure.org/DOIx.php?id=10.36628/ijhf.2022.0034>

39. Bonatto MG. Dobutamine vs milrinone in heart failure with preserved ejection fraction: how do we choose? ABC: Heart Failure & Cardiomyopathy. 2022 Jun 29 ;2(2):198–200. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.36660/abchf.20220031>

40. Alcidi G, Pugliese R, Ioannoni S, Romano M, Palmieri G, Tabella E, et al. Improvement in Left and Right Ventricular Function after Introduction of SGLT2 Inhibitors in Heart Failure Outpatients with Reduced Ejection Fraction. Clin Pract. 2023 Oct 25 ;13(6):1303–12. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/clinpract13060116>

41. Bonvicini E, Portolan L, Urbani G, Santino Jannello EM, Pizzini J, Ciceri L, et al. 556 Effect of sodium-glucose co-transporter-2 inhibition on right ventricular function in heart failure with reduced ejection fraction. European Heart Journal Supplements. 2022 Dec 15 ;24(Supplement_K). Disponible en: <https://doi.org/10.1093/eurheartjsupp/suac121.434>

42. Mustapic I, Bakovic D, Susilovic Grabovac Z, Borovac JA. Impact of SGLT2 Inhibitor Therapy on Right Ventricular Function in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. J Clin Med. 2022 Dec 21 ;12(1):42. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/jcm12010042>

43. Lan NSR, Fegan PG, Yeap BB, Dwivedi G. The effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on left ventricular function: current evidence and future directions. ESC Heart Fail. 2019 Oct 10 ;6(5):927–35. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ehf2.12505>

44. Patoulas D, Katsimardou A, Toumpourleka M, Papadopoulos C, Doumas M. Time to assess the effects of sodium–glucose co-transporter-2 inhibitors on the ‘forgotten’ right ventricle? ESC Heart Fail. 2020 Feb 19 ;7(1):334–5. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ehf2.12550>

45. Bhushan S, Huang X, Jiang F, Xiao Z. Impact of angiotensin receptor-neprilysin inhibition (ARNI) in improving ejection fraction and left and right ventricular remodeling in heart failure. Curr Probl Cardiol. 2024 Apr ;49(4):102464. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2024.102464>

46. Greenberg B. Angiotensin Receptor-Nepriylsin Inhibition (ARNI) in Heart Failure. International Journal of Heart Failure. 2020 ;2(2):73. Disponible en: <https://doi.org/10.36628/ijhf.2020.0002>

47. Russo-Vorms L, Meyer P, Reny JL. [« ARNI » (Angiotensin Receptor-Nepriylsin Inhibitor): when, for whom and how?]. *Rev Med Suisse*. 2019 Oct 16 ;15(667):1882–6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31617977/>
48. Malfatto G, Ravaro S, Caravita S, Baratto C, Sorropago A, Giglio A, et al. Improvement of functional capacity in sacubitril-valsartan treated patients assessed by cardiopulmonary exercise test. *Acta Cardiol*. 2020 Dec 1 ;75(8):732–6. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/00015385.2019.1669317>
49. Kuchulakanti PK. ARNI in Cardiovascular Disease: Current Evidence and Future Perspectives. *Future Cardiol*. 2020 Sep 22 ;16(5):505–15. Disponible en: <https://doi.org/10.2217/fca-2019-0089>
50. Xu Y, Yang B, Hui J, Zhang C, Bian X, Tao M, et al. The emerging role of sacubitril/valsartan in pulmonary hypertension with heart failure. *Front Cardiovasc Med*. 2023 May 18 ;10. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1125014>
51. Ali HR, Thomas J, Sahay S, Guha A. Management of pulmonary hypertension associated with valvular heart disease with angiotensin-receptor neprilysin inhibitor. *Pulm Circ*. 2023 Oct 5 ;13(4). Disponible en: <https://doi.org/10.1002/pul2.12303>
52. Clements RT, Vang A, Fernandez-Nicolas A, Kue NR, Mancini TJ, Morrison AR, et al. Treatment of Pulmonary Hypertension With Angiotensin II Receptor Blocker and Nepriylsin Inhibitor Sacubitril/Valsartan. *Circ Heart Fail* . 2019 Nov ;12(11). Disponible en: <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.005819>
53. Ephrem G, McCollum JC, Green-Hess D, Guglin ME, Sawada SG, Rao RA. Subjective and Objective Impact of Angiotensin Receptor–Nepriylsin Inhibitors on Systemic Right Ventricle Patients. *Heart Lung Circ*. 2022 Jul ;31(7):964–73. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2022.02.005>
54. Puratmaja N, Sjarfi CYK. 3-10ANGIOTENSIN RECEPTOR NEPRILYSIN INHIBITORS (ARNI) POTENTIALS IN PATIENT WITH HEART FAILURE: A SYSTEMATIC REVIEW. *J Hypertens*. 2020 Jul ;38(Supplement 1):e7. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000689180.92110.24>
55. Bozkurt B, Nair AP, Misra A, Scott CZ, Mahar JH, Fedson S. Nepriylsin Inhibitors in Heart Failure. *JACC Basic Transl Sci* . 2023 Jan ;8(1):88–105. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2022.05.010>
56. Téllez De Peralta G. Asistencia mecánica circulatoria II Ventriculos artificiales. *Anales Ranm*. 2019 ;132(2). Disponible en: https://analesranm.es/revista/2019/136_02/13602rev09

57. Santos González S. Papel de enfermería en la atención a pacientes con sistemas de asistencia mecánica ventricular izquierda de larga duración. NURE Investigación. 2023 Jun 1; Disponible en: <https://doi.org/10.58722/nure.v20i124.2366>
58. Welker C, Huang J, Nunez-Gil IJ, Villavicencio MA, Ramakrishna H. Percutaneous Right Ventricular Mechanical Circulatory Support: Analysis of Recent Data. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2022 Aug ;36(8 Pt A):2783–8. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2022.01.022>
59. Salna M, Garan AR, Kirtane AJ, Karpaliotis D, Green P, Takayama H, et al. Novel percutaneous dual-lumen cannula-based right ventricular assist device provides effective support for refractory right ventricular failure after left ventricular assist device implantation. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2020 Apr 1 ;30(4):499–506. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/icvts/ivz322>
60. Salamanca J, Díez-Villanueva P, Rivero F, Sarraj A, Suarez-Sipmann F, Alfonso F. Dispositivo de asistencia circulatoria Impella RP® en shock poscardiotomía por fallo ventricular derecho. Arch Cardiol Mex. 2022 Mar 28 ;91(4). Disponible en: <https://doi.org/10.24875/ACM.20000408>
61. Calderón Abbo MC, Hernández Pérez AL, Jiménez Espinosa RD, Lozano Torres VM. Asistencia circulatoria ventricular. Experiencia de la UMAE Cardiología. Anales Médicos de la Asociación Médica del Centro Médico ABC. 2022 ;67(3):184–9. Disponible en: <https://doi.org/10.35366/107651>
62. Bobes AA, Salcedo MC, Gómez-Limón ER, Álvarez Avello JM, González Román AI, Fernández MV, et al. Experience in anaesthetic management of non-cardiac surgery in patients with ventricular assist devices. Rev Esp Anesthesiol Reanim. 2019 Jan ;66(1):37–45. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.redar.2018.07.002>
63. Wang Y, Li G, Yang L, Luo R, Guo G. Development of Innovative Biomaterials and Devices for the Treatment of Cardiovascular Diseases. Advanced Materials. 2022 Nov 24 ;34(46). Disponible en: <https://doi.org/10.1002/adma.202201971>
64. Peirone A, Contreras A, Cabrera M, Banille E, Guevara A, Juaneda I, et al. Right-Side Transcatheter Valve Replacement with “Valve-In-Valve” Technique in Congenital Heart Disease: Initial Experience in Argentina. Rev Argent Cardiol. 2023 Dec 27 ;91(6):423–8. Disponible en: <https://doi.org/10.7775/rac.v91.i6.20713>
65. Díaz LH, Lince R, Hernández K, Correa R, Palomino A. Implante percutáneo de válvula pulmonar: a propósito de dos casos colombianos. Arch Cardiol Mex. 2020 Oct 1 ;90(3). Disponible en: <https://doi.org/10.24875/ACM.20000252>

66. Ruiz-de-Almirón-de-Andrés B. Advances in tissue engineering of the cardiac muscle for myocardial regeneration. *Actual Medica* . 2020 May 4 ;105(809):39–47. Disponible en: <https://doi.org/10.15568/am.2020.809.re01>
67. Argirò A, Ding J, Adler E. Terapia génica para la insuficiencia cardiaca y las miocardiopatías. *Rev Esp Cardiol*. 2023 Dec 1 ;76(12):1042–54. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2023.06.016>
68. Jiménez-Jáimez J, Limeres Freire J, Zorio Grima E, Ripoll-Vera T, Villacorta E, Bermúdez-Jiménez F, et al. Selección de lo mejor del año 2021 en cardiopatías familiares y genética cardiovascular. *REC: CardioClinics*. 2022 Jan 3 ;57:S54–9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rccl.2021.10.005>
69. Carvalho AB, Kasai-Brunswick TH, Campos de Carvalho AC. Advanced cell and gene therapies in cardiology. *EBioMedicine*. 2024 May;103:105125. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2024.105125>
70. Souza TM de C, Silva SGR, Santos PS. Uso da terapia gênica para tratamento da insuficiência cardíaca. *Brazilian Journal of Health Review*. 2023 Aug 18 ;6(4):17901–10. Disponible en: <https://doi.org/10.34119/bjhrv6n4-303>
71. Barros Sacán SM, Taco Santillán CA, Calle Romero JN, Herrera Castro D, Moya Artieda MS. Innovaciones en la Terapia Celular para Enfermedades del Corazón. *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar*. 2023 May 31 ;7(3):58–75. Disponible en: https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v7i3.6064
72. Rosa GC de M, Rangel L de OB, Cardoso SS, Dantas MJS, Morais LK. Uso de terapias celulares no transplante de medula ósea e terapia gênica para doenças genéticas. *Cuadernos de Educación y Desarrollo*. 2024 Jan 11 ;16(2 Edición Especial). Disponible en: <https://doi.org/10.55905/cuadv16n2-ed.esp.092>

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiamiento

No se recibió patrocinio de ninguna otra fuente para llevar a cabo este estudio.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Danilo Javier Valarezo Sandoya, Angel Gabriel Toro Loayza, Willian Eduardo Baños Leon, Vicente Iván Peralta Rojas, María Isabel Rivadeneira Zambrano

Curación de datos: Danilo Javier Valarezo Sandoya, Angel Gabriel Toro Loayza

Análisis formal: Danilo Javier Valarezo Sandoya, Angel Gabriel Toro Loayza, Willian Eduardo Baños Leon, Vicente Iván Peralta Rojas, María Isabel Rivadeneira Zambrano

Adquisición de fondos: No.

Investigación: Danilo Javier Valarezo Sandoya, Angel Gabriel Toro Loayza, Willian Eduardo Baños Leon, Vicente Iván Peralta Rojas, María Isabel Rivadeneira Zambrano

Metodología: Danilo Javier Valarezo Sandoya, Angel Gabriel Toro Loayza

Administración del proyecto: Danilo Javier Valarezo Sandoya, Angel Gabriel Toro Loayza

Recursos y software: no.

Supervisión: Willian Eduardo Baños Leon, Vicente Iván Peralta Rojas, María Isabel Rivadeneira Zambrano

Validación: Danilo Javier Valarezo Sandoya, Angel Gabriel Toro Loayza, Willian Eduardo Baños Leon, Vicente Iván Peralta Rojas, María Isabel Rivadeneira Zambrano

Visualización: Danilo Javier Valarezo Sandoya, Angel Gabriel Toro Loayza, Willian Eduardo Baños Leon, Vicente Iván Peralta Rojas, María Isabel Rivadeneira Zambrano

Redacción borrador original: Danilo Javier Valarezo Sandoya, Angel Gabriel Toro Loayza

Revisión y edición: Danilo Javier Valarezo Sandoya, Angel Gabriel Toro Loayza