

# Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca Crónica

"Decenio de la Igualdad de oportunidades para mujeres y hombres"  
"Año del Bicentenario, de la consolidación de nuestra Independencia, y de la conmemoración de las heroicas batallas de Junín y Ayacucho"

## RESOLUCIÓN N° 000051-IETSI-ESSALUD-2024

Lima, 02 de Diciembre del 2024

### VISTOS:

El Informe N° 000004-FHR-DGPCFYT-IETSI-ESSALUD-2024, y Nota N° 000084-DGPCFYT-IETSI-ESSALUD-2024 de la Dirección de Guías de Práctica Clínica Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de IETSI del 29 de noviembre del 2024;

### CONSIDERANDO:

Que, el numeral 1.2 del artículo 1 de la Ley N° 27056, Ley de Creación del Seguro Social de Salud, establece que EsSalud tiene por finalidad dar cobertura a los asegurados y sus derechohabientes, a través del otorgamiento de prestaciones de prevención, promoción, recuperación, rehabilitación, prestaciones económicas y prestaciones sociales que corresponden al régimen contributivo de la Seguridad Social en Salud, así como otros seguros de riesgos humanos;

Que, el artículo 200 del Reglamento de Organización y Funciones del Seguro Social de Salud (EsSalud), aprobado por Resolución de Presidencia Ejecutiva N° 656-PE-ESSALUD-2014 y sus modificatorias, señala que el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), es el órgano desconcentrado responsable, entre otras funciones, de la evaluación económica, social y sanitaria de las tecnologías sanitarias para su incorporación, supresión, utilización o cambio en la institución, así como de proponer las normas y estrategias para la innovación científica tecnológica, la promoción y regulación de la investigación científica en el campo de la salud, que contribuya al acceso y uso racional de tecnologías en salud basada en la evidencia, eficacia, seguridad y costo efectividad, a ser utilizadas por la red prestadora de servicios de salud en el ámbito nacional. Asimismo, es el responsable del petitorio de medicamentos y del listado de bienes de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica en la institución;

Que, mediante Resolución de Presidencia Ejecutiva N° 152-PE-ESSALUD-2015 se aprueba el Reglamento de Organización y Funciones del IETSI, el cual, en el inciso j) del artículo 5, establece como una de sus funciones la de evaluar y aprobar guías de práctica clínica - GPC, así como elaborar las mismas en casos se traten de temas priorizados en ESSALUD;

Que, el artículo 8 del mismo Reglamento establece que la Dirección del Instituto tiene la función de aprobar, entre otros, la elaboración de guías de práctica clínica, así como el establecimiento o modificación de guías de práctica clínica;

Esta es una copia auténtica imprimible de un documento electrónico archivado en el Seguro Social de Salud, aplicando lo dispuesto por el Art. 25 de D.S. 070-2013-PCM y la Tercera Disposición Complementaria Final del D.S. 026-2016-PCM. Su autenticidad e integridad pueden ser contrastadas a través de la siguiente dirección web: <https://sgdredes.essalud.gob.pe/validadorDocumental> e ingresando la siguiente clave: **DYGFDTA**.

Que, el artículo 16 del citado Reglamento establece que la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia - DGPCFyT es el órgano de línea encargado de evaluar y proponer la incorporación, uso, salida o cambio de Guías de Práctica Clínica en ESSALUD, basados en evidencia científica, para el máximo beneficio de la población asegurada y la sostenibilidad financiera;

Que, asimismo, el artículo 16 del citado Reglamento, en su literal c), establece que la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia es el órgano de línea encargado de proponer la incorporación, uso, salida o cambio de guías de práctica clínicas en EsSalud, en base a la normatividad y metodologías aprobadas;

Que, mediante Resolución Ministerial N° 414-2015/MINSA del Ministerio de Salud, se aprueba el Documento Técnico *"Metodología para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica"*, el cual es de obligatorio cumplimiento para el Ministerio de Salud y los establecimientos de salud públicos, entre los cuales se incluyen los de EsSalud;

Que, mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 12-IETSI-ESSALUD-2016 se aprueba la Directiva N° 02-IETSI-ESSALUD-2016 *"Directiva para el Desarrollo de Guías de Práctica Clínica en ESSALUD"*, la cual establece las normas, criterios y procedimientos que regulan la priorización, elaboración, evaluación, aprobación y difusión de Guías de Práctica Clínica en EsSalud, acorde con la normativa sectorial;

Que, la citada Directiva en el numeral 7.2.4., refiere que la aprobación de las Guías de Práctica Clínica Institucionales, de Red y de Órganos Prestadores Nacionales será aprobada con acto resolutivo del IETSI;

Que, mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 134-IETSI-ESSALUD-2019 de fecha 16 de diciembre de 2019, se aprueba la "Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica",

Que, mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 63-IETSI-ESSALUD-2021 se aprueba el Instructivo N° 001-IETSI-ESSALUD-2021 *"Instrucciones para el Desarrollo de Guías de Práctica Clínica en la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del IETSI"*, el cual tiene por objeto estandarizar la metodología de desarrollo y elaboración de las Guías de Práctica Clínica por IETSI;

Que, mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 26-IETSI-ESSALUD-2024 de fecha 13 de setiembre de 2024, se conforma el Grupo Elaborador de la actualización de la "Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica", el cual está conformado por Médicos especialistas en Cardiología, Metodólogo, y Coordinadores del grupo elaborador;

Esta es una copia auténtica imprimible de un documento electrónico archivado en el Seguro Social de Salud, aplicando lo dispuesto por el Art. 25 de D.S. 070-2013-PCM y la Tercera Disposición Complementaria Final del D.S. 026-2016-PCM. Su autenticidad e integridad pueden ser contrastadas a través de la siguiente dirección web: <https://sgdredes.essalud.gob.pe/validadorDocumental> e ingresando la siguiente clave: DYGFTDA.

Que, mediante el Informe de vistos, se informa que “La “Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca Crónica” fue aprobada por el IETSI mediante Resolución N° 134 - IETSI - ESSALUD – 2019, del 16 de diciembre de 2019. En consecuencia, han transcurrido más de 4 años desde su emisión, correspondiendo su actualización.”;

Que, asimismo, en el Informe de vistos se concluye que “La actualización de la “Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca Crónica” ha sido desarrollada de conformidad con los pasos establecidos en el Instructivo N° 001 – IETSI – ESSALUD – 2021 “Instrucciones para el desarrollo de Guías de Práctica Clínica en la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del IETSI””; añadiéndose que “La actualización de la “Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca Crónica” cumple los criterios de pertinencia, estructura de presentación, rigurosidad en la elaboración, calidad metodológica de la GPC y sus recomendaciones y puntos de buena práctica clínica están referidas a la utilización de tecnologías sanitarias autorizadas en EsSalud.”;

Que, finalmente, la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia, a través del Informe de vistos y su Nota de vistos, brinda el sustento correspondiente, y solicita la emisión del acto resolutorio respectivo para la actualización y aprobación de la Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica;

Con el visado de la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia y la Oficina de Asesoría Jurídica del IETSI;

Estando a lo propuesto por la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del IETSI, y en uso de las facultades conferidas en el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación, aprobado por Resolución de Presidencia Ejecutiva N°152-PE-ESSALUD-2015;

## **SE RESUELVE:**

**1. APROBAR** la "Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca Crónica", en sus versiones extensa, corta, y anexos, que forman parte integrante de la presente Resolución.

**2. DEJAR SIN EFECTO** la Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 134-IETSI-ESSALUD-2019 de fecha 16 de diciembre de 2019.

Esta es una copia auténtica imprimible de un documento electrónico archivado en el Seguro Social de Salud, aplicando lo dispuesto por el Art. 25 de D.S. 070-2013-PCM y la Tercera Disposición Complementaria Final del D.S. 026-2016-PCM. Su autenticidad e integridad pueden ser contrastadas a través de la siguiente dirección web: <https://sgdredes.essalud.gob.pe/validadorDocumental> e ingresando la siguiente clave: DYGFDTA.

**3. DISPONER** que la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia haga de conocimiento la presente Resolución a todos los órganos de EsSalud, incluyendo los órganos desconcentrados, órganos prestadores nacionales, establecimientos de salud y demás órganos que correspondan; así como que realice las acciones pertinentes para la difusión de la presente Guía a nivel nacional.

## REGÍSTRESE Y COMUNÍQUESE

Documento Firmado Digitalmente  
JOSHI ACOSTA BARRIGA  
Directora de IETSI-ESSALUD

JAB/HMGF/FMHR/VRZA

Esta es una copia auténtica imprimible de un documento electrónico archivado en el Seguro Social de Salud, aplicando lo dispuesto por el Art. 25 de D.S. 070-2013-PCM y la Tercera Disposición Complementaria Final del D.S. 026-2016-PCM. Su autenticidad e integridad pueden ser contrastadas a través de la siguiente dirección web: <https://sgdredes.essalud.gob.pe/validadorDocumental> e ingresando la siguiente clave: **DYGFTDA**.

**GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA  
PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA  
INSUFICIENCIA CARDIACA CRÓNICA**

-

**ACTUALIZACIÓN 2024**

**GUÍA EN VERSIÓN EXTENSA**

**GPC N° 67**

**Noviembre 2024**

**SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD**

María Elena Aguilar Del Águila

**Presidente Ejecutivo, EsSalud**

Jorge Isaac Suárez Rivero

**Gerente General, EsSalud**

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN - IETSI**

Joshi Rosa Magali Acosta Barriga

**Directora del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación**

Maribel Marilú Castro Reyes

**Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias**

Lely del Rosario Solari Zerpa

**Gerente de la Dirección de Investigación en Salud**

Héctor Miguel Garavito Farro

**Gerente de la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia**

Fabiola Mercedes Huaroto Ramírez

**Asesor II del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación**

**Grupo elaborador de la versión actualizada de la guía (2024)**

- Godoy Palomino, Armando Lionel
  - o Médico cardiólogo
  - o Instituto Nacional Cardiovascular (INCOR), EsSalud, Lima, Perú
- Pariona Javier, Marcos Lorenzo
  - o Médico cardiólogo
  - o Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud, Lima, Perú
- Alarco León, Walter Alberto
  - o Médico cardiólogo
  - o Instituto Nacional Cardiovascular (INCOR), EsSalud, Lima, Perú
- Laymito Quispe, Rocío del Pilar
  - o Médico cardióloga
  - o Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud, Lima, Perú
- Rosales Vidal, Maritza Lucía
  - o Médico cardióloga
  - o Instituto Nacional Cardiovascular (INCOR), EsSalud, Lima, Perú
- Segura Saldaña, Pedro Antonio
  - o Médico cardiólogo
  - o Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud, Lima, Perú
- Gálvez Caballero, David Germán
  - o Médico cardiólogo
  - o Instituto Nacional Cardiovascular (INCOR), EsSalud, Lima, Perú
- Yabar Galindo, Wilbert Germán
  - o Médico cardiólogo
  - o Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud, Lima, Perú
- Guerra Canchari, Pedro Jesús
  - o Metodólogo
  - o IETSI, EsSalud, Lima, Perú
- Caballero Luna, Joan
  - o Coordinadora del grupo elaborador
  - o IETSI, EsSalud, Lima, Perú
- Huaroto Ramírez, Fabiola Mercedes
  - o Coordinadora del grupo elaborador, Asesor II
  - o IETSI, EsSalud, Lima, Perú

**Grupo elaborador de la primera versión de la guía (2019)**

- Godoy Palomino, Armando Lionel. Instituto Nacional Cardiovascular (INCOR), EsSalud
- Pariona Javier, Marcos Lorenzo. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud
- Gálvez Caballero, David German. Instituto Nacional Cardiovascular (INCOR), EsSalud
- Yabar Galindo, Wilbert German. Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud
- Segura Saldaña, Pedro Antonio. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud
- Alarco León, Walter Alberto. Instituto Nacional Cardiovascular (INCOR), EsSalud
- Guerrero Pérez, Oscar Ever. Instituto Nacional Cardiovascular (INCOR), EsSalud
- Montes Alvis, José Manuel. IETSI, EsSalud
- Huaranga Marcelo, Jorge Giusepi. IETSI, EsSalud
- García Gomeró, David Santiago. IETSI, EsSalud
- Nieto Gutiérrez, Wendy Carolina. IETSI, EsSalud
- Becerra Chauca, Naysha Yamilet. IETSI, EsSalud
- Salvador Salvador, Stefany. IETSI, EsSalud
- Urday Ipanaque, Diana Liz. IETSI, EsSalud
- Bohórquez Quito, Ingrid Mercedes. IETSI, EsSalud
- Timaná Ruiz, Raúl Alonso. IETSI, EsSalud

**Equipo encargado de la selección de recomendaciones trazadoras (2024)**

- López Mesia, Jhesus Jean Pierre
  - o IETSI, EsSalud, Lima, Perú
- Sánchez Villogas, Jelsy
  - o IETSI, EsSalud, Lima, Perú

**Revisores de la versión actualizada de la guía (2024)****Revisor clínico externo**

García Sandoval, María Cecilia

- Médico cardióloga
- Coordinadora de la Unidad de Falla Cardíaca del Servicio de Cardiología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza
- Miembro del staff de cardiólogos de la Clínica El Golf.

**Revisor metodológico**

Taype Rondán, Álvaro Renzo.

- Médico epidemiólogo.
- Instituto de Evaluación de Tecnología en Salud e Investigación, Lima, Perú.

**Revisores de la primera versión de la guía (2019)****Revisor clínico externo**

Azañero Reyna, Rubén Marino

- Médico cardiólogo
- Servicio de Cardiología del Hospital Nacional Dos de Mayo, Lima, Perú
- Docente de la Facultad de Medicina San Fernando, Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

**Revisor metodológico**

Taype Rondán, Álvaro Renzo.

- Médico epidemiólogo.
- Instituto de Evaluación de Tecnología en Salud e Investigación, Lima, Perú.

**Conflicto de intereses**

Los responsables de la elaboración del presente documento han realizado una declaración de intereses. El análisis de las declaraciones y las medidas adoptadas, de corresponder, se encuentran descritas en la sección de Métodos.

**Financiamiento**

Este documento ha sido financiado por el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), EsSalud, Perú.

**Citación**

Este documento debe ser citado como: “Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca Crónica – Actualización 2024: Guía en Versión Extensa. Lima: EsSalud; 2024”

**Datos de contacto**

Fabiola Mercedes Huaroto Ramírez

Correo electrónico: [gpcdireccion.ietsi@essalud.gob.pe](mailto:gpcdireccion.ietsi@essalud.gob.pe)

Teléfono: (+511) 265 6000, anexo 1953

## Tabla de contenido

I.	Cómo usar esta guía de práctica clínica.....	10
II.	Lista completa de recomendaciones y buenas prácticas clínicas (BPC) .....	11
III.	Flujogramas.....	22
IV.	Cambios realizados para la actualización de la guía (2024) .....	25
	Presentación del problema y fundamentos para la realización de la guía .....	29
	Objetivo y población de la GPC.....	29
	Usuarios y ámbito de la GPC.....	29
V.	Métodos.....	31
	a. Conformación del Grupo Elaborador de la Guía de Práctica Clínica .....	31
	b. Declaración de conflictos de interés y derechos de autor .....	32
	c. Formulación de las preguntas clínicas, preguntas PICO, e identificación de desenlaces..	33
	d. Búsqueda de GPC previas .....	33
	e. Búsqueda y selección de la evidencia para cada pregunta PICO.....	35
	i. Búsqueda de RS realizadas dentro de las GPC:.....	36
	ii. Búsqueda de RS publicadas como artículos científicos: .....	36
	iii. Selección de la evidencia para la toma de decisiones para cada pregunta:.....	37
	f. Evaluación del riesgo de sesgo y de la certeza de la evidencia. ....	38
	i. Evaluación de riesgo de sesgo .....	38
	ii. Evaluación de la certeza de la evidencia .....	38
	g. Formulación de las recomendaciones y buenas prácticas clínicas.....	38
	h. Validación de la Guía de Práctica Clínica. ....	39
	i. Revisión externa al GEG.....	40
	j. Metodología de actualización de la guía .....	41
VI.	Desarrollo de las preguntas y recomendaciones.....	43
	a. Prevención .....	43
	Pregunta 1: En población general, ¿cuáles son los factores de riesgo para el desarrollo de la insuficiencia cardiaca? .....	43
	b. Diagnóstico .....	48
	Pregunta 2: En adultos con diagnóstico dudoso de ICC, ¿se debería usar péptidos natriuréticos (BNP o NT-proBNP) para descartar la enfermedad?.....	48
	c. Tratamiento de la ICC FE reducida ( $\leq 40\%$ ) – Estadio B.....	58
	Pregunta 3: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección reducida ( $\leq 40\%$ ) estadio B, ¿se debería usar Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA) o Antagonistas de los Receptores de Angiotensina II (ARA II) para el manejo de la enfermedad?.....	58

Pregunta 4: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección reducida ( $\leq 40\%$ ) estadio B, ¿se debería usar betabloqueadores para el manejo de la enfermedad? . 62	62
Pregunta 5: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica estadio C, ¿se debería usar IECA o ARA II para el manejo de la enfermedad? .....	67
Pregunta 5.1: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección reducida ( $\leq 40\%$ ) estadio C, ¿se debería usar IECA o ARA II para el manejo de la enfermedad? .....	68
Pregunta 5.2: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección levemente reducida (40% - 49%) estadio C, ¿se debería usar IECA o ARA II para el manejo de la enfermedad?.....	73
Pregunta 5.3: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección preservada ( $\geq 50\%$ ) estadio C, ¿se debería usar IECA o ARA II para el manejo de la enfermedad?.....	83
Pregunta 6: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección reducida ( $\leq 40\%$ ) estadio C, ¿se debería usar betabloqueadores para el manejo de la enfermedad?. 93	93
Pregunta 6.1: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección reducida ( $\leq 40\%$ ) estadio C, ¿se debería usar betabloqueadores para el manejo de la enfermedad?. 94	94
Pregunta 6.2: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección levemente reducida (40% - 49%) con ritmo sinusal estadio C, ¿se debería usar betabloqueadores para el manejo de la enfermedad? .....	100
Pregunta 6.3: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de preservada ( $\geq 50\%$ ) estadio C, ¿se debería usar betabloqueadores para el manejo de la enfermedad? .....	109
Pregunta 7: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica estadio C, ¿se debería usar antagonistas del receptor de mineralocorticoides (ARM) para el manejo de la enfermedad? .....	118
Pregunta 7.1: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección reducida ( $\leq 40\%$ ) estadio C, ¿se debería usar antagonistas de mineralocorticoides (ARM) para el manejo de la enfermedad?.....	120
Pregunta 7.1.1: En pacientes varones con diagnóstico de insuficiencia cardiaca crónica estadio C con fracción de eyección reducida ( $\leq 35\%$ ) que desarrollen ginecomastia con mastodinia debido a la espirolactona, ¿se debería indicar eplerenona para el manejo de la enfermedad?.....	129
Pregunta 7.2: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección levemente reducida (41% - 49%) estadio C, ¿se debería usar antagonistas de mineralocorticoides para el manejo de la enfermedad?.....	133
Pregunta 7.3: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección preservada ( $\geq 50\%$ ) estadio C, ¿se debería usar antagonistas de mineralocorticoides para el manejo de la enfermedad?.....	143
Pregunta 8: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección reducida ( $\leq 40\%$ ) estadio C, ¿se debería usar sacubitrilo/valsartán para el manejo de la enfermedad? .....	153
Pregunta 9: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección reducida ( $\leq 40\%$ ) estadio C, ¿se debería usar ivabradina para el manejo de la enfermedad? .....	157

Pregunta 10: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica estadio C independientemente de la fracción de eyección, ¿se debería usar diuréticos de asa para el manejo de la enfermedad? .....	160
Pregunta 11: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección reducida ( $\leq 40\%$ ) estadio C y anemia ¿se debería usar agentes estimulantes de la eritropoyesis (eritropoyetina) para el manejo de la enfermedad? .....	168
Pregunta 12: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica estadio C, ¿se debería brindar inhibidores del cotransportador sodio y glucosa tipo 2 (SGLT-2) para el manejo de la enfermedad?.....	173
Pregunta 12.1: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica estadio C con fracción de eyección reducida ( $\leq 40\%$ ), ¿se debería brindar dapagliflozina para el manejo de la enfermedad?.....	174
Pregunta 12.2: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica levemente reducida (41% - 49%) y preservada ( $\geq 50\%$ ) con clase funcional NYHA II-IV. ¿Se debería usar inhibidores de SGLT-2 para el manejo de la enfermedad?.....	178
VII. Plan de actualización de la Guía de Práctica Clínica .....	189
VIII. Referencias .....	190

## I. Cómo usar esta guía de práctica clínica

Esta guía de práctica clínica (GPC) basada en evidencias está diseñada para brindar enunciados que faciliten la toma de decisiones en el cuidado de la salud. Ha sido elaborada usando la metodología GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). A continuación, se explica cómo interpretar los términos clave utilizados en los enunciados de la GPC:

Término	Significado
<b>Tipos de enunciados</b>	
Recomendación	Premisa accionable sobre la elección entre dos o más opciones en una población específica y en un entorno específico cuando sea relevante. El curso de acción se acompaña de una fuerza (fuerte o condicional) y de la calificación de la certeza de la evidencia que la respalda. Las recomendaciones surgen de una pregunta, para la cual se realiza la búsqueda, síntesis y contextualización de la evidencia.
Buena práctica clínica (BPC) 💡	Enunciado accionable que brinda orientación acerca de una práctica cuyos beneficios superan ampliamente a los potenciales daños, pero sólo existe evidencia indirecta disponible para respaldarla. Para su formulación no se efectúa una síntesis formal de la evidencia.
Consideración	Es una nota o comentario adicional que complementa una recomendación o una BPC. Su objetivo es aclarar el contexto, resaltar aspectos importantes o proporcionar detalles específicos.
<b>Certeza de la recomendación</b>	
(⊕⊕⊕⊕) Alta	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es alta.
(⊕⊕⊕○) Moderada	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es moderada.
(⊕⊕○○) Baja	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es baja.
(⊕○○○) Muy baja	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es muy baja.
<b>Fuerza de la recomendación</b>	
Fuerte (a favor ✓ o en contra ✗)	El GEG considera que esta recomendación debe seguirse en todos los casos, salvo excepciones puntuales y bien justificadas. Se usó el término <b>“Recomendamos”</b>
Condicional (a favor ✓ o en contra ✗)	El GEG considera que esta recomendación se seguirá en la gran mayoría de casos, aunque podría ser oportuno no aplicarlas en algunos casos, siempre que esto sea justificado. Se usó el término <b>“Sugerimos”</b>

En los capítulos siguientes, se presentan los enunciados y flujogramas emitidos por esta GPC. Más adelante, se describe en detalle la metodología utilizada para su desarrollo.

**II. Lista completa de recomendaciones y buenas prácticas clínicas (BPC)**

N°	Enunciado	Tipo																
<b>Diagnóstico</b>																		
<b>Pregunta 1: En población general, ¿cuáles son los factores de riesgo para el desarrollo de la insuficiencia cardiaca?</b>																		
1.1	En la población general, recomendamos identificar como factores de riesgo más importantes para el desarrollo de insuficiencia cardiaca a la enfermedad coronaria, hipertensión arterial, diabetes mellitus y tabaquismo para su consideración en medidas de promoción y prevención de la salud.	<b>Fuerza de la recomendación:</b> Fuerte   <b>Certeza de la evidencia:</b> Baja 																
1.2	En adultos con hipertensión arterial, diabetes mellitus, síndrome metabólico, enfermedad renal crónica, neoplasias con antecedente o en tratamiento con quimioterapia, obesidad y/o dislipidemia, considerar manejo según las recomendaciones de las guías de práctica clínica correspondientes para evitar la progresión de la insuficiencia cardiaca.	BPC 																
<b>Pregunta 2: En adultos con diagnóstico dudoso de insuficiencia cardiaca crónica (ICC), ¿se debería usar péptidos natriuréticos (BNP o NT-proBNP) para descartar la enfermedad?</b>																		
2.1	En adultos, la sospecha de ICC es clínica y se basa en la presencia de signos y síntomas de congestión y/o retención hídrica tales como: <table border="1" style="margin-left: 40px; margin-top: 10px;"> <thead> <tr> <th>Signos</th> <th>Síntomas</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tercer ruido (ritmo de galope)</td> <td>Disnea paroxística nocturna</td> </tr> <tr> <td>Crepitantes</td> <td>Ortopnea</td> </tr> <tr> <td>Ingurgitación yugular</td> <td>Disnea de esfuerzo</td> </tr> <tr> <td>Reflujo hepatoyugular</td> <td>Fatiga</td> </tr> <tr> <td>Hepatomegalia</td> <td>Tos nocturna</td> </tr> <tr> <td>Edema maleolar bilateral</td> <td>Frecuencia cardiaca &gt;120 lpm</td> </tr> <tr> <td>Latido apical desplazado lateralmente</td> <td>Bendopnea</td> </tr> </tbody> </table>	Signos	Síntomas	Tercer ruido (ritmo de galope)	Disnea paroxística nocturna	Crepitantes	Ortopnea	Ingurgitación yugular	Disnea de esfuerzo	Reflujo hepatoyugular	Fatiga	Hepatomegalia	Tos nocturna	Edema maleolar bilateral	Frecuencia cardiaca >120 lpm	Latido apical desplazado lateralmente	Bendopnea	BPC 
Signos	Síntomas																	
Tercer ruido (ritmo de galope)	Disnea paroxística nocturna																	
Crepitantes	Ortopnea																	
Ingurgitación yugular	Disnea de esfuerzo																	
Reflujo hepatoyugular	Fatiga																	
Hepatomegalia	Tos nocturna																	
Edema maleolar bilateral	Frecuencia cardiaca >120 lpm																	
Latido apical desplazado lateralmente	Bendopnea																	
2.2	En adultos con sospecha de ICC, evaluar la probabilidad diagnóstica de ICC mediante de la identificación de hallazgos en cualquiera de los siguientes aspectos: <ol style="list-style-type: none"> <li><b>1. Anamnesis:</b> antecedente de enfermedad coronaria, antecedente de hipertensión arterial, antecedente de diabetes mellitus, exposición a fármacos cardiotóxicos, exposición a radiación, uso de diuréticos, ortopnea, disnea paroxística nocturna.</li> <li><b>2. Examen físico o radiografía de tórax:</b> estertores, edema bilateral de tobillo, tercer ruido, ingurgitación yugular, latido apical desplazado lateralmente, cardiomegalia radiológica.</li> <li><b>3. Electrocardiograma:</b> cualquier alteración electrocardiográfica.</li> </ol> Considerar como diagnóstico improbable de ICC cuando ningún hallazgo esté presente, diagnóstico dudoso de ICC a la presencia de hallazgos en sólo 1 aspecto y, diagnóstico probable de ICC a la presencia de hallazgos en más de 1 aspecto.	BPC 																

2.3	En adultos con diagnóstico dudoso de ICC, sugerimos realizar dosaje sérico de péptidos natriuréticos (BNP o NT-proBNP) para descartar ICC, en los establecimientos en los que se encuentre disponible.	<b>Fuerza de la recomendación:</b> Condicional   <b>Certeza de la evidencia:</b> Moderada 
2.4	<p>Con respecto al uso de péptidos natriuréticos (BNP o NT-proBNP) considerar valores de BNP &lt;35 pg/ml o de NT-proBNP &lt;125 pg/ml para descartar IC.</p> <p>En adultos con valores elevados de péptidos natriuréticos (BNP o NT-proBNP), considerar la presencia de otras condiciones clínicas, además de la ICC, como: edad &gt;70 años, hipertrofia ventricular izquierda, isquemia, taquicardia, sobrecarga ventricular derecha, hipoxemia (embolismo pulmonar), disfunción renal (tasa filtración glomerular (TFG) &lt;60ml/min/1.73 m<sup>2</sup>), sepsis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), diabetes mellitus y cirrosis hepática.</p>	BPC 
2.5	En adultos con sospecha de ICC, considerar realizar un ecocardiograma para establecer el diagnóstico confirmatorio de ICC y clasificarla según la determinación de la fracción de eyección (FE) del ventrículo izquierdo en: ICC con FE reducida (≤40%), ICC con FE levemente reducida (41 – 49%) e ICC con FE preservada (≥50%).	BPC 
2.6	<p>En adultos con sospecha de ICC con FE preservada (≥50%) se debe tener en cuenta además de la FE los parámetros estructurales y/o funcionales alterados en el ecocardiograma°. En caso de existir al menos un parámetro alterado, aplicar el score H<sub>2</sub>FPEF°° y/o HFA-PEFF°°:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Si presenta alta probabilidad en el score (H<sub>2</sub>FPEF ≥6, HFA-PEFF ≥5) se confirma el diagnóstico de ICC con FE preservada.</li> <li>• Si presenta probabilidad intermedia en el score (H<sub>2</sub>FPEF 2-5, HFA-PEFF 2-4) realizar un test estresante diastólico no invasivo o medidas hemodinámicas en reposo o ejercicio para confirmar.</li> <li>• Si presenta baja probabilidad en el score (H<sub>2</sub>FPEF 0-1, HFA-PEFF 0-1) considerar otras causas.</li> </ul> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px 0;"> <p><b>°Parámetros estructurales y/o funcionales consistente con disfunción diastólica o aumento de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo</b></p> </div> <p>Aumento del promedio E/e' &gt; 9 a reposo y aumento de la presión arterial sistólica de la arteria pulmonar (PASP) &gt; 35mmHg.</p> <hr/> <p>Índice de masa ventricular izquierda ≥ 95g/m<sup>2</sup> (mujeres) o ≥ 115g/m<sup>2</sup> (hombres).</p> <hr/> <p>Aumento del índice de volumen atrial izquierdo &gt; 34ml/m<sup>2</sup> (ritmo sinusal) o &gt; 40ml/m<sup>2</sup> (fibrilación auricular).</p> <hr/> <p>Aumento de la velocidad de regurgitación tricuspídea &gt; 2.8m/s a reposo</p>	BPC 

°° Score H <sub>2</sub> FPEF			
	Parámetro	Definición	Puntaje
H <sub>2</sub>	Obesidad (Heavy)	IMC > 30 kg/m <sup>2</sup>	2
	Hipertensión	≥ 2 medicamentos antihipertensivos	1
F	Fibrilación auricular	Persistente o paroxística	3
P	Hipertensión pulmonar	PASP > 35mmHg con doppler	1
E	Adulto mayor (Elderly)	Mayor de 60 años	1
F	Aumento de la presión de llenado (Filling)	promedio de E/e' > 9 por doppler	1

Fuente: Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, Redfield MM, Borlaug BA. A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2018;138(9):861-870. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034646

Score HFA-PEFF°°		
	Criterio Mayor (2 puntos)	Criterio Menor (1 punto)
Funcional	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Septal e' &lt; 7 cm/s</li> <li>• Lateral e' &lt; 10 cm/s</li> <li>• Promedio E/e' ≥ 15</li> <li>• Velocidad de regurgitación tricuspídea &gt; 2.8m/s (est. PASP &gt; 35 mm Hg)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Promedio E/e' de 9 a 14</li> <li>• Tensión longitudinal global &gt; 16%</li> </ul>
Morfológico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Índice de volumen atrial izquierdo &gt; 35mL/m<sup>2</sup></li> <li>• Índice de masa ventricular izquierda ≥ 149/122 g/m<sup>2</sup> y engrosamiento relativo de pared &gt; 0.42</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Índice de volumen atrial izquierdo 29 - 34mL/m<sup>2</sup></li> <li>• Índice de masa ventricular izquierda &gt; 115/95 g/m<sup>2</sup></li> <li>• Engrosamiento relativo de pared &gt; 0.42</li> <li>• Engrosamiento de pared del ventrículo izquierdo &gt; 12mm</li> </ul>
Biomarcadores		
Ritmo sinusal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NT pro BNP &gt; 220 pg/mL</li> <li>• BNP &gt; 80 pg/mL</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NT pro BNP 125 - 220 pg/mL</li> <li>• BNP 35 - 80 pg/mL</li> </ul>
Fibrilación auricular	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NT pro BNP &gt; 660 pg/mL</li> <li>• BNP &gt; 240 pg/mL</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NT pro BNP 365 - 660 pg/mL</li> <li>• BNP 105 - 240 pg/mL</li> </ul>

	<p>Fuente: Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the heart failure association (HFA) of the European society of cardiology (ESC) Eur Heart J. 2019;40:3297-3317.</p>																									
	<p>En adultos con sospecha y/o diagnóstico de ICC con FE preservada (<math>\geq 50\%</math>), considerar realizar dosaje sérico de péptidos natriuréticos (BNP o NT-proBNP) en caso no se haya realizado previamente. Considerar los puntos de corte para ritmo sinusal (NT pro BNP &gt; 125 pg/mL y BNP &gt; 35 pg/mL), y para fibrilación auricular (NT pro BNP &gt; 365 pg/mL y BNP &gt; 105 pg/mL).</p>	BPC 																								
2.7	<p>En adultos con diagnóstico confirmatorio de ICC, utilizar la clasificación funcional de la New York Heart Association (NYHA) y la clasificación por estadios de la American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) para guiar el tratamiento y determinar el pronóstico de la enfermedad.</p> <table border="1" data-bbox="335 779 1104 1254"> <thead> <tr> <th colspan="2">Clasificación funcional de la ICC<sup>†</sup></th> </tr> <tr> <th>Clase funcional</th> <th>Descripción</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>I</td> <td>No hay limitación para la actividad física. Actividad física habitual no produce síntomas.</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>Limitación leve de la actividad física. Actividad física habitual provoca síntomas de IC, fundamentalmente disnea.</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>Limitación marcada de la actividad física. Actividad física menos a la habitual (esfuerzos menores) provoca síntomas.</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>Incapaz de realizar cualquier actividad física sin síntomas o síntomas de IC en reposo.</td> </tr> </tbody> </table> <p>† Fuente: New York Heart Association (NYHA)</p> <table border="1" data-bbox="351 1317 1088 1825"> <thead> <tr> <th colspan="2">Clasificación por estadios de la ICC<sup>†</sup></th> </tr> <tr> <th>Estadio</th> <th>Descripción</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>Pacientes con alto riesgo de IC, pero sin anomalía cardíaca estructural aparente o síntomas de IC.</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>Pacientes asintomáticos, con anomalía cardíaca estructural (antecedente de infarto al miocardio, hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad valvular asintomática).</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>Pacientes sintomáticos, con anomalía cardíaca estructural.</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>Pacientes sintomáticos, con anomalías cardíacas estructurales y refractarias al tratamiento estándar.</td> </tr> </tbody> </table> <p>† Fuente: American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA).</p>	Clasificación funcional de la ICC <sup>†</sup>		Clase funcional	Descripción	I	No hay limitación para la actividad física. Actividad física habitual no produce síntomas.	II	Limitación leve de la actividad física. Actividad física habitual provoca síntomas de IC, fundamentalmente disnea.	III	Limitación marcada de la actividad física. Actividad física menos a la habitual (esfuerzos menores) provoca síntomas.	IV	Incapaz de realizar cualquier actividad física sin síntomas o síntomas de IC en reposo.	Clasificación por estadios de la ICC <sup>†</sup>		Estadio	Descripción	A	Pacientes con alto riesgo de IC, pero sin anomalía cardíaca estructural aparente o síntomas de IC.	B	Pacientes asintomáticos, con anomalía cardíaca estructural (antecedente de infarto al miocardio, hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad valvular asintomática).	C	Pacientes sintomáticos, con anomalía cardíaca estructural.	D	Pacientes sintomáticos, con anomalías cardíacas estructurales y refractarias al tratamiento estándar.	BPC 
Clasificación funcional de la ICC <sup>†</sup>																										
Clase funcional	Descripción																									
I	No hay limitación para la actividad física. Actividad física habitual no produce síntomas.																									
II	Limitación leve de la actividad física. Actividad física habitual provoca síntomas de IC, fundamentalmente disnea.																									
III	Limitación marcada de la actividad física. Actividad física menos a la habitual (esfuerzos menores) provoca síntomas.																									
IV	Incapaz de realizar cualquier actividad física sin síntomas o síntomas de IC en reposo.																									
Clasificación por estadios de la ICC <sup>†</sup>																										
Estadio	Descripción																									
A	Pacientes con alto riesgo de IC, pero sin anomalía cardíaca estructural aparente o síntomas de IC.																									
B	Pacientes asintomáticos, con anomalía cardíaca estructural (antecedente de infarto al miocardio, hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad valvular asintomática).																									
C	Pacientes sintomáticos, con anomalía cardíaca estructural.																									
D	Pacientes sintomáticos, con anomalías cardíacas estructurales y refractarias al tratamiento estándar.																									
2.8	<p>En pacientes diagnosticados con ICC solicitar inicialmente los siguientes exámenes de laboratorio para optimizar el tratamiento, de acuerdo a disponibilidad del establecimiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hemograma completo</li> </ul>	BPC 																								

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glucosa y hemoglobina glucosilada</li> <li>• Perfil hepático</li> <li>• Perfil lipídico</li> <li>• Creatinina y tasa de filtración glomerular estimada</li> <li>• Perfil tiroideo</li> <li>• Gases arteriales y electrolitos séricos</li> <li>• Ferritina e índice de saturación de transferrina</li> <li>• Examen de orina</li> </ul>	
<b>Tratamiento de la ICC estadio B</b>		
<b>Pregunta 3: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección reducida (<math>\leq 40\%</math>) estadio B, ¿se debería usar Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA) o Antagonistas de los Receptores de Angiotensina II (ARA II) para el manejo de la enfermedad?</b>		
3.1	En adultos con ICC con FE reducida ( $\leq 40\%$ ) estadio B, recomendamos administrar IECA (o ARA II en caso de intolerancia a IECA) para el tratamiento de la enfermedad.	<b>Fuerza de la recomendación:</b> Fuerte   <b>Certeza de la evidencia:</b> Baja 
3.2	Con respecto al uso de IECA o ARA II: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Iniciar IECA o ARA II en pacientes con TFG <math>\geq 30</math> ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (mediante la fórmula CKD-EPI), creatinina &lt; 2.5 mg/dl y potasio sérico &lt; 5.0 mEq/L.</li> <li>• Considerar iniciar con dosis bajas y titular la dosis cada 2 a 4 semanas hasta llegar a la dosis máxima tolerada de IECA o ARA II.</li> <li>• Considerar monitorizar el potasio sérico y función renal, al inicio y como parte del seguimiento con intervalo de 2 semanas o según criterio médico para minimizar el riesgo de hiperkalemia y falla renal, especialmente en pacientes con TFG entre 30 y 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>.</li> <li>• Suspender el IECA o ARA II si el potasio sérico es &gt;6 mEq/L o cuando la TFG sea &lt;30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>.</li> <li>• Considerar medir la presión arterial antes y después de incrementar la dosis del IECA o ARA II, y cuando se añada un diurético.</li> </ul>	BPC 
<b>Pregunta 4: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección reducida (<math>\leq 40\%</math>) estadio B, ¿se debería usar betabloqueadores para el manejo de la enfermedad?</b>		
4.1	En adultos con ICC con FE reducida ( $\leq 40\%$ ) estadio B, recomendamos administrar betabloqueadores para el tratamiento de la enfermedad.	<b>Fuerza de la recomendación:</b> Fuerte   <b>Certeza de la evidencia:</b> Baja 

4.2	<p>Con respecto al uso de betabloqueadores:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Iniciar con dosis bajas y titular la dosis cada 2 a 4 semanas hasta llegar a la dosis máxima tolerada de betabloqueadores.</li> <li>• Durante el proceso de titulación de dosis se podría experimentar un deterioro ligero y transitorio de la capacidad funcional, esto no debe motivar a suspender o disminuir la dosis del betabloqueador.</li> <li>• De ser necesaria la suspensión del betabloqueador, ésta debe realizarse de forma gradual para evitar aumentar el riesgo de angina y/o infarto al miocardio en pacientes predispuestos. Informar a los pacientes que el beneficio sintomático (hemodinámico) y de aumento de la supervivencia de los betabloqueadores, ocurre a largo plazo y que podría experimentar una exacerbación transitoria de signos y síntomas de congestión y/o retención de líquidos durante el proceso de titulación de dosis.</li> </ul>	BPC 
-----	--	---

### Tratamiento de la ICC estadio C

#### Pregunta 5: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica estadio C, ¿se debería usar IECA o ARA II para el manejo de la enfermedad?

5.1	<p>En adultos con ICC con FE reducida (<math>\leq 40\%</math>) estadio C, recomendamos administrar IECA (o ARA II en caso de intolerancia a IECA) para el tratamiento de la enfermedad.</p>	<p><b>Fuerza de la recomendación:</b> Fuerte </p> <p><b>Certeza de la evidencia:</b> Moderada </p>						
5.2	<p>Titular el fármaco de la siguiente manera:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Iniciar con dosis bajas</li> <li>• Duplicar la dosis inicial en no menos de 2 semanas en pacientes ambulatorios; en pacientes hospitalizados con monitoreo cercano se puede realizar antes de las 2 semanas.</li> <li>• Alcanzar la dosis máxima indicada del fármaco (IECA o ARA II) o la dosis máxima tolerada para el paciente.</li> <li>• Reevaluar urea, creatinina y potasio sérico 1 a 2 semanas de iniciar el tratamiento y 1 a 2 semanas posteriores a alcanzar la dosis máxima.</li> </ul>	BPC 						
5.3	<p>En adultos con ICC con fracción de eyección levemente reducida (41 – 49%) estadio C, sugerimos brindar IECA o ARA II para el manejo de la enfermedad.</p>	<p><b>Fuerza de la recomendación:</b> Condicional </p> <p><b>Certeza de la evidencia:</b> Baja </p>						
5.4	<p>Individualizar y monitorizar la administración y dosis de los IECA/ARA II debido a la escasa evidencia de cada uno de los fármacos de cada una de las familias en esta subpoblación específica.</p>	BPC 						
5.5	<p>En adultos con insuficiencia cardiaca crónica con FE reducida y levemente reducida, dentro de las opciones disponibles de IECA/ARA II, la dosis inicial y máxima es la siguiente:</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>Fármaco</th> <th>Dosis inicial</th> <th>Dosis máxima</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Captopril</td> <td>6.25mg 3 veces al día</td> <td>50mg 3 veces al día</td> </tr> </tbody> </table>	Fármaco	Dosis inicial	Dosis máxima	Captopril	6.25mg 3 veces al día	50mg 3 veces al día	BPC 
Fármaco	Dosis inicial	Dosis máxima						
Captopril	6.25mg 3 veces al día	50mg 3 veces al día						

	<table border="1"> <tbody> <tr> <td>Enalapril</td> <td>2.5mg 2 veces al día</td> <td>10-20mg 2 veces al día</td> </tr> <tr> <td>Losartán</td> <td>25 a 50mg 1 vez al día</td> <td>50 a 150mg 1 vez al día</td> </tr> <tr> <td>Valsartán</td> <td>20 a 40mg 1 vez al día</td> <td>160mg 2 veces al día</td> </tr> </tbody> </table>	Enalapril	2.5mg 2 veces al día	10-20mg 2 veces al día	Losartán	25 a 50mg 1 vez al día	50 a 150mg 1 vez al día	Valsartán	20 a 40mg 1 vez al día	160mg 2 veces al día	
Enalapril	2.5mg 2 veces al día	10-20mg 2 veces al día									
Losartán	25 a 50mg 1 vez al día	50 a 150mg 1 vez al día									
Valsartán	20 a 40mg 1 vez al día	160mg 2 veces al día									
5.6	En pacientes adultos con ICC con fracción de eyección preservada ( $\geq 50\%$ ) estadio C, que se encuentran recibiendo IECA/ARA II por alguna otra comorbilidad, se debe continuar con este manejo como parte del protocolo de tratamiento de dicha comorbilidad.	BPC 									
<b>Pregunta 6: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica estadio C, ¿se debería usar betabloqueadores para el manejo de la enfermedad?</b>											
6.1	En adultos con ICC con FE reducida ( $\leq 40\%$ ) estadio C, recomendamos administrar betabloqueadores para el tratamiento de la enfermedad.	<b>Fuerza de la recomendación:</b> Fuerte   <b>Certeza de la evidencia:</b> Baja 									
6.2	Titular el fármaco de la siguiente manera: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Iniciar con dosis bajas en pacientes estables.</li> <li>• Duplicar la dosis inicial en no menos de 2 semanas; en algunos pacientes se podría duplicar la dosis en un mayor tiempo.</li> <li>• Alcanzar la dosis máxima indicada del fármaco (betabloqueadores) o la dosis máxima tolerada para el paciente.</li> <li>• Monitorizar frecuencia cardiaca, presión arterial y el estatus clínico (especialmente signos de congestión y el peso).</li> </ul>	BPC 									
6.3	En pacientes adultos con ICC con fracción de eyección levemente reducida (41-49%) estadio C con ritmo sinusal, sugerimos brindar betabloqueadores (carvedilol, bisoprolol).	<b>Fuerza de la recomendación:</b> Condicional   <b>Certeza de la evidencia:</b> Baja 									
6.4	En adultos con insuficiencia cardiaca crónica con FE reducida y levemente reducida, dentro de las opciones disponibles de betabloqueadores, la dosis inicial y máxima es la siguiente: <table border="1" data-bbox="351 1568 1085 1691"> <thead> <tr> <th>Fármaco</th> <th>Dosis inicial</th> <th>Dosis máxima</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Carvedilol</td> <td>3.125mg 2 veces al día</td> <td>25mg 2 veces al día<sup>o</sup></td> </tr> <tr> <td>Bisoprolol</td> <td>1.25mg 1 vez al día</td> <td>10mg 1 vez al día</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>o</sup> En pacientes con peso por encima de 80kg la dosis máxima puede llegar hasta 50mg 2 veces al día.</p>	Fármaco	Dosis inicial	Dosis máxima	Carvedilol	3.125mg 2 veces al día	25mg 2 veces al día <sup>o</sup>	Bisoprolol	1.25mg 1 vez al día	10mg 1 vez al día	BPC 
Fármaco	Dosis inicial	Dosis máxima									
Carvedilol	3.125mg 2 veces al día	25mg 2 veces al día <sup>o</sup>									
Bisoprolol	1.25mg 1 vez al día	10mg 1 vez al día									
6.5	En adultos con ICC con fracción de eyección preservada ( $\geq 50\%$ ) estadio C, que, debido a una comorbilidad estén recibiendo betabloqueadores, continuar con este manejo como parte del protocolo de tratamiento de dicha comorbilidad.	BPC 									

**Pregunta 7: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica estadio C, ¿se debería usar antagonistas del receptor de mineralocorticoides (ARM) para el manejo de la enfermedad?**

7.1	En pacientes adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección reducida ( $\leq 40\%$ ) estadio C, recomendamos brindar antagonistas de mineralocorticoides para el tratamiento de la enfermedad.	<b>Fuerza de la recomendación:</b> Fuerte   <b>Certeza de la evidencia:</b> Baja 
7.2	Con respecto al uso de espironolactona: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Iniciar espironolactona en pacientes con TFG <math>\geq 30</math> ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (calculada mediante la fórmula CKD-EPI), creatinina <math>&lt; 2.5</math> mg/dl y potasio sérico <math>&lt; 5.0</math> mEq/L.</li> <li>• Considerar dosis inicial de 25 mg al día hasta una dosis máxima de mantenimiento de 50 mg al día según TFG y potasio sérico. Lograr la dosis máxima entre 4 a 8 semanas idealmente.</li> <li>• Considerar dosis inicial de 12.5 mg en aquellos pacientes que presenten TFG por entre 30 y 40 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (mediante la fórmula CKD-EPI).</li> <li>• Considerar monitorizar el potasio sérico y función renal, al inicio y como parte del seguimiento con intervalo de 2 semanas o según criterio médico para minimizar el riesgo de hiperkalemia y falla renal, especialmente en pacientes con TFG entre 30 y 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>.</li> <li>• Suspender la espironolactona si el potasio sérico es <math>&gt; 6</math> mEq/L o cuando la TFG sea <math>&lt; 30</math> ml/min/1.73 m<sup>2</sup>.</li> </ul>	BPC 
7.3	En pacientes con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección $\leq 35\%$ , clase funcional NYHA II-IV y con terapia óptima, se aprueba el uso de eplerenona en aquellos que desarrollan ginecomastia con mastodinia debido al uso de espironolactona.	<b>Dictamen preliminar de evaluación de tecnología sanitaria IETSI - EsSalud</b>
7.4	Con respecto al uso de eplerenona: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ La dosis inicial de eplerenona es de 25mg una vez al día y la dosis máxima es de 50mg una vez al día.</li> <li>▪ Para iniciar el tratamiento con eplerenona el paciente debe encontrarse en régimen óptimo de IECA/ARA II + betabloqueador.</li> <li>▪ Se debe considerar suspender la medicación si el paciente presenta:             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Potasio <math>&gt; 5.5</math> mEq/L</li> <li>• Depuración de creatinina menor o igual a 30 mL/min</li> <li>• Administración concomitante de inhibidores de CYP3A (por ejemplo: ketoconazol, itraconazol, nefazodona, troleandomicina, claritromicina, ritonavir y nelfinavir).</li> </ul> </li> </ul>	BPC 
7.5	En pacientes adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección levemente reducida (41-49%) estadio C, sugerimos brindar antagonistas de mineralocorticoides (espironolactona) para el tratamiento de la enfermedad.	<b>Fuerza de la recomendación:</b> Condicional   <b>Certeza de la evidencia:</b> Baja 
7.6	Con respecto al uso de espironolactona:	BPC 

	<ul style="list-style-type: none"> <li>En adultos con insuficiencia cardiaca crónica levemente reducida, la opción disponible de ARM es espironolactona de 25mg 1 vez al día como dosis inicial y dosis máxima de 50mg una vez al día.</li> <li>Considerar dosis inicial de 12.5 mg en aquellos pacientes que presenten TFG entre 30 y 40 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (calculada mediante la fórmula CKD-EPI).</li> <li>Iniciar espironolactona en pacientes con TFG ≥30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (mediante la fórmula CKD-EPI), creatinina &lt;2.5 mg/dl y potasio sérico &lt;5.0 mEq/L.</li> <li>Considerar monitorizar el potasio sérico y función renal, al inicio y como parte del seguimiento con intervalo de 2 semanas o según criterio médico para minimizar el riesgo de hiperkalemia y falla renal, especialmente en pacientes con TFG entre 30 y 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>.</li> </ul>	
7.7	En pacientes adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección preservada (≥50%) estadio C, sugerimos brindar antagonistas de mineralocorticoides (espironolactona) para el tratamiento de la enfermedad.	<b>Fuerza de la recomendación:</b> Condicional   <b>Certeza de la evidencia:</b> Moderada 
7.8	Usar el fármaco preferentemente en pacientes con la fracción de eyección más cercana al límite inferior (50% - 60%).	BPC 
7.9	En adultos con insuficiencia cardiaca crónica preservada, la opción disponible de ARM es espironolactona de 25mg una vez al día como dosis inicial y dosis máxima 50mg una vez al día.	BPC 
7.10	Con respecto al uso de espironolactona: <ul style="list-style-type: none"> <li>Considerar dosis inicial de 12.5 mg en aquellos pacientes que presenten TFG entre 30 y 40 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (calculada mediante la fórmula CKD-EPI)</li> <li>Iniciar espironolactona en pacientes con TFG ≥30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (mediante la fórmula CKD-EPI), creatinina &lt;2.5 mg/dl y potasio sérico &lt;5.0 mEq/L.</li> <li>Considerar monitorizar el potasio sérico y función renal, al inicio y como parte del seguimiento con intervalo de 2 semanas o según criterio médico para minimizar el riesgo de hiperkalemia y falla renal, especialmente en pacientes con TFG entre 30 y 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>.</li> </ul>	BPC 
<b>Pregunta 8: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección reducida (≤40%) estadio C, ¿se debería usar sacubitrilo/valsartán para el manejo de la enfermedad?</b>		
8.1	En adultos con ICC con FE reducida (≤40%), clase funcional II-IV, sintomáticos a pesar de terapia médica óptima, no se aprueba el uso de sacubitrilo/valsartán.	<b>Dictamen preliminar de evaluación de tecnología sanitaria IETSI - EsSalud</b>
8.2	En adultos con ICC con FE reducida (≤40%), clase funcional II-IV, en terapia médica óptima a dosis máxima tolerada por un tiempo mínimo de seis meses y que se encuentran hospitalizados por falla cardiaca descompensada, se aprueba el uso de sacubitrilo/valsartán en reemplazo de IECA (o ARA II en caso de intolerancia a IECA).	<b>Dictamen preliminar de evaluación de tecnología sanitaria IETSI - EsSalud</b>

**Pregunta 9: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección reducida ( $\leq 40\%$ ) estadio C, ¿se debería usar ivabradina para el manejo de la enfermedad?**

9.1	En adultos con ICC con FE reducida ( $\leq 40\%$ ), sintomáticos a pesar de terapia médica óptima a dosis máxima tolerada que incluye un betabloqueador, no se aprueba el uso ivabradina.	<b>Dictamen preliminar de evaluación de tecnología sanitaria IETSI - EsSalud</b>
-----	---	--

**Pregunta 10: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica estadio C independientemente de la fracción de eyección, ¿se debería usar diuréticos de asa para el manejo de la enfermedad?**

10.1	En adultos con ICC estadio C independientemente de la fracción de eyección con síntomas o signos de congestión y/o retención de líquidos, recomendamos administrar diuréticos de asa para el tratamiento de la enfermedad.	<b>Fuerza de la recomendación:</b> Fuerte   <b>Certeza de la evidencia:</b> Baja 									
10.2	Con respecto al uso de furosemida: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Individualizar la dosis de la furosemida para controlar los signos y síntomas de congestión y/o retención de líquidos, siendo necesario aumentar o reducir la dosis según necesidades de cada paciente luego del inicio del tratamiento de la insuficiencia cardiaca.</li> <li>• Considerar monitorizar los electrolitos séricos (sodio, potasio) y función renal, al momento de iniciar o agregar furosemida y como parte del seguimiento, con intervalo de 2 semanas o según criterio médico para minimizar el riesgo de hipokalemia, hiponatremia o falla renal.</li> <li>• En pacientes con signos y síntomas de congestión o retención de líquidos persistentes a pesar de dosis altas de furosemida, considerar agregar diuréticos tiazídicos. Sin embargo, dichos pacientes requieren un monitoreo cercano de electrolitos séricos y de la función renal y deberían ser referidos a establecimientos de mayor complejidad.</li> </ul>	BPC 									
10.3	En adultos con insuficiencia cardiaca crónica, dentro de las opciones disponibles de diuréticos de asa y tiazídicos, las dosis sugeridas son las siguientes: <table border="1" style="margin: 10px auto; width: 80%;"> <thead> <tr> <th>Fármaco</th> <th>Dosis inicial</th> <th>Dosis máxima</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Furosemida</td> <td>20-40 mg una o dos veces</td> <td>600mg</td> </tr> <tr> <td>Hidroclorotiazida</td> <td>25 mg una o dos veces</td> <td>200mg</td> </tr> </tbody> </table>	Fármaco	Dosis inicial	Dosis máxima	Furosemida	20-40 mg una o dos veces	600mg	Hidroclorotiazida	25 mg una o dos veces	200mg	BPC 
Fármaco	Dosis inicial	Dosis máxima									
Furosemida	20-40 mg una o dos veces	600mg									
Hidroclorotiazida	25 mg una o dos veces	200mg									

**Pregunta 11: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección reducida ( $\leq 40\%$ ) estadio C y anemia ¿se debería usar agentes estimulantes de la eritropoyesis (eritropoyetina) para el manejo de la enfermedad?**

11.1	En adultos con ICC con FE reducida ( $\leq 40\%$ ) estadio C y anemia no asociada a enfermedad renal crónica, recomendamos no administrar agentes estimulantes de la eritropoyesis (eritropoyetina) para el tratamiento de la enfermedad.	<b>Fuerza de la recomendación:</b> Fuerte   <b>Certeza de la evidencia:</b>
------	---	---

		Moderada ⊕⊕⊕○
11.2	<p>En adultos con ICC con FE reducida (<math>\leq 40\%</math>) y déficit de hierro°, considerar administrar hierro parenteral según disponibilidad y de acuerdo a protocolos locales.</p> <p>° ferritina sérica <math>&lt; 100\text{ng/ml}</math>, o ferritina sérica <math>100\text{-}299\text{ng/ml}</math> con Saturación transferrina <math>&lt; 20\%</math> (Guía ESC 2021).</p>	BPC 💡
<b>Pregunta 12: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica estadio C, ¿se debería usar inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 (SGLT-2) para el manejo de la enfermedad?</b>		
12.1	<p>En pacientes con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección reducida (<math>\leq 40\%</math>) clase funcional NYHA II-IV a pesar de terapia médica tolerada**, se aprueba el uso de dapagliflozina más terapia médica tolerada** para el manejo de la enfermedad.</p> <p>** Terapia médica tolerada: Esquema tolerado por el paciente que puede incluir los siguientes medicamentos: diuréticos, betabloqueantes, IECA o ARA II o INRA, ARM como parte del esquema de tratamiento o manejo de las comorbilidades del paciente; a no ser que exista contraindicación o eventos adversos.</p>	<p><b>Dictamen preliminar de evaluación de tecnología sanitaria IETSI – EsSalud</b></p>
12.2	<p>Con respecto al uso de dapagliflozina:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>El paciente debe haber sido catalogado en insuficiencia cardiaca con FEVI reducido (<math>\text{FEVI} \leq 40\%</math>) según ecocardiograma de los últimos 12 meses.</li> <li>Para iniciar la medicación con dapagliflozina, el paciente debe encontrarse en terapia médica tolerada a dosis máxima tolerada entre 1 a 3 meses previos.</li> <li>La dosis de dapagliflozina inicial y máxima es 10mg una vez al día.</li> <li>El paciente debe presentar tasa de filtración glomerular estimada mayor o igual a <math>25 \text{ mL/min/1.73m}^2</math> para iniciar tratamiento con dapagliflozina.</li> </ul>	BPC 💡
12.3	<p>Alcanzar la terapia médica modificadora de pronóstico (IECA o ARA II o INRA + betabloqueadores + ARM + inhibidores de SGLT-2) en todos los pacientes con ICC estadio C con FEVI reducida, de acuerdo a lo establecido en la presente guía, salvo contraindicaciones o mala tolerancia de ellas.</p>	BPC 💡
12.4	<p>En pacientes adultos con ICC sintomática con fracción de eyección levemente* reducida (<math>41 - 49\%</math>) y preservada (<math>\geq 50\%</math>) clase funcional NYHA II-IV a pesar de terapia médica tolerada**, recomendamos brindar inhibidores de SGLT-2 más terapia médica tolerada** para el manejo de la enfermedad.</p> <p>Consideración:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Brindar el inhibidor de SGLT-2 que cuente con aprobación para su uso en esta indicación, de acuerdo a las condiciones de uso establecidas en el dictamen emitido por IETSI.</li> </ul> <p>* El término levemente reducida hace referencia al término moderadamente reducida usado en el Dictamen N°13-DETS-IETSI-2024          ** Terapia médica tolerada: Esquema tolerado por el paciente que puede incluir los siguientes medicamentos: diuréticos, betabloqueantes, IECA o ARA II o INRA, ARM como parte del esquema de tratamiento o manejo de las comorbilidades del paciente; a no ser que exista contraindicación o eventos adversos.</p>	<p><b>Fuerza de la recomendación:</b> Fuerte ✓</p> <p><b>Certeza de la evidencia:</b> Moderada ⊕⊕⊕○</p>

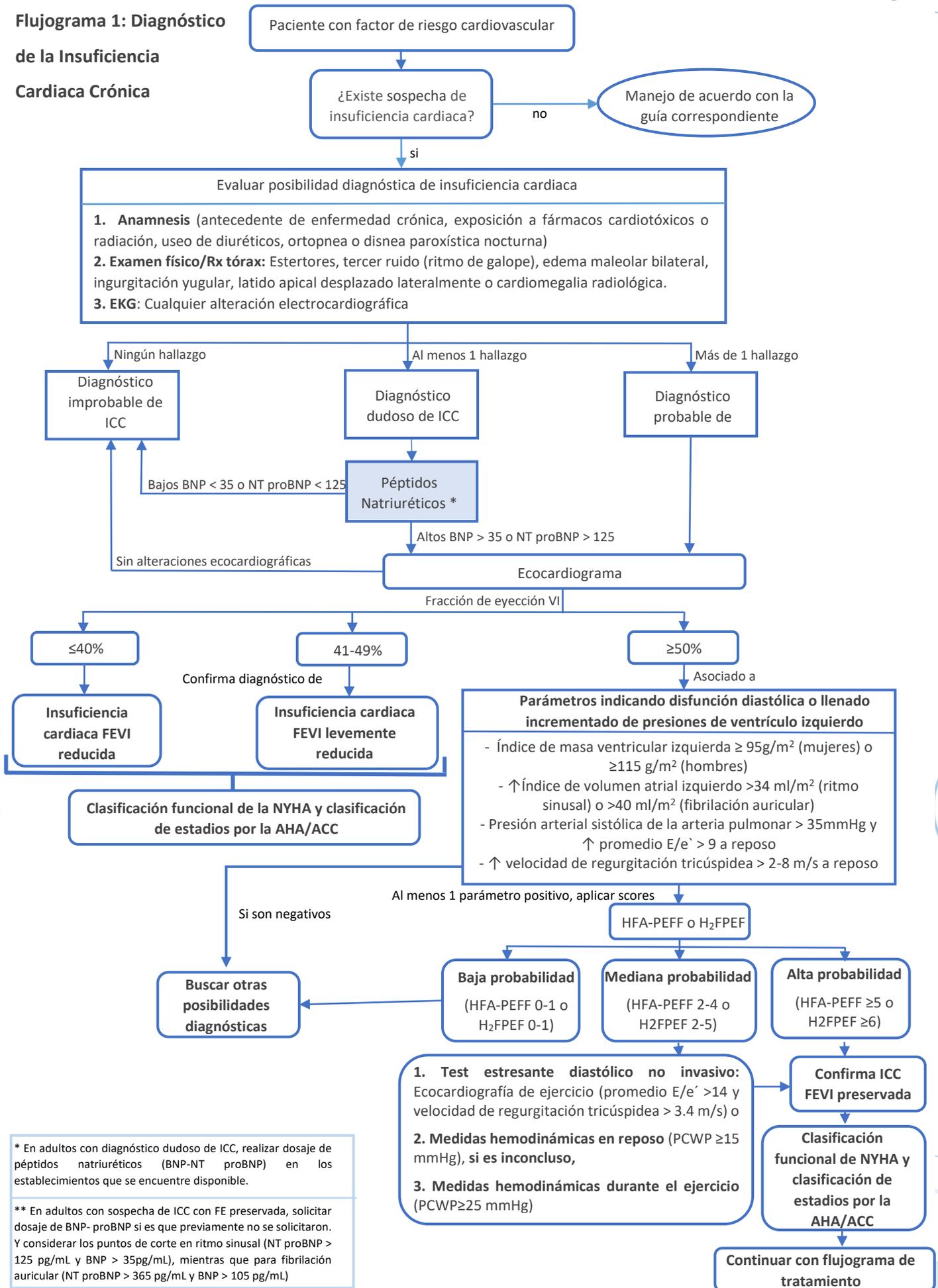
12.5	<p>Con respecto al uso del inhibidor de SGLT-2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ El paciente debe haber sido catalogado como IC con fracción de eyección preservada (FE mayor o igual a 50%) o levemente reducida (FE entre 41% y 49%) según ecocardiograma de los últimos seis (6) meses considerando las especificaciones en el diagnóstico de IC con FE preservada mencionado en la presente guía.</li> <li>▪ Diferir el inicio de un inhibidor de SGLT2 en pacientes con infección micótica genitourinaria hasta resolver el proceso infeccioso.</li> <li>▪ Evaluar la suspensión de la medicación en pacientes con:             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Necesidad de hemodiálisis</li> <li>• Deterioro persistente (6 meses a más) a clase funcional NYHA IV.</li> <li>• Reacción adversa que conduzca a la suspensión del fármaco o contraindicación según información de la etiqueta del producto.</li> </ul> </li> </ul>	BPC 
------	---	---

**BPC:** buena práctica clínica

**ICC:** Insuficiencia cardiaca crónica; **BNP:** Péptido natriurético tipo B; **NT-proBNP:** Porción N-terminal del pro-péptido natriurético tipo B; **FE:** Fracción de eyección; **NYHA:** New York Heart Association; **ACC/AHA:** American College of Cardiology/American Heart Association; **IECA:** Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; **ARA II:** Antagonista del receptor de angiotensina II; **BB:** Betabloqueador; **ARM:** Antagonista del receptor de aldosterona; **E/e':** relación de velocidad de entrada mitral diastólica de la sangre al tejido anular mitral; **SGLT-2:** cotransportador de sodio y glucosa tipo 2, **INRA:** inhibidores de la neprilisina y receptor de angiotensina; **PCWP:** presión de la cuña pulmonar.

### III. Flujogramas

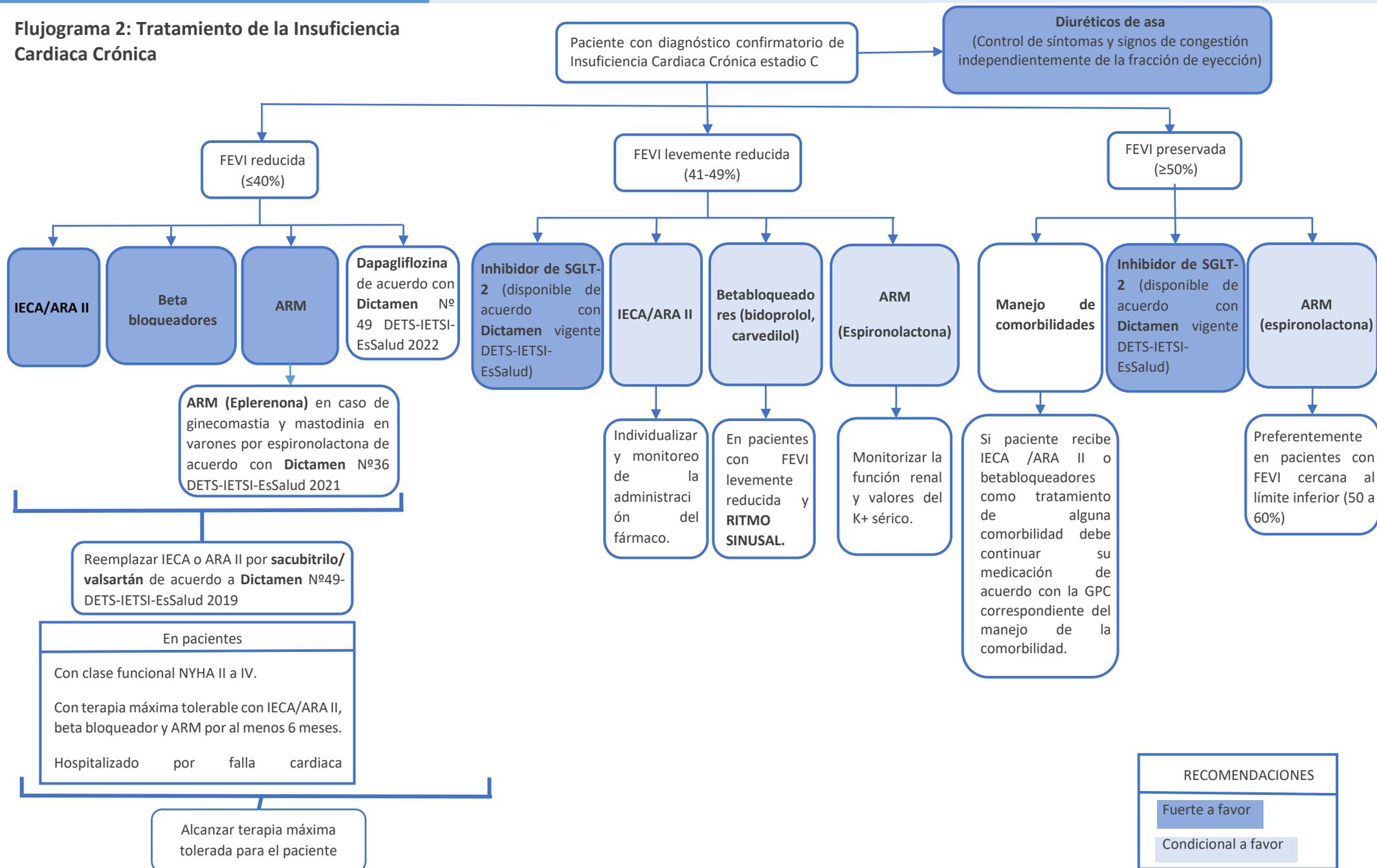
**Flujograma 1: Diagnóstico de la Insuficiencia Cardíaca Crónica**



\* En adultos con diagnóstico dudoso de ICC, realizar dosaje de péptidos natriuréticos (BNP-NT proBNP) en los establecimientos que se encuentre disponible.

\*\* En adultos con sospecha de ICC con FE preservada, solicitar dosaje de BNP- proBNP si es que previamente no se solicitaron. Y considerar los puntos de corte en ritmo sinusal (NT proBNP > 125 pg/mL y BNP > 35pg/mL), mientras que para fibrilación auricular (NT proBNP > 365 pg/mL y BNP > 105 pg/mL)

## Flujograma 2: Tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca Crónica



**Dosis recomendadas para los medicamentos utilizados en insuficiencia cardiaca crónica en el adulto**

Fármaco		Dosis inicial	Dosis máxima
IECA	Enalapril	2.5 mg c/12 horas	10 – 20 mg c/12 horas
	Captopril	6.25 mg c/8 horas	50 mg c/8 horas
ARA II	Losartán	25 – 50 mg c/24 horas	50 – 150 mg c/24 horas
	Valsartán	20 – 40 mg c/12 horas	160 mg c/12 horas
BB	Bisoprolol	1.25 mg c/24 horas	10 mg c/24 horas
	Carvedilol	3.125 mg c/12 horas	25 mg c/12 horas*
ARM	Espironolactona	25 mg c/24 horas**	50 mg c/24 horas
	Eplerenona	25 mg c/24 horas	50 mg c/24 horas
Diurético de asa	Furosemida	20 – 40 mg c/12 – c/24 horas	600mg
Diurético tiazídico	Hidroclorotiazida	25 mg c/ 12 – c/24 horas	200mg
INRA	Sacubitrilo/valsartán	24mg/26mg - 49mg/51mg c/12 horas	97mg/103mg c/12 horas
Inhibidor SGLT-2	Dapagliflozina	10mg c/24 horas	10 mg c/24 horas
	Empagliflozina	10mg c/24 horas	10 mg c/24 horas

\*50mg c/12horas si el peso del paciente es mayor a 80kg

\*\*Iniciar con 12.5mg en aquellos pacientes con TFG entre 30 a 40 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (calculada mediante la fórmula CKD-EPI)

**IECA:** Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; **ARA II:** Antagonista del receptor de angiotensina II; **BB:** Betabloqueador; **ARM:** Antagonista del receptor de aldosterona; **INRA:** Inhibidor de la neprilisina y del receptor de angiotensina **SGT-2:** Cotransportador sodio glucosa tipo 2

#### IV. Cambios realizados para la actualización de la guía (2024)

La primera versión de esta guía fue publicada en diciembre del 2019 (1) Posteriormente, se realizó una actualización en el 2024. Para esta nueva versión, se actualizaron las búsquedas de cada pregunta, a excepción de aquellas preguntas que se basaron en Dictamen Preliminar de DETS-IETSI (PICO 8 y 9), y se discutió con el grupo elaborador la pertinencia de retirar, añadir o modificar las recomendaciones u otros enunciados.

A continuación, se mencionan los cambios realizados durante dicha actualización:

##### Metodología de actualización de la guía:

Con respecto a la actualización de esta guía, para cada pregunta se realizaron búsquedas de revisiones sistemáticas (RS) desde enero del 2018 o 2019 hasta 30 de junio del 2024, y de no encontrarse RS recientes de calidad suficiente se realizaron búsquedas de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) o estudios observacionales según sea necesario.

Cuando para cierta pregunta se encontró nueva evidencia que a criterio del equipo metodológico podría cambiar la dirección de la recomendación, se actualizó la tabla *Summary of Findings* (SoF) y de ser necesario la tabla *Evidence to Decision* (EtD) y las recomendaciones correspondientes.

Si no se encontró nueva evidencia que a criterio del equipo metodológico cambiaría la dirección o fuerza de la recomendación. Se empleó la tabla SoF o la tabla de perfil de evidencias, y las decisiones en base a la metodología EtD de la primera versión de la guía. Por lo tanto, las recomendaciones formuladas en la primera versión de la guía se mantuvieron sin cambios en la dirección ni fuerza de la recomendación. Finalmente, se evaluó la actualización de los puntos de BPC (enunciados que el GEG emite en base a su experiencia clínica).

Además, si el grupo elaborador de la guía (GEG) lo consideró pertinente, se agregaron o quitaron preguntas. Cuando se agregaron preguntas, se usó la metodología descrita para preguntas *de novo*. Asimismo, el GEG evaluó si se requerían cambios en los demás apartados de la guía, como el título, metodología, introducción, u otros.

A continuación, se explica brevemente en qué preguntas se realizaron cambios y qué cambios fueron estos. Posteriormente, en el desarrollo de cada pregunta, se detalla la evidencia usada y el proceso de toma de decisiones.

**Pregunta 1: En población general, ¿cuáles son los factores de riesgo para el desarrollo de la insuficiencia cardiaca?**

En julio del 2024 se realizó una actualización de la búsqueda de RS que hayan sido elaboradas como parte de alguna GPC (**Anexo N° 1**) o publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**), sin encontrar ninguna nueva RS. Tras discutirlo con el GEG, se sugirió inicialmente retirar la pregunta debido a que la metodología GRADE a la actualidad no se adapta a preguntas de prevención o factores de riesgo, sin embargo, el GEG concluyó mantener la recomendación previa y su BPC debido a que la información mostrada se mantiene vigente al igual que la BPC, por lo que no se realizaron cambios en el desarrollo de la pregunta.

**Pregunta 2: En adultos con diagnóstico dudoso de ICC, ¿se debería usar péptidos natriuréticos (BNP o NT-proBNP) para descartar la enfermedad?**

En julio del 2024 se realizó una actualización de la búsqueda de RS que hayan sido elaboradas como parte de alguna GPC (**Anexo N° 1**) o publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**). Sin encontrar ninguna nueva RS. Tras discutirlo con el GEG se concluyó que la evidencia que sustenta la recomendación en la primera versión de la guía se mantiene vigente, por lo que la recomendación no se modificaría. Sin embargo, el GEG consideró necesario añadir BPC en relación al diagnóstico de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada, ya que previamente no se desarrollaba a detalle este punto, por lo que se añadieron dos nuevas BPC en relación a ello como se explica más adelante.

**Pregunta 3: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección reducida ( $\leq 40\%$ ) estadio B, ¿se debería usar Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA) o Antagonistas de los Receptores de Angiotensina II (ARA II) para el manejo de la enfermedad?**

En julio del 2024 se realizó una actualización de la búsqueda de RS que hayan sido elaboradas como parte de alguna GPC (**Anexo N° 1**) o publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**). Sin encontrar ninguna nueva RS. Tras discutirlo con el GEG se concluyó que la evidencia que sustenta la recomendación en la primera versión de la guía se mantiene vigente, por lo que la recomendación no se modificaría. No se realizaron cambios en el texto de la pregunta.

**Pregunta 4: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección reducida ( $\leq 40\%$ ) estadio B, ¿se debería usar betabloqueadores para el manejo de la enfermedad?**

En julio del 2024 se realizó una actualización de la búsqueda de RS que hayan sido elaboradas como parte de alguna GPC (**Anexo N° 1**) o publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**). Sin encontrar ninguna nueva RS. Tras discutirlo con el GEG se concluyó que la evidencia que sustenta la recomendación en la primera versión de la guía se mantiene vigente, por lo que la recomendación no se modificaría. No se realizaron cambios en el texto de la pregunta.

**Pregunta 5: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica estadio C, ¿se debería usar IECA o ARA II para el manejo de la enfermedad?**

En agosto del 2024 el GEG decidió realizar una modificación en la pregunta PICO inicial, la cual abarcaba solo la población de pacientes con fracción de eyección reducida, por lo que se decidió convertir la antigua pregunta 5 en la sub PICO 5.1 y se decidió añadir la sub PICO 5.2 y 5.3 en relación al uso de IECA/ARA II en población con insuficiencia cardiaca levemente reducida y preservada respectivamente. Para ello se realizó una búsqueda de RS que hayan sido elaboradas como parte de alguna GPC (**Anexo N° 1**) o publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**). Para la sub PICO 5.1 se identificó la RS de De Marzo et al 2023. (2) Tras discutirlo con el GEG, se concluyó que la nueva evidencia no cambiaría la dirección de la recomendación, por lo cual no se realizaron cambios al texto de desarrollo de la pregunta. Mientras que para la PICO 5.2 y 5.3, al ser nuevas preguntas, se realizaron tablas SoF y se realizó una sesión de EtD para establecer las recomendaciones y BPC correspondientes.

**Pregunta 6: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica estadio C, ¿se debería usar betabloqueadores para el manejo de la enfermedad?**

En agosto del 2024 el GEG decidió realizar una modificación en la pregunta PICO inicial la cual abarcaba solo la población de pacientes con fracción de eyección reducida, por lo que se decidió convertir la antigua pregunta 6 en la sub PICO 6.1 y se decidió añadir la sub PICO 6.2 y 6.3 en relación al uso de betabloqueadores en población con insuficiencia cardiaca levemente reducida y preservada respectivamente. Para ello se realizó una búsqueda de RS que hayan sido elaboradas como parte de alguna GPC (**Anexo N° 1**) o publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**). Para la sub PICO 6.1 se identificó la RS de Tromp et al 2022. (3) Tras discutirlo con el GEG, se concluyó que la nueva evidencia no cambiaría la dirección de la recomendación, por lo cual no se realizaron cambios al texto de desarrollo de la pregunta. Mientras que para la PICO 6.2 y 6.3 al ser nuevas preguntas, se realizaron tablas SoF y se realizó una sesión de EtD para establecer las recomendaciones y BPC correspondientes.

**Pregunta 7: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica estadio C, ¿se debería usar antagonistas del receptor de mineralocorticoides para el manejo de la enfermedad?**

En setiembre del 2024 el GEG decidió realizar una modificación en la pregunta PICO inicial la cual abarcaba solo la población de pacientes con fracción de eyección reducida, por lo que se decidió convertir la antigua pregunta 7 en la sub PICO 7.1 y se decidió añadir la sub PICO 7.2 y 7.3 en relación al uso de antagonistas del receptor de mineralocorticoides en población con insuficiencia cardiaca levemente reducida y preservada respectivamente. Para ello se realizó una búsqueda de RS que hayan sido elaboradas como parte de alguna GPC (**Anexo N° 1**) o publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**). Para la sub PICO 7.1 se identificó la RS de Pamporis et al 2024. (4) Tras discutirlo con el GEG, se concluyó que la nueva evidencia no cambiaría la dirección de la recomendación, por lo cual no se realizaron cambios al texto de desarrollo de la pregunta. Adicional a ello, se consideró un Dictamen Preliminar de uso de eplerenona en un subgrupo específico dentro de este grupo de pacientes, por lo que se añadió una sub PICO 7.1.1. Mientras que para la PICO 7.2 y 7.3 al ser nuevas preguntas, se realizaron tablas SoF y se realizó una sesión de EtD para establecer las recomendaciones y BPC correspondientes.

**Pregunta 8: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección reducida ( $\leq 40\%$ ) estadio C, ¿se debería usar sacubitrilo/valsartán para el manejo de la enfermedad?**

En julio del 2024 se identificó que el Dictamen Preliminar del cual se formuló la pregunta aún permanece vigente, por lo que el GEG decidió mantener su recomendación y por tanto no se realizaron cambios en el desarrollo de la pregunta.

**Pregunta 9: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección reducida ( $\leq 40\%$ ) estadio C, ¿se debería usar ivabradina para el manejo de la enfermedad?**

En julio del 2024 se identificó que el Dictamen Preliminar del cual se formuló la pregunta aún permanece vigente, por lo que el GEG decidió mantener su recomendación y por tanto no se realizaron cambios en el desarrollo de la pregunta.

**Pregunta 10: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica estadio C independientemente de la fracción de eyección, ¿se debería usar diuréticos de asa para el manejo de la enfermedad?**

En julio del 2024 se realizó una modificación en la pregunta PICO inicial la cual abarcaba solo la población de pacientes con fracción de eyección reducida, esto debido a la revisión de la RS utilizada y a la evaluación de recomendaciones actuales en GPC previas evaluadas. Para ello se realizó la búsqueda de RS que hayan sido elaboradas como parte de alguna GPC (**Anexo N° 1**) o publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**). Tras discutirlo con el GEG, si bien no se encontró evidencia actual sólida (no se han realizado nuevos ECA a la actualidad), se decidió realizar una nueva sesión de EtD y actualización de la tabla SOF, además de modificar la BPC 2.

**Pregunta 11: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección reducida ( $\leq 40\%$ ) estadio C y anemia ¿se debería usar agentes estimulantes de la eritropoyesis (eritropoyetina) para el manejo de la enfermedad?**

En julio del 2024 se realizó una actualización de la búsqueda de RS que hayan sido elaboradas como parte de alguna GPC (**Anexo N° 1**) o publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**). Sin encontrar ninguna nueva RS. Tras discutirlo con el GEG se concluyó que la evidencia que sustenta la recomendación en la primera versión de la guía se mantiene vigente, por lo que la recomendación no se modificaría. Se especificó el término “estimulantes de la eritropoyesis” con eritropoyetina.

**Pregunta 12: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica estadio C, ¿se debería usar inhibidores de SGLT-2 para el manejo de la enfermedad?**

En setiembre del 2024 se discutió con el GEG eliminar la pregunta previa, puesto que la pregunta en esta nueva versión se desarrolló dentro de la sub PICO 5.3, 6.3 y 7.3, concluyendo en la eliminación de la pregunta 12 de la versión previa de la guía. Adicional a ello, se decidió incorporar una nueva pregunta acerca del uso de inhibidores de SGLT-2 para el manejo de la enfermedad. Esta nueva pregunta se dividió en 2 sub PICO, la 12.1 se basó en un Dictamen Preliminar vigente, mientras que para la 12.2 se realizaron tablas SoF y se realizó una sesión de EtD para establecer las recomendaciones y BPC correspondientes.

## Presentación del problema y fundamentos para la realización de la guía

La insuficiencia cardiaca (IC) es un síndrome clínico que presenta signos y síntomas causados por anomalías estructurales y/o funcionales cardíacas y corroborada por la elevación de los valores de péptidos natriuréticos y/o evidencia objetiva de congestión sistemática o pulmonar. (5) donde el paciente puede presentar un gasto cardíaco inadecuado para satisfacer las demandas metabólicas, o un gasto cardíaco adecuado secundario a la activación neurohormonal compensatoria. (6)

La IC corresponde a una de las principales causas de muerte cardiovascular, y supone una de las primeras causas de hospitalización en pacientes mayores de 65 años. (7) Siendo considerada como una pandemia mundial, debido a que afecta al menos a 26 millones de personas en todo el mundo, con una prevalencia que va en aumento cada año. (8)

Se estima que, en la actualidad, 5,7 millones de personas, en los Estados Unidos, tienen insuficiencia cardíaca, con proyecciones de un aumento de la prevalencia en 46% para el 2030. (9) En América del Sur, la prevalencia de la IC oscila entre el 1%, con una incidencia de 199 casos por 100,000 personas-año; sin embargo, se ha reportado dentro de estos países altos índices de hospitalización, tasas de reingreso hospitalario mayores del 30%, y una elevada mortalidad, lo que genera altos costos a las instituciones nacionales. (10)

El diagnóstico y tratamiento oportuno de la insuficiencia cardiaca crónica reduciría el número de hospitalizaciones, las complicaciones, y consecuentemente la discapacidad generada por esta condición. Por ello, el Seguro Social de Salud (EsSalud) priorizó la realización de la presente guía de práctica clínica (GPC) con la finalidad de establecer recomendaciones basadas en evidencia para gestionar de la mejor manera los procesos y procedimientos asistenciales de las presentes condiciones clínicas.

Esta GPC fue realizada por la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) de EsSalud.

### Objetivo y población de la GPC

- **Objetivos de la GPC:**
  - Establecer recomendaciones basadas en evidencia para el adecuado diagnóstico y tratamiento de los pacientes insuficiencia cardiaca crónica.
  - Contribuir a reducir la mortalidad, la morbilidad y las complicaciones de los pacientes con insuficiencia cardiaca crónica.
  - Contribuir a mejorar la calidad de vida de los pacientes con insuficiencia cardiaca crónica.
  
- **Población a la cual se aplicará la GPC:**
  - Pacientes mayores de 18 años con insuficiencia cardiaca crónica estadio B o C.

### Usuarios y ámbito de la GPC

- **Usuarios de la GPC:**

- La guía está dirigida al personal médico y no médico, que participa en la atención multidisciplinaria del paciente con insuficiencia cardiaca crónica.
  - Las recomendaciones serán aplicadas por cardiólogos, internistas, geriatras, médicos de familia, médicos residentes de cardiología, medicina interna, geriatría, medicina familiar, médicos gestores, enfermeros y químicos farmacéuticos, en todos los niveles de atención de EsSalud. Asimismo, podrá ser utilizada como referencia por estudiantes de profesiones relacionadas al ámbito de la salud y pacientes.
- **Ámbito asistencial:**
    - El ámbito asistencial incluye las unidades productoras de servicios en las cuales se brindan prestaciones a pacientes con insuficiencia cardiaca crónica en lo que corresponda a cada nivel de EsSalud.

## V. Métodos

A continuación, se describe cómo se realizó el proceso de actualización de la GPC. Los métodos utilizados en la primera versión están disponibles en su publicación original. (1)

### a. Conformación del Grupo Elaborador de la Guía de Práctica Clínica

La Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del IETSI, EsSalud, conformó el Grupo Elaborador de la GPC (GEG) convocando a metodólogos con experiencia en la metodología de elaboración de GPC y especialistas clínicos con experiencia en el tema de la GPC.

El GEG de la actualización de la guía se conformó con fecha de 13 de setiembre del 2024 y mediante Resolución de IETSI N° 026-IETSI-ESSALUD-2024.

La lista y el rol de los miembros del GEG se detallan a continuación:

Nombre	Institución	Rol - profesión	Funciones
<b>Godoy Palomino, Armando Lionel</b>	Instituto Nacional Cardiovascular (INCOR), EsSalud	Líder de la guía Especialista clínico – Médico cardiólogo	Formulación de preguntas clínicas y preguntas PICO de la GPC.  Por cada pregunta PICO: revisión de la evidencia, evaluación de la aceptabilidad y aplicabilidad de las potenciales recomendaciones, formulación de recomendaciones finales, y revisión de los borradores de la GPC.
<b>Pariona Javier, Marcos Lorenzo</b>	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud	Especialista clínico – Médico cardiólogo	
<b>Alarco León, Walter Alberto</b>	Instituto Nacional Cardiovascular (INCOR), EsSalud	Especialista clínico – Médico cardiólogo	
<b>Laymito Quispe, Rocío del Pilar</b>	Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud	Especialista clínico – Médico cardiólogo	
<b>Rosales Vidal, Maritza</b>	Instituto Nacional Cardiovascular (INCOR), EsSalud	Especialista clínico – Médico cardiólogo	
<b>Gálvez Caballero, David Germán</b>	Instituto Nacional Cardiovascular (INCOR), EsSalud	Especialista clínico – Médico cardiólogo	
<b>Segura Saldaña, Pedro Antonio</b>	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud	Especialista clínico – Médico cardiólogo	
<b>Yabar Galindo, Wilbert Germán</b>	Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen EsSalud, Lima, Perú	Especialista clínico – Médico cardiólogo	
<b>Guerra Canchari, Pedro Jesús</b>	IETSI, Lima, EsSalud	Experto Metodólogo	Por cada pregunta PICO: búsqueda, selección y evaluación y síntesis de la

Nombre	Institución	Rol - profesión	Funciones
			evidencia, construcción de tablas de perfil de evidencias de GRADE, evaluación de aceptabilidad y aplicabilidad de las potenciales recomendaciones, y redacción de la actualización de la GPC.
<b>Caballero Luna, Joan</b>	IETSI, Lima, EsSalud	Coordinadora del Grupo Elaborador	Planificación del desarrollo de la GPC.
<b>Huaroto Ramírez, Fabiola Mercedes</b>	IETSI, Lima, EsSalud	Coordinadora del Grupo Elaborador	

#### b. Declaración de conflictos de interés y derechos de autor

Todos los integrantes del GEG emitieron una declaración de conflictos de interés antes de iniciar las reuniones en las que se formularon las recomendaciones, identificándose lo siguiente

- El Dr. Armando Godoy Palomino declaró presentar conflicto de interés por el siguiente motivo:
  - Honorarios por investigación para grupo del protocolo DELIVER (2019- 2022) auspiciado por el laboratorio AstraZeneca.
  - Honorarios por investigación para grupo del protocolo VICTOR (2022 a la actualidad), por el laboratorio MSD.
- El Dr. Marcos Pariona Javier declaró presentar conflicto de interés por el siguiente motivo:
  - Expositor en ponencias organizadas por el laboratorio Astra Zeneca, y H Repts.
- El Dr. Walter Alarco León declaró presentar conflicto de interés por los siguientes motivos:
  - Auspicio de alojamiento, ticket aéreo e Inscripción en Congresos Internacionales
    - Congreso Europeo Cardiología Londres agosto 2024 Astra Zeneca
    - Congreso Interamericano de Cardiología junio 2024 México DF Novartis/HRepts
    - Meeting American Heart Association AHA Nov 2023 Astra Zeneca
    - Congreso Chileno de Cardiología Temuco Dic 2023 Tecnofarma
  - Honorarios por conferencias científicas a médicos auspiciado por los laboratorios: Astra Zeneca, Novartis HRepts, Boehringer Ingelheim
  - Charlas científicas patrocinadas sobre insuficiencia cardiaca preservada con honorarios médicos por Laboratorio Farmacéutico: Tecnofarma, Boehringer Ingelheim, Astra Zeneca

Luego del análisis de las declaraciones efectuadas, se consideró que el Dr. Armando Godoy Palomino al tener participación directa en un ensayo clínico que se muestra como evidencia en la recomendación 12.2 y 12.1, pudo participar de la reuniones sostenidas para estas preguntas, sin embargo no tuvo participación en la votación decisión de la recomendación.

El resto de integrantes del GEG declararon no tener conflictos de interés con respecto a las recomendaciones de la GPC. Asimismo, declararon no tener ningún tipo de relación financiera o laboral ni haber recibido financiación alguna por cualquier actividad (en el ámbito profesional,

académico o científico) de alguna institución o empresa que pueda tener conflictos de interés con respecto a las recomendaciones de la GPC; en los últimos 48 meses previos a la elaboración de la GPC.

Asimismo, los integrantes del equipo elaborador cedieron los derechos de autor de la presente GPC a EsSalud.

### c. Formulación de las preguntas clínicas, preguntas PICO, e identificación de desenlaces

En concordancia con los objetivos y alcances de esta GPC, el GEG realizó discusiones periódicas para formular un listado de preguntas clínicas que aborden las decisiones más importantes que debe tomar el personal de salud con respecto al ámbito de la GPC.

Una vez elaborada la lista definitiva de preguntas clínicas, se formularon las preguntas en formato PICO (*Population, Intervention, Comparator, Outcome*) para cada pregunta clínica, teniendo en cuenta que cada pregunta clínica puede albergar una o más preguntas PICO, y que cada pregunta PICO tuvo una población e intervención (o exposición) definidas.

Para cada pregunta PICO se propuso una lista de desenlaces (*outcomes*), los cuales fueron calificados en: desenlaces poco importantes, desenlaces importantes, y desenlaces críticos. Para la toma de decisiones en el proceso de elaboración de esta GPC, se seleccionaron los desenlaces importantes y críticos.

### d. Búsqueda de GPC previas

Se realizó una búsqueda sistemática con el objetivo de recolectar GPC publicadas durante los últimos 5 años (periodo 2014-2019), que hayan realizado RS y respondan alguna de las preguntas planteadas para la GPC. Esta búsqueda se realizó en diversas bases de datos, durante julio del 2019.

En el **Anexo N° 1** se exponen las bases de datos y las estrategias de búsqueda utilizadas, así como el número de resultados obtenidos en cada base de datos y la lista de GPC recolectadas.

Se encontraron 10 GPC que abordaron el ámbito de la presente GPC, de las cuales solo 1 cumplió con realizar RS para responder al menos una de sus preguntas establecidas para la GPC (ver **Tabla N° 3**). Esta RS debía cumplir con las siguientes características:

- Especificar en qué bases de datos se realizó la búsqueda
- Especificar los términos de búsqueda utilizados
- Especificar los criterios de inclusión de los estudios encontrados
- Fue posible identificar todos los estudios incluidos

**Tabla N° 3: Listado de GPC encontradas**

Título	País o región	Año	Realizaron revisiones sistemáticas para responder sus preguntas clínicas
Chronic heart failure in adults: diagnosis and management [NG106] (11)	Reino Unido	2018	Si
National Heart Foundation of Australia and Cardiac Society of Australia and New Zealand: Guidelines for the Prevention, Detection, and Management of Heart Failure in Australia 2018 (12)	Australia / Nueva Zelanda	2018	No
2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. (13)	Estados Unidos	2017	No
2017 Comprehensive Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Heart Failure (14)	Canadá	2017	No
Guía de Práctica Clínica sobre Tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca Crónica (15)	España	2016	No
2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) (16)	Europa	2017	No
SIGN 147. Management of chronic heart failure. A national clinical guideline (17)	Escocia	2016	No
Guía de Práctica Clínica para la prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de la falla cardíaca en población mayor de 18 años clasificación B, C y D. Guía completa. 2016. Guía No. 53 (18)	Colombia	2016	No
Guía Clínica. Insuficiencia Cardíaca. Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular y Ministerio de Salud. 2015 (19)	Chile	2015	No
Diagnóstico y Tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca en el adulto para los tres niveles de atención. (20)	México	2015	No

Seguidamente, dos metodólogos procedieron a evaluar las GPC preseleccionadas en forma independiente utilizando el instrumento AGREE II (<http://www.agreetrust.org/agree-ii/>) (21). Se discutió los ítems de AGREE II con diferencias mayores a 2 puntos para llegar a un consenso, y un tercer metodólogo participó cuando no hubiese acuerdo. Se seleccionó aquellas GPC con un puntaje mayor de 60% en el dominio 3 (rigor metodológico), punto de corte propuesto por el Documento Técnico: Metodología para la elaboración de guías de práctica clínica del Ministerio de Salud del Perú (22). Los puntajes obtenidos por las GPC preseleccionadas se detallan en la **Tabla N° 4**.

**Tabla N° 4: Puntajes en el dominio 3 del instrumento AGREE II de las guías preseleccionadas**

<b>Dominio 3: Rigor en la elaboración</b>	<b>NICE 2018<sup>†</sup></b>
1. Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia	92.9%
2. Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad.	71.4%
3. Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas	78.6%
4. Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos	85.7%
5. Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos	78.6%
6. Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan	78.6%
7. La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación	78.6%
8. Se incluye un procedimiento para actualizar la guía	78.6%
<b>Total</b>	<b>77.1%</b>

<sup>†</sup> National Institute for Health Care Excellence. Chronic heart failure in adults: diagnosis and management [NG106]. NICE London; 2018

A pesar de que GPC seleccionada contó con adecuada calidad metodológica reflejada en su puntaje en el dominio 4 del instrumento AGREE II y que cumplió con realizar revisiones sistemáticas para responder sus preguntas clínicas, se consideró que varias de las preguntas clínicas planteadas por el GEG no fueron abordadas por la GPC dado que se trató de una actualización parcial, por lo que se decidió desarrollar una GPC de novo. Además, las GPC encontradas han sido consideradas como documentos de referencia.

Con respecto a la actualización, el 30 de junio del 2024. Se realizó la búsqueda de aquellas GPC que cumplan con los siguientes criterios:

- La GPC emitió recomendaciones
- La población de la GPC fue pacientes con insuficiencia cardiaca crónica
- El ámbito de la GPC incluye prevención, diagnóstico y/o tratamiento
- La GPC fue publicada en los últimos 5 años entre enero de 2020 a junio 2024
- La GPC basó sus recomendaciones en revisiones sistemáticas de la literatura

Los detalles de la búsqueda y selección de las GPC se detallan en el **Anexo N° 1**. Se encontraron 10 GPC, sin embargo, ninguna de ellas basaba sus recomendaciones en revisiones sistemáticas de la literatura.

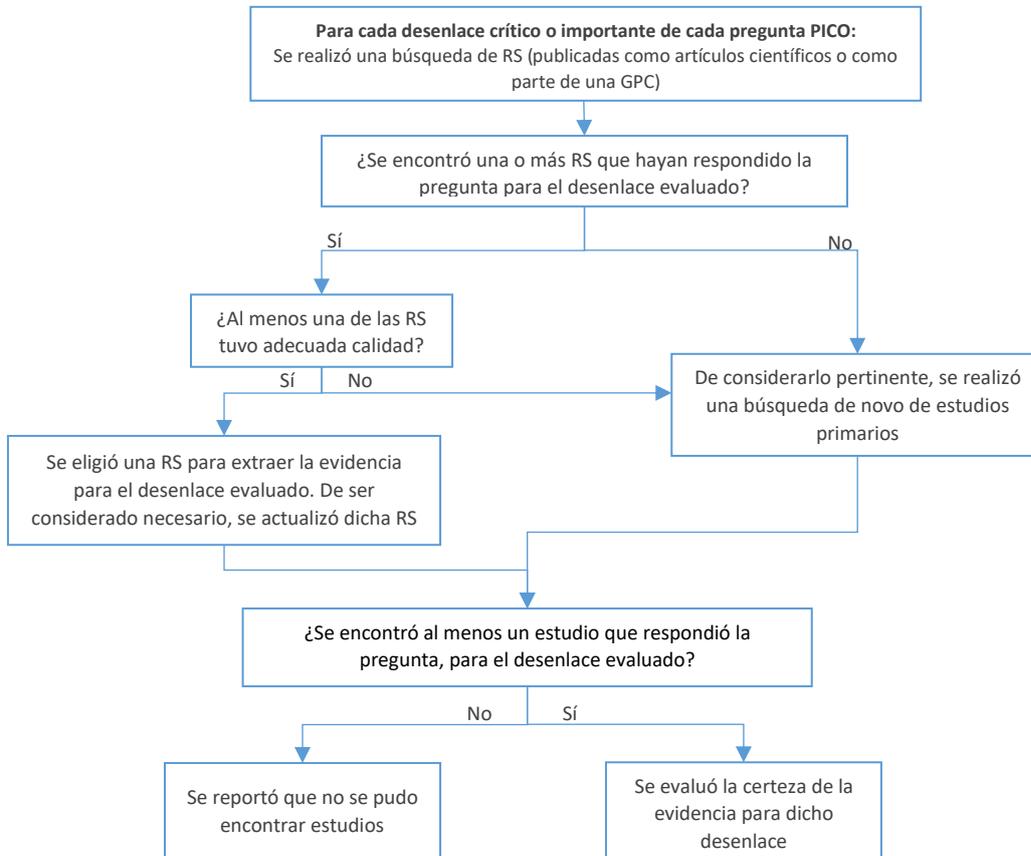
#### **e. Búsqueda y selección de la evidencia para cada pregunta PICO**

Para cada pregunta PICO (en base a sus desenlaces críticos o importantes), se realizó la búsqueda y selección de la evidencia, siguiendo los siguientes pasos (que se detallarán posteriormente):

1. Se buscaron revisiones sistemáticas (RS) realizadas como parte de alguna GPC o publicadas como artículos científicos.
2. Cuando no se encontró ninguna RS de adecuada calidad que responda a nuestra PICO, se realizó una RS de novo.
3. Cuando se encontró RS que respondieron a nuestro PICO y calidad aceptable, se eligió una RS por cada uno de los desenlaces críticos e importantes priorizados.

4. Si la RS elegida realizó su búsqueda sistemática con una antigüedad mayor de 2 años, se evaluó la necesidad de actualizar la RS según el criterio del GEG.

Este proceso de selección de la evidencia se muestra en el siguiente flujograma:



A continuación, se detallan los procesos realizados para la búsqueda y selección de la evidencia:

**i. Búsqueda de RS realizadas dentro de las GPC:**

Se revisó si alguna de las GPC identificadas realizó una RS para cada una de las preguntas PICO planteadas por el GEG. Para ello, se tomaron en cuenta las RS realizadas por las GPC incluidas en el subtítulo “*búsqueda de GPC previas*”.

**ii. Búsqueda de RS publicadas como artículos científicos:**

Para cada una de las preguntas PICO planteadas por el GEG, se realizó una búsqueda sistemática de RS que respondan la pregunta y que hayan sido publicadas como artículos científicos. Esta búsqueda fue realizada en las bases de datos PubMed y CENTRAL. Posteriormente, se escogieron aquellas RS que hayan cumplido con los criterios de inclusión de cada pregunta PICO. Los términos de búsqueda y las listas de RS incluidas y excluidas para cada pregunta PICO se muestran en el **Anexo N° 2**.

### iii. Selección de la evidencia para la toma de decisiones para cada pregunta:

Para cada pregunta PICO, se listaron las RS encontradas que hayan respondido dicha pregunta (ya sea RS realizadas por alguna GPC, o RS publicadas como artículos científicos).

Para cada desenlace crítico o importante, cuando no se encontraron RS de calidad aceptable a criterio del GEG, se realizó una búsqueda sistemática *de novo* de estudios primarios en Pubmed y CENTRAL. Los términos de búsqueda, criterios de inclusión, y número de estudios encontrados en estas búsquedas *de novo* se detallan en el **Anexo N° 2**.

Cuando para un desenlace se encontró al menos una RS de calidad aceptable a criterio del GEG, se procedió a seleccionar una RS, que idealmente fue aquella que tuvo: la más alta calidad evaluada con la herramienta *A Measurement Tool to Assess systematic Reviews-II* (AMSTAR-II) (23) modificada por IETSI-EsSalud, la más reciente fecha en la que realizó su búsqueda bibliográfica, y el mayor número de estudios encontrados.

Una vez seleccionada una RS, el GEG decidió si era pertinente actualizar dicha RS, considerando para ello:

- El tiempo que ha transcurrido desde la búsqueda realizada por la RS y la velocidad de producción científica de estudios en el tema (2 años en aquellos temas en los que la producción científica es abundante, 5 años en aquellos temas en los que la producción científica es limitada)
- La actualidad de la pregunta (pues para algunas preguntas ya no se realizan estudios)
- La certeza de los resultados de la RS (optando por actualizar aquellas RS cuyos estimados globales tuvieran una baja o muy baja certeza de la evidencia)

Cuando se decidió que era pertinente actualizar alguna RS, se realizó una búsqueda sistemática de estudios primarios en Pubmed y CENTRAL, desde la fecha en la que la RS realizó su búsqueda. Los términos de búsqueda, criterios de inclusión, y número de estudios encontrados de las actualizaciones realizadas para cada pregunta se detallan en el **Anexo N° 2**.

Una vez que se definió la evidencia a usar para el desenlace en cuestión, para la toma de decisiones, se realizó lo siguiente:

- Si la RS seleccionada realizó un MA, que a consideración del GEG haya sido correctamente realizado, se usó dicho MA.
- Si la RS seleccionada no realizó un MA o realizó un MA que a consideración del GEG no haya sido correctamente realizado, o si no se encontró una RS y se realizó una búsqueda de estudios primarios, se realizó un MA siempre que sea considerado útil y siempre que sea posible realizarlo con los datos recolectados. Para ello, se prefirió usar modelos aleatorios, debido a la heterogeneidad de los estudios.
- Si no se encontró ni se pudo realizar un MA, se consideró el o los estudios más representativos para la toma de decisiones. Cuando solo se contó con un estudio, se consideró dicho estudio para la toma de decisiones.

## f. Evaluación del riesgo de sesgo y de la certeza de la evidencia.

### i. Evaluación de riesgo de sesgo

Para cada uno de los estudios primarios seleccionados, el GEG determinó si era necesario realizar la evaluación de riesgo de sesgo. Esta evaluación fue por lo general realizada cuando la RS seleccionada no realizó la evaluación de los estudios que incluyó, o cuando la RS seleccionada realizó dicha evaluación pero ésta no fue de calidad o fue hecha para varios desenlaces y esperablemente el resultado de la evaluación cambiaría al enfocarnos en el desenlace que se estuviera evaluando (por ejemplo, el riesgo de sesgo por no realizar el cegamiento de los evaluadores sería diferente para el desenlace “dolor” que para el desenlace “muerte”).

Las evaluaciones realizadas para identificar el riesgo de sesgo de los estudios primarios se muestran en el **Anexo N° 3**.

Las herramientas usadas para evaluar el riesgo de sesgo fueron:

- Los ECA fueron evaluados usando la herramienta de riesgo de sesgo de Cochrane (24)
- Los estudios observacionales fueron evaluados usando la herramienta de Newcastle-Ottawa (25)
- Los estudios de diagnóstico fueron evaluados usando la herramienta QUADAS-2 (26)

### ii. Evaluación de la certeza de la evidencia

Para evaluar la certeza de la evidencia, se siguió la metodología GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). La certeza de la evidencia según esta metodología se basa en 9 aspectos: tipo de estudio, riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión, sesgo de publicación, tamaño de efecto, relación dosis-respuesta, y efecto de confusores (los tres últimos aspectos son evaluados en estudios observacionales) (27). Finalmente, la certeza de la evidencia para cada desenlace evaluado pudo ser alta, moderada, baja, y muy baja.

Para resumir la evaluación de la certeza de la evidencia, se usaron tablas de *Summary of Findings* para cada pregunta PICO. Para aquellos desenlaces para los cuales no se contó con una tabla de perfil de evidencias GRADE previa (publicada en la RS o GPC seleccionada para dicha pregunta PICO), se elaboraron estas tablas. De lo contrario, se evaluó si se podían usar estas tablas o se debían elaborar nuevas tablas. Se elaboraron nuevas tablas cuando se sospechó que la tabla previa no correspondía a nuestro contexto o presentaba inconsistencias.

En cada pregunta PICO, luego de asignar el nivel de certeza de la evidencia para todos sus desenlaces de interés, se le asignó a la pregunta PICO el nivel de certeza más bajo alcanzado por alguno de estos desenlaces.

## g. Formulación de las recomendaciones y buenas prácticas clínicas.

Para la formulación de las recomendaciones y buenas prácticas clínicas (BPC), el GEG realizó reuniones periódicas, en las cuales los metodólogos presentaron la evidencia recolectada para cada una de las preguntas clínicas, en base a la cual los especialistas clínicos determinaron las recomendaciones. Cuando no se alcanzó consenso para alguna recomendación, se procedió a realizar una votación y llegar a una decisión por mayoría simple.

Se calcularon los efectos absolutos para cada desenlace (diferencias de riesgos para desenlaces dicotómicos, o diferencias de medias para desenlaces numéricos). Para el cálculo de las diferencias de riesgos, se consideró que la incidencia del desenlace en el grupo control fue la reportada por el cuerpo de la evidencia, salvo se mencione lo contrario para alguna pregunta.

La elaboración de las recomendaciones de la presente GPC estuvo en base a la metodología *Evidence to Decision* (EtD) (28, 29) que valora: beneficios, daños, certeza, valoración de los desenlaces, uso de recursos, equidad, aceptabilidad y factibilidad; para las intervenciones u opciones a ser evaluadas. Para la presente GPC, el GEG consideró que no era imperativo realizar búsquedas sistemáticas de costos, de valoración de los *outcomes* por los pacientes, ni de factibilidad de implementación.

Teniendo todo esto en cuenta, se estableció la dirección (a favor o en contra) y la fuerza (fuerte o condicional) de cada recomendación (30).

Finalmente, se establecieron puntos de BPC (enunciados que el GEG emite estos puntos en base a su experiencia clínica), notas de implementación (NI) (enunciados que en opinión del GEG deberían ser tomados en cuenta por la institución para ser desarrollados en nuestro contexto) y se diseñaron los flujogramas que resumen las principales recomendaciones de la GPC.

Para las preguntas que, en opinión del GEG, no pudieron ser contestadas con la evidencia actual (debido a que la pregunta no podía responderse en base a evidencias, a que el contexto local para esta pregunta era tan particular que la evidencia disponible no sería útil, o a otros motivos), no se formularon recomendaciones sino puntos de BPC.

## h. Validación de la Guía de Práctica Clínica.

### **Validación con especialistas clínicos**

Para la actualización de este guía (2024) se realizó una reunión con un grupo de especialistas clínicos en la condición a tratar, con quienes se revisó y discutió las recomendaciones, los puntos de BPC, y los flujogramas de la GPC. Seguidamente, se realizó la técnica Delphi para que los especialistas puedan evaluar qué tan adecuada fue cada una de las recomendaciones y puntos de BPC. Las observaciones y los puntajes obtenidos fueron tomados en cuenta para realizar cambios en la formulación o presentación de las recomendaciones y puntos de BPC.

Los asistentes a esta reunión de validación con expertos se exponen a continuación:

Nombre	Institución	Profesión/Cargo
Jean Pierre Carrión Arcela	Hospital Luis Heysen Inchaustegui. Red Prestacional Lambayeque. EsSalud	Médico Cardiólogo
Victor Manuel Cornetero Muro	CAP III Luis Negreiros Vera. Red Prestacional Sabogal. Esssalud	Médico Internista

Nombre	Institución	Profesión/Cargo
Christian Gianfranco Herrera Fernandez	Hospital II Pasco. Red Asistencial Pasco. Essalud	Médico Cardiólogo
Tatiana Gisell Coca Caycho	Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo. Red Prestacional Lambayeque. EsSalud	Médica Cardióloga
Abner Nike Huamán Santillán	Hospital II Pasco. Red Asistencial Pasco. Essalud	Médico Internista
Elia Rosa Pinillos Ybañez	Hospital II Lima Norte “Luis Negreiros Vega”. Red Prestacional Rebagliategui. EsSalud	Médica Cardióloga
Anghella Fiorela Valdivia Gómez	Hospital II Pasco. Red Asistencial Pasco. Essalud	Médica Cardióloga
Daniel Enrique Sanchez Honor	Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo. Red Asistencial Arequipa. Essalud	Médico Cardiólogo
Freddie Castro Vallenias	Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo. Red Asistencial Arequipa. Essalud	Médico Cardiólogo
Américo Edgar Santillán Nuñez	Hospital Alberto Sabogal Sologuren. Red Prestacional Sabogal. Esssalud	Médico Internista

### **Validación con tomadores de decisiones.**

Para esta actualización de la guía (2024), se realizó una reunión con tomadores de decisiones de EsSalud, con quienes se revisó y discutió las recomendaciones, los puntos de BPC, y los flujogramas de la GPC; con especial énfasis en la aceptabilidad y aplicabilidad para el contexto de EsSalud. Las observaciones brindadas fueron tomadas en cuenta para realizar cambios en la formulación o presentación de las recomendaciones y puntos de BPC.

Los asistentes a esta reunión de validación con tomadores de decisiones se exponen a continuación:

Nombre	Institución
Marco Miguel Soto Barba	Gerencia Central de Seguros y Prestaciones Económicas
Jorge Cabello Gómez	Gerencia Central Prestaciones de Salud
Flor Azucena Medina Sánchez	Gerencia de Operaciones Territoriales

### **i. Revisión externa al GEG.**

Con respecto a la actualización de esta guía, el GEG decidió que la revisión externa se llevaría a cabo convocando a los siguientes expertos:

- **Revisor clínico externo**
  - García Sandoval, María Cecilia
    - Médico cardióloga

- Coordinadora de la Unidad de Falla Cardíaca del Servicio de Cardiología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza.
- Miembro del staff de cardiólogos de la Clínica El Golf.

- **Revisor metodológico externo**

- Taype Rondán, Álvaro Renzo.
  - Médico epidemiólogo.
  - Instituto de Evaluación de Tecnología en Salud e Investigación, Lima, Perú.

## j. Metodología de actualización de la guía

Con respecto a la actualización de esta guía, para cada pregunta PICO (en base a sus desenlaces críticos o importantes), se realizó la búsqueda y la selección de la **evidencia por cada pregunta PICO de la primera versión de la guía**, siguiendo los siguientes pasos:

1. **Búsqueda de nueva evidencia:** Se buscaron RS realizadas como parte de alguna GPC (búsqueda de GPC previas) o publicadas como artículos científicos desde la última fecha realizada por la primera versión de la guía. Esta búsqueda fue realizada en las bases de datos PubMed y CENTRAL. Posteriormente, se escogieron aquellas RS que hayan cumplido con los criterios de inclusión de cada pregunta PICO. Los términos de búsqueda y las listas de RS incluidas y excluidas para cada pregunta PICO se muestran en el **Anexo N° 2**.

Cuando no se encontró ninguna RS reciente de adecuada calidad que responda a nuestra PICO, se realizaron búsquedas de ECA o estudios observacionales según sea necesario. Esta búsqueda fue realizada en las bases de datos PubMed y CENTRAL, desde la última fecha realizada por la primera versión de la guía. Los términos de búsqueda, criterios de inclusión, y número de estudios encontrados de las actualizaciones realizadas para cada pregunta se detallan en el **Anexo N° 2**.

2. **Selección de la nueva evidencia:** Cuando para un desenlace se encontró al menos una RS de calidad aceptable a criterio del GEG, se procedió a seleccionar una RS, que idealmente fue aquella que tuvo: la más alta calidad evaluada con la herramienta *A Measurement Tool to Assess systematic Reviews-II* (AMSTAR-II) (23) modificada por IETSI-EsSalud (**Anexo N° 3**), la más reciente fecha en la que realizó su búsqueda bibliográfica, y el mayor número de estudios encontrados.
3. **Evaluación de la certeza de la evidencia y formulación de las recomendaciones:** Una vez que se definió la evidencia a usar para el desenlace en cuestión, para la toma de decisiones, se realizó lo siguiente:

- **Cuando para cierta pregunta se encontró nueva evidencia que a criterio del equipo metodológico cambiaría la dirección o fuerza de la recomendación:** se actualizó la tabla de perfil de evidencias a una tabla *Summary of Findings* (SoF) para resumir la evaluación de la certeza de la evidencia (**Anexo N°**, siguiendo la metodología GRADE).

La certeza de la evidencia según esta metodología se basa en 9 aspectos: tipo de estudio, riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión, sesgo de publicación, tamaño de efecto, relación dosis-respuesta, y efecto de confusores (los

tres últimos aspectos son evaluados en estudios observacionales) (27). Finalmente, la certeza de la evidencia para cada desenlace evaluado pudo ser alta, moderada, baja, y muy baja.

De ser necesario, para la elaboración de las recomendaciones modificadas de la presente GPC, estuvo en base a la metodología *Evidence to Decision* (EtD) (28, 29) que valora: beneficios, daños, certeza, valoración de los desenlaces, uso de recursos, equidad, aceptabilidad y factibilidad; para las intervenciones u opciones a ser evaluadas. Para la presente GPC, el GEG consideró que no era imperativo realizar búsquedas sistemáticas de costos, de valoración de los *outcomes* por los pacientes, ni de factibilidad de implementación. Teniendo todo esto en cuenta, se estableció la dirección (a favor o en contra) y la fuerza (fuerte o condicional) de cada recomendación (30).

Finalmente, se evaluó la actualización de los puntos de BPC (enunciados que el GEG emite en base a su experiencia clínica).

- ***Si no se encontró nueva evidencia que a criterio del equipo metodológico cambiaría la dirección o fuerza de la recomendación:*** se empleó la tabla SoF o la tabla de perfil de evidencias, y las decisiones en base a la metodología EtD de la primera versión de la guía. Por lo tanto, las recomendaciones formuladas en la primera versión de la guía se mantuvieron sin cambios en la dirección ni fuerza de la recomendación. Finalmente, se evaluó la actualización de los puntos de BPC (enunciados que el GEG emite en base a su experiencia clínica).

Además, si el GEG lo consideró pertinente, se realizó la **modificación de las preguntas: se agregaron o quitaron preguntas**. Cuando se agregaron preguntas, se usó la metodología descrita anteriormente para preguntas *de novo*.

Finalmente, se discutió si se requerían cambios en los demás apartados de la guía, como el título, metodología, introducción, u otros.

## VI. Desarrollo de las preguntas y recomendaciones

### a. Prevención

**Pregunta 1: En población general, ¿cuáles son los factores de riesgo para el desarrollo de la insuficiencia cardíaca?**

#### Conceptos previos:

Los factores de riesgo para desarrollar insuficiencia cardíaca constituyen un tópico fundamental en cardiología, ya que, su intervención temprana podría promover una disminución de la incidencia de este cuadro clínico irreversible cuya historia natural deriva en una alta morbilidad y mortalidad, y que de modo simultáneo implica un deterioro progresivo de la calidad de vida de los pacientes afectados (31). Los estudios clínicos han evaluado los factores de riesgo en diferentes grupos poblacionales. La enfermedad coronaria, la hipertensión arterial, el tabaquismo, la diabetes mellitus, el síndrome metabólico y el consumo de alcohol son los factores ampliamente descritos en la literatura con implicancias fisiopatológicas coherentes con la génesis de la insuficiencia cardíaca (32). Es notable que dichos factores se hallan implícitos en cuanto se refiere a la génesis de la enfermedad coronaria. En dicho contexto, la determinación de la sobreposición de factores de riesgo será una tarea trascendente y ardua para el estudio epidemiológico de la enfermedad (33).

A continuación, se realizará una valoración de la literatura disponible en relación con los factores de riesgo para el desarrollo de insuficiencia cardíaca crónica. De este modo, se realizará una valoración sistemática de la información existente y de su calidad para emitir recomendaciones cuya consideración tendría un notable impacto en la salud pública de la población peruana, dado que la mortalidad cardiovascular se halla dentro de las primeras causas de muerte en el país.

#### Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente o problema	Intervención	Comparador	Desenlaces
1	Población general	Presencia de factor de riesgo	Ausencia de factor de riesgo	<ul style="list-style-type: none"> <li>Insuficiencia cardíaca</li> </ul>

#### Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS (**Anexo N° 1**) y de RS publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**), como se detalla en la sección de métodos.

Se encontró la RS de Jacobs 2017 (34) que respondía la pregunta. A continuación, se resumen las características de la RS encontrada:

RS	Puntaje en AMSTAR-2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por los estudios (número de estudios por cada desenlace)
Jacobs (2017)	14/16	Mayo 2015	• Insuficiencia cardiaca (3 EO)

### Resumen de la evidencia:

Para todos los desenlaces de esta pregunta se decidió tomar como referencia la RS de Jacobs 2017 (34), debido a que contó con adecuada calidad metodológica reflejada en su puntaje en el AMSTAR 2.

Se decidió no actualizar RS de Jacobs 2017 (34), debido a que la búsqueda fue considerada reciente, siendo poco probable que existan más estudios recientes.

- **Insuficiencia cardiaca:**
  - La RS de Jacobs 2017 incluyó 3 estudios observacionales con 10 880 pacientes y un tiempo de seguimiento de 3,3 a 12,1 años.
  - La incidencia de Insuficiencia cardiaca en el grupo expuesto a historia de enfermedad coronaria (209/2606 = 8,01%) fue mayor que en el grupo no expuesto a historia de enfermedad coronaria (261/7630 = 3,42%). Se halló un HR de 2,49 IC 95% [2,06 – 3,01].
  - La incidencia de Insuficiencia cardiaca en el grupo expuesto a hipertensión (334/6577 = 5,07%) fue mayor que en el grupo no expuesto a hipertensión arterial (136/3659 = 3,71%). Se halló un HR de 1,65 IC 95% [1,33 – 2,06].
  - La incidencia de Insuficiencia cardiaca en el grupo expuesto a diabetes (90/1299 = 6,9%) fue mayor que en el grupo no expuesto a diabetes (380/8937 = 4,2%). Se halló un HR de 1,41 IC 95% [1,12 - 1.79].
  - La incidencia de Insuficiencia cardiaca en el grupo expuesto a tabaquismo (100/2052 = 4,87%) fue mayor que en el grupo no expuesto a tabaquismo (370/8184 = 4,52%). Se halló un HR de 1,84 IC 95% [1,46 – 2,32].

### Tabla de Resumen de la evidencia (Summary of Findings – SoF)

**Bibliografía:** Jacobs L, Efremov L, Ferreira JP, Thijs L, Yang W-Y, Zhang Z-Y, et al. Risk for Incident Heart Failure: A Subject-Level Meta-Analysis From the Heart “OMics” in AGEing (HOMAGE) Study. J Am Heart Assoc. 2017 May 2;6(5).

Evaluación de la certeza de evidencia							No de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
No de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Con historia de enfermedad coronaria	Sin historia de enfermedad coronaria	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
<b>Insuficiencia cardiaca (seguimiento: media 10 años; evaluado con: HR)</b>												
3	estudios observacionales	serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	sospecha fuerte <sup>b</sup>	209/2606 (8.0%)	261/7630 (3.4%)	<b>HR 2.49</b> (2.06 a 3.01)	<b>22 más por 1,00</b> (de 20 más a 24 más)	⊕⊕○○ Baja	Crítico

IC 95%: Intervalo de confianza al 95%; HR: Razón de riesgos instantáneos

#### Explicaciones

- a. Se disminuye un nivel de certeza de evidencia porque no se realiza el análisis en base al protocolo
- b. Se disminuye un nivel de certeza de evidencia por sospecha fuerte de sesgo de publicación

Evaluación de la certeza de evidencia							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Con hipertensión arterial	Sin hipertensión arterial	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
Insuficiencia cardiaca (seguimiento: media 10 años; evaluado con: HR)												
3	estudios observacionales	serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	sospecha fuerte <sup>b</sup>	334/6577 (5.1%)	136/3659 (3.7%)	HR 1.65 (1.33 a 2.06)	16 más por 1,00 (de 9 más a 24 más)	⊕ ⊕ ○ ○ Baja	Crítico

IC 95%: Intervalo de confianza al 95%; HR: Razón de riesgos instantáneos

#### Explicaciones

- a. Se disminuye un nivel de certeza de evidencia porque no se realiza el análisis en base al protocolo
- b. Se disminuye un nivel de certeza de evidencia por sospecha fuerte de sesgo de publicación

Evaluación de la certeza de evidencia							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Con ausencia de diabetes	Sin presencia de diabetes	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
Insuficiencia cardiaca (seguimiento: media 10 años; evaluado con: HR)												
3	estudios observacionales	serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	sospecha fuerte <sup>b</sup>	90/1299 (6.9%)	1380/8937 (4.2%)	HR 1.41 (1.12 a 1.79)	7 más por 1,00 (de 3 más a 10 más)	⊕ ⊕ ○ ○ Baja	Crítico

IC 95%: Intervalo de confianza al 95%; HR: Razón de riesgos instantáneos

#### Explicaciones

- a. Se disminuye un nivel de certeza de evidencia porque no se realiza el análisis en base al protocolo
- b. Se disminuye un nivel de certeza de evidencia por sospecha fuerte de sesgo de publicación

Evaluación de la certeza de evidencia							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Con tabaquismo	Sin tabaquismo	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
Insuficiencia cardiaca (seguimiento: media 10 años; evaluado con: HR)												
3	estudios observacionales	serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	sospecha fuerte <sup>b</sup>	100/2052 (4.9%)	370/8184 (4.5%)	HR 1.84 (1.46 a 2.32)	15 más por 1,00 (de 11 más a 18 más)	⊕ ⊕ ○ ○ Baja	Crítico

IC 95%: Intervalo de confianza al 95%; HR: Razón de riesgos instantáneos

#### Explicaciones

- a. Se disminuye un nivel de certeza de evidencia porque no se realiza el análisis en base al protocolo
- b. Se disminuye un nivel de certeza de evidencia por sospecha fuerte de sesgo de publicación

En julio del 2024 se realizó una actualización de la búsqueda de RS que hayan sido publicadas como artículos científicos (**Anexo N°2**), sin embargo no se encontraron RS que respondieran directamente la PICO planteada, se encontró RS aisladas que evaluaban factores de riesgo y su asociación con ICC como esteatosis hepática (35), ganancia de peso (obesidad y sobrepeso),(36) entre otros; además de los factores previamente evaluados.

Tras discutirlo con el GEG y no encontrar nueva evidencia al respecto que modificará la dirección de la recomendación, por lo cual no se desarrollaron cambios en el desarrollo de la pregunta, sin embargo, se especificó en la BPC algunas patologías previamente no mencionadas.

## Evaluación de la certeza de la evidencia según GRADE

Se graduó la evidencia utilizando el sistema GRADE (**Anexo N° 4**)

### Evidencia a la decisión (Evidence to Decision, EtD):

#### 1. Balance beneficios/riesgos y calidad de la evidencia:

- En comparación con el grupo no expuesto a diabetes, historia de enfermedad coronaria, tabaquismo e hipertensión, el grupo expuesto a estos factores de riesgo presentó:
  - Mayor incidencia de insuficiencia cardiaca (certeza de la evidencia: **Baja**, ver **Anexo N° 4**)
- **Conclusión:** El grupo expuesto a diabetes, historia de enfermedad coronaria, tabaquismo e hipertensión presenta un riesgo mayor que el grupo no expuesto a estos factores de riesgo con un mayor riesgo de desarrollo de insuficiencia cardiaca (certeza de evidencia: **Baja**).

2. **Valoración de los desenlaces por los pacientes:** El GEG consideró que el desenlace priorizado para esta pregunta sería relevante para los pacientes.

3. **Preferencias de los pacientes/familiares:** El GEG consideró que los pacientes y familiares preferirían optar por alguna intervención preventiva antes que desarrollar la enfermedad.

4. **Aceptabilidad de los profesionales de la salud:** El GEG consideró que los médicos especialistas no tendrían resistencia en optar por la intervención preventiva.

5. **Factibilidad:** El GEG consideró que las intervenciones preventivas sobre los factores de riesgo son una opción factible en la institución.

6. **Uso de recursos:** El GEG consideró que las intervenciones preventivas sobre factores de riesgo generarían costos adicionales para la institución, ya que actualmente no se están brindando a esta población.

### Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<b>Dirección de la recomendación:</b> Considerando que el reconocimiento de los factores de riesgo podría posibilitar el control y una disminución de la incidencia de insuficiencia cardiaca, el GEG decidió recomendar la identificación de factores de riesgo en población general para la consideración de medidas preventivas. Por	En la población general, recomendamos identificar como factores de riesgo más importantes para el desarrollo de insuficiencia cardiaca a la enfermedad coronaria, hipertensión arterial, diabetes mellitus y tabaquismo para su

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p>ende, se decidió emitir una recomendación <b>a favor</b> de la identificación de factores de riesgo en población general.</p> <p><b>Fuerza de la recomendación:</b> A pesar de la baja certeza de evidencia, se consideró que no sería justificable omitir la identificación de factores de riesgo dado que el control adecuado de dichos factores permitiría reducir la incidencia de la enfermedad y una disminución en la progresión a estadios más avanzados de la enfermedad, en ese sentido, se decidió asignarle una <b>fuerza fuerte</b> a esta recomendación.</p>	<p>consideración en medidas de promoción y prevención de la salud.</p> <p><b>Recomendación fuerte a favor</b>  <b>Certeza de la evidencia: Baja</b> ⊕⊕⊖⊖</p>

**Puntos de BPC:**

Justificación	BPC
<p>El GEG consideró importante mencionar que las condiciones o comorbilidades asociadas con una mayor propensión a enfermedad cardíaca estructural son la diabetes mellitus, el síndrome metabólico y la enfermedad aterosclerótica. La incidencia de insuficiencia cardíaca es mayor con niveles más altos de presión arterial, edad avanzada y mayor duración de la hipertensión. Se reduce el riesgo de insuficiencia cardíaca en aproximadamente 50% con el tratamiento adecuado de la hipertensión, diabetes mellitus y dislipidemia (37). Este tratamiento deberá ser realizado en el marco de las guías de práctica clínica vigentes para cada factor de riesgo.</p>	<p><b>BPC1:</b> En adultos con hipertensión arterial, diabetes mellitus, síndrome metabólico, enfermedad renal crónica, neoplasias con antecedente o en tratamiento con quimioterapia, obesidad y/o dislipidemia, considerar manejo según las recomendaciones de las guías de práctica clínica correspondientes para evitar la progresión de la insuficiencia cardíaca.</p>

**b. Diagnóstico**

**Pregunta 2: En adultos con diagnóstico dudoso de ICC, ¿se debería usar péptidos natriuréticos (BNP o NT-proBNP) para descartar la enfermedad?**

**Conceptos previos:**

El diagnóstico de insuficiencia cardiaca está basado en un juicio clínico y con frecuencia es realizado por el médico general o en el primer nivel. A veces la superposición de síntomas o la presencia de otras condiciones que producen síntomas similares (EPOC) pueden retrasar el diagnóstico de la enfermedad y el inicio del tratamiento (38).

Los péptidos natriuréticos utilizados en la práctica clínica son: péptido natriurético tipo B (BNP) y el pro-péptido natriurético cerebral N-terminal (NT-proBNP). El BNP es una proteína producida por las células musculares cardiacas como una prohormona y liberada en el sistema cardiovascular cuando hay dilatación ventricular y sobrecarga de presión. La prohormona se divide por una proteasa y se secreta como el fragmento C terminal fisiológicamente activo (BNP) y el fragmento N terminal inactivo (NT-proBNP), que tiene una vida media más larga que el BNP (11).

**Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:**

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO	Paciente / Problema	Test índice/ Test de referencia	Desenlaces de la intervención
2	Pacientes con duda diagnóstica de ICC en la consulta ambulatoria	Péptidos Natriuréticos (BNP o NT-proBNP) / Ecocardiografía cardiaca	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensibilidad</li> <li>• Especificidad</li> <li>• LR +</li> <li>• LR –</li> <li>• Curva SROC</li> <li>• DOR</li> </ul>

**Búsqueda de RS:**

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS (**Anexo N° 1**) y de RS publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**), como se detalla en la sección de métodos.

Se encontraron las RS de Booth et al. (2014) (39), de Doust et al. (2004) (40), de Taylor et al. (2018) (41) y de NICE (2018) (11), que respondía la pregunta. No se encontraron otras RS publicadas como artículos científicos que respondieran la pregunta. A continuación, se resumen las características de las RS encontradas:

RS	Puntaje en AMSTAR 2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por la RS
Booth (2014) (39)	10/16	2014	BNP (12 estudios) y NT-proBNP (20 estudios)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Curva sROC</li> <li>• LR-</li> <li>• LR+</li> </ul>

RS	Puntaje en AMSTAR 2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por la RS
Doust (2004) (40)	8/16	2002	20 estudios observacionales	• DOR
Taylor (2018) (41)	12/16	Marzo 2017	37 estudios observacionales	• Sensibilidad • Especificidad
NICE (2018) (11)	12/16	2010	8 estudios observacionales	• Sensibilidad • Especificidad • Valor predictivo positivo • Valor predictivo negativo • Curva ROC o AUC

### Resumen de la evidencia:

Para todos los desenlaces de esta pregunta se decidió tomar como referencia la RS de Booth et al. (2014) (39), de Doust et al. (2004) (40), de Taylor et al. (2018) (41) y de NICE (2018) (11), debido a que tuvieron buena calidad, realizaron una búsqueda reciente, con un buen puntaje en el AMSTAR 2.

- **Curva sROC**
  - La RS de Booth et al. (2014) (39) realizó un MA sobre la exactitud diagnóstica del BNP (12 estudios) y NT-proBNP (20 estudios) en el diagnóstico de ICC en el ámbito de atención primaria. Para el punto de corte óptimo del BNP y del NT-proBNP, el AUC de la curva SROC fue 0.81 (IC95%: 0.77-0.84) y 0.86 (IC95%: 0.82-0.88), respectivamente.
- **Likelihood ratio negativo (LR-)**
  - La RS de Booth et al. (2014) (39) realizó un MA sobre la exactitud diagnóstica del BNP (12 estudios) y NT-proBNP (20 estudios) en el diagnóstico de ICC en comparación con el criterio clínico en el ámbito de atención primaria. Para el punto de corte óptimo del BNP y del NT-proBNP, el LR- fue 0.30 (IC95%: 0.16-0.55) y 0.23 (IC95%: 0.16-0.34), respectivamente.
- **Likelihood ratio positivo (LR+)**
  - La RS de Booth et al. (2014) (39) realizó un MA sobre la exactitud diagnóstica del BNP (12 estudios) y NT-proBNP (20 estudios) en el diagnóstico de ICC en comparación con el criterio clínico en el ámbito de atención primaria. Para el punto de corte óptimo del BNP y del NT-proBNP, el LR+ fue 2.27 (IC95%: 1.59-3.24) y 2.18 (IC95%: 1.81-2.63), respectivamente.
- **Odds ratio de diagnóstico (DOR)**
  - La RS de Doust et al. (2004) (40) realizó un MA de 20 estudios observacionales. Evaluó la exactitud diagnóstica del BNP en comparación con diferentes estándares de referencia (Fracción de eyección ventricular izquierda  $\leq$  40%, FEVI

45%-55%, criterio clínico, ecocardiograma), para el diagnóstico de insuficiencia cardiaca. El DOR del BNP vs el criterio clínico (7 estudios) fue 30.9 (IC95%: 27.0-35.4) para el diagnóstico de insuficiencia cardiaca.

- **Sensibilidad y especificidad**

- La RS de Taylor et al. (2018) realizó un MA de 37 estudios observacionales. Se evaluó la exactitud de las pruebas BNP y NT-proBNP para el diagnóstico de ICC en comparación con un estándar de referencia (evaluación clínica, ecocardiograma o ambos). La sensibilidad global del BNP fue 0.95 (IC95%: 0.90-0.98) y la especificidad global fue 0.64 (IC95%: 0.46-0.78), con un umbral de 100 pg/ml para el diagnóstico de ICC. La sensibilidad global del NT-proBNP fue 0.99 (IC95%: 0.57-1.00) y la especificidad global fue 0.60 (IC95%: 0.44-0.74), para un umbral de 125 pg/ml recomendado por la Sociedad Europea de Cardiología, para el diagnóstico de ICC.
- La RS de NICE (2018) realizó un MA de la actualización de la RS de la CG108 (2010) e incluyó 8 estudios observacionales. Se evaluó la exactitud diagnóstica del BNP y NT-proBNP para el diagnóstico de ICC. La sensibilidad global del NT-proBNP (3 estudios, n=826) fue 0.96 (IC95%: 0.72-1.00) y la especificidad global fue 0.48 (IC95%: 0.18-0.80), con un umbral de 125 pg/ml para el diagnóstico de ICC.

### Tabla de Resumen de la evidencia (Summary of Findings – SoF)

**Bibliografía:** Taylor KS, Verbakel JY, Feakins BG, Price CP, Perera R, Bankhead C, et al. Diagnostic accuracy of point-of-care natriuretic peptide testing for chronic heart failure in ambulatory care: systematic review and meta-analysis. *bmj*. 2018;361:k1450

Sensibilidad	0.95 (95% CI: 0.91 a 0.97)
Especificidad	0.57 (95% CI: 0.43 a 0.70)

Prevalencias	20%	50%	80%
--------------	-----	-----	-----

Resultado	No de estudios (No de pacientes)	Diseño de estudio	Evaluación de la certeza de evidencia					Efecto por 1000 pacientes testeados			Certeza
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación	probabilidad pre-test de 20%	probabilidad pre-test de 50%	probabilidad pre-test de 80%	
<b>verdaderos positivos</b> (pacientes con )	12 Estudios pacientes	corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte)	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>a</sup>	ninguno	190 (182 a 194)	475 (455 a 485)	760 (728 a 776)	⊕⊕⊕○ Moderada
<b>Falsos negativos</b> (pacientes incorrectamente clasificados de no tener )								10 (6 a 18)	25 (15 a 45)	40 (24 a 72)	
<b>Verdaderos negativos</b> (pacientes sin )	12 Estudios pacientes	corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte)	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>a</sup>	ninguno	456 (344 a 560)	285 (215 a 350)	114 (86 a 140)	⊕⊕⊕○ Moderada
<b>Falsos positivos</b> (pacientes clasificados incorrectamente como )								344 (240 a 456)	215 (150 a 285)	86 (60 a 114)	

IC: Intervalo de confianza

**Explicaciones**

- a. El IC es ancho para la especificidad global. Aunque no lo es para la sensibilidad global

En julio del 2024 se realizó una actualización de la búsqueda de RS que hayan sido elaboradas como parte de una GPC (**Anexo N°1**) o publicadas como artículos científicos (**Anexo N°2**), sin embargo no se encontraron RS que respondieran directamente la PICO planteada, se encontró una revisión de RS de Ontario Health (Quality).

La RS de Ontario Health (Quality) (42) realizó evaluación de 8 RS incluidas. Estos tuvieron las siguientes características.

- **La población** fueron pacientes adultos con sospecha de ICC
- **La intervención** fue dosaje de péptidos natriuréticos (BNP y NT pro BNP) sin ningún punto de corte específico.
- No hubo **comparador**
- Los **desenlaces** evaluados fueron especificidad, sensibilidad, LR+ y LR-.
  - BNP y NT pro BNP presentaron alta sensibilidad agrupada (80 a 94% y 86 a 96% respectivamente)
  - BNP y NT pro BNP presentaron bajo likelihood ratio negativo (LR-) (0.08 a 0.30 y 0.09 a 0.23 respectivamente)

Tras discutirlo con el GEG y no encontrar nueva evidencia al respecto que modificará la dirección de la recomendación, por lo cual no se desarrollaron cambios en el desarrollo de la pregunta. Se añadieron 2 nuevas BCP relacionadas al diagnóstico de ICC con fracción de eyección preservada.

### Evaluación de la certeza de la evidencia según GRADE

Se graduó la evidencia utilizando el sistema GRADE (**Anexo N° 4**)

#### Evidencia a la decisión (Evidence to Decision, EtD):

##### 1. Balance beneficios/riesgos y calidad de la evidencia:

- El GEG consideró importante mencionar que, en pacientes con duda diagnóstica de ICC, medir los péptidos natriuréticos en sangre permitiría descartar ICC. La RS de Booth (2014) señala que un resultado negativo de BNP descarta ICC, sobre todo en pacientes de bajo riesgo que acuden a atención primaria y a los servicios de emergencia, por lo que sería innecesario referirlos para ecocardiograma. Se halló un LR – de 0.18 (IC 95% 0.13 – 0.23).
- El uso de BNP y NT-proBNP en pacientes en los cuales existe duda diagnóstica, fue de ayuda, ya que identificó adecuadamente a los pacientes sin ICC y con ICC.
- El uso de BNP y NT-proBNP conlleva efectos adversos relacionados a la venopunción.
- La mala clasificación de los pacientes debido a una prueba falsamente negativa podría generar retraso en el diagnóstico; sin embargo, debemos denotar que es una prueba para descartar, más no es una herramienta de tamizaje.

**Conclusión:** El dosaje de BNP y NT-proBNP, es una buena opción siempre y cuando exista duda diagnóstica, sobre todo para descartar la insuficiencia cardiaca crónica (calidad de evidencia: **Moderada**)

2. **Valoración de los desenlaces por los pacientes:** El GEG consideró que los desenlaces priorizados para esta pregunta serían relevantes para los pacientes.
3. **Preferencias de los pacientes/familiares:** El GEG consideró que los pacientes y familiares no tendrían diferencias marcadas sobre el uso de péptidos natriuréticos.
4. **Aceptabilidad de los profesionales de la salud:** El GEG consideró que un grupo importante de médicos especialistas no tendría resistencia en optar por el uso de los péptidos natriuréticos como prueba diagnóstica en casos de duda diagnóstica de ICC.
5. **Factibilidad:** El GEG consideró que el uso de péptidos natriuréticos es una prueba diagnóstica disponible en la institución.
6. **Uso de recursos:** El GEG consideró que el uso de péptidos natriuréticos si generaría costos adicionales para la institución dado que actualmente son exámenes disponibles en un número reducido de hospitales en el Seguro Social de Salud.

#### Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p><b>Dirección de la recomendación:</b> Considerando que el dosaje de BNP y NT-proBNP presenta mayores beneficios y mínimos efectos adversos en pacientes en los cuales existe duda diagnóstica, se decidió emitir una recomendación a favor de su uso.</p> <p><b>Fuerza de la recomendación:</b> La calidad de la evidencia fue moderada, se consideró que además que el dosaje de BNP y NT-proBNP sería aceptado por una gran mayoría de los médicos especialistas, preferido por la mayoría de los pacientes, relativamente costoso y poco factible de aplicar en todo el país; por lo que se decidió asignarle una fuerza condicional a esta recomendación.</p>	<p>En adultos con diagnóstico dudoso de ICC, sugerimos realizar dosaje sérico de péptidos natriuréticos (BNP o NT-proBNP) séricos para descartar ICC, en los establecimientos en los que se encuentre disponible.</p> <p><b>Recomendación fuerte a favor</b>  <b>Certeza de la evidencia: Baja</b> ⊕⊕⊖⊖</p>

**Puntos de BPC:**

Justificación	BPC																
<p>El GEG consideró primordial especificar la evaluación clínica como paso inicial a evaluar en los pacientes con sospecha de ICC, esto permitirá una mejor selección inicial y prestar atención a signos y síntomas iniciales. Estos puntos concordantes con otras guías como la americana, europea o mexicana. (43-45)</p>	<p>En adultos, la sospecha de ICC es clínica y se basa en la presencia de signos y síntomas de congestión y/o retención hídrica tales como:</p> <table border="1" data-bbox="660 430 1407 833"> <thead> <tr> <th>Signos</th> <th>Síntomas</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tercer ruido (ritmo de galope)</td> <td>Disnea paroxística nocturna</td> </tr> <tr> <td>Crepitantes</td> <td>Ortopnea</td> </tr> <tr> <td>Ingurgitación yugular</td> <td>Disnea de esfuerzo</td> </tr> <tr> <td>Reflujo hepatoyugular</td> <td>Fatiga</td> </tr> <tr> <td>Hepatomegalia</td> <td>Tos nocturna</td> </tr> <tr> <td>Edema maleolar bilateral</td> <td>Frecuencia cardiaca &gt;120 lpm</td> </tr> <tr> <td>Latido apical desplazado lateralmente</td> <td>Bendopnea</td> </tr> </tbody> </table> <p>En adultos con sospecha de ICC, evaluar la probabilidad diagnóstica de ICC mediante de la identificación de hallazgos en cualquiera de los siguientes aspectos:</p> <p><b>4. Anamnesis:</b> antecedente de enfermedad coronaria, antecedente de hipertensión arterial, antecedente de diabetes mellitus, exposición a fármacos cardiotoxicos, exposición a radiación, uso de diuréticos, ortopnea, disnea paroxística nocturna.</p> <p><b>5. Examen físico o radiografía de tórax:</b> estertores, edema bilateral de tobillo, tercer ruido, ingurgitación yugular, latido apical desplazado lateralmente, cardiomegalia radiológica.</p> <p><b>6. Electrocardiograma:</b> cualquier alteración electrocardiográfica.</p> <p>Considerar como diagnóstico improbable de ICC cuando ningún hallazgo esté presente, diagnóstico dudoso de ICC a la presencia de hallazgos en solo 1 aspecto y, diagnóstico probable de ICC a la presencia de hallazgos en más de 1 aspecto.</p>	Signos	Síntomas	Tercer ruido (ritmo de galope)	Disnea paroxística nocturna	Crepitantes	Ortopnea	Ingurgitación yugular	Disnea de esfuerzo	Reflujo hepatoyugular	Fatiga	Hepatomegalia	Tos nocturna	Edema maleolar bilateral	Frecuencia cardiaca >120 lpm	Latido apical desplazado lateralmente	Bendopnea
Signos	Síntomas																
Tercer ruido (ritmo de galope)	Disnea paroxística nocturna																
Crepitantes	Ortopnea																
Ingurgitación yugular	Disnea de esfuerzo																
Reflujo hepatoyugular	Fatiga																
Hepatomegalia	Tos nocturna																
Edema maleolar bilateral	Frecuencia cardiaca >120 lpm																
Latido apical desplazado lateralmente	Bendopnea																
<p>El GEG consideró importante mencionar que, en pacientes con sospecha de ICC, utilizar los límites señalados por la Sociedad Europea de Cardiología (16) de 35 pg/mL y de 125 pg/mL para el BNP y NT-proBNP, respectivamente, dado que la RS de NICE (2018) (11) encontró óptimos</p>	<p>Con respecto al uso de péptidos natriuréticos (BNP o NT-proBNP):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Considerar valores de BNP &lt;35 pg/ml o de NT-proBNP &lt;125 pg/ml para descartar IC.</li> </ul> <p>En adultos con valores elevados de péptidos natriuréticos (BNP o NT-proBNP), considerar la presencia de otras condiciones clínicas, además de la ICC, como: edad &gt;70 años, hipertrofia ventricular izquierda, isquemia, taquicardia, sobrecarga ventricular derecha, hipoxemia (embolismo pulmonar), disfunción renal (tasa filtración glomerular (TFG) &lt;60ml/min/1.73 m<sup>2</sup>), sepsis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), diabetes mellitus y cirrosis hepática.</p>																

Justificación	BPC
<p>valores de sensibilidad y especificidad en esos puntos de corte. Valores por debajo de estos límites descartarían la ICC.</p> <p>El GEG consideró importante mencionar que, en pacientes con valores elevados de péptidos natriuréticos considerar la presencia de otras condiciones clínicas, además de la ICC. Algunas de estas condiciones clínicas son: edad &gt; 70 años, hipertrofia ventricular izquierda, isquemia, taquicardia, sobrecarga ventricular derecha, hipoxemia (embolismo pulmonar), disfunción renal (TGF estimada &lt; 60mL/ minuto/ 1.73 m<sup>2</sup>), sepsis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), diabetes y cirrosis hepática.</p>	
<p>El GEG consideró importante señalar que el diagnóstico de ICC con FE preservada debe además complementarse con el dosaje sérico de péptidos natriuréticos, dado que la presencia de valores altos forma parte de los criterios para esta condición clínica, tal como se indica en la GPC de la <i>European Society of Cardiology</i> (ESC) (16)</p>	<p>En adultos con sospecha de ICC, considerar realizar un ecocardiograma para establecer el diagnóstico confirmatorio de ICC y clasificarla según la determinación de la fracción de eyección (FE) del ventrículo izquierdo en: ICC con FE reducida (<math>\leq 40\%</math>), ICC con FE levemente reducida (41 – 49%) e ICC con FE preservada (<math>\geq 50\%</math>).</p>

Justificación	BPC																															
<p>El GEG estableció un algoritmo diagnóstico de insuficiencia cardiaca preservada en base a una RS narrativa sobre diagnóstico de ICC preservada 2024, (46) además se consideraron 2 propuestas de algoritmos brindadas por revisiones narrativas, (47, 48) adicional a ello para los puntos de corte ecocardiográficos específicos se evaluaron las características diagnósticas comparativas de las guías de insuficiencia cardiaca. (49)</p>	<p>En adultos con sospecha de ICC con FE preservada (<math>\geq 50\%</math>) se debe tener en cuenta además de la FE los parámetros estructurales y/o funcionales alterados en el ecocardiograma°. En caso de existir al menos un parámetro alterado, aplicar el score H<sub>2</sub>FPEF<sup>oo</sup> y/o HFA-PEFF<sup>oo</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Si presenta alta probabilidad en el score (H<sub>2</sub>FPEF <math>\geq 6</math>, HFA-PEFF <math>\geq 5</math>) se confirma el diagnóstico de ICC con FE preservada.</li> <li>• Si presenta probabilidad intermedia en el score (H<sub>2</sub>FPEF 2-5, HFA-PEFF 2-4) realizar un test estresante diastólico no invasivo o medidas hemodinámicas en reposo o ejercicio para confirmar.</li> <li>• Si presenta baja probabilidad en el score (H<sub>2</sub>FPEF 0-1, HFA-PEFF 0-1) considerar otras causas.</li> </ul> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px 0;"> <p><b>°Parámetros estructurales y/o funcionales consistente con disfunción diastólica o aumento de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo</b></p> <p>Aumento del promedio E/e' &gt; 9 a reposo y aumento de la presión arterial sistólica de la arteria pulmonar (PASP) &gt; 35mmHg.</p> <p>Índice de masa ventricular izquierda <math>\geq 95\text{g/m}^2</math> (mujeres) o <math>\geq 115\text{g/m}^2</math> (hombres).</p> <p>Aumento del índice de volumen atrial izquierdo &gt; 34ml/m<sup>2</sup> (ritmo sinusal) o &gt; 40ml/m<sup>2</sup> (fibrilación auricular).</p> <p>Aumento de la velocidad de regurgitación tricuspídea &gt; 2.8m/s a reposo</p> </div> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin: 10px 0;"> <thead> <tr> <th colspan="4" style="text-align: center;"><sup>oo</sup> Score H<sub>2</sub>FPEF</th> </tr> <tr> <th></th> <th>Parámetro</th> <th>Definición</th> <th>Puntaje</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2" style="text-align: center; vertical-align: middle;">H<sub>2</sub></td> <td style="text-align: center;">Obesidad (Heavy)</td> <td style="text-align: center;">IMC &gt; 30 kg/m<sup>2</sup></td> <td style="text-align: center;">2</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Hipertensión</td> <td style="text-align: center;"><math>\geq 2</math> medicamentos antihipertensivos</td> <td style="text-align: center;">1</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">F</td> <td style="text-align: center;">Fibrilación auricular</td> <td style="text-align: center;">Persistente o paroxística</td> <td style="text-align: center;">3</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">P</td> <td style="text-align: center;">Hipertensión pulmonar</td> <td style="text-align: center;">PASP &gt; 35mmHg con doppler</td> <td style="text-align: center;">1</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">E</td> <td style="text-align: center;">Adulto mayor (Elderly)</td> <td style="text-align: center;">Mayor de 60 años</td> <td style="text-align: center;">1</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">F</td> <td style="text-align: center;">Aumento de la presión de llenado (Filling)</td> <td style="text-align: center;">promedio de E/e' &gt; 9 por doppler</td> <td style="text-align: center;">1</td> </tr> </tbody> </table> <p>Fuente: Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, Redfield MM, Borlaug BA. A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. <i>Circulation</i>. 2018;138(9):861-870. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034646</p>	<sup>oo</sup> Score H <sub>2</sub> FPEF					Parámetro	Definición	Puntaje	H <sub>2</sub>	Obesidad (Heavy)	IMC > 30 kg/m <sup>2</sup>	2	Hipertensión	$\geq 2$ medicamentos antihipertensivos	1	F	Fibrilación auricular	Persistente o paroxística	3	P	Hipertensión pulmonar	PASP > 35mmHg con doppler	1	E	Adulto mayor (Elderly)	Mayor de 60 años	1	F	Aumento de la presión de llenado (Filling)	promedio de E/e' > 9 por doppler	1
<sup>oo</sup> Score H <sub>2</sub> FPEF																																
	Parámetro	Definición	Puntaje																													
H <sub>2</sub>	Obesidad (Heavy)	IMC > 30 kg/m <sup>2</sup>	2																													
	Hipertensión	$\geq 2$ medicamentos antihipertensivos	1																													
F	Fibrilación auricular	Persistente o paroxística	3																													
P	Hipertensión pulmonar	PASP > 35mmHg con doppler	1																													
E	Adulto mayor (Elderly)	Mayor de 60 años	1																													
F	Aumento de la presión de llenado (Filling)	promedio de E/e' > 9 por doppler	1																													

Justificación	BPC	
	Score HFA-PEFF <sup>oo</sup>	
	Criterio Mayor (2 puntos)	Criterio Menor (1 punto)
Funcional	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Septal e' &lt; 7 cm/s</li> <li>• Lateral e' &lt; 10 cm/s</li> <li>• Promedio E/e' ≥ 15</li> <li>• Velocidad de regurgitación tricuspídea &gt; 2.8m/s (est. PASP &gt; 35 mm Hg)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Promedio E/e' de 9 a 14</li> <li>• Tensión longitudinal global &gt; 16%</li> </ul>
	Morfológico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Índice de volumen atrial izquierdo &gt; 35mL/m<sup>2</sup></li> <li>• Índice de masa ventricular izquierda ≥ 149/122 g/m<sup>2</sup> y engrosamiento relativo de pared &gt; 0.42</li> </ul>
<b>Biomarcadores</b>		
Ritmo sinusal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NT pro BNP &gt; 220 pg/mL</li> <li>• BNP &gt; 80 pg/mL</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NT pro BNP 125 - 220 pg/mL</li> <li>• BNP 35 - 80 pg/mL</li> </ul>
Fibrilación auricular	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NT pro BNP &gt; 660 pg/mL</li> <li>• BNP &gt; 240 pg/mL</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NT pro BNP 365 - 660 pg/mL</li> <li>• BNP 105 - 240 pg/mL</li> </ul>
<p>Fuente: Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the heart failure association (HFA) of the European society of cardiology (ESC) Eur Heart J. 2019;40:3297-3317.</p>		
El GEG mencionó que es importante considerar el dosaje de péptidos natriuréticos en ICC preservada y especificar puntos de corte de valores de péptidos natriuréticos para fibrilación auricular, acorde con la guía europea y su actualización del año 2023. (50)	<p>En adultos con sospecha y/o diagnóstico de ICC con FE preservada (≥50%), considerar realizar dosaje sérico de péptidos natriuréticos (BNP o NT-proBNP) en caso no se haya realizado previamente. Considerar los puntos de corte para ritmo sinusal (NT pro BNP &gt; 125 pg/mL y BNP &gt; 35 pg/mL), y para fibrilación auricular (NT pro BNP &gt; 365 pg/mL y BNP &gt; 105 pg/mL).</p>	

Justificación	BPC																								
<p>El GEG decidió clasificar la ICC en base a la fracción de eyección y usando la clasificación funcional de la NYHA y la clasificación por estadios de la ACC/AHA de acuerdo a lo usado en la guía americana y mexicana. (43, 45)</p>	<p>En adultos con diagnóstico confirmatorio de ICC, utilizar la clasificación funcional de la <i>New York Heart Association</i> (NYHA) y la clasificación por estadios de la <i>American College of Cardiology/American Heart Association</i> (ACC/AHA) para guiar el tratamiento y determinar el pronóstico de la enfermedad.</p> <table border="1" data-bbox="651 477 1417 949"> <thead> <tr> <th colspan="2">Clasificación funcional de la ICC<sup>†</sup></th> </tr> <tr> <th>Clase funcional</th> <th>Descripción</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>I</td> <td>No hay limitación para la actividad física. Actividad física habitual no produce síntomas.</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>Limitación leve de la actividad física. Actividad física habitual provoca síntomas de IC, fundamentalmente disnea.</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>Limitación marcada de la actividad física. Actividad física menos a la habitual (esfuerzos menores) provoca síntomas.</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>Incapaz de realizar cualquier actividad física sin síntomas o síntomas de IC en reposo.</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>†</sup> Fuente: New York Heart Association (NYHA)</p> <table border="1" data-bbox="667 1010 1401 1518"> <thead> <tr> <th colspan="2">Clasificación por estadios de la ICC<sup>†</sup></th> </tr> <tr> <th>Estadio</th> <th>Descripción</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>Pacientes con alto riesgo de IC, pero sin anomalía cardíaca estructural aparente o síntomas de IC.</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>Pacientes asintomáticos, con anomalía cardíaca estructural (antecedente de infarto al miocardio, hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad valvular asintomática).</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>Pacientes sintomáticos, con anomalía cardíaca estructural.</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>Pacientes sintomáticos, con anomalías cardíacas estructurales y refractarias al tratamiento estándar.</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>†</sup> Fuente: American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA).</p>	Clasificación funcional de la ICC <sup>†</sup>		Clase funcional	Descripción	I	No hay limitación para la actividad física. Actividad física habitual no produce síntomas.	II	Limitación leve de la actividad física. Actividad física habitual provoca síntomas de IC, fundamentalmente disnea.	III	Limitación marcada de la actividad física. Actividad física menos a la habitual (esfuerzos menores) provoca síntomas.	IV	Incapaz de realizar cualquier actividad física sin síntomas o síntomas de IC en reposo.	Clasificación por estadios de la ICC <sup>†</sup>		Estadio	Descripción	A	Pacientes con alto riesgo de IC, pero sin anomalía cardíaca estructural aparente o síntomas de IC.	B	Pacientes asintomáticos, con anomalía cardíaca estructural (antecedente de infarto al miocardio, hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad valvular asintomática).	C	Pacientes sintomáticos, con anomalía cardíaca estructural.	D	Pacientes sintomáticos, con anomalías cardíacas estructurales y refractarias al tratamiento estándar.
Clasificación funcional de la ICC <sup>†</sup>																									
Clase funcional	Descripción																								
I	No hay limitación para la actividad física. Actividad física habitual no produce síntomas.																								
II	Limitación leve de la actividad física. Actividad física habitual provoca síntomas de IC, fundamentalmente disnea.																								
III	Limitación marcada de la actividad física. Actividad física menos a la habitual (esfuerzos menores) provoca síntomas.																								
IV	Incapaz de realizar cualquier actividad física sin síntomas o síntomas de IC en reposo.																								
Clasificación por estadios de la ICC <sup>†</sup>																									
Estadio	Descripción																								
A	Pacientes con alto riesgo de IC, pero sin anomalía cardíaca estructural aparente o síntomas de IC.																								
B	Pacientes asintomáticos, con anomalía cardíaca estructural (antecedente de infarto al miocardio, hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad valvular asintomática).																								
C	Pacientes sintomáticos, con anomalía cardíaca estructural.																								
D	Pacientes sintomáticos, con anomalías cardíacas estructurales y refractarias al tratamiento estándar.																								
<p>El GEG consideró importante mencionar los exámenes de laboratorio iniciales que se debe de solicitar en pacientes con diagnóstico confirmatorio de ICC conforme a lo mencionado en la guía americana y mexicana. (43, 45)</p>	<p>En pacientes diagnosticados con ICC solicitar inicialmente los siguientes exámenes de laboratorio para optimizar el tratamiento de acuerdo a disponibilidad del establecimiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemograma completo</li> <li>• Glucosa y hemoglobina glucosilada</li> <li>• Perfil hepático</li> <li>• Perfil lipídico</li> <li>• Creatinina y tasa de filtración glomerular estimada</li> <li>• Perfil tiroideo</li> <li>• Gases arteriales y electrolitos séricos</li> <li>• Ferritina e índice de saturación de transferrina</li> <li>• Examen de orina</li> </ul>																								

**c. Tratamiento de la ICC FE reducida ( $\leq 40\%$ ) – Estadio B**

**Pregunta 3: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección reducida ( $\leq 40\%$ ) estadio B, ¿se debería usar Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA) o Antagonistas de los Receptores de Angiotensina II (ARA II) para el manejo de la enfermedad?**

**Conceptos previos:**

Usualmente la disfunción ventricular izquierda asintomática progresa a insuficiencia cardiaca congestiva. Estudios sugieren que es posible retrasar o revertir la progresión de la insuficiencia cardiaca con el diagnóstico y tratamiento temprano a los pacientes que presentan disfunción ventricular izquierda con fracción de eyección baja (menor de 35 o 40%). El manejo con IECA puede reducir la incidencia de insuficiencia cardiaca congestiva en pacientes con esta condición. (11, 51)

La indicación de IECA o ARA (en pacientes que no toleran los IECA) en pacientes con insuficiencia cardiaca en estadio B es respaldada por algunas guías de práctica clínica, las cuales se basan en estudios y consenso de expertos que sugieren un beneficio en esta población. (11, 43, 52) Sin embargo, actualmente los efectos de los IECA o ARA no son del todo claros por lo que el GEG decidió formular una pregunta al respecto.

**Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:**

Para esta pregunta clínica se abordó las siguientes preguntas PICO

Pregunta PICO	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces de la intervención
3	Pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección reducida sin síntomas	IECA o ARA II/ Placebo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalidad por todas las causas</li> <li>• Mortalidad cardiovascular</li> <li>• Muerte súbita</li> <li>• Recurrencia de infarto al miocardio</li> </ul>

**Búsqueda de RS:**

Para la presente pregunta se realizó la búsqueda GPC que tengan RS (**Anexo N° 1**) y de RS publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**), como se detalla en la sección de métodos.

Al no encontrarse RS se procedió a realizar la búsqueda de ensayos clínicos publicados como artículos científicos, se encontró el ECA de SAVE 1992 (53) y SOLVD 1992 (54). Ambos fueron considerados por contar con la evaluación de los desenlaces priorizados por el GEG.

**Resumen de la evidencia:**

El estudio de SAVE (53) evaluó y comparó el uso de captopril versus placebo en pacientes mayores de 21 años de edad, con antecedente de infarto del miocardio estable y fracción de eyección reducida, asintomáticos (<40%).

El estudio de SOLVD (54) evaluó y comparó el uso de enalapril versus placebo en pacientes con disfunción ventricular izquierda asintomática y fracción de eyección reducida (<35%).

**PICO 3: IECA vs placebo:**

- **Mortalidad por todas las causas**
  - El estudio de SAVE (n=2231) reportó que la mortalidad por todas las causas en el grupo de pacientes que recibieron captopril fue menor en comparación con el grupo control (p = 0.019).
- **Muerte cardiovascular**
  - El estudio de SAVE (n=2231) reportó que en aquellos pacientes en los cuales no funcionó el tratamiento con digitálicos ni diuréticos, se inició terapia con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). A pesar de la terapia asignada, el uso de algún IECA incrementó el riesgo de muerte. De modo que, en aquellos pacientes que recibieron captopril (11%) fue menos probable que recibieran algún IECA en comparación con aquellos que recibieron placebo (16%) (p<0.001).
- **Hospitalización por insuficiencia cardiaca**
  - El estudio de SAVE (n=2231) reportó que la necesidad de hospitalización por insuficiencia cardiaca congestiva fue asociada a un mayor riesgo de muerte. El riesgo de hospitalización fue menor en aquellos pacientes que recibieron captopril (14%) comparado con aquellos que recibieron placebo (17%) (p=0.019).
  - El estudio de SOLVD (n=4228) reportó que hubo menos casos de hospitalización por insuficiencia cardiaca congestiva en pacientes que recibieron enalapril (2.7%) comparado con aquellos que recibieron placebo (4.8%) (p<0.001).

En julio del 2024 se realizó una actualización de la búsqueda de RS que hayan sido elaboradas como parte de una GPC (**Anexo N°1**) o publicadas como artículos científicos (**Anexo N°2**), sin embargo, no se encontraron nuevas RS que respondieran la PICO planteada.

Tras discutirlo con el GEG y no encontrar nueva evidencia al respecto que modificaría la dirección de la recomendación, no se desarrollaron cambios en el desarrollo de la pregunta.

**Evaluación de la certeza de la evidencia según GRADE**

Se graduó la evidencia utilizando el sistema GRADE (**Anexo N° 4**)

**Evidencia a la decisión (Evidence to Decision, EtD):****1. Balance beneficios/riesgos y calidad de la evidencia:**

- En comparación con el grupo que recibió placebo, el grupo que recibió IECA presentó:

- Menor riesgo de mortalidad por todas las causas (certeza de la evidencia: **Baja**, ver **Anexo N° 4**)
- Menor riesgo de mortalidad cardiovascular (certeza de la evidencia: **Baja**, ver **Anexo N° 4**)
- Menor riesgo para hospitalización (calidad de la evidencia: **Baja**, ver **Anexo N° 4**)

**Conclusión:** El grupo que recibió IECA presentó mayor beneficio comparado con grupo que recibió placebo (certeza de evidencia: **Baja**).

2. **Valoración de los desenlaces por los pacientes:** El GEG consideró que los desenlaces priorizados para esta pregunta serían relevantes para los pacientes.
3. **Preferencias de los pacientes/familiares:** El GEG consideró que los pacientes y familiares preferirían optar por la terapia que más beneficios les confiera con menos efectos adversos.
4. **Aceptabilidad de los profesionales de la salud:** El GEG consideró que los médicos especialistas no tendrían resistencia en optar por la intervención, debido a que forma parte del manejo rutinario en este tipo de patología.
5. **Factibilidad:** El GEG consideró que el tratamiento con IECA es una opción de tratamiento disponible en la institución.
6. **Uso de recursos:** El GEG consideró que el uso de IECA no generaría costos adicionales para la institución, debido a que se encuentra dentro del petitorio institucional de medicamentos.

**Recomendaciones y justificación:**

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p><b>Dirección de la recomendación:</b> El GEG, considerando que el tratamiento con IECA presentó beneficios significativos en los desenlaces priorizados en comparación con el placebo, y es un tratamiento disponible que proporciona la institución, se decidió recomendar su uso en los pacientes con ICC con fracción de eyección reducida sin síntomas (estadio B). En tal sentido, se decidió emitir una recomendación <b>a favor</b> del uso de IECA en pacientes con estadio B.</p> <p><b>Fuerza de la recomendación:</b> A pesar de que la certeza de la evidencia fue baja calidad, el GEG consideró que la indicación de IECA en pacientes con</p>	<p>En adultos con ICC con FE reducida (<math>\leq 40\%</math>) estadio B, recomendamos administrar IECA (o ARA II en caso de intolerancia a IECA) para el tratamiento de la enfermedad.</p> <p><b>Recomendación fuerte a favor</b></p> <p><b>Calidad de la evidencia:</b> Baja ⊕⊕⊖⊖</p>

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p>estadio B es una práctica cuya aceptabilidad, valores y preferencias, y costos son favorables para la prevención de la progresión de la enfermedad, por lo que se decidió establecer una <b>fuerza fuerte</b> a la recomendación.</p>	

**Puntos de BPC:**

Justificación	BPC
<p>El GEG consideró importante brindar pautas respecto al uso de IECA o ARA II tales como: la necesidad de verificar la función renal y electrolitos antes de iniciar el tratamiento y durante el seguimiento, la titulación de la dosis a intervalos de 2 a 4 semanas, tener en cuenta el riesgo de hiperkalemia sobre todo en pacientes con disminución de la función renal y el control de la presión arterial durante los ajustes de dosis correspondientes, esto en relación a las recomendaciones de las GPC NICE (2018) (11) y de la GPC de la <i>European Society of Cardiology</i> (ESC) (16).</p>	<p><b>BPC1:</b> Con respecto al uso de IECA o ARA II:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Iniciar IECA o ARA II en pacientes con TFG <math>\geq 30</math> ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (mediante la fórmula CKD-EPI), creatinina <math>&lt; 2.5</math> mg/dl y potasio sérico <math>&lt; 5.0</math> mEq/L.</li> <li>• Considerar iniciar con dosis bajas y titular la dosis cada 2 a 4 semanas hasta llegar a la dosis máxima tolerada de IECA o ARA II.</li> <li>• Considerar monitorizar el potasio sérico y función renal, al inicio y como parte del seguimiento con intervalo de 2 semanas o según criterio médico para minimizar el riesgo de hiperkalemia y falla renal, especialmente en pacientes con TFG entre 30 y 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>.</li> <li>• Suspender el IECA o ARA II si el potasio sérico es <math>&gt; 6</math> mEq/L o cuando la TFG sea <math>&lt; 30</math> ml/min/1.73 m<sup>2</sup>.</li> <li>• Considerar medir la presión arterial antes y después de incrementar la dosis del IECA o ARA II, y cuando se añada un diurético.</li> </ul>

**Pregunta 4: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección reducida ( $\leq 40\%$ ) estadio B, ¿se debería usar betabloqueadores para el manejo de la enfermedad?**

**Conceptos previos:**

Los betabloqueantes son fármacos que se usan principalmente en enfermedades cardiovasculares, como la insuficiencia cardiaca, generando una acción simpaticomimética intrínseca (55).

Su acción se basa en la unión con los receptores  $\beta_1$  y  $\beta_2$ , los cuales tienen una función en el aumento de la automaticidad cardíaca, la velocidad de conducción, la liberación de renina, relajación de los músculos lisos y el aumento de los efectos metabólicos. La unión de los betabloqueador y dichos receptores, provoca la inhibición de estas funciones (56).

Actualmente, se realiza la indicación de betabloqueadores en pacientes con insuficiencia cardiaca de fracción de eyección reducida; sin embargo, existe incertidumbre sobre el uso de estos fármacos en el subgrupo de pacientes en estadio B. Por este motivo el GEG decidió formular una pregunta al respecto.

**Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:**

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
4	Pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida sin síntomas	Betabloqueadores / Placebo	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mortalidad por todas las causas</li> <li>▪ Mortalidad cardiovascular</li> <li>▪ Muerte súbita</li> <li>▪ Recurrencia de infarto al miocardio</li> <li>▪ Retraso de síntomas</li> </ul>

**Búsqueda de RS y estudios primarios:**

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS (**Anexo N° 1**) y de RS publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**), como se detalla en la sección de métodos.

Al no encontrarse ninguna RS se procedió a realizar la búsqueda de ensayos clínicos publicados como artículos científicos, encontrándose el ECA de Colucci (57). Así mismo se reconoció una revisión de literatura que recopiló referencias de estudios que podrían responder la pregunta pico, incluyéndose el ECA de Dargie (58).

Se incluyó sólo el ECA de Dargie (58) por contar con la evaluación de los desenlaces priorizados por el GEG.

**Resumen de la evidencia:**

El estudio de Dargie (58) evaluó y comparó el uso de carvedilol versus placebo en pacientes de 18 años categorizados como pacientes en estadio B, con antecedente de infarto al miocardio estable y fracción de eyección reducida (<40%).

PICO 4: Beta Bloqueadores vs placebo/no tratamiento:

- **Mortalidad por todas las causas**
  - El estudio reportó que la mortalidad por todas las causas en el grupo de pacientes que recibieron carvedilol fue del 12% comparado con el 15% en el grupo que recibió placebo, siendo este resultado estadísticamente significativo a favor de carvedilol (0.77; IC95% 0.60-0.98).
- **Muerte cardiovascular**
  - Se reportó que la mortalidad cardiovascular fue de 11% vs 14% en el grupo que recibió carvedilol comparado con el placebo respectivamente, siendo estadísticamente significativo a favor de carvedilol (0.75; IC95% 0.58-0.96).
- **Muerte súbita**
  - El porcentaje de pacientes que tuvieron muerte súbita fue de 5% en el grupo de carvedilol y 7% en el grupo placebo, obteniéndose un efecto a favor del carvedilol sin ser estadísticamente significativo (0.74; IC95% 0.51-1.06).
- **Infarto al miocardio no fatal**
  - Se encontró que la recurrencia de infarto al miocardio no fatal fue mayor en el grupo de placebo frente al grupo que recibió carvedilol, 6% comparado con 3%, siendo estadísticamente significativo a favor del carvedilol (0.59; IC95% 0.39-0.90).

**Tabla de Resumen de la evidencia (Summary of Findings – SoF)**

**Bibliografía:** Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. Lancet (London, England). 2001;357(9266):1385-90.

Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Certeza de la evidencia				Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
			Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Beta bloqueador	No beta bloqueador	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Mortalidad por todas las causas (seguimiento: media 1.3 años)												
1	ECA	serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>b</sup>	ninguno	116/975 (11.9%)	151/984 (15.3%)	HR 0.77 (0.60 a 0.98)	3 menos por 100 (de 6 menos a 0 menos)	⊕⊕○○ Baja	Crítico
Muerte cardiovascular (seguimiento: media 1.3 años)												
1	ECA	serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>b</sup>	ninguno	104/975 (10.7%)	139/984 (14.1%)	HR 0.75 (0.58 a 0.96)	3 menos por 100 (de 6 menos a 1 menos)	⊕⊕○○ Baja	Crítico
Muerte súbita (seguimiento: media 1.3 años)												

Certeza de la evidencia							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Beta bloqueador	No beta bloqueador	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ECA	serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>b</sup>	ninguno	51/975 (5.2%)	69/984 (7.0%)	HR 0.74 (0.51 a 1.06)	2 menos por 100 (de 3 menos a 0 más)	⊕⊕○○ Baja	Crítico
Infarto al miocardio no fatal (seguimiento: media 1.3 años)												
1	ECA	serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>b</sup>	ninguno	34/975 (3.5%)	57/984 (5.8%)	HR 0.59 (0.39 a 0.90)	2 menos por 100 (de 4 menos a 1 menos)	⊕⊕○○ Baja	Importante

IC 95%: Intervalo de confianza al 95%; HR: Razón de riesgos instantáneos

#### Explicaciones

- a. Estudio con antigüedad mayor de 5 años
- b. IC 95% cruza puntos de imprecisión

En julio del 2024 se realizó una actualización de la búsqueda de RS que hayan sido elaboradas como parte de una GPC (**Anexo N°1**) o publicadas como artículos científicos (**Anexo N°2**), sin embargo, no se encontraron nuevas RS que respondieran la PICO planteada.

Tras discutirlo con el GEG y no encontrar nueva evidencia al respecto que modificaría la dirección de la recomendación, no se desarrollaron cambios en el desarrollo de la pregunta.

### Evaluación de la certeza de la evidencia según GRADE

Se graduó la evidencia utilizando el sistema GRADE (**Anexo N° 4**)

#### Evidencia a la decisión (Evidence to Decision, EtD):

##### 1. Balance beneficios/riesgos y calidad de la evidencia:

- En comparación con el grupo que recibió placebo, el grupo que recibió beta bloqueadores presentó:
  - Menor riesgo de mortalidad por todas las causas (certeza de la evidencia: **Baja**, ver **Anexo N° 4**)
  - Menor riesgo de mortalidad cardiovascular (certeza de la evidencia: **Baja**, ver **Anexo N° 4**)
  - Similar riesgo para muerte súbita (calidad de la evidencia: **Baja**, ver **Anexo N° 4**)
  - Menor riesgo para recurrencia de infarto al miocardio no fatal (calidad de la evidencia: **Baja**, ver **Anexo N° 4**)
- **Conclusión:** El grupo que recibió betabloqueadores presenta un beneficio mayor al grupo que recibió placebo (certeza de evidencia: **Baja**).

2. **Valoración de los desenlaces por los pacientes:** El GEG consideró que los desenlaces priorizados para esta pregunta serían relevantes para los pacientes.

3. **Preferencias de los pacientes/familiares:** El GEG consideró que los pacientes y familiares preferirían optar por la terapia que más beneficios les confiera con menos efectos adversos.
4. **Aceptabilidad de los profesionales de la salud:** El GEG consideró que los médicos especialistas no tendrían resistencia en optar por la intervención, debido a que forma parte del manejo rutinario en este tipo de pacientes.
5. **Factibilidad:** El GEG consideró que el tratamiento con betabloqueadores es una opción de tratamiento disponible en la institución.
6. **Uso de recursos:** El GEG consideró que el uso betabloqueadores no generaría costos adicionales para la institución, debido a que se encuentra dentro del stock de medicamentos institucionales.

**Recomendaciones y justificación:**

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p><b>Dirección de la recomendación:</b> Considerando que el tratamiento con beta bloqueadores presentó beneficios significativos en la mayoría de desenlaces priorizados en comparación con el placebo, y es un tratamiento disponible y de bajo costo que proporciona la institución, el GEG decidió recomendar su uso en los pacientes con ICC con fracción de eyección reducida sin síntomas (estadio B). Por este motivo, se decidió emitir una recomendación <b>a favor</b> del uso de betabloqueadores en pacientes con estadio B.</p> <p><b>Fuerza de la recomendación:</b> La certeza de la evidencia es baja; sin embargo, el GEG consideró que el uso de beta bloqueadores en pacientes con estadio B es una práctica rutinaria dentro de la institución y cuyos costos serían mínimos, en ese sentido, se decidió otorgarle una <b>fuerza fuerte</b> a la recomendación.</p>	<p>En adultos con ICC con FE reducida (<math>\leq 40\%</math>) estadio B, recomendamos administrar betabloqueadores para el tratamiento de la enfermedad.</p> <p><b>Recomendación fuerte a favor</b></p> <p><b>Calidad de la evidencia: Baja</b>  </p>

**Puntos de BPC:**

Justificación	BPC
<p>El GEG consideró importante brindar pautas respecto al uso de betabloqueadores: Sobre la forma de titulación de los BB, se señala que se debe iniciar con dosis bajas y tratar de llegar a la dosis máxima tolerada en titulaciones cada 2 a 4 semanas (59); informar al paciente que los beneficios de la terapia con BB no son observables de 3 a 12 meses de iniciada, por lo que se debe animar al paciente a adherirse a ella a pesar de no evidenciar los beneficios a corto plazo (59, 60) y sobre la retención transitoria de líquidos. Además, señalar que la titulación de BB puede producir un deterioro transitorio y ligero de la clase funcional que no amerita suspender o disminuir la dosis (60).</p>	<p><b>BPC1:</b> Con respecto al uso de betabloqueadores:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Iniciar con dosis bajas y titular la dosis cada 2 a 4 semanas hasta llegar a la dosis máxima tolerada de betabloqueadores.</li> <li>• Durante el proceso de titulación de dosis se podría experimentar un deterioro ligero y transitorio de la capacidad funcional, esto no debe motivar a suspender o disminuir la dosis del betabloqueadores.</li> <li>• De ser necesaria la suspensión del betabloqueador, ésta debe realizarse de forma gradual para evitar aumentar el riesgo de angina y/o infarto al miocardio en pacientes predispuestos. Informar a los pacientes que el beneficio sintomático (hemodinámico) y de aumento de la supervivencia de los betabloqueadores, ocurre a largo plazo y que podría experimentar una exacerbación transitoria de signos y síntomas de congestión y/o retención de líquidos durante el proceso de titulación de dosis.</li> </ul>

**d. Tratamiento de la ICC– Estadio C**

**Pregunta 5: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica estadio C, ¿se debería usar IECA o ARA II para el manejo de la enfermedad?**

**Conceptos previos:**

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores de angiotensina tipo 2 (ARA-II) tienen como finalidad bloquear el sistema renina angiotensina-aldosterona, pero llevan a cabo este efecto con mecanismos de acción diferentes.

Los IECA como enalapril o captopril actúan degradando la enzima que convierte la angiotensina I en su forma activa, mientras que los ARA-II como losartán o valsartán impiden que la angiotensina II se acople al receptor de angiotensina de tipo 2, producto de lo cual se evitan los efectos de la activación de dicho receptor pero no evita la degradación de la angiotensina (61).

A pesar de que el uso de IECA y ARA-II se considera el manejo estándar para pacientes con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección reducida (62), es importante considerar los mecanismos de acción de ambos grupos farmacológicos. En ese sentido, se han propuesto nuevos mecanismos fisiopatológicos que expliquen el proceso de fibrosis cardiaca. Por ejemplo, se ha propuesto que la angiotensina II induciría fibrosis cardiaca a través de la acción del factor de necrosis tumoral alfa y el receptor de angiotensina I (63), por lo que habría incertidumbre si se debiera brindar ARA-II o IECA.

**Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:**

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces de la intervención
5.1	Adultos con insuficiencia cardiaca crónica con FE reducida ( $\leq 40\%$ )	IECA o ARA II/ placebo o cualquiera de los fármacos considerados como intervención	<p><b>Críticos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalidad cardiovascular</li> <li>• Hospitalización por insuficiencia cardiaca</li> <li>• Mortalidad por cualquier causa</li> <li>• Eventos adversos</li> </ul> <p><b>Importante</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hospitalización por cualquier causa</li> </ul>
5.2	Adultos con insuficiencia cardiaca crónica levemente reducida (40-49%)	IECA o ARA II/ placebo o cualquiera de los fármacos considerados como intervención	<p><b>Críticos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalidad cardiovascular</li> <li>• Hospitalización por insuficiencia cardiaca</li> <li>• Mortalidad por cualquier causa</li> <li>• Eventos adversos</li> </ul> <p><b>Importante</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hospitalización por cualquier causa</li> </ul>

Pregunta PICO	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces de la intervención
5.3	Adultos con insuficiencia cardíaca crónica preservada ( $\geq 50\%$ )	IECA o ARA II/ placebo o cualquiera de los fármacos considerados como intervención	<p><b>Críticos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalidad cardiovascular</li> <li>• Hospitalización por insuficiencia cardíaca</li> <li>• Mortalidad por cualquier causa</li> <li>• Eventos adversos</li> </ul> <p><b>Importante</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hospitalización por cualquier causa</li> </ul>

**Pregunta 5.1: En adultos con insuficiencia cardíaca crónica con fracción de eyección reducida ( $\leq 40\%$ ) estadio C, ¿se debería usar IECA o ARA II para el manejo de la enfermedad?**

**Búsqueda de RS:**

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS (**Anexo N° 1**) y de RS publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**), como se detalla en la sección de métodos.

Se encontró la RS de Xie et al. (2016) (64), que respondía la pregunta. A continuación, se resumen las características de la RS encontrada:

RS	Puntaje en AMSTAR 2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por la RS
Xie et al. (2016)	14/16	Mayo 2015	10 ECA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalidad por cualquier causa</li> <li>• Hospitalización por insuficiencia cardíaca</li> <li>• Descontinuación por cualquier evento adverso</li> </ul>

**Resumen de la evidencia:**

Para todos los desenlaces de esta pregunta se decidió tomar como referencia a la RS de Xie et al. (2016) (64), debido a que contó con adecuada calidad metodológica reflejada en su puntaje en el AMSTAR 2.

Se decidió no actualizar la RS de Xie et al. (2016) (64), debido a que la búsqueda fue considerada reciente, siendo poco probable que existan más estudios recientes.

- **Mortalidad por cualquier causa**
  - La RS de Xie et al. (2016) (64) realizó un MA de 5 ECA ( $n=19,605$ ) que encontró que la incidencia de mortalidad por cualquier causa fue similar en el grupo tratado con ARA II ( $1795/9910=18.1\%$ ) en comparación con el grupo tratado con IECA ( $1691/9695=17.4\%$ ) (OR: 1.07, IC 95%: 0.94 a 1.21).
- **Hospitalización por insuficiencia cardíaca**

- La RS de Xie et al. (2016) (64) realizó un MA de 5 ECA (n=19,605) que encontró que la incidencia de hospitalización por insuficiencia cardiaca fue similar en el grupo tratado con ARA II (1558/9910=15.7%) en comparación con el grupo tratado con IECA (1531/9695=15.8%) (OR: 1.03, IC 95%: 0.89 a 1.19).
- **Descontinuación por cualquier evento adverso**
  - La RS de Xie et al. (2016) (64) realizó un MA de 5 ECA (n=19,605) que encontró que la incidencia de descontinuación por cualquier evento adverso fue menor en el grupo tratado con ARA II (682/9559=7.1%) en comparación con el grupo tratado con IECA (1072/9656=11.2%) (OR: 0.59, IC 95%: 0.48 a 0.74).

### Tabla de Resumen de la evidencia (Summary of Findings – SoF)

**Bibliografía:** Xie W, Zheng F, Song X, Zhong B, Yan L. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers for heart failure with reduced ejection fraction or left ventricular dysfunction: Network meta-analysis. International journal of cardiology. 2016;205:65-71.

Evaluación de la certeza de evidencia							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	ARA II	IECA	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
<b>Mortalidad por cualquier causa</b>												
5	ensayos aleatorios	no es serio	serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	ninguno	1795/9910 (18.1%)	1691/9695 (17.4%)	<b>OR 1.07</b> (0.94 a 1.21)	<b>1 más por 100</b> (de 1 menos a 3 más)	⊕⊕⊕○ Moderada	Crítico
<b>Hospitalización por Insuficiencia cardiaca</b>												
5	ensayos aleatorios	no es serio	serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	ninguno	1558/9910 (15.7%)	1531/9695 (15.8%)	<b>OR 1.03</b> (0.89 a 1.19)	<b>0.4 más por 100</b> (de 2 menos a 3 más)	⊕⊕⊕○ Moderada	Crítico
<b>Descontinuación por evento adverso</b>												
4	ensayos aleatorios	no es serio	serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	ninguno	682/9559 (7.1%)	1072/9656 (11.2%)	<b>OR 0.59</b> (0.48 a 0.74)	<b>4 menos por 100</b> (de 6 menos a 3 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada	Crítico

IC 95%: Intervalo de confianza al 95%; OR: Odds ratio

#### Explicaciones

a. Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por inconsistencia, debido a la heterogeneidad de los estudios ( $I^2 > 40\%$ ).

En agosto del 2024 se realizó una actualización de la búsqueda de RS que hayan sido elaboradas como parte de una GPC (**Anexo N°1**) o publicadas como artículos científicos (**Anexo N°2**), se identificó un metaanálisis en red de distintas intervenciones que respondía a la pregunta PICO planteada:

La NM de De Marzo et al 2022 (2) realizó evaluación de distintas intervenciones en comparación a placebo, para IECA se identificaron 14 ECA (N= 21380), mientras que para ARA II fueron 3 ECA (N=330). Estos tuvieron las siguientes características.

- **La población** fueron pacientes adultos con diagnóstico de ICC con fracción de eyección reducida
- **La intervención** IECA o ARA II.

- **El comparador fue** el placebo
- Los **desenlaces** evaluados fueron mortalidad por todas las causas, mortalidad cardiovascular, hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca y hospitalizaciones por cualquier causa.
  - **Mortalidad por cualquier causa:** No se observó diferencias estadísticamente significativas en relación a muertes por cualquier causa en el grupo que recibió IECA (HR: 0.81, IC 95%: 0.52 – 1.20) en comparación al grupo que recibió placebo, de igual manera en el grupo que recibió ARA II (HR: 0.85, IC 95%: 0.60 – 1.20) en comparación al grupo que recibió placebo.
  - **Mortalidad cardiovascular:** Se observó menor incidencia de muertes por causas cardiovasculares en el grupo que recibió IECA (HR: 0.82, IC 95%: 0.64 – 1.00) en comparación al grupo que recibió placebo, mientras que no se observó diferencia estadísticamente significativa en el grupo que recibió ARA II (HR: 0.85, IC 95%: 0.60 – 1.20) en comparación al grupo que recibió placebo.
  - **Hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca:** Se observó menor incidencia de hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca en el grupo que recibió IECA (HR: 0.67, IC 95%: 0.52 – 0.82) en comparación al grupo que recibió placebo, de igual manera menor incidencia de hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca en el grupo que recibió ARA II (HR: 0.63, IC 95%: 0.42 – 1.90) en comparación al grupo que recibió placebo.
  - **Hospitalizaciones por cualquier causa:** Se observó menor incidencia de hospitalizaciones por cualquier causa en el grupo que recibió IECA (HR: 0.90, IC 95%: 0.75 – 1.00) en comparación al grupo que recibió placebo, de igual manera menor incidencia de hospitalizaciones por cualquier causa en el grupo que recibió ARA II (HR: 0.84, IC 95%: 0.62 – 1.00) en comparación al grupo que recibió placebo.

Tras discutirlo con el GEG se concluyó que la nueva evidencia no modificaría la dirección de la recomendación, por lo cual no se desarrollaron cambios en el desarrollo de la pregunta.

### Evaluación de la certeza de la evidencia según GRADE

Se graduó la evidencia utilizando el sistema GRADE (**Anexo N° 4**)

### Evidencia a la decisión (Evidence to Decision, EtD):

#### 1. Balance beneficios/riesgos y calidad de la evidencia:

- En comparación con el IECA, el tratamiento con ARA II presentó:
  - Similar incidencia de mortalidad por cualquier causa (calidad de la evidencia: **Moderada**, ver **Anexo N° 4**)
  - Similar incidencia de hospitalización por insuficiencia cardiaca (calidad de la evidencia: **Moderada**, ver **Anexo N° 4**)
  - Menor incidencia de discontinuación por cualquier evento adverso (calidad de la evidencia: **Moderada**, ver **Anexo N° 4**)

- **Conclusión:** El tratamiento con ARA II presenta similares beneficios que el tratamiento con IECA (calidad de la evidencia: **Moderada**).
- 2. **Valoración de los desenlaces por los pacientes:** El GEG consideró que los desenlaces priorizados para esta pregunta serían relevantes para los pacientes.
- 3. **Preferencias de los pacientes/familiares:** El GEG consideró que un grupo importante de pacientes estarían de acuerdo con recibir tratamiento con IECA o ARA II.
- 4. **Aceptabilidad de los profesionales de la salud:** El GEG consideró que los médicos especialistas aceptarían con facilidad el uso de IECA o ARA II, dado que es parte de su práctica clínica habitual.
- 5. **Factibilidad:** El GEG consideró que el IECA o ARA II son opciones de tratamiento disponibles en la institución.
- 6. **Uso de recursos:** El GEG consideró que el IECA o ARA II no generarían costos adicionales para la institución.

#### Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p><b>Dirección de la recomendación:</b> Considerando que el ARA II presenta similares beneficios que el IECA y ambas intervenciones son aceptadas por los especialistas, se decidió emitir una recomendación <b>a favor</b> de ambas intervenciones.</p> <p><b>Fuerza de la recomendación:</b> Considerando que la certeza de evidencia fue moderada, se decidió asignarle una <b>fuerza fuerte</b> a esta recomendación.</p>	<p>En adultos con ICC con FE reducida (<math>\leq 40\%</math>) estadio C, recomendamos administrar IECA (o ARAII en caso de intolerancia a IECA) para el tratamiento de la enfermedad.</p> <p><b>Recomendación fuerte a favor</b></p> <p><b>Certeza de la evidencia: Moderada</b> ⊕⊕⊕⊖</p>

#### Puntos de BPC:

Justificación	BPC
El GEG consideró importante mencionar el proceso de titulación del fármaco, este proceso se específica y va acorde con lo mencionado en la guía europea del 2021. (44)	<p><b>BPC1:</b> Titular el fármaco de la siguiente manera:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Iniciar con dosis bajas</li> <li>- Duplicar la dosis inicial en no menos de 2 semanas en pacientes ambulatorios; en pacientes hospitalizados con monitoreo cercano se puede realizar antes de las 2 semanas.</li> </ul>

Justificación	BPC
	<ul style="list-style-type: none"><li>- Alcanzar la dosis máxima indicada del fármaco (IECA o ARA II) o la dosis máxima tolerada para el paciente.</li><li>- Reevaluar urea, creatinina y potasio sérico 1 a 2 semanas de iniciar el tratamiento y 1 a 2 semanas posteriores a alcanzar la dosis máxima.</li></ul>

**Pregunta 5.2: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección levemente reducida (40% - 49%) estadio C, ¿se debería usar IECA o ARA II para el manejo de la enfermedad?**

**Búsqueda de RS:**

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS (**Anexo N° 1**) y de RS publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**), como se detalla en la sección de métodos.

Se encontró una revisión sistemática que realizó un metaanálisis en red: Leite et al. 2023 (65) que respondía a la pregunta mencionada

RS	Puntaje en AMSTAR 2 modificado por IETSI	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por la RS
Leite et al. (2023)	6/10	Diciembre 2021	1 ECA	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mortalidad por cualquier causa</li> <li>Mortalidad cardiovascular</li> <li>Hospitalización por insuficiencia cardiaca</li> </ul>

Además, se encontró de otras fuentes un ECA no incluido en la RS previa (66):

ECA	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por el estudio	Riesgo de sesgo						
		D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
Alzahnari 2018	Mortalidad por cualquier causa							
	Mortalidad cardiovascular	+	+	+	+	+	+	+
	Hospitalización por insuficiencia cardiaca							

Finalmente, no se encontró evidencia de eventos adversos para esta subpoblación específica (FE: 41 – 49%), sin embargo, existe evidencia para eventos adversos en fracción de eyección preservada considerando FE  $\geq 40\%$ , por lo que se usó la evidencia de la RS de Martin et al 2021 (67):

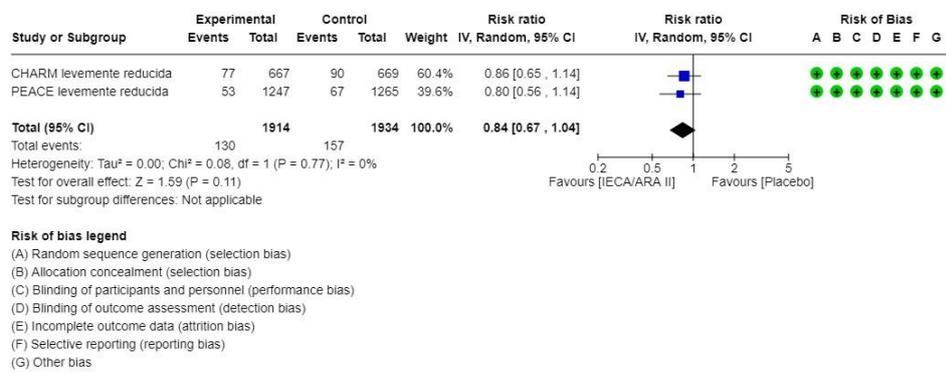
RS	Puntaje en AMSTAR 2 modificado por IETSI	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces que son evaluados por la RS
Martin et al. (2021)	9/10	Mayo 2020	2 ECA	<ul style="list-style-type: none"> <li>Evento adverso (Hiperkalemia)</li> </ul>

### Evidencia por desenlace:

Para todos los desenlaces de beneficio de esta pregunta se decidió tomar como referencia el ECA usado en la RS de Leite et al. (2023), (64, 65) además se añadió el ECA del subanálisis del PEACE trial. (66) La evidencia de ambos ECA se realizó el metanálisis. Para el desenlace de evento adverso (hiperkalemia) se usó la RS de Martin et al (2021). (67)

- **Mortalidad cardiovascular**

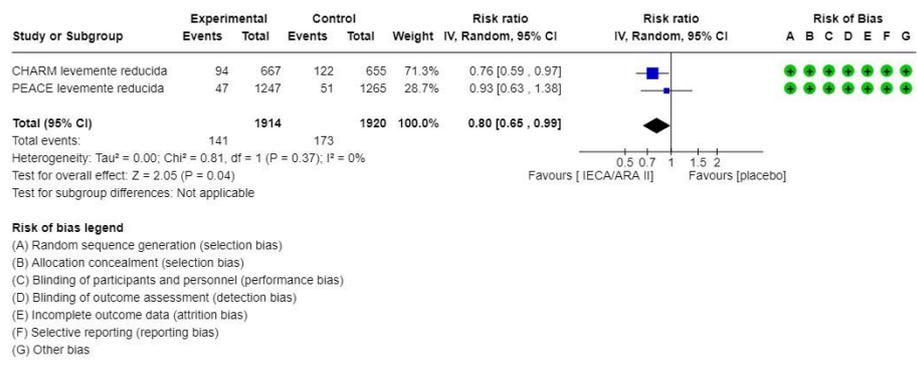
- El ECA utilizado en la RS de Leite et al (2023) (65) fue el ECA CHARM PRESERVED, Lund H.L et al (2018) realizó un subanálisis de la población de estudio. (68) Adicional a ello se encontró un ECA no incluido en la RS previa que presento un subanálisis para esta población, (66) se realizó un MA de estos 2 ECA (n=3848), cuyos resultados fueron los siguientes:
  - **La población** fueron pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección entre 41% y 49%.
  - **La intervención** fue: IECA/ARA II (Candesartán y perindopril)
  - **El control** fue: placebo o terapia estándar
  - **El desenlace** fue mortalidad cardiovascular definido como muertes por causas cardiovasculares (infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular, etc.)
  - Se encontró que la incidencia de mortalidad cardiovascular fue similar en el grupo tratado con IECA/ARA II (130/1914 = 6.8%) en comparación con el grupo tratado con placebo (157/1934 = 8.1%) (RR: 0.84, IC 95%: 0.67 a 1.04).



- **Hospitalización por insuficiencia cardiaca**

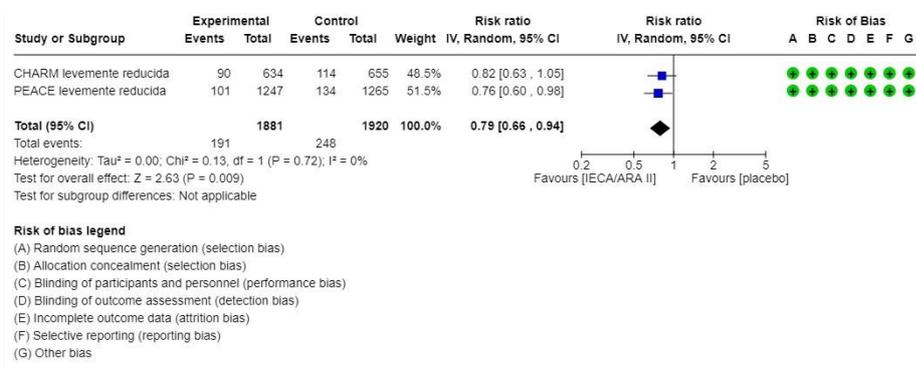
- Se realizó la selección de estudios previamente señalada, el MA de estos 2 ECA (n=3848), (66, 68) mostró los siguientes resultados:
  - **La población** fueron pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección entre 41% y 49%.
  - **La intervención** fue: IECA/ARA II (Candesartán y perindopril)
  - **El control** fue: placebo o terapia estándar

- **El desenlace** fue hospitalización por insuficiencia cardiaca definido como episodio de hospitalización causado por complicaciones de la insuficiencia cardiaca
- Se encontró que la incidencia de hospitalización por insuficiencia cardiaca fue menor en el grupo tratado con IECA/ARA II (141/1914=7.4%) en comparación con el grupo tratado con placebo (173/1920=9%) (**RR: 0.8, IC 95%: 0.65 a 0.99**).



#### • Mortalidad por cualquier causa

- Se realizó la selección de estudios previamente señalada, el MA de estos 2 ECA (n=3848), (66, 68) mostró los siguientes resultados:
  - **La población** fueron pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección entre 41% y 49%.
  - **La intervención** fue: IECA/ARA II (Candesartán y perindopril)
  - **El control** fue: placebo o terapia estándar
  - **El desenlace** fue mortalidad por todas las causas definido como muertes por cualquier causa (incluida las muertes cardiovasculares).
  - Se encontró que la incidencia de mortalidad por cualquier causa fue menor en el grupo tratado con IECA/ARA II (191/1981=9.6%) en comparación con el grupo tratado con placebo (248/1920=12.9%) (**RR: 0.79, IC 95%: 0.66 a 0.94**).



• **Hiperkalemia**

- Ninguna RS ni ECA presento evaluación de este desenlace para la población n específica (FE: 41 – 49%), por lo que se usó la RS de Martin et al 2021 (67) en 2 ECA. Estos tuvieron las siguientes características:
  - **La población** fueron pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección mayor a 40%
  - **La intervención** fue: ARA II (candesartán e irbersartán), no se logró evaluar ningún ECA para IECAs
  - **El control** fue: placebo
  - **El desenlace** fue hiperkalemia definido como elevación por encima del valor superior normal del potasio (K: 4.5 mg/dl) y la presencia del evento durante el seguimiento de los estudios.
  - Se encontró que la incidencia de hiperkalemia fue mayor en el grupo tratado con IECA/ARA II (34/3579=0.9%) en comparación con el grupo tratado con placebo (18/1350=0.5%) (**RR: 1.88, IC 95%: 1.07 a 3.36**).

**Tabla de Resumen de la evidencia (Summary of Findings – SoF)**

<b>Población:</b> En adultos de 18 años a más con diagnóstico de Insuficiencia Cardiaca Crónica estadio C F. Eyección levemente reducida (41-49%) / <b>Intervención:</b> IECA/ARA I <b>Comparador:</b> Placebo <b>Autor:</b> Pedro Guerra Canchari <b>Bibliografía por desenlace:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Mortalidad cardiovascular, hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca, mortalidad por todas las causas:</b> Nuevo meta análisis de 2 ECA (66, 68)</li> <li>• <b>Evento adverso (hiperkalemia):</b> RS Martin et al 2021 (67)</li> <li>• <b>Hospitalizaciones por todas las causas:</b> No se cuenta con información</li> </ul>								
Desenlaces (media de tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y Tipo de estudio	Intervención: IECA/ARA II	Comparación: Placebo	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Interpretación*
Mortalidad Cardiovascular (Rango de 6 a 36.6 meses)	Crítico	3848 (2 ECA)	130/1914 (6.8%)	157/1934 (8.1%)	<b>RR = 0.84</b> (0.67 a 1.04)	<b>-1 por 100</b> (-3 a +3)	⊕⊕○○ Baja <sup>a, b</sup>	Al brincar IECA o ARA II en lugar de placebo podría ser que <b>no</b> causemos un efecto en la mortalidad cardiovascular
Hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca (Rango de 6 a 36.6 meses)	Crítico	3834 (2 ECA)	141/1914 (7.4%)	173/1920 (9.0%)	<b>RR = 0.80</b> (0.65 a 0.99)	<b>-2 por 100</b> (-3 a -0)	⊕⊕⊕○ Moderado <sup>b</sup>	Por cada 100 personas a las que brindemos IECA o ARA II en lugar de placebo, probablemente <b>evitaremos 2</b> hospitalizaciones cardiaca (-3 a -0).
Mortalidad por todas las causas (Rango de 6 a 36.6 meses)	Crítico	3801 (2 ECA)	191/1981 (9.6%)	248/1920 (12.9%)	<b>RR 0.79</b> (0.66 a 0.94)	<b>-2 por 100</b> (-4 a -1)	⊕⊕⊕○ Moderado <sup>b</sup>	Por cada 100 personas a las que brindemos IECA o ARA II en lugar de placebo, probablemente <b>evitaremos 2</b> muertes por cualquier causa (-4 a -1).

Hospitalizaciones por todas las causas	Importante	No se cuenta con información						
Evento adverso (Hiperkalemia) (Rango 36.6 a 49.5 meses)	Subrogado	7149 (2 ECA)	34/3579 (0.9%)	18/3570 (0.5%)	<b>RR 1.86</b> (1.03 a 3.36)	<b>0.4 más por 100</b> (+0 a +1)	⊕⊕○○ Baja <sup>a, b</sup>	Por cada 100 personas a las que brindemos IECA o ARA II en lugar de placebo, podría ser que causemos 0.4 casos más de hiperkalemia (+0 a +1)

**IC:** Intervalo de confianza; **RS:** Revisión sistemática; **ECA:** Ensayo clínico aleatorizado; **RR:** Razón de riesgo.

\*Se usan términos estandarizados de acuerdo a la certeza de la evidencia: alta = ningún término, moderada = probablemente, baja = podría ser, muy baja = podría ser aunque la evidencia es incierta.

**Explicaciones de la certeza de evidencia:**

A Se disminuyó un nivel por imprecisión (El número de eventos en total es mayor a 50 y menor a 300)

B. Se disminuyó un nivel por evidencia indirecta, debido a que la intervención particular usada en el ECA no está disponible en EsSalud

### Tabla de la Evidencia a la Decisión (*Evidence to Decision, EtD*):

Presentación:

**Pregunta 5.2: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección levemente reducida (40% - 49%) estadio C, ¿se debería usar IECA o ARA II para el manejo de la enfermedad?**

<b>Población:</b>	Adultos con diagnóstico de insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección levemente reducida (41 – 49%) estadio C
<b>Intervención:</b>	IECA o ARA II
<b>Comparador:</b>	Placebo
<b>Desenlaces:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalidad cardiovascular</li> <li>• Hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca</li> <li>• Eventos adversos</li> <li>• Mortalidad por cualquier causa</li> <li>• Hospitalizaciones por cualquier causa</li> </ul>
<b>Escenario:</b>	EsSalud
<b>Perspectiva:</b>	Recomendación clínica poblacional – Seguro de salud (EsSalud)
<b>Potenciales conflictos de interés:</b>	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta

Evaluación:

Beneficios:																	
¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?																	
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales														
<input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Pequeño <input checked="" type="radio"/> <b>Moderado</b> <input type="radio"/> Grande  <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces</th> <th>Diferencia (IC 95%)</th> <th>Interpretación*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mortalidad Cardiovascular</td> <td><b>-1 por 100</b> (-3 a +3)</td> <td>Al brindar IECA o ARA II en lugar de placebo podría ser que <b>no</b> causemos un efecto en la mortalidad cardiovascular</td> </tr> <tr> <td>Hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca</td> <td><b>-2 por 100</b> (-3 a -0)</td> <td>Por cada 100 personas a las que brindemos IECA o ARA II en lugar de placebo, probablemente <b>evitemos</b> 2 hospitalizaciones cardiaca (-3 a -0).</td> </tr> <tr> <td>Mortalidad por todas las causas</td> <td><b>-2 por 100</b> (- 4 a - 1)</td> <td>Por cada 100 personas a las que brindemos IECA o ARA II en lugar de placebo, probablemente <b>evitemos</b> 2 muertes por cualquier causa (-4 a -1).</td> </tr> <tr> <td>Hospitalizaciones por cualquier causa</td> <td colspan="2">No se cuenta con información</td> </tr> </tbody> </table>	Desenlaces	Diferencia (IC 95%)	Interpretación*	Mortalidad Cardiovascular	<b>-1 por 100</b> (-3 a +3)	Al brindar IECA o ARA II en lugar de placebo podría ser que <b>no</b> causemos un efecto en la mortalidad cardiovascular	Hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca	<b>-2 por 100</b> (-3 a -0)	Por cada 100 personas a las que brindemos IECA o ARA II en lugar de placebo, probablemente <b>evitemos</b> 2 hospitalizaciones cardiaca (-3 a -0).	Mortalidad por todas las causas	<b>-2 por 100</b> (- 4 a - 1)	Por cada 100 personas a las que brindemos IECA o ARA II en lugar de placebo, probablemente <b>evitemos</b> 2 muertes por cualquier causa (-4 a -1).	Hospitalizaciones por cualquier causa	No se cuenta con información		<p>El GEG consideró que el beneficio fue moderado (puesto que se encontró beneficio en dos de los eventos principales).</p>
Desenlaces	Diferencia (IC 95%)	Interpretación*															
Mortalidad Cardiovascular	<b>-1 por 100</b> (-3 a +3)	Al brindar IECA o ARA II en lugar de placebo podría ser que <b>no</b> causemos un efecto en la mortalidad cardiovascular															
Hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca	<b>-2 por 100</b> (-3 a -0)	Por cada 100 personas a las que brindemos IECA o ARA II en lugar de placebo, probablemente <b>evitemos</b> 2 hospitalizaciones cardiaca (-3 a -0).															
Mortalidad por todas las causas	<b>-2 por 100</b> (- 4 a - 1)	Por cada 100 personas a las que brindemos IECA o ARA II en lugar de placebo, probablemente <b>evitemos</b> 2 muertes por cualquier causa (-4 a -1).															
Hospitalizaciones por cualquier causa	No se cuenta con información																
<p>En resumen, en <i>adultos con diagnóstico de insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección levemente reducida (41 – 49%) estadio C</i>, por cada <b>100</b> personas a las que se le brinde IECA/ARA II en vez de placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Podría ser que <b>no</b> causará un efecto estadísticamente significativo en la mortalidad cardiovascular.</li> <li>• Probablemente, se disminuya 2 casos de hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca</li> <li>• Probablemente se disminuirá 2 muertes por cualquier causa</li> <li>• Ningún estudio reportó el desenlace hospitalizaciones por cualquier causa</li> </ul>																	

Daños:				
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?				
Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Trivial</li> <li>○ Pequeño</li> <li>○ Moderado</li> <li>○ Grande</li> <li>○ Varía</li> <li>○ Se desconoce</li> </ul>	Desenlaces	Diferencia (IC 95%)	Interpretación*	El GEG consideró que los daños fueron triviales. A pesar del tratamiento muchos pacientes desarrollan hiperkalemia por las comorbilidades u otros.
	Hiperkalemia	<b>0.4 más por 100</b> (de + 0 a +1)	Por cada 100 personas a las que brindemos IECA o ARA II en lugar de placebo, probablemente causaremos 0.4 casos más de hiperkalemia (+0 a +1)	
En resumen, en <i>adultos con diagnóstico de insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección levemente reducida (41 – 49%) estadio C</i> por cada <b>100</b> personas a las que se le brinde IECA/ARA II en vez de placebo:				
Probablemente se tendrá un caso más de hiperkalemia.				
Certeza de la evidencia:				
¿Cuál es la certeza general de la evidencia?				
Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Muy baja</li> <li>○ Baja</li> <li>● Moderada</li> <li>○ Alta</li> <li>○ No se evaluaron estudios</li> </ul>	Desenlaces	Importancia	Certeza	
	Mortalidad Cardiovascular	Crítico	⊕⊕○○ Baja <sup>a, b</sup>	
	Hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca	Crítico	⊕⊕⊕○ Moderado <sup>b</sup>	
	Mortalidad por todas las causas	Crítico	⊕⊕⊕○ Moderado <sup>b</sup>	
<b>Explicaciones de la certeza de evidencia:</b>				
a. Se disminuyó un nivel por imprecisión (El número de eventos en total es mayor a 50 y menor a 300).				
b. Se disminuyó un nivel por evidencia indirecta, debido a que la intervención particular usada en el ECA no está disponible en EsSalud				
Entre los desenlaces críticos, se consideró la menor certeza de evidencia (moderada).				
Desenlaces importantes para los pacientes:				
¿Se contó con evidencia para todos los desenlaces importantes/críticos para los pacientes?				
Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ No</li> <li>○ Probablemente no</li> <li>○ Probablemente sí</li> <li>● Sí</li> </ul>	Solo no se tenía información de uno de los desenlaces importantes, el resto de desenlaces presento resultados.			El GEG menciona y está de acuerdo que los desenlaces más importantes y críticos han sido presentados.
Balance de los efectos:				
¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador? (Tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)				
Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales

- Favorece al comparador
- Probablemente favorece al comparador
- No favorece a la intervención ni al comparador
- Probablemente favorece a la intervención
- Favorece a la intervención
- Varía
- Se desconoce

Considerando los beneficios, a pesar de los daños triviales, el GEG considero que favorece a la intervención. Se menciona por parte del GEG mencionar y especificar las intervenciones específicas usadas en los ECA.

**Uso de recursos:**

¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador para un paciente (de ser una enfermedad crónica, usar el costo anual)?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales																																				
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Costos elevados</li> <li><input type="radio"/> Costos moderados</li> <li><input checked="" type="radio"/> <b>Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños</b></li> <li><input type="radio"/> Ahorros moderados</li> <li><input type="radio"/> Ahorros extensos</li> <li><input type="radio"/> Varía</li> <li><input type="radio"/> Se desconoce</li> </ul>	<p><b>Fuente:</b> Tarifario institucional ESSALUD</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Ítem</th> <th>Enalapril</th> <th>Enalapril</th> <th>Captopril</th> <th>Losartan</th> <th>Valsartan</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Presentación</td> <td>10mg TB</td> <td>20mg TB</td> <td>25mg TB</td> <td>50mg TB</td> <td>80mg TB</td> </tr> <tr> <td>Costo unitario</td> <td>S/.0.01</td> <td>S/.0.06</td> <td>S/.0.05</td> <td>S/.0.05</td> <td>S/.0.13</td> </tr> <tr> <td>Dosis (cantidad de unidades del producto a usar) (a dosis máxima)</td> <td>20mg 2 veces al día (4 tab)</td> <td>20mg 2 veces al día (2 tab)</td> <td>50mg 3 veces al día (6 tab)</td> <td>150mg 1 vez al día (3 tab)</td> <td>160mg 2 veces al día (4 tab)</td> </tr> <tr> <td>Duración del esquema (crónico)</td> <td>Anual</td> <td>Anual</td> <td>Anual</td> <td>Anual</td> <td>Anual</td> </tr> <tr> <td>Costo total tratamiento por persona por año</td> <td>S/.0.01 x 4 x 365 = S/.14.6</td> <td>S/.0.06 x 2 x 365 = S/.43.8</td> <td>S/.0.05 x 6 x 365 = S/.109.5</td> <td>S/.0.05 x 3 x 365 = S/.64.8</td> <td>S/.0.13 x 4 x 365 = S/.189.8</td> </tr> </tbody> </table>	Ítem	Enalapril	Enalapril	Captopril	Losartan	Valsartan	Presentación	10mg TB	20mg TB	25mg TB	50mg TB	80mg TB	Costo unitario	S/.0.01	S/.0.06	S/.0.05	S/.0.05	S/.0.13	Dosis (cantidad de unidades del producto a usar) (a dosis máxima)	20mg 2 veces al día (4 tab)	20mg 2 veces al día (2 tab)	50mg 3 veces al día (6 tab)	150mg 1 vez al día (3 tab)	160mg 2 veces al día (4 tab)	Duración del esquema (crónico)	Anual	Anual	Anual	Anual	Anual	Costo total tratamiento por persona por año	S/.0.01 x 4 x 365 = S/.14.6	S/.0.06 x 2 x 365 = S/.43.8	S/.0.05 x 6 x 365 = S/.109.5	S/.0.05 x 3 x 365 = S/.64.8	S/.0.13 x 4 x 365 = S/.189.8	<p>Se consideraron costos pequeños debido a que el costo anual por paciente es menor a S/.500 con cualquiera de las intervenciones farmacológicas brindadas a dosis máximas, este punto de cohorte establecido según el manual metodológico de IETSI.</p>
Ítem	Enalapril	Enalapril	Captopril	Losartan	Valsartan																																	
Presentación	10mg TB	20mg TB	25mg TB	50mg TB	80mg TB																																	
Costo unitario	S/.0.01	S/.0.06	S/.0.05	S/.0.05	S/.0.13																																	
Dosis (cantidad de unidades del producto a usar) (a dosis máxima)	20mg 2 veces al día (4 tab)	20mg 2 veces al día (2 tab)	50mg 3 veces al día (6 tab)	150mg 1 vez al día (3 tab)	160mg 2 veces al día (4 tab)																																	
Duración del esquema (crónico)	Anual	Anual	Anual	Anual	Anual																																	
Costo total tratamiento por persona por año	S/.0.01 x 4 x 365 = S/.14.6	S/.0.06 x 2 x 365 = S/.43.8	S/.0.05 x 6 x 365 = S/.109.5	S/.0.05 x 3 x 365 = S/.64.8	S/.0.13 x 4 x 365 = S/.189.8																																	

**Equidad:**

Al preferir la intervención en lugar del comparador, ¿cuál será el impacto en la equidad?

Definiciones

- *Incrementa la equidad: favorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc).*
- *Reduce la equidad: desfavorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc).*

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Reducido</li> <li><input type="radio"/> Probablemente reducido</li> <li><input type="radio"/> Probablemente no tenga impacto</li> <li><input type="radio"/> Probablemente incrementa la equidad</li> <li><input checked="" type="radio"/> <b>Incrementa la equidad</b></li> <li><input type="radio"/> Varía</li> <li><input type="radio"/> Se desconoce</li> </ul>		<p>El GEG consideró que brindar la intervención incrementaría la equidad ya que podría beneficiar a más personas con este diagnóstico.</p>

**Aceptabilidad:**

¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales

<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> <b>Sí</b>  <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		<p><b>Personal de salud:</b> El GEG consideró que los profesionales de la salud aceptarían brindar la intervención.</p> <p><b>Pacientes:</b> El GEG consideró que los pacientes aceptarían la intervención.</p>
<b>Factibilidad:</b>		
¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> <b>Sí</b>  <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		El GEG consideró que el realizar brindar la medicación es factible en todos los niveles de atención en ESSALUD.

### Resumen de los juicios:

	JUICIOS						
	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
<b>BENEFICIO</b>	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
<b>DAÑO</b>	Grande	Moderada		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
<b>CERTEZA DE LA EVIDENCIA</b>	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
<b>CONSIDERA TODOS LOS DESENLACES IMPORTANTES</b>	No	Posiblemente no		Posiblemente sí	Sí		
<b>BALANCE DE BENEFICIO / DAÑO</b>	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce
<b>USO DE RECURSOS</b>	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros despreciables	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
<b>EQUIDAD</b>	Incrementa la inequidad	Probablemente incrementa la inequidad	Probablemente no tenga impacto en la equidad	Probablemente incrementa la equidad	Incrementa la equidad	Varía	Se desconoce
<b>ACEPTABILIDAD</b>	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
<b>FACTIBILIDAD</b>	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
<b>RECOMENDACIÓN FINAL</b>	Recomendación fuerte a favor del control	Recomendación condicional a favor del control	Recomendación condicional a favor de la intervención o del control	Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención	No emitir recomendación	

**Recomendaciones y justificación:**

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p><b>Dirección:</b> Los beneficios de brindar IECA/ARA II se consideraron moderados (puesto que, los efectos puntuales tuvieron una marcada tendencia hacia el beneficio en 2 desenlaces, sin embargo, un desenlace no fue significativo) y los daños se consideraron pequeños.</p> <p>El balance de los efectos favorece a la intervención, por lo que brindar la intervención es una opción de tratamiento bastante aceptada por los especialistas debido a su factibilidad, y que además representa ahorros extensos en el uso de los recursos, y probablemente incremente la equidad. Por ello, se emitió una recomendación <b>a favor de la intervención</b>.</p> <p><b>Fuerza:</b> La certeza de la evidencia fue baja; por lo que se decidió asignarle una <b>fuerza condicional</b> a esta recomendación.</p>	<p>En pacientes adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección levemente reducida (41 – 49%) estadio C, sugerimos brindar IECA o ARA II para el manejo de la enfermedad.</p> <p><b>Recomendación condicional a favor de la intervención</b></p> <p><b>Certeza de la evidencia: Baja</b>  </p>

**Puntos de BPC:**

Justificación	BPC															
<p>El GEG considera individualizar la dosis de cada paciente, debido a que los ensayos clínicos solo se han realizado en algunos fármacos de cada familia farmacológica, por lo que se debe de seguir un adecuado monitoreo, concordante con recomendaciones en otras guías como la mexicana. (45)</p>	<p><b>BPC1:</b> Individualizar y monitorizar la administración y dosis de los IECA/ARA II debido a la escasa evidencia de cada uno de los fármacos de cada una de las familias en esta subpoblación específica.</p>															
<p>El GEG considera la dosis de los medicamentos de acuerdo a lo mencionado en la guía americana y mexicana. (43, 44) Sin embargo, se menciona que la mayoría de estos fármacos no han tenido ECA específicos en población levemente reducida.</p>	<p><b>BPC2:</b> En adultos con insuficiencia cardiaca crónica con FE reducida y levemente reducida, dentro de las opciones disponibles de IECA/ARA II, la dosis inicial y máxima es la siguiente:</p> <table border="1" data-bbox="775 1711 1286 1998"> <thead> <tr> <th>Fármaco</th> <th>Dosis inicial</th> <th>Dosis máxima</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Captopril</td> <td>6.25mg 3 veces al día</td> <td>50mg 3 veces al día</td> </tr> <tr> <td>Enalapril</td> <td>2.5mg 2 veces al día</td> <td>10-20mg 2 veces al día</td> </tr> <tr> <td>Losartán</td> <td>25 a 50mg 1 vez al día</td> <td>50 a 150mg 1 vez al día</td> </tr> <tr> <td>Valsartán</td> <td>20 a 40mg 1 vez al día</td> <td>160mg 2 veces al día</td> </tr> </tbody> </table>	Fármaco	Dosis inicial	Dosis máxima	Captopril	6.25mg 3 veces al día	50mg 3 veces al día	Enalapril	2.5mg 2 veces al día	10-20mg 2 veces al día	Losartán	25 a 50mg 1 vez al día	50 a 150mg 1 vez al día	Valsartán	20 a 40mg 1 vez al día	160mg 2 veces al día
Fármaco	Dosis inicial	Dosis máxima														
Captopril	6.25mg 3 veces al día	50mg 3 veces al día														
Enalapril	2.5mg 2 veces al día	10-20mg 2 veces al día														
Losartán	25 a 50mg 1 vez al día	50 a 150mg 1 vez al día														
Valsartán	20 a 40mg 1 vez al día	160mg 2 veces al día														

**Pregunta 5.3: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección preservada ( $\geq 50\%$ ) estadio C, ¿se debería usar IECA o ARA II para el manejo de la enfermedad?**

**Búsqueda de RS:**

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS (**Anexo N° 1**) y de RS publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**), como se detalla en la sección de métodos.

Se encontró 2 RS que respondían la pregunta, la RS de Martin et al. 2021,(67) que respondía a la pregunta, y era una RS de alta calidad evidenciada en su puntaje AMSTAR, sin embargo, la búsqueda se ampliaba a estudios con posibilidad de F. eyección  $\geq 40\%$ , además la búsqueda se limitaba a mayo 2020. Mientras que el MA en red más actual fue de Zafeiropoulos et al. 2024, (69) presentaba un puntaje AMSTAR 7/10, sin embargo, de igual manera selecciono población levemente reducida y preservada de manera conjunta, si bien hace un análisis por subgrupos, no se especifica todos los desenlaces específicos, y su objetivo principal se centraba en evaluar las combinaciones de fármacos.

RS	Puntaje en AMSTAR 2 modificado*	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por la RS
Martin et al. (2021)	9/10	Mayo 2020	4 ECA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalidad por cualquier causa</li> <li>• Mortalidad cardiovascular</li> <li>• Hospitalización por insuficiencia cardiaca</li> <li>• Evento adverso (Hiperkalemia)</li> </ul>

RS	Puntaje en AMSTAR 2 modificado*	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por la RS
Zafeiropoulos et al. (2024)	7/10	Setiembre 2022	2 ECA*	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalidad por cualquier causa</li> <li>• Mortalidad cardiovascular</li> <li>• Hospitalización por insuficiencia cardiaca</li> </ul>

\*Los 2 ECA previamente Martin lo había incluido en su RS

Por lo que en conjunto con el GEG se decidió usar los ECA de ambas RS, seleccionar aquellos ECA con subanálisis solo para  $FE \geq 50\%$ , o ECA que consideraban  $FE \geq 50\%$ , solo se incluyeron 2 ECA con  $FE \geq 40\%$ , debido a que su media de FE y una desviación estándar se encontraban por encima de 50%. Seleccionando 4 ECA con las siguientes características:

ECA	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por el estudio	Riesgo de sesgo						
		D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
CHARM PRESERVED (subanálisis $FE \geq 50\%$ ) (68)	Mortalidad por cualquier causa Mortalidad cardiovascular	?	+	+	+	+	+	+

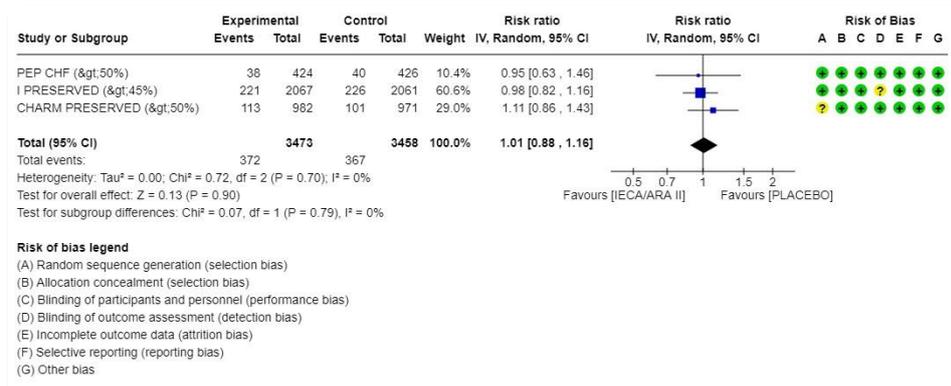
ECA	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por el estudio	Riesgo de sesgo						
		D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
	Hospitalización por insuficiencia cardiaca Hiperkalemia							
I PRESERVED (FE≥45% con media y una desviación estándar ≥50%) (70)	Mortalidad por cualquier causa Mortalidad cardiovascular Hospitalización por insuficiencia cardiaca Hiperkalemia	+	+	+	?	+	+	+
PEP CHF (FE>40% con media y una desviación estándar ≥50%) (71)	Mortalidad por cualquier causa Mortalidad cardiovascular Hospitalización por insuficiencia cardiaca	+	+	+	+	+	+	+
YUSEK (FE≥50%) (72)	Mortalidad por cualquier causa	?	?	?	?	-	?	?

### Evidencia por desenlace:

Para todos los desenlaces se usaron los ECA seleccionados de acuerdo a la disponibilidad de resultados en base a los desenlaces mencionados:

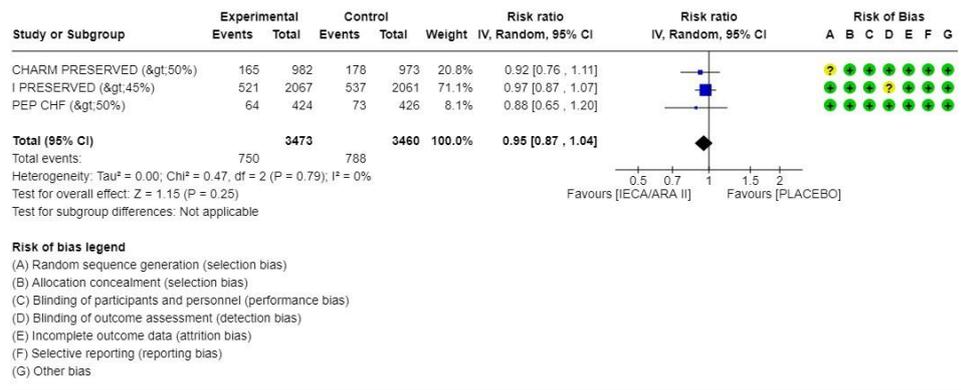
- **Mortalidad cardiovascular**
  - Los 3 ECA (I PRESERVED, CHARM PRESERVED y PEP CHF) (68, 70, 71) presentaron resultados para este desenlace, por lo que se realizó un MA de estos 3 ECA (n=6931), cuyos resultados fueron los siguientes:
    - **La población** fueron pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada (1 ECA ≥50%, 1 ECA FE> 40% y 1 ECA >45%).
    - **La intervención** fue: IECA/ARA II (Candesartán, irbersartán y perindopril)
    - **El control** fue: placebo o terapia estándar

- **El desenlace** fue mortalidad cardiovascular definido como muertes por causas cardiovasculares (infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular, etc.)
- Se encontró que la incidencia de mortalidad cardiovascular fue similar en el grupo tratado con IECA/ARA II (372/3473 = 10.7%) en comparación con el grupo tratado con placebo (367/3458 = 8.1%) (RR: 1.01, IC 95%: 0.88 a 1.16).



- **Hospitalización por insuficiencia cardiaca**

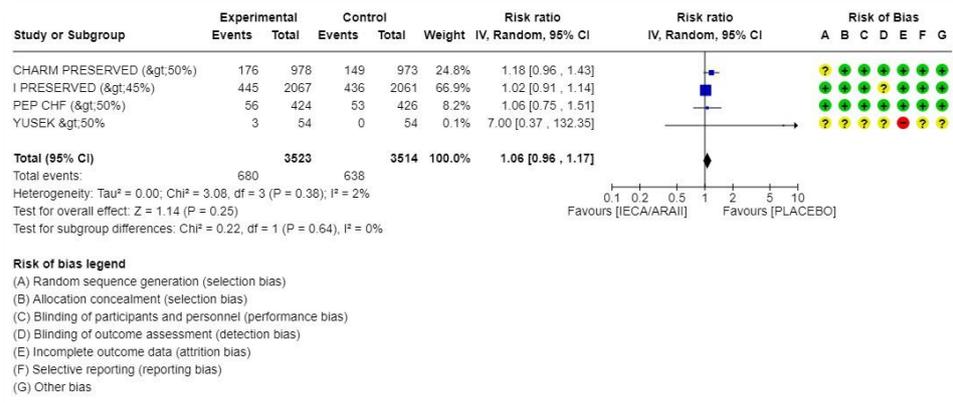
- Los 3 ECA (I PRESERVED, CHARM PRESERVED y PEP CHF) (68, 70, 71) presentaron resultados para este desenlace, por lo que se realizó un MA de estos 3 ECA (n=6933), cuyos resultados fueron los siguientes:
  - **La población** fueron pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada (1 ECA ≥50%, 1 ECA FE > 40% y 1 ECA >45%).
  - **La intervención** fue: IECA/ARA II (Candesartán, irbersartán y perindopril)
  - **El control** fue: placebo o terapia estándar
  - **El desenlace** fue hospitalización por insuficiencia cardiaca definido como episodio de hospitalización causado por complicaciones de la insuficiencia cardiaca.
  - Se encontró que la incidencia de hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca fue similar en el grupo tratado con IECA/ARA II (750/3473 = 21.6%) en comparación con el grupo tratado con placebo (788/3460 = 22.8%) (RR: 0.95, IC 95%: 0.87 a 1.04).



• **Mortalidad por cualquier causa**

○ Se realizó la selección de estudios previamente señalada, el MA de estos 4 ECA (n=7037), (68, 70-72) mostró los siguientes resultados:

- **La población** fueron pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada (2 ECA ≥50%, 1 ECA FE> 40% y 1 ECA >45%).
- **La intervención** fue: IECA/ARA II (Candesartán, irbersartán y perindopril)
- **El control** fue: placebo o terapia estándar
- **El desenlace** fue mortalidad por todas las causas definido como muertes por cualquier causa (incluida las muertes cardiovasculares).
- Se encontró que la incidencia de hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca fue similar en el grupo tratado con IECA/ARA II (680/3523 = 19.3%) en comparación con el grupo tratado con placebo (638/3514 =18.6%) (RR: 1.05, IC 95%: 0.96 a 1.17).



• **Hiperkalemia**

○ La RS de Martin et al 2021 (67) en 2 ECA (I PRESERVED y CHARM PRESERVED).(68, 70) Estos tuvieron las siguientes características:

- **La población** fueron pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección mayor a 40%
- **La intervención** fue: ARA II (candesartán e irbersartán), no se logró evaluar ningún ECA para IECAs
- **El control** fue: placebo
- **El desenlace** fue hiperkalemia definido como elevación por encima del valor superior normal del potasio (K: 4.5 mg/dl) y la presencia del evento durante el seguimiento de los estudios.
- Se encontró que la incidencia de hiperkalemia **fue mayor en el grupo tratado con IECA/ARA II (34/3579=0.9%)** en comparación con el grupo tratado con placebo (18/1350=0.5%) (**RR: 1.88, IC 95%: 1.07 a 3.36**).

**Tabla de Resumen de la evidencia (Summary of Findings – SoF)**

<b>Población:</b> En adultos de 18 años a más con diagnóstico de Insuficiencia Cardiaca Crónica estadio C.F. Eyección preservada (FE ≥50%) / <b>Intervención:</b> IECA/ARA II/ <b>Comparador:</b> Placebo <b>Autor:</b> Pedro Guerra Canchari <b>Bibliografía por desenlace:</b> <b>Mortalidad cardiovascular y hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca:</b> Nuevo meta análisis de 3ECA (CHARM PRESERVED, I PRESERVED, PEP CHF) <b>Mortalidad por todas las causas:</b> Nuevo meta análisis de 4 ECA (CHARM PRESERVED, I PRESERVED, PEP CHF, YUSEK) <b>Evento adverso (hiperkalemia):</b> RS Martin et al 2021 (67) <b>Hospitalizaciones por todas las causas:</b> No se cuenta con información								
Desenlaces (media de tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y Tipo de estudio	Intervención: IECA/ARA II	Comparación: Placebo	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Interpretación*
Mortalidad cardiovascular (rango 26.2 a 49.5 meses)	Crítico	6931 (3 ECA)	372/3473 (10.7%)	367/3458 (10.6%)	<b>RR = 1.01</b> (0.88 a 1.16)	<b>0.1 más por 100</b> (- 1 a + 2)	⊕⊕⊕○ Moderado <sup>a</sup>	Al brincar IECA o ARA II en lugar de placebo probablemente <b>no</b> causaremos un efecto en la mortalidad cardiovascular
Hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca (rango 26.2 a 49.5 meses)	Crítico	6933 (3 ECA)	750/3473 (21.6%)	788/3460 (22.8%)	<b>RR = 0.95</b> (0.87 a 1.04)	<b>1 menos por 100</b> (- 3 a + 1)	⊕⊕⊕○ Moderado <sup>a</sup>	Al brincar IECA o ARA II en lugar de placebo probablemente <b>no</b> causaremos un efecto en las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca
Mortalidad por cualquier causa (rango 26.2 a 49.5 meses)	Crítico	6929 (4 ECA)	677/3469 (19.5%)	638/3460 (18.4%)	<b>RR = 1.06</b> (0.96 a 1.16)	<b>1 más por 100</b> (- 1 a + 3)	⊕⊕⊕○ Moderado <sup>a</sup>	Al brincar IECA o ARA II en lugar de placebo probablemente <b>no</b> causaremos un efecto en la mortalidad por cualquier causa
Hospitalizaciones por todas las causas	Importante	No se cuenta con información						
Evento adverso (Hiperkalemia) (rango 36.6 a 49.5 meses)	Subrogado	7149 (2 ECA)	34/3579 (0.9%)	18/3570 (0.5%)	<b>RR 1.86</b> (1.03 a 3.36)	<b>0.4 más por 100</b> (+ 0 a + 1)	⊕⊕⊕○ Moderado <sup>b</sup>	Por cada 100 personas a las que brindemos IECA o ARA II en lugar de placebo, probablemente causaremos 0.4 casos más de hiperkalemia (0 a +1 más)

IC: Intervalo de confianza; RS: Revisión sistemática; ECA: Ensayo clínico aleatorizado; RR: Razón de riesgo.

\*Se usan términos estandarizados de acuerdo a la certeza de la evidencia: alta = ningún término, moderada = probablemente, baja = podría ser, muy baja = podría ser, aunque la evidencia es incierta.

**Explicaciones de la certeza de evidencia:**

- Se disminuyó un nivel por evidencia indirecta (se usaron 2 ECA con F. eyección mayor a 40% y 45%)
- Se disminuyó un nivel por imprecisión (número de eventos totales entre 50 – 400)

**Tabla de la Evidencia a la Decisión (*Evidence to Decision, EtD*):**

Presentación:

**Pregunta 5.3: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección preservada ( $\geq 50\%$ ) estadio C, ¿se debería usar IECA o ARA II para el manejo de la enfermedad?**

<b>Población:</b>	Adultos con diagnóstico de insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección preservada ( $\geq 50\%$ ) estadio C
<b>Intervención:</b>	IECA o ARA II
<b>Comparador:</b>	Placebo
<b>Desenlaces:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mortalidad cardiovascular</li> <li>Hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca</li> <li>Eventos adversos</li> <li>Mortalidad por cualquier causa</li> <li>Hospitalizaciones por cualquier causa</li> </ul>
<b>Escenario:</b>	EsSalud
<b>Perspectiva:</b>	Recomendación clínica poblacional – Seguro de salud (EsSalud)
<b>Potenciales conflictos de interés:</b>	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta

Evaluación:

Beneficios: ¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?			
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Trivial</li> <li>○ Pequeño</li> <li>○ Moderado</li> <li>○ Grande</li> <li>○ Varía</li> <li>○ Se desconoce</li> </ul>	<b>Desenlaces</b>	<b>Diferencia (IC 95%)</b>	<b>Interpretación*</b>
	Mortalidad Cardiovascular	<b>0.1 más por 100</b> (de 1 menos a 2 más)	Al brindar IECA o ARA II en lugar de placebo probablemente <b>no</b> causaremos un efecto en la mortalidad cardiovascular
	Hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca	<b>1.1 menos por 100</b> (de 3 menos a 1 más)	Al brindar IECA o ARA II en lugar de placebo probablemente <b>no</b> causaremos un efecto en las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca
	Mortalidad por todas las causas	<b>1.1 más por 100</b> (de 1 menos a 3 más)	Al brindar IECA o ARA II en lugar de placebo probablemente <b>no</b> causaremos un efecto en la mortalidad por cualquier causa
	Hospitalizaciones por cualquier causa	No se cuenta con información	
	El GEG consideró que el beneficio fue trivial puesto que, ninguno de los eventos principales fue estadísticamente significativo.		

En resumen, en *adultos con diagnóstico de insuficiencia cardíaca crónica con fracción de eyección preservada (≥ 50%) estadio C*, por cada **100** personas a las que se le brinde IECA/ ARA II en vez de placebo:

- Probablemente **no** causaremos efecto en la mortalidad cardiovascular.
- Probablemente, **no** causaremos efecto en las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca.
- Probablemente, **no** causaremos efecto en las muertes por cualquier causa.
- Ningún estudio reportó el desenlace hospitalizaciones por cualquier causa.

**Daños:**

¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?

Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales					
<input type="radio"/> Trivial <input checked="" type="radio"/> <b>Pequeño</b> <input type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Grande  <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces</th> <th>Diferencia (IC 95%)</th> <th>Interpretación*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Hiperkalemia</td> <td><b>0.4 más por 100</b> (de 0 más a 1.2 más)</td> <td>Por cada 100 personas a las que brindemos IECA o ARA II en lugar de placebo, probablemente causaremos 0.4 casos más de hiperkalemia (0 a +1 más)</td> </tr> </tbody> </table>	Desenlaces	Diferencia (IC 95%)	Interpretación*	Hiperkalemia	<b>0.4 más por 100</b> (de 0 más a 1.2 más)	Por cada 100 personas a las que brindemos IECA o ARA II en lugar de placebo, probablemente causaremos 0.4 casos más de hiperkalemia (0 a +1 más)		El GEG consideró que los daños fueron triviales. A pesar del tratamiento muchos pacientes desarrollan hiperkalemia por las comorbilidades u otros.
Desenlaces	Diferencia (IC 95%)	Interpretación*							
Hiperkalemia	<b>0.4 más por 100</b> (de 0 más a 1.2 más)	Por cada 100 personas a las que brindemos IECA o ARA II en lugar de placebo, probablemente causaremos 0.4 casos más de hiperkalemia (0 a +1 más)							
<p>En resumen, en <i>adultos con diagnóstico de insuficiencia cardíaca crónica con fracción de eyección preservada (≥ 50%) estadio C</i> por cada <b>100</b> personas a las que se le brinde IECA/ARA II en vez de placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Probablemente se tendrá un caso más de hiperkalemia.</li> </ul>									

**Certeza de la evidencia:**

¿Cuál es la certeza general de la evidencia?

Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales											
<input type="radio"/> Muy baja <input type="radio"/> Baja <input checked="" type="radio"/> <b>Moderada</b> <input type="radio"/> Alta  <input type="radio"/> No se evaluaron estudios	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces</th> <th>Importancia</th> <th>Certeza</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mortalidad Cardiovascular</td> <td>Crítico</td> <td>⊕⊕⊕○ Moderado<sup>a</sup></td> </tr> <tr> <td>Hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca</td> <td>Crítico</td> <td>⊕⊕⊕○ Moderado<sup>a</sup></td> </tr> <tr> <td>Mortalidad por todas las causas</td> <td>Crítico</td> <td>⊕⊕⊕○ Moderado<sup>a</sup></td> </tr> </tbody> </table>	Desenlaces	Importancia	Certeza	Mortalidad Cardiovascular	Crítico	⊕⊕⊕○ Moderado <sup>a</sup>	Hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca	Crítico	⊕⊕⊕○ Moderado <sup>a</sup>	Mortalidad por todas las causas	Crítico	⊕⊕⊕○ Moderado <sup>a</sup>		
Desenlaces	Importancia	Certeza													
Mortalidad Cardiovascular	Crítico	⊕⊕⊕○ Moderado <sup>a</sup>													
Hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca	Crítico	⊕⊕⊕○ Moderado <sup>a</sup>													
Mortalidad por todas las causas	Crítico	⊕⊕⊕○ Moderado <sup>a</sup>													
<p><b>Explicaciones de la certeza de evidencia:</b>            a. Se disminuyó un nivel por evidencia indirecta (se usaron 2 ECA con F. eyección mayor a 40% y 45%)</p> <p>Entre los desenlaces críticos, se consideró la menor certeza de evidencia (moderada).</p>															

**Desenlaces importantes para los pacientes:**

¿Se contó con evidencia para todos los desenlaces importantes/críticos para los pacientes?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> <b>Sí</b>	Solo no se tenía información de uno de los desenlaces importantes, el resto de desenlaces presento resultados.	El GEG menciona y está de acuerdo que los desenlaces más importantes y críticos han sido presentados.

**Balance de los efectos:**

¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador?  
 (Tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales

<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Favorece al comparador</li> <li><input type="radio"/> Probablemente favorece al comparador</li> <li><input type="radio"/> No favorece a la intervención ni al comparador</li> <li><input type="radio"/> Probablemente favorece a la intervención</li> <li><input type="radio"/> Favorece a la intervención</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Varía</li> <li><input type="radio"/> Se desconoce</li> </ul>		<p>Considerando que los daños son pequeños y a pesar de que los beneficios se consideraron triviales. El GEG considero que el efecto varía, debido a la nueva evidencia que plantea de la posibilidad de efecto en uso en conjunto con otros fármacos donde aún se desconoce su efecto real. (69)</p>
--	--	---

**Uso de recursos:**

¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador para un paciente (de ser una enfermedad crónica, usar el costo anual)?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales																																				
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Costos elevados</li> <li><input type="radio"/> Costos moderados</li> <li>● <b>Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños</b></li> <li><input type="radio"/> Ahorros moderados</li> <li><input type="radio"/> Ahorros extensos</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Varía</li> <li><input type="radio"/> Se desconoce</li> </ul>	<p><b>Fuente:</b> Tarifario institucional ESSALUD</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;">Ítem</th> <th style="width: 15%;">Enalapril</th> <th style="width: 15%;">Enalapril</th> <th style="width: 15%;">Captopril</th> <th style="width: 15%;">Losartan</th> <th style="width: 15%;">Valsartan</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Presentación</b></td> <td><b>10mg TB</b></td> <td><b>20mg TB</b></td> <td><b>25mg TB</b></td> <td><b>50mg TB</b></td> <td><b>80mg TB</b></td> </tr> <tr> <td><b>Costo unitario</b></td> <td><b>S/.0.01</b></td> <td><b>S/.0.06</b></td> <td><b>S/.0.05</b></td> <td><b>S/.0.05</b></td> <td><b>S/.0.13</b></td> </tr> <tr> <td><b>Dosis (cantidad de unidades del producto a usar) (a dosis máxima)</b></td> <td>20mg 2 veces al día (4 tab)</td> <td>20mg 2 veces al día (2 tab)</td> <td>50mg 3 veces al día (6 tab)</td> <td>150mg 1 vez al día (3 tab)</td> <td>160mg 2 veces al día (4 tab)</td> </tr> <tr> <td><b>Duración del esquema (crónico)</b></td> <td><b>Anual</b></td> <td><b>Anual</b></td> <td><b>Anual</b></td> <td><b>Anual</b></td> <td><b>Anual</b></td> </tr> <tr> <td><b>Costo total tratamiento por persona por año</b></td> <td><b>S/.0.01 x 4 x 365 = S/.14.6</b></td> <td><b>S/.0.06 x 2 x 365 = S/.43.8</b></td> <td><b>S/.0.05 x 6 x 365 = S/.109.5</b></td> <td><b>S/.0.05 x 3 x 365 = S/.64.8</b></td> <td><b>S/.0.13 x 4 x 365 = S/.189.8</b></td> </tr> </tbody> </table>	Ítem	Enalapril	Enalapril	Captopril	Losartan	Valsartan	<b>Presentación</b>	<b>10mg TB</b>	<b>20mg TB</b>	<b>25mg TB</b>	<b>50mg TB</b>	<b>80mg TB</b>	<b>Costo unitario</b>	<b>S/.0.01</b>	<b>S/.0.06</b>	<b>S/.0.05</b>	<b>S/.0.05</b>	<b>S/.0.13</b>	<b>Dosis (cantidad de unidades del producto a usar) (a dosis máxima)</b>	20mg 2 veces al día (4 tab)	20mg 2 veces al día (2 tab)	50mg 3 veces al día (6 tab)	150mg 1 vez al día (3 tab)	160mg 2 veces al día (4 tab)	<b>Duración del esquema (crónico)</b>	<b>Anual</b>	<b>Anual</b>	<b>Anual</b>	<b>Anual</b>	<b>Anual</b>	<b>Costo total tratamiento por persona por año</b>	<b>S/.0.01 x 4 x 365 = S/.14.6</b>	<b>S/.0.06 x 2 x 365 = S/.43.8</b>	<b>S/.0.05 x 6 x 365 = S/.109.5</b>	<b>S/.0.05 x 3 x 365 = S/.64.8</b>	<b>S/.0.13 x 4 x 365 = S/.189.8</b>	<p>Se consideraron costos pequeños debido a que el costo anual por paciente es menor a S/ 500 con cualquiera de las intervenciones farmacológicas brindadas a dosis máximas, este punto de cohorte establecido según el manual metodológico de IETSI.</p>
Ítem	Enalapril	Enalapril	Captopril	Losartan	Valsartan																																	
<b>Presentación</b>	<b>10mg TB</b>	<b>20mg TB</b>	<b>25mg TB</b>	<b>50mg TB</b>	<b>80mg TB</b>																																	
<b>Costo unitario</b>	<b>S/.0.01</b>	<b>S/.0.06</b>	<b>S/.0.05</b>	<b>S/.0.05</b>	<b>S/.0.13</b>																																	
<b>Dosis (cantidad de unidades del producto a usar) (a dosis máxima)</b>	20mg 2 veces al día (4 tab)	20mg 2 veces al día (2 tab)	50mg 3 veces al día (6 tab)	150mg 1 vez al día (3 tab)	160mg 2 veces al día (4 tab)																																	
<b>Duración del esquema (crónico)</b>	<b>Anual</b>	<b>Anual</b>	<b>Anual</b>	<b>Anual</b>	<b>Anual</b>																																	
<b>Costo total tratamiento por persona por año</b>	<b>S/.0.01 x 4 x 365 = S/.14.6</b>	<b>S/.0.06 x 2 x 365 = S/.43.8</b>	<b>S/.0.05 x 6 x 365 = S/.109.5</b>	<b>S/.0.05 x 3 x 365 = S/.64.8</b>	<b>S/.0.13 x 4 x 365 = S/.189.8</b>																																	

**Equidad:**

Al preferir la intervención en lugar del comparador, ¿cuál será el impacto en la equidad?

**Definiciones**

- *Incrementa la equidad: favorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc).*
- *Reduce la equidad: desfavorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc).*

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Reducido</li> <li><input type="radio"/> Probablemente reducido</li> <li>● <b>Probablemente no tenga impacto</b></li> <li><input type="radio"/> Probablemente incremente la equidad</li> <li><input type="radio"/> Incrementa la equidad</li> <li><input type="radio"/> Varía</li> <li><input type="radio"/> Se desconoce</li> </ul>		

**Aceptabilidad:**

¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales

<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> <b>Sí</b>  <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		<b>Personal de salud:</b> El GEG consideró que los profesionales de la salud aceptarían brindar la intervención.  <b>Pacientes:</b> El GEG consideró que los pacientes aceptarían la intervención.
<b>Factibilidad:</b>		
¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> <b>Sí</b>  <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		El GEG consideró que el realizar brindar la medicación es factible en todos los niveles de atención en ESSALUD.

### Resumen de los juicios:

	JUICIOS						
<b>BENEFICIO</b>	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
<b>DAÑO</b>	Grande	Moderada		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
<b>CERTEZA DE LA EVIDENCIA</b>	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
<b>CONSIDERA TODOS LOS DESENLACES IMPORTANTES</b>	No	Posiblemente no		Posiblemente sí	Sí		
<b>BALANCE DE BENEFICIO / DAÑO</b>	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce
<b>USO DE RECURSOS</b>	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros despreciables	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
<b>EQUIDAD</b>	Incrementa la inequidad	Probablemente incrementa la inequidad	Probablemente no tenga impacto en la equidad	Probablemente incrementa la equidad	Incrementa la equidad	Varía	Se desconoce
<b>ACEPTABILIDAD</b>	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
<b>FACTIBILIDAD</b>	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
<b>RECOMENDACIÓN FINAL</b>	Recomendación fuerte a favor del control	Recomendación condicional a favor del control	Recomendación condicional a favor de la intervención o del control	Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención	No emitir recomendación	

**Recomendaciones y justificación:**

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p><b>Dirección y fuerza:</b> Los beneficios de brindar IECA/ARA II se consideraron triviales (puesto que, los desenlaces no fueron significativo) y los daños se consideraron pequeños. Sin embargo, literatura previa ha considerado que es necesario evaluar si este fármaco podría potenciarse al usarse conjuntamente a otros (69), por lo cual se consideró que el balance era aún desconocido.</p> <p><b>Por ello, se el GEG decidió no emitir una recomendación ni a favor ni en contra.</b></p>	<p>En pacientes con adultos con insuficiencia cardíaca crónica con fracción de eyección preservada (<math>\geq 50\%</math>) estadio C, la falta de evidencia sobre beneficios y daños de los IECA o ARA II impide emitir una recomendación con respecto a esta intervención.</p>

**Puntos de BPC:**

Justificación	BPC
<p>El GEG considera especificar que, si el paciente viene recibiendo la medicación por alguna enfermedad concomitante previamente, debe de mantener su medicación si es que no existiera una contraindicación, presentar insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada no debe ser una contraindicación para su uso. Esto acorde con la recomendación de manejo de comorbilidades en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción eyección preservada como lo menciona la guía europea, americana y mexicana. (43-45)</p>	<p><b>BPC1:</b> En pacientes adultos con ICC con fracción de eyección preservada (<math>\geq 50\%</math>) estadio C, que se encuentran recibiendo IECA/ARA II por alguna otra comorbilidad, se debe continuar con este manejo como parte del protocolo de tratamiento de dicha comorbilidad.</p>

**Pregunta 6: En adultos con insuficiencia cardíaca crónica con fracción de eyección reducida ( $\leq 40\%$ ) estadio C, ¿se debería usar betabloqueadores para el manejo de la enfermedad?**

**Conceptos previos:**

Los pacientes en estadio C de esta enfermedad son pacientes con síntomas previos asociados con una enfermedad cardíaca estructural subyacente (73).

La beta bloqueadores (BB) son inhibidores competitivos de la actividad adrenérgica al bloquear los receptores ( $\beta 1$  y  $\beta 2$ ) usadas por las catecolaminas adrenalina y noradrenalina (74).

La fisiopatología de la insuficiencia cardíaca muestra un incremento de actividad adrenérgica desde etapas tempranas, asociada a progreso de la enfermedad (75, 76). Los efectos de BB previenen los efectos tóxicos de las catecolaminas sobre el miocardio y el consecuente empeoramiento de la enfermedad al restablecer la respuesta de los receptores  $\beta$ , que la estimulación adrenérgica crónica ha reducido, y disminuir el ritmo cardíaco y la vasoconstricción (77).

El GEG consideró importante conocer los efectos de los BB en términos de mortalidad, hospitalización y eventos adversos y valorar su relevancia en la terapia de la insuficiencia cardíaca en estadio C con FE reducida, levemente reducida y preservada.

**Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:**

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces de la intervención
6.1	En pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estadio C con Fracción de Eyección reducida (FER $< 40\%$ )	Betabloqueadores / Placebo o no tratamiento	<p><b>Críticos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalidad cardiovascular</li> <li>• Hospitalización por insuficiencia cardíaca</li> <li>• Mortalidad por cualquier causa</li> <li>• Eventos adversos</li> </ul> <p><b>Importante</b></p> <p>Hospitalización por cualquier causa</p>
6.2	<b>P:</b> Adultos con insuficiencia cardíaca crónica levemente reducida (40-50%)	Betabloqueadores/ placebo o cualquiera de los fármacos considerados como intervención	<p><b>Críticos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalidad cardiovascular</li> <li>• Hospitalización por insuficiencia cardíaca</li> <li>• Mortalidad por cualquier causa</li> </ul>

Pregunta PICO	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces de la intervención
			<ul style="list-style-type: none"> <li>Eventos adversos</li> </ul> <p><b>Importante</b></p> Hospitalización por cualquier causa
6.3	P: Adultos con insuficiencia cardíaca crónica preservada (>50%)	Betabloqueadores/ placebo o cualquiera de los fármacos considerados como intervención	<p><b>Críticos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mortalidad cardiovascular</li> <li>Hospitalización por insuficiencia cardíaca</li> <li>Mortalidad por cualquier causa</li> <li>Eventos adversos</li> </ul> <p><b>Importante</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hospitalización por cualquier causa</li> </ul>

**Pregunta 6.1: En adultos con insuficiencia cardíaca crónica con fracción de eyección reducida ( $\leq 40\%$ ) estadio C, ¿se debería usar betabloqueadores para el manejo de la enfermedad?**

#### Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS (Anexo N° 2) y de RS publicadas como artículos científicos (Anexo N° 3).

En la búsqueda de RS incluidas en GPC no se encontró una que respondiera a la PICO planteada. En la búsqueda de RS como artículo científico de novo se encontró 3 RS que respondían a la PICO planteada, la RS de Burnet 2017 (78), Thomsen 2016 (79) y la de Barron 2013 (80).

RS	Puntaje en AMSTAR 2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por la RS
Burnet (2017)	Críticamente Bajo	Abril 2015	22 ECA	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mortalidad por todas las causas</li> </ul>
Thomsen (2016)	Críticamente Bajo	Diciembre de 2014	30 ECA	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mortalidad por todas las causas</li> <li>Hospitalización por insuficiencia cardíaca</li> </ul>
Barron (2013)	Críticamente bajo	De 1950 a noviembre 2011	9 ECA	<ul style="list-style-type: none"> <li>Eventos adversos:               <ul style="list-style-type: none"> <li>Hiperglicemia</li> <li>Bradicardia</li> </ul> </li> </ul>

Las dos RS con mayor calidad y con búsquedas más actuales fueron las de Burnet 2017 (78) y de Thomsen 2016 (79). La RS de Thomsen 2016 (79) incluía más estudios que la RS de Burnet

2017 (78) y reportaba más desenlaces de interés; además, la RS de Burnet 2017 (78) hizo un Network Metanálisis donde la efectividad de los BB en comparación con el placebo se midió a través de comparaciones indirectas.

Por estas razones se decidió tomar como referencia la RS de Thomsen 2016 (79) que incluía mayor cantidad de estudios y evaluó la efectividad de los beta-bloqueadores de manera directa. Se decidió usar la RS de Barron 2013 (80) para desenlaces de efectos adversos por ser la única RS encontrada que los reportaba.

La RS de Thomsen 2016 (79) hizo una búsqueda inicial de los ECA incluidos en dos GPC: ESC 2012 (81) y ACCF/AHA 2013 (82) y realizó un análisis primario con los 15 ECA encontrados, posterior a eso, realizó un análisis de sensibilidad donde incluyó otros 15 ECA encontrados en una búsqueda sistemática realizada en Pubmed. Los resultados que se presentan son los reportados en el análisis de sensibilidad que incluyó 30 ECA.

### Resumen de la evidencia:

#### PICO 6: Beta-bloqueadores vs placebo/no tratamiento:

- **Mortalidad por todas las causas**
  - Para este desenlace se decide tomar como referencia la RS de Thomsen 2016 (79) que incluyó 29 ECA con 21 603 pacientes y un tiempo de seguimiento de 2.8 a 45.5 meses, reportados en los 15 ECA extraídos de las dos GPC, el autor no reporta el tiempo de seguimiento global de los 29 ECA incluidos.
  - La RS de Thomsen 2016 (79) halló que la incidencia de mortalidad por todas las causas en el grupo que recibió beta bloqueadores (BB) ( $1337/11288 = 11.84\%$ ) fue menor que en el grupo placebo o no tratamiento ( $1635/10315 = 15.85\%$ ). El RR obtenido fue de 0.79 IC 95% [0.74 – 0.85]. La heterogeneidad del MA fue menor al 40% por lo que se tomó el resultado reportado con efecto fijo.
  - El GEG no consideró actualizar la RS pues su búsqueda fue reciente (2014).
  
- **Hospitalización por insuficiencia cardíaca**
  - La RS de Thomsen 2016 (79) incluyó 20 ECA con 19 342 pacientes y un tiempo de seguimiento de 2.8 a 45.5 meses, reportados en los 15 ECA extraídos de las dos GPC, el autor no reporta el tiempo de seguimiento global de los 20 ECA incluidos.
  - La incidencia de hospitalización por insuficiencia cardíaca en el grupo que recibió beta bloqueadores (BB) ( $1575/9966 = 15.8\%$ ) fue menor que en el grupo placebo o no tratamiento ( $1981/9376 = 21.1\%$ ). Se halló un RR de 0.74 IC 95% [0.65 – 0.84]. La heterogeneidad del MA fue mayor al 40% por lo que se tomó el resultado reportado con efecto aleatorio.
  - El GEG no consideró actualizar la RS pues su búsqueda fue reciente (2014).
  
- **Eventos adversos: Hiperglicemia**

- Para este desenlace se toma como referencia la RS de Barron 2013 (80) que incluye a 4 ECAS con 3443 pacientes con un rango de seguimiento de 3 a 24 meses.
- El porcentaje de eventos de hiperglicemia en el grupo que recibió beta bloqueadores (BB) (300/1858 = 16.1%) fue mayor que en el grupo placebo o no tratamiento (213/1585 = 13.4%). Se halló un OR de 1.313 IC 95% [1.083 – 1.593].

■ **Eventos adversos: Bradicardia**

- Para este desenlace se toma como referencia la RS de Barron 2013 (80) que incluye a 9 ECAS con 15 383 pacientes con un rango de seguimiento de 3 a 24 meses.
- El porcentaje de eventos de hiperglicemia en el grupo que recibió beta bloqueadores (BB) (387/7836 = 4.9%) fue mayor que en el grupo placebo o no tratamiento (122/7547 = 1.6%). Se halló un OR de 3.450 IC 95% [2.194 – 5.424].

### Tabla de Resumen de la evidencia (Summary of Findings – SoF)

**Bibliografía:**

- Thomsen MM, Lewinter C, Kober L. Varying effects of recommended treatments for heart failure with reduced ejection fraction: meta-analysis of randomized controlled trials in the ESC and ACCF/AHA guidelines. ESC heart failure. 2016;3(4):235-44
- Barron AJ, Zaman N, Cole GD, Wensel R, Okonko DO, Francis DP. Systematic review of genuine versus spurious side-effects of beta-blockers in heart failure using placebo control: recommendations for patient information. International journal of cardiology. 2013;168(4):3572-9

Evaluación de la certeza de evidencia							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia	
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Beta-Bloqueadores	placebo o no tratamiento	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)			
<b>Mortalidad por todas las causas (seguimiento: media 15.1 meses)</b>													
29	ECA	no es serio	no es serio	no es serio	serio a	ninguno	1337/11288 (11.8%)	1635/10315 (15.9%)	RR 0.79 (0.74 a 0.85)	3 menos por 100 (de 4 menos a 2 menos)	⊕⊕⊕○	Moderada	Crítico
<b>Hospitalización por Insuficiencia cardiaca (seguimiento: media 15.1 meses)</b>													
20	ECA	no es serio	serio b	no es serio	serio a	ninguno	1575/9966 (15.8%)	1981/9376 (21.1%)	RR 0.74 (0.65 a 0.84)	6 menos por 100 (de 7 menos a 3 menos)	⊕⊕○○	Baja	Crítico
<b>Evento Adverso - Bradicardia (seguimiento: rango 6 meses a 24 meses)</b>													
9	ECA	no es serio	serio c	no es serio	no es serio	ninguno	387/7836 (4.9%)	122/7547 (1.6%)	OR 3.45 (2.19 a 5.42)	4 más por 100 (de 2 más a 7 más)	⊕⊕⊕○	Moderada	Crítico
<b>Evento Adverso - Hiperglicemia (seguimiento: rango 6 meses a 24 meses)</b>													
4	ECA	serio d	no es serio	no es serio	serio e	ninguno	300/1858 (16.1%)	213/1585 (13.4%)	OR 1.31 (1.08 a 1.59)	4 más por 100 (de 1 más a 6 más)	⊕⊕○○	Baja	Crítico

IC 95%: Intervalo de confianza al 95%; OR: Odds ratio

**Explicaciones**

- a. Se decidió disminuir un nivel porque el 95% IC cruza el valor 0.75
- b. Se decidió disminuir un nivel por heterogeneidad, medida por el I2 mayor a 40%.
- c. Se decidió disminuir un nivel por alta heterogeneidad observada en el Forest Plot
- d. Se decidió disminuir un nivel por incierto riesgo de sesgo de selección y de evaluación
- e. Se decidió disminuir un nivel porque el 95% IC incluía a 1.25

En agosto del 2024 se realizó una actualización de la búsqueda de RS que hayan sido elaboradas como parte de una GPC (**Anexo N°1**) o publicadas como artículos científicos (**Anexo N°2**), se identificó un metaanálisis en red de distintas intervenciones que respondía a la pregunta PICO planteada:

La NM de Tromp et al 2022 (3) realizó evaluación de distintas intervenciones en comparación a placebo, entre ellas betabloqueadores. Estos tuvieron las siguientes características.

- **La población** fueron pacientes adultos con diagnóstico de ICC con fracción de eyección reducida
- **La intervención** betabloqueadores
- **El comparador** fue el placebo
- Los **desenlaces** evaluados fueron mortalidad por todas las causas, mortalidad cardiovascular u hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y mortalidad cardiovascular.
  - **Mortalidad por cualquier causa:** Se observó menor incidencia de muertes por cualquier causa en el grupo que recibió betabloqueadores (HR: 0.78, IC 95%: 0.72 – 0.84) en comparación al grupo que recibió placebo.
  - **Mortalidad cardiovascular:** Se observó menor incidencia de muertes por causas cardiovasculares en el grupo que recibió betabloqueadores (HR: 0.77, IC 95%: 0.70 – 0.85) en comparación al grupo que recibió placebo.

Tras discutirlo con el GEG se concluyó que la nueva evidencia al respecto no modificaría la dirección de la recomendación, por lo cual no se desarrollaron cambios en el desarrollo de la pregunta.

### Evaluación de la certeza de la evidencia según GRADE

Se graduó la evidencia utilizando el sistema GRADE (**Anexo N° 4**)

### Evidencia a la decisión (Evidence to Decision, EtD):

#### 1. Balance beneficios/riesgos y calidad de la evidencia:

- En comparación con el grupo que recibió placebo o no tratamiento, en el grupo que recibió beta bloqueadores (BB) presentó:
  - Menor riesgo de mortalidad por todas las causas (certeza de la evidencia: **Moderada**, ver **Anexo N° 4**)
  - Menor riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca (certeza de la evidencia: **Baja**, ver **Anexo N° 4**)
  - Similar riesgo de Bradicardia (certeza de la evidencia: **Moderado**, ver **Anexo N° 4**)
  - Similar riesgo de Hiperglicemia (certeza de la evidencia: **Baja**, ver **Anexo N° 4**)
- **Conclusión:** El grupo que recibió betabloqueadores (BB) presenta un beneficio claro sobre el grupo que recibió placebo o no tratamiento (certeza de evidencia: **Moderada**).

2. **Valoración de los desenlaces por los pacientes:** El GEG consideró que los desenlaces priorizados para esta pregunta serían relevantes para los pacientes.
3. **Preferencias de los pacientes/familiares:** El GEG consideró que los pacientes y familiares preferirían optar por la terapia que más beneficios les confiera con menos efectos adversos.
4. **Aceptabilidad de los profesionales de la salud:** El GEG consideró que los médicos especialistas no tendrían resistencia en optar por la intervención de evidenciar beneficio claro.
5. **Factibilidad:** El GEG consideró que el tratamiento con betabloqueadores (BB) es una opción de tratamiento disponible en la institución.
6. **Uso de recursos:** El GEG consideró que el uso betabloqueadores (BB) no generaría costos adicionales para la institución, ya que actualmente son parte rutinaria del tratamiento de estos pacientes.

#### Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p><b>Dirección de la recomendación:</b> Considerando que el tratamiento con betabloqueadores (BB) presentó beneficios significativos en comparación con el placebo o no tratamiento, el GEG decidió emitir una recomendación <b>a favor</b> del uso de betabloqueadores (BB) en pacientes con insuficiencia cardíaca y FE reducida.</p> <p><b>Fuerza de la recomendación:</b> A pesar de que la evidencia es de baja certeza, los costos pequeños, la aceptabilidad y factibilidad de su uso, el GEG decidió emitir una <b>recomendación fuerte</b>.</p>	<p>En adultos con ICC con FE reducida (<math>\leq 40\%</math>) estadio C, recomendamos administrar betabloqueadores para el tratamiento de la enfermedad.</p> <p><b>Recomendación fuerte a favor</b></p> <p><b>Certeza de la evidencia:</b>            Baja ⊕⊕⊖⊖</p>

#### Puntos de BPC:

Justificación	BPC
El GEG consideró importante mencionar el proceso de titulación del fármaco, este proceso se especifica y va acorde con lo mencionado en la guía europea del 2021. (44)	<p><b>BPC1:</b> Titular el fármaco de la siguiente manera:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Iniciar con dosis bajas en pacientes estables.</li> </ul>

Justificación	BPC
	<ul style="list-style-type: none"><li>- Duplicar la dosis inicial en no menos de 2 semanas; en algunos pacientes se podría duplicar la dosis en un mayor tiempo.</li><li>- Alcanzar la dosis máxima indicada del fármaco (betabloqueadores) o la dosis máxima tolerada para el paciente.</li><li>- Monitorizar frecuencia cardiaca, presión arterial y el estatus clínico (especialmente signos de congestión y el peso).</li></ul>

**Pregunta 6.2: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección levemente reducida (40% - 49%) con ritmo sinusal estadio C, ¿se debería usar betabloqueadores para el manejo de la enfermedad?**

#### Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS (**Anexo N° 1**) y de RS publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**), como se detalla en la sección de métodos.

Se encontró una revisión sistemática que realizó un meta análisis en red de Leite et al. 2023 (65) que respondía a la pregunta mencionada:

RS	Puntaje en AMSTAR 2 modificado por IETSI	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por la RS
Leite et al. (2023)	6/10	Diciembre 2021	1 meta-ECA*	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalidad por cualquier causa</li> <li>• Mortalidad cardiovascular               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hospitalización por insuficiencia cardiaca</li> </ul> </li> </ul>

#### \*Metaanálisis de ECA preseleccionados (ECA más grandes) (83)

El GEG consideró que no era necesario actualizar la búsqueda, sin embargo, consideró importante evaluar cada estudio del meta-ECA (83) por separado, pero la información de cada ECA por separado para este subgrupo poblacional no estaba disponible.

Por lo que se realizó una búsqueda actualizada de ECA, con el objetivo de encontrar algún ECA no incluido en el meta-ECA; encontrándose el estudio J DHF, (84) el cual evaluó población (>40%); sin embargo, solo se presentó análisis para subgrupo de 40 – 49% solo para el desenlace compuesto (mortalidad cardiovascular y hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca); por lo que no fue considerado. No se encontraron otros ECA.

Finalmente, no se encontró evidencia de eventos adversos para esta subpoblación específica (FE: 40 – 49%), sin embargo, existe evidencia en ECA considerando FE ≤40%, por lo que se usó la evidencia de la RS de Barron et al 2013: (80)

RS	Puntaje en AMSTAR 2 modificado por IETSI	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por la RS
Barron et al. (2013)	9/10	Noviembre 2011	13 ECA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evento adverso (Bradicardia)</li> <li>• Evento adverso (Hiperglucemia)</li> </ul>

#### Evidencia por desenlace:

Para todos los desenlaces de beneficio de esta pregunta se decidió tomar como referencia el meta-ECA (83) usado en la RS de Leite et al. (2023) (64, 65). Para los desenlaces de evento adverso (hiperglucemia y bradicardia) se usó la RS de Barron et al (2013). (80)

- **Mortalidad cardiovascular**

- El meta-ECA utilizado en la RS de Leite et al (2023) (65) de Cleland et al (2018) (83) realizó un subanálisis de la población de estudio (41 – 49%). El MA de estos ECA (n=570) tuvo las siguientes características:
  - **La población** fueron pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección entre 41% y 49% con ritmo sinusal
  - **La intervención** fue: B bloqueadores
  - **El control** fue: placebo
  - **El desenlace** fue mortalidad cardiovascular definido como muertes por causas cardiovasculares (infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular, etc.)
  - Se encontró que la incidencia de muertes cardiovasculares fue mayor en el grupo placebo (26/283 = 9.2%) en comparación con el grupo tratado con B bloqueadores (13/292 = 4.5%) (**HR: 0.48, IC 95%: 0.25 a 0.92**).

- **Hospitalización por insuficiencia cardiaca**

- El meta-ECA utilizado en la RS de Leite et al (2023) (65) de Cleland et al (2018) (83) realizó un subanálisis de la población de estudio (41 – 49%). El MA de estos ECA (n=566) tuvo las siguientes características:
  - **La población** fueron pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección entre 41% y 49% con ritmo sinusal
  - **La intervención** fue: B bloqueadores
  - **El control** fue: placebo
  - **El desenlace** fue hospitalización por insuficiencia cardiaca definido como episodio de hospitalización causado por complicaciones de la insuficiencia cardiaca
  - Se encontró que la incidencia de hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca fue similar en el grupo placebo en comparación con el grupo tratado con B bloqueadores (HR: 0.95, IC 95%: 0.68 a 1.32).

- **Mortalidad por cualquier causa**

- El meta-ECA utilizado en la RS de Leite et al (2023) (65) de Cleland et al (2018) (83) realizó un subanálisis de la población de estudio (41 – 49%). El MA de estos ECA (n=570) tuvo las siguientes características:
  - **La población** fueron pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección entre 41% y 49% con ritmo sinusal
  - **La intervención** fue: B bloqueadores

- **El control** fue: placebo
  - **El desenlace** fue mortalidad por todas las causas definido como muertes por cualquier causa (incluida las muertes cardiovasculares).
  - Se encontró que la incidencia de muertes por cualquier causa fue mayor en el grupo placebo ( $35/283 = 12.4\%$ ) en comparación con el grupo tratado con B bloqueadores ( $21/292 = 7.2\%$ ) (**HR: 0.59, IC 95%: 0.34 a 1.03**).
- **Evento adverso (Bradicardia)**
    - Ninguna RS ni ECA presento evaluación de este desenlace para la población n específica (FE: 41 – 49%), por lo que se usó la RS de Barron et al 2013 (80) en 9 ECA (n=15383). Estos tuvieron las siguientes características:
      - **La población** fueron pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección menor a igual a 40%
      - **La intervención** fue: B bloqueadores (carvedilol, bisoprolol y nevigolol)
      - **El control** fue: placebo
      - **El desenlace** fue bradicardia definido como disminución de la frecuencia cardiaca por debajo de 70 latidos por minuto.
      - Se encontró que la incidencia de bradicardia fue mayor en el grupo tratado con B bloqueadores ( $387/7836 = 4.9\%$ ) en comparación con el grupo tratado con placebo ( $122/7547 = 1.6\%$ ) (**OR: 3.45, IC 95%: 2.19 a 5.42**).
- **Evento adverso (Hiperglicemia)**
    - Ninguna RS ni ECA presento evaluación de este desenlace para la población n específica (FE: 40 – 49%), por lo que se usó la RS de Barron et al 2013 (80) en 9 ECA (n=15383). Estos tuvieron las siguientes características:
      - **La población** fueron pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección menor a igual a 40%
      - **La intervención** fue: B bloqueadores (carvedilol, bisoprolol y nevigolol)
      - **El control** fue: placebo
      - **El desenlace** fue hiperglicemia definido como aumento de la glucosa basal por encima de 100 luego de iniciar el tratamiento.
      - Se encontró que la incidencia de hiperglucemia fue mayor en el grupo tratado con B bloqueadores ( $300/1858 = 16.1\%$ ) en comparación con el grupo tratado con placebo ( $213/1585 = 13.4\%$ ) (**OR: 1.31, IC 95%: 1.08 a 1.59**).

### Tabla de Resumen de la evidencia (Summary of Findings – SoF)

**Población:** En adultos de 18 años a más con diagnóstico de Insuficiencia Cardíaca Crónica estadio C F. Eyección levemente reducida (41 -49%) / **Intervención:** Beta bloqueadores (BB)/ **Comparador:** Placebo  
**Autor:** Pedro Guerra Canchari  
**Bibliografía por desenlace:**  
**Mortalidad cardiovascular, hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, mortalidad por todas las causas:** meta-ECA (83)  
**Evento adverso (bradicardia e hiperglucemia):** RS Barron et al 2013 (80)  
**Hospitalizaciones por todas las causas:** No se cuenta con información

Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y Tipo de estudio	Comparación: Placebo	Intervención: B bloqueadores	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Interpretación*
Mortalidad Cardiovascular	Crítico	570 (1 ECA)	26/283 (9.2%)	13/292 (4.5%)	<b>HR: 0.48, (0.25 a 0.92)</b>	<b>5 menos por 100</b> (de -1 a -7)	⊕⊕○○ Baja <sup>a</sup>	Por cada 100 personas a las que brindemos B bloqueadores en lugar de placebo, <b>podría ser que evitemos 5 muertes por causas cardiovasculares</b> (- 1 a -7)
Hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca	Crítico	566 (1 ECA)	45/474 (9.5%)*		<b>HR: 0.95 (0.68 a 1.32)</b>	<b>1 menos por 100</b> (de - 3 a + 3)	⊕⊕⊕○ Moderado <sup>b</sup>	Al brincar B bloqueadores en lugar de placebo, probablemente <b>no</b> causaremos un efecto en las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca.
Mortalidad por todas las causas	Crítico	570 (1 ECA)	35/283 (12.4%)	21/292 (7.2%)	<b>RR 0.58 (0.35 a 0.97)</b>	<b>5 menos por 100</b> (de - 0.4 a -8)	⊕⊕⊕○ Moderado <sup>b</sup>	Por cada 100 personas a las que brindemos B bloqueadores en lugar de placebo, <b>probablemente evitemos 5 muertes por cualquier causa</b> (- 0.4 a - 8)
Hospitalizaciones por todas las causas	Importante	No se cuenta con información						
Evento adverso (Bradicardia)	Subrogado	15383 (9 ECA)	387/7836 (4.9%)	122/7547 (1.6%)	<b>OR 3.45 (2.19 a 5.42)</b>	<b>4 más por 100</b> (de +2 a + 7)	⊕⊕⊕○ Moderado <sup>c</sup>	Por cada 100 personas a las que brindemos B bloqueadores en lugar de placebo, <b>probablemente causaremos un aumento en los casos de bradicardia: 4 casos más</b> (+1.9 a +6.6)
Evento adverso (Hiperglucemia)	Subrogado	15383 (9 ECA)	213/1585 (13.4%)	300/1858 (16.1%)	<b>OR 1.31 (1.08 a 1.59)</b>	<b>4 más por 100</b> (de +1 a +7)	⊕⊕⊕○ Moderado <sup>d</sup>	Por cada 100 personas a las que brindemos B bloqueadores en lugar de placebo, <b>probablemente causaremos un aumento en los casos de bradicardia: 4 casos más</b> (+0.9 a +6.4)

IC: Intervalo de confianza; RS: Revisión sistemática; ECA: Ensayo clínico aleatorizado; RR: Razón de riesgo; OR: Razón de odds; HR: Razón de hazard.

\*Se usan términos estandarizados de acuerdo a la certeza de la evidencia: alta = ningún término, moderada = probablemente, baja = podría ser, muy baja = podría ser, aunque la evidencia es incierta.

**Explicaciones de la certeza de evidencia:**

- A Se disminuyó dos niveles por imprecisión (El número de eventos en total es menor a 50)
- B. Se disminuyó un nivel por imprecisión (El número de eventos en total es entre 50-400)
- C. Se disminuyó un nivel por alta heterogeneidad (I<sup>2</sup>)
- D. Se disminuyó un nivel por riesgo de sesgo (no especificado el sesgo de selección y de evaluación)

\* Se uso el riesgo basal del control de un estudio observacional (45/474): Effect of heart failure pharmacotherapies in patients with heart failure with mildly reduced ejection fraction. <https://doi.org/10.1093/euripc/zwae121>

**Tabla de la Evidencia a la Decisión (Evidence to Decision, EtD):**

Presentación:

**Pregunta 6.2: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección levemente reducida (41% - 49%) estadio C con ritmo sinusal, ¿se debería usar B bloqueadores para el manejo de la enfermedad?**

<b>Población:</b>	Adultos con diagnóstico de insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección levemente reducida (41 – 49%) estadio C con ritmo sinusal
<b>Intervención:</b>	B bloqueadores
<b>Comparador:</b>	Placebo
<b>Desenlaces:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalidad cardiovascular</li> <li>• Hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca</li> <li>• Eventos adversos</li> <li>• Mortalidad por cualquier causa</li> <li>• Hospitalizaciones por cualquier causa</li> </ul>
<b>Escenario:</b>	EsSalud
<b>Perspectiva:</b>	Recomendación clínica poblacional – Seguro de salud (EsSalud)
<b>Potenciales conflictos de interés:</b>	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta

Evaluación:

Beneficios: ¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?																	
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales															
○ Trivial ○ Pequeño ● <b>Moderado</b> ○ Grande  ○ Varía ○ Se desconoce	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces</th> <th>Diferencia (IC 95%)</th> <th>Interpretación*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mortalidad Cardiovascular</td> <td><b>5 menos por 100</b> (de -1 a -7)</td> <td>Por cada 100 personas a las que brindemos B bloqueadores en lugar de placebo, <b>podría ser que causemos una disminución en la mortalidad cardiovascular: 5 muertes menos</b> (- 1 a -7)</td> </tr> <tr> <td>Hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca</td> <td><b>1 menos por 100</b> (de - 3 a + 3)</td> <td>Al brindar B bloqueadores en lugar de placebo, probablemente <b>no</b> causaremos un efecto en las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca.</td> </tr> <tr> <td>Mortalidad por todas las causas</td> <td><b>5 menos por 100</b> (de - 0.4 a -8)</td> <td>Por cada 100 personas a las que brindemos B bloqueadores en lugar de placebo, <b>probablemente causaremos una disminución en la mortalidad por cualquier causa: 5 muertes menos</b> (- 0.4 a -8)</td> </tr> <tr> <td>Hospitalizaciones por cualquier causa</td> <td colspan="2">No se cuenta con información</td> </tr> </tbody> </table>	Desenlaces	Diferencia (IC 95%)	Interpretación*	Mortalidad Cardiovascular	<b>5 menos por 100</b> (de -1 a -7)	Por cada 100 personas a las que brindemos B bloqueadores en lugar de placebo, <b>podría ser que causemos una disminución en la mortalidad cardiovascular: 5 muertes menos</b> (- 1 a -7)	Hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca	<b>1 menos por 100</b> (de - 3 a + 3)	Al brindar B bloqueadores en lugar de placebo, probablemente <b>no</b> causaremos un efecto en las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca.	Mortalidad por todas las causas	<b>5 menos por 100</b> (de - 0.4 a -8)	Por cada 100 personas a las que brindemos B bloqueadores en lugar de placebo, <b>probablemente causaremos una disminución en la mortalidad por cualquier causa: 5 muertes menos</b> (- 0.4 a -8)	Hospitalizaciones por cualquier causa	No se cuenta con información		El GEG consideró que el beneficio fue moderado (puesto que, dos de los eventos principales fueron significativos).
	Desenlaces	Diferencia (IC 95%)	Interpretación*														
	Mortalidad Cardiovascular	<b>5 menos por 100</b> (de -1 a -7)	Por cada 100 personas a las que brindemos B bloqueadores en lugar de placebo, <b>podría ser que causemos una disminución en la mortalidad cardiovascular: 5 muertes menos</b> (- 1 a -7)														
	Hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca	<b>1 menos por 100</b> (de - 3 a + 3)	Al brindar B bloqueadores en lugar de placebo, probablemente <b>no</b> causaremos un efecto en las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca.														
	Mortalidad por todas las causas	<b>5 menos por 100</b> (de - 0.4 a -8)	Por cada 100 personas a las que brindemos B bloqueadores en lugar de placebo, <b>probablemente causaremos una disminución en la mortalidad por cualquier causa: 5 muertes menos</b> (- 0.4 a -8)														
Hospitalizaciones por cualquier causa	No se cuenta con información																
En resumen, en <i>adultos con diagnóstico de insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección levemente reducida (41 – 49%) estadio C con ritmo sinusal</i> , por cada <b>100</b> personas a las que se le brinde beta bloqueadores en vez de placebo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Podría ser que se disminuyan 5 muertes por causas cardiovasculares</li> <li>• Probablemente, no causemos un efecto en las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca.</li> <li>• Probablemente se disminuirá 5 muertes por cualquier causa</li> <li>• Ningún estudio reportó el desenlace hospitalizaciones por cualquier causa</li> </ul>																	

Daños:											
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?											
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales								
<input type="radio"/> Trivial <input checked="" type="radio"/> <b>Pequeño</b> <input type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Grande  <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces</th> <th>Diferencia (IC 95%)</th> <th>Interpretación*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Bradicardia</td> <td><b>4 más por 100</b> (de + 2 a + 7)</td> <td>Por cada 100 personas a las que brindemos B bloqueadores en lugar de placebo, <b>probablemente causaremos un aumento en los casos de bradicardia: 4 casos más</b> (+1.9 a +6.6)</td> </tr> <tr> <td>Hiperglucemia</td> <td><b>4 más por 100</b> (de + 1 a + 6)</td> <td>Por cada 100 personas a las que brindemos B bloqueadores en lugar de placebo, <b>probablemente causaremos un aumento en los casos de bradicardia: 4 casos más</b> (+0.9 a +6.4)</td> </tr> </tbody> </table>	Desenlaces	Diferencia (IC 95%)	Interpretación*	Bradicardia	<b>4 más por 100</b> (de + 2 a + 7)	Por cada 100 personas a las que brindemos B bloqueadores en lugar de placebo, <b>probablemente causaremos un aumento en los casos de bradicardia: 4 casos más</b> (+1.9 a +6.6)	Hiperglucemia	<b>4 más por 100</b> (de + 1 a + 6)	Por cada 100 personas a las que brindemos B bloqueadores en lugar de placebo, <b>probablemente causaremos un aumento en los casos de bradicardia: 4 casos más</b> (+0.9 a +6.4)	<p>El GEG consideró que los daños fueron pequeños. Debido a que mencionan, que en relación a la bradicardia se establecen las condiciones de uso de estos fármacos en pacientes con frecuencia cardíaca mayor a 70.</p>
	Desenlaces	Diferencia (IC 95%)	Interpretación*								
Bradicardia	<b>4 más por 100</b> (de + 2 a + 7)	Por cada 100 personas a las que brindemos B bloqueadores en lugar de placebo, <b>probablemente causaremos un aumento en los casos de bradicardia: 4 casos más</b> (+1.9 a +6.6)									
Hiperglucemia	<b>4 más por 100</b> (de + 1 a + 6)	Por cada 100 personas a las que brindemos B bloqueadores en lugar de placebo, <b>probablemente causaremos un aumento en los casos de bradicardia: 4 casos más</b> (+0.9 a +6.4)									
<p>En resumen, en <i>adultos con diagnóstico de insuficiencia cardíaca crónica con fracción de eyección levemente reducida (41 – 49%) estadio C</i> por cada <b>100</b> personas a las que se le brinde beta bloqueadores en vez de placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Probablemente se tendrán 4 casos más de bradicardia</li> <li>• Probablemente se tendrán 4 casos más de hiperglucemia</li> </ul>											

Certeza de la evidencia:														
¿Cuál es la certeza general de la evidencia?														
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales											
<input type="radio"/> Muy baja <input checked="" type="radio"/> <b>Baja</b> <input type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Alta  <input type="radio"/> No se evaluaron estudios	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces</th> <th>Importancia</th> <th>Certeza</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mortalidad Cardiovascular</td> <td>Crítico</td> <td>⊕⊕○○ Baja<sup>a</sup></td> </tr> <tr> <td>Hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca</td> <td>Crítico</td> <td>⊕⊕⊕○ Moderado<sup>b</sup></td> </tr> <tr> <td>Mortalidad por todas las causas</td> <td>Crítico</td> <td>⊕⊕⊕○ Moderado<sup>b</sup></td> </tr> </tbody> </table>	Desenlaces	Importancia	Certeza	Mortalidad Cardiovascular	Crítico	⊕⊕○○ Baja <sup>a</sup>	Hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca	Crítico	⊕⊕⊕○ Moderado <sup>b</sup>	Mortalidad por todas las causas	Crítico	⊕⊕⊕○ Moderado <sup>b</sup>	<p><i>Explicaciones de la certeza de evidencia:</i>            A Se disminuyó dos niveles por imprecisión (El número de eventos en total es menor a 50)            B. Se disminuyó un nivel por imprecisión (El número de eventos en total es entre 50-400)</p> <p>Entre los desenlaces críticos, se consideró la menor certeza de evidencia (baja).</p>
	Desenlaces	Importancia	Certeza											
	Mortalidad Cardiovascular	Crítico	⊕⊕○○ Baja <sup>a</sup>											
Hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca	Crítico	⊕⊕⊕○ Moderado <sup>b</sup>												
Mortalidad por todas las causas	Crítico	⊕⊕⊕○ Moderado <sup>b</sup>												
<p><b>Desenlaces importantes para los pacientes:</b>            ¿Se contó con evidencia para todos los desenlaces importantes/críticos para los pacientes?</p>														
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> <b>Sí</b>	<p>Solo no se tenía información de uno de los desenlaces importantes, el resto de desenlaces presento resultados.</p>													

Balance de los efectos:		
¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador? (Tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> <b>Sí</b>		<p>El GEG menciona y está de acuerdo que los desenlaces más importantes y críticos han sido presentados.</p>

<input type="radio"/> Favorece al comparador <input type="radio"/> Probablemente favorece al comparador <input type="radio"/> No favorece a la intervención ni al comparador <input type="radio"/> Probablemente favorece a la intervención <input checked="" type="radio"/> Favorece a la intervención  <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		Considerando los beneficios, a pesar de los daños pequeños, el GEG considero que favorece a la intervención.
--	--	--

**Uso de recursos:**

¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador para un paciente (de ser una enfermedad crónica, usar el costo anual)?

Juicio	Evidencia				Consideraciones adicionales	
<input type="radio"/> Costos elevados <input type="radio"/> Costos moderados <input checked="" type="radio"/> <b>Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños</b> <input type="radio"/> Ahorros moderados <input type="radio"/> Ahorros extensos  <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	Ítem	<b>Carvedilol</b>	<b>Carvedilol</b>	<b>Carvedilol</b>	<b>Bisoprolol fumarato</b>	Se consideraron costos pequeños debido a que el costo anual por paciente es menor a S/.500 con cualquiera de las intervenciones farmacológicas brindadas a dosis máximas, este punto de cohorte establecido según el manual metodológico de IETSI.
	<b>Presentación</b>	6.25mg TB	12.5mg TB	25mg TB	5mg TB	
	<b>Costo unitario</b>	S/. 0.11	S/. 0.07	S/. 0.01	S/. 0.07	
	<b>Dosis (cantidad de unidades a usar) (a dosis máxima)</b>	8 TB	4 TB	2 TB	2 TB	
	<b>Duración del esquema (crónico)</b>	Anual	Anual	Anual	Anual	
	<b>Costo total de tratamiento por persona</b>	S/.0.11 x 8 x 365	S/.0.07 x 4 x 365	S/.0.02 x 4 x 365	S/.0.07 x 2 x 365	
	<b>Costo anual por persona</b>	S/.321.2	S/.102.2	S/.29.2	S/.51.1	
<b>Fuente:</b> Tarifario institucional ESSALUD						

**Equidad:**

Al preferir la intervención en lugar del comparador, ¿cuál será el impacto en la equidad?

Definiciones

- *Incrementa la equidad: favorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc).*
- *Reduce la equidad: desfavorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc).*

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Reducido <input type="radio"/> Probablemente reducido <input type="radio"/> Probablemente no tenga impacto <input type="radio"/> Probablemente incremente la equidad <input checked="" type="radio"/> <b>Incrementa la equidad</b>  <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		

**Aceptabilidad:**

¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
o No o Probablemente no o Probablemente sí ● <b>Sí</b> o Varía o Se desconoce		<p><b>Personal de salud:</b> El GEG consideró que los profesionales de la salud aceptarían brindar la intervención.</p> <p><b>Pacientes:</b> El GEG consideró que los pacientes aceptarían la intervención.</p>
<b>Factibilidad:</b> ¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
o No o Probablemente no o Probablemente sí ● <b>Sí</b> o Varía o Se desconoce		El GEG consideró que el realizar brindar la medicación es factible en todos los niveles de atención en ESSALUD.

### Resumen de los juicios:

	JUICIOS						
	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
<b>BENEFICIO</b>	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
<b>DAÑO</b>	Grande	Moderada		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
<b>CERTEZA DE LA EVIDENCIA</b>	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
<b>CONSIDERA TODOS LOS DESENLACES IMPORTANTES</b>	No	Posiblemente no		Posiblemente sí	Sí		
<b>BALANCE DE BENEFICIO / DAÑO</b>	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce
<b>USO DE RECURSOS</b>	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros despreciables	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
<b>EQUIDAD</b>	Incrementa la inequidad	Probablemente incrementa la inequidad	Probablemente no tenga impacto en la equidad	Probablemente incrementa la equidad	Incrementa la equidad	Varía	Se desconoce
<b>ACEPTABILIDAD</b>	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
<b>FACTIBILIDAD</b>	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
<b>RECOMENDACIÓN FINAL</b>	Recomendación fuerte a favor del control	Recomendación condicional a favor del control	Recomendación condicional a favor de la intervención o del control	Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención	No emitir recomendación	

**Recomendaciones y justificación:**

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p><b>Dirección:</b> Los beneficios de brindar B bloqueadores se consideraron moderados (puesto que, los efectos puntuales tuvieron una marcada tendencia hacia el beneficio en 2 desenlaces, sin embargo, un desenlace no fue significativo) y los daños se consideraron pequeños.</p> <p>El balance de los efectos favorece a la intervención, por lo que brindar la intervención es una opción de tratamiento bastante aceptada por los especialistas debido a su factibilidad, y que además representa costos pequeños en el uso de los recursos, y probablemente incremente la equidad. Por ello, se emitió una recomendación <b>a favor de la intervención</b>. <b>Fuerza:</b> La certeza de la evidencia fue baja; por lo que se decidió asignarle una <b>fuerza condicional</b> a esta recomendación.</p>	<p>En pacientes adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección levemente reducida (41-49%) estadio C con ritmo sinusal, sugerimos brindar betabloqueadores (carvedilol, bisoprolol).</p> <p><b>Recomendación condicional a favor de la intervención</b></p> <p><b>Certeza de la evidencia: Baja</b>  </p>

**Puntos de BPC:**

Justificación	BPC									
<p>El GEG considera las dosis mencionadas en la guía americana y mexicana (45) son adecuadas y alguno de esos fármacos se encuentra disponibles en la institución para su uso.(45)</p>	<p><b>BPC1:</b> En adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección reducida y levemente reducida, dentro de las opciones disponibles de betabloqueadores, la dosis inicial y máxima es la siguiente:</p> <table border="1" data-bbox="738 1563 1281 1783"> <thead> <tr> <th>Fármaco</th> <th>Dosis inicial</th> <th>Dosis máxima</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Carvedilol</td> <td>3.125mg 2 veces al día</td> <td>25mg 2 veces al día<sup>o</sup></td> </tr> <tr> <td>Bisoprolol</td> <td>1.25mg 1 vez al día</td> <td>10mg 1 vez al día</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>o</sup> En pacientes con peso por encima de 80kg la dosis máxima puede llegar hasta 50mg 2 veces al día.</p>	Fármaco	Dosis inicial	Dosis máxima	Carvedilol	3.125mg 2 veces al día	25mg 2 veces al día <sup>o</sup>	Bisoprolol	1.25mg 1 vez al día	10mg 1 vez al día
Fármaco	Dosis inicial	Dosis máxima								
Carvedilol	3.125mg 2 veces al día	25mg 2 veces al día <sup>o</sup>								
Bisoprolol	1.25mg 1 vez al día	10mg 1 vez al día								

**Pregunta 6.3: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de preservada ( $\geq 50\%$ ) estadio C, ¿se debería usar betabloqueadores para el manejo de la enfermedad?**

**Búsqueda de RS:**

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS (**Anexo N° 1**) y de RS publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**), como se detalla en la sección de métodos.

Se encontró la RS de Martin et al. 2021 (67) que respondía a la pregunta mencionada:

RS	Puntaje en AMSTAR 2 modificado por IETSI	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por la RS
Martin et al. (2021)	9/10	Mayo 2020	2 ECA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalidad cardiovascular</li> <li>• Hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca</li> <li>• Mortalidad por todas las causas</li> <li>• Evento adverso (Hiperglucemia)</li> <li>• Evento adverso (Bradicardia)</li> </ul>

Sin embargo, al evaluar la definición de fracción de eyección preservada considerada por la RS amplía su rango hasta  $>40\%$ , por lo que incluye población levemente reducida, teniendo en cuenta el efecto mostrado en este subgrupo, se considera que podría existir un sesgo al momento de emitir una recomendación, por lo que el GEG consideró que era necesario actualizar la búsqueda e identificar ensayos clínicos donde se establezca un punto de cohorte  $\geq 50\%$ . Encontrándose la RS de kaddoura R. et al 2024, la cual evidencio que hasta mayo 2023 solo 1 ensayo clínico y 15 estudios observaciones (85) cumplían las características mencionadas previamente, aunque el ECA identificado solo evaluó desenlaces subrogados. (86)

Finalmente, no se encontró evidencia de eventos adversos para esta subpoblación específica (FE:  $\geq 50\%$ ), sin embargo, existe evidencia en ECA considerando FE  $\leq 40\%$ , por lo que se usó la evidencia de la RS de Barron et al 2013: (80)

RS	Puntaje en AMSTAR 2 modificado por IETSI	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por la RS
Barron et al. (2013)	9/10	Noviembre 2011	13 ECA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evento adverso (Bradicardia)</li> <li>• Evento adverso (Hiperglucemia)</li> </ul>

Por lo que se decidió considerar en la tabla SoF la evidencia de ensayos clínicos considerados por la RS de Martin et al 2021, (67) y la RS de Barron et al 2013. (80)

### Evidencia por desenlace:

Para todos los desenlaces de beneficio de esta pregunta se decidió tomar como referencia la RS de Martin et al (2021)(67). Para el desenlace de evento adverso (hiperglucemia y bradicardia) se usó la RS de Barron et al (2013). (80)

#### • **Mortalidad cardiovascular**

- La RS de Martin et al (2021) (67) presenta el MA de 4 ECA (n=1046), los cuales tuvieron las siguientes características:
  - **La población** fueron pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardiaca preservada con fracción de eyección variable (2 ECA  $\geq 40\%$ , 1 ECA media de FE  $\geq 35\%$ )
  - **La intervención** fue: B bloqueadores (nebivolol, carvedilol y 1 propanolol)
  - **El control** fue: placebo o tratamiento estándar
  - **El desenlace** fue mortalidad cardiovascular definido como muertes por causas cardiovasculares (infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular, etc.)
  - Se encontró que la incidencia de muertes cardiovasculares fue mayor en el grupo placebo (98/527 = 18.5%) en comparación con el grupo tratado con B bloqueadores (79/519 = 15.2%) (**RR: 0.78, IC 95%: 0.62 a 0.99**).

#### • **Hospitalización por insuficiencia cardiaca**

- La RS de Martin et al (2021) (67) presenta el MA de 3 ECA (n=449), los cuales tuvieron las siguientes características:
  - **La población** fueron pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardiaca preservada con fracción de eyección variable (1 ECA  $\geq 40\%$ , 1 ECA no reporta y 2 ECA  $\geq 45\%$ )
  - **La intervención** fue: B bloqueadores (3 carvedilol y 1 bisoprolol)
  - **El control** fue: placebo o tratamiento estándar
  - **El desenlace** fue hospitalización por insuficiencia cardiaca definido como episodio de hospitalización causado por complicaciones de la insuficiencia cardiaca
  - Se encontró que la incidencia de hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca fue mayor en el grupo placebo (39/230 = 16.9%) en comparación con el grupo tratado con B bloqueadores (27/219 = 12.3%) (**RR: 0.73, IC 95%: 0.47 a 1.13**).

#### • **Mortalidad por cualquier causa**

- La RS de Martin et al (2021) (67) presenta el MA de 4 ECA (n=1105), los cuales tuvieron las siguientes características:

- **La población** fueron pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardiaca preservada con fracción de eyección variable (1 ECA no define, 1 ECA media de FE  $\geq 35\%$ . 1 ECA  $\geq 40\%$  y 1 ECA  $> 40\%$ )
    - **La intervención** fue: B bloqueadores (2 carvedilol, propranolol, nevigolol)
    - **El control** fue: placebo o tratamiento estándar
    - **El desenlace** fue mortalidad por todas las causas definido como muertes por cualquier causa (incluida las muertes cardiovasculares).
    - Se encontró que la incidencia de muertes por cualquier causa fue mayor en el grupo placebo (137/555 = 24.6%) en comparación con el grupo tratado con B bloqueadores (112/550 = 20.3%) (**RR: 0.82, IC 95%: 0.67 a 1.00**).
  - **Evento adverso (Bradicardia)**
    - Ninguna RS ni ECA presento evaluación de este desenlace para la población n específica (FE:  $\geq 50\%$ ), por lo que se usó la RS de Barron et al 2013 (80) en 9 ECA (n=15383). Estos tuvieron las siguientes características:
      - **La población** fueron pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección menor a igual a 40%
      - **La intervención** fue: B bloqueadores (carvedilol, bisoprolol y nevigolol)
      - **El control** fue: placebo
      - **El desenlace** fue bradicardia definido como disminución de la frecuencia cardiaca por debajo de 70 latidos por minuto.
      - Se encontró que la incidencia de bradicardia fue mayor en el grupo tratado con B bloqueadores (387/7836 = 4.9%) en comparación con el grupo tratado con placebo (122/7547 = 1.6%) (OR: 3.45, IC 95%: 2.19 a 5.42).
  - **Evento adverso (Hiperglicemia)**
    - Ninguna RS ni ECA presento evaluación de este desenlace para la población n específica (FE:  $\geq 50\%$ ), por lo que se usó la RS de Barron et al 2013 (80) en 9 ECA (n=15383). Estos tuvieron las siguientes características:
      - **La población** fueron pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección menor a igual a 40%
      - **La intervención** fue: B bloqueadores (carvedilol, bisoprolol y nevigolol)
      - **El control** fue: placebo
      - **El desenlace** fue hiperglicemia definido como aumento de la glucosa basal por encima de 100 luego de iniciar el tratamiento.
      - Se encontró que la incidencia de hiperglucemia fue mayor en el grupo tratado con B bloqueadores (300/1858 = 16.1%) en comparación con el

grupo tratado con placebo (213/1585 = 13.4%) (OR: 1.31, IC 95%: 1.08 a 1.59).

### Tabla de Resumen de la evidencia (Summary of Findings – SoF)

Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y Tipo de estudio	Intervención: B bloqueadores	Comparación: Placebo	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Interpretación*
<b>Población:</b> En adultos de 18 años a más con diagnóstico de Insuficiencia Cardíaca Crónica estadio C F. Eyección preservada ( $\geq 50\%$ ) <b>Intervención:</b> Betabloqueadores <b>Comparador:</b> Placebo <b>Autor:</b> Pedro Guerra Canchari <b>Bibliografía por desenlace:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mortalidad cardiovascular, hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, mortalidad por todas las causas: RS Martin et al 2021 (67)</li> <li>Evento adverso (bradicardia e hiperglicemia): RS Barron et al 2013 (80)</li> <li>Hospitalizaciones por todas las causas: No se cuenta con información</li> </ul>								
Mortalidad cardiovascular	Crítico	1046 (3 ECA)	79/519 (15.2%)	98/527 (18.5%)	RR = 0.78 (0.62 a 0.99)	3 menos por 100 (de -6 a -0.2)	⊕○○○ Muy Bajo <sup>a,b,c</sup>	Por cada 100 personas a las que brindemos B bloqueadores en lugar de placebo, <b>podría ser que evitemos 3 muertes</b> por causas cardiovasculares (-6 a -0.2), <b>pero la evidencia es muy incierta.</b>
Hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca	Crítico	449 (4 ECA)	27/219 (12.3%)	39/230 (16.9%)	RR = 0.73 (0.47 a 1.13)	3 menos por 100 (de -7 a +2)	⊕○○○ Muy Bajo <sup>a,b,c</sup>	<b>La evidencia es muy incierta</b> sobre el efecto de brindar B bloqueadores en lugar de placebo con respecto a las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca.
Mortalidad por cualquier causa	Crítico	1105 (4 ECA)	112/550 (20.3%)	137/555 (24.6%)	RR 0.82 (0.67 a 1.00)	4 menos por 100 (de -7 a +0)	⊕○○○ Muy Bajo <sup>a,b,c</sup>	<b>La evidencia es muy incierta</b> sobre el efecto de brindar B bloqueadores en lugar de placebo con respecto a las muertes por cualquier causa.
Hospitalizaciones por todas las causas	Importante	No se cuenta con información						
Evento adverso (Bradicardia)	Subrogado	15383 (9 ECA)	387/7836 (4.9%)	122/7547 (1.6%)	OR 3.45 (2.19 a 5.42)	4 más por 100 (de +2 a +7)	⊕⊕○○ Bajo <sup>c,d</sup>	Por cada 100 personas a las que brindemos B bloqueadores en lugar de placebo, <b>podría ser que causemos 4 casos más de bradicardia</b> (+2 +7)
Evento adverso (Hiperglicemia)	Subrogado	15383 (9 ECA)	300/1858 (16.1%)	300/1858 (16.1%)	OR 1.31 (1.08 a 1.59)	4 más por 100 (de +1 a +6)	⊕⊕○○ Bajo <sup>c,d</sup>	Por cada 100 personas a las que brindemos B bloqueadores en lugar de placebo, <b>podría ser que causemos 4 casos más de hiperglicemia</b> (+1 a +6)

IC: Intervalo de confianza; RS: Revisión sistemática; ECA: Ensayo clínico aleatorizado; NR: No reporta; OR: Razón de odds.

\*Se usan términos estandarizados de acuerdo a la certeza de la evidencia: alta = ningún término, moderada = probablemente, baja = podría ser, muy baja = podría ser, aunque la evidencia es incierta.

#### Explicaciones de la certeza de evidencia:

- Se disminuyó un nivel por riesgo de sesgo (no especificado el sesgo de selección y de evaluación)
- Se disminuyó un nivel por imprecisión (número de eventos totales entre 50 – 300)
- Se disminuyó un nivel por evidencia indirecta (todos los estudios incluidos presentan FE  $>40\%$  e incluye población levemente reducida)
- Se disminuyó un nivel por alta heterogeneidad

### Tabla de la Evidencia a la Decisión (*Evidence to Decision, EtD*):

Presentación:

<b>Pregunta 6.3: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección levemente reducida (<math>\geq 50\%</math>) estadio C, ¿se debería usar B bloqueadores para el manejo de la enfermedad?</b>	
<b>Población:</b>	Adultos con diagnóstico de insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección preservada ( $\geq 50\%$ ) estadio C
<b>Intervención:</b>	B bloqueadores
<b>Comparador:</b>	Placebo
<b>Desenlaces:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalidad cardiovascular</li> <li>• Hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca</li> <li>• Eventos adversos</li> <li>• Mortalidad por cualquier causa</li> <li>• Hospitalizaciones por cualquier causa</li> </ul>
<b>Escenario:</b>	EsSalud
<b>Perspectiva:</b>	Recomendación clínica poblacional – Seguro de salud (EsSalud)
<b>Potenciales conflictos de interés:</b>	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta

Evaluación:

<b>Beneficios:</b> ¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?																	
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales															
○ Trivial ○ Pequeño ○ Moderado ○ Grande  ○ Varía ● Se desconoce	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces</th> <th>Diferencia (IC 95%)</th> <th>Interpretación*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mortalidad Cardiovascular</td> <td><b>3 menos por 100</b> (de -6 a -0.2)</td> <td>Por cada 100 personas a las que brindemos B bloqueadores en lugar de placebo, <b>podría ser que evitemos 3 muertes por causas cardiovasculares</b> (-6 a -0.2), <b>pero la evidencia es muy incierta.</b></td> </tr> <tr> <td>Hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca</td> <td><b>3 menos por 100</b> (de -7 a +2)</td> <td><b>La evidencia es muy incierta</b> sobre el efecto de brindar B bloqueadores en lugar de placebo con respecto a las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca.</td> </tr> <tr> <td>Mortalidad por todas las causas</td> <td><b>4 menos por 100</b> (de -7 a +0)</td> <td><b>La evidencia es muy incierta</b> sobre el efecto de brindar B bloqueadores en lugar de placebo con respecto a las muertes por cualquier causa.</td> </tr> <tr> <td>Hospitalizaciones por cualquier causa</td> <td colspan="2">No se cuenta con información</td> </tr> </tbody> </table>	Desenlaces	Diferencia (IC 95%)	Interpretación*	Mortalidad Cardiovascular	<b>3 menos por 100</b> (de -6 a -0.2)	Por cada 100 personas a las que brindemos B bloqueadores en lugar de placebo, <b>podría ser que evitemos 3 muertes por causas cardiovasculares</b> (-6 a -0.2), <b>pero la evidencia es muy incierta.</b>	Hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca	<b>3 menos por 100</b> (de -7 a +2)	<b>La evidencia es muy incierta</b> sobre el efecto de brindar B bloqueadores en lugar de placebo con respecto a las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca.	Mortalidad por todas las causas	<b>4 menos por 100</b> (de -7 a +0)	<b>La evidencia es muy incierta</b> sobre el efecto de brindar B bloqueadores en lugar de placebo con respecto a las muertes por cualquier causa.	Hospitalizaciones por cualquier causa	No se cuenta con información		El GEG consideró que el beneficio real se desconoce justificando en que la población de la evidencia no agrupa realmente a la población y al existir mucha variabilidad entre los ECA.
	Desenlaces	Diferencia (IC 95%)	Interpretación*														
	Mortalidad Cardiovascular	<b>3 menos por 100</b> (de -6 a -0.2)	Por cada 100 personas a las que brindemos B bloqueadores en lugar de placebo, <b>podría ser que evitemos 3 muertes por causas cardiovasculares</b> (-6 a -0.2), <b>pero la evidencia es muy incierta.</b>														
	Hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca	<b>3 menos por 100</b> (de -7 a +2)	<b>La evidencia es muy incierta</b> sobre el efecto de brindar B bloqueadores en lugar de placebo con respecto a las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca.														
	Mortalidad por todas las causas	<b>4 menos por 100</b> (de -7 a +0)	<b>La evidencia es muy incierta</b> sobre el efecto de brindar B bloqueadores en lugar de placebo con respecto a las muertes por cualquier causa.														
Hospitalizaciones por cualquier causa	No se cuenta con información																
En resumen, en <i>adultos con diagnóstico de insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección preservada (<math>\geq 50\%</math>) estadio C</i> , por cada <b>100</b> personas a las que se le brinde betabloqueadores en vez de placebo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Podría ser que se disminuyan 3 muertes por causas cardiovasculares, pero la evidencia es muy incierta.</li> <li>• La evidencia es muy incierta sobre su efecto en las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca.</li> <li>• La evidencia es muy incierta sobre su efecto en muertes por cualquier causa.</li> <li>• Ningún estudio reportó el desenlace hospitalizaciones por cualquier causa</li> </ul>																	
<b>Daños:</b>																	

**¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?**

Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Pequeño <input type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Grande  <input type="radio"/> Varía <input checked="" type="radio"/> Se desconoce	<b>Desenlaces</b>	<b>Diferencia (IC 95%)</b>	<b>Interpretación*</b>	El GEG consideró que los daños reales se desconocen, debido a que la evidencia no es directa y se evalúa en un grupo “más enfermo”, por lo que incluso podría ser mayor o menor los daños.
	Bradicardia	<b>4 más por 100</b> (de + 2 a + 7)	Por cada 100 personas a las que brindemos B bloqueadores en lugar de placebo, <b>podría ser que causemos 4 casos más de bradicardia (+2 +7)</b>	
	Hiperglucemia	<b>4 más por 100</b> (de + 1 a + 6)	Por cada 100 personas a las que brindemos B bloqueadores en lugar de placebo, <b>podría ser que causemos 4 casos más de hiperglicemia (+1 a +6)</b>	
En resumen, en <i>adultos con diagnóstico de insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección levemente reducida (≥50%) estadio C</i> por cada <b>100</b> personas a las que se le brinde betabloqueadores en vez de placebo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Probablemente se tendrán 4 casos más de bradicardia</li> <li>• Probablemente se tendrán 4 casos más de hiperglucemia</li> </ul>				

**Certeza de la evidencia:**

¿Cuál es la certeza general de la evidencia?

Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales
<input checked="" type="radio"/> <b>Muy baja</b> <input type="radio"/> Baja <input type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Alta  <input type="radio"/> No se evaluaron estudios	<b>Desenlaces</b>	<b>Importancia</b>	<b>Certeza</b>	
	Mortalidad Cardiovascular	Crítico	⊕○○○ Muy Bajo <sup>a,b,c</sup>	
	Hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca	Crítico	⊕○○○ Muy Bajo <sup>a,b,c</sup>	
	Mortalidad por todas las causas	Crítico	⊕○○○ Muy Bajo <sup>a,b,c</sup>	
<b>Explicaciones de la certeza de evidencia:</b> A Se disminuyó un nivel por riesgo de sesgo (no especificado el sesgo de selección y de evaluación) B. Se disminuyó un nivel por imprecisión (número de eventos totales entre 50 – 300) C. Se disminuyó un nivel por evidencia indirecta (todos los estudios incluidos presentan FE >40% e incluye población levemente reducida)				
Entre los desenlaces críticos, se consideró la menor certeza de evidencia (Muy baja).				

**Desenlaces importantes para los pacientes:**

¿Se contó con evidencia para todos los desenlaces importantes/críticos para los pacientes?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> <b>Sí</b>	Solo no se tenía información de uno de los desenlaces importantes, el resto de desenlaces presento resultados.	El GEG menciona y está de acuerdo que los desenlaces más importantes y críticos han sido presentados, sin embargo, el grupo poblacional buscado no fue evaluado.

**Balance de los efectos:**

 ¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador?  
 (Tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales

<input type="radio"/> Favorece al comparador <input type="radio"/> Probablemente favorece al comparador <input type="radio"/> No favorece a la intervención ni al comparador <input type="radio"/> Probablemente favorece a la intervención <input type="radio"/> Favorece a la intervención  <input type="radio"/> Varía <input checked="" type="radio"/> <b>Se desconoce</b>		Considerando el desconocimiento real por falta de evidencia directa para la subpoblación específica de los beneficios y daños del grupo farmacológico, además de la certeza muy baja de la evidencia. El GEG consideró que el balance de efectos se desconoce.
---	--	--

**Uso de recursos:**

¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador para un paciente (de ser una enfermedad crónica, usar el costo anual)?

Juicio	Evidencia					Consideraciones adicionales
	Ítem	Carvedilol	Carvedilol	Carvedilol	Bisoprolol fumarato	
	<b>Presentación</b>	6.25mg TB	12.5mg TB	25mg TB	5mg TB	
	<b>Costo unitario</b>	S/. 0.11	S/. 0.07	S/. 0.01	S/. 0.07	
	<b>Dosis (cantidad de unidades a usar) (a dosis máxima)</b>	8 TB	4 TB	2 TB	2 TB	
	<b>Duración del esquema (crónico)</b>	Anual	Anual	Anual	Anual	
	<b>Costo total de tratamiento por persona</b>	S/.0.11 x 8 x 365	S/.0.07 x 4 x 365	S/.0.02 x 4 x 365	S/.0.07 x 2 x 365	
	<b>Costo anual por persona</b>	S/.321.2	S/.102.2	S/.29.2	S/.51.1	

**Fuente:** Tarifario institucional ESSALUD

Costos elevados  
 Costos moderados  
 **Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños**  
 Ahorros moderados  
 Ahorros extensos  
  
 Varía  
 Se desconoce

Se consideraron costos pequeños debido a que el costo anual por paciente es menor a S/500 con cualquiera de las intervenciones farmacológicas brindadas a dosis máximas, este punto de cohorte establecido según el manual metodológico de IETSI.

**Equidad:**

Al preferir la intervención en lugar del comparador, ¿cuál será el impacto en la equidad?

**Definiciones**

- *Incrementa la equidad: favorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc).*
- *Reduce la equidad: desfavorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc).*

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Reducido <input type="radio"/> Probablemente reducido <input type="radio"/> Probablemente no tenga impacto <input type="radio"/> Probablemente incrementa la equidad <input type="radio"/> Incrementa la equidad  <input type="radio"/> Varía <input checked="" type="radio"/> <b>Se desconoce</b>		El GEG consideró que el efecto en la equidad se desconoce debido a que no se conoce el beneficio o daño real de la intervención.

**Aceptabilidad:**

## ¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> <b>Sí</b>  <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		<p><b>Personal de salud:</b> El GEG consideró que los profesionales de la salud aceptarían brindar la intervención.</p> <p><b>Pacientes:</b> El GEG consideró que los pacientes aceptarían la intervención.</p>

**Factibilidad:**

## ¿La intervención es factible de implementar?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> <b>Sí</b>  <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		El GEG consideró que el realizar brindar la medicación es factible en todos los niveles de atención en ESSALUD.

**Resumen de los juicios:**

BENEFICIO	JUICIOS						Se desconoce
	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	
DAÑO	Grande	Moderada		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
CONSIDERA TODOS LOS DESENLACES IMPORTANTES	No	Posiblemente no		Posiblemente sí	Sí		
BALANCE DE BENEFICIO / DAÑO	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce
USO DE RECURSOS	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros despreciables	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	Incrementa la inequidad	Probablemente incrementa la inequidad	Probablemente no tenga impacto en la equidad	Probablemente incrementa la equidad	Incrementa la equidad	Varía	Se desconoce
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
RECOMENDACIÓN FINAL	Recomendación fuerte a favor del control	Recomendación condicional a favor del control	Recomendación condicional a favor de la intervención o del control	Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención	No emitir recomendación	

**Recomendaciones y justificación:**

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p><b>Dirección y fuerza:</b> Los beneficios y daños de brindar B bloqueadores se consideraron desconocidos debido a que en el primer grupo la evidencia es muy incierta y en el segundo grupo no se tiene evidencia directa del grupo población previamente definido, además la certeza de la evidencia se consideró muy baja. Si bien es una intervención factible y aceptable por implementar, además de costos pequeños. Debido a la falta de evidencia directa para este subgrupo poblacional y posible diferencias entre los resultados de ensayos clínicos y los estudios observacionales.</p> <p><b>El GEG decidió no emitir una recomendación ni a favor ni en contra.</b></p>	<p>En pacientes con adultos con insuficiencia cardíaca crónica con fracción de eyección preservada (<math>\geq 50\%</math>) estadio C, la falta de evidencia de beneficios y daños de los betabloqueadores impide emitir una recomendación a favor o en contra de esta intervención.</p>

**Puntos de BPC:**

Justificación	BPC
<p>El GEG considera especificar que, si el paciente viene recibiendo la medicación por alguna enfermedad concomitante previamente, debe de mantener su medicación si es que no existiera una contraindicación, presentar insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada no debe ser una contraindicación para su uso. Esto acorde con la recomendación de manejo de comorbilidades en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción eyección preservada como lo menciona la guía europea, americana y mexicana. (43-45)</p>	<p><b>BPC1:</b> En adultos con ICC con fracción de eyección preservada (<math>\geq 50\%</math>) estadio C, que, debido a una comorbilidad estén recibiendo betabloqueadores, continuar con este manejo como parte del protocolo de tratamiento de dicha comorbilidad.</p>

**Pregunta 7: En adultos con insuficiencia cardíaca crónica estadio C, ¿se debería usar antagonistas del receptor de mineralocorticoides (ARM) para el manejo de la enfermedad?**

**Conceptos previos:**

Por mucho tiempo, ha sido un tema de interés el rol del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) en la remodelación cardíaca y progresión de la insuficiencia cardíaca (87). Aunque la activación del SRAA, puede ser compensatoria en las primeras etapas de la enfermedad, la activación a largo plazo es desadaptativa. Es así que el efecto de la exposición crónica a la aldosterona, como producto final del SRAA, se asocia a fibrosis cardíaca, retención de sodio y otras vías que contribuyen a los trastornos hemodinámicos y anatómicos de la insuficiencia cardíaca (88, 89).

Debido a lo antes mencionado, es racional pensar que bloquear la acción de la aldosterona podría ser uno de los mecanismos adicionales a través del cual se lograría evitar la progresión de la insuficiencia cardíaca.

En los últimos años, varios estudios han investigado si la terapia con los antagonistas de receptores de mineralocorticoides (ARM) daría lugar a beneficios clínicos en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica sintomáticos (estadio C) con fracción de eyección (FE) reducida (89). No obstante, se debe tener en cuenta que los ARM podrían agregar un riesgo potencial de eventos adversos al ser indicados concomitantemente con otros fármacos que afectan el SRAA, incluidos trastornos electrolíticos (particularmente hiperkalemia), hipotensión y afectación renal (90).

Las dudas sobre los beneficios del uso de ARM y las inquietudes sobre sus posibles efectos adversos e interacción con otros medicamentos que son parte del manejo de un paciente en insuficiencia cardíaca crónica han llevado a evaluar la evidencia clínica disponible para valorar su eficacia.

El GEG consideró importante conocer los efectos del uso de los ARM en términos de mortalidad, hospitalización y eventos adversos como parte de la terapia de insuficiencia cardíaca crónica en estadio C con FE reducida, levemente reducida y preservada.

**Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:**

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces de la intervención
7.1	Adultos con insuficiencia cardíaca crónica estadio C, con Fracción de Eyección reducida ( $\leq 40\%$ )	Terapia estándar + Antagonistas de mineralocorticoides (ARM) / Terapia estándar + Placebo	<b>Críticos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalidad cardiovascular</li> <li>• Hospitalización por insuficiencia cardíaca</li> <li>• Mortalidad por cualquier causa</li> <li>• Eventos adversos</li> </ul>

Pregunta PICO	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces de la intervención
			<b>Importante</b> • Hospitalización por cualquier causa
7.2	Adultos con insuficiencia cardiaca crónica levemente reducida (41-49%)	Antagonistas de mineralocorticoides (ARM) / placebo o cualquiera de los fármacos considerados como intervención	<b>Críticos</b> • Mortalidad cardiovascular • Hospitalización por insuficiencia cardiaca • Mortalidad por cualquier causa • Eventos adversos <b>Importante</b> • Hospitalización por cualquier causa
7.3	Adultos con insuficiencia cardiaca crónica preservada ( $\geq 50\%$ )	Antagonistas de mineralocorticoides (ARM) / placebo o cualquiera de los fármacos considerados como intervención	<b>Críticos</b> • Mortalidad cardiovascular • Hospitalización por insuficiencia cardiaca • Mortalidad por cualquier causa • Eventos adversos <b>Importante</b> • Hospitalización por cualquier causa

**Pregunta 7.1: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección reducida ( $\leq 40\%$ ) estadio C, ¿se debería usar antagonistas de mineralocorticoides (ARM) para el manejo de la enfermedad?**

**Búsqueda de RS:**

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS (**Anexo N° 1**) y de RS publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**), como se detalla en la sección de métodos.

Se encontró las RS de NICE 2018 (11) y Berbenetz 2016 (91), que mejor respondían la pregunta. Además, se encontró el ECA de Pitt 2003 (92), el cual no fue incluido en la RS de NICE; sin embargo, abarca una población específica de pacientes en insuficiencia cardiaca con FE reducida que el GEG consideró importante tomar en cuenta. A continuación, se resumen las características de las RS y el ECA mencionados:

Revisiones sistemáticas

RS	Puntaje en AMSTAR 2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por la RS
NICE (2018)	14/16	Diciembre 2017	4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mortalidad por todas las causas.</li> <li>Hospitalización por todas las causas.</li> <li>Eventos adversos: Hiperkalemia, Cambio en creatinina, cambio en TFG(e), hipotensión, ginecomastia.</li> </ul>
Berbenetz (2016)	6/16	Enero 2005	11	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mortalidad cardiovascular</li> <li>Mortalidad por todas las causas.</li> <li>Hospitalización por causa cardiaca.</li> <li>Eventos adversos: Hiperkalemia.</li> </ul>

Ensayos Clínicos Aleatorizados

ECA	Población (n)	Intervención / Comparador	Desenlaces	Riesgo de sesgo global
Pitt (2003) EPHEBUS	Pacientes con infarto agudo de miocardio (3 a 14 días post evento) con disfunción ventricular izquierda e insuficiencia cardíaca (FE $\leq 40\%$ ) N = 6642	Eplerenona / Placebo * Todos recibían terapia médica óptima, que podría incluir inhibidores de la ECA, bloqueadores de los receptores de angiotensina, diuréticos y betabloqueadores, así como terapia de reperfusión coronaria.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mortalidad por todas las causas.</li> <li>Mortalidad por causa cardiovascular</li> <li>Hospitalización por cualquier causa.</li> <li>Hospitalización por evento cardiovascular.</li> <li>Eventos adversos</li> </ul>	Bajo

### Resumen de la evidencia:

Para todos los desenlaces de esta pregunta se decidió tomar como referencia la RS de NICE 2018, debido a que fue la que contó con adecuada calidad metodológica reflejada en el puntaje de AMSTAR 2 e incluyó a los estudios más representativos, con mayor homogeneidad en la población estudiada y el mayor número de desenlaces de interés considerados por el GEG. Además, se decidió tomar en cuenta a los resultados dados por el ECA de Pitt 2003 (EPHESUS) para los desenlaces de interés mencionados.

### PICO 7: Terapia estándar + Antagonistas de mineralocorticoides (ARM) vs Terapia estándar + Placebo:

#### ▪ Mortalidad por todas las causas

- La RS de NICE 2018 incluyó 3 ECA con un total de 4621 pacientes y un tiempo de seguimiento de 1 a 2.5 años.
- Se encontró disminución de la mortalidad en el grupo que recibió ARM en un 22% respecto al grupo que recibió placebo; sin embargo, el IC llegó a sobreponer la unidad (HR de 0.78, IC 95% [0.61 - 1.00]). No obstante, es posible que si se aumenta el tamaño de muestra se evidenciaría un probable beneficio para el uso del ARM en mortalidad ya que el IC fue limítrofe.
- El ECA de Pitt 2003 (EPHESUS) incluyó una población de 6632 participantes post infartados, con un tiempo de seguimiento promedio de 16 meses. La incidencia de mortalidad por todas las causas en el grupo que recibió ARM (478/3319 = 14.4 %) fue menor que en el grupo placebo (554/3313 = 16.7%). Se calculó un RR de 0.85, IC 95% [0.75 - 0.96].
- El ECA de Pitt 2003 (EPHESUS) también reportó una menor incidencia de mortalidad por causa cardiovascular en el grupo que recibió ARM (407/3319 = 12.3 %) a comparación del grupo placebo (483/3313 = 14.6%). Se calculó un RR de 0.83, IC 95% [0.72 - 0.94].
- El GEG no consideró actualizar la RS de NICE 2018 pues su búsqueda fue reciente (diciembre 2017).

#### ▪ Hospitalización por todas las causas

- La RS de Martin 2018 incluyó 2 ECA con un total de 4400 pacientes y un tiempo de seguimiento de 21 a 24 meses.
- La tasa de hospitalizaciones por todas las causas en el grupo que recibió ARM (314 eventos por 1000 personas año) fue menor que en el grupo placebo (397 eventos por 1000 personas año). Se calculó una razón de tasas de 0.79, IC 95% [0.71 - 0.87].
- El ECA de Pitt 2003 (EPHESUS) incluyó una población de 6632 participantes post infartados, con un tiempo de seguimiento promedio de 16 meses. La incidencia de hospitalización por todas las causas en el grupo que recibió ARM (1493/3319

= 45.0 %) fue menor que en el grupo placebo (1526/3313 = 46.1%) sin significancia estadística. Se calculó un RR de 0.95, IC 95% [0.89 - 1.02].

- El GEG no consideró actualizar la RS de NICE 2018 pues su búsqueda fue reciente (diciembre 2017).

▪ **Hiperkalemia**

- La RS de NICE 2018 incluyó 4 ECA con un total de 4786 pacientes y un tiempo de seguimiento de 9 meses a 2.5 años.
- La incidencia de hiperkalemia en el grupo que recibió ARM (336/2386 = 14.1%) fue mayor que en el grupo placebo (158/2400 = 6.6%). Se halló un RR de 1.97, IC 95% [1.18 – 3.27].
- El ECA de Pitt 2003 (EPHESUS) incluyó una población de 6608 participantes post infartados con los que se pudo valorar los eventos adversos, con un tiempo de seguimiento promedio de 16 meses. Se reportó un mayor número de pacientes con Hiperkalemia en el grupo que recibió el ARM (eplerenona) (113/3307 = 3.4 %) en comparación del grupo que recibió placebo (66/3301 = 2.0%) con significancia estadística (p <0.001).
- El GEG no consideró actualizar la RS de NICE 2018 pues su búsqueda fue reciente (diciembre 2017).

▪ **Cambio en creatinina**

- La RS de NICE 2018 incluyó 1 ECA con un total de 2729 pacientes y un tiempo de seguimiento promedio de 21 meses.
- La media del cambio de creatinina desde el inicio hasta el final del seguimiento en el grupo que recibió ARM (8 umol/L) fue mayor que en el grupo placebo (3.5 umol/L). Se calculó una diferencia de medias entre ambos grupos de 4.5 umol/L, IC 95% [1.94 – 7.06] (0.051 mg/dl, IC 95% [0.02 – 0.08]) que no fue considerado clínicamente importante para el GEG.
- El GEG no consideró actualizar la RS de NICE 2018 pues su búsqueda fue reciente (diciembre 2017).

▪ **Cambio en TFG(e)**

- La RS de NICE 2018 incluyó 1 ECA con un total de 2737 pacientes y un tiempo de seguimiento promedio de 21 meses.
- La media del cambio en la TFG(e) desde el inicio hasta el final del seguimiento en el grupo que recibió ARM (-3.18 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) fue mayor que en el grupo placebo (-1.29 ml/min/1.73m<sup>2</sup>). Se calculó una diferencia de medias entre ambos grupos de -1.89 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, IC 95% [-3.26, -0.52] que no fue considerado clínicamente importante para el GEG.
- El GEG no consideró actualizar la RS de NICE 2018 pues su búsqueda fue reciente (diciembre 2017).

### ▪ Hipotensión

- La RS de NICE 2018 incluyó 3 ECA con un total de 3176 pacientes y un tiempo de seguimiento de 9 meses a 2.5 años.
- La incidencia de hipotensión en el grupo que recibió ARM (59/1588 = 3.7%) fue mayor que en el grupo placebo (48/1588 = 3.0%) sin significancia estadística. Se halló un RR de 1.22, IC 95% [0.84 a 1.78].
- El GEG no consideró actualizar la RS de NICE 2018 pues su búsqueda fue reciente (diciembre 2017).

### ▪ Ginecomastia

- La RS de NICE 2018 incluyó 1 ECA con un total de 1217 pacientes que utilizó espironolactona como ARM y un tiempo de seguimiento promedio de 24 meses.
- La incidencia de ginecomastia en el grupo que recibió ARM (55/603 = 9.1%) fue mayor que en el grupo placebo (8/614 = 1.3 %). Se halló un RR de 7.00, IC 95% [3.36 – 14.57].
- El ECA de Pitt 2003 (EPHESUS) incluyó una población de 4696 participantes post infartados con los que se pudo valorar el reporte de ginecomastia, teniendo un tiempo de seguimiento promedio de 16 meses. Se encontró similar frecuencia de ginecomastia para ambos grupos ARM, eplerenona: 12/2370 = 0.5 %, placebo: 14/2326 = 0.6%, p 0.70]. Esto debido a que, a diferencia de la espironolactona, eplerenona es un ARM selectivo.
- El GEG no consideró actualizar la RS de NICE 2018 pues su búsqueda fue reciente (diciembre 2017).

## Tabla de Resumen de la evidencia (Summary of Findings – SoF)

**Bibliografía:** National Clinical Guideline Centre (NICE). Chronic heart failure in adults: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2018. NICE guideline [NG106]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng106>.

Evaluación de la certeza de evidencia							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	ARM	Placebo / No tratamiento o con ARM	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
Mortalidad por todas las causas (seguimiento: rango 1 años a 2.5 años; evaluado con: Hazard Ratio)												
3	ensayos aleatorios	no es serio	serio a	serio b	serio c	ninguno	20.5%	15.5%	HR 0.78 (0.61 a 1.00)	3 menos por 100 (de 6 menos a 0 menos)	⊕○○○ Muy baja	Crítico
Hospitalización por todas las causas (seguimiento: rango 21 meses a 24 meses; evaluado con: Razón de tasas)												
2	ensayos aleatorios	no es serio	serio d	serio b	no es serio	ninguno	-	39.7%	Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 0.79 (0.71 a 0.87)	8 menos por 100 paciente(s) año (de 12 menos a 5 menos)	⊕⊕○○ Baja	Crítico
Hiperkalemia (seguimiento: rango 9 meses a 2.5 años; evaluado con: Riesgo Relativo)												
4	ensayos aleatorios	serio e	serio f	no es serio	no es serio	ninguno	336/2386 (14.1%)	153/2400 (6.4%)	RR 1.97 (1.18 a 3.27)	6 más por 100 (de 1 más a 15 más)	⊕⊕○○ Baja	Crítico

Evaluación de la certeza de evidencia							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	ARM	Placebo / No tratamiento o con ARM	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
Cambio en creatinina (umol/L) (seguimiento: media 21 meses; evaluado con: Diferencia de Medias)												
1	ensayos aleatorios	serio e	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	1360	1369	-	<b>MD 4.5 umol/L más alto</b> (1.94 más alto. a 7.06 más alto)	⊕⊕⊕○ Moderada	Crítico
Cambio en TFG(e) (ml/min/1.73m <sup>2</sup> ) (seguimiento: media 21 meses; evaluado con : Diferencia de Medias)												
1	ensayos aleatorios	serio e	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	1364	1373	-	<b>MD 1.89 ml/min/1.73m<sup>2</sup> menor</b> (3.26 menor a 0.52 menor)	⊕⊕⊕○ Moderada	Crítico
Hipotensión (seguimiento: rango 9 meses a 2.5 años; evaluado con: Riesgo Relativo)												
3	ensayos aleatorios	serio e	serio g	no es serio	serio h	ninguno	59/1588 (3.7%)	48/1588 (3.0%)	<b>RR 1.22</b> (0.84 a 1.78)	<b>7 más por 100</b> (de 1 menos a 2 más)	⊕○○○ Muy baja	Crítico
Ginecomastia (espironolactona) (seguimiento: media 24 meses; evaluado con: Riesgo Relativo)												
1	ensayos aleatorios	serio e	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	55/603 (9.1%)	8/614 (1.3%)	<b>RR 7.00</b> (3.36 a 14.57)	<b>8 más por 100</b> (de 3 más a 18 más)	⊕⊕⊕○ Moderada	Crítico

**IC 95%:** Intervalo de confianza al 95%; **RR:** Riesgo relativo; **MD:** Diferencia de medias

### Explicaciones

- La heterogeneidad estadística calculada fue  $I^2 = 63\%$ ; sin embargo, esto se debió solo a un ECA, el cual fue el que tuvo el menor peso de los 3 ECAs incluidos.
- De los ECAs incluidos, ninguno incluyó a una población de pacientes que recibía en su totalidad IECA o BRA y betabloqueadores; principalmente en uno de ellos (Pitt 1999) en promedio solo el 11% de la población incluida estaba recibiendo betabloqueadores.
- El IC es amplio y cruza la línea de no efecto
- La heterogeneidad estadística calculada fue  $I^2 = 59\%$ . Se observa que los IC no se superponen entre ellos.
- Se tienen resultados incompletos por la pérdida de pacientes para valorar el evento adverso
- La heterogeneidad estadística calculada fue  $I^2 = 79\%$ . Sin embargo, se observa que la mayoría de los IC se superponen entre ellos; excepto por 1 ECA.
- La heterogeneidad estadística calculada fue  $I^2 = 18\%$ ; sin embargo, se observa que el IC de un ECA no se superponen con los otros 2.
- El IC cruza la línea de no efecto

En agosto del 2024 se realizó una actualización de la búsqueda de RS que hayan sido elaboradas como parte de una GPC (**Anexo N°1**) o publicadas como artículos científicos (**Anexo N°2**), se identificó un metaanálisis en red de distintas intervenciones de la familia de ARM que respondía a la pregunta PICO planteada:

La NM de Pamporis et al 2024 (4) realizó evaluación de distintas intervenciones de ARM, en EsSalud se cuenta con la intervención de espironolactona, por lo cual se seleccionaron sus resultados. Estos tuvieron las siguientes características.

- **La población** fueron pacientes adultos con diagnóstico de ICC con fracción de eyección reducida
- **La intervención** espironolactona
- **El comparador** fue el placebo
- Los **desenlaces** evaluados fueron mortalidad por todas las causas, mortalidad cardiovascular, hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca y hospitalizaciones por cualquier causa, hiperkalemia e injuria renal aguda.

- **Mortalidad por cualquier causa:** Se observó menor incidencia de muertes por cualquier causa en el grupo que recibió espironolactona (HR: 0.79, IC 95%: 0.65 – 0.97) en comparación al grupo que recibió placebo.
- **Mortalidad cardiovascular:** No se observó diferencias estadísticamente significativas en relación a muertes por causas cardiovasculares en el grupo que recibió espironolactona (HR: 0.79, IC 95%: 0.54 – 1.17) en comparación al grupo que recibió placebo.
- **Hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca:** Se observó menor incidencia de hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca en el grupo que recibió espironolactona (HR: 0.61, IC 95%: 0.43 – 0.86) en comparación al grupo que recibió placebo.
- **Hospitalizaciones por cualquier causa:** Se observó menor incidencia de hospitalizaciones por cualquier causa en el grupo que recibió espironolactona (HR: 0.51, IC 95%: 0.26 – 0.98) en comparación al grupo que recibió placebo.
- **Hiperkalemia:** Se observó mayor riesgo de hiperkalemia en el grupo que recibió espironolactona (RR: 2.44, IC 95%: 1.50 – 3.97) en comparación al grupo que recibió placebo.
- **Injuria renal aguda:** No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo que recibió espironolactona (RR: 1.96, IC 95%: 0.90 – 4.27) en comparación al grupo que recibió placebo.

Tras discutirlo con el GEG se concluyó que la nueva evidencia al respecto no modificaría la dirección de la recomendación, por lo cual no se desarrollaron cambios en el desarrollo de la pregunta.

### Evaluación de la certeza de la evidencia según GRADE

Se graduó la evidencia utilizando el sistema GRADE (**Anexo N° 4**)

### Evidencia a la decisión (Evidence to Decision, EtD):

#### 1. Balance beneficios/riesgos y calidad de la evidencia:

- En comparación con el grupo que recibió placebo, en el grupo que recibió ARM presentó:
  - Similar riesgo de mortalidad por todas las causas; pero con tendencia de demostrar un menor riesgo (certeza de la evidencia: **Muy Baja**, ver **Anexo N° 4**).
  - Menor tasa de hospitalizaciones por todas las causas (certeza de la evidencia: **Baja**, ver **Anexo N° 4**).
  - Mayor riesgo de hiperkalemia (certeza de la evidencia: **Baja**, ver **Anexo N° 4**)
  - Similar riesgo en el cambio de creatinina (certeza de evidencia: **Moderada**, ver **Anexo N° 4**).
  - Similar riesgo en el cambio de TFG(e) (certeza de evidencia: **Moderada**, ver **Anexo N° 4**).

- Similar riesgo de hipotensión (certeza de evidencia: **Muy Baja**, ver **Anexo N° 4**)
  - Mayor riesgo de ginecomastia con espironolactona (certeza de evidencia: **Moderada**, ver **Anexo N° 4**).
- **Conclusión:** El grupo que recibió ARM presenta mayores beneficios en comparación con el grupo que recibió placebo, sin producir eventos adversos importantes; excepto por la hiperkalemia con espironolactona (certeza de evidencia: **Baja**).
2. **Valoración de los desenlaces por los pacientes:** El GEG consideró que los desenlaces priorizados para esta pregunta serían relevantes para los pacientes.
  3. **Preferencias de los pacientes/familiares:** El GEG consideró que los pacientes y familiares preferirían optar por la terapia con MRA, ya que los beneficios superan los riesgos.
  4. **Aceptabilidad de los profesionales de la salud:** El GEG consideró que al haberse observado que los efectos beneficiosos de los ARM en mortalidad y hospitalización superaron el riesgo de hiperkalemia y el posible impacto en la función renal, los médicos especialistas no tendrían resistencia en optar por la administración de un ARM ya que estos riesgos pueden ser controlados iniciando con dosis apropiadas del fármaco y controlando regularmente el potasio y la función renal.
  5. **Factibilidad:** El GEG consideró que el tratamiento con ARM es una opción de tratamiento disponible en la institución.
  6. **Uso de recursos:** El GEG consideró que el uso de ARM no generaría costos adicionales para la institución, ya que espironolactona está incluido en el petitorio farmacológico de EsSalud.

#### Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p><b>Dirección de la recomendación:</b>            Considerando que el tratamiento con ARM, en comparación con el placebo, demostró mayores beneficios sin eventos adversos importantes; el GEG decidió recomendar <b>a favor</b> el uso de ARM además de la terapia estándar en los pacientes con insuficiencia cardiaca crónica estadio C con fracción de eyección reducida.</p>	<p>En adultos con ICC con FE reducida (<math>\leq 40\%</math>) estadio C, recomendamos administrar antagonistas de receptor de mineralocorticoides (ARM) para el tratamiento de la enfermedad.</p> <p><b>Recomendación fuerte a favor</b></p> <p><b>Certeza de la evidencia:</b>  <b>Baja</b> ⊕⊕⊖⊖</p>

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p><b>Fuerza de la recomendación:</b>            Considerando que la evidencia es de baja certeza; pero teniendo en cuenta que los beneficios superan los riesgos se decidió otorgarle una <b>fuerza</b> de recomendación <b>fuerte</b>.</p>	

**Puntos de BPC:**

Justificación	BPC
<p>El GEG consideró importante brindar pautas respecto al uso de ARM, teniendo en cuenta que la hiperkalemia es el evento adverso más frecuente e importante. Este riesgo se incrementa principalmente en pacientes con falla renal y el uso concomitante de otros fármacos inhibidores del SRAA (como IECA y ARA-II). (93) Es por ello que el GEG consideró especificar que cuando se indique la administración de ARM, la TFG(e) deberá ser mayor o igual a 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> y el potasio igual o inferior a 5.0 mEq/L. La dosis de inicio será de 12.5 o 25 mg/día hasta una dosis máxima de mantenimiento de 50 mg/día; ello según la TFG (e) y el potasio sérico. Dicha indicación está dada por la FDA (<i>Food and Drug Administration: Administración de Alimentos y Medicamentos</i>), quien detalla la dosificación según la TFG (e) (94) y así también lo sugieren las GPC que proponen esquemas de dosificación de espironolactona (11, 14, 44). Además, puntualizar que al iniciar o titular la dosis de espironolactona, se debe monitorizar el potasio sérico dentro de 1 semana y luego de forma regular pudiendo ser mensualmente los primeros 3 meses y posteriormente cada 3 – 6 meses según criterio médico. Esto deberá cumplirse</p>	<p><b>BPC1:</b> Con respecto al uso de espironolactona:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Iniciar espironolactona en pacientes con TFG <math>\geq 30</math> ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (calculada mediante la fórmula CKD-EPI), creatinina &lt;2.5 mg/dl y potasio sérico &lt;5.0 mEq/L.</li> <li>- Considerar dosis inicial de 25 mg al día hasta una dosis máxima de mantenimiento de 50 mg al día según TFG y potasio sérico, lograr la dosis máxima ente 4 a 8 semanas idealmente.</li> <li>- Considerar dosis inicial de 12.5 mg en aquellos pacientes que presenten TFG por entre 30 y 40 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (mediante la fórmula CKD-EPI).</li> <li>- Considerar monitorizar el potasio sérico y función renal, al inicio y como parte del seguimiento con intervalo de 2 semanas o según criterio médico para minimizar el riesgo de hiperkalemia y falla renal, especialmente en pacientes con TFG entre 30 y 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>.</li> <li>- Suspender la espironolactona si el potasio sérico es &gt;6 mEq/L o cuando la TFG sea &lt;30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>.</li> </ul>

Justificación	BPC
<p>sobre todo cuando la función renal este disminuida (TFG (e) 60 a 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>). Las GPC suelen proponer dicho esquema (11, 14, 95). Se suspenderá el ARM si el potasio sérico es &gt; 6 mEq/L o cuando la TFG (e) sea &lt; 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. Como es mencionado en las GPC, se considerará reiniciar posteriormente según criterio médico y evolución clínica (43, 95).</p>	

**Pregunta 7.1.1: En pacientes varones con diagnóstico de insuficiencia cardíaca crónica estadio C con fracción de eyección reducida ( $\leq 35\%$ ) que desarrollen ginecomastia con mastodinia debido a la espironolactona, ¿se debería indicar eplerenona para el manejo de la enfermedad?**

**Pregunta PICO abordada en esta pregunta clínica:**

La presente pregunta clínica abordó una pregunta PICO

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparador	Desenlaces (Tiempo de seguimiento)
7.1.1	Pacientes varones menores de 55 años con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección menor a 35% clase funcional con terapia médica óptima que presenta reacción adversa medicamentosa como ginecomastia, mastodinia o disfunción sexual por espironolactona. Además depuración de creatinina $>30$ y potasio menor a 5mEq/L	Eplerenona / Espironolactona	<ul style="list-style-type: none"> <li>Disminución de muerte cardiovascular.</li> <li>Disminución de hospitalización por insuficiencia cardíaca.</li> <li>Disminución de mastodinia y ginecomastia</li> </ul>

**Búsqueda de Evidencia:**

Para esta pregunta no se realizó una búsqueda ya que se contó con el **Dictamen N°36 ETS-IETSI-EsSalud 2021** (96) que respondía a la PICO abordada por la pregunta. A continuación, se resume las características de los ECA evaluados en el dictamen encontrado:

Dictamen	Fecha de publicación (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces que son evaluados por la RS
Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N°36 ETS-IETSI-EsSalud 2021 (96)	Julio 2021	4 ECA	<p><b>Críticos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mortalidad cardiovascular</li> <li>Mortalidad por todas las causas</li> <li>Hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca</li> <li>Ginecomastia y mastodinia</li> <li>Eventos adversos serio</li> </ul> <p><b>Importante:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hospitalizaciones por cualquier causa</li> <li>Otros eventos adversos</li> </ul>

\* Todos recibían terapia médica óptima, que incluía inhibidores de la ECA o bloqueadores de los receptores de angiotensina, y beta bloqueadores a dosis máxima tolerada y/o terapia con diuréticos.

## Evidencia por desenlace:

- **Mortalidad cardiovascular**
  - El ECA RALES 1999 presentó menor incidencia de muertes cardiovasculares en el grupo de espironolactona (226 (27%)) en comparación al grupo placebo (314 (37%)), (**HR: 0.69; IC 95 %: 0.58 - 0.82; p<0.001**).
  - El ECA de Zannad 2011 presentó menor incidencia de muertes cardiovasculares en el grupo de eplerenona (147 (10.8%)) en comparación al grupo placebo (185 (13.5%)), (**HR: 0.76; IC 95 %: 0.61 - 0.94; p = 0.01**).
- **Mortalidad por todas las causas**
  - El ECA RALES 1999 presentó menor incidencia de muertes en el grupo de espironolactona (284 (35%)) en comparación al grupo placebo (386 (46%)), (**HR: 0.70; IC 95 %: 0.60 - 0.82; p<0.001**).
  - El ECA de Zannad 2011 presentó menor incidencia de muertes en el grupo de eplerenona (171 (12.5%)) en comparación al grupo placebo (213 (15.5%)), (**HR: 0.76; IC 95 %: 0.62 - 0.93; p = 0.008**).
  - El ECA J EMPHASIS HF 2017 presentó mayor incidencia de muertes en el grupo de eplerenona (17 (15.3%)) en comparación al grupo placebo (10 (9.1%)), (HR: 1.77; IC 95 %: 0.81 - 3.87; p = 0.15).
- **Hospitalizaciones por causas cardiacas**
  - El ECA RALES 1999 presentó menor incidencia de hospitalizaciones por causas cardiovasculares en el grupo de espironolactona (260 (32%)) en comparación al grupo placebo (336 (40%)), (**HR: 0.70; IC 95 %: 0.59 - 0.82; p<0.001**).
  - El ECA de Zannad 2011 presentó menor incidencia de hospitalizaciones por causas cardiovasculares en el grupo de eplerenona (164 (12%)) en comparación al grupo placebo (253 (18.4%)), (**HR: 0.58; IC 95 %: 0.47 - 0.70; p<0.001**).
  - El ECA J EMPHASIS HF 2017 presentó menor incidencia de hospitalizaciones por causas cardiovasculares en el grupo de eplerenona (27 (24.3%)) en comparación al grupo placebo (33 (30%)), (HR: 0.75; IC 95 %: 0.45 - 1.25; p = 0.27).
- **Ginecomastia y/o mastodinia en varones**
  - El ECA RALES 1999 presentó mayor incidencia de ginecomastia en el grupo de espironolactona (55/603 (9%)) en comparación al grupo placebo (8/614 (1%)), (**p=0.006**). Además presentó mayor incidencia de mastodinia en el grupo de espironolactona (10/603 (10%)) en comparación al grupo placebo (1/614 (0.1%)), (**p=0.006**).
  - El ECA de Zannad 2011 presentó similar incidencia de ginecomastia u otros problemas del mismo en el grupo de eplerenona (10/1360 (0.7%)) en comparación al grupo placebo (14/1369 (1%)), (**p=0.54**).
  - El ECA J EMPHASIS HF 2017 no reportó ningún caso de ginecomastia en el grupo de eplerenona ni en el grupo placebo.
  - El ECA de Khondokar 2020 presentó mayor incidencia de ginecomastia en el grupo de espironolactona (11/112 (10%)) en comparación al grupo de

eplerenona (0/112 (0%)), (**p=0.0019**). Además presentó mayor incidencia de mastodinia en el grupo de espironolactona (6/112 (5%)) en comparación al grupo placebo (0/112 (0%)), (**p=0.038**).

- **Eventos adversos**

- En el ECA RALES 1999 los EA más comunes entre los grupos de espironolactona y placebo fueron: desórdenes cardiovasculares (30% en ambos grupos); desórdenes del tracto respiratorio (32% vs. 34%, respectivamente) y desórdenes gastrointestinales (29 % en ambos grupos). Se observó hiperkalemia severa similar en ambos grupos 10 (1%) en el grupo placebo y 14 (2%) en el de espironolactona ( $p=0.42$ ).
- En el ECA de Zannad 2011 los EA más comúnmente reportados en el grupo de eplerenona comparado con placebo fueron: hiperkalemia (109 (8 %) vs. 50 (3.7 %), **p<0.001**, hipotensión (46 (3.4 %) vs. 37 (2.7 %);  $p = 0.32$ ), falla renal (38 (2.8 %) vs. 41 (3 %),  $p = 0.82$ ), hipokalemia (16 (1.2 %) vs. 30 (2.2 %),  $p = 0.05$
- En el ECA J EMPHASIS HF 2017 la tasa de discontinuación del tratamiento fue similar entre los grupos: 36 en el grupo de eplerenona (32.4 %) y de placebo (32.7 %). La razón más común para la discontinuación fue un evento adverso (16 (14.4 %) en el grupo de eplerenona, 18 (16.4 %) en el de placebo).
- En el ECA de Khondokar 2020 en el grupo de espironolactona ocurrieron mareos en 11 %, mientras que en el grupo de eplerenona se observó mareos en el 3.9 %, solo un paciente desarrollo alteración de la menstruación 0.9 %.

**Recomendaciones y justificación:**

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eplerenona, al igual que espironolactona, ha mostrado ser eficaz en la reducción de la mortalidad cardíaca y hospitalización por causas cardíacas, cuando es agregado al tratamiento de primera línea de pacientes con ICFeR.</li> <li>• Comparados con placebo, el uso de espironolactona presentó una mayor incidencia de ginecomastia y mastodinia; a diferencia de eplerenona, que tuvo una incidencia de este evento adverso, similar a placebo.</li> <li>• Eplerenona tiene mayor selectividad por los receptores de mineralocorticoides a diferencia de la espironolactona.</li> <li>• Las guías consultadas recomiendan cambiar el uso de espironolactona a</li> </ul>	<p>En pacientes con insuficiencia cardíaca crónica con fracción de eyección <math>\leq 35</math> %, clase funcional NYHA II-IV y con terapia óptima, se aprueba el uso de eplerenona en aquellos que desarrollan ginecomastia con mastodinia debido al uso de espironolactona.</p> <p><b>Recomendación basada en Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria de IETSI - EsSalud</b></p>

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p>eplerenona en casos de ginecomastia.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Según opinión de expertos clínicos que atienden a estos pacientes, la ginecomastia con mastodinia afectan negativamente las actividades diarias así como la calidad de vida que los pacientes pueden decidir suspender la medicación, trayendo como consecuencia incremento del riesgo de la morbimortalidad y mayor uso de recursos del sistema de salud, se concluye que eplerenona puede sustituir a espironolactona en pacientes con ICFeR recibiendo tratamiento optimo pero que desarrollan ginecomastia y mastodinia debido al uso de espironolactona.</li> </ul>	

**Puntos de BPC:**

Justificación	BPC						
<p>El GEG considera las dosis mencionadas en la guía americana y mexicana para el uso de eplerenona son adecuadas. (45)</p>	<p>Con respecto al uso de eplerenona considerar:</p> <p><b>BPC1:</b> La dosis de eplerenona es la siguiente:</p> <table border="1" data-bbox="699 1317 1329 1440"> <thead> <tr> <th>Fármaco</th> <th>Dosis inicial</th> <th>Dosis máxima</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Espironolactona</td> <td>25mg 1 vez al día</td> <td>50mg 1 vez al día</td> </tr> </tbody> </table>	Fármaco	Dosis inicial	Dosis máxima	Espironolactona	25mg 1 vez al día	50mg 1 vez al día
Fármaco	Dosis inicial	Dosis máxima					
Espironolactona	25mg 1 vez al día	50mg 1 vez al día					
<p>El GEG considera necesario especificar las condiciones de uso de eplerenona según especificaciones del <b>Dictamen N.º 036-DETS-IETSI-2021. (96)</b></p>	<p><b>BPC2:</b> Para iniciar el tratamiento con eplerenona el paciente debe encontrarse en régimen óptimo de IECA/ARA II + betabloqueador.</p> <p><b>BPC3:</b> Se debe considerar suspender la medicación si el paciente presenta:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Potasio &gt; 5.5 mEq/L</li> <li>2) Depuración de creatinina menor o igual a 30 mL/min</li> <li>3) Administración concomitante de inhibidores de CYP3A (por ejemplo: ketoconazol, itraconazol, nefazodona, troleandomicina, claritromicina, ritonavir y nelfinavir).</li> </ol>						

**Pregunta 7.2: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección levemente reducida (41% - 49%) estadio C, ¿se debería usar antagonistas de mineralocorticoides para el manejo de la enfermedad?**

**Búsqueda de RS:**

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS (**Anexo N° 1**) y de RS publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**), como se detalla en la sección de métodos.

Se encontró una revisión sistemática que realizó un meta análisis en red de Leite et al. 2023 (65) que respondía a la pregunta mencionada:

RS	Puntaje en AMSTAR 2 modificado por IETSI	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por la RS
Leite et al. (2023)	6/10	Diciembre 2021	1 ECA	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mortalidad por cualquier causa</li> <li>Mortalidad cardiovascular</li> <li>Hospitalización por insuficiencia cardiaca</li> </ul>

El GEG consideró que los resultados de ECA TOPCAT (97) incluido en la RS de Leite et al 2023 (65) solo presento resultados del TOPCAT Américas, (98) por lo que el GEG considero importante evaluar la data de la fuente primaria identificándose controversias entre los resultados. El GEG consideró importante evaluar el p de interacción y si en caso fuese menor a 0.10, aplicar la herramienta ICEMAN (99) lo cual justificaría usar este subgrupo; sin embargo el p de interacción fue mayor a 0.10, por lo que el GEG decidió usar la data total del ECA TOPCAT para la población con FE de 45% a 49%. (100)

Pero por la antigüedad del ECA, el GEG consideró necesario actualizar la búsqueda de ECA que presente resultados para este subgrupo poblacional, encontrándose solo el ECA FINEARTS HF, (101) que si bien la intervención no era espironolactona, el fármaco pertenece al grupo farmacológico (finerenona); además brindaba resultados para el subgrupo poblacional con FE entre 41 a 49%; por lo que el GEG consideró necesario usar esta fuente de información adicional al ECA TOPCAT, sin embargo por ser reciente la publicación de este último ECA, solo se cuenta con data para el desenlace compuesto (mortalidad CV y hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca). Debido a esta limitación el GEG consideró necesario incluir el desenlace compuesto a la tabla SoF.

ECA	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por el estudio	Riesgo de sesgo						
		D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
FINEARTS HF 2024	Mortalidad cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardiaca	+	+	+	+	+	+	+

Finalmente, no se encontró evidencia de eventos adversos para esta subpoblación específica (FE: 41 – 49%), sin embargo, existe evidencia en ECA considerando FE mayor o igual a 40%, por lo que se usó la evidencia de la RS de Martin et al 2021, (67) sin embargo se realizó un MA de solo aquellos estudios que consideren como intervención espirolactona:

RS	Puntaje en AMSTAR 2 modificado por IETSI	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por la RS
Martin et al. (2021)	9/10	Mayo 2020	4 ECA	<ul style="list-style-type: none"> <li>Evento adverso (Hiperkalemia)</li> </ul>

### Evidencia por desenlace:

Para todos los desenlaces de beneficio de esta pregunta se decidió tomar como referencia resultados del ECA TOPCAT para esta subpoblación (100) y para el desenlace compuesto un metanálisis TOPCAT y FINEART para esta subpoblación. (102) Para el desenlace de evento adverso (hiperkalemia) se usó la RS de Martin et al (2021). (67)

- **Mortalidad cardiovascular**

- La RS de Jhund et al (2024) (102) realizó un subanálisis de la población de estudio (40 – 49%). El MA de del TOPCAT y FINEARTS HF (n=2399) tuvo las siguientes características:

- **La población** fueron pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección entre 41% y 49%.
- **La intervención** fue: espirolactona y finerenona
- **El control** fue: placebo o terapia estándar
- **El desenlace** fue mortalidad cardiovascular o primera hospitalización por insuficiencia cardiaca definido como muertes por causas cardiovasculares (infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular, etc.) o primera hospitalización por complicaciones de la insuficiencia cardiaca
- Se encontró que la incidencia de muertes cardiovasculares o hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca fue mayor en el grupo placebo en comparación con el grupo tratado con B bloqueadores MRA (**HR: 0.79, IC 95%: 0.67 a 0.93**).

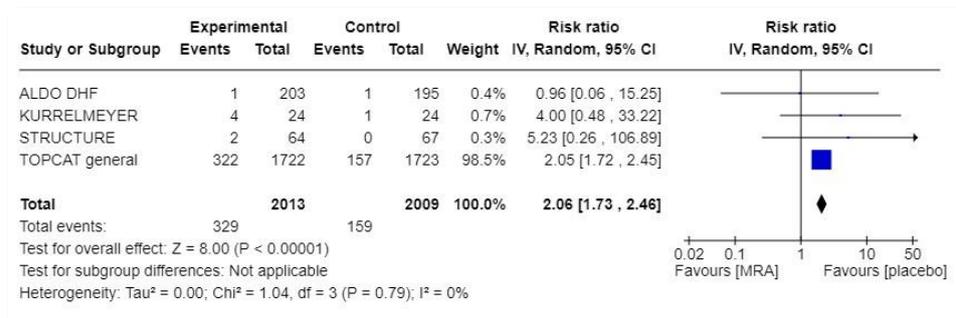
- **Mortalidad cardiovascular**

- El subanálisis del ECA TOPCAT (n=520) (100) para población con fracción de eyección entre 45-49%, presento las siguientes características:
  - **La población** fueron pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardiaca levemente reducida con fracción de eyección 45-49%.

- **La intervención** fue: espironolactona
  - **El control** fue: placebo o tratamiento estándar
  - **El desenlace** fue mortalidad cardiovascular definido como muertes por causas cardiovasculares (infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular, etc.)
  - Se encontró que la incidencia de muertes cardiovasculares fue similar en el grupo placebo en comparación con el grupo tratado espironolactona (HR: 0.69, IC 95%: 0.43 a 1.12).
- **Hospitalización por insuficiencia cardiaca**
    - El subanálisis del ECA TOPCAT (n=520) (100) para población con fracción de eyección entre 45-49%, presento las siguientes características:
      - **La población** fueron pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardiaca levemente reducida con fracción de eyección 45-49%.
      - **La intervención** fue: espironolactona
      - **El control** fue: placebo o tratamiento estándar
      - **El desenlace** fue hospitalización por insuficiencia cardiaca definido como episodio de hospitalización causado por complicaciones de la insuficiencia cardiaca
      - Se encontró que la incidencia de hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca fue similar en el grupo placebo en comparación con el grupo tratado con espironolactona (HR: 0.76, IC 95%: 0.46 a 1.27).
- **Mortalidad por cualquier causa**
    - El subanálisis del ECA TOPCAT (n=520) (100) para población con fracción de eyección entre 45-49%, presento las siguientes características:
      - **La población** fueron pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardiaca levemente reducida con fracción de eyección 45-49%.
      - **La intervención** fue: espironolactona
      - **El control** fue: placebo o tratamiento estándar
      - **El desenlace** fue mortalidad por todas las causas definido como muertes por cualquier causa (incluida las muertes cardiovasculares).
      - Se encontró que la incidencia de muertes por cualquier causa fue similar en el grupo placebo en comparación con el grupo tratado con B bloqueadores (HR: 0.73, IC 95%: 0.49 a 1.10).
- **Evento adverso (Hiperkalemia)**
    - Ninguna RS ni ECA presento evaluación de este desenlace para la población n especifica (FE: 41 – 49%), por lo que se usó la RS de Martin et al 2021, (67) sin embargo solo se seleccionó aquellos ECA con intervención de espironolactona,

esto se cumplió en 4 ECA (n=4022) los cuales se meta analizaron. Estos tuvieron las siguientes características:

- **La población** fueron pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección mayor a igual a 45%
- **La intervención** fue: espironolactona
- **El control** fue: placebo
- **El desenlace** fue hiperkalemia definido como aumento del potasio por encima del límite superior (5.5mEq/L).
- Se encontró que la incidencia de hiperkalemia fue mayor en el grupo tratado con espironolactona (329/2013 = 16.3%) en comparación con el grupo tratado con placebo (159/2009 = 7.9%) (**RR: 2.06, IC 95%: 1.73 a 2.46**).



### Tabla de Resumen de la evidencia (Summary of Findings – SoF)

**Población:** En adultos de 18 años a más con diagnóstico de Insuficiencia Cardiaca Crónica estadio C F. Eyección levemente reducida (41 -49%) / **Intervención:** ARM (espironolactona) / **Comparador:** Placebo  
**Autor:** Pedro Guerra Canchari  
**Bibliografía por desenlace:**  
**Mortalidad cardiovascular o hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca:** RS Jhund et al 2024 (102)  
**Mortalidad cardiovascular, hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca, mortalidad por todas las causas:** sub análisis TOPCAT (100)  
**Evento adverso (hiperkalemia):** RS Martin et al 2021 (67) modificado solo para espironolactona  
**Hospitalizaciones por todas las causas:** No se cuenta con información

Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y Tipo de estudio	Comparación: Placebo	Intervención: Espironolactona	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Interpretación* (En pacientes con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección levemente reducida (41 - 49%))
Mortalidad cardiovascular o hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca (rango 32 a 39.6 meses)	Crítico	2399 (2 ECA)	351/1723 (20.4%)*		<b>HR: 0.79 (0.67 a 0.93)</b>	<b>4 menos por 100 (de -7 a -1)</b>	⊕⊕⊕○ Bajo <sup>a,b</sup>	Por cada 100 personas a las que brindemos ARM (espironolactona) en lugar de placebo, <b>podría ser que causemos una reducción</b> en la mortalidad cardiovascular o hospitalizaciones por insuficiencia

								cardiaca: <b>4 casos menos</b> (-7 a -1)
Mortalidad Cardiovascular (Media 39.6 meses)	Crítico	520 (1 ECA)	176/1723 (10.2%)*		<b>HR: 0.69</b> (0.43 a 1.12)	<b>3 menos por 100</b> (de -6 a +1)	⊕⊕○○ Baja <sup>c</sup>	Al brindar ARM (espironolactona) en lugar de placebo podría ser que <b>no</b> causemos efecto en la mortalidad cardiovascular.
Hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca (Media 39.6 meses)	Crítico	520 (1 ECA)	245/1723 (14.2%)*		<b>HR: 0.76</b> (0.46 a 1.27)	<b>3.2 menos por 100</b> (de -7.4 a +3.5)	⊕⊕○○ Baja <sup>c</sup>	Al brindar ARM (espironolactona) en lugar de placebo podría ser que <b>no</b> causemos efecto en las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca.
Mortalidad por todas las causas (Media 39.6 meses)	Crítico	520 (1 ECA)	274/1723 (15.9%)*		<b>HR 0.73</b> (0.49 a 1.10)	<b>4 menos por 100</b> (de -7.8 a +1.4)	⊕⊕○○ Baja <sup>c</sup>	Al brindar ARM (espironolactona) en lugar de placebo podría ser que <b>no</b> causemos efecto en la mortalidad por todas las causas.
Hospitalizaciones por todas las causas	Importante	No se cuenta con información						
Evento adverso (Hiperkalemia) (rango 6 a 39.6 meses)	Crítico	4022 (4 ECA)	159/2009 (7.9%)	329/2013 (16.3%)	<b>RR 2.06</b> (1.73 a 2.46)	<b>8 más por 100</b> (de +6 a +12)	⊕⊕⊕○ Moderado <sup>d</sup>	Por cada 100 personas a las que brindemos ARM (espironolactona) en lugar de placebo, <b>probablemente causaremos un aumento</b> en los casos de hiperkalemia: <b>8 casos más</b> (+6 a +12)

IC: Intervalo de confianza; RS: Revisión sistemática; ECA: Ensayo clínico aleatorizado; NR: No reporta; OR: Razón de odds.

\*Se usan términos estandarizados de acuerdo a la certeza de la evidencia: alta = ningún término, moderada = probablemente, baja = podría ser, muy baja = podría ser, aunque la evidencia es incierta.

**Explicaciones de la certeza de evidencia:**

- Se disminuyó un nivel por imprecisión (no brinda número de eventos y el HR incluye 0.9)
- Se disminuyó un nivel por evidencia indirecta (la intervención en 1 CCA pertenece al grupo farmacológico)
- Se disminuyó dos niveles por imprecisión (no brinda número de eventos y el HR incluye 0.9 y 1.1)
- Se disminuyó un nivel por evidencia indirecta, desenlace evaluado en fracción preservada

\* Se usó el riesgo basal del control de cada desenlace del ECA TOPCAT trial\*

### Tabla de la Evidencia a la Decisión (*Evidence to Decision, EtD*):

Presentación:

**Pregunta 7.2: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección levemente reducida (41% - 49%) estadio C, ¿se debería usar MRA (espironolactona) para el manejo de la enfermedad?**

<b>Población:</b>	Adultos con diagnóstico de insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección levemente reducida (41 – 49%) estadio C
<b>Intervención:</b>	Antagonistas de mineralocorticoides (espironolactona)
<b>Comparador:</b>	Placebo
<b>Desenlaces:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalidad cardiovascular</li> <li>• Hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca</li> <li>• Eventos adversos</li> <li>• Mortalidad por cualquier causa</li> <li>• Hospitalizaciones por cualquier causa</li> </ul>
<b>Escenario:</b>	EsSalud
<b>Perspectiva:</b>	Recomendación clínica poblacional – Seguro de salud (EsSalud)
<b>Potenciales conflictos de interés:</b>	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta

Evaluación:

Beneficios:																				
¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?																				
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales																		
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces</th> <th>Diferencia (IC 95%)</th> <th>Interpretación*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mortalidad Cardiovascular o hospitalización por insuficiencia cardiaca</td> <td><b>4 menos por 100</b> (de - 7 a - 1)</td> <td>Por cada 100 personas a las que brindemos ARM (espironolactona) en lugar de placebo, <b>podría ser que causemos una reducción</b> en la mortalidad cardiovascular o hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca: <b>4 casos menos</b> (-7 a -1)</td> </tr> <tr> <td>Mortalidad Cardiovascular</td> <td><b>3 menos por 100</b> (de - 6 a + 1)</td> <td>Al brindar ARM (espironolactona) en lugar de placebo podría ser que <b>no</b> causemos efecto en la mortalidad cardiovascular.</td> </tr> <tr> <td>Hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca</td> <td><b>3.2 menos por 100</b> (de - 7.4 a + 3.5)</td> <td>Al brindar ARM (espironolactona) en lugar de placebo podría ser que <b>no</b> causemos efecto en las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca.</td> </tr> <tr> <td>Mortalidad por todas las causas</td> <td><b>4 menos por 100</b> (de - 7.8 a +1.4)</td> <td>Al brindar ARM (espironolactona) en lugar de placebo podría ser que <b>no</b> causemos efecto en la mortalidad por todas las causas.</td> </tr> <tr> <td>Hospitalizaciones por cualquier causa</td> <td>No se cuenta con información</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Desenlaces	Diferencia (IC 95%)	Interpretación*	Mortalidad Cardiovascular o hospitalización por insuficiencia cardiaca	<b>4 menos por 100</b> (de - 7 a - 1)	Por cada 100 personas a las que brindemos ARM (espironolactona) en lugar de placebo, <b>podría ser que causemos una reducción</b> en la mortalidad cardiovascular o hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca: <b>4 casos menos</b> (-7 a -1)	Mortalidad Cardiovascular	<b>3 menos por 100</b> (de - 6 a + 1)	Al brindar ARM (espironolactona) en lugar de placebo podría ser que <b>no</b> causemos efecto en la mortalidad cardiovascular.	Hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca	<b>3.2 menos por 100</b> (de - 7.4 a + 3.5)	Al brindar ARM (espironolactona) en lugar de placebo podría ser que <b>no</b> causemos efecto en las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca.	Mortalidad por todas las causas	<b>4 menos por 100</b> (de - 7.8 a +1.4)	Al brindar ARM (espironolactona) en lugar de placebo podría ser que <b>no</b> causemos efecto en la mortalidad por todas las causas.	Hospitalizaciones por cualquier causa	No se cuenta con información		<p>El GEG consideró que el beneficio fue pequeño puesto que, si bien los desenlaces no mostraron resultados estadísticamente significativos, el desenlace compuesto presenta posible efecto además de que en el sub análisis del TOPCAT Américas los desenlaces fueron estadísticamente significativos. (100)</p>
Desenlaces	Diferencia (IC 95%)	Interpretación*																		
Mortalidad Cardiovascular o hospitalización por insuficiencia cardiaca	<b>4 menos por 100</b> (de - 7 a - 1)	Por cada 100 personas a las que brindemos ARM (espironolactona) en lugar de placebo, <b>podría ser que causemos una reducción</b> en la mortalidad cardiovascular o hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca: <b>4 casos menos</b> (-7 a -1)																		
Mortalidad Cardiovascular	<b>3 menos por 100</b> (de - 6 a + 1)	Al brindar ARM (espironolactona) en lugar de placebo podría ser que <b>no</b> causemos efecto en la mortalidad cardiovascular.																		
Hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca	<b>3.2 menos por 100</b> (de - 7.4 a + 3.5)	Al brindar ARM (espironolactona) en lugar de placebo podría ser que <b>no</b> causemos efecto en las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca.																		
Mortalidad por todas las causas	<b>4 menos por 100</b> (de - 7.8 a +1.4)	Al brindar ARM (espironolactona) en lugar de placebo podría ser que <b>no</b> causemos efecto en la mortalidad por todas las causas.																		
Hospitalizaciones por cualquier causa	No se cuenta con información																			
<p>○ Trivial</p> <p>● <b>Pequeño</b></p> <p>○ Moderado</p> <p>○ Grande</p> <p>○ Varía</p> <p>○ Se desconoce</p>	<p>En resumen, en <i>adultos con diagnóstico de insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección levemente reducida (41 – 49%) estadio C</i>, por cada <b>100</b> personas a las que se le brinde ARM (espironolactona) en vez de placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Podría ser que se disminuyan 4 muertes por causas cardiovasculares o hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca</li> <li>• Podría ser que no causemos un efecto en la mortalidad cardiovascular</li> </ul>																			

- Podría ser que no causemos un efecto en las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca.
- Podría ser que no causemos un efecto en la mortalidad por cualquier causa
- Ningún estudio reportó el desenlace hospitalizaciones por cualquier causa

**Daños:**

¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?

Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales
○ Trivial ● <b>Pequeño</b> ○ Moderado ○ Grande  ○ Varía ○ Se desconoce	<b>Desenlaces</b>	<b>Diferencia (IC 95%)</b>	<b>Interpretación*</b>	El GEG consideró que los daños fueron pequeños. Debido a que en relación a la hiperkalemia, es un efecto adverso propio de los fármacos de esta familia, es por ello que dentro de las condiciones de uso se realiza un monitoreo constante del potasio.
	Bradicardia	<b>8 más por 100</b> (de + 6 a + 12)	Por cada 100 personas a las que brindemos ARM (espironolactona) en lugar de placebo, <b>probablemente causaremos un aumento en los casos de hiperkalemia: 8 casos más (+6 a +12)</b>	
En resumen, en <i>adultos con diagnóstico de insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección levemente reducida (41 – 49%) estadio C</i> por cada <b>100</b> personas a las que se le brinde ARM (espironolactona) en vez de placebo:				
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Probablemente se tendrán 8 casos más de hiperkalemia.</li> </ul>				

**Certeza de la evidencia:**

¿Cuál es la certeza general de la evidencia?

Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales
○ Muy baja ● <b>Baja</b> ○ Moderada ○ Alta  ○ No se evaluaron estudios	<b>Desenlaces</b>	<b>Importancia</b>	<b>Certeza</b>	
	Mortalidad Cardiovascular o hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca	Crítico	⊕⊕○○ Baja <sup>a,b</sup>	
	Mortalidad Cardiovascular	Crítico	⊕⊕○○ Baja <sup>c</sup>	
	Hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca	Crítico	⊕⊕○○ Baja <sup>c</sup>	
	Mortalidad por todas las causas	Crítico	⊕⊕○○ Baja <sup>c</sup>	
<b>Explicaciones de la certeza de evidencia:</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>Se disminuyó un nivel por imprecisión (no brinda número de eventos y el HR incluye 0.9)</li> <li>Se disminuyó un nivel por evidencia indirecta (la intervención en 1 CCA pertenece al grupo farmacológico)</li> <li>Se disminuyó dos niveles por imprecisión (no brinda número de eventos y el HR incluye 0.9 y 1.1)</li> </ol>				
Entre los desenlaces críticos, se consideró la menor certeza de evidencia (baja).				

**Desenlaces importantes para los pacientes:**

¿Se contó con evidencia para todos los desenlaces importantes/críticos para los pacientes?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ● <b>Sí</b>	Solo no se tenía información de uno de los desenlaces importantes, el resto de desenlaces presento resultados.	El GEG menciona y está de acuerdo que los desenlaces más importantes y críticos han sido presentados.

**Balance de los efectos:**

 ¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador?  
(Tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales

<input type="radio"/> Favorece al comparador <input type="radio"/> Probablemente favorece al comparador <input type="radio"/> No favorece a la intervención ni al comparador <input checked="" type="radio"/> <b>Probablemente favorece a la intervención</b> <input type="radio"/> Favorece a la intervención  <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		Considerando los beneficios pequeños, a pesar de los daños pequeños, el GEG considero que el balance de los efectos probablemente favorece a la intervención.
---	--	---

**Uso de recursos:**

¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador para un paciente (de ser una enfermedad crónica, usar el costo anual)?

Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Costos elevados <input type="radio"/> Costos moderados <input checked="" type="radio"/> <b>Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños</b> <input type="radio"/> Ahorros moderados <input type="radio"/> Ahorros extensos  <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	<b>Ítem</b>	<b>Espironolactona</b>	Se consideraron costos pequeños debido a que el costo anual por paciente es menor a S/.500 con cualquiera de las intervenciones farmacológicas brindadas a dosis máximas, este punto de cohorte establecido según el manual metodológico de IETSI.
	<b>Presentación</b>	25mg TB	
	<b>Costo unitario</b>	S/. 0.17	
	<b>Dosis (cantidad de unidades a usar) (a dosis máxima)</b>	2 TB (50mg)	
	<b>Duración del esquema (crónico)</b>	Anual	
	<b>Costo total de tratamiento por persona</b>	S/.0.17 x 2 x 365	
	<b>Costo anual por persona</b>	S/.124.1	
<b>Fuente:</b> Tarifario institucional ESSALUD			

**Equidad:**

Al preferir la intervención en lugar del comparador, ¿cuál será el impacto en la equidad?

Definiciones

- *Incrementa la equidad: favorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc).*
- *Reduce la equidad: desfavorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc).*

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Reducido <input type="radio"/> Probablemente reducido <input type="radio"/> Probablemente no tenga impacto <input checked="" type="radio"/> <b>Probablemente incrementa la equidad</b> <input type="radio"/> Incrementa la equidad  <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		

**Aceptabilidad:**

¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no		<b>Personal de salud:</b> El GEG consideró que los profesionales de la

o Probablemente sí ● <b>Sí</b>  o Varía o Se desconoce	salud aceptarían brindar la intervención.  <b>Pacientes:</b> El GEG consideró que los pacientes aceptarían la intervención.
--	---

Factibilidad: ¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
o No o Probablemente no o Probablemente sí ● <b>Sí</b>  o Varía o Se desconoce		El GEG consideró que el realizar brindar la medicación es factible en todos los niveles de atención en ESSALUD.

### Resumen de los juicios:

	JUICIOS						
<b>BENEFICIO</b>	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
<b>DAÑO</b>	Grande	Moderada		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
<b>CERTEZA DE LA EVIDENCIA</b>	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
<b>CONSIDERA TODOS LOS DESENLACES IMPORTANTES</b>	No	Posiblemente no		Posiblemente sí	Sí		
<b>BALANCE DE BENEFICIO / DAÑO</b>	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce
<b>USO DE RECURSOS</b>	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros despreciables	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
<b>EQUIDAD</b>	Incrementa la inequidad	Probablemente incrementa la inequidad	Probablemente no tenga impacto en la equidad	Probablemente incrementa la equidad	Incrementa la equidad	Varía	Se desconoce
<b>ACEPTABILIDAD</b>	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
<b>FACTIBILIDAD</b>	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
<b>RECOMENDACIÓN FINAL</b>	Recomendación fuerte a favor del control	Recomendación condicional a favor del control	Recomendación condicional a favor de la intervención o del control	Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención	No emitir recomendación	

### Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<b>Dirección:</b> Los beneficios de brindar antagonistas de mineralocorticoides (espironolactona) se consideraron pequeños (puesto que, solo el desenlace compuesto fue significativo) y los daños se consideraron pequeños.	En pacientes adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección levemente reducida estadio C, sugerimos brindar antagonistas del receptor de mineralocorticoides

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p>El GEG considero que el balance de los efectos probablemente favorece a la intervención, por lo que brindar la intervención es una opción de tratamiento bastante aceptada por los especialistas debido a su factibilidad, y que además representa costos pequeños en el uso de los recursos, y probablemente incremente la equidad. Por ello, se emitió una recomendación <b>a favor de la intervención</b>. <b>Fuerza:</b> La certeza de la evidencia fue baja; por lo que se decidió asignarle una <b>fuerza condicional</b> a esta recomendación.</p>	<p>(espironolactona) para el tratamiento de la enfermedad.</p> <p><b>Recomendación condicional a favor de la intervención</b></p> <p><b>Certeza de la evidencia: Baja</b>  </p>

**Puntos de BPC:**

Justificación	BPC
<p>El GEG considera las dosis mencionadas en la guía americana y mexicana (43, 45) son adecuadas y espironolactona se encuentra disponibles en la institución para su uso.</p>	<p><b>BPC1:</b> En adultos con insuficiencia cardiaca crónica levemente reducida la opción disponible de ARM es espironolactona de 25mg una vez al día y dosis máxima de 50mg una vez al día.</p> <p><b>BPC2:</b> Considerar dosis inicial de 12.5 mg en aquellos pacientes que presenten TFG entre 30 y 40 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (mediante la fórmula CKD-EPI).</p>
<p>El GEG menciona que el uso del fármaco debe darse teniendo en cuenta previamente la tasa de filtración glomerular, creatinina y potasio sérico para evitar episodios posteriores de hiperkalemia e insuficiencia renal, esto acorde con la guía europea, mexicana y americana. (43-45)</p>	<p><b>BPC3:</b> Iniciar espironolactona en pacientes con TFG <math>\geq 30</math> ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (mediante la fórmula CKD-EPI), creatinina &lt;2.5 mg/dl y potasio sérico &lt;5.0 mEq/L.</p>
<p>El GEG considera importante tener en cuenta el riesgo de hiperkalemia y falla renal luego de la administración del fármaco, por lo que es importante un monitoreo cercano, especialmente en aquellos pacientes con mayores complicaciones renales. (43-45)</p>	<p><b>BPC4:</b> Considerar monitorizar el potasio sérico y función renal, al inicio y como parte del seguimiento con intervalo de 2 semanas o según criterio médico para minimizar el riesgo de hiperkalemia y falla renal, especialmente en pacientes con TFG entre 30 y 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>.</p>

**Pregunta 7.3: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección preservada ( $\geq 50\%$ ) estadio C, ¿se debería usar antagonistas de mineralocorticoides para el manejo de la enfermedad?**

#### Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS (**Anexo N° 1**) y de RS publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**), como se detalla en la sección de métodos.

Se encontró la RS de Martin et al. 2021 (67) que respondía a la pregunta mencionada:

RS	Puntaje en AMSTAR 2 modificado por IETSI	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por la RS
Martin et al. (2021)	9/10	Mayo 2020	13 ECA	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mortalidad cardiovascular</li> <li>Hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca</li> <li>Mortalidad por todas las causas</li> <li>Evento adverso (Hiperkalemia)</li> </ul>

Sin embargo, solo se seleccionaron aquellos ECA que presenten como intervención espirolactona y que la población evaluada presente FE  $\geq 50\%$ , de ellas solo 3 ECA cumplieron estas características y se incluyó el ECA TOPCAT debido a que la FE  $\geq 45\%$  y ser el ECA más grande:

ECA	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por el estudio	Riesgo de sesgo						
		D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
TOPCAT 2014 ( $\geq 45\%$ ) (97)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mortalidad cardiovascular</li> <li>Hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca</li> <li>Mortalidad por todas las causas</li> <li>Hiperkalemia</li> </ul>	+	+	+	+	+	+	+
ALDO DHF 2013 (103)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mortalidad cardiovascular</li> <li>Hiperkalemia</li> </ul>	+	+	+	+	+	+	+
Upadhy 2017 (104)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mortalidad por todas las causas</li> <li>Hiperkalemia</li> </ul>	?	+	+	?	?	?	-
Kurrelmeyer 2017 (105)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hiperkalemia</li> </ul>	?	?	+	?	?	?	-

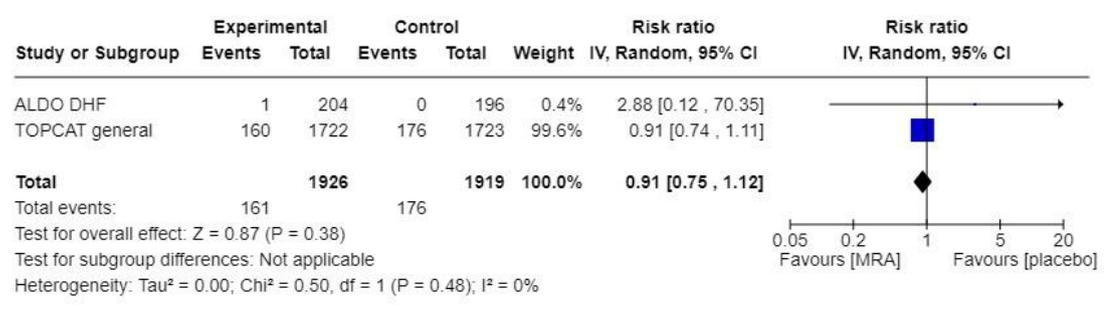
El GEG considero necesario actualizar la búsqueda, sin embargo solo se encontró un nuevo ECA FINEARTS HF, (101) pero presentaba como intervención finerenona y FE mayor o igual a 40%, por lo que no fue incluido en el nuevo MA.

### Evidencia por desenlace:

Para todos los desenlaces de beneficio de esta pregunta se decidió tomar como referencia la RS de Martin 2021 et al., (67) pero solo se seleccionaron los ECA que cumplieron con las características previamente señalada.

- **Mortalidad cardiovascular**

- Se realizó MA del ECA ALDO DHF (103) y TOPCAT (97) (n= 3845):
  - **La población** fueron pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección mayor o igual a 45%.
  - **La intervención** fue: espironolactona
  - **El control** fue: placebo o terapia estándar
  - **El desenlace** fue mortalidad cardiovascular definido como muertes por causas cardiovasculares (infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular, etc.)
  - Se encontró que la incidencia de muertes cardiovasculares fue similar en el grupo placebo (176/1919 = 9.2%) en comparación con el grupo tratado con ARM (espironolactona) (161/1926 = 8.4%) (RR: 0.91, IC 95%: 0.75 a 1.12).



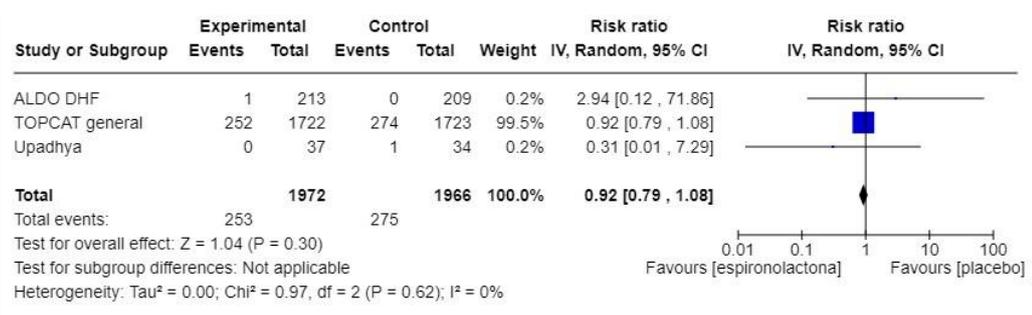
- **Hospitalización por insuficiencia cardiaca**

- El ECA TOPCAT (97) (n=3445) fue el único que mostro resultados para este desenlace:
  - **La población** fueron pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardiaca preservada con fracción de eyección mayor o igual a 45%.
  - **La intervención** fue: espironolactona
  - **El control** fue: placebo o tratamiento estándar
  - **El desenlace** fue hospitalización por insuficiencia cardiaca definido como episodio de hospitalización causado por complicaciones de la insuficiencia cardiaca

- Se encontró que la incidencia de hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca fue mayor en el grupo placebo (245/1723 = 14.2%) en comparación con el grupo tratado con ARM (espironolactona) (206/1722 = 12.0%) (**HR: 0.83, IC 95%: 0.69 a 0.99**).

- **Mortalidad por cualquier causa**

- Se realizó un MA de 3 ECA (97, 103, 104) (n=3938) que presentaron las siguientes características:
  - **La población** fueron pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardiaca preservada con fracción de eyección mayor o igual a 45%.
  - **La intervención** fue: espironolactona
  - **El control** fue: placebo o tratamiento estándar
  - **El desenlace** fue mortalidad por todas las causas definido como muertes por cualquier causa (incluida las muertes cardiovasculares).
  - Se encontró que la incidencia de muertes por cualquier causa fue similar en el grupo placebo (275/1966 = 14.0%) en comparación con el grupo tratado con ARM (espironolactona) (253/1972 = 12.8%) (RR: 0.92, IC 95%: 0.79 a 1.08).

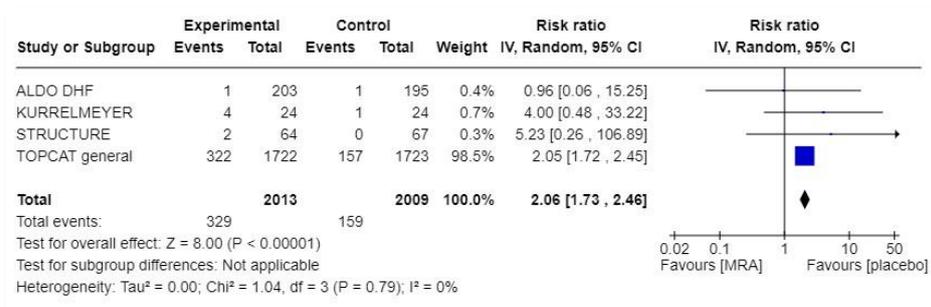


- **Hospitalización por todas las causas**

- El ECA TOPCAT (97) (n=3445) fue el único que mostro resultados para este desenlace:
  - **La población** fueron pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardiaca preservada con fracción de eyección mayor o igual a 45%.
  - **La intervención** fue: espironolactona
  - **El control** fue: placebo o tratamiento estándar
  - **El desenlace** fue hospitalización por todas las causas definido como episodio de hospitalización causado por complicaciones de la insuficiencia cardiaca y/u otras causas.
  - Se encontró que la incidencia de hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca fue similar en el grupo placebo (792/1723 = 46.0%) en comparación con el grupo tratado con ARM (espironolactona) (766/1722 = 44.5%) (HR: 0.94, IC 95%: 0.85 a 1.04).

• **Evento adverso (Hiperkalemia)**

- Se seleccionó aquellos ECA con intervención de espironolactona, esto se cumplió en 4 ECA (97, 103-105) (n=4022) los cuales se meta analizaron. Estos tuvieron las siguientes características:
  - **La población** fueron pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección mayor a igual a 45%
  - **La intervención** fue: espironolactona
  - **El control** fue: placebo
  - **El desenlace** fue hiperkalemia definido como aumento del potasio por encima del límite superior (5.5mEq/L).
  - Se encontró que la incidencia de hiperkalemia fue mayor en el grupo tratado con espironolactona (329/2013 = 16.3%) en comparación con el grupo tratado con placebo (159/2009 = 7.9%) (**RR: 2.06, IC 95%: 1.73 a 2.46**).



**Tabla de Resumen de la evidencia (Summary of Findings – SoF)**

**Población:** En adultos de 18 años a más con diagnóstico de Insuficiencia Cardiaca Crónica estadio C F. Eyección preservada (≥50%) / **Intervención:** ARM (espironolactona) / **Comparador:** Placebo  
**Autor:** Pedro Guerra Canchari  
**Bibliografía por desenlace:** Mortalidad cardiovascular, hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca, mortalidad por todas las causas, evento adverso (hiperkalemia): RS Martin et al 2021 (67) modificado solo para espironolactona  
**Hospitalizaciones por todas las causas:** No se cuenta con información

Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y Tipo de estudio	Comparación: Placebo	Intervención: Espironolactona	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Interpretación* (En pacientes con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección preservada (≥50%))
<b>Mortalidad Cardiovascular</b> (Media 39.6 meses)	Crítico	520 (1 ECA)	176/1919 (9.2%)	161/1926 (8.4%)	RR 0.91 (0.75 a 1.12)	0.8 menos por 100 (de - 2 a +1)	⊕⊕⊕⊕ <sup>a</sup> Moderado <sup>a</sup>	Brincar MRA (espironolactona) en lugar de placebo probablemente no causaremos un efecto en la mortalidad cardiovascular
<b>Hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca</b> (Media 39.6 meses)	Crítico	3445 (1 ECA)	245/1723 (14.2%)	206/1722 (12.0%)	HR: 0.83 (0.69 a 0.99)	2.3 menos por 100 (de - 4 a - 0)	⊕⊕⊕⊕ <sup>a</sup> Moderado <sup>a</sup>	Por cada 100 personas a las que brindemos MRA (espironolactona)

								en lugar de placebo, probablemente se causaremos una disminución en las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca: 2 casos menos (-4 a -0).
Mortalidad por todas las causas (Media 39.6 meses)	Crítico	520 (1 ECA)	275/1966 (14.0%)	253/1972 (12.8%)	RR 0.92 (0.79 a 1.08)	1.1 menos por 100 (de -3 a +1)	⊕⊕⊕⊕ Moderado <sup>a</sup>	Brincar MRA (espironolactona) en lugar de placebo probablemente no causaremos un efecto en la mortalidad por cualquier causa
Hospitalizaciones por todas las causas (Media 39.6 meses)	Importante	3445 (1 ECA)	792/1723 (46.0%)	766/1722 (44.5%)	HR 0.94 (0.85 a 1.04)	2 menos por 100 (de -5 a +1)	⊕⊕⊕⊕ Moderado <sup>a</sup>	Brincar MRA (espironolactona) en lugar de placebo probablemente no causaremos un efecto en la hospitalización por cualquier causa
Evento adverso (Hiperkalemia) (rango 6 a 39.6 meses)	Subrogado	4022 (4 ECA)	159/2009 (7.9%)	329/2013 (16.3%)	RR 2.06 (1.73 a 2.46)	8 más por 100 (de +6 a +12)	⊕⊕⊕⊕ Moderado <sup>a</sup>	Por cada 100 personas a las que brindemos ARM (espironolactona) en lugar de placebo, probablemente causaremos un aumento en los casos de hiperkalemia: 8 casos más (+6 a +12)

IC: Intervalo de confianza; RS: Revisión sistemática; ECA: Ensayo clínico aleatorizado; RR: Razón de riesgo. HR: Razón de hazard

\*Se usan términos estandarizados de acuerdo a la certeza de la evidencia: **alta** = ningún término, **moderada** = probablemente, **baja** = podría ser, **muy baja** = podría ser, aunque la evidencia es incierta.

Explicaciones de la certeza de evidencia:

A. Se disminuyó 1 nivel por evidencia indirecta debido a que el ECA más grande incluyó población (45 -49%)

### Tabla de la Evidencia a la Decisión (*Evidence to Decision, EtD*):

Presentación:

#### Pregunta 7.3: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección preservada (≥50%) estadio C, ¿se debería usar MRA (espironolactona) para el manejo de la enfermedad?

<b>Población:</b>	Adultos con diagnóstico de insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección preservada (≥50%) estadio C
<b>Intervención:</b>	Antagonistas de mineralocorticoides (espironolactona)
<b>Comparador:</b>	Placebo
<b>Desenlaces:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalidad cardiovascular</li> <li>• Hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca</li> <li>• Eventos adversos</li> <li>• Mortalidad por cualquier causa</li> <li>• Hospitalizaciones por cualquier causa</li> </ul>

**Pregunta 7.3: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección preservada ( $\geq 50\%$ ) estadio C, ¿se debería usar MRA (espironolactona) para el manejo de la enfermedad?**

<b>Escenario:</b>	EsSalud
<b>Perspectiva:</b>	Recomendación clínica poblacional – Seguro de salud (EsSalud)
<b>Potenciales conflictos de interés:</b>	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta

**Evaluación:**
**Beneficios:**

¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?

Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Trivial <input checked="" type="radio"/> <b>Pequeño</b> <input type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Grande  <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	<b>Desenlaces</b>	<b>Diferencia (IC 95%)</b>	<b>Interpretación*</b>	El GEG consideró que el beneficio fue pequeño puesto que, si bien los desenlaces de mortalidad no mostraron resultados estadísticamente significativos, el desenlace de hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca fue estadísticamente significativo.
	Mortalidad Cardiovascular	<b>0.8 menos por 100</b> (de -2 a +1)	Brincar MRA (espironolactona) en lugar de placebo probablemente <b>no</b> causaremos un efecto en la mortalidad cardiovascular	
	Hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca	<b>2.3 menos por 100</b> (de -4 a -0)	Por cada 100 personas a las que brindemos MRA (espironolactona) en lugar de placebo, probablemente se causaremos una disminución en las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca: 2 casos menos (-4 a -0).	
	Mortalidad por todas las causas	<b>1.1 menos por 100</b> (de -3 a +1)	Brincar MRA (espironolactona) en lugar de placebo probablemente <b>no</b> causaremos un efecto en la mortalidad por cualquier causa	
	Hospitalizaciones por todas las causas	<b>2 menos por 100</b> (de -5 a +1)	Brincar MRA (espironolactona) en lugar de placebo probablemente <b>no</b> causaremos un efecto en la hospitalización por cualquier causa	
En resumen, en adultos con diagnóstico de insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección preservada ( $\geq 50\%$ ) estadio C, por cada <b>100</b> personas a las que se le brinde MRA (espironolactona) en vez de placebo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Probablemente no causemos un efecto en la mortalidad cardiovascular</li> <li>• Probablemente causemos una disminución en las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca: 2 casos menos</li> <li>• Probablemente no causemos un efecto en la mortalidad por cualquier causa</li> <li>• Probablemente no causemos un efecto en las hospitalizaciones por cualquier causa</li> </ul>				

**Daños:**

¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?

Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Trivial <input checked="" type="radio"/> <b>Pequeño</b> <input type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Grande  <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	<b>Desenlaces</b>	<b>Diferencia (IC 95%)</b>	<b>Interpretación*</b>	El GEG consideró que los daños fueron pequeños. Debido a que, en relación a la hiperkalemia, es un efecto adverso propio de los fármacos de esta familia, es por ello que dentro de las condiciones de uso se realiza un monitoreo
	Bradycardia	<b>8 más por 100</b> (de +6 a +12)	Por cada 100 personas a las que brindemos ARM (espironolactona) en lugar de placebo, <b>probablemente causaremos un aumento</b> en	

			los casos de hiperkalemia: <b>8 casos más (+6 a +12)</b>	constante del potasio.
En resumen, en <i>adultos con diagnóstico de insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección levemente preservada (≥50%) estadio C</i> por cada <b>100</b> personas a las que se le brinde ARM (espirinolactona) en vez de placebo:				
<ul style="list-style-type: none"> <li>Probablemente se tendrán 8 casos más de hiperkalemia.</li> </ul>				

**Certeza de la evidencia:**

¿Cuál es la certeza general de la evidencia?

Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales
	Desenlaces	Importancia	Certeza	
<input type="radio"/> Muy baja <input type="radio"/> Baja <input checked="" type="radio"/> <b>Moderada</b> <input type="radio"/> Alta  <input type="radio"/> No se evaluaron estudios	Mortalidad Cardiovascular	Crítico	⊕⊕⊕○ Moderado <sup>a</sup>	
	Hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca	Crítico	⊕⊕⊕○ Moderado <sup>a</sup>	
	Mortalidad por todas las causas	Crítico	⊕⊕⊕○ Moderado <sup>a</sup>	
<b>Explicaciones de la certeza de evidencia:</b> <sup>A.</sup> Se disminuyó un nivel por evidencia indirecta (por considerar FE 45 – 49%)				
Entre los desenlaces críticos, se consideró la menor certeza de evidencia (moderada).				

**Desenlaces importantes para los pacientes:**

¿Se contó con evidencia para todos los desenlaces importantes/críticos para los pacientes?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> <b>Sí</b>	Solo no se tenía información de uno de los desenlaces importantes, el resto de desenlaces presento resultados.	El GEG menciona y está de acuerdo que los desenlaces más importantes y críticos han sido presentados.

**Balance de los efectos:**

¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador?

(Tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Favorece al comparador <input type="radio"/> Probablemente favorece al comparador <input type="radio"/> No favorece a la intervención ni al comparador <input checked="" type="radio"/> <b>Probablemente favorece a la intervención</b> <input type="radio"/> Favorece a la intervención  <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		Considerando los beneficios pequeños, a pesar de los daños pequeños, el GEG considero que el balance de los efectos probablemente favorece a la intervención.

**Uso de recursos:**

¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador para un paciente (de ser una enfermedad crónica, usar el costo anual)?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales

○ Costos elevados ○ Costos moderados ● <b>Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños</b> ○ Ahorros moderados ○ Ahorros extensos  ○ Varía ○ Se desconoce	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Ítem</th> <th>Espironolactona</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Presentación</b></td> <td>25mg TB</td> </tr> <tr> <td><b>Costo unitario</b></td> <td>S/. 0.17</td> </tr> <tr> <td><b>Dosis (cantidad de unidades a usar) (a dosis máxima)</b></td> <td>2 TB (50mg)</td> </tr> <tr> <td><b>Duración del esquema (crónico)</b></td> <td>Anual</td> </tr> <tr> <td><b>Costo total de tratamiento por persona</b></td> <td>S/./0.17 x 2 x 365</td> </tr> <tr> <td><b>Costo anual por persona</b></td> <td>S/./124.1</td> </tr> </tbody> </table>	Ítem	Espironolactona	<b>Presentación</b>	25mg TB	<b>Costo unitario</b>	S/. 0.17	<b>Dosis (cantidad de unidades a usar) (a dosis máxima)</b>	2 TB (50mg)	<b>Duración del esquema (crónico)</b>	Anual	<b>Costo total de tratamiento por persona</b>	S/./0.17 x 2 x 365	<b>Costo anual por persona</b>	S/./124.1	Se consideraron costos pequeños debido a que el costo anual por paciente es menor a S/./500 con cualquiera de las intervenciones farmacológicas brindadas a dosis máximas, este punto de cohorte establecido según el manual metodológico de IETSI.
	Ítem	Espironolactona														
	<b>Presentación</b>	25mg TB														
	<b>Costo unitario</b>	S/. 0.17														
	<b>Dosis (cantidad de unidades a usar) (a dosis máxima)</b>	2 TB (50mg)														
	<b>Duración del esquema (crónico)</b>	Anual														
<b>Costo total de tratamiento por persona</b>	S/./0.17 x 2 x 365															
<b>Costo anual por persona</b>	S/./124.1															
<b>Fuente:</b> Tarifario institucional ESSALUD																

<b>Equidad:</b> Al preferir la intervención en lugar del comparador, ¿cuál será el impacto en la equidad?		
<i>Definiciones</i>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>● <i>Incrementa la equidad: favorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc).</i></li> <li>● <i>Reduce la equidad: desfavorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc).</i></li> </ul>		

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ Reducido ○ Probablemente reducido ○ Probablemente no tenga impacto ● <b>Probablemente incremente la equidad</b> ○ Incrementa la equidad  ○ Varía ○ Se desconoce		

<b>Aceptabilidad:</b> ¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ● <b>Sí</b>  ○ Varía ○ Se desconoce		<b>Personal de salud:</b> El GEG consideró que los profesionales de la salud aceptarían brindar la intervención.  <b>Pacientes:</b> El GEG consideró que los pacientes aceptarían la intervención.

<b>Factibilidad:</b> ¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ● <b>Sí</b>  ○ Varía ○ Se desconoce		El GEG consideró que el realizar brindar la medicación es factible en todos los niveles de atención en ESSALUD.

**Resumen de los juicios:**

JUICIOS							
<b>BENEFICIO</b>	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
<b>DAÑO</b>	Grande	Moderada		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
<b>CERTEZA DE LA EVIDENCIA</b>	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
<b>CONSIDERA TODOS LOS DESENLACES IMPORTANTES</b>	No	Posiblemente no		Posiblemente sí	Sí		
<b>BALANCE DE BENEFICIO / DAÑO</b>	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce
<b>USO DE RECURSOS</b>	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros despreciables	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
<b>EQUIDAD</b>	Incrementa la inequidad	Probablemente incrementa la inequidad	Probablemente no tenga impacto en la equidad	Probablemente incrementa la equidad	Incrementa la equidad	Varía	Se desconoce
<b>ACEPTABILIDAD</b>	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
<b>FACTIBILIDAD</b>	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
<b>RECOMENDACIÓN FINAL</b>	Recomendación fuerte a favor del control	Recomendación condicional a favor del control	Recomendación condicional a favor de la intervención o del control	Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención	No emitir recomendación	

**Recomendaciones y justificación:**

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p><b>Dirección:</b> Los beneficios de brindar antagonistas de mineralocorticoides (espironolactona) se consideraron pequeños (puesto que, solo el desenlace de hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca fue significativo) y los daños se consideraron pequeños.</p> <p>El GEG considero que el balance de los efectos probablemente favorece a la intervención, por lo que brindar la intervención es una opción de tratamiento bastante aceptada por los especialistas debido a su factibilidad, y que además representa costos pequeños en el uso de los recursos, y probablemente incremente la equidad. Por ello, se emitió una recomendación <b>a favor de la intervención</b>. <b>Fuerza:</b> La certeza de la evidencia fue moderada; sin embargo, al considerar que el ECA más grande incluye población levemente reducida el GEG decidió asignarle una</p>	<p>En pacientes adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección preservada (<math>\geq 50\%</math>) estadio C, sugerimos brindar antagonistas de mineralocorticoides (espironolactona).</p> <p><b>Recomendación condicional a favor de la intervención</b></p> <p><b>Certeza de la evidencia: Moderada</b>  </p>

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
fuerza condicional a esta recomendación.	

**Puntos de BPC:**

Justificación	BPC
El GEG considera que el uso debe limitarse preferiblemente en pacientes con fracción de eyección menor a 60%, debido que la evidencia en nuevos meta análisis en red en combinación con otros fármacos por comorbilidades muestra efectos significativos hasta una FE de 60% (69), además es concordante con lo mencionado en la guía americana (43)	<b>BPC1:</b> Usar el fármaco preferentemente en pacientes con la fracción de eyección más cercana al límite inferior (50% - 60%).
El GEG considera las dosis mencionadas en la guía americana y mexicana (43, 45) son adecuadas y espironolactona se encuentra disponibles en la institución para su uso.	<b>BPC2:</b> En adultos con insuficiencia cardiaca crónica preservada, la opción disponible de ARM es espironolactona de 25mg una vez al día y dosis máxima de 50mg una vez al día.
	<b>BPC3:</b> Considerar dosis inicial de 12.5 mg en aquellos pacientes que presenten TFG entre 30 y 40 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> (mediante la fórmula CKD-EPI)
El GEG menciona que el uso del fármaco debe darse teniendo en cuenta previamente la tasa de filtración glomerular, creatinina y potasio sérico para evitar episodios posteriores de hiperkalemia e insuficiencia renal, esto acorde con la guía europea, mexicana y americana. (43-45)	<b>BPC4:</b> Iniciar espironolactona en pacientes con TFG $\geq 30$ ml/min/1.73 m <sup>2</sup> (mediante la fórmula CKD-EPI), creatinina <2.5 mg/dl y potasio sérico <5.0 mEq/L.
El GEG considera importante tener en cuenta el riesgo de hiperkalemia y falla renal luego de la administración del fármaco, por lo que es importante un monitoreo cercano, especialmente en aquellos pacientes con mayores complicaciones renales. (43-45)	<b>BPC5:</b> Considerar monitorizar el potasio sérico y función renal, al inicio y como parte del seguimiento con intervalo de 2 semanas o según criterio médico para minimizar el riesgo de hiperkalemia y falla renal, especialmente en pacientes con TFG entre 30 y 60 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> .

**Pregunta 8: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección reducida ( $\leq 40\%$ ) estadio C, ¿se debería usar sacubitrilo/valsartán para el manejo de la enfermedad?**

**Conceptos previos:**

Sacubitrilo/valsartán (LCZ696) pertenece al grupo de inhibidores de receptores de neprilisina-angiotensina (IRNA). (106) Actúa como un inhibidor de la neprilisina (endopeptidasa neutra) mediante LBQ657 (metabolito activo de sacubitrilo), induciendo vasodilatación y natriuresis. Además, simultáneamente tiene un efecto antagonista del receptor de la angiotensina II a través de valsartán. (107)

**Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:**

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces de la intervención
8.1	Pacientes con insuficiencia cardíaca CF II-IV, fracción de eyección disminuida, sintomático, y terapia médica óptima*	Sacubitrilo/valsartán / IECA o ARA II	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalidad total</li> <li>• Hospitalización por insuficiencia cardíaca</li> <li>• Mortalidad cardiovascular</li> <li>• Eventos adversos</li> </ul>
8.2	Paciente con insuficiencia cardíaca crónica de fracción de eyección reducida ( $FE < 40\%$ ), grado funcional II-IV, que recibe terapia médica óptima* a dosis máxima tolerable por mínimo tres meses que se encuentra hospitalizado por insuficiencia cardíaca descompensada	Sacubitrilo/valsartán / No hay alternativa farmacológica disponible en EsSalud	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalidad por cualquier causa</li> <li>• Mortalidad cardiovascular</li> <li>• Hospitalizaciones por cualquier causa</li> <li>• Hospitalizaciones cardiovasculares</li> <li>• Eventos adversos</li> </ul>

**PICO 8.1 Sacubitrilo/valsartán en comparación IECA o ARA II:**

Para esta pregunta no se realizó una búsqueda ya que se contó con el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 015 (108) que respondía a la PICO abordada por la pregunta. A continuación, se resume las características del dictamen encontrado:

Dictamen	Fecha de publicación (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por la RS
Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 015 IETSI – EsSalud (108)	Mayo 2018	1 ECA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalidad cardiovascular</li> <li>• Mortalidad por cualquier causa</li> <li>• Eventos adversos</li> <li>• Hospitalización por insuficiencia cardíaca</li> </ul>

### **Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria**

El Dictamen precitado concluye que “no existen argumentos técnicos que permitan sustentar un claro beneficio clínico neto de sacubitrilo/valsartán superior a IECA o ARA II para desenlaces clínicamente relevantes como mortalidad por cualquier causa, calidad de vida, hospitalizaciones, y mortalidad CV. Siendo así, se espera que los resultados finales de estudios como el PARADIGM-HF y la realización de otros ensayos aplicados a la población de interés con buen diseño y mayor tiempo de seguimiento, permitan disponer de evidencia sólida que pueda respaldar el uso de sacubitrilo/valsartán frente a IECA o ARA II en una población de pacientes cardiológicos tan específica como la incluida en la pregunta PICO del presente dictamen.” En ese sentido, el dictamen no aprueba el uso de sacubitril/valsartán para la pregunta PICO planteada en EsSalud.

Para mayor detalle del medicamento acudir al Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 015-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018. Disponible en: [http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT\\_015\\_SDEPFYOTS\\_DETS\\_IETSI\\_2018.pdf](http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT_015_SDEPFYOTS_DETS_IETSI_2018.pdf)

### **Discusión del Dictamen Preliminar con el GEG**

En el contexto de la elaboración de la presente Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca Crónica, el GEG en consenso consideró importante definir la situación del fármaco sacubitrilo/valsartán para su uso en pacientes con ICC. En tal sentido, el Dr. Walter Alberto Alarco León a través de la Dirección de Investigación, Docencia y atención especializada en Cardiología del Instituto Nacional Cardiovascular (INCOR), solicitó al IETSI la reevaluación y reconsideración del Dictamen precitado.

La Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Evaluación de Tecnología Sanitaria (DETS) del IETSI, mediante el Informe Técnico N° 129, brinda respuesta técnica atendiendo a cada una de las observaciones de la solicitud y dado que había transcurrido un año de la publicación del Dictamen precitado, optó por actualizar la búsqueda de estudios, guías de práctica clínica y evaluación de tecnologías sanitarias. Siendo la conclusión del informe en mención, que “se mantiene la decisión expuesta en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N°015-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018 Eficacia y seguridad de sacubitrilo/valsartán en pacientes con insuficiencia cardiaca CF II-IV, fracción de eyección disminuida, sintomático y en terapia médica óptima, al no haberse encontrado argumentos técnicos que justifiquen la reconsideración de la misma.”

En este contexto, los expertos clínicos del GEG manifestaron estar en desacuerdo con que no se emita una recomendación a favor de sacubitrilo/valsartán para pacientes con insuficiencia cardíaca clase funcional NYHA II-IV, fracción de eyección disminuida, sintomático, y en terapia médica óptima.

**PICO 8.2 Sacubitrilo/valsartán en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca:**

Para esta pregunta no se realizó una búsqueda ya que se contó con el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 049 (109) que respondía a la PICO abordada por la pregunta. A continuación, se resume las características del dictamen encontrado:

Dictamen	Fecha de publicación (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por la RS
Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 049 IETSI – EsSalud (109)	Diciembre 2019	---	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalidad cardiovascular</li> <li>• Mortalidad por cualquier causa</li> <li>• Eventos adversos</li> <li>• Hospitalización por insuficiencia cardiaca</li> </ul>

En el contexto de la elaboración de la presente Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca Crónica, el GEG planteó la necesidad de una alternativa farmacológica en el contexto de pacientes con ICC de fracción de eyección reducida (FE <40%), grado funcional II-IV, que reciben terapia médica óptima a dosis máxima tolerable y que se encuentren hospitalizado| por insuficiencia cardiaca descompensada. Dado que sacubitril/valsartán pertenece a un grupo farmacológico diferente a los disponibles en la institución, los médicos especialistas solicitaron su evaluación de la eficacia y seguridad en este escenario clínico.

**Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria**

El Dictamen precitado concluye que ante la falta de una opción terapéutica y de evidencia científica para la población de la pregunta PICO del presente dictamen y que, en opinión de los médicos especialistas en cardiología, el uso de sacubitrilo/valsartán podría brindar beneficio clínico al paciente. Por lo que “aprueba el uso de sacubitrilo/valsartán para el manejo de los pacientes con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección reducida de clase funcional NYHA II-IV, en terapia médica óptima por un tiempo mínimo de seis meses y que se encuentra hospitalizado por insuficiencia cardiaca descompensada según lo establecido en el Anexo 1. La vigencia del presente Dictamen Preliminar es de un año a partir de la fecha de publicación y está sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo”.

## Recomendaciones y puntos de buena práctica clínica:

---

### Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria 1

1. En adultos con ICC con FE reducida ( $\leq 40\%$ ), clase funcional II-IV, sintomáticos a pesar de terapia médica óptima, no se aprueba el uso de sacubitrilo/valsartán.

### Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria 2

2. En adultos con ICC con FE reducida ( $\leq 40\%$ ), clase funcional II-IV, en terapia médica óptima a dosis máxima tolerada por un tiempo mínimo de seis meses y que se encuentran hospitalizados por falla cardiaca descompensada, se aprueba el uso de sacubitrilo/valsartán en reemplazo de IECA (o ARA II en caso de intolerancia a IECA).
-

**Pregunta 9: En adultos con insuficiencia cardíaca crónica con fracción de eyección reducida ( $\leq 40\%$ ) estadio C, ¿se debería usar ivabradina para el manejo de la enfermedad?**

**Conceptos previos:**

El mecanismo de acción de la ivabradina consiste en la inhibición selectiva y específica de los canales activados por nucleótidos cíclicos por hiperpolarización (HCN) (canales f) dentro del nodo sinusal del tejido cardíaco, lo cual, da como resultado la interrupción del flujo de corriente de iones  $I_f$  prolongando la despolarización diastólica, ralentizando la descarga en el nodo sinusal, y finalmente reduciendo la frecuencia cardíaca. Asimismo, no ha demostrado efectos en entornos experimentales sobre la contractibilidad o relajación del miocardio, la repolarización ventricular o la conducción aparte de los efectos sobre el nodo sinusal. La inhibición parcial de la corriente retiniana  $I_h$ , la cual es similar a la corriente cardíaca  $I_f$  podría explicar las alteraciones visuales (fosfenos) que se han descrito como una reacción frecuente en los pacientes que han sido tratados con el fármaco.(110)

**Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:**

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces de la intervención
9	Paciente mayor de 18 años, con insuficiencia cardíaca crónica sintomática estadio II, III, o IV (NYHA) con disfunción sistólica, fracción de eyección (FE) de 35 % o menos, en ritmo sinusal con frecuencia cardíaca de 75 latidos por minuto o más, hospitalización por empeoramiento de la falla cardíaca en los 12 meses previos y en tratamiento estándar para insuficiencia cardíaca que incluya betabloqueadores	Ivabradina / placebo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalidad cardiovascular</li> <li>• Mortalidad por cualquier causa</li> <li>• Eventos adversos</li> <li>• Hospitalización por empeoramiento de la insuficiencia cardíaca</li> </ul>

**Búsqueda de RS:**

Para esta pregunta no se realizó una búsqueda ya que la Gerencia de la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del IETSI, en el contexto de la elaboración de la presente Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca Crónica envió una solicitud de evaluación a la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (DETS-IETSI). A continuación, se resume las características del dictamen publicado:

Dictamen	Fecha de publicación (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por la RS
Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 035 IETSI – EsSalud (111)	Setiembre 2019	1 RS (2 ECA)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalidad cardiovascular</li> <li>• Mortalidad por cualquier causa</li> <li>• Eventos adversos</li> <li>• Hospitalización por insuficiencia cardiaca</li> </ul>

Con la finalidad de hacer precisiones a los componentes de la pregunta PICO, la DEETS llevo a cabo una reunión técnica con el médico cardiólogo Dr. Marcos Lorenzo Pariona Javier y representantes del equipo evaluador. Resultando como pregunta PICO final, la siguiente:

Pregunta PICO	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces de la intervención
9	Pacientes adultos con falla cardiaca con fracción de eyección reducida*, sintomáticos a pesar de terapia médica óptima** que incluye un betabloqueador.	Continuar con terapia médica óptima** + ivabradina / Continuar con terapia médica óptima** + placebo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalidad cardiovascular</li> <li>• Mortalidad por cualquier causa</li> <li>• Hospitalizaciones</li> <li>• Eventos adversos</li> </ul>

\*Fracción de eyección reducida: FE 5 40 %

\*\*Terapia médica óptima: uso de las dosis máximas toleradas de medicamentos para el manejo de insuficiencia Cardiaca crónica del Petitorio Farmacológico de EsSalud como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA; e. g. enalapril o captopril), antagonistas de receptores de angiotensina II (ARA II; e. g. losartán o valsartán), betabloqueadores (BB, e. g. bisoprolol o carvedilol) y antagonistas de mineralocorticoides (e. g. espironolactona).

### Resumen de la evidencia:

Tratándose de una normativa institucional se decidió tomar como fundamento el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 035 IETSI – EsSalud (111). El Dictamen precitado incluyo como evidencia principal a los resultados de la RS de Hartmann et al. (2018) (112) y resume la evidencia de la siguiente manera:

- **Mortalidad por cualquier causa**
  - No se encontraron diferencias entre ivabradina y el placebo en la reducción de la mortalidad por cualquier causa (1075/8720, 12.33% vs. 1099/8702, 12.63%; RR combinado 0.98, IC 95 % 0.90 — 1.06; 1257.8 %; p = 0.124) en la población total de los estudios incluidos.
- **Mortalidad cardiovascular**
  - No se encontraron diferencias entre ivabradina y el placebo en la reducción de la mortalidad cardiovascular (918/8720, 10.53% vs. 926/8702, 10.64%; RR combinado 0.99, IC 95 % 0.91 — 1.08; 1265.8 %; p = 0.087) en la población total de los estudios incluidos.

- **Hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca (IC)**
  - No se encontraron diferencias entre ivabradina y el placebo en la reducción de las hospitalizaciones por IC (940/8720, 10.78 % vs. 1099/8702, 12.63 %; RR combinado 0.87, IC 95 % 0.68 — 1.12; 12= 89 %; p = 0.27) en la población total de los estudios incluidos.
  
- **Eventos adversos serios**
  - Los resultados del MA de Hartmann et al., 2018 indican que ivabradina contaría con un similar perfil de seguridad que el placebo en la población de la pregunta PICO. Ello luego de que no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en los EA serios totales (2683/8720, 30.77% vs. 2792/8702, 32.08%; RR combinado 0.96, IC 95% 0.91 -1.01; 12= 21%; p = 0.08), ni en los EA serios agrupados en cardíacos (1251/8720, 14.35 % vs. 1315/8702, 15.11%; RR combinado 0.95, IC 95 % 0.89 - 1.02; 12= 0%; p = 0.14), respiratorios (180/8720, 2.06% vs. 225/8702, 2.59%; RR combinado 0.80, IC 95% 0.64 - 1.00; 12= 23%; p = 0.05), renales (117/8720, 1.34% vs. 94/8702, 1.08%; RR combinado 1.22, IC 95% 0.95 - 1.63; 12= 0%; p = 0.12), y neurológicos (335/8720, 3.84% vs. 399/8702, 4.59%; RR combinado 0.83, IC 95% 0.67 - 1.03; 12= 57%; p = 0.10) en la población total de los estudios incluidos.

### **Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria**

El Dictamen precitado concluye que “actualmente se desconoce si la frecuencia cardíaca ejerce un potencial rol de modificador del efecto sobre los desenlaces planteados en la pregunta PICO para la población de interés del presente dictamen. Y la mejor evidencia disponible a la fecha, surgida del MA de Hartmann et al., 2018, indica que ivabradina no ofrecería un beneficio adicional frente al placebo en los desenlaces clínicos de interés planteados en la pregunta PICO, para la población de interés del presente dictamen preliminar.” En ese sentido, el dictamen no aprueba el uso de ivabradina en EsSalud.

### **Discusión del Dictamen Preliminar con el GEG**

Los expertos clínicos del GEG manifestaron estar en desacuerdo con que no se emita una recomendación a favor de ivabradina pacientes adultos con falla cardiaca con fracción de eyección reducida, sintomáticos a pesar de terapia médica óptima que incluye un betabloqueador.

### **Recomendaciones y puntos de buena práctica clínica:**

---

#### **Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria**

1. En adultos con ICC con FE reducida ( $\leq 40\%$ ), sintomáticos a pesar de terapia médica óptima a dosis máxima tolerada que incluye un betabloqueador, no se aprueba el uso ivabradina.
-

**Pregunta 10: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica estadio C independientemente de la fracción de eyección, ¿se debería usar diuréticos de asa para el manejo de la enfermedad?**

**Conceptos previos:**

Los diuréticos de asa como la furosemida son fármacos que se administran en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica por tener mayor impacto en el alivio sintomático producto de la congestión pulmonar. Estos fármacos actúan disminuyendo el volumen de fluidos circulante con lo que se reduce la congestión a nivel pulmonar y periférico (113).

La estasis de fluidos a nivel pulmonar y cardiaco puede incurrir en edema pulmonar y en un mayor esfuerzo de los miocitos para eyectar la sangre a través de la aorta, lo que podría estimular la fibrosis. En base a ello se ha propuesto que la reducción de la volemia no solo impacte en el alivio sintomático sino también en la mortalidad general en pacientes con insuficiencia cardiaca (113).

**Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:**

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces de la intervención
10	Adultos con insuficiencia cardiaca crónica estadio C	Diurético de asa / No diurético de asa	<p><b>Críticos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalidad cardiovascular</li> <li>• Hospitalización por insuficiencia cardiaca</li> <li>• Mortalidad por cualquier causa</li> <li>• Eventos adversos</li> </ul> <p><b>Importantes</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hospitalizaciones por cualquier causa</li> <li>• Empeoramiento de la insuficiencia cardiaca</li> </ul>

**Búsqueda de RS:**

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS (**Anexo N° 1**) y de RS publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**), como se detalla en la sección de métodos.

Se encontró la RS de Faris et al. (2012) (113), que respondía la pregunta. A continuación, se resumen las características de la RS encontrada:

RS	Puntaje en AMSTAR 2 modificado	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por la RS
Faris et al. (2012)	10/11	Febrero 2011	1 ECA paralelo 3 ECA de retirada	• Mortalidad por cualquier causa

RS	Puntaje en AMSTAR 2 modificado	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por la RS
				<ul style="list-style-type: none"> <li>Empeoramiento de la insuficiencia cardiaca</li> </ul>

#### Resumen de la evidencia:

Para todos los desenlaces de esta pregunta se decidió tomar como referencia la RS de Faris et al. (2012) (113), debido a que fue la única encontrada y contó con adecuada calidad metodológica reflejada en su puntaje en el AMSTAR 2 modificado.

Se decidió realizar una búsqueda sistemática para actualizar la evidencia de la RS de Faris et al. (2012) (113), pero no se encontró ningún ECA posterior que respondiera esta pregunta.

- **Mortalidad por cualquier causa**

- Para este desenlace se contó con una RS, por lo que se seleccionó la RS de Faris et al. (2012) (113), para este desenlace la RS realizó un MA de 1 ECA paralelo y 2 ECA de retirada (n=202). Estos tuvieron las siguientes características:
  - **La población** fueron pacientes adultos con insuficiencia cardiaca crónica independientemente de la fracción de eyección.
  - **El escenario** clínico fueron pacientes hospitalizados y/o ambulatorios.
  - **La intervención** fue diuréticos de asa
  - **El comparador** fue placebo
  - **El desenlace** de mortalidad por cualquier causa fue definido como fallecimiento del paciente incluido durante el ensayo clínico.

- **Empeoramiento de la insuficiencia cardiaca**

- Para este desenlace se contó con una RS, por lo que se seleccionó la RS de Faris et al. (2012) (113), se realizó un MA de 2 ECA de retirada (n=169). Estos tuvieron las siguientes características:
  - **La población** fueron pacientes adultos con insuficiencia cardiaca crónica independientemente de la fracción de eyección.
  - **El escenario** clínico fueron pacientes hospitalizados y/o ambulatorios.
  - **La intervención** fue diuréticos de asa
  - **El comparador** fue placebo
  - **El desenlace** de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca fue definido como aquellos pacientes que no lograron un retiro exitoso de la terapia diurética sin deterioro.

## Tabla de Resumen de la Evidencia (*Summary of Findings, SoF*):

**Población:** En adultos de 18 años a más con insuficiencia cardiaca crónica

**Intervención:** diuréticos de asa

**Comparador:** placebo

**Autor:** Pedro Guerra Canchari

**Bibliografía por desenlace:**

- **Mortalidad por cualquier causa** RS de Faris et al. (2012) (113)
- **Empeoramiento de la insuficiencia cardiaca:** RS de Faris et al. (2012) (113)

Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y Tipo de estudio	Intervención : Diuréticos de asa	Comparación : Placebo	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Interpretación* (en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica independientemente de la fracción de eyección)
Mortalidad por cualquier causa (media de 23 semanas, rango: 4 – 52)	Crítico	3 ECA (n=202)	3/101 (2.97%)	12/101 (11.9%)	<b>OR: 0.24</b> (0.07 a 0.83)	<b>9 menos por 100</b> (de 11 menos a 2 menos)	⊕⊕○○ baja <sup>a, b</sup>	Por cada 100 personas a las que brindemos diuréticos de asa en lugar de placebo, podría ser que <b>se eviten 9 muertes por cualquier causa</b> (-11 a -2)
Mortalidad cardiovascular	Crítico	No se encontró evidencia para este desenlace						
Hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca	Crítico	No se encontró evidencia para este desenlace						
Eventos adversos	Crítico	No se encontró evidencia para este desenlace						
Empeoramiento de la insuficiencia cardiaca (media de 10 semanas, rango: 8-12)	Importante	2 ECA (n=169)	0/81 (0%)	13/88 (14.8%)	<b>OR: 0.07</b> (0.01 a 0.52)	<b>18 menos por 100</b> (de 19 menos a 8 menos)	⊕⊕○○ baja <sup>a, b</sup>	Por cada 100 personas a las que brindemos diuréticos de asa en lugar de placebo, podría ser que <b>se eviten 18 casos de empeoramiento por insuficiencia cardiaca</b> (-19 a -8)

**IC:** Intervalo de confianza; **RS:** Revisión sistemática; **EO:** Estudios observacionales; **NR:** No reporta; **OR:** Razón de odds.

\*Se usan términos estandarizados de acuerdo a la certeza de la evidencia: alta = ningún término, moderada = probablemente, baja = podría ser, muy baja = podría ser, aunque la evidencia es incierta.

### Explicaciones de la certeza de evidencia:

- Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo, debido a que se incluyeron ensayos con diseños diferentes (paralelo y de retirada)..
- Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión, debido a la amplitud de los intervalos de confianza.

**Tabla de la Evidencia a la Decisión (Evidence to Decision, EtD):**

Presentación:

<b>Pregunta 10. En adultos con insuficiencia cardiaca crónica estadio C independientemente de la fracción de eyección, ¿se debería usar diuréticos de asa para el manejo de la enfermedad?</b>	
<b>Población:</b>	Adultos con diagnóstico de insuficiencia cardiaca estadio C
<b>Intervención:</b>	Diuréticos de asa
<b>Comparador:</b>	Placebo
<b>Desenlaces:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalidad cardiovascular</li> <li>• Hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca</li> <li>• Eventos adversos</li> <li>• Mortalidad por cualquier causa</li> <li>• Hospitalizaciones por cualquier causa</li> <li>• Empeoramiento de la insuficiencia cardiaca</li> </ul>
<b>Escenario:</b>	EsSalud
<b>Perspectiva:</b>	Recomendación clínica poblacional – Seguro de salud (EsSalud)
<b>Potenciales conflictos de interés:</b>	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta

Evaluación:

<b>Beneficios:</b> ¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?					
Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales	
	Desenlaces	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo / Diferencia (IC 95%)		
<input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Pequeño <input type="radio"/> Moderado <input checked="" type="radio"/> <b>Grande</b>  <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	Mortalidad por cualquier causa	3 ECA (n=202)	8.7 menos por 100 (de 10.9 menos a 1.8 menos)	El GEG consideró que el beneficio fue grande (puesto que, los efectos puntuales presentaron un beneficio claro, sin embargo, los intervalos de confianza son amplios).	
	Empeoramiento de la insuficiencia cardiaca	2 ECA (n=169)	17.5 menos por 100 (de 18.9 menos a 8.2 menos)		
	Mortalidad cardiovascular	Ningún estudio reportó este desenlace.			
	Hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca	Ningún estudio reportó este desenlace.			
<p>En resumen, en <i>pacientes adultos con diagnóstico de insuficiencia cardiaca crónica estadio C</i>, por cada <b>100</b> personas a las que se le brinde diuréticos de asa en vez de placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Podría ser que, se disminuya 9 muertes por cualquier causa.</li> <li>• Podría ser que, se disminuya 18 casos de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca</li> <li>• Ningún estudio reportó el desenlace mortalidad cardiovascular ni hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca.</li> </ul>					
<b>Daños:</b> ¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?					
Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales	
	Desenlaces	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo / Diferencia (IC 95%)	Certeza	
<input type="radio"/> Trivial <input checked="" type="radio"/> <b>Pequeño</b> <input type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Grande  <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	Eventos adversos	No se encontró evidencia para este desenlace			El GEG consideró que los daños fueron pequeños. A pesar de que no existe evidencia para el desenlace de eventos adversos, se considera el daño pequeño porque la intervención solo se

En resumen, en *pacientes adultos con diagnóstico de insuficiencia cardiaca crónica estadio C*, por cada **100** personas a las que se le brinde diuréticos de asa en vez de placebo:  
 No se identifican daños en los ECA evaluados.

brinda en pacientes con síntomas o signos de congestión.

**Certeza de la evidencia:**

¿Cuál es la certeza general de la evidencia?

Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales
	Desenlaces	Importancia	Certeza	
<input type="radio"/> Muy baja <input checked="" type="radio"/> <b>Baja</b> <input type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Alta  <input type="radio"/> No se evaluaron estudios	Mortalidad por cualquier causa	Crítico	⊕⊕○○ baja <sup>a, b</sup>	
	Empeoramiento de la insuficiencia cardiaca	Importante	⊕⊕○○ baja <sup>a, b</sup>	
<b>Explicaciones de la certeza de evidencia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo, debido a que se incluyeron ensayos con diseños diferentes (paralelo y de retirada)..</li> <li>Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión, debido a la amplitud de los intervalos de confianza.</li> </ul> <p>Entre los desenlaces críticos, se consideró la menor certeza de evidencia (baja).</p>				

**Desenlaces importantes para los pacientes:**

¿Se contó con evidencia para todos los desenlaces importantes/críticos para los pacientes?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input checked="" type="radio"/> <b>No</b> <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí	Solo se presentaron 2 desenlaces críticos, sin embargo, otros desenlaces críticos como eventos adversos, mortalidad cardiovascular o hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca no se mostraron y deberían de mostrarse.	El GEG menciona y está de acuerdo que no se han desarrollado ECA desde hace 20 años aproximadamente, por ello la escasez de evidencia.

**Balance de los efectos:**

 ¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador?  
 (Tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Favorece al comparador <input type="radio"/> Probablemente favorece al comparador <input type="radio"/> No favorece a la intervención ni al comparador <input type="radio"/> Probablemente favorece a la intervención <input checked="" type="radio"/> <b>Favorece a la intervención</b>  <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		Considerando los beneficios, a pesar de la certeza baja y no evidencia de daños, el GEG considera que el balance de efectos favorece a la intervención.

**Uso de recursos:**

¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador para un paciente (de ser una enfermedad crónica, usar el costo anual)?

Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Costos elevados <input checked="" type="radio"/> <b>Costos moderados</b> <input type="radio"/> Intervención y comparador cuestan similar o los costos son	Ítem	Furosemda	El GEG consideró la evaluación de ambas presentaciones de la furosemda (tableta y ampolla), puesto que el

pequeños <input type="radio"/> Ahorros moderados <input type="radio"/> Ahorros extensos  <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	Presentación	Tableta 40mg	Ampolla 10mg/2ml	uso del fármaco para el manejo de esta enfermedad se da en ambos escenarios. Usualmente la presentación de ampolla de uso en pacientes hospitalizados y la tableta como tratamiento ambulatorio. Cabe resultar que los ECA presentados usan la presentación en tabletas en los estudios.
	Costo unitario	S/. 0.03	S/. 0.62	
	Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)	40 – 80 mg/día (1 a 2 tabletas al día aprox.)	40 – 80 mg/día (4 a 8 ampollas al día aprox.)	
	Duración del esquema	Variable (solo en casos de congestión)	Variable (solo en casos de congestión)	
	Costo total tratamiento por persona por año	S/. 0.03 x 2 x 365 = S/. 21.9	S/. 0.62 x 8 x 365 = S/.1810.4	

**Fuente:** Tarifario institucional ESSALUD

**Equidad:**

Al preferir la intervención en lugar del comparador, ¿cuál será el impacto en la equidad?

Definiciones

- *Incrementa la equidad: favorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc).*
- *Reduce la equidad: desfavorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc).*

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Reducido <input type="radio"/> Probablemente reducido <input type="radio"/> Probablemente no tenga impacto <input type="radio"/> Probablemente incremente la equidad <input checked="" type="radio"/> <b>Incrementa la equidad</b>  <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		El GEG consideró que la equidad se incrementa debido a la accesibilidad de este medicamento en centros de primer nivel y puede ser usar en casos de emergencia con una adecuada capacitación del primer nivel.

**Aceptabilidad:**

¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> <b>Sí</b>  <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		<p><b>Personal de salud:</b> El GEG consideró que los profesionales de la salud aceptarían brindar la intervención en los pacientes adultos con insuficiencia cardiaca con signos y/o síntomas de congestión.</p> <p><b>Pacientes:</b> El GEG consideró que los pacientes aceptarían la intervención.</p>

**Factibilidad:**

¿La intervención es factible de implementar?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> <b>Sí</b>		El GEG consideró que el realizar brindar la medicación es factible ya que la furosemida se encuentra distribuida en

o Varía  
 o Se desconoce

todos los niveles de atención en ESSALUD.

**Resumen de los juicios:**

BENEFICIO	JUICIOS						
	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
DAÑO	Grande	Moderada		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
CONSIDERA TODOS LOS DESENLACES IMPORTANTES	No	Posiblemente no		Posiblemente sí	Sí		
BALANCE DE BENEFICIO / DAÑO	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce
USO DE RECURSOS	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros despreciables	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	Incrementa la inequidad	Probablemente incrementa la inequidad	Probablemente no tenga impacto en la equidad	Probablemente incrementa la equidad	Incrementa la equidad	Varía	Se desconoce
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
RECOMENDACIÓN FINAL	Recomendación fuerte a favor del control	Recomendación condicional a favor del control	Recomendación condicional a favor de la intervención o del control	Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención	No emitir recomendación	

**Recomendaciones y justificación:**

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p><b>Dirección:</b> Los beneficios de brindar diuréticos de asa se consideraron grandes (puesto que, los efectos puntuales tuvieron una marcada tendencia hacia el beneficio, sin embargo, los intervalos de confianza amplios no indican el grado de beneficio real) y los daños se consideraron pequeños.</p> <p>El balance de los efectos favorece a la intervención, por lo que brindar la intervención es una opción de tratamiento bastante aceptada por los especialistas debido a su factibilidad, y que además representa ahorros extensos en el uso de los recursos, y probablemente incremente la equidad. Por ello, se emitió una recomendación <b>a favor de la intervención</b></p>	<p>En pacientes adultos con insuficiencia cardiaca crónica independientemente de la fracción de eyección con síntomas o signos de congestión y/o retención de líquidos, recomendamos brindar diuréticos de asa para el tratamiento de la enfermedad.</p> <p><b>Recomendación fuerte a favor de la intervención</b></p> <p><b>Certeza de la evidencia: Baja</b>  </p>

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p><b>Fuerza:</b> A pesar de que la certeza de la evidencia fue baja, se consideró que no sería justificable omitir la indicación de diurético de asa en pacientes con síntomas de congestión dado que podría contribuir a una mayor morbilidad y hospitalización por descompensación de la enfermedad; por lo que se decidió asignarle una <b>fuerza fuerte</b> a esta recomendación.</p>	

**Puntos de BPC:**

Justificación	BPC									
<p>El GEG considera individualizar la dosis de cada paciente, debido a los riesgos que puede conllevar brindar altas dosis de diuréticos de asa, además de poder tener un seguimiento adecuado en base al valor de los electrolitos, concordante con recomendaciones en otras guías como la mexicana. (45)</p>	<p><b>BPC1:</b> Individualizar la dosis de la furosemida para controlar los signos y síntomas de congestión y/o retención de líquidos, siendo necesario aumentar o reducir la dosis según necesidades de cada paciente luego del inicio del tratamiento de la insuficiencia cardiaca.</p>									
	<p><b>BPC2:</b> Considerar monitorizar los electrolitos séricos (sodio, potasio) y función renal, al momento de iniciar o agregar furosemida y como parte del seguimiento con intervalo de 2 semanas o según criterio médico para minimizar el riesgo de hipokalemia, hiponatremia o falla renal.</p>									
<p>El GEG considera la adición de un diurético tiazídico en conformidad con lo mencionado por la guía europea. (44) Sin embargo se especifica que se debe de brindar este nuevo diurético en un centro de mayor nivel por la disponibilidad del fármaco y las precauciones con las que se deben de administrar.</p>	<p><b>BPC3:</b> En pacientes con signos y síntomas de congestión o retención de líquidos persistentes a pesar de dosis altas de furosemida, considerar agregar diuréticos tiazídicos. Sin embargo, dichos pacientes requieren un monitoreo cercano de electrolitos séricos y de la función renal y deberían ser referidos a establecimientos de mayor complejidad.</p>									
<p>El GEG considera las dosis mencionadas en la guía americana y mexicana (45) son adecuadas y alguno de esos fármacos se encuentra disponibles en la institución para su uso.</p>	<p><b>BPC4:</b> En adultos con insuficiencia cardiaca crónica, dentro de las opciones disponibles de diuréticos de asa y tiazídicos, las dosis sugeridas son las siguientes:</p>									
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Fármaco</th> <th>Dosis inicial</th> <th>Dosis máxima</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Furosemida</td> <td>20-40 mg una o dos veces</td> <td>600mg</td> </tr> <tr> <td>Hidroclorotiazida</td> <td>25 mg una o dos veces</td> <td>200mg</td> </tr> </tbody> </table>	Fármaco	Dosis inicial	Dosis máxima	Furosemida	20-40 mg una o dos veces	600mg	Hidroclorotiazida	25 mg una o dos veces	200mg
	Fármaco	Dosis inicial	Dosis máxima							
Furosemida	20-40 mg una o dos veces	600mg								
Hidroclorotiazida	25 mg una o dos veces	200mg								

**Pregunta 11: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección reducida ( $\leq 40\%$ ) estadio C y anemia ¿se debería usar agentes estimulantes de la eritropoyesis (eritropoyetina) para el manejo de la enfermedad?**

### Conceptos previos:

La anemia es una de las comorbilidades más frecuentemente asociadas a la insuficiencia cardiaca congestiva (114), relación para la cual se han planteado varios mecanismos fisiopatológicos como por ejemplo la injuria en la eritrocitosis por la pobre perfusión a la médula ósea, la hemodilución producción de la retención de fluidos, el inadecuado uso de las reservas de hierro producto de un estado proinflamatorio, entre otros (115).

La insuficiencia cardiaca congestiva puede dar lugar al desarrollo de daño renal, lo que se conoce como síndrome cardio renal, producto de lo cual puede afectarse la secreción de la eritropoyetina, la cual puede contribuir al desarrollo de anemia (116). En este escenario, el uso de estimulantes de la eritropoyesis podría ser beneficioso para el manejo de la anemia. Sin embargo, existe incertidumbre sobre su eficacia dado que la anemia podría ser multicausal.

### Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces de la intervención
11	Adultos con insuficiencia cardiaca crónica con FE reducida ( $\leq 40\%$ ) y anemia	Agentes estimulantes de la eritropoyesis / placebo	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mortalidad por cualquier causa</li> <li>Mortalidad cardiovascular</li> <li>Hospitalización por insuficiencia cardiaca</li> <li>Eventos adversos</li> </ul>

### Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS (**Anexo N° 1**) y de RS publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**), como se detalla en la sección de métodos.

Se encontró la RS de Kang et al. (2016) (117) y de Zhang et al (2016) (118), que respondían la pregunta. A continuación, se resumen las características de la RS encontrada:

RS	Puntaje en AMSTAR 2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por la RS
Kang et al. (2016)	14/16	Agosto 2015	13 ECA	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mortalidad por cualquier causa</li> <li>Rehospitalización</li> <li>Eventos adversos</li> </ul>

RS	Puntaje en AMSTAR 2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por la RS
Zhang et al. (2016)	10/16	Julio 2015	11 ECA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalidad por cualquier causa</li> <li>• Hospitalización por insuficiencia cardíaca</li> <li>• Eventos adversos</li> </ul>

### Resumen de la evidencia:

Para todos los desenlaces de esta pregunta se decidió tomar como referencia a la RS de Kang et al. (2016) (117) debido a que incluye una mayor cantidad de estudios y contó con adecuada calidad metodológica reflejada en su puntaje en el AMSTAR 2.

Se decidió no actualizar la RS de Kang et al. (2016) (117) debido a que la búsqueda fue considerada reciente, siendo poco probable que existan más estudios recientes.

- **Mortalidad por cualquier causa**
  - La RS de Kang et al. (2016) (117) realizó un MA de 13 ECA (n=3172) que encontró que la incidencia de mortalidad por cualquier causa fue similar en el grupo tratado con agentes estimulantes de la eritropoyesis (500/1629=30.69%) en comparación con el grupo tratado con placebo (498/1543=32.27%) (RR: 0.91, IC 95%: 0.59 a 1.42).
- **Rehospitalización**
  - La RS de Kang et al. (2016) (117) realizó un MA de 12 ECA (n=19,605) que encontró que la incidencia de rehospitalización fue similar en el grupo tratado con agentes estimulantes de la eritropoyesis (314/1613=27.64%) en comparación con el grupo tratado con placebo (311/1142=27.23%) (RR: 0.91, IC 95%: 0.67 a 1.23).
- **Eventos tromboembólicos**
  - La RS de Kang et al. (2016) (117) realizó un MA de 9 ECA (n=2979) que encontró que la incidencia de eventos tromboembólicos fue mayor en el grupo tratado con agentes estimulantes de la eritropoyesis (166/1530=10.85%) en comparación con el grupo tratado con IECA (129/1449=8.90%) (RR: 1.28, IC 95%: 1.03 a 1.58).

## Tabla de Resumen de la Evidencia (*Summary of Findings, SoF*):

**Bibliografía:** Kang J, Park J, Lee JM, Park JJ, Choi DJ. The effects of erythropoiesis stimulating therapy for anemia in chronic heart failure: A meta-analysis of randomized clinical trials. *International journal of cardiology*. 2016;218:12-22.

Evaluación de la certeza de evidencia							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Agentes estimulantes de la eritropoyesis	Placebo	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
<b>Mortalidad por cualquier causa</b>												
13	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>a</sup>	ninguno	500/1629 (30.7%)	498/1543 (32.3%)	RR 0.91 (0.59 a 1.42)	<b>3 menos por 100</b> (de 13 menos a 14 más)	⊕⊕⊕○ Moderada	Crítico
<b>Hospitalización por Insuficiencia cardiaca</b>												
12	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>a</sup>	ninguno	314/1613 (27.6%)	311/1142 (27.2%)	RR 0.91 (0.67 a 1.23)	<b>3 menos por 100</b> (de 9 menos a 6 más)	⊕⊕⊕○ moderada	Crítico
<b>Descontinuación por evento adverso</b>												
9	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>b</sup>	ninguno	166/1530 (10.9%)	129/1449 (8.9%)	RR 1.28 (1.03 a 1.58)	<b>3 más por 100</b> (de 0 más a 5 más)	⊕⊕⊕○ moderada	Crítico

IC 95%: Intervalo de confianza al 95%; RR: Riesgo relativo

### Explicaciones

- a. Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión, ya que el intervalo de confianza incluye el valor de no efecto.  
b. Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión, debido a la amplitud de los intervalos de confianza.

En julio del 2024 se realizó una actualización de la búsqueda de RS que hayan sido elaboradas como parte de una GPC (**Anexo N°1**) o publicadas como artículos científicos (**Anexo N°2**), sin embargo, no se encontraron nuevas RS que respondieran la PICO planteada.

Tras discutirlo con el GEG y no encontrar nueva evidencia al respecto que modificará la dirección de la recomendación, por lo cual no se desarrollaron cambios en el desarrollo de la pregunta.

### Evaluación de la certeza de la evidencia según GRADE

Se graduó la evidencia utilizando el sistema GRADE (**Anexo N° 4**)

### Evidencia a la decisión (Evidence to Decision, EtD):

#### 1. Balance beneficios/riesgos y calidad de la evidencia:

- En comparación con el placebo, el tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyesis presentó:
  - Similar incidencia de mortalidad por cualquier causa (calidad de la evidencia: **Moderada**, ver **Anexo N° 4**)

- Similar incidencia de rehospitalización (calidad de la evidencia: **Moderada**, ver **Anexo N° 4**)
- Mayor incidencia de eventos tromboembólicos (calidad de la evidencia: **Moderada**, ver **Anexo N° 4**)

**Conclusión:** El tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyesis presenta similares beneficios que el tratamiento con placebo, pero con un mayor riesgo de eventos tromboembólicos (calidad de la evidencia: **Moderada**).

2. **Valoración de los desenlaces por los pacientes:** El GEG consideró que los desenlaces priorizados para esta pregunta serían relevantes para los pacientes.
3. **Preferencias de los pacientes/familiares:** El GEG consideró que un grupo importante de pacientes estarían de acuerdo con recibir tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyesis.
4. **Aceptabilidad de los profesionales de la salud:** El GEG consideró que un grupo importante de médicos especialistas no estarían de acuerdo con indicar agentes estimulantes de la eritropoyesis dado que no es práctica clínica habitual en estos pacientes.
5. **Factibilidad:** El GEG consideró que los agentes estimulantes de la eritropoyesis son una opción de tratamiento disponible en la institución.
6. **Uso de recursos:** El GEG consideró que el uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis generaría costos adicionales para la institución.

#### Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p><b>Dirección de la recomendación:</b> Considerando que el tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyesis presenta similares beneficios que el placebo, pero con un mayor riesgo de eventos tromboembólicos y además no es aceptado por los especialistas, se decidió emitir una recomendación <b>en contra</b> de su uso.</p> <p><b>Fuerza de la recomendación:</b> Considerando que la certeza de evidencia fue moderada, se decidió asignarle una <b>fuerza fuerte</b> a esta recomendación.</p>	<p>En adultos con ICC con FE reducida (<math>\leq 40\%</math>) estadio C y anemia no asociada a enfermedad renal crónica, recomendamos no administrar agentes estimulantes de la eritropoyesis (eritropoyetina) para el tratamiento de la enfermedad.</p> <p><b>Recomendación fuerte en contra</b></p> <p><b>Certeza de la evidencia:</b> <b>Moderada</b> ⊕⊕⊕⊖</p>

**Puntos de BPC:**

Justificación	BPC
El GEG consideró importante señalar que la deficiencia de hierro es un factor agravante de la insuficiencia cardiaca por lo que debe ser corregido como parte del manejo de la enfermedad, esto en relación a las recomendaciones de la GPC de la <i>European Society of Cardiology</i> (ESC) (16)	<p><b>BPC1:</b> En adultos con ICC con FE reducida (<math>\leq 40\%</math>) y déficit de hierro<sup>o</sup>, considerar administrar hierro parenteral según disponibilidad y de acuerdo a protocolos locales.</p> <p><sup>o</sup> ferritina sérica &lt;100ng/ml, o ferritina sérica 100-299ng/ml con Saturación transferrina &lt;20% (Guía ESC 2021)</p>

**Pregunta 12: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica estadio C, ¿se debería brindar inhibidores del cotransportador sodio y glucosa tipo 2 (SGLT-2) para el manejo de la enfermedad?**

**Conceptos previos:**

Los inhibidores de SGLT-2 inicialmente mostraron un efecto hipoglucemiante, por lo que se inició su uso como parte de la terapéutica de los pacientes con diabetes, es ahí donde se identifican dentro un ECA en 2015 posibles efectos en los desenlaces asociados a insuficiencia cardiaca. (119)

Para el 2019 se esperaba los resultados de ECA que posiblemente definan un mejor tratamiento en pacientes con ICC especialmente en aquellos que presenten FE preservada. (120) Justamente dentro de ellos se encontraba el primer ensayo clínico de un inhibidor de SGLT-2 que evaluaba desenlaces clínicos cardiovasculares en pacientes con insuficiencia cardiaca. (121)

Desde entonces se han ido evaluando distintos inhibidores de SGLT-2 y su efecto dentro de los pacientes con ICC, 2 años después se encontraba primeros resultados en pacientes con ICC con FEVI preservada, (122) siendo considerada desde entonces como una alternativa para su tratamiento en algunas guías inicialmente (43), sin no todas la consideraban. (44)

Las dudas sobre los beneficios del uso de inhibidores SGLT-2 y las inquietudes sobre sus posibles efectos adversos e interacción con otros medicamentos que son parte del manejo de un paciente en insuficiencia cardiaca crónica han llevado a evaluar la evidencia clínica disponible para valorar su eficacia.

El GEG consideró importante conocer los efectos del uso de los inhibidores SGLT-2 en términos de mortalidad, hospitalización y eventos adversos como parte de la terapia de insuficiencia cardiaca crónica en estadio C con FE reducida, levemente reducida y preservada.

**Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:**

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces de la intervención
12.1	Adultos con insuficiencia cardiaca crónica con FE reducida ( $\leq 40\%$ ) NYHA II – IV	Dapaglifozina + terapia médica tolerada / Terapia médica tolerada	<p><b>Críticos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalidad cardiovascular</li> <li>• Hospitalización por insuficiencia cardiaca</li> <li>• Mortalidad por cualquier causa</li> <li>• Eventos adversos</li> <li>• Calidad de vida</li> </ul> <p><b>Importante</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hospitalización por cualquier causa</li> </ul>

Pregunta PICO	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces de la intervención
12.2	Adultos con insuficiencia cardiaca crónica con FE levemente reducida (41 - 49%) y preservada ( $\geq 50\%$ ) NYHA II - IV	Inhibidor de SGLT-2 + terapia médica tolerada / terapia médica tolerada	<b>Críticos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalidad cardiovascular</li> <li>• Hospitalización por insuficiencia cardiaca</li> <li>• Mortalidad por cualquier causa</li> <li>• Eventos adversos</li> <li>• Calidad de vida</li> </ul> <b>Importante</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hospitalización por cualquier causa</li> </ul>

**Pregunta 12.1:** En adultos con insuficiencia cardiaca crónica estadio C con fracción de eyección reducida ( $\leq 40\%$ ), ¿se debería brindar dapagliflozina para el manejo de la enfermedad?

**Búsqueda de la evidencia:**

Para esta pregunta no se realizó una búsqueda ya que se contó con el **Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 049- DETS-IETSI-2022** (123) que respondía a la PICO abordada por la pregunta. A continuación, se resume las características del dictamen encontrado:

Dictamen	Fecha de publicación (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces que son evaluados por la RS
Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 049-DETS-IETSI-2022 (123)	Mayo del 2022	2 ECA (DAPA HF 2019 y DECLARE TIMI-58 2019) (121, 124)	<b>Críticos:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalidad cardiovascular</li> <li>• Mortalidad por todas las causas</li> <li>• Hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca</li> <li>• Calidad de vida</li> <li>• Eventos adversos serio</li> </ul> <b>Importante:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hospitalizaciones por cualquier causa</li> <li>• Otros eventos adversos</li> </ul>

**Evidencia por desenlace:**

- **Mortalidad cardiovascular**
  - El ECA DAPA HF 2019 mostró que la incidencia de muertes por evento cardiovascular fue menor en el grupo de dapagliflozina en comparación a placebo (9 % vs. 11.5 %; **HR: 0.82; (IC 95 %: 0.69 a 0.98)**).
  - El ECA DECLARE TIMI-58 2019 mostró que La incidencia de muertes por evento cardiovascular fue menor en el grupo de dapagliflozina en comparación a placebo (7.2 % vs. 12.4 %; **HR: 0.55; (IC 95 %: 0.34 a 0.90; p no reportado)**).
- **Mortalidad por todas las causas**
  - El ECA DAPA HF 2019 mostró que en las personas con ICC FE reducida a las que brindemos dapagliflozina, se mostró **disminución de muertes por cualquier causa** en comparación con placebo (11.6 % vs. 13.9 %); **HR: 0.83; IC 95 %: 0.71 a 0.97; p = 0.022**).
  - El ECA DECLARE TIMI-58 2019 mostró que en las personas con ICC FE reducida a las que brindemos dapagliflozina en lugar de placebo, se mostró **disminución de muertes por cualquier causa** (11.3 % vs. 17.7%; HR= 0.59; IC95% 0.40 a 0.88; **p = 0.01**).
- **Hospitalizaciones por causas cardiacas**
  - El ECA DAPA HF 2019 mostró que en las personas con ICC FE reducida a las que brindemos dapagliflozina en lugar de placebo, se mostró **disminución de hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca** (HR= 0.70; IC95% 0.59 a 0.83; **p<0.001**).
  - El ECA DECLARE TIMI-58 2019 mostró que en las personas con ICC FE reducida a las que brindemos dapagliflozina en lugar de placebo, se mostró **disminución de hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca** (13.5 % vs. 19.0%; HR= 0.64; IC95% 0.43 a 0.95; **p no reportado**).
- **Hospitalizaciones por cualquier causa**
  - El ECA DAPA HF 2019 mostró que en las personas con ICC FE reducida a las que brindemos dapagliflozina, se mostró **disminución de hospitalizaciones** en comparación con placebo (567 vs. 742; HR: 0.75; IC 95 %: 0.65 a 0.88; p < 0.001).
- **Calidad de vida**
  - El ECA DAPA HF 2019 mostró que la probabilidad de superar la diferencia mínimamente importante (más de 5 puntos escala KCCQ) de calidad de vida fue mayor en el grupo de dapagliflozina en comparación al grupo placebo (**KCCQ-CSS: 53.3% vs 44.8%, OR: 1.18 (1.10 a 1.26), KCCQ-OSS: 53.3% vs 46.6%, OR: 1.13 (1.07 a 1.21), KCCQ-TSS: 58.3% vs 50.9%, OR: 1.15 (1.08 a 1.23)**)
  - El ECA DECLARE TIMI-58 2019 mostró que en las personas con ICC FE reducida a las que brindemos dapagliflozina en lugar de placebo, no hay diferencias estadísticamente significativas 56.9 % vs. 58.8 %; RR: 0.87; (IC 95 %: 0.71 a 1.07; **p= 0.194**).

- **Eventos adversos serios**
  - El ECA DAPA HF 2019 mostró que presentó **menor incidencia de EAS en el grupo de dapagliflozina en comparación con placebo** (37.8 % vs. 42.0 %; RR: 0.90; IC 95 %: 0.84 a 0.97; p = 0.003).
  - El ECA DECLARE TIMI-58 2019 mostró que en las personas con ICC FE reducida a las que brindemos dapagliflozina en lugar de placebo, no hay diferencias estadísticamente significativas en seguridad (56.9 % vs. 58.8 %; RR: 0.87; IC 95 %: 0.71 a 1.07; **p= 0.194**).

#### Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<ul style="list-style-type: none"> <li>• La IC con FEr es una enfermedad que genera una alta morbilidad en el paciente.</li> <li>• La evidencia disponible muestra que dapagliflozina, en comparación con placebo, genera una reducción en la tasa de hospitalización por IC y una mejora en la calidad de vida en pacientes con IC y FEr.</li> <li>• Estos resultados muestran que dapagliflozina estaría cumpliendo con el objetivo terapéutico del tratamiento de la IC de FEr de prevenir el empeoramiento de la IC (menor tasa de hospitalización), y mejorar el estado clínico, la capacidad funcional, y la calidad de vida del paciente.</li> <li>• El perfil de seguridad de dapagliflozina y placebo es similar, incluso luego de 4 años de seguimiento.</li> <li>• Las GPC de la CCS/CHFS, la AHA/ACC/HFSA y de la ESC coinciden en recomendar el uso de dapagliflozina en pacientes con IC y FEr, tomando en cuenta los resultados del ECA DAPA-HF que mostraron una menor incidencia de hospitalización por IC.</li> <li>• Las ETS de CADTH, NICE y SMC, recomiendan el reembolso de dapagliflozina en pacientes con IC y FEr, e IQWiG concluye que dapagliflozina generaría un beneficio para el paciente tomando en cuenta los resultados del ECA DAPA-HF.</li> </ul>	<p>En pacientes adultos con insuficiencia cardíaca crónica con fracción de eyección reducida (FE≤40%) y clase funcional NYHA II-IV a pesar de terapia médica tolerada***, se aprueba el uso de dapagliflozina más terapia médica tolerada*** para el manejo de la enfermedad.</p> <p><b>Recomendación basada en Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria de IETSI - EsSalud</b></p>

**Puntos de BPC:**

Justificación	BPC
<p>El GEG considera las dosis mencionadas en la guía americana y mexicana para el uso de dapaglifozina son adecuadas. (43, 45)</p>	<p><b>BPC1:</b> La dosis inicial y máxima de dapaglifozina es 10mg una vez al día.</p>
<p>El GEG considera <b>necesario</b> especificar las condiciones de uso de dapaglifozina acorde con las especificaciones del <b>Dictamen N° 049-DETS-IETSI-2022. (123)</b></p>	<p><b>BPC2:</b> Con respecto al uso de dapaglifozina:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- El paciente debe haber sido catalogado en insuficiencia cardiaca con FEVI reducido (FEVI ≤40%) según ecocardiograma de los últimos 12 meses.</li> <li>- Para iniciar la medicación con dapaglifozina, el paciente debe encontrarse en terapia médica tolerada a dosis máxima tolerada entre 1 a 3 meses previos.</li> <li>- El paciente debe presentar tasa de filtración glomerular estimada mayor o igual a 25 mL/min/1.73m<sup>2</sup> para iniciar tratamiento con dapaglifozina.</li> </ul>
<p>El GEG mencionó que es importante resaltar que los pacientes deben alcanzar la terapia máxima tolerada de los 4 grupos farmacológicos, donde se ha mostrado mayores beneficios en desenlaces cardiovasculares. (3) Además se resalta la necesidad de adherencia de las recomendaciones del tratamiento de ICC con FEVI reducida, puesto que a la actualidad en la región el porcentaje de cumplimiento es bajo. (125)</p>	<p><b>BPC3:</b> Alcanzar la terapia médica modificadora de pronóstico (IECA o ARA II o INRA + betabloqueadores + ARM + inhibidores de SGLT-2) en todos los pacientes con ICC estadio C con FEVI reducida, de acuerdo a lo establecido en la presente guía, salvo contraindicaciones o mala tolerancia de ellas.</p>

**Pregunta 12.2: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica levemente reducida (41% - 49%) y preservada ( $\geq 50\%$ ) con clase funcional NYHA II-IV. ¿Se debería usar inhibidores de SGLT-2 para el manejo de la enfermedad?**

#### Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS (**Anexo N° 1**) y de RS publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**), como se detalla en la sección de métodos.

Se encontró 3 RS que respondían a la pregunta mencionada:

RS	Puntaje en AMSTAR modificado por IETSI	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por la RS
Vaduganathan et al 2022 (126)	8/10	Julio 2022	2 ECA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Muerte cardiovascular</li> <li>• Hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca</li> <li>• Mortalidad por todas las causas</li> </ul>
Shah Y R et al 2023 (127)	10/11	Febrero 2022	4 ECA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Calidad de vida (KCCQ OS, KCCQ TSS, KCCQ CSS)</li> </ul>
Soleimani et al 2024 (128)	10/11	Marzo 2023	4 ECA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eventos adversos serios, eventos adversos renales, infecciones urinarias.</li> </ul>

El GEG no consideró necesario actualizar la búsqueda, debido a la búsqueda reciente de las RS.

#### Evidencia por desenlace:

Para todos los desenlaces de beneficio de esta pregunta se decidió tomar como referencia la RS de Vaduganathan et al. 2022, (126) para el desenlace de calidad de vida se usó la RS de Shah Y R et al 2023 (127) y para el desenlace de eventos adversos de Soleimani et al 2024 (128).

- **Mortalidad cardiovascular**

- Para este desenlace se decidió tomar como referencia la RS de Vaduganathan et al. 2022, (126) debido a que solo realizó el MA con intervenciones disponibles en el Perú en la actualidad y tiene mayor calidad.
- La RS de Vaduganathan et al. 2022 (126) realizó un MA de 2 ECA (N= 12251). Estos tuvieron las siguientes características:
  - **La población** fueron pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección mayor a 40%.
  - **La intervención** fue: dapaglifozina o empaglifozina

- **El control** fue: placebo o terapia estándar
  - **El desenlace** fue mortalidad cardiovascular definido como muertes por causas cardiovasculares (infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular, etc.)
  - Se encontró que la incidencia de muertes cardiovasculares fue similar en el grupo placebo (474/6123 = 7.7%) en comparación con el grupo tratado con inhibidores de SGLT-2 (417/6128 = 8.4%) (**HR: 0.90, IC 95%: 0.80 a 1.01**).
- **Hospitalización por insuficiencia cardiaca**
    - Para este desenlace se decidió tomar como referencia la RS de Vaduganathan et al. 2022, (126) debido a que solo realizó el MA con intervenciones disponibles en el Perú en la actualidad y tiene mayor calidad.
    - La RS de Vaduganathan et al. 2022 (126) realizó un MA de 2 ECA (N= 12251). Estos tuvieron las siguientes características:
      - **La población** fueron pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección mayor a 40%.
      - **La intervención** fue: dapaglifozina o empaglifozina
      - **El control** fue: placebo o tratamiento estándar
      - **El desenlace** fue hospitalización por insuficiencia cardiaca definido como episodio de hospitalización causado por complicaciones de la insuficiencia cardiaca
      - Se encontró que la incidencia de hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca fue mayor en el grupo placebo (770/6123 = 12.6%) en comparación con el grupo tratado con inhibidores de SGLT-2 (588/6128 = 9.6%) (**HR: 0.74, IC 95%: 0.67 a 0.83**).
- **Mortalidad por cualquier causa**
    - Para este desenlace se decidió tomar como referencia la RS de Vaduganathan et al. 2022, (126) debido a que solo realizó el MA con intervenciones disponibles en el Perú en la actualidad y tiene mayor calidad.
    - La RS de Vaduganathan et al. 2022 (126) realizó un MA de 2 ECA (N= 12251). Estos tuvieron las siguientes características:
      - **La población** fueron pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección mayor a 40%.
      - **La intervención** fue: dapaglifozina o empaglifozina
      - **El control** fue: placebo o tratamiento estándar
      - **El desenlace** fue mortalidad por todas las causas definido como muertes por cualquier causa (incluida las muertes cardiovasculares).
      - Se encontró que la incidencia de muertes por cualquier causa fue similar en el grupo placebo (953/6123 = 15.6%) en comparación con el grupo tratado con inhibidores de SGLT-2 (919/6128 = 15.0%) (**HR: 0.97, IC 95%: 0.88 a 1.06**).

- **Calidad de vida**

- Para este desenlace se decidió tomar como referencia la RS de Shah Y R et al. 2023, (127) debido a que solo realizó el MA con intervenciones disponibles en el Perú en la actualidad y tiene mayor calidad.
- La RS de Shah Y R et al. 2023 (127) realizó un MA de 3 ECA (N= 12107). Estos tuvieron las siguientes características:
  - **La población** fueron pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección mayor a 40%
  - **La intervención** fue: dapaglifozina o empaglifozina
  - **El control** fue: placebo o terapia estándar
  - **El desenlace** fue calidad de vida evaluado mediante la herramienta KCCQ-OS el cual presentaba una variación mínimamente importante (+ 5 puntos).
  - Se encontró que la probabilidad de superar 5 puntos en la escala KCCQ-OS fue mayor en el grupo tratado con inhibidores SGLT-2 (2600/6045 = 43.0%) en comparación con el grupo tratado con placebo (2812/6062 = 46.4%) (**RR: 1.08, IC 95%: 1.03 a 1.13**).

- **Eventos adversos serios**

- Para este desenlace se decidió tomar como referencia la RS de Soleimani et al. 2024, (128) debido a que solo realizó el MA con intervenciones disponibles en el Perú en la actualidad y tiene mayor calidad.
- La RS de Soleimani et al. 2024 (128) realizó un MA de 3 ECA (N= 12575). Estos tuvieron las siguientes características:
  - **La población** fueron pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección mayor a 40%
  - **La intervención** fue: dapaglifozina o empaglifozina
  - **El control** fue: placebo o terapia estándar
  - **El desenlace** fue evento adverso serio definido como aquel evento producido a consecuencia de la medicación que ponía en riesgo inmediato la vida del paciente.
  - Se encontró que el riesgo de evento adverso serio fue mayor en el grupo placebo (2988/6291 = 47.5%) en comparación con el grupo tratado con inhibidores de SGLT-2 (2831/6284 = 45.1%) (**RR: 0.95, IC 95%: 0.91 a 0.98**).

- **Evento adverso (eventos renales)**

- Para este desenlace se decidió tomar como referencia la RS de Soleimani et al. 2024, (128) debido a que solo realizó el MA con intervenciones disponibles en el Perú en la actualidad y tiene mayor calidad.

- La RS de Soleimani et al. 2024 (128) realizó un MA de 4 ECA (N= 12890). Estos tuvieron las siguientes características:
  - **La población** fueron pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección mayor a 40%
  - **La intervención** fue: dapaglifozina o empaglifozina
  - **El control** fue: placebo o terapia estándar
  - **El desenlace** fue eventos renales definido como eventos adversos serios renales los cuales son eventos inafortunados producto del tratamiento que comprometen la funcionalidad del riñón.
  - Se encontró que el riesgo de eventos renales fue mayor en el grupo placebo (444/6449 = 6.9%) en comparación con el grupo tratado con inhibidores de SGLT-2 (417/6441 = 6.5%) (**RR: 0.89, IC 95%: 0.80 a 0.98**).
- **Evento adverso (infecciones urinarias)**
  - Para este desenlace se decidió tomar como referencia la RS de Soleimani et al. 2024, (128) debido a que solo realizó el MA con intervenciones disponibles en el Perú en la actualidad y tiene mayor calidad.
  - La RS de Soleimani et al. 2024 (128) realizó un MA de 3 ECA (N= 12566). Estos tuvieron las siguientes características:
    - **La población** fueron pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección mayor a 40%
    - **La intervención** fue: dapaglifozina o empaglifozina
    - **El control** fue: placebo o terapia estándar
    - **El desenlace** fue infecciones urinarias definido como infecciones micóticas genitourinarias que se produzcan durante el tratamiento farmacológico.
    - Se encontró que el riesgo de infecciones urinarias fue menor en el grupo placebo (298/6287 = 4.7%) en comparación con el grupo tratado con inhibidores de SGLT-2 (398/6279 = 6.3%) (**RR: 1.29, IC 95%: 1.15 a 1.45**).
- **Evento adverso (deshidratación)**
  - Para este desenlace se decidió tomar como referencia la RS de Soleimani et al. 2024, (128) debido a que solo realizó el MA con intervenciones disponibles en el Perú en la actualidad y tiene mayor calidad.
  - La RS de Soleimani et al. 2024 (128) realizó un MA de 4 ECA (N= 12890). Estos tuvieron las siguientes características:
    - **La población** fueron pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección mayor a 40%
    - **La intervención** fue: dapaglifozina o empaglifozina
    - **El control** fue: placebo o terapia estándar

- **El desenlace** fue deshidratación definido como depleción del sodio del cuerpo lo que conlleva a una pérdida del volumen total de líquidos, que puede ser ocasionada por vómitos excesivos, sudoración excesiva o trastornos asociados a la retención urinaria.
- Se encontró que el riesgo de deshidratación fue menor en el grupo placebo (301/6449 = 4.7%) en comparación con el grupo tratado con inhibidores de SGLT-2 (370/6441 = 5.7%) (**RR: 1.16, IC 95%: 1.06 a 1.28**).

**Tabla de Resumen de la evidencia (Summary of Findings – SoF)**

**Población:** En adultos de 18 años a más con diagnóstico de Insuficiencia Cardíaca Crónica estadio C F. Eyección levemente reducida (41-49%) o preservada (≥50%) / **Intervención:** inhibidores SGLT-2 / **Comparador:** Placebo  
**Autor:** Pedro Guerra Canchari  
**Bibliografía por desenlace:**  
Mortalidad cardiovascular, hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, mortalidad por todas las causas: RS de Vaduganathan et al. 2022  
Calidad de vida: RS de Sha Y R et al. 2024  
Eventos adversos: RS de Soleimani et al. 2024  
**Hospitalizaciones por todas las causas:** No se cuenta con información

Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y Tipo de estudio	Comparación: Placebo	Intervención: Inhibidores SGLT-2	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Interpretación* (En pacientes con insuficiencia cardíaca crónica con fracción de eyección preservada (≥50%))
Mortalidad Cardiovascular (32 a 52 semanas)	Crítico	12251 (2 ECA)	474/6123 (7.7%)	417/6128 (6.8%)	<b>HR: 0.90 (0.80 a 1.01)</b>	<b>0.7 menos por 100</b> (de -2 a +0.1)	⊕⊕⊕⊕ alta	Al brindar sgl-2 en lugar de placebo, <b>no causaremos un efecto en la mortalidad cardiovascular.</b>
Hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca (32 a 52 semanas)	Crítico	12251 (2 ECA)	770/6123 (12.6%)	588/6128 (9.6%)	<b>HR: 0.74 (0.67 a 0.83)</b>	<b>3.1 menos por 100</b> (de -4 a -2)	⊕⊕⊕⊕ alta	Por cada 100 personas a las que brindemos inhibidores SGLT-2 en lugar del placebo, <b>causaremos una disminución en las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca: 3 hospitalizaciones menos (-4 a -2).</b>
Mortalidad por todas las causas (32 a 52 semanas)	Crítico	12251 (2 ECA)	953/6123 (15.6%)	919/6128 (15.0%)	<b>HR: 0.97 (0.88 a 1.06)</b>	<b>0.4 menos por 100</b> (de -2 a +1)	⊕⊕⊕⊕ alta	Al brindar inhibidores SGLT-2 en lugar de placebo, no causaremos un efecto en la mortalidad por todas las causas.
Calidad de vida (KCCQ-OS ≥ 5 puntos) (12 a 52 semanas)	Crítico	12107 (3 ECA)	2600/6045 (43.0%)	2812/6062 (46.4%)	<b>RR: 1.08 (1.03 a 1.13)</b>	<b>3.4 más por 100</b> (de +1 a +6)	⊕⊕⊕⊙ Moderada <sup>a</sup>	Por cada 100 personas a las que brindemos inhibidores SGLT-2 en lugar del placebo, probablemente <b>causaremos un aumento de la calidad de vida (≥ 5 puntos en KCCQ-OS) en: 3 pacientes más (+1 a +6).</b>
Evento adverso serio (12 a 52 semanas)	Crítico	12575 (3 ECA)	2988/6291 (47.5%)	2831/6284 (45.1%)	<b>RR 0.95 (0.91 a 0.98)</b>	<b>2.4 menos por 100</b> (de -5 a -1)	⊕⊕⊕⊙ Moderada <sup>a</sup>	Por cada 100 personas a las que brindemos inhibidores SGLT-2 en lugar del placebo, probablemente

								e <b>causaremos una disminución en eventos adversos serios: 2 eventos serios (-5 a -1).</b>
Evento adverso (Eventos renales) (12 a 52 semanas)	Importante	12890 (4 ECA)	444/6449 (6.9%)	417/6441 (6.5%)	<b>RR: 0.89 (0.80 a 0.98)</b>	<b>0.8 menos por 100 (de -1 a -0)</b>	⊕⊕⊕⊖ Moderada <sup>a</sup>	Por cada 100 personas a las que brindemos inhibidores SGLT-2 en lugar del placebo, probablemente <b>causaremos una disminución en eventos renales: 1 evento menos (-1 a -0).</b>
Evento adverso (Infecciones urinarias) (12 a 52 semanas)	Importante	12566 (3 ECA)	298/6287 (4.7%)	398/6279 (6.3%)	<b>RR: 1.29 (1.15 a 1.45)</b>	<b>1.4 más por 100 (de +1 a +2)</b>	⊕⊕⊕⊖ Moderada <sup>a</sup>	Por cada 100 personas a las que brindemos inhibidores SGLT-2 en lugar del placebo, probablemente <b>causaremos un aumento en las infecciones urinarias: 1 evento más (+1 a +2).</b>
Evento adverso (Deshidratación) (12 a 52 semanas)	Importante	12890 (4 ECA)	301/6449 (4.7%)	370/6441 (5.7%)	<b>RR: 1.16 (1.06 a 1.28)</b>	<b>0.7 más por 100 (de +0 a +1)</b>	⊕⊕⊕⊖ Moderada <sup>a</sup>	Por cada 100 personas a las que brindemos inhibidores SGLT-2 en lugar del placebo, probablemente <b>causaremos un aumento de los eventos de deshidratación: 1 evento más (+0 a +1).</b>
Hospitalizaciones por todas las causas	Importante	No se cuenta con información						

IC: Intervalo de confianza; RS: Revisión sistemática; ECA: Ensayo clínico aleatorizado; RR: Razón de riesgo. HR: Razón de hazard

\*Se usan términos estandarizados de acuerdo a la certeza de la evidencia: **alta** = ningún término, **moderada** = probablemente, **baja** = podría ser, **muy baja** = podría ser, aunque la evidencia es incierta.

Explicaciones de la certeza de evidencia:

A. Se disminuyó 1 nivel por riesgo de sesgo, debido a la presencia de sesgo de selección incierto en algunos ECA incluidos.

### Tabla de la Evidencia a la Decisión (*Evidence to Decision, EtD*):

Presentación:

**Pregunta 12.2: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica levemente reducida (41% - 49%) y preservada (≥50%) con clase funcional NYHA II-IV. ¿Se debería usar inhibidores de SGLT-2 para el manejo de la enfermedad?**

<b>Población:</b>	Adultos con diagnóstico de insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección levemente reducida (41-49%) y preservada (≥50%) con clase funcional NYHA II-IV
<b>Intervención:</b>	Inhibidores de SGLT-2
<b>Comparador:</b>	Placebo
<b>Desenlaces:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalidad cardiovascular</li> <li>• Hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca</li> <li>• Eventos adversos</li> <li>• Mortalidad por cualquier causa</li> <li>• Calidad de vida</li> <li>• Hospitalizaciones por cualquier causa</li> </ul>

**Pregunta 12.2: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica levemente reducida (41% - 49%) y preservada ( $\geq 50\%$ ) con clase funcional NYHA II-IV. ¿Se debería usar inhibidores de SGLT-2 para el manejo de la enfermedad?**

<b>Escenario:</b>	EsSalud
<b>Perspectiva:</b>	Recomendación clínica poblacional – Seguro de salud (EsSalud)
<b>Potenciales conflictos de interés:</b>	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta

**Evaluación:**

Beneficios:																	
¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?																	
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales															
<input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Pequeño <input checked="" type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Grande  <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces</th> <th>Diferencia (IC 95%)</th> <th>Interpretación*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mortalidad cardiovascular</td> <td><b>0.7 menos por 100</b> (de -2 a +0.1)</td> <td>Al brindar SGLT-2 en lugar de placebo, no causaremos un efecto en la mortalidad cardiovascular.</td> </tr> <tr> <td>Hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca</td> <td><b>3.1 menos por 100</b> (de -4 a -2)</td> <td>Por cada 100 personas a las que brindemos SGLT-2 en lugar del placebo, <b>causaremos una disminución en las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca: 3 hospitalizaciones menos (-4 a -2).</b></td> </tr> <tr> <td>Mortalidad por cualquier causa</td> <td><b>0.4 menos por 100</b> (de -2 a +1)</td> <td>Al brindar SGLT-2 en lugar de placebo, no causaremos un efecto en la mortalidad por todas las causas.</td> </tr> <tr> <td>Calidad de vida</td> <td><b>3.4 más por 100</b> (de +1 a +6)</td> <td>Por cada 100 personas a las que brindemos SGLT-2 en lugar del placebo, <b>causaremos un aumento de la calidad de vida (<math>\geq 5</math> puntos en KCCQ OS) en: 3 pacientes más (+1 a +6).</b></td> </tr> </tbody> </table>	Desenlaces	Diferencia (IC 95%)	Interpretación*	Mortalidad cardiovascular	<b>0.7 menos por 100</b> (de -2 a +0.1)	Al brindar SGLT-2 en lugar de placebo, no causaremos un efecto en la mortalidad cardiovascular.	Hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca	<b>3.1 menos por 100</b> (de -4 a -2)	Por cada 100 personas a las que brindemos SGLT-2 en lugar del placebo, <b>causaremos una disminución en las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca: 3 hospitalizaciones menos (-4 a -2).</b>	Mortalidad por cualquier causa	<b>0.4 menos por 100</b> (de -2 a +1)	Al brindar SGLT-2 en lugar de placebo, no causaremos un efecto en la mortalidad por todas las causas.	Calidad de vida	<b>3.4 más por 100</b> (de +1 a +6)	Por cada 100 personas a las que brindemos SGLT-2 en lugar del placebo, <b>causaremos un aumento de la calidad de vida (<math>\geq 5</math> puntos en KCCQ OS) en: 3 pacientes más (+1 a +6).</b>	<p>El GEG consideró que el beneficio fue moderado puesto que, si bien los desenlaces de mortalidad no mostraron resultados estadísticamente significativos, el desenlace de hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca fue estadísticamente significativo.</p>
	Desenlaces	Diferencia (IC 95%)	Interpretación*														
	Mortalidad cardiovascular	<b>0.7 menos por 100</b> (de -2 a +0.1)	Al brindar SGLT-2 en lugar de placebo, no causaremos un efecto en la mortalidad cardiovascular.														
	Hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca	<b>3.1 menos por 100</b> (de -4 a -2)	Por cada 100 personas a las que brindemos SGLT-2 en lugar del placebo, <b>causaremos una disminución en las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca: 3 hospitalizaciones menos (-4 a -2).</b>														
	Mortalidad por cualquier causa	<b>0.4 menos por 100</b> (de -2 a +1)	Al brindar SGLT-2 en lugar de placebo, no causaremos un efecto en la mortalidad por todas las causas.														
Calidad de vida	<b>3.4 más por 100</b> (de +1 a +6)	Por cada 100 personas a las que brindemos SGLT-2 en lugar del placebo, <b>causaremos un aumento de la calidad de vida (<math>\geq 5</math> puntos en KCCQ OS) en: 3 pacientes más (+1 a +6).</b>															
<p>En resumen, en <i>adultos con diagnóstico de insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección levemente reducida (41-49%) y preservada (<math>\geq 50\%</math>) estadio C con clase funcional NYHA II-IV</i>, por cada <b>100</b> personas a las que brindemos inhibidores SGLT-2 en vez de placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>No causaremos un efecto en la mortalidad cardiovascular</li> <li>Causaremos una disminución en las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca: 3 hospitalizaciones menos</li> <li>No causaremos un efecto en la mortalidad por cualquier causa</li> <li>No hay reportes sobre hospitalizaciones por cualquier causa</li> </ul>																	

Daños:								
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?								
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales						
<input checked="" type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Pequeño <input type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Grande  <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces</th> <th>Diferencia (IC 95%)</th> <th>Interpretación*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Evento adverso serio (12 a 52 semanas)</td> <td><b>2.4 menos por 100</b> (de -5 a -1)</td> <td>Por cada 100 personas a las que brindemos SGLT-2 en lugar del placebo, probablemente <b>causaremos una disminución en</b></td> </tr> </tbody> </table>	Desenlaces	Diferencia (IC 95%)	Interpretación*	Evento adverso serio (12 a 52 semanas)	<b>2.4 menos por 100</b> (de -5 a -1)	Por cada 100 personas a las que brindemos SGLT-2 en lugar del placebo, probablemente <b>causaremos una disminución en</b>	<p>El GEG consideró que los daños fueron triviales. Debido a que solo las infecciones urinarias y deshidratación fueron estadísticamente significativas, de las cuales dentro de las</p>
Desenlaces	Diferencia (IC 95%)	Interpretación*						
Evento adverso serio (12 a 52 semanas)	<b>2.4 menos por 100</b> (de -5 a -1)	Por cada 100 personas a las que brindemos SGLT-2 en lugar del placebo, probablemente <b>causaremos una disminución en</b>						

			<b>eventos adversos serios: 2 eventos menos (-5 a -1).</b>	indicaciones de uso de inhibidores de SGLT-2 se menciona su uso posterior a infecciones urinarias y la cantidad de casos de deshidratación es muy pequeña por cada 100 personas.
Evento adverso (Eventos renales) (12 a 52 semanas)	<b>0.8 menos por 100</b> (de -1 a -0)		Por cada 100 personas a las que brindemos SGLT-2 en lugar del placebo, probablemente <b>causaremos una disminución en eventos renales: 1 evento menos (-1 a -0).</b>	
Evento adverso (Infecciones urinarias) (12 a 52 semanas)	<b>1.4 más por 100</b> (de +1 a +2)		Por cada 100 personas a las que brindemos SGLT-2 en lugar del placebo, probablemente <b>causaremos un aumento en las infecciones urinarias: 1 evento más (+1 a +2).</b>	
Evento adverso (Deshidratación) (12 a 52 semanas)	<b>0.7 más por 100</b> (de +0 a +1)		Por cada 100 personas a las que brindemos SGLT-2 en lugar del placebo, probablemente <b>causaremos un aumento de los eventos de deshidratación: 1 evento más (+0 a +1).</b>	
<p>En resumen, en <i>adultos con diagnóstico de insuficiencia cardíaca crónica con fracción de eyección levemente reducida (41-49%) y preservada (≥50%) estadio C con clase funcional NYHA II-IV</i>, por cada <b>100</b> personas a las que brindemos inhibidores SGLT-2 en vez de placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Probablemente causaremos 2 eventos adversos serios menos</li> <li>• Probablemente causaremos 1 evento adverso renal serio menos</li> <li>• Probablemente causaremos 2 eventos de infecciones urinarias más</li> <li>• Probablemente causaremos 1 evento de deshidratación más.</li> </ul>				

**Certeza de la evidencia:**

¿Cuál es la certeza general de la evidencia?

Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales
	Desenlaces	Importancia	Certeza	
	Mortalidad cardiovascular	⊕⊕⊕⊕ Alta	Mortalidad cardiovascular	
	Hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca	⊕⊕⊕⊕ Alta	Hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca	
	Mortalidad por cualquier causa	⊕⊕⊕⊕ Alta	Mortalidad por cualquier causa	
	Calidad de vida	⊕⊕⊕○ Moderado	Calidad de vida	
	Evento adverso serio	⊕⊕⊕○ Moderado	Evento adverso serio	
	<b>Explicaciones de la certeza de evidencia:</b> B. Se disminuyó un nivel por riesgo de sesgo, identificando riesgo indeterminado en sesgo de selección de algunos ECA incluidos.			
	Entre los desenlaces críticos, se consideró la menor certeza de evidencia (moderada).			

- Muy baja
- Baja
- **Moderada**
- Alta

○ No se evaluaron estudios

**Desenlaces importantes para los pacientes:**

¿Se contó con evidencia para todos los desenlaces importantes/críticos para los pacientes?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ No</li> <li>○ Probablemente no</li> <li>○ Probablemente sí</li> <li>● <b>Sí</b></li> </ul>	Solo no se tenía información de uno de los desenlaces importantes, el resto de desenlaces presento resultados.	El GEG menciona y está de acuerdo que los desenlaces más importantes y críticos han sido presentados.

**Balance de los efectos:**

¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador?

(Tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> <li>o Favorece al comparador</li> <li>o Probablemente favorece al comparador</li> <li>o No favorece a la intervención ni al comparador</li> <li>o Probablemente favorece a la intervención</li> <li>● Favorece a la intervención</li> <li>o Varía</li> <li>o Se desconoce</li> </ul>		<p>Considerando los beneficios moderados, y los daños triviales, el GEG considero que el balance de los efectos favorece a la intervención.</p>

**Uso de recursos:**

¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador para un paciente (de ser una enfermedad crónica, usar el costo anual)?

Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales
	Ítem	Dapaglifozina	Empaglifozina	
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Costos elevados</li> <li>o Costos moderados</li> <li>o Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños</li> <li>o Ahorros moderados</li> <li>o Ahorros extensos</li> <li>o Varía</li> <li>o Se desconoce</li> </ul>	<b>Presentación</b>	10mg TB	10mg TB	<p>Se consideraron costos elevados debido a que el costo anual por paciente supera los S/.1000 con cualquiera de las intervenciones farmacológicas brindadas a dosis máximas, este punto de cohorte establecido según el manual metodológico de IETSI.</p>
	<b>Costo unitario</b>	S/. 5.00	S/. 9.10	
	<b>Dosis (cantidad de unidades a usar) (a dosis máxima)</b>	10mg (1 TB)	10mg (1 TB)	
	<b>Duración del esquema (crónico)</b>	Anual	Anual	
	<b>Costo total de tratamiento por persona</b>	S/. 5.00 x 1 x 365 = S/.1825.00	S/. 9.10 x 1 x 365 = S/.3321.50	
	<b>Costo anual por persona</b>	10mg TB	10mg TB	
	<b>Fuente: Tarifario de EsSalud y observatorio de productos farmacéuticos</b>			

**Equidad:**

Al preferir la intervención en lugar del comparador, ¿cuál será el impacto en la equidad?

Definiciones

- *Incrementa la equidad: favorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc).*
- *Reduce la equidad: desfavorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc).*

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> <li>o Reducido</li> <li>o Probablemente reducido</li> <li>o Probablemente no tenga impacto</li> <li>● Probablemente incrementa la equidad</li> <li>o Incrementa la equidad</li> </ul>		

o Varía o Se desconoce		
<b>Aceptabilidad:</b> ¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
o No o Probablemente no o Probablemente sí ● <b>Sí</b>  o Varía o Se desconoce		<p><b>Personal de salud:</b> El GEG consideró que los profesionales de la salud aceptarían brindar la intervención.</p> <p><b>Pacientes:</b> El GEG consideró que los pacientes aceptarían la intervención.</p>
<b>Factibilidad:</b> ¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
o No o Probablemente no o Probablemente sí ● <b>Sí</b>  o Varía o Se desconoce		El GEG consideró que el realizar brindar la medicación es factible en todos los niveles de atención en ESSALUD.

### Resumen de los juicios:

JUICIOS							
<b>BENEFICIO</b>	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
<b>DAÑO</b>	Grande	Moderada		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
<b>CERTEZA DE LA EVIDENCIA</b>	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
<b>CONSIDERA TODOS LOS DESENLACES IMPORTANTES</b>	No	Posiblemente no		Posiblemente sí	Sí		
<b>BALANCE DE BENEFICIO / DAÑO</b>	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce
<b>USO DE RECURSOS</b>	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros despreciables	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
<b>EQUIDAD</b>	Incrementa la inequidad	Probablemente incrementa la inequidad	Probablemente no tenga impacto en la equidad	Probablemente incrementa la equidad	Incrementa la equidad	Varía	Se desconoce
<b>ACEPTABILIDAD</b>	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
<b>FACTIBILIDAD</b>	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
<b>RECOMENDACIÓN FINAL</b>	Recomendación fuerte a favor del control	Recomendación condicional a favor del control	Recomendación condicional a favor de la intervención o del control	Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención	No emitir recomendación	

### Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p><b>Dirección:</b> Los beneficios de brindar inhibidores de SGLT-2 se consideraron moderados (puesto que, el desenlace de hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca fue significativo, aunque mortalidad cardiovascular estuvo muy cercano a superar el punto de no efecto) y los daños se consideraron triviales.</p> <p>El GEG considero que el balance de los efectos favorece a la intervención, por lo que brindar la intervención es una opción de tratamiento bastante aceptada por los especialistas debido a su factibilidad, a pesar de que representa costos extensos el uso de los recursos, probablemente incremente la equidad ya que es uno de los fármacos con mayor evidencia para esta subpoblación. Por ello, se emitió una recomendación <b>a favor de la intervención.</b></p> <p><b>Fuerza:</b> La certeza de la evidencia fue moderada; por lo que el GEG decidió asignarle una <b>fuerza fuerte</b> a esta recomendación.</p>	<p>En pacientes adultos con ICC sintomática con fracción de eyección levemente* reducida (41 – 49%) y preservada (<math>\geq 50\%</math>) clase funcional NYHA II-IV a pesar de terapia médica tolerada**, recomendamos brindar inhibidores de SGLT-2 más terapia médica tolerada** para el manejo de la enfermedad.</p> <p><b>Recomendación fuerte a favor de la intervención</b></p> <p><b>Certeza de la evidencia: Moderada</b> ⊕⊕⊕○</p> <p>* El término levemente reducida hace referencia al término moderadamente reducida usado en el dictamen N°13-IETSI-2024</p> <p>**Terapia médica tolerada: esquema tolerado por el paciente que puede incluir los siguientes medicamentos: diuréticos, betabloqueantes, IECA, ARA II, y MRA <b>como parte del esquema de tratamiento o manejo de las comorbilidades</b> del paciente; a no ser que exista contraindicación o eventos adversos</p>

### Puntos de BPC:

Justificación	BPC
<p>Especificar el punto 8.5 de la normativa para la autorización y uso de productos farmacéuticos no incluidos en el Petitorio Farmacológico de EsSalud concordada con Resolución N° 022 IETSI-EsSalud-2017 según la Directiva N° 003-IETSI-EsSalud-2016</p>	<p><b>BPC1:</b> Brindar el inhibidor de SGLT-2 que cuente con aprobación para su uso en esta indicación, de acuerdo a las condiciones de uso establecidas en el dictamen emitido por IETSI.</p>

Justificación	BPC
<p>El GEG considera necesario especificar las condiciones de uso de un inhibidor de SGLT-2 aprobado por Dictamen Preliminar de Tecnología Sanitaria N° 013 DETS-IETSI-EsSalud 2024. (129)</p>	<p><b>BPC2:</b> Con respecto al uso del inhibidor de SGLT-2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- El paciente debe haber sido catalogado como IC con fracción de eyección preservada (FE mayor o igual a 50%) o levemente reducida (FE entre 41% y 49%) según ecocardiograma de los últimos seis (6) meses considerando las especificaciones en el diagnóstico de IC con FE preservada mencionado en la presente guía.</li> <li>- Evaluar la suspensión de la medicación en pacientes con:           <ul style="list-style-type: none"> <li>• Necesidad de hemodiálisis</li> <li>• Deterioro persistente (6 meses a más) a clase funcional NYHA IV.</li> <li>• Reacción adversa que conduzca a la suspensión del fármaco o contraindicación según información de la etiqueta del producto.</li> </ul> </li> </ul>
<p>El GEG considera importante resaltar una de las complicaciones del uso de inhibidores de SGLT-2 y esto acorde con lo que se especifica en la guía mexicana. (43-45)</p>	<p><b>BPC3:</b> Diferir el inicio de un inhibidor de SGLT2 en pacientes con infección micótica genitourinaria hasta resolver el proceso infeccioso.</p>

## VII. Plan de actualización de la Guía de Práctica Clínica

La presente GPC tiene una vigencia de cinco años. Al acercarse al fin de este período, se procederá a una revisión de la literatura para su actualización, luego de la cual se decidirá si se actualiza la presente GPC o se procede a realizar una nueva versión, de acuerdo a la cantidad de evidencia nueva que se encuentre.

## VIII. Referencias

1. IETSI-EsSalud. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca Crónica: Guía en Versión Extensa. Lima: EsSalud. 2019.
2. De Marzo V, Savarese G, Tricarico L, Hassan S, Iacoviello M, Porto I, et al. Network meta-analysis of medical therapy efficacy in more than 90,000 patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Journal of internal medicine*. 2022;292(2):333-49.
3. Tromp J, Ouwerkerk W, van Veldhuisen DJ, Hillege HL, Richards AM, van der Meer P, et al. A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Pharmacological Treatment of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart failure*. 2022;10(2):73-84.
4. Pamporis K, Karakasis P, Sagris M, Zarifis I, Bougioukas KI, Pagkalidou E, et al. Mineralocorticoid receptor antagonists in heart failure with reduced ejection fraction: a systematic review and network meta-analysis of 32 randomized trials. *Current problems in cardiology*. 2024;49(7):102615.
5. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, Abdelhamid CM, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *European journal of heart failure*. 2021;23(3):352-80.
6. Tan LB, Williams SG, Tan DK, Cohen-Solal A. So many definitions of heart failure: are they all universally valid? A critical appraisal. *Expert review of cardiovascular therapy*. 2010;8(2):217-28.
7. Pariona M, Segura Saldaña PA, Padilla Reyes M, Reyes Villanes JS, Jáuregui Contreras M, Valenzuela-Rodríguez G. Características clínico epidemiológicas de la insuficiencia cardíaca aguda en un hospital terciario de Lima, Perú. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*. 2017;34:655-9.
8. Ponikowski P, Anker SD, AlHabib KF, Cowie MR, Force TL, Hu S, et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide. *ESC heart failure*. 2014;1(1):4-25.
9. Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Cardiac failure review*. 2017;3(1):7-11.
10. O'Connell JB. The economic burden of heart failure. *Clinical cardiology*. 2000;23(3 Suppl):Iii6-10.
11. National Institute for Health Care Excellence. Chronic heart failure in adults: diagnosis and management [NG106]. NICE London; 2018.
12. Atherton JJ, Sindone A, De Pasquale CG, Driscoll A, MacDonald PS, Hopper I, et al. National Heart Foundation of Australia and Cardiac Society of Australia and New Zealand: Guidelines for the Prevention, Detection, and Management of Heart Failure in Australia 2018. *Heart, lung & circulation*. 2018;27(10):1123-208.
13. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2017;136(6):e137-e61.
14. Ezekowitz JA, O'Meara E, McDonald MA, Abrams H, Chan M, Ducharme A, et al. 2017 Comprehensive Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Heart Failure. *The Canadian journal of cardiology*. 2017;33(11):1342-433.
15. Guía Gtdl. Guía de Práctica Clínica sobre Tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca Crónica: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2016.
16. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the

- diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European journal of heart failure*. 2016;18(8):891-975.
17. Scotland HI. SIGN 147. Management of chronic heart failure. Edinburgh: Healthcare Improvement Scotland; 2016.
  18. Senior J, Lugo L, Díaz J, Muñoz E, Tamayo N, Saldarriaga CJBMDSyPS. Guía de Práctica Clínica para la prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de la falla cardíaca en población mayor de 18 años clasificación B, C y D. 2015:1-38.
  19. Rossel Mariángel V. Guía Clínica Insuficiencia Cardíaca. 2015.
  20. CENETEC SdS. Diagnóstico y Tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca en el adulto para los tres niveles de atención. Guía de referencia rápida: Guía Práctica Clínica México. 2015.
  21. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *Canadian Medical Association Journal*. 2010;182(18):E839-E42.
  22. Ministerio de Salud. Documento técnico: Metodología para la elaboración de guías de práctica clínica. Lima, Perú: MINSa; 2015.
  23. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *Bmj*. 2017;358:j4008.
  24. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj*. 2011;343:d5928.
  25. Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Ottawa (ON): Ottawa Hospital Research Institute; 2009. Available in March. 2016.
  26. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Annals of internal medicine*. 2011;155(8):529-36.
  27. Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation—determinants of a recommendation's direction and strength. *Journal of clinical epidemiology*. 2013;66(7):726-35.
  28. Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moher J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *bmj*. 2016;353:i2016.
  29. Alonso-Coello P, Oxman AD, Moher J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *bmj*. 2016;353:i2089.
  30. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *Journal of clinical epidemiology*. 2013;66(7):719-25.
  31. He J, Ogden LG, Fau - Bazzano LA, Bazzano LA, Fau - Vupputuri S, Vupputuri S, Fau - Loria C, Loria C, Fau - Whelton PK, Whelton PK. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study. (0003-9926 (Print)).
  32. Baldasseroni S, Opasich C, Fau - Gorini M, Gorini M, Fau - Lucci D, Lucci D, Fau - Marchionni N, Marchionni N, Fau - Marini M, Marini M, Fau - Campana C, et al. Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: a report from the Italian network on congestive heart failure. (1097-6744 (Electronic)).
  33. Ezekowitz JA, O'Meara E, McDonald MA, Abrams H, Chan M, Ducharme A, et al. 2017 Comprehensive Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Heart Failure. (1916-7075 (Electronic)).

34. Jacobs L, Efremov L, Ferreira JP, Thijs L, Yang WY, Zhang ZY, et al. Risk for Incident Heart Failure: A Subject-Level Meta-Analysis From the Heart "OMics" in AGEing (HOMAGE) Study. LID - e005231 [pii] LID - 10.1161/JAHA.116.005231 [doi]. (2017-9980 (Electronic)).
35. Li W, Wen W, Xie D, Qiu M, Cai X, Zheng S, et al. Association between non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident heart failure: a meta-analysis of observational studies. *Therapeutic advances in chronic disease*. 2022;13:20406223221119626.
36. Wang X, Dong J, Du Z, Jiang J, Hu Y, Qin L, et al. Risk of Heart Failure between Different Metabolic States of Health and Weight: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *Nutrients*. 2022;14(24).
37. Yancy Cw Fau - Jessup M, Jessup M Fau - Bozkurt B, Bozkurt B Fau - Butler J, Butler J Fau - Casey DE, Jr., Casey De Jr Fau - Colvin MM, Colvin Mm Fau - Drazner MH, et al. 2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for Heart Failure: An Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. (1524-4539 (Electronic)).
38. Ewald B, Ewald D, Thakkinstian A, Attia J. Meta-analysis of B type natriuretic peptide and N-terminal pro B natriuretic peptide in the diagnosis of clinical heart failure and population screening for left ventricular systolic dysfunction. *Internal medicine journal*. 2008;38(2):101-13.
39. Booth RA, Hill SA, Don-Wauchope A, Santaguida PL, Oremus M, McKelvie R, et al. Performance of BNP and NT-proBNP for diagnosis of heart failure in primary care patients: a systematic review. *Heart failure reviews*. 2014;19(4):439-51.
40. Doust JA, Glasziou PP, Pietrzak E, Dobson AJ. A systematic review of the diagnostic accuracy of natriuretic peptides for heart failure. *Archives of Internal Medicine*. 2004;164(18):1978-84.
41. Taylor KS, Verbakel JY, Feakins BG, Price CP, Perera R, Bankhead C, et al. Diagnostic accuracy of point-of-care natriuretic peptide testing for chronic heart failure in ambulatory care: systematic review and meta-analysis. *bmj*. 2018;361:k1450.
42. (Quality) OH. Use of B-Type Natriuretic Peptide (BNP) and N-Terminal proBNP (NT-proBNP) as Diagnostic Tests in Adults With Suspected Heart Failure: A Health Technology Assessment. *Ontario health technology assessment series*. 2021;21(2):1-125.
43. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022;79(17):e263-e421.
44. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European heart journal*. 2021;42(36):3599-726.
45. Pavía-López AA, Magaña-Serrano JA, Cigarroa-López JA, Chávez-Mendoza A, Mayorga-Butrón JL, Araiza-Garaygordobil D, et al. Clinical practice guidelines for diagnostic and treatment of the chronic heart failure. *Archivos de cardiología de Mexico*. 2024;94(Supl 1):1-74.
46. Formiga F, Nuñez J, Castillo Moraga MJ, Cobo Marcos M, Egocheaga MI, García-Prieto CF, et al. Diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction: a systematic narrative review of the evidence. *Heart failure reviews*. 2024;29(1):179-89.
47. Abdin A, Böhm M, Shahim B, Karlström P, Kulenthiran S, Skouri H, et al. Heart failure with preserved ejection fraction epidemiology, pathophysiology, diagnosis and treatment strategies. *International journal of cardiology*. 2024;412:132304.
48. Campbell P, Rutten FH, Lee MM, Hawkins NM, Petrie MC. Heart failure with preserved ejection fraction: everything the clinician needs to know. *Lancet (London, England)*. 2024;403(10431):1083-92.
49. Mahmood A, Dhall E, Primus CP, Gallagher A, Zakeri R, Mohammed SF, et al. Heart failure with preserved ejection fraction management: a systematic review of clinical practice guidelines and recommendations. *European heart journal Quality of care & clinical outcomes*. 2024.

50. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European journal of heart failure*. 2024;26(1):5-17.
51. Al-Azizi KM, Skelding KA. Renin angiotensin system inhibitors: a panacea for heart disease? *J Thorac Dis*. 2017;9(6):1437-9.
52. Maddox TM, Januzzi JL, Jr., Allen LA, Breathett K, Brouse S, Butler J, et al. 2024 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Treatment of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *Journal of the American College of Cardiology*. 2024;83(15):1444-88.
53. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, Basta L, Brown EJ, Jr., Cuddy TE, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. *The SAVE Investigators*. *The New England journal of medicine*. 1992;327(10):669-77.
54. Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Jr., Cohn JN. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *The New England journal of medicine*. 1992;327(10):685-91.
55. do Vale GT, Ceron CS, Gonzaga NA, Simplicio JA, Padovan JC. Three Generations of beta-blockers: History, Class Differences and Clinical Applicability. *Current hypertension reviews*. 2019;15(1):22-31.
56. Gorre F, Vandekerckhove H. Beta-blockers: focus on mechanism of action. Which beta-blocker, when and why? *Acta cardiologica*. 2010;65(5):565-70.
57. Colucci WS, Koliak TJ, Adams KF, Armstrong WF, Ghali JK, Gottlieb SS, et al. Metoprolol reverses left ventricular remodeling in patients with asymptomatic systolic dysfunction: the REVersal of VEntricular Remodeling with Toprol-XL (REVERT) trial. *Circulation*. 2007;116(1):49-56.
58. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet (London, England)*. 2001;357(9266):1385-90.
59. Kucin ML, editor  $\beta$ -Blockers in chronic heart failure: considerations for selecting an agent. *Mayo Clinic proceedings*; 2002: Elsevier.
60. Ezekowitz JA, O'Meara E, McDonald MA, Abrams H, Chan M, Ducharme A, et al. 2017 Comprehensive update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the management of heart failure. *Canadian Journal of Cardiology*. 2017;33(11):1342-433.
61. Schmieder RE. Mechanisms for the clinical benefits of angiotensin II receptor blockers. *Oxford University Press*; 2005.
62. Xie W, Zheng F, Song X, Zhong B, Yan L. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers for heart failure with reduced ejection fraction or left ventricular dysfunction: Network meta-analysis. *International journal of cardiology*. 2016;205:65-71.
63. Williams B. Angiotensin II and the pathophysiology of cardiovascular remodeling. *The American journal of cardiology*. 2001;87(8):10-7.
64. Xie W, Zheng F, Song X, Zhong B, Yan L. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers for heart failure with reduced ejection fraction or left ventricular dysfunction: Network meta-analysis. *International journal of cardiology*. 2016;205:65-71.
65. Leite M, Sampaio F, Saraiva FA, Diaz SO, Barros AS, Fontes-Carvalho R. The impact of heart failure therapy in patients with mildly reduced ejection fraction: a network meta-analysis. *ESC heart failure*. 2023;10(3):1822-34.
66. Alzahrani T, Tiu J, Panjra G, Solomon A. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on clinical outcomes in patients with ischemic cardiomyopathy and midrange ejection fraction: a post hoc subgroup analysis from the PEACE trial. *Therapeutic advances in cardiovascular disease*. 2018;12(12):351-9.

67. Martin N, Manoharan K, Davies C, Lumbers RT. Beta-blockers and inhibitors of the renin-angiotensin aldosterone system for chronic heart failure with preserved ejection fraction. The Cochrane database of systematic reviews. 2021;5(5):Cd012721.
68. Lund LH, Claggett B, Liu J, Lam CS, Jhund PS, Rosano GM, et al. Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum. *European journal of heart failure*. 2018;20(8):1230-9.
69. Zafeiropoulos S, Farmakis IT, Milioglou I, Doundoulakis I, Gorodeski EZ, Konstantinides SV, et al. Pharmacological Treatments in Heart Failure With Mildly Reduced and Preserved Ejection Fraction: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *JACC Heart failure*. 2024;12(4):616-27.
70. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *The New England journal of medicine*. 2008;359(23):2456-67.
71. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *European heart journal*. 2006;27(19):2338-45.
72. Yuksek U, Cerit L, Eren NK, Ergene O. The effect of perindopril on echocardiographic parameters, NYHA functional class and serum NT-proBNP values in patients with diastolic heart failure. *Cardiovascular journal of Africa*. 2019;30(4):222-7.
73. Kemp CD, Conte JV. The pathophysiology of heart failure. *Cardiovascular Pathology*. 2012;21(5):365-71.
74. Cruickshank J. *The modern role of  $\beta$ -blockers (BBs) in Cardiovascular Medicine*. 1<sup>o</sup> ed. USA: People's medical publishing house 2011.
75. Bristow MR.  $\beta$ -Adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. *Circulation*. 2000;101(5):558-69.
76. Sackner-Bernstein JD, Mancini DM. Rationale for treatment of patients with chronic heart failure with adrenergic blockade. *Jama*. 1995;274(18):1462-7.
77. Colucci W. Use of beta blockers in heart failure with reduced ejection fraction: UpToDate; [UpToDate:[Available from: <https://www.uptodate.com>.
78. Burnett H, Earley A, Voors AA, Senni M, McMurray JJ, Deschaseaux C, et al. Thirty Years of Evidence on the Efficacy of Drug Treatments for Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Network Meta-Analysis. *Circulation Heart failure*. 2017;10(1).
79. Thomsen MM, Lewinter C, Kober L. Varying effects of recommended treatments for heart failure with reduced ejection fraction: meta-analysis of randomized controlled trials in the ESC and ACCF/AHA guidelines. *ESC heart failure*. 2016;3(4):235-44.
80. Barron AJ, Zaman N, Cole GD, Wensel R, Okonko DO, Francis DP. Systematic review of genuine versus spurious side-effects of beta-blockers in heart failure using placebo control: recommendations for patient information. *International journal of cardiology*. 2013;168(4):3572-9.
81. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European heart journal*. 2012;33(14):1787-847.
82. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(16):e147-e239.
83. Cleland JGF, Bunting KV, Flather MD, Altman DG, Holmes J, Coats AJS, et al. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials. *European heart journal*. 2018;39(1):26-35.

84. Yamamoto K, Origasa H, Hori M. Effects of carvedilol on heart failure with preserved ejection fraction: the Japanese Diastolic Heart Failure Study (J-DHF). *European journal of heart failure*. 2013;15(1):110-8.
85. Kaddoura R, Madurasinghe V, Chapra A, Abushanab D, Al-Badriyeh D, Patel A. Beta-blocker therapy in heart failure with preserved ejection fraction (B-HFpEF): A systematic review and meta-analysis. *Current problems in cardiology*. 2024;49(3):102376.
86. Mittal N, Shafiq N, Reddy S, Malhotra S, Kumari S, Varma S. Evaluation of efficacy of metoprolol in patients having heart failure with preserved ejection fraction: A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Perspect Clin Res*. 2017;8(3):124-31.
87. Butler J, Ezekowitz JA, Collins SP, Givertz MM, Teerlink JR, Walsh MN, et al. Update on aldosterone antagonists use in heart failure with reduced left ventricular ejection fraction. Heart Failure Society of America Guidelines Committee. *Journal of cardiac failure*. 2012;18(4):265-81.
88. Sztachman D, Czarzasta K, Cudnoch-Jedrzejewska A, Szczepanska-Sadowska E, Zera T. Aldosterone and mineralocorticoid receptors in regulation of the cardiovascular system and pathological remodelling of the heart and arteries. *Journal of physiology and pharmacology : an official journal of the Polish Physiological Society*. 2018;69(6).
89. Zannad F, Gattis Stough W, Rossignol P, Bauersachs J, McMurray JJ, Swedberg K, et al. Mineralocorticoid receptor antagonists for heart failure with reduced ejection fraction: integrating evidence into clinical practice. *European heart journal*. 2012;33(22):2782-95.
90. Rossignol P, Hernandez AF, Solomon SD, Zannad F. Heart failure drug treatment. *Lancet (London, England)*. 2019;393(10175):1034-44.
91. Berbenetz NM, Mrkobrada M. Mineralocorticoid receptor antagonists for heart failure: systematic review and meta-analysis. *BMC cardiovascular disorders*. 2016;16(1):246.
92. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 2003;348(14):1309-21.
93. Tseng WC, Liu JS, Hung SC, Kuo KL, Chen YH, Tarng DC, et al. Effect of spironolactone on the risks of mortality and hospitalization for heart failure in pre-dialysis advanced chronic kidney disease: A nationwide population-based study. *International journal of cardiology*. 2017;238:72-8.
94. Li JF, Qu X, Gao Z, Chen CX, Zhang FY, Cheng L, et al. Association between dosing of spironolactone and outcomes in heart failure with preserved ejection fraction patients combined with chronic kidney disease-----Balance of efficacy and risk. *Frontiers in pharmacology*. 2023;14:1084442.
95. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European heart journal*. 2016;37(27):2129-200.
96. IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de eplerenona en pacientes varones con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección reducida, clase funcional II-IV NYHA, que reciben terapia médica óptima y presentan ginecomastia con mastodinia debido al uso de espironolactona. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N°036-DETS-IETSI-2021. 2021.
97. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *The New England journal of medicine*. 2014;370(15):1383-92.
98. Pfeffer MA, Claggett B, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Clausell N, et al. Regional variation in patients and outcomes in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) trial. *Circulation*. 2015;131(1):34-42.

99. Schandelmaier S, Briel M, Varadhan R, Schmid CH, Devasenapathy N, Hayward RA, et al. Development of the Instrument to assess the Credibility of Effect Modification Analyses (ICEMAN) in randomized controlled trials and meta-analyses. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2020;192(32):E901-e6.
100. Solomon SD, Claggett B, Lewis EF, Desai A, Anand I, Sweitzer NK, et al. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *European heart journal*. 2016;37(5):455-62.
101. Solomon SD, McMurray JJV, Vaduganathan M, Claggett B, Jhund PS, Desai AS, et al. Finerenone in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *The New England journal of medicine*. 2024.
102. Jhund PS, Talebi A, Henderson AD, Claggett BL, Vaduganathan M, Desai AS, et al. Mineralocorticoid receptor antagonists in heart failure: an individual patient level meta-analysis. *Lancet (London, England)*. 2024;404(10458):1119-31.
103. Edelmann F, Wachter R, Schmidt AG, Kraigher-Krainer E, Colantonio C, Kamke W, et al. Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the Aldo-DHF randomized controlled trial. *Jama*. 2013;309(8):781-91.
104. Upadhyia B, Hundley WG, Brubaker PH, Morgan TM, Stewart KP, Kitzman DW. Effect of Spironolactone on Exercise Tolerance and Arterial Function in Older Adults with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2017;65(11):2374-82.
105. Kurrelmeyer KM, Ashton Y, Xu J, Nagueh SF, Torre-Amione G, Deswal A. Effects of spironolactone treatment in elderly women with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction. *Journal of cardiac failure*. 2014;20(8):560-8.
106. Fryer RM, Segreti J Fau - Banfor PN, Banfor Pn Fau - Widomski DL, Widomski DI Fau - Backes BJ, Backes Bj Fau - Lin CW, Lin Cw Fau - Ballaron SJ, et al. Effect of bradykinin metabolism inhibitors on evoked hypotension in rats: rank efficacy of enzymes associated with bradykinin-mediated angioedema. (0007-1188 (Print)).
107. McMurray JJ, Packer M Fau - Desai AS, Desai As Fau - Gong J, Gong J Fau - Lefkowitz MP, Lefkowitz Mp Fau - Rizkala AR, Rizkala Ar Fau - Rouleau JL, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. (1533-4406 (Electronic)).
108. Asad ZUA, Maiwand M, Farah F, Dasari TWJCC. Peripartum cardiomyopathy: a systematic review of the literature. *Clin Cardiol*. 2018;41(5):693-7.
109. Hoevelmann J, Hähnle L, Hähnle J, Sliwa K, Viljoen CJCD, Therapy. Detection and management of arrhythmias in peripartum cardiomyopathy. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2020;10(2):325.
110. Dobre D, Borer Js Fau - Fox K, Fox K Fau - Swedberg K, Swedberg K Fau - Adams KF, Adams Kf Fau - Cleland JGF, Cleland Jg Fau - Cohen-Solal A, et al. Heart rate: a prognostic factor and therapeutic target in chronic heart failure. The distinct roles of drugs with heart rate-lowering properties. (1879-0844 (Electronic)).
111. Agrawal A, Jain D, Ram P, Leon JLP, Rangaswami JJRiCM. Anticoagulation for intra-cardiac thrombi in peripartum cardiomyopathy: A review of the literature. *Rev Cardiovasc Med*. 2019;20(2):53-8.
112. Hartmann C, Bosch NL, de Aragao Miguita L, Tierie E, Zytinski L, Baena CP. The effect of ivabradine therapy on heart failure patients with reduced ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *International journal of clinical pharmacy*. 2018;40(6):1443-53.
113. Faris RF, Flather M, Purcell H, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Diuretics for heart failure. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012(2):Cd003838.
114. van Deursen VM, Urso R, Laroche C, Damman K, Dahlström U, Tavazzi L, et al. Co-morbidities in patients with heart failure: an analysis of the European Heart Failure Pilot Survey. *European journal of heart failure*. 2014;16(1):103-11.
115. Anand IS. Anemia and chronic heart failure: implications and treatment options. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(7):501-11.

116. Ronco C, Di Lullo L. Cardiorenal syndrome. *Heart failure clinics*. 2014;10(2):251-80.
117. Kang J, Park J, Lee JM, Park JJ, Choi DJ. The effects of erythropoiesis stimulating therapy for anemia in chronic heart failure: A meta-analysis of randomized clinical trials. *International journal of cardiology*. 2016;218:12-22.
118. Zhang H, Zhang P, Zhang Y, Yan J, Dong P, Wang Y, et al. Effects of erythropoiesis-stimulating agents on heart failure patients with anemia: a meta-analysis. *Postępy w kardiologii interwencyjnej = Advances in interventional cardiology*. 2016;12(3):247-53.
119. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*. 2015;373(22):2117-28.
120. Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, Bauersachs J, Chioncel O, Cleland JGF, et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European journal of heart failure*. 2019;21(10):1169-86.
121. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *The New England journal of medicine*. 2019;381(21):1995-2008.
122. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *The New England journal of medicine*. 2021;385(16):1451-61.
123. IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de dapagliflozina más terapia médica tolerada para el tratamiento de pacientes adultos con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida (FEVI menor o igual a 40%) y clase funcional NYHA II -IV a pesar de terapia médica tolerada. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N°049-DETS-IETSI-2022. 2022.
124. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*. 2019;380(4):347-57.
125. Satheesh G, Dhurjati R, Alston L, Tesfay F, Pant R, Bahiru E, et al. Use of Guideline-Recommended Heart Failure Drugs in High-, Middle-, and Low-Income Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Global heart*. 2024;19(1):74.
126. Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, Jhund PS, de Boer RA, Hernandez AF, et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *Lancet (London, England)*. 2022;400(10354):757-67.
127. Shah YR, Turgeon RD. Impact of SGLT2 Inhibitors on Quality of Life in Heart Failure Across the Ejection Fraction Spectrum: Systematic Review and Meta-analysis. *CJC open*. 2024;6(4):639-48.
128. Soleimani H, Saeedian B, Pasebani Y, Babajani N, Pashapour Yeganeh A, Bahirai P, et al. Safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors drugs among heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *ESC heart failure*. 2024;11(2):637-48.
129. IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de empagliflozina más terapia médica tolerada para el tratamiento de pacientes adultos con insuficiencia cardiaca crónica sintomática con fracción de eyección preservada (FEVI mayor o igual a 50 %) o moderadamente reducida (FEVI entre 41 % y 49 %) y clase funcional NYHA II-IV a pesar de terapia médica tolerada. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 013-DETS-IETSI-2024 Lima, Perú: IETSI – EsSalud; 2024. 2024.

**GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA**  
**PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA**  
**INSUFICIENCIA CARDIACA CRÓNICA**  
-  
**ACTUALIZACIÓN 2024**

**ANEXOS**

**GPC N° 67**  
**Noviembre 2024**

**SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD**

María Elena Aguilar Del Águila

**Presidente Ejecutivo, EsSalud**

Jorge Isaac Suárez Rivero

**Gerente General, EsSalud**

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN - IETSI**

Joshi Rosa Magali Acosta Barriga

**Directora del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación**

Maribel Marilú Castro Reyes

**Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias**

Lely del Rosario Solari Zerpa

**Gerente de la Dirección de Investigación en Salud**

Héctor Miguel Garavito Farro

**Gerente de la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia**

Fabiola Mercedes Huaroto Ramírez

**Asesor II del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación**

**Grupo elaborador de la versión actualizada de la guía (2024)**

- Godoy Palomino, Armando Lionel
  - o Médico cardiólogo
  - o Instituto Nacional Cardiovascular (INCOR), EsSalud, Lima, Perú
- Pariona Javier, Marcos Lorenzo
  - o Médico cardiólogo
  - o Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud, Lima, Perú
- Alarco León, Walter Alberto
  - o Médico cardiólogo
  - o Instituto Nacional Cardiovascular (INCOR), EsSalud, Lima, Perú
- Laymito Quispe, Rocío del Pilar
  - o Médico cardióloga
  - o Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud, Lima, Perú
- Rosales Vidal, Maritza Lucía
  - o Médico cardióloga
  - o Instituto Nacional Cardiovascular (INCOR), EsSalud, Lima, Perú
- Segura Saldaña, Pedro Antonio
  - o Médico cardiólogo
  - o Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud, Lima, Perú
- Gálvez Caballero, David Germán
  - o Médico cardiólogo
  - o Instituto Nacional Cardiovascular (INCOR), EsSalud, Lima, Perú
- Yabar Galindo, Wilbert Germán
  - o Médico cardiólogo
  - o Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud, Lima, Perú
- Guerra Canchari, Pedro Jesús
  - o Metodólogo
  - o IETSI, EsSalud, Lima, Perú
- Caballero Luna, Joan
  - o Coordinadora del grupo elaborador
  - o IETSI, EsSalud, Lima, Perú
- Huaroto Ramírez, Fabiola Mercedes
  - o Coordinadora del grupo elaborador, Asesor II
  - o IETSI, EsSalud, Lima, Perú

**Grupo elaborador de la primera versión de la guía (2019)**

- Godoy Palomino, Armando Lionel. Instituto Nacional Cardiovascular (INCOR), EsSalud
- Pariona Javier, Marcos Lorenzo. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud
- Gálvez Caballero, David German. Instituto Nacional Cardiovascular (INCOR), EsSalud
- Yabar Galindo, Wilbert German. Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud
- Segura Saldaña, Pedro Antonio. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud
- Alarco León, Walter Alberto. Instituto Nacional Cardiovascular (INCOR), EsSalud
- Guerrero Pérez, Oscar Ever. Instituto Nacional Cardiovascular (INCOR), EsSalud
- Montes Alvis, José Manuel. IETSI, EsSalud
- Huaranga Marcelo, Jorge Giusepi. IETSI, EsSalud
- Garcia Gomero, David Santiago. IETSI, EsSalud
- Nieto Gutiérrez, Wendy Carolina. IETSI, EsSalud
- Becerra Chauca, Naysha Yamilet. IETSI, EsSalud
- Salvador Salvador, Stefany. IETSI, EsSalud
- Urday Ipanaque, Diana Liz. IETSI, EsSalud
- Bohórquez Quito, Ingrid Mercedes. IETSI, EsSalud
- Timaná Ruiz, Raúl Alonso. IETSI, EsSalud

**Equipo encargado de la selección de recomendaciones trazadoras (2024)**

- López Mesia, Jhesus Jean Pierre
  - IETSI, EsSalud, Lima, Perú
- Sánchez Villogas, Jelsy
  - IETSI, EsSalud, Lima, Perú

**Revisores de la versión actualizada de la guía (2024)****Revisor clínico externo**

García Sandoval, María Cecilia

- Médico cardióloga
- Coordinadora de Unidad de Falla Cardíaca del Servicio de Cardiología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza
- Miembro del staff de cardiólogos de la Clínica El Golf.

**Revisor metodológico**

Taype Rondán, Álvaro Renzo.

- Médico epidemiólogo.
- Instituto de Evaluación de Tecnología en Salud e Investigación, Lima, Perú.

**Revisores de la primera versión de la guía (2019)****Revisor clínico externo**

Azañero Reyna, Rubén Marino

- Médico cardiólogo
- Servicio de Cardiología del Hospital Nacional Dos de Mayo, Lima, Perú
- Docente de la Facultad de Medicina San Fernando, Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

**Revisor metodológico**

Taype Rondán, Álvaro Renzo.

- Médico epidemiólogo.
- Instituto de Evaluación de Tecnología en Salud e Investigación, Lima, Perú.

**Conflicto de intereses**

Los responsables de la elaboración del presente documento declaran no tener ningún conflicto de interés financiero y no financiero, con relación a los temas descritos en el presente documento.

**Financiamiento**

Este documento ha sido financiado por el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), EsSalud, Perú.

**Citación**

Este documento debe ser citado como: “Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca Crónica – Actualización 2024: Anexos. Lima: EsSalud; 2024”

**Agradecimientos****Datos de contacto**

Fabiola Mercedes Huaroto Ramírez

Correo electrónico: [gpcdireccion.ietsi@essalud.gob.pe](mailto:gpcdireccion.ietsi@essalud.gob.pe)

Teléfono: (+511) 265 6000, anexo 1953

## Tabla de Contenido

Anexo N° 1: Búsqueda de guías de práctica clínica.....	11
Anexo N° 2: Búsqueda de la evidencia para cada pregunta clínica .....	17
Pregunta 1. En población general, ¿cuáles son los factores de riesgo para el desarrollo de la insuficiencia cardiaca?.....	17
Pregunta 2: En adultos con diagnóstico dudoso de insuficiencia cardiaca crónica, ¿se debería usar péptidos natriuréticos (BNP o NT-proBNP) para descartar la enfermedad?.	22
Pregunta 3: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección reducida ( $\leq 40\%$ ) estadio B, ¿se debería usar IECA o ARA II para el manejo de la enfermedad?.....	30
Pregunta 4: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección reducida ( $\leq 40\%$ ) estadio B, ¿se debería usar betabloqueadores para el manejo de la enfermedad? .....	34
Pregunta 5: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección reducida ( $\leq 40\%$ ), ¿se debería usar IECA o ARA II para el manejo de la enfermedad?.....	40
Pregunta 6: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección reducida ( $\leq 40\%$ ) estadio C, ¿se debería usar betabloqueadores para el manejo de la enfermedad? .....	46
Pregunta 7: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección reducida ( $\leq 40\%$ ) estadio C, ¿se debería usar antagonistas del receptor de mineralocorticoides para el manejo de la enfermedad? .....	52
Pregunta 10: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica estadio C independientemente de la fracción de eyección, ¿se debería usar diuréticos de asa para el manejo de la enfermedad? .....	59
Pregunta 11: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección reducida ( $\leq 40\%$ ) estadio C y anemia ¿se debería usar agentes estimulantes de la eritropoyesis para el manejo de la enfermedad? .....	64
Pregunta 12.2: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección levemente reducida (41-49%) y preservada ( $\geq 50\%$ ) estadio C, ¿se deberían usar inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2 (SGLT-2) para el manejo de la enfermedad? ....	67
Anexo N° 3: Tablas de evaluación de calidad y riesgo de sesgo en los estudios .....	70
Pregunta 1: En población general, ¿cuáles son los factores de riesgo para el desarrollo de la insuficiencia cardiaca?.....	70
Pregunta 2: En adultos con diagnóstico dudoso de ICC, ¿se debería usar péptidos natriuréticos (BNP o NT-proBNP) para descartar la enfermedad? .....	71
Pregunta 3: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección reducida ( $\leq 40\%$ ) estadio B, ¿se debería usar IECA o ARA II para el manejo de la enfermedad?.....	72
Pregunta 4: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección reducida ( $\leq 40\%$ ) estadio B, ¿se debería usar betabloqueadores para el manejo de la enfermedad? .....	73
Pregunta 5.1: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección reducida ( $\leq 40\%$ ) estadio C, ¿se debería usar IECA o ARA II para el manejo de la enfermedad? .....	74

Pregunta 5.2: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección levemente reducida (41 - 49%) estadio C, ¿se debería usar IECA o ARA II para el manejo de la enfermedad? .....	75
Pregunta 5.3: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección preservada ( $\geq 50\%$ ) estadio C, ¿se debería usar IECA o ARA II para el manejo de la enfermedad? .....	76
Pregunta 6.1: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección reducida ( $\leq 40\%$ ) estadio C, ¿se debería usar betabloqueadores para el manejo de la enfermedad? .....	77
Pregunta 6.2: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección levemente reducida (41 - 49%) estadio C, ¿se debería usar betabloqueadores para el manejo de la enfermedad? .....	78
Pregunta 6.3: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección preservada ( $\geq 50\%$ ) estadio C, ¿se debería usar betabloqueadores para el manejo de la enfermedad? .....	79
Pregunta 7.1: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección reducida ( $\leq 40\%$ ) estadio C, ¿se debería usar antagonistas del receptor de mineralocorticoides para el manejo de la enfermedad? .....	80
Pregunta 7.2: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección levemente reducida (41 - 49%) estadio C, ¿se debería usar antagonistas del receptor de mineralocorticoides para el manejo de la enfermedad? .....	82
Pregunta 7.3: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección preservada ( $\geq 50\%$ ) estadio C, ¿se debería usar antagonistas del receptor de mineralocorticoides para el manejo de la enfermedad? .....	83
Pregunta 10: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección reducida ( $\leq 40\%$ ) estadio C, ¿se debería usar diuréticos de asa para el manejo de la enfermedad? .....	84
Pregunta 11: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección reducida ( $\leq 40\%$ ) estadio C y anemia ¿se debería usar agentes estimulantes de la eritropoyesis para el manejo de la enfermedad? .....	85
Pregunta 12.2: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica levemente reducida (41% - 49%) y preservada ( $\geq 50\%$ ) con clase funcional NYHA II-IV. ¿Se debería usar inhibidores de SGLT-2 para el manejo de la enfermedad? .....	86
Anexo N° 4: Selección de recomendaciones trazadoras para evaluar la adherencia a la GPC...	87
Anexo N° 5: Prioridades de investigación .....	90
Referencias.....	91

## GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE INSUFICIENCIA CARDIACA CRÓNICA ANEXOS

### *Cambios realizados para la actualización de la guía (2024)*

La primera versión de los anexos de esta guía fue publicada en diciembre del 2019.(1) Posteriormente, se realizó una actualización en el 2024. Para esta versión, se actualizaron las búsquedas de las guías de práctica clínica (GPC) y de todas las preguntas que no se basaron en dictámenes (PICO 8, 9, 7.1 y 12.1). Luego, se discutió con el grupo elaborador la pertinencia de retirar, añadir o modificar las recomendaciones u otros enunciados.

A continuación, se explica brevemente en qué anexos se realizaron cambios y qué cambios fueron estos:

#### **Anexo N° 1: Búsqueda y selección de guías de práctica clínica**

En junio del 2024 se realizó una actualización de la búsqueda, encontrándose 9 nuevas GPC: *Sociedad Mexicana de Cardiología 2024, (2) guía búlgara 2024, (3) Sociedad Koreana de Cardiología 2023 diagnóstico (4) y tratamiento, (5) Sociedad Alemana de Cardiología, (6) Sociedad Europea de Cardiología (ESC) 2021 (7) con una actualización del 2023, (8) Asociación del corazón Saudi 2023, (9) Colegio Americano de Cardiología (ACC/AHA), (10), Sociedad Canadiense de Cardiología, (11) y Sociedad Japonesa de Cardiología. (12)*. Ninguna GPC elaboro propias revisiones sistemáticas para resolver sus preguntas, por lo cual no fueron evaluados por la herramienta AGREE II.

En la primera versión de la guía, el **Anexo N° 1** era sobre el búsqueda y selección de guías. Esta información se mantiene y se añade la información de la actualización de búsqueda de GPC entre 2019 y 2024.

#### **Anexo N° 2: Búsqueda de la evidencia para cada pregunta clínica**

Se modificó el planteamiento de las 12 preguntas clínicas para mayor claridad sobre la información a buscar. En julio del 2024 se realizó una actualización de los términos de la estrategia y búsqueda en PubMed y se realizó búsqueda de novo en la Biblioteca Cochrane por cada una de las 12 preguntas clínicas encontrándose diversas revisiones sistemáticas.

En la primera versión de la guía, el Anexo N° 2 solo se consideraron búsquedas para las preguntas evaluadas por el GEG, no se consideró la búsqueda en las PICO basadas en dictámenes (8 y 9). Para esta nueva versión se añadió una nueva PICO, nuevas sub PICO, y se eliminó la PICO 12 de la versión previa.

#### **Anexo N° 3: Tablas de evaluación de calidad y riesgo de sesgo en los estudios**

Se evaluó la calidad de las nuevas revisiones sistemáticas encontradas a través del instrumento AMSTAR-2 modificado por IETSI-EsSalud.

En la primera versión de la guía, el Anexo N° 3 mantenía una variación del instrumento AMSTAR con 14 ítems, para esta nueva versión se usó el instrumento AMSTAR-2 modificado por IETSI-EsSalud.

#### **Anexo N° 4: Consideraciones de implementación, monitoreo y prioridades de investigación de las recomendaciones priorizadas**

La primera versión de esta guía, publicada en diciembre del 2019, incluía esta información en la versión extensa de la guía en la sección de “Plan de evaluación y monitoreo de la guía de práctica clínica”. Esta información pasó a formar parte de este anexo para la actualización del 2024.

En la primera versión de la guía, el Anexo N° 4 era las **tablas de perfil de evidencias o resumen de hallazgos de GRADE** la matriz general de las preguntas y recomendaciones de las guías preseleccionadas. Esta información pasó a formar parte del desarrollo de cada pregunta y recomendaciones en la versión extensa de la presente guía.

#### **Anexo N°5: Prioridades de investigación**

La primera versión de esta guía, publicada en diciembre del 2019, no se incluía en la versión extensa ni anexos. Esta información pasó a formar parte de este anexo para la actualización del 2024.

## Anexo N° 1: Búsqueda de guías de práctica clínica

### Primera versión de la guía (2019):

El 30 de octubre del 2019, se realizó la búsqueda de guías de práctica clínica (GPC) que cumplan con los siguientes criterios:

- La GPC emitió recomendaciones
- La población de la GPC fue pacientes adultos con insuficiencia cardiaca crónica
- El ámbito de la GPC incluye prevención, diagnóstico o manejo
- La GPC fue publicada entre octubre del 2017 y octubre del 2019
- La GPC basó sus recomendaciones en revisiones sistemáticas de la literatura

Base de datos	Link	Términos de búsqueda	Resultados que abordaron el ámbito de la guía
<b>Organismos recopiladores de GPC:</b>			
Trip database	<a href="https://www.tripdatabase.com">https://www.tripdatabase.com</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• heart failure</li> </ul> Filter: guidelines	4
Canadian Medical Association Infobase: Clinical Practice Guidelines (CPG)	<a href="https://www.cma.ca/En/Pages/clinical-practice-guidelines.aspx">https://www.cma.ca/En/Pages/clinical-practice-guidelines.aspx</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• heart failure</li> </ul>	0
EGuidelines	<a href="http://www.eguidelines.co.uk">www.eguidelines.co.uk</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• heart failure</li> </ul>	0
Guidelines International Network (G-I-N)	<a href="http://www.g-i-n.net/">http://www.g-i-n.net/</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• heart failure</li> </ul>	2
National Guideline Clearinghouse (NGC)	<a href="https://www.guideline.gov/">https://www.guideline.gov/</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• heart failure</li> </ul>	0
National Health and Medical Research Council (NHMRC): Clinical Practice Guidelines	<a href="https://www.nhmrc.gov.au/guidelines-publications">https://www.nhmrc.gov.au/guidelines-publications</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• heart failure</li> </ul>	0
National Institute for Health and Care Excellence - UK (NICE)	<a href="https://www.nice.org.uk/">https://www.nice.org.uk/</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• heart failure</li> </ul> Filter: guidelines	1
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	<a href="http://www.sign.ac.uk/">http://www.sign.ac.uk/</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• heart failure</li> </ul>	1
<b>Organismos elaboradores de GPC:</b>			
New Zealand Guidelines Group	<a href="http://www.health.govt.nz/about-ministry/ministry-health-websites/new-zealand-guidelines-group">http://www.health.govt.nz/about-ministry/ministry-health-websites/new-zealand-guidelines-group</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• heart failure</li> </ul>	0
CENETEC – Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud – México	<a href="https://cenetec-difusion.com/">https://cenetec-difusion.com/</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuficiencia cardiaca</li> </ul>	1

Base de datos	Link	Términos de búsqueda	Resultados que abordaron el ámbito de la guía
GuíaSalud. Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud de España	<a href="http://portal.guiasalud.es">http://portal.guiasalud.es</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Insuficiencia cardiaca</li> </ul>	1
IETS Colombia	<a href="http://www.iets.org.co/">http://www.iets.org.co/</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Insuficiencia cardiaca</li> </ul>	1
<b>Bases de datos:</b>			
Medline	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>heart failure</li> </ul>	7
Google Scholar	<a href="https://scholar.google.com">https://scholar.google.com</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>heart failure</li> </ul>	8
Google	<a href="https://www.google.com">https://www.google.com</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>heart failure</li> </ul>	10
Epistemonikos GRADE guidelines repository	<a href="https://www.epistemonikos.org/en/groups/grade_guideline">https://www.epistemonikos.org/en/groups/grade_guideline</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>heart failure</li> </ul>	0

#### Evaluación preliminar de las GPC identificadas (2019):

Título	País o región	Año	Realizaron revisiones sistemáticas para responder sus preguntas clínicas
Chronic heart failure in adults: diagnosis and management [NG106] (13)	Reino Unido	2018	Si
National Heart Foundation of Australia and Cardiac Society of Australia and New Zealand: Guidelines for the Prevention, Detection, and Management of Heart Failure in Australia 2018 (14)	Australia / Nueva Zelanda	2018	No
2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. (15)	Estados Unidos	2017	No
2017 Comprehensive Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Heart Failure (16)	Canadá	2017	No
Guía de Práctica Clínica sobre Tratamiento de la Insuficiencia Cardiaca Crónica (17)	España	2016	No
2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) (18)	Europa	2017	No
SIGN 147. Management of chronic heart failure. A national clinical guideline (19)	Escocia	2016	No
Guía de Práctica Clínica para la prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de la falla cardíaca en población	Colombia	2016	No

mayor de 18 años clasificación B, C y D. Guía completa. 2016. Guía No. 53 (20)			
Guía Clínica. Insuficiencia Cardíaca. Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular y Ministerio de Salud. 2015 (21)	Chile	2015	No
Diagnóstico y Tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca en el adulto para los tres niveles de atención. (22)	México	2015	No

Seguidamente, dos metodólogos procedieron a evaluar las GPC preseleccionadas en forma independiente utilizando el instrumento AGREE II (<http://www.agreerust.org/agree-ii/>) (23). Se discutió los ítems de AGREE II con diferencias mayores a 2 puntos para llegar a un consenso, y un tercer metodólogo participó cuando no hubiese acuerdo. Se seleccionó aquellas GPC con un puntaje mayor de 60% en el dominio 3 (rigor metodológico), punto de corte propuesto por el Documento Técnico: Metodología para la elaboración de guías de práctica clínica del Ministerio de Salud del Perú (24). Los puntajes obtenidos por las GPC preseleccionadas se detallan en la **Tabla N° 4**.

**Tabla N° 4: Puntajes en el dominio 3 del instrumento AGREE II de las guías preseleccionadas**

<b>Dominio 3: Rigor en la elaboración</b>	<b>NICE 2018<sup>†</sup></b>
1. Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia	92.9%
2. Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad.	71.4%
3. Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas	78.6%
4. Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos	85.7%
5. Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos	78.6%
6. Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan	78.6%
7. La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación	78.6%
8. Se incluye un procedimiento para actualizar la guía	78.6%
<b>Total</b>	<b>77.1%</b>

<sup>†</sup> National Institute for Health Care Excellence. Chronic heart failure in adults: diagnosis and management [NG106]. NICE London; 2018

### Actualización 2024:

El 30 de junio del 2024, se realizó la búsqueda de guías de práctica clínica (GPC) que cumplan con los siguientes criterios:

- La GPC emitió recomendaciones
- La población de la GPC fue pacientes con insuficiencia cardiaca crónica
- El ámbito de la GPC incluye prevención, diagnóstico o manejo
- La GPC fue publicada en los últimos 5 años (entre enero de 2020 a junio 2024)
- La GPC basó sus recomendaciones en revisiones sistemáticas de la literatura

A continuación, se muestra el detalle de las búsquedas realizadas (base de datos, términos de búsqueda y número de resultados que abordaron el ámbito de la guía):

Buscador, repositorio, u organismo elaborador	Términos de búsqueda	Observaciones	Resultados que cumplieron con los criterios de inclusión
<b>Buscadores o repositorios:</b>			
Trip database	<a href="https://www.tripdatabase.com">https://www.tripdatabase.com</a>	Chronic heart failure Filter: guidelines Filter: from 2019	8
Canadian Medical Association Infobase: Clinical Practice Guidelines (CPG)	<a href="https://www.cma.ca/En/Pages/clinical-practice-guidelines.aspx">https://www.cma.ca/En/Pages/clinical-practice-guidelines.aspx</a>	heart failure	0
Guidelines International Network (G-I-N)	<a href="http://www.g-i-n.net/">http://www.g-i-n.net/</a>	Chronic heart failure	5
National Health and Medical Research Council (NHMRC): Clinical Practice Guidelines	<a href="https://www.nhmrc.gov.au/about-us/publications">https://www.nhmrc.gov.au/about-us/publications</a>	"chronic heart failure" Filter: Publication type: Guideline	0
National Institute for Health and Care Excellence - UK (NICE)	<a href="https://www.nice.org.uk/">https://www.nice.org.uk/</a>	Chronic Heart Failure	1
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	<a href="https://www.sign.ac.uk/our-guidelines/">https://www.sign.ac.uk/our-guidelines/</a>	Chronic Heart Failure	1
American College of Physicians Clinical Practice Guidelines	<a href="https://www.acponline.org/clinical-information/guidelines">https://www.acponline.org/clinical-information/guidelines</a>	"Chronic Heart Failure"	0
Registered Nurses' Association of Ontario	<a href="https://rnao.ca/bpg/guidelines">https://rnao.ca/bpg/guidelines</a>	Chronic Heart Failure	0
New Zealand Guidelines Group	<a href="https://www.health.govt.nz/publications?f%5B0%5D=im_field_publication_type%3A26#find-by-region">https://www.health.govt.nz/publications?f%5B0%5D=im_field_publication_type%3A26#find-by-region</a>	Chronic Heart Failure	0
CENETEC – Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud – Mexico	<a href="https://cenetec-difusion.com/gpc-sns/">https://cenetec-difusion.com/gpc-sns/</a>	Insuficiencia cardiaca crónica	0
GuíaSalud. Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud de España	<a href="https://portal.guiasalud.es/gpc/?_sfm_wpcf-estado=1">https://portal.guiasalud.es/gpc/?_sfm_wpcf-estado=1</a>	Insuficiencia cardiaca	0
IETS Colombia	<a href="http://www.iets.org.co/manuales/">http://www.iets.org.co/manuales/</a>	Insuficiencia cardiaca	0
IETSI Perú	<a href="https://ietsi.essalud.gob.pe/gpc-guias-de-practica-clinica/">https://ietsi.essalud.gob.pe/gpc-guias-de-practica-clinica/</a>	Insuficiencia cardiaca	1
European Society of Cardiology	<a href="https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines">https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines</a>	Chronic heart failure	2

American College of Cardiology	<a href="https://www.acc.org/guidelines">https://www.acc.org/guidelines</a>	Chronic heart failure Filter: Recommendations	1
American Heart Association	<a href="https://professional.heart.org/en/guidelines-and-statements/guidelines-and-statements-search">https://professional.heart.org/en/guidelines-and-statements/guidelines-and-statements-search</a>	Chronic heart failure Filter: Title; Clinical Practice Guideline	1
Pubmed/Medline	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed</a>	("Chronic heart failure"[Title]) AND (guideline*[Title]) Filter: 2019	5
Epistemonikos GRADE guidelines repository	<a href="https://www.epistemonikos.org/en/">https://www.epistemonikos.org/en/</a>	(title:(heart failure) OR abstract:(heart failure)) AND title:(guideline) Filter: Last 5 years	1
Google (english)	<a href="http://google.com">http://google.com</a>	Chronic heart failure guidelines (5 first pages of results)	5
Google (spanish)	<a href="http://google.com">http://google.com</a>	Insuficiencia cardiaca crónica guía de práctica clínica (5 first pages of results)	5
Scholar Google (english)	Google Académico	Insuficiencia cardiaca crónica guía de práctica clínica (5 first pages of results)	4
Scholar Google (spanish)	Google Académico	Insuficiencia cardiaca crónica guía de práctica clínica (5 first pages of results)	2

#### Evaluación preliminar de las GPC identificadas:

Luego de eliminar los duplicados, se identificaron 9 GPC que cumplieron con los criterios de inclusión:

Institución o autor	Título	País o región	Año de publicación	Realizaron revisiones sistemáticas para responder preguntas clínicas
WOREL (werkgroep ontwikkeling richtlijnen eerste lijn)	Richtlijn chronisch hartfalen Partiële herziening (2024) <b>Guía de Insuficiencia cardiaca. Revisión Parcial (2024)</b>	Bélgica	2024	NO

Sociedad Mexicana de Cardiología	Guía mexicana de práctica clínica para el diagnóstico y el tratamiento de la insuficiencia cardiaca	México	2024	NO
Korean Society of Heart Failure	Korean Society of Heart Failure Guidelines for the Management of Heart Failure: Treatment*	Korea	2023	NO
Nationale Versorgung Leitlinien (NVL)	NVL Chronische Herzinsuffizienz, Version 4 <b>Guía de insuficiencia cardiaca. Version 4</b>	Alemania	2019-2023**	NO
European Society of Cardiology (ESC)	2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. 2023 Focused Update***	Europa	2021-2023***	NO
AHA/ACC/HFSA	2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines	EE.UU.	2022	NO
The Japanese Circulation Society; the Japanese Heart Failure Society	JCS/JHFS 2021 Guideline Focused Update on Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure	Japón	2021	NO
Canadian Cardiovascular Society	CCS/CHFS Heart Failure Guidelines Update: Defining a New Pharmacologic Standard of Care for Heart Failure with Reduced Ejection Fraction	Canada	2021	NO
National Heart Center/Saudi Heart Association	2023 National Heart Center/Saudi Heart Association Focused Update of the 2019 Saudi Heart Association Guidelines for the Management of Heart Failure	Arabia Saudi	2019 – 2023***	NO

\*Treatment, Definition and diagnosis

\*\* 2023 treatment, 2019 (Diagnóstico y definición)

\*\*\* 2023 Update focused in treatment

Como se observa, se identificaron ninguna GPC elaboro o uso revisiones sistemáticas para responder las preguntas, por lo que no se evaluó en el dominio 3 del instrumento AGREE-II. Por ende, el GEG consideró que, no era posible adoptar ninguna de estas recomendaciones de las GPC. Por ello, se decidió elaborar una actualización parcial de la GPC.

## Anexo N° 2: Búsqueda de la evidencia para cada pregunta clínica

Para las preguntas planteadas, se buscaron documentos cuya versión a texto completo se encuentre en español o inglés.

Abreviaturas:

- ECA: Ensayos clínicos aleatorizados
- RS: Revisiones sistemáticas
- EO: Estudio observacional

**Pregunta 1.** En población general, ¿cuáles son los factores de riesgo para el desarrollo de la insuficiencia cardiaca?

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

Esta pregunta clínica tuvo una pregunta PICO, cuyas características se resumen a continuación:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
1	P: Población general	Presencia de factor de riesgo/ausencia de factor de riesgo	Insuficiencia cardiaca

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citas evaluadas:

Para responder dicha pregunta PICO, se realizó finalmente dos búsquedas bibliográficas:

Búsqueda	Preguntas PICO	Tipo de búsqueda y tipos de estudios buscados	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citas identificadas en cada fuente	PICO	Citas evaluadas a texto completo	Artículos incluidos
A1 (1era versión de la GPC)	Búsqueda para las preguntas PICO N° 1	Búsqueda de novo de RS de ECA o EO	Desde inicios de los tiempos a agosto 2019	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PubMed: 538</li> </ul>	PICO N° 1	6	1
A2 (2da versión de la GPC)	Búsqueda para las preguntas PICO N° 1	Búsqueda de novo de RS de ECA o EO	Desde enero 2019 a junio de 2024	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PubMed 512</li> <li>• Biblioteca Cochrane: 73</li> <li>• Otras fuentes: 0</li> <li>• Total de citas después de excluir duplicados: 512</li> </ul>	PICO N°1	20	0

A continuación, se presentará la estrategia de búsqueda y las listas de citas incluidas y excluidas para cada una:

***Búsqueda A1: búsqueda de RS para las preguntas PICO N° 1:***

Estrategia de búsqueda para la pregunta PICO N° 1:

**Base de datos: PubMed**

**Fecha de búsqueda: inicio de los tiempos hasta agosto 2019**

	Descripción	Término
#1	Población	(((((Factor, Risk[Title/Abstract]) OR Factors, Risk[Title/Abstract]) OR Risk Factor[Title/Abstract]) OR Population at Risk[Title/Abstract]) OR Risk, Population at[Title/Abstract]) OR Populations at Risk[Title/Abstract]) OR Risk, Populations at[Title/Abstract]) OR Risks[Title/Abstract])
#2	Intervención	-

#3	Control	-
#4	Desenlace	((("heart failure"[MH] OR (congestive[TIAB] AND heart[TIAB]))) OR ((heart[TIAB] AND decompensation[TIAB])) OR ((failure[TIAB] AND (heart[TIAB] OR cardiac[TIAB] OR myocardial[TIAB])))
#5	Tipo de estudio	systematic review[PT] OR systematic review[TIAB] OR "meta-analysis as topic"[MH] OR meta-analysis[PT] OR meta analysis[TIAB] OR meta analyses[TIAB] OR metanaly*[TIAB] OR metaanaly*[TIAB] OR meta-analy*[TIAB]
#6	Termino Final	#1 AND #4 AND #5

Listado de citas evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
<b>PICO N° 1:</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Aune D, Sen A, Norat T, Janszky I, Romundstad P, Tonstad S, et al. Body Mass Index, Abdominal Fatness, and Heart Failure Incidence and Mortality: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Studies. <i>Circulation</i>. 2016 Feb 16;133(7):639–49.</li> </ul>	RS	Evalúa exposiciones de modo independiente
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ciapponi A, Alcaraz A, Calderón M, Matta MG, Chaparro M, Soto N, et al. Burden of Heart Failure in Latin America: A Systematic Review and Meta-analysis. <i>Rev Espanola Cardiol Engl Ed</i>. 2016 Nov;69(11):1051–60</li> </ul>	RS	Es un estudio de prevalencia por regiones de Latinoamérica
<ul style="list-style-type: none"> <li>Oyanguren J, Latorre García PM, Torcal Laguna J, Lekuona Goya I, Rubio Martín S, Maull Lafuente E, et al. Effectiveness and Factors Determining the Success of Management Programs for Patients With Heart Failure: A Systematic Review and Meta-analysis. <i>Rev Espanola Cardiol Engl Ed</i>. 2016 Oct;69(10):900–14.</li> </ul>	RS	Evalúa diferentes intervenciones a las planteadas en la pregunta
<ul style="list-style-type: none"> <li>Sahle BW, Owen AJ, Chin KL, Reid CM. Risk Prediction Models for Incident Heart Failure: A Systematic Review of Methodology and Model Performance. <i>J Card Fail</i>. 2017 Sep;23(9):680–7.</li> </ul>	RS	Evalúa modelos de incidencia para insuficiencia cardiaca
<ul style="list-style-type: none"> <li>Khatibzadeh S, Farzadfar F, Oliver J, Ezzati M, Moran A. Worldwide risk factors for heart failure: a systematic review and pooled analysis. <i>Int J Cardiol</i>. 2013 Sep 30;168(2):1186–94.</li> </ul>	RS	Evalúa factores de riesgo por región para insuficiencia cardiaca

Listado de citas evaluadas a texto completo e **incluidas**:

Estudios	Diseño
<b>PICO N° 1:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Jacobs L, Efremov L, Ferreira JP, Thijs L, Yang W-Y, Zhang Z-Y, et al. Risk for Incident Heart Failure: A Subject-Level Meta-Analysis From the Heart “OMics” in AGEing (HOMAGE) Study. <i>J Am Heart Assoc</i>. 2017 May 2;6(5).</li> </ul>	RS

**Búsqueda A2: búsqueda de RS para las preguntas PICO N° 1:**

Estrategia de búsqueda:

Base de datos: PubMed		
Fecha de búsqueda: junio del 2024		
Filtros: Desde 2019 (512), total (1000)		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ninguno</li> </ul>		
	Descripción	Término
#1	Población	(((((Factor, Risk[Title/Abstract]) OR Factors, Risk[Title/Abstract]) OR Risk Factor[Title/Abstract]) OR Population at Risk[Title/Abstract]) OR Risk, Population at[Title/Abstract]) OR Populations at Risk[Title/Abstract]) OR Risk, Populations at[Title/Abstract]) OR Risks[Title/Abstract])
#2	Intervención	
#3	Comparador	
#4	Desenlace	((("heart failure"[MH] OR (congestive[TIAB] AND heart[TIAB]))) OR ((heart[TIAB] AND decompensation[TIAB])) OR ((failure[TIAB] AND (heart[TIAB] OR cardiac[TIAB] OR myocardial[TIAB])))
#5	Tipo de estudio	(systematic[sb] OR "Systematic Review"[PT] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Network Meta-Analysis"[Mesh] OR "Systematic Review"[TIAB] OR "Meta Analysis"[TIAB] OR Metanalysis[TIAB] OR Metaanalysis[TIAB] OR "Meta Analyses"[TIAB])
#4	Término final	#1 AND #4 AND #5

Base de datos: Biblioteca Cochrane		
Fecha de búsqueda: junio del 2024		
Filtros:		
Total: 10130 (162 Cochrane reviews)		
Desde 1 agosto 2019: 73 Cochrane reviews		
ID	Search	Hits
#1	(Risks):ti,ab,kw	25241
#2	(Risk, Populations at):ti,ab,kw	10035
#3	(Populations at Risk):ti,ab,kw	10035
#4	(risk, population at):ti,ab,kw	51464
#5	(population at risk):ti,ab,kw	51464
#6	(risk factor):ti,ab,kw	54837
#7	(factors, risk):ti,ab,kw	99779
#8	(factors, risk):ti,ab,kw	99779
#9	(factor, risk):ti,ab,kw	54837
#10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	174645
#11	MeSH descriptor: [Heart Failure] explode all trees	14584
#12	(congestive):ti,ab,kw	7203
#13	(heart):ti,ab,kw	185773
#14	#12 AND #13	7057
#15	#11 OR #14	18994
#16	(heart):ti,ab,kw	185773
#17	(decompensation):ti,ab,kw	1485
#18	#16 AND #17	569
#19	(failure):ti,ab,kw	125193
#20	(heart):ti,ab,kw	185773
#21	(cardiac):ti,ab,kw	80630
#22	(myocardial):ti,ab,kw	51835
#23	#20 OR #21 OR #22	229353
#24	#19 AND #23	50223
#25	#15 OR #18 OR #24	50400
#26	#10 AND #25	10130

- Nuevas citas evaluadas a texto completo **excluidas (2024):**

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Masson W, Barbagelata L, Lavallo-Cobo A, Corral P, Nogueira JP. Lipoprotein(a) and heart failure: a systematic review. <i>Heart Fail Rev.</i> 2023;28(6):1307-1314. doi:10.1007/s10741-023-10333-2</li> </ul>	RS	Evalúa solo el factor de riesgo Lipoproteína (A)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Al-Makhamreh HK, Toubasi AA, Al-Harasis LM, Albustanji FH, Al-Sayegh TN, Al-Harasis SM. Pericardial fat and cardiovascular diseases: A systematic review and meta-analysis. <i>J Evid Based Med.</i> 2023;16(2):178-185. doi:10.1111/jebm.12542</li> </ul>	RS	Evalúa solo el factor de riesgo grasa pericárdica
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hagău AC, Pușcaș A, Togănel R, Muntean I. Is Hypovitaminosis D a Risk Factor for Heart Failure?. <i>Life (Basel).</i> 2023;13(2):372. Published 2023 Jan 29. doi:10.3390/life13020372</li> </ul>	RS	Evalúa solo el factor de riesgo hipovitaminosis D
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cai X, Liu X, Sun L, et al. Prediabetes and the risk of heart failure: A meta-analysis. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2021;23(8):1746-1753. doi:10.1111/dom.14388</li> </ul>	RS	Evalúa solo el factor de riesgo prediabetes
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kakareko K, Rydzewska-Rosolowska A, Zbroch E, Hryszko T. TRAIL and Cardiovascular Disease-A Risk Factor or Risk Marker: A Systematic Review. <i>J Clin Med.</i> 2021;10(6):1252. Published 2021 Mar 18. doi:10.3390/jcm10061252</li> </ul>	RS	Evalúa solo el factor de riesgo Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cai X, Li J, Cai W, et al. Meta-analysis of type 1 diabetes mellitus and risk of cardiovascular disease. <i>J Diabetes Complications.</i> 2021;35(4):107833. doi:10.1016/j.jdiacomp.2020.107833</li> </ul>	RS	Evalúa solo el factor de riesgo diabetes tipo 1
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Li X. HIV infection and risk of heart failure: A meta-analysis and systematic review. <i>Acta Biochim Pol.</i> 2022;69(3):531-535. doi:10.18388/abp.2020_5718</li> </ul>	RS	Evalúa solo el factor de riesgo VIH
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cao L, Sheng C, Luo G, Ou J. Depression as a Risk Factor for Developing Heart Failure: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. <i>J Cardiovasc Nurs.</i> 2022;37(2):112-121. doi:10.1097/JCN.0000000000000760</li> </ul>	RS	Evalúa solo el factor de riesgo depresión
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sim MG, Teo YN, Teo YH, et al. Association Between Calcium Supplementation and the Risk of Cardiovascular Disease and Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Heart Lung Circ.</i> 2023;32(10):1230-1239. doi:10.1016/j.hlc.2023.07.008</li> </ul>	RS	Evalúa solo el factor de riesgo suplementación de calcio
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Qin P, Zhang M, Han M, et al. Fried-food consumption and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: a meta-analysis of observational studies. <i>Heart.</i> 2021;107(19):1567-1575. doi:10.1136/heartjnl-2020-317883</li> </ul>	RS	Evalúa solo el factor de riesgo consumo de fried-food
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ohkuma T, Komorita Y, Peters SAE, Woodward M. Diabetes as a risk factor for heart failure in women and men: a systematic review and meta-analysis of 47 cohorts including 12 million individuals. <i>Diabetologia.</i> 2019;62(9):1550-1560. doi:10.1007/s00125-019-4926-x</li> </ul>	RS	Evalúa solo el factor de riesgo diabetes
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suthahar N, Lau ES, Blaha MJ, et al. Sex-Specific Associations of Cardiovascular Risk Factors and Biomarkers With Incident Heart Failure. <i>J Am Coll Cardiol.</i> 2020;76(12):1455-1465. doi:10.1016/j.jacc.2020.07.044</li> </ul>	RS	Evalúa marcadores serológicos en base a 4 cohortes.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aune D, Schlesinger S, Leitzmann MF, et al. Physical activity and the risk of heart failure: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. <i>Eur J Epidemiol.</i> 2021;36(4):367-381. doi:10.1007/s10654-020-00693-6</li> </ul>	RS	Evalúa solo el factor de riesgo actividad física

<ul style="list-style-type: none"> <li>Kodama S, Fujihara K, Horikawa C, et al. Diabetes mellitus and risk of new-onset and recurrent heart failure: a systematic review and meta-analysis. <i>ESC Heart Fail.</i> 2020;7(5):2146-2174. doi:10.1002/ehf2.12782</li> </ul>	RS	Evalúa solo el factor de riesgo diabetes en población con y sin historia de insuficiencia cardiaca
<ul style="list-style-type: none"> <li>Wang X, Dong J, Du Z, et al. Risk of Heart Failure between Different Metabolic States of Health and Weight: A Meta-Analysis of Cohort Studies. <i>Nutrients.</i> 2022;14(24):5223. Published 2022 Dec 8. doi:10.3390/nu14245223</li> </ul>	RS	Evalúa solo el factor de riesgo niveles de peso
<ul style="list-style-type: none"> <li>Qiu S, Cai X, Liu J, et al. Association Between Cardiorespiratory Fitness and Risk of Heart Failure: A Meta-Analysis. <i>J Card Fail.</i> 2019;25(7):537-544. doi:10.1016/j.cardfail.2019.04.008</li> </ul>	RS	Evalúa solo el factor de riesgo actividad física cardiorespiratoria
<ul style="list-style-type: none"> <li>Jayedi A, Rashidy-Pour A, Soltani S, Zargar MS, Emadi A, Shab-Bidar S. Adult weight gain and the risk of cardiovascular disease: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. <i>Eur J Clin Nutr.</i> 2020;74(9):1263-1275. doi:10.1038/s41430-020-0610-y</li> </ul>	RS	Evalúa solo el factor de riesgo ganancia peso del adulto
<ul style="list-style-type: none"> <li>Li W, Wen W, Xie D, et al. Association between non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident heart failure: a meta-analysis of observational studies. <i>Ther Adv Chronic Dis.</i> 2022;13:20406223221119626. Published 2022 Aug 23. doi:10.1177/20406223221119626</li> </ul>	RS	Evalúa solo el factor de riesgo NAFLD
<ul style="list-style-type: none"> <li>Baffour PK, Jahangiry L, Jain S, Sen A, Aune D. Blood pressure, hypertension, and the risk of heart failure: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. <i>Eur J Prev Cardiol.</i> 2024;31(5):529-556. doi:10.1093/eurjpc/zwad344</li> </ul>	RS	Evalúa solo el factor de riesgo presión arterial e hipertensión
<ul style="list-style-type: none"> <li>Lee H, Son YJ. Influence of Smoking Status on Risk of Incident Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. <i>Int J Environ Res Public Health.</i> 2019;16(15):2697. Published 2019 Jul 29. doi:10.3390/ijerph16152697</li> </ul>	RS	Evalúa solo el factor de riesgo fumar

**Nuevas citas evaluadas a texto completo incluidas (2024):**

Estudios	Diseño
<b>PICO N° 1:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ninguna</li> </ul>	

Pregunta 2: En adultos con diagnóstico dudoso de insuficiencia cardiaca crónica, ¿se debería usar péptidos natriuréticos (BNP o NT-proBNP) para descartar la enfermedad?

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

Esta pregunta clínica tuvo una pregunta PICO, cuyas características se resumen a continuación:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
1	P: Pacientes con duda diagnóstica de ICC en la consulta ambulatoria	I/C: Péptidos Natriuréticos (BNP o NT-pro-BNP) / evidencia objetiva de disfunción cardiaca	O: Sensibilidad, especificidad, LR +, LR -, Curva SROC, DOR

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citas evaluadas:

Para responder dicha pregunta PICO, se realizó finalmente dos búsquedas bibliográficas:

Búsqueda	Preguntas PICO	Tipo de búsqueda y tipos de estudios buscados	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citas identificadas en cada fuente	PICO	Citas evaluadas a texto completo	Artículos incluidos
A1 (1era versión de la GPC)	Búsqueda para las preguntas PICO N° 2	Búsqueda de novo de RS de ECA o EO	Desde inicios de los tiempos a setiembre 2019	<ul style="list-style-type: none"> <li>PubMed: 158</li> </ul>	PICO N° 2	23	4
A2 (2da versión de la GPC)	Búsqueda para las preguntas PICO N° 2	Búsqueda de novo de RS de ECA o EO	Desde 2019 de los tiempos a junio de 2024	<ul style="list-style-type: none"> <li>PubMed: 132</li> <li>Biblioteca Cochrane: 2</li> <li>Otras fuentes: 0</li> <li>Total de citas después de excluir duplicados: 132</li> </ul>	PICO N°2	7	1

A continuación, se presentará la estrategia de búsqueda y las listas de citas incluidas y excluidas para cada una:

**Búsqueda A1: búsqueda de RS para las preguntas PICO N° 2:**

Estrategia de búsqueda para la PICO N°2:

Base de datos: PubMed		
Fecha de búsqueda: inicio de los tiempos hasta octubre 2019		
	Descripción	Término
#1	Población	((("Heart Failure" [MeSH] OR "Heart Failure, Diastolic"[Mesh] OR "Heart Failure, Systolic"[Mesh]))) OR ((failure[TIAB]) AND ((heart[TIAB] OR cardiac[TIAB] OR myocardial[TIAB] OR Systolic[TIAB] OR Diastolic[TIAB] OR Congestive[TIAB])))
#2	Intervención	("Natriuretic Peptides"[Mesh] or "Natriuretic Peptide, Brain"[Mesh] or "Natriuretic Peptide, C-Type"[Mesh] or "Atrial Natriuretic Factor"[Mesh]) or (Peptides Natriuretic[TIAB] or Natriuretic Peptide Hormon*[TIAB] or Peptide Brain Natriuretic[TIAB] or BNP[TIAB] or Type-B Natriuretic Peptide[TIAB] or Natriuretic Peptide Type-B[TIAB] or Type B Natriuretic Peptide[TIAB] or Natriuretic Peptide Type-B[TIAB] or Natriuretic Peptide Type B[TIAB] or Nesiritide[TIAB] or Brain Natriuretic Peptide[TIAB] or B-Type Natriuretic Peptide[TIAB] or Natriuretic Peptide B-Type[TIAB] or Ventricular Natriuretic Peptide B-type[TIAB] or Ventricular Natriuretic Peptide, B type[TIAB] or Natrecor[TIAB] or Natriuretic Peptide C Type[TIAB] or Peptide C-Type Natriuretic[TIAB] or C-Type Natriuretic Peptide[TIAB] or C Type Natriuretic Peptide[TIAB] or ANP[TIAB] or Natriuretic Peptides, Atrial[TIAB])

		ANF[TIAB] or Atriopeptins[TIAB] or Atrial Natriuretic Peptid*[ TIAB] or Peptides Atrial Natriuretic[TIAB] or Atrial Natriuretic Factor[TIAB] or ANF[TIAB] or pro-brain natriuretic peptide[TIAB] or "pro-brain natriuretic peptide (1-76)" [Supplementary Concept] or N-terminal pro-BNP[TIAB] or proBNP[TIAB] or preproBNP[TIAB] or pre-proBNP[TIAB] or NTproBNP[TIAB] or proBNP[TIAB] or N-BNP peptide[TIAB] or NT-BNP[TIAB] or Amino-terminal pro-brain natriuretic peptide[TIAB] or aminoterminal pro-B-type natriuretic peptide[TIAB] or NT-proBNP[TIAB])
#3	Control	-
#4	Desenlace	("Sensitivity and Specificity"[Mesh] or "Predictive Value of Tests"[Mesh] or "ROC Curve"[Mesh] or "Signal-To-Noise Ratio"[Mesh] or "diagnosis"[Subheading] or "Diagnosis"[Mesh] or "Diagnostic Tests, Routine"[Mesh] or "Predictive Value of Tests"[Mesh] or "Likelihood Functions"[Mesh] or "Area Under Curve"[Mesh] or Sensitivit*[TIAB] or specificit*[TIAB] or predictive value*[TIAB] or PPV[TIAB] or NPV[TIAB] or likelihood ratio[TIAB] or likelihood functions[TIAB] or ROC curv*[TIAB] or AUC[TIAB] or receiver operative characteristic[TIAB] or accurac*[TIAB])
#5	Tipo de estudio	((("Systematic Review"[PT] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Systematic Review"[TIAB] OR "Meta Analysis"[TIAB] OR Metanalysis[tiab] OR Metaanalysis[tiab]) OR "Meta Analyses"[TIAB] or ("Network Meta-Analysis"[Mesh] or Network Meta Analysis[TIAB] or Network Meta-Analyses[TIAB] or Mixed Treatment Meta-Analysis[TIAB] or Multiple Treatment Comparison Meta-Analysis[TIAB] or Multiple Treatment Comparison Meta Analysis[TIAB] or Multiple Treatment Comparison Meta-Analyses[TIAB]))))
#6	Termino Final	#1 AND #2 AND #3 AND #4

Listado de citas evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
<b>PICO N° 2:</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Davenport C, Cheng EYL, Kwok YTT, Lai AHO, Wakabayashi T, Hyde C, et al. Assessing the diagnostic test accuracy of natriuretic peptides and ECG in the diagnosis of left ventricular systolic dysfunction: a systematic review and meta-analysis. Br J Gen Pract. 2006;56(522):48-56.</li> </ul>	RS	Es una RS pero no realiza MA, solo realiza un análisis crítico de los estudios primarios o de RS previas.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Oremus M, Don-Wauchope A, McKelvie R, Santaguida PL, Hill S, Balion C, et al. BNP and NT-proBNP as prognostic markers in persons with chronic stable heart failure. Heart failure reviews. 2014;19(4):471-505.</li> </ul>	RS	Es una RS pero no realiza MA, solo realiza un análisis crítico de los estudios primarios o de RS previas.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Balion C, McKelvie R, Don-Wauchope AC, Santaguida PL, Oremus M, Keshavarz H, et al. B-type natriuretic peptide-guided therapy: a systematic review. Heart failure reviews. 2014;19(4):553-64.</li> </ul>	RS	No analiza nuestra población de interés, el objetivo de la RS es ver si una terapia guiada por péptidos Natriuréticos

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
		ayuda a mejorar el manejo
<ul style="list-style-type: none"> <li>De Vecchis R, Esposito C, Di Biase G, Ariano C, Giasi A, Cioppa C. B-type natriuretic peptide-guided versus symptom-guided therapy in outpatients with chronic heart failure: a systematic review with meta-analysis. <i>Journal of Cardiovascular Medicine</i>. 2014;15(2):122-34.</li> </ul>	RS	No analiza nuestra población de interés, el objetivo de la RS es ver si una terapia guiada por péptidos Natriuréticos ayuda a mejorar el manejo
<ul style="list-style-type: none"> <li>Troughton RW, Frampton CM, Brunner-La Rocca H-P, Pfisterer M, Eurlings LW, Erntell H, et al. Effect of B-type natriuretic peptide-guided treatment of chronic heart failure on total mortality and hospitalization: an individual patient meta-analysis. <i>European heart journal</i>. 2014;35(23):1559-67.</li> </ul>	RS	Se excluyó pues fue un RS antiguo y de menor número de estudios cuyo objetivo fue evaluar la utilidad para el manejo guiado
<ul style="list-style-type: none"> <li>Doust JA, Pietrzak E, Dobson A, Glasziou P. How well does B-type natriuretic peptide predict death and cardiac events in patients with heart failure: systematic review. <i>Bmj</i>. 2005;330(7492):625.</li> </ul>	RS	Es una RS pero no realiza MA, solo realiza un análisis crítico de los estudios primarios o de RS previas
<ul style="list-style-type: none"> <li>Don-Wauchope AC, Santaguida PL, Oremus M, McKelvie R, Ali U, Brown JA, et al. Incremental predictive value of natriuretic peptides for prognosis in the chronic stable heart failure population: a systematic review. <i>Heart failure reviews</i>. 2014;19(4):521-40.</li> </ul>	RS	No es un fenómeno de interés de la pregunta PICO
<ul style="list-style-type: none"> <li>Savarese G, Trimarco B, Dellegrottaglie S, Prastaro M, Gambardella F, Rengo G, et al. Natriuretic peptide-guided therapy in chronic heart failure: a meta-analysis of 2,686 patients in 12 randomized trials. <i>PLoS one</i>. 2013;8(3):e58287.</li> </ul>	RS	Se excluyó pues fue un RS antiguo y de menor número de estudios cuyo objetivo fue evaluar la utilidad para el manejo guiado
<ul style="list-style-type: none"> <li>Willeit P, Kaptoge S, Welsh P, Butterworth AS, Chowdhury R, Spackman SA, et al. Natriuretic peptides and integrated risk assessment for cardiovascular disease: an individual-participant-data meta-analysis. <i>The Lancet Diabetes &amp; Endocrinology</i>. 2016;4(10):840-9.</li> </ul>	RS	No es la PICO de interés que se plantea para nuestra pregunta
<ul style="list-style-type: none"> <li>Kelder JC, Cowie MR, McDonagh TA, Hardman SM, Grobbee DE, Cost B, et al. Quantifying the added value of BNP in suspected heart failure in general practice: an individual patient data meta-analysis. <i>Heart</i>. 2011;97(12):959-63.</li> </ul>	RS	No es un fenómeno de interés de la pregunta PICO
<ul style="list-style-type: none"> <li>Roberts E, Ludman AJ, Dworzynski K, Al-Mohammad A, Cowie MR, McMurray JJ, et al. The diagnostic accuracy of the</li> </ul>	RS	La RS y el MA se realizaron en

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. <i>Bmj.</i> 2015;350:h910		pacientes agudos y no en pacientes crónicos
<ul style="list-style-type: none"> <li>Brunner-La Rocca HP, Eurlings L, Richards AM, Januzzi JL, Pfisterer ME, Dahlström U, et al. Which heart failure patients profit from natriuretic peptide guided therapy? A meta-analysis from individual patient data of randomized trials. <i>European journal of heart failure.</i> 2015;17(12):1252-61.</li> </ul>	RS	No analiza nuestra población de interés, el objetivo de la RS es ver si una terapia guiada por péptidos Natriuréticos ayuda a mejorar el manejo
<ul style="list-style-type: none"> <li>Khan MS, Siddiqi TJ, Usman MS, Sreenivasan J, Fugar S, Riaz H, et al. Does natriuretic peptide monitoring improve outcomes in heart failure patients? A systematic review and meta-analysis. <i>International journal of cardiology.</i> 2018;263:80-7.</li> </ul>	RS	No es un fenómeno de interés de la pregunta PICO
<ul style="list-style-type: none"> <li>Han Z-J, Wu X-D, Cheng J-J, Zhao S-D, Gao M-Z, Huang H-Y, et al. Diagnostic accuracy of natriuretic peptides for heart failure in patients with pleural effusion: a systematic review and updated meta-analysis. <i>PLoS One.</i> 2015;10(8):e0134376.</li> </ul>	RS	No analiza nuestra población de interés. La población del estudio son pacientes con efusión pleural
<ul style="list-style-type: none"> <li>Mant J, Doust J, Roalfe A, Barton P, Cowie M, Glasziou P, et al. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. <i>NIHR Health Technology Assessment programme: Executive Summaries: NIHR Journals Library; 2009.</i></li> </ul>	RS	Se excluyó pues fue un RS antiguo y de baja calidad
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ewald B, Ewald D, Thakkinstian A, Attia J. Meta-analysis of B type natriuretic peptide and N-terminal pro B natriuretic peptide in the diagnosis of clinical heart failure and population screening for left ventricular systolic dysfunction. <i>Internal medicine journal.</i> 2008;38(2):101-13.</li> </ul>	RS	No es la PICO de interés que se plantea para nuestra pregunta
<ul style="list-style-type: none"> <li>Clerico A, Fontana M, Zyw L, Passino C, Emdin M. Comparison of the diagnostic accuracy of brain natriuretic peptide (BNP) and the N-terminal part of the propeptide of BNP immunoassays in chronic and acute heart failure: a systematic review. <i>Clinical chemistry.</i> 2007;53(5):813-22.</li> </ul>	RS	No es la PICO de interés que se plantea para nuestra pregunta
<ul style="list-style-type: none"> <li>Latour-Pérez J, Coves-Orts FJ, Abad-Terrado C, Abraira V, Zamora J. Accuracy of B-type natriuretic peptide levels in the diagnosis of left ventricular dysfunction and heart failure: A systematic review. <i>European journal of heart failure.</i> 2006;8(4):390-9.</li> </ul>	RS	Se excluyó pues fue un RS antiguo y de baja calidad
<ul style="list-style-type: none"> <li>Battaglia M, Pewsner D, Jüni P, Egger M, Bucher HC, Bachmann LM. Accuracy of B-type natriuretic peptide tests to exclude congestive heart failure: systematic review of test accuracy studies. <i>Archives of internal medicine.</i> 2006;166(10):1073-80.</li> </ul>	RS	Se excluyó pues fue un RS antiguo y de baja calidad

Listado de citas evaluadas a texto completo e **incluidas**:

Estudios	Diseño
<b>PICO N° 2:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>National Guideline Centre (UK). Chronic Heart Failure in Adults: Diagnosis and Management. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2018 Sep. (NICE Guideline, No. 106.) Available from: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536075/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536075/</a></li> </ul>	RS
<ul style="list-style-type: none"> <li>Taylor KS, Verbakel JY, Feakins BG, Price CP, Perera R, Bankhead C, et al. Diagnostic accuracy of point-of-care natriuretic peptide testing for chronic heart failure in ambulatory care: systematic review and meta-analysis. <i>bmj</i>. 2018;361:k1450.</li> </ul>	RS
<ul style="list-style-type: none"> <li>Booth RA, Hill SA, Don-Wauchope A, Santaguida PL, Oremus M, McKelvie R, et al. Performance of BNP and NT-proBNP for diagnosis of heart failure in primary care patients: a systematic review. <i>Heart failure reviews</i>. 2014;19(4):439-51.</li> </ul>	RS
<ul style="list-style-type: none"> <li>Doust JA, Glasziou PP, Pietrzak E, Dobson AJ. A systematic review of the diagnostic accuracy of natriuretic peptides for heart failure. <i>Archives of Internal Medicine</i>. 2004;164(18):1978-84.</li> </ul>	RS

**Búsqueda A2: búsqueda de RS para las preguntas PICO N° 2 (2024):**

Estrategia de búsqueda para la PICO N°2:

Base de datos: PubMed		
Fecha de búsqueda: junio del 2024		
Filtros: Desde 2019 (132), total (266)		
	Descripción	Término
#1	Población	((("Heart Failure" [MeSH] OR "Heart Failure, Diastolic"[Mesh] OR "Heart Failure, Systolic"[Mesh])) OR ((failure[TIAB]) AND ((heart[TIAB] OR cardiac[TIAB] OR myocardial[TIAB] OR Systolic[TIAB] OR Diastolic[TIAB] OR Congestive[TIAB])))
#2	Intervención	("Natriuretic Peptides"[Mesh] or "Natriuretic Peptide, Brain"[Mesh] or "Natriuretic Peptide, C-Type"[Mesh] or "Atrial Natriuretic Factor"[Mesh]) or (Peptides Natriuretic[TIAB] or Natriuretic Peptide Hormon*[TIAB] or Peptide Brain Natriuretic[TIAB] or BNP[TIAB] or Type-B Natriuretic Peptide[TIAB] or Natriuretic Peptide Type-B[TIAB] or Type B Natriuretic Peptide[TIAB] or Natriuretic Peptide Type-B[TIAB] or Natriuretic Peptide Type B[TIAB] or Nesiritide[TIAB] or Brain Natriuretic Peptide[TIAB] or B-Type Natriuretic Peptide[TIAB] or Natriuretic Peptide B-Type[TIAB] or Ventricular Natriuretic Peptide B-type[TIAB] or Ventricular Natriuretic Peptide, B type[TIAB] or Natrecor[TIAB] or Natriuretic Peptide C Type[TIAB] or Peptide C Type Natriuretic[TIAB] or C-Type Natriuretic Peptide[TIAB] or C Type Natriuretic Peptide[TIAB] or ANP[TIAB] or Natriuretic Peptides, Atrial[TIAB] ANF[TIAB] or Atriopeptins[TIAB] or Atrial Natriuretic Peptid*[ TIAB] or Peptides Atrial Natriuretic[TIAB] or Atrial Natriuretic Factor[TIAB] or ANF[TIAB] or probrain natriuretic peptide[TIAB] or "pro-brain natriuretic peptide (1-76)" [Supplementary Concept] or N-terminal pro-BNP[TIAB] or proBNP[TIAB] or preproBNP[TIAB] or pre-proBNP[TIAB] or NTproBNP[TIAB] or proBNP[TIAB] or N-BNP peptide[TIAB] or NT-BNP[TIAB] or Amino-terminal pro-brain natriuretic peptide[TIAB] or aminoterminal pro-B-type natriuretic peptide[TIAB] or NTproBNP[TIAB])
#3	Control	
#4	Desenlace	("Sensitivity and Specificity"[Mesh] or "Predictive Value of Tests"[Mesh] or "ROC Curve"[Mesh] or "Signal-To-Noise Ratio"[Mesh] or "diagnosis"[Subheading] or "Diagnosis"[Mesh] or "Diagnostic Tests, Routine"[Mesh] or "Predictive Value of Tests"[Mesh] or "Likelihood Functions"[Mesh] or "Area Under Curve"[Mesh] or Sensitivit*[TIAB] or

		specificit*[TIAB] or predictive value*[TIAB] or PPV[TIAB] or NPV[TIAB] or likelihood ratio[TIAB] or likelihood functions[TIAB] or ROC curv*[TIAB] or AUC[TIAB] or receiver operative characteristic[TIAB] or accurac*[TIAB])
#5	Tipo de estudio	(systematic[sb] OR "Systematic Review"[PT] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Network Meta-Analysis"[Mesh] OR "Systematic Review"[TIAB] OR "Meta Analysis"[TIAB] OR Metanalysis[TIAB] OR Metaanalysis[TIAB] OR "Meta Analyses"[TIAB])
#4	Término final	#1 AND #2 AND #4 AND #5

**Base de datos: Biblioteca Cochrane**

Fecha de búsqueda: junio del 2024

Filtros:

Total: 2353 (2 Cochrane reviews)

Desde 1 agosto 2019: 2 Cochrane reviews

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Heart Failure] explode all trees	14584
#2	MeSH descriptor: [Heart Failure, Diastolic] explode all trees	147
#3	MeSH descriptor: [Heart Failure, Systolic] explode all trees	378
#4	(failure):ti,ab,kw	125193
#5	("heart"):ti,ab,kw	185773
#6	(cardiac):ti,ab,kw	80630
#7	(myocardial):ti,ab,kw	51835
#8	("systolic"):ti,ab,kw	54675
#9	("diastolic"):ti,ab,kw	40272
#10	("congestive"):ti,ab,kw	7203
#11	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	256712
#12	#4 AND #11	51628
#13	#1 OR #2 OR #3 OR #12	51656
#14	MeSH descriptor: [Natriuretic Peptides] explode all trees	2809
#15	MeSH descriptor: [Natriuretic Peptide, Brain] explode all trees	1864
#16	MeSH descriptor: [Natriuretic Peptide, C-Type] explode all trees	37
#17	MeSH descriptor: [Atrial Natriuretic Factor] explode all trees	1022
#18	(Peptides Natriuretic):ti,ab,kw	725
#19	(Natriuretic Peptide Hormon*):ti,ab,kw	624
#20	(Peptide Brain Natriuretic):ti,ab,kw	3625
#21	(BNP):ti,ab,kw	6401
#22	(Type-B Natriuretic Peptide):ti,ab,kw	25
#23	(Natriuretic Peptide Type-B):ti,ab,kw	25
#24	(Type B Natriuretic Peptide):ti,ab,kw	2190
#25	(Natriuretic Peptide Type-B):ti,ab,kw	25
#26	(Natriuretic Peptide Type B):ti,ab,kw	2190
#27	(Nesiritide):ti,ab,kw	212
#28	(Brain Natriuretic Peptide):ti,ab,kw	3625
#29	("B-type natriuretic peptide"):ti,ab,kw	2045
#30	(Natriuretic Peptide B-Type):ti,ab,kw	2107
#31	(Ventricular Natriuretic Peptide B-type):ti,ab,kw	928
#32	(Ventricular Natriuretic Peptide, B type):ti,ab,kw	965
#33	(Natrecor):ti,ab,kw	23
#34	(Natriuretic Peptide C Type):ti,ab,kw	817
#35	(Peptide CType Natriuretic):ti,ab,kw	72
#36	(C-Type Natriuretic Peptide):ti,ab,kw	72
#37	(C Type Natriuretic Peptide):ti,ab,kw	817
#38	(ANP):ti,ab,kw	1017
#39	(Natriuretic Peptides, Atrial):ti,ab,kw	285
#40	(ANF):ti,ab,kw	256
#41	(Atriopeptins):ti,ab,kw	0
#42	(Atrial Natriuretic Peptid*):ti,ab,kw	1976

#43	(Peptides Atrial Natriuretic):ti,ab,kw	285
#44	(Atrial Natriuretic Factor):ti,ab,kw	1333
#45	(probrain natriuretic peptide):ti,ab,kw	674
#46	(N-terminal pro-BNP):ti,ab,kw	1463
#47	(proBNP):ti,ab,kw	462
#48	(preproBNP):ti,ab,kw	1
#49	(pre-proBNP):ti,ab,kw	0
#50	(NTproBNP):ti,ab,kw	3596
#51	(proBNP):ti,ab,kw	462
#52	(N-BNP peptide):ti,ab,kw	14
#53	(NT-BNP):ti,ab,kw	38
#54	(Amino-terminal pro-brain natriuretic peptide):ti,ab,kw	325
#55	(aminoterminal pro-B-type natriuretic peptide):ti,ab,kw	50
#56	(NTproBNP):ti,ab,kw	3596
#57	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56	10130
#58	MeSH descriptor: [Sensitivity and Specificity] explode all trees	21850
#59	MeSH descriptor: [Predictive Value of Tests] explode all trees	10074
#60	MeSH descriptor: [ROC Curve] explode all trees	2169
#61	MeSH descriptor: [Signal-To-Noise Ratio] explode all trees	236
#62	MeSH descriptor: [Diagnosis] explode all trees	468900
#63	MeSH descriptor: [Diagnostic Tests, Routine] explode all trees	382
#64	MeSH descriptor: [Predictive Value of Tests] explode all trees	10074
#65	MeSH descriptor: [Likelihood Functions] explode all trees	511
#66	MeSH descriptor: [Area Under Curve] explode all trees	9027
#67	(Sensitivit*):ti,ab,kw	74519
#68	(specificit*):ti,ab,kw	25187
#69	(predictive value*):ti,ab,kw	21421
#70	(PPV):ti,ab,kw	2114
#71	(NPV):ti,ab,kw	1040
#72	(likelihood ratio):ti,ab,kw	3110
#73	(likelihood functions):ti,ab,kw	657
#74	(ROC curv*):ti,ab,kw	4769
#75	(AUC):ti,ab,kw	24362
#76	(receiver operative characteristic):ti,ab,kw	120
#77	(accurac*):ti,ab,kw	30361
#78	#58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74 OR #75 OR #76 OR #77	560169
#79	#13 AND #57 AND #78	2353

Nuevas citas evaluadas a texto completo y **excluidas (2024):**

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
<b>PICO N° 2:</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Buchan TA, Ching C, Foroutan F, et al. Prognostic value of natriuretic peptides in heart failure: systematic review and meta-analysis. <i>Heart Fail Rev.</i> 2022;27(2):645-654. doi:10.1007/s10741-021-10136-3</li> </ul>	RS	Se excluyó porque el enfoque es pronóstico
<ul style="list-style-type: none"> <li>Roalfe AK, Taylor CJ, Kelder JC, Hoes AW, Hobbs FDR. Diagnosing heart failure in primary care: individual patient data meta-analysis of two European prospective studies. <i>ESC Heart Fail.</i> 2021;8(3):2193-2201. doi:10.1002/ehf2.13311</li> </ul>	RS	Se excluyó porque solo se enfoca en dos cohortes

<ul style="list-style-type: none"> <li>Prokopidis K, Irlík K, Ishiguchi H, et al. Natriuretic peptides and C-reactive protein in heart failure and malnutrition: a systematic review and meta-analysis. <i>ESC Heart Fail</i>. Published online June 8, 2024. doi:10.1002/ehf2.14851</li> </ul>	RS	Se excluyó porque el enfoque no es diagnóstico
<ul style="list-style-type: none"> <li>Chen H, Chhor M, Rayner BS, McGrath K, McClements L. Evaluation of the diagnostic accuracy of current biomarkers in heart failure with preserved ejection fraction: A systematic review and meta-analysis. <i>Arch Cardiovasc Dis</i>. 2021;114(12):793-804. doi:10.1016/j.acvd.2021.10.007</li> </ul>	RS	Se excluyó porque la población solo es HF con fracción preservada
<ul style="list-style-type: none"> <li>Rommelzwaal S, van Ballegooijen AJ, Schoonmade LJ, et al. Natriuretic peptides for the detection of diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction-a systematic review and meta-analysis. <i>BMC Med</i>. 2020;18(1):290. Published 2020 Oct 30. doi:10.1186/s12916-020-01764-x</li> </ul>	RS	Se excluyó porque la población solo es HF con fracción preservada
<ul style="list-style-type: none"> <li>Homar V, Mirosevic S, Svab I, Lainscak M. Natriuretic peptides for heart failure screening in nursing homes: a systematic review. <i>Heart Fail Rev</i>. 2021;26(5):1131-1140. doi:10.1007/s10741-020-09944-w</li> </ul>	RS	Se excluyó porque la población solo es HF en casas de reposo y distintos desenlaces.

Nuevas citas evaluadas a texto completo e **incluidas (2024)**:

Estudios	Diseño
<p><b>PICO N° 2:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ontario Health (Quality) . Use of B-Type Natriuretic Peptide (BNP) and N-Terminal proBNP (NT-proBNP) as Diagnostic Tests in Adults With Suspected Heart Failure: A Health Technology Assessment. <i>Ont Health Technol Assess Ser</i>. 2021;21(2):1-125. Published 2021 May 6.</li> </ul>	RS

Pregunta 3: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección reducida ( $\leq 40\%$ ) estadio B, ¿se debería usar IECA o ARA II para el manejo de la enfermedad?

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

Esta pregunta clínica tuvo una pregunta PICO, cuyas características se resumen a continuación:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
3	P: Pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección reducida sin síntomas	I/C: IECA, ARA/placebo	Mortalidad por todas las causas Mortalidad cardiovascular Muerte súbita Recurrencia de infarto al miocardio

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citas evaluadas:

Para responder dicha pregunta PICO, se realizó finalmente cuatro búsquedas bibliográficas:

N°	Pregunta PICO	Tipo de estudio	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citas identificadas en cada base de datos	Número de citas evaluadas a texto completo/ Número de estudios incluidos
A1	Búsqueda para las preguntas PICO N° 3	Búsqueda de novo de RS	Desde el inicio de los tiempos a Julio 2019	• Pubmed: 5	0/0
A2	Búsqueda para las preguntas PICO N° 3	Búsqueda de novo de RS	Desde enero 2019 de los tiempos a junio 2024	• PubMed: 1 • Biblioteca Cochrane: 1	0/0
B1	Búsqueda para las preguntas PICO N° 3	Búsqueda de novo de IECA	Desde el inicio de los tiempos a agosto 2019	• PubMed: 228	2/2
B2	Búsqueda para las preguntas PICO N° 3	Búsqueda de novo de IECA	Desde enero 2019 a junio 2024	• PubMed: 9	0/0

A continuación, se presentará la estrategia de búsqueda y las listas de citas incluidas y excluidas para cada una:

### **Búsqueda A1: búsqueda de RS para las preguntas PICO N° 3 (2019):**

Estrategia de búsqueda

#### **Base de datos: PubMed**

Fecha de búsqueda: Desde el inicio de los tiempos hasta agosto 2019

	Descripción	Término
#1	Población	((("Ventricular Dysfunction, Right"[Mesh] OR "Ventricular Dysfunction, Left"[Mesh] OR "Ventricular Dysfunction"[Mesh] OR "Heart Failure"[Mesh] OR "Heart Failure, Diastolic"[Mesh] OR "Heart Failure, Systolic"[Mesh] OR (failure[TIAB] AND (heart[TIAB] OR cardiac[TIAB] OR myocardial[TIAB])))) AND ("Asymptomatic Diseases"[Mesh] OR "Asymptomatic State"[Mesh] OR "Presymptomatic Diseases"[Mesh] OR "Asymptomatic Condition"[Mesh] OR asymptomatic[TIAB] OR "Stage B"[TIAB] OR "NYHA I"[TIAB]))
#2	Intervención	(((((("angiotensin-converting enzyme inhibitors"[MH] OR angiotensins[MH] OR "receptors, angiotensin"[MH] OR ACE[TIAB])) OR ("enzyme inhibitors"[TIAB] AND "angiotensin-converting"[TIAB])) OR ((inhibitors[TIAB] AND (ACE[TIAB] OR "kininase II"[TIAB])))) OR (((("angiotensin II type 2 receptor blockers"[MH] OR "angiotensin II type 1 receptor blockers"[MH] OR

		"angiotensin 2 receptor antagonists"[TIAB] OR AT2R[TIAB] OR arb[TIAB])) OR (("angiotensin II"[TIAB] AND ("type 2"[TIAB] OR receptor blocker*[TIAB] OR antagonists[TIAB]))) OR (("at2"[TIAB] AND (receptor[TIAB] AND antagonists[TIAB])))
#3	Tipo de estudio	(("Systematic Review"[PT] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Systematic Review"[TIAB] OR "Meta Analysis"[TIAB] OR Metanalysis[TIAB] OR Metaanalysis[TIAB] OR "Meta Analyses"[TIAB]))
#4	Termino Final	#1 AND #2 AND #3

Listado de citas evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
-		

Listado de citas evaluadas a texto completo e **incluidas**:

Estudios	Diseño
-	

**Búsqueda A2: búsqueda de RS para las preguntas PICO N° 3 (2024):**

Estrategia de búsqueda

**Base de datos: PubMed**

Fecha de búsqueda: junio del 2024

Filtros: Total 12, 2019 en adelante (1)

	Descripción	Término
#1	Población	(((((("Ventricular Dysfunction, Right"[Mesh] OR "Ventricular Dysfunction, Left"[Mesh] OR "Ventricular Dysfunction"[Mesh] OR "Heart Failure"[Mesh] OR "Heart Failure, Diastolic"[Mesh] OR "Heart Failure, Systolic"[Mesh] OR (failure[TIAB] AND (heart cardiac[TIAB] OR myocardial[TIAB]))) AND (("Asymptomatic Diseases"[Mesh] O asymptomatic[TIAB] OR "Stage B"[TIAB] OR "NYHA I"[TIAB])))
#2	Intervención	(((((("angiotensin-converting enzyme inhibitors"[MH] OR angiotensins[MH] OR "receptors, angiotensin"[MH] OR ACE[TIAB])) OR (("enzyme inhibitors"[TIAB] AN "angiotensin-converting"[TIAB])) OR ((inhibitors[TIAB] AND (ACE[TIAB] OR "kinin II"[TIAB]))) OR (((("angiotensin II type 2 receptor blockers"[MH] OR "angiotensin 1 receptor blockers"[MH] OR "angiotensin 2 receptor antagonists"[TIAB] OR AT2 OR arb[TIAB])) OR (("angiotensin II"[TIAB] AND ("type 2"[TIAB] OR receptor blocker*[TIAB] OR antagonists[TIAB]))) OR (("at2"[TIAB] AND (receptor[TIAB] AN antagonists[TIAB])))
#3	Control	
#4	Tipo de estudio	(systematic[sb] OR "Systematic Review"[PT] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Network Meta-Analysis"[Mesh] OR "Systematic Review"[TIAB] OR "Meta Analysis"[TIAB] OR Metanalysis[TIAB] OR Metaanalysis[TIAB] OR "Meta Analyses"[TIAB])
#4	Término final	#1 AND #2 AND #4

**Base de datos: Biblioteca Cochrane**

Fecha de búsqueda: junio del 2024

Filtros:

Total: 118 (1 cochrane reviews)

Desde 1 agosto 2019: 0 Cochrane reviews

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Ventricular Dysfunction, Right] explode all trees	241
#2	MeSH descriptor: [Ventricular Dysfunction, Left] explode all trees	2604
#3	MeSH descriptor: [Ventricular Dysfunction] explode all trees	2918
#4	MeSH descriptor: [Heart Failure] explode all trees	14584
#5	MeSH descriptor: [Heart Failure, Diastolic] explode all trees	147
#6	MeSH descriptor: [Heart Failure, Systolic] explode all trees	378
#7	(failure):ti,ab,kw	125193
#8	(heart):ti,ab,kw	185773
#9	(cardiac):ti,ab,kw	80630
#10	(myocardial):ti,ab,kw	51835
#11	#8 OR #9 OR #10	229353
#12	#7 AND #11	50223
#13	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #12	51559
#14	MeSH descriptor: [Asymptomatic Diseases] explode all trees	391
#15	(asymptomatic):ti,ab,kw	13677
#16	("Stage B"):ti,ab,kw	557
#17	("NYHA I"):ti,ab,kw	148
#18	#14 OR #15 OR #16 OR #17	14350
#19	#13 AND #18	923
#20	MeSH descriptor: [Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors] explode all trees	5306
#21	MeSH descriptor: [Angiotensins] explode all trees	1342
#22	MeSH descriptor: [Receptors, Angiotensin] explode all trees	356
#23	(ACE):ti,ab,kw	6491
#24	("enzyme inhibitors"):ti,ab,kw	9576
#25	("angiotensin-converting"):ti,ab,kw	9029
#26	#24 AND #25	6634
#27	(inhibitors):ti,ab,kw	75862
#28	(ACE):ti,ab,kw	6491
#29	("kininase II"):ti,ab,kw	15
#30	#28 OR #29	6497
#31	#27 AND #30	3750
#32	MeSH descriptor: [undefined] explode all trees	0
#33	MeSH descriptor: [Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers] explode all trees	1660
#34	("angiotensin 2 receptor antagonists"):ti,ab,kw	4
#35	(AT2R):ti,ab,kw	21
#36	(arb):ti,ab,kw	2445
#37	("angiotensin II"):ti,ab,kw	5626
#38	("type 2"):ti,ab,kw	57681
#39	(receptor blocker*):ti,ab,kw	7807
#40	(antagonists):ti,ab,kw	43063
#41	#38 OR #39 OR #40	103927
#42	#37 AND #41	3813
#43	("at2"):ti,ab,kw	76
#44	(receptor):ti,ab,kw	71920
#45	(antagonists):ti,ab,kw	43063
#46	#44 OR #45	99436
#47	#43 AND #46	30
#48	#20 OR #21 #22 OR #23 OR #26 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #42 OR #47	1267
#49	#19 AND #48	118

Listado de nuevas citas evaluadas a texto completo y **excluidas (2024):**

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
<b>PICO N° 3:</b>		

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
-		

Listado de nuevas citas evaluadas a texto completo e **incluidas (2024)**:

Estudios	Diseño
<b>PICO N° 3</b>	
-	

**Búsqueda B1: Búsqueda de estudios primarios para la pregunta PICO N° 3 (2019):**

Estrategia de búsqueda:

**Base de datos: PubMed**

**Fecha de búsqueda: Desde el inicio de los tiempos hasta agosto 2019**

	Descripción	Término
#1	Población	(((((("heart failure"[MH] OR (congestive[TIAB] AND heart[TIAB]))) OR ((heart[TIAB] AND decompensation[TIAB])) OR ((failure[TIAB] AND (heart[TIAB] OR cardiac[TIAB] OR myocardial[TIAB])))) OR ("ventricular dysfunction, left"[MH] OR "left ventricular dysfunction"[TIAB])) AND (asymptomatic[TIAB] OR asymptomatic diseases[TIAB]))
#2	Intervención	(((((("angiotensin-converting enzyme inhibitors"[MH] OR angiotensins[MH] OR "receptors, angiotensin"[MH] OR ACE[TIAB])) OR ("enzyme inhibitors"[TIAB] AND "angiotensin-converting"[TIAB])) OR ((inhibitors[TIAB] AND (ACE[TIAB] OR "kininase II"[TIAB])))) OR (((("angiotensin II type 2 receptor blockers"[MH] OR "angiotensin II type 1 receptor blockers"[MH] OR "angiotensin 2 receptor antagonists"[TIAB] OR AT2R[TIAB] OR ARB[TIAB])) OR ("angiotensin II"[TIAB] AND ("type 2"[TIAB] OR receptor blocker*[TIAB] OR antagonists[TIAB])))) OR ("at2"[TIAB] AND (receptor[TIAB] AND antagonists[TIAB])))) OR (captopril[TIAB] OR enalapril[TIAB]))
#3	Tipo de estudio	(randomized controlled trial[PT]) OR (controlled clinical trial[PT]) OR (clinical trial[PT]) OR (randomized[TIAB] OR randomised[TIAB]) or (placebo[TIAB] OR placebos[MH]) OR (randomly[TIAB]) OR (trial[TIAB]) OR (groups[TIAB])
#4	Termino Final	<b>#1 AND #2 AND #3</b>

Listado de citas evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
<b>PICO N° 3:</b>		
• ---	---	---

Listado de citas evaluadas a texto completo e **incluidas**:

Estudios	Diseño
<b>PICO N° 3:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Marc A. Pfeffer, Eugene Breunwald, Lemuel A. Moyé, Lofty Basta, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. New England Journal of Medicine. 1992; 10: 669 – 677</li> </ul>	ECA
<ul style="list-style-type: none"> <li>J. M. Nicklas, B. Pitt, W. J. Rogers, H. Pouleur, M. F. Rousseau, K. M. McIntyre, et al. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions.</li> </ul>	ECA

**Búsqueda B2: Búsqueda de estudios primarios para la pregunta PICO N° 3 (2024):**

Estrategia de búsqueda:

Base de datos: PubMed		
Fecha de búsqueda: junio del 2024		
Filtros: Total 163, De 2019 en adelante (9)		
	Descripción	Término
#1	Población	(((((("heart failure"[MH] OR (congestive[TIAB] AND heart[TIAB]))) OR ((heart[TIAB] AND decompensation[TIAB])) OR ((failure[TIAB] AND (heart[TIAB] OR cardiac[TIAB] OR myocardial[TIAB]))) OR ("ventricular dysfunction, left"[MH] OR "left ventricular dysfunction"[TIAB])) AND (asymptomatic[TIAB] OR asymptomatic diseases[TIAB]))
#2	Intervención	((((((("angiotensin-converting enzyme inhibitors"[MH] OR angiotensins[MH] OR "receptors, angiotensin"[MH] OR ACE[TIAB])) OR (("enzyme inhibitors"[TIAB] AND "angiotensin-converting"[TIAB])) OR ((inhibitors[TIAB] AND (ACE[TIAB] OR "kininase II"[TIAB]))) OR (((("angiotensin II type 2 receptor blockers"[MH] OR "angiotensin II type 1 receptor blockers"[MH] OR "angiotensin 2 receptor antagonists"[TIAB] OR AT2R[TIAB] OR ARB[TIAB])) OR ("angiotensin II"[TIAB] AND ("type 2"[TIAB] OR receptor blocker*[TIAB] OR antagonists[TIAB]))) OR ("at2"[TIAB] AND (receptor[TIAB] AND antagonists[TIAB]))) OR (captopril[TIAB] OR enalapril[TIAB]))
#3	Control	
#4	Tipo de estudio	"Randomized Controlled Trial"[PT] or "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Clinical Trial"[PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR "Clinical Trial, Phase III"[PT] OR "Clinical Trial, Phase II"[PT] OR "Double-Blind Method"[Mesh] OR "Random Allocation"[Mesh] OR "Single-Blind Method"[Mesh] OR (random*[TIAB]) OR ((randomized[TIAB] OR randomised[TIAB] OR clinical[TIAB] OR control*[TIAB]) AND trial[TIAB]) OR ((singl*[TIAB] OR doubl*[TIAB] OR trebl*[TIAB] OR tripl*[TIAB]) AND (blind*[TIAB] OR mask*[TIAB])) OR ("Placebos"[Mesh] OR placebo*[TIAB]) OR ("Cross-Over Studies"[Mesh]) OR ((crossover[TIAB] OR cross-over[TIAB] OR "cross over"[TIAB]) AND (design*[TIAB] OR study[TIAB] OR studies[TIAB] OR procedure*[TIAB] OR trial*[TIAB]))
#4	Término final	#1 AND #2 AND #4

Listado de citas evaluadas a texto completo y **excluidas (2024):**

Estudios	Diseño
PICO N° 3:	
• ---	---

Listado de citas evaluadas a texto completo e **incluidas (2024):**

Estudios	Diseño
PICO N° 3:	
• ---	---

Pregunta 4: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección reducida ( $\leq 40\%$ ) estadio B, ¿se debería usar betabloqueadores para el manejo de la enfermedad?

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

Esta pregunta clínica tuvo una pregunta PICO, cuyas características se resumen a continuación:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
------------------	---------------------	----------------------------	------------

1	P: Pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección reducida sin síntomas	I/C: Betabloqueador / Placebo	Mortalidad por todas las causas Mortalidad cardiovascular Muerte súbita Recurrencia de infarto al miocardio Retraso de síntomas
---	--	-------------------------------	---

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citas evaluadas:

Para responder dicha pregunta PICO, se realizó finalmente una búsqueda bibliográfica:

Código	Preguntas PICO	Tipo de búsqueda y tipos de estudios buscados	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citas identificadas en cada fuente	Número de citas evaluadas a texto completo/ Número de estudios incluidos
A1	Búsqueda para las preguntas PICO N° 4	Búsqueda de novo de RS	Desde el inicio de los tiempos a Julio 2019	• PUBMED: 5	0/0
A2	Búsqueda para las preguntas PICO N° 4	Búsqueda de novo de RS	Desde enero del 2019 a junio 2024	• PUBMED: 2 • BIBLIOTECA COCHRANE: 1 (2019 en adelante: 0) • Total de citas después de excluir duplicados 2	0/0
B1	Búsqueda para las preguntas PICO N° 4	Búsqueda de novo de ECA y/o Observacionales	Desde el inicio de los tiempos a agosto 2019	• PUBMED: 228	1/1
B2	Búsqueda para las preguntas PICO N° 4	Búsqueda de novo de ECA y/o Observacionales	Desde enero del 2019 a junio 2024	• PUBMED: 40	0/0

A continuación, se presentará la estrategia de búsqueda y las listas de citas incluidas y excluidas para cada una:

**Búsqueda A1: búsqueda de RS para las preguntas PICO N° 4:**

Estrategia de búsqueda:

Base de datos: Pubmed		
Fecha de búsqueda: julio 2019		
Filtros:		
• Ninguno		
	Descripción	Término
#1	Población	("Ventricular Dysfunction, Right"[Mesh] OR "Ventricular Dysfunction, Left"[Mesh] OR "Ventricular Dysfunction"[Mesh] OR "Heart Failure"[Mesh] OR "Heart Failure, Diastolic"[Mesh] OR "Heart Failure, Systolic"[Mesh] OR (failure[TIAB] AND (heart[TIAB] OR cardiac[TIAB] OR myocardial[TIAB]))) AND ("Asymptomatic Diseases"[Mesh] OR "Asymptomatic State"[Mesh] OR "Presymptomatic Diseases"[Mesh] OR "Asymptomatic Condition"[Mesh] OR asymptomatic*[TIAB])
#2	Intervención	"Adrenergic beta-Antagonists"[Mesh] OR "beta-Adrenoceptor Antagonists" [Mesh] OR "Adrenergic beta-Blockers" "OR beta-Adrenergic Receptor Blockaders" OR "beta-Adrenergic Blocking Agents" [Mesh] OR "Adrenergic beta Antagonists" [TIAB] OR beta-blockers [TIAB] OR "beta blockers" [TIAB] OR "β blockers" [TIAB] OR β-blockers [TIAB]
#3	Tipo de estudio	((((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb])) OR ("Systematic Review"[PT] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Systematic Review"[TIAB] OR "Meta

		Analysis"[TIAB] OR Metanalysis[TIAB] OR Metaanalysis[TIAB] OR "Meta Analyses"[TIAB]))
#5	Término final	#1 AND #2 AND #3

Listado de citas evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ninguno</li> </ul>		

Listado de citas evaluadas a texto completo e **incluidas**:

Estudios	Diseño
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ninguno</li> </ul>	

### Búsqueda A2: búsqueda de RS para las preguntas PICO N° 4:

Estrategia de búsqueda:

Base de datos: PubMed		
Fecha de búsqueda: junio del 2024		
Filtros: Total 7, de 2019 en adelante (2)		
	Descripción	Término
#1	Población	("Ventricular Dysfunction, Right"[Mesh] OR "Ventricular Dysfunction, Left"[Mesh] OR "Ventricular Dysfunction"[Mesh] OR "Heart Failure"[Mesh] OR "Heart Failure, Diastolic"[Mesh] OR "Heart Failure, Systolic"[Mesh] OR (failure[TIAB] AND (heart[TIAB] OR cardiac[TIAB] OR myocardial[TIAB]))) AND ("Asymptomatic Diseases"[Mesh] OR asymptomatic*[TIAB])
#2	Intervención	"Adrenergic beta-Antagonists"[Mesh] OR "Adrenergic beta-Blockers" OR "beta-Adrenergic Receptor Blockaders" OR "Adrenergic beta Antagonists" [TIAB] OR betablockers [TIAB] OR "beta blockers" [TIAB] OR "β blockers" [TIAB] OR β-blockers [TIAB]
#3	Control	
#4	Tipo de estudio	(systematic[sb] OR "Systematic Review"[PT] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Network Meta-Analysis"[Mesh] OR "Systematic Review"[TIAB] OR "Meta Analysis"[TIAB] OR Metanalysis[TIAB] OR Metaanalysis[TIAB] OR "Meta Analyses"[TIAB])
#4	Término final	#1 AND #2 AND #4

Base de datos: Biblioteca Cochrane		
Fecha de búsqueda: junio del 2024		
Filtros:		
Total: 61 (1 cochrane reviews)		
Desde 1 agosto 2019: 0 Cochrane reviews		
ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Ventricular Dysfunction, Right] explode all trees	241
#2	MeSH descriptor: [Ventricular Dysfunction, Left] explode all trees	2604
#3	MeSH descriptor: [Ventricular Dysfunction] explode all trees	2918
#4	MeSH descriptor: [Heart Failure] explode all trees	14584
#5	MeSH descriptor: [Heart Failure, Diastolic] explode all trees	147
#6	MeSH descriptor: [Heart Failure, Systolic] explode all trees	378
#7	(failure):ti,ab,kw	125193
#8	(heart):ti,ab,kw	185773
#9	(cardiac):ti,ab,kw	80630
#10	(myocardial):ti,ab,kw	51835
#11	#8 OR #9 OR #10	229353
#12	#7 AND #11	50223
#13	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #12	51559
#14	MeSH descriptor: [Asymptomatic Diseases] explode all trees	391

#15	(asymptomatic):ti,ab,kw	13677
#16	("Stage B"):ti,ab,kw	557
#17	("NYHA I"):ti,ab,kw	148
#18	#14 OR #15 OR #16 OR #17	14350
#19	#13 AND #18	923
#20	MeSH descriptor: [Adrenergic beta-Antagonists] explode all trees	5812
#21	("Adrenergic beta-Blockers"):ti,ab,kw	5
#22	"beta-Adrenergic Receptor Blockaders"	2
#23	("Adrenergic beta Antagonists"):ti,ab,kw	5575
#24	(betablockers):ti,ab,kw	3362
#25	("beta-blockers"):ti,ab,kw	4329
#26	("β-blockers"):ti,ab,kw	658
#27	(β blockers):ti,ab,kw	839
#28	#20 OR #21 OR #22 #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27	9414
#29	#19 AND #28	61

Listado de citas evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ninguno</li> </ul>		

Listado de citas evaluadas a texto completo e **incluidas**:

Estudios	Diseño
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ninguno</li> </ul>	

**Búsqueda B1: búsqueda de estudios primarios para las preguntas PICO N° 4:**

Estrategia de búsqueda:

Base de datos: Pubmed

Fecha de búsqueda: agosto 2019

Filtros:

- Ninguno

	Descripción	Término
#1	Población	((("Ventricular Dysfunction, Right"[Mesh] OR "Ventricular Dysfunction, Left"[Mesh] OR "Ventricular Dysfunction"[Mesh] OR "Heart Failure"[Mesh] OR "Heart Failure, Diastolic"[Mesh] OR "Heart Failure, Systolic"[Mesh] OR (failure[TIAB] AND (heart[TIAB] OR cardiac[TIAB] OR myocardial[TIAB]))) AND ("Asymptomatic Diseases"[Mesh] OR "Asymptomatic State"[Mesh] OR "Presymptomatic Diseases"[Mesh] OR "Asymptomatic Condition"[Mesh] OR asymptomatic[TIAB] OR "Stage B"[TIAB] OR "NYHA I"[TIAB]))
#2	Intervención	"Adrenergic beta-Antagonists"[Mesh] OR "beta-Adrenoceptor Antagonists" [Mesh] OR "Adrenergic beta-Blockers" "OR beta-Adrenergic Receptor Blockaders" OR "beta-Adrenergic Blocking Agents" [Mesh] OR "Adrenergic beta Antagonists" [TIAB] OR beta-blockers [TIAB] OR "beta blockers" [TIAB] OR "β blockers" [TIAB] OR β-blockers [TIAB]
#3	Término final	<b>#1 AND #2</b>

Listado de citas evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
PICO N° 4:		

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
<ul style="list-style-type: none"> <li>Aronow WS, Ahn C, Kronzon I. Effect of beta blockers alone, of angiotensin-converting enzyme inhibitors alone, and of beta blockers plus angiotensin-converting enzyme inhibitors on new coronary events and on congestive heart failure in older persons with healed myocardial infarcts and asymptomatic left ventricular systolic dysfunction. The American journal of cardiology. 2001;88(11):1298-300.</li> </ul>	EO	Diseño diferente a ECA
<ul style="list-style-type: none"> <li>Frigerio M, Oliva F, Turazza FM, Bonow RO. Prevention and management of chronic heart failure in management of asymptomatic patients. The American journal of cardiology. 2003;91(9a):4f-9f.</li> </ul>	Revisión	Diseño diferente a ECA
<ul style="list-style-type: none"> <li>Heidenreich P. Heart Failure Prevention and Team-based Interventions. Heart failure clinics. 2015;11(3):349-58.</li> </ul>	Revisión	Diseño diferente a ECA
<ul style="list-style-type: none"> <li>Klapholz M. Beta-blocker use for the stages of heart failure. Mayo Clin Proc. 2009;84(8):718-29.</li> </ul>	Revisión	Diseño diferente a ECA
<ul style="list-style-type: none"> <li>Randomised, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease. Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Lancet (London, England). 1997;349(9049):375-80.</li> </ul>	ECA	Población diferente
<ul style="list-style-type: none"> <li>Exner DV, Dries DL, Waclawiw MA, Shelton B, Domanski MJ. Beta-adrenergic blocking agent use and mortality in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a post hoc analysis of the Studies of Left Ventricular Dysfunction. Journal of the American College of Cardiology. 1999;33(4):916-23.</li> </ul>	EO	Estudio Post Hoc de ECA
<ul style="list-style-type: none"> <li>Vantrimpont P, Rouleau JL, Wun CC, Ciampi A, Klein M, Sussex B, et al. Additive beneficial effects of beta-blockers to angiotensin-converting enzyme inhibitors in the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) Study. SAVE Investigators. Journal of the American College of Cardiology. 1997;29(2):229-36.</li> </ul>	EO	Estudio Post Hoc de ECA
<ul style="list-style-type: none"> <li>Aronow WS, Ahn C, Kronzon I. Effect of beta blockers alone, of angiotensin-converting enzyme inhibitors alone, and of beta blockers plus angiotensin-converting enzyme inhibitors on new coronary events and on congestive heart failure in older persons with healed myocardial infarcts and asymptomatic left ventricular systolic dysfunction. The American journal of cardiology. 2001;88(11):1298-300.</li> </ul>	EO	Diseño diferente a ECA
<ul style="list-style-type: none"> <li>Frigerio M, Oliva F, Turazza FM, Bonow RO. Prevention and management of chronic heart failure in management of asymptomatic patients. The American journal of cardiology. 2003;91(9a):4f-9f.</li> </ul>	Revisión	Diseño diferente a ECA

Listado de citas evaluadas a texto completo e **incluidas (2019)**:

Estudios	Diseño
<b>PICO N° 4:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Colucci WS, Koliak TJ, Adams KF, Armstrong WF, Ghali JK, Gottlieb SS, et al. Metoprolol reverses left ventricular remodeling in patients with asymptomatic systolic dysfunction: the REversal of Ventricular Remodeling with Toprol-XL (REVERT) trial. Circulation. 2007;116(1):49-56.</li> </ul>	ECA

Listado de citas encontradas por otras fuentes e **incluidas (2019)**:

Estudios	Diseño
<b>PICO N° 4:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. Lancet (London, England). 2001;357(9266):1385-90.</li> </ul>	ECA

**Búsqueda B2: Búsqueda de estudios primarios para la pregunta PICO N° 4:**

Estrategia de búsqueda:

Base de datos: PubMed		
Fecha de búsqueda: junio del 2024		
Filtros: Total 264, 2019 en adelante (40)		
	Descripción	Término
#1	Población	((("Ventricular Dysfunction, Right"[Mesh] OR "Ventricular Dysfunction, Left"[Mesh] OR "Ventricular Dysfunction"[Mesh] OR "Heart Failure"[Mesh] OR "Heart Failure, Diastolic"[Mesh] OR "Heart Failure, Systolic"[Mesh] OR (failure[TIAB] AND (heart[TIAB] OR cardiac[TIAB] OR myocardial[TIAB]))) AND ("Asymptomatic Diseases"[Mesh] OR asymptomatic[TIAB] OR "Stage B"[TIAB] OR "NYHA I"[TIAB])))
#2	Intervención	("Adrenergic beta-Antagonists"[Mesh] OR "Adrenergic beta-Blockers" OR "beta-Adrenergic Receptor Blockaders" OR "Adrenergic beta Antagonists" [TIAB] OR betablockers [TIAB] OR "beta blockers" [TIAB] OR "β blockers" [TIAB] OR β-blockers [TIAB])
#3	Control	
#4	Tipo de estudio	
#4	Término final	#1 AND #2

Listado de citas evaluadas a texto completo y **excluidas (2024)**:

Estudios	Diseño
<b>PICO N° 4:</b>	
•	

Listado de citas encontradas por otras fuentes e **incluidas (2024)**:

Estudios	Diseño
<b>PICO N° 4:</b>	
•	

Pregunta 5: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección reducida ( $\leq 40\%$ ), ¿se debería usar IECA o ARA II para el manejo de la enfermedad?

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

Esta pregunta clínica tuvo preguntas PICO, cuyas características se resumen a continuación:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
5	P: Adultos con insuficiencia cardiaca crónica con FE reducida ( $\leq 40\%$ )	I/C: IECA o ARA II/ placebo o cualquiera de los fármacos considerados como intervención	O: Mortalidad por cualquier causa, mortalidad cardiovascular, hospitalización por insuficiencia cardiaca, eventos adversos

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citas evaluadas:

Para responder dicha pregunta PICO, se realizó finalmente cuatro búsquedas bibliográficas:

N°	Preguntas PICO	Tipo de búsqueda y tipos de estudios buscados	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citas identificadas en cada fuente	PICO	Citas evaluadas a texto completo	Artículos incluidos
A 1	Búsqueda para las preguntas PICO N° 5	Búsqueda de novo de RS	Desde inicio de los tiempos hasta febrero 2018	Pubmed: 449	PICO N°5.1	1	1
A 2	Búsqueda para las preguntas PICO N° 5	Búsqueda de RS actualizadas	Desde enero del 2018 de los tiempos a junio 2024	PubMed: 234 BIBLIOTECA COCHRANE: 25 Total de citas después de excluir duplicados 234	PICO N°5.1	31	2
					PICO N°5.2	31	2*
					PICO N°5.3	31	2

\*1 de otras fuentes

### Búsqueda A1: búsqueda de RS para las preguntas PICO N° 5:

Estrategia de búsqueda para la pregunta PICO N° 5:

Base de datos: PubMed

Fecha de búsqueda: inicio de los tiempos hasta octubre 2019

	Descripción	Término
#1	Población	((("heart failure"[MH] OR (congestive[TIAB] AND heart[TIAB]))) OR ((heart[TIAB] AND decompensation[TIAB])) OR ((failure[TIAB] AND (heart[TIAB] OR cardiac[TIAB] OR myocardial[TIAB])))
#2	Intervención	(((((("angiotensin-converting enzyme inhibitors"[MH] OR angiotensins[MH] OR "receptors, angiotensin"[MH] OR ACE[TIAB])) OR (("enzyme inhibitors"[TIAB] AND "angiotensin-converting"[TIAB])) OR ((inhibitors[TIAB] AND (ACE[TIAB] OR "kininase II"[TIAB])))) OR (((("angiotensin II type 2 receptor blockers"[MH] OR "angiotensin II type 1 receptor blockers"[MH] OR "angiotensin 2 receptor antagonists"[TIAB] OR AT2R[TIAB] OR arb[TIAB])) OR (("angiotensin II"[TIAB] AND ("type 2"[TIAB] OR receptor blocker*[TIAB] OR antagonists[TIAB]))) OR (("at2"[TIAB] AND (receptor[TIAB] AND antagonists[TIAB])))

#3	Control	-
#4	Desenlace	-
#5	Tipo de estudio	systematic review[PT] OR systematic review[TIAB] OR "meta-analysis as topic"[MH] OR meta-analysis[PT] OR meta analysis[TIAB] OR meta analyses[TIAB] OR metanaly*[TIAB] OR metaanaly*[TIAB] OR meta-analy*[TIAB]
#6	Termino Final	#1 AND #2 AND #5

Listado de citas evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
<b>PICO N° 5:</b>		
• ---	---	---

Listado de citas evaluadas a texto completo e **incluidas**:

Estudios	Diseño
<b>PICO N° 5:</b>	
• Xie W, Zheng F, Song X, Zhong B, Yan L. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers for heart failure with reduced ejection fraction or left ventricular dysfunction: Network meta-analysis. International journal of cardiology. 2016;205:65-71.	RS

**Búsqueda A2: búsqueda de RS para las preguntas PICO N° 5:**

Estrategia de búsqueda:

Base de datos: PubMed		
Fecha de búsqueda: enero 2018 hasta junio 2024		
	Descripción	Término
#1	Población	((("heart failure"[MH] OR (congestive[TIAB] AND heart[TIAB]))) OR ((heart[TIAB] AND decompensation[TIAB])) OR ((failure[TIAB] AND (heart[TIAB] OR cardiac[TIAB] OR myocardial[TIAB])))
#2	Intervención	(((((("angiotensin-converting enzyme inhibitors"[MH] OR angiotensins[MH] OR "receptors, angiotensin"[MH] OR ACE[TIAB])) OR ("enzyme inhibitors"[TIAB] AND "angiotensin-converting"[TIAB])) OR ((inhibitors[TIAB] AND (ACE[TIAB] OR "kininase II"[TIAB])))) OR (((("angiotensin II type 2 receptor blockers"[MH] OR "angiotensin II type 1 receptor blockers"[MH] OR "angiotensin 2 receptor antagonists"[TIAB] OR AT2R[TIAB] OR arb[TIAB])) OR (("angiotensin II"[TIAB] AND ("type 2"[TIAB] OR receptor blocker*[TIAB] OR antagonists[TIAB]))) OR (("at2"[TIAB] AND (receptor[TIAB] AND antagonists[TIAB])))
#3	Control	-
#4	Desenlace	-
#5	Tipo de estudio	(systematic[sb] OR "Systematic Review"[PT] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Network Meta-Analysis"[Mesh] OR

		"Systematic Review"[TIAB] OR "Meta Analysis"[TIAB] OR Metanalysis[TIAB] OR Metaanalysis[TIAB] OR "Meta Analyses"[TIAB])
#6	Termino Final	#1 AND #2 AND #5

**Base de datos: BIBLIOTECA COCHRANE**

Fecha de búsqueda: junio del 2024

Filtros:

Total: 3750 (25 cochrane reviews)

Desde 1 agosto 2019: 5 Cochrane reviews

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Heart Failure] explode all trees	14584
#2	(congestive):ti,ab,kw AND (heart):ti,ab,kw	7057
#3	(heart):ti,ab,kw AND ("decompensation"):ti,ab,kw	569
#4	(failure):ti,ab,kw	125196
#5	(heart):ti,ab,kw OR (cardiac):ti,ab,kw OR (myocardial):ti,ab,kw	229354
#6	#4 AND #5	50224
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #6	50401
#8	MeSH descriptor: [Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors] explode all trees	5306
#9	MeSH descriptor: [Angiotensins] explode all trees	1342
#10	MeSH descriptor: [Receptors, Angiotensin] explode all trees	356
#11	("enzyme inhibitor"):ti,ab,kw AND ("angiotensin-converting"):ti,ab,kw	2284
#12	(ACE):ti,ab,kw OR ("kininase II"):ti,ab,kw	6497
#13	(inhibitors):ti,ab,kw	75865
#14	#13 AND #12	3750
#15	MeSH descriptor: [Angiotensin II Type 2 Receptor Blockers] explode all trees	16
#16	MeSH descriptor: [Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers] explode all trees	1660
#17	("angiotensin 2 receptor antagonists"):ti,ab,kw OR (AT2R):ti,ab,kw OR (ARB):ti,ab,kw	2469
#18	(type 2):ti,ab,kw OR (receptor blocker*):ti,ab,kw OR (antagonists):ti,ab,kw	193865
#19	(angiotensin II):ti,ab,kw	6709
#20	#18 AND #19	4487
#21	(AT2):ti,ab,kw AND (receptor):ti,ab,kw AND (antagonists):ti,ab,kw	6
#22	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #20 OR #21	12871
#23	#14 AND #22	3750

Listado de nuevas citas evaluadas a texto completo y **excluidas (2024)**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
<b>PICO N° 5:</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Pelayo J, Lo KB, Peterson E, et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers and outcomes in patients with acute decompensated heart failure: a systematic review and meta-analysis. <i>Expert Rev Cardiovasc Ther.</i> 2021;19(11):1037-1043. doi:10.1080/14779072.2021.2004121</li> </ul>	RS	Insuficiencia cardiaca descompensada
<ul style="list-style-type: none"> <li>Lumbers RT, Martin N, Manoharan K, Thomas J, Davies LC. Do beta-blockers and inhibitors of the renin-angiotensin aldosterone system improve outcomes in patients with heart failure and left ventricular ejection fraction &gt;40%?. <i>Heart.</i> 2019;105(20):1533-1535. doi:10.1136/heartjnl-2018-313855</li> </ul>	RS	Insuficiencia cardiaca fracción de eyección preservada
<ul style="list-style-type: none"> <li>Rahhal A, Kasem M, Orabi B, et al. Effectiveness of Sacubitril/Valsartan in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction Using Real-World Data: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Curr Probl Cardiol.</i> 2023;48(1):101412. doi:10.1016/j.cpcardiol.2022.101412</li> </ul>	RS	Sacubitril/Valsartan y RS de estudios observacionales

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
<ul style="list-style-type: none"> <li>Memon MM, Yamani N, Asmi N, Agrawal R, Khan MS. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibition in heart failure with mid-ranged ejection fraction: A systematic review and meta-analysis. <i>Eur J Prev Cardiol.</i> 2020;27(19):2371-2373. doi:10.1177/2047487319841937</li> </ul>	RS	Población: Mid range ejection fraction
<ul style="list-style-type: none"> <li>Haseeb MT, Nouman Aslam M, Avanteeka F, et al. Comparison of Efficacy and Safety of Angiotensin Receptor-Nepriylsin Inhibitors in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Meta-Analysis. <i>Cureus.</i> 2023;15(3):e36392. Published 2023 Mar 20. doi:10.7759/cureus.36392</li> </ul>	RS	Intervención: INRA
<ul style="list-style-type: none"> <li>Huang Y, Fang C, Zhang Y, Ma L, Zhou H, Ye H. Effectiveness and safety of angiotensin receptor-nepriylsin inhibitor and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors for patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis. <i>J Cardiovasc Med (Hagerstown).</i> 2023;24(2):123-131. doi:10.2459/JCM.0000000000001426</li> </ul>	RS	Intervención: INRA + SGLT-2 vs monoterapia
<ul style="list-style-type: none"> <li>Song Y, Zhao Z, Zhang J, Zhao F, Jin P. Effects of sacubitril/valsartan on life quality in chronic heart failure: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Front Cardiovasc Med.</i> 2022;9:922721. Published 2022 Aug 3. doi:10.3389/fcvm.2022.922721</li> </ul>	RS	Intervención: INRA Control: IECA/BRA
<ul style="list-style-type: none"> <li>Gao J, Zhao C, Zhang WZ, Liu S, Xin H, Lian ZX. Efficacy and safety profile of angiotensin receptor neprilysin inhibitors in the management of heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Heart Fail Rev.</i> 2023;28(4):905-923. doi:10.1007/s10741-022-10273-3</li> </ul>	RS	Intervención: INRA
<ul style="list-style-type: none"> <li>Sreenivasan J, Malik A, Khan MS, et al. Pharmacotherapies in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. <i>Cardiol Rev.</i> 2024;32(2):114-123. doi:10.1097/CRD.0000000000000484</li> </ul>	RS	Solo fracción de eyección preservada No acceso a texto completo
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ji Q. A meta-analysis investigating the efficacy and adverse events linked to sacubitril-valsartan in various heart failure subtypes. <i>Clin Cardiol.</i> 2024;47(2):e24192. doi:10.1002/clc.24192</li> </ul>	RS	Control: IECA/BRA Intervención: INRA
<ul style="list-style-type: none"> <li>Yuheng J, Yanyan L, Song Z, Yafang Z, Xiaowei M, Jiayan Z. The effects of sacubitril/valsartan on heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis. <i>Acta Cardiol.</i> 2022;77(6):471-479. doi:10.1080/00015385.2021.1963101</li> </ul>	RS	Intervención: INRA Población: Fracción preservada
<ul style="list-style-type: none"> <li>Pozzi A, Abete R, Tavano E, et al. Sacubitril/valsartan and arrhythmic burden in patients with heart failure and reduced ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. <i>Heart Fail Rev.</i> 2023;28(6):1395-1403. doi:10.1007/s10741-023-10326-1</li> </ul>	RS	Intervención: INRA Desenlace: Desarrollo arritmia
<ul style="list-style-type: none"> <li>Mattumpuram J, Maniya MT, Fernandes CAL, et al. Angiotensin-Nepriylsin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction: A meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Curr Probl Cardiol.</i> 2024;49(1 Pt C):102167. doi:10.1016/j.cpcardiol.2023.102167</li> </ul>	RS	Intervención: INRA
<ul style="list-style-type: none"> <li>Zhang H, Huetteman AT, Reyes EA, Appelbaum JS. Effects of Sacubitril-Valsartan in Patients With Various Types of Heart Failure: A Meta-analysis. <i>J Cardiovasc Pharmacol.</i> 2023;81(6):434-444. Published 2023 Jun 1. doi:10.1097/FJC.0000000000001421</li> </ul>	RS	Intervención: INRA
<ul style="list-style-type: none"> <li>Hernandez AV, Pasupuleti V, Scarpelli N, Malespini J, Banach M, Bielecka-Dabrowa AM. Efficacy and safety of sacubitril/valsartan in heart failure compared to renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors: a systematic review and meta-analysis of</li> </ul>	RS	Intervención: INRA Comparador: IECA

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
randomised controlled trials. <i>Arch Med Sci.</i> 2023;19(3):565-576. Published 2023 May 14. doi:10.5114/aoms/159113		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ji PJ, Zhang ZY, Yan Q, et al. The cardiovascular effects of SGLT2 inhibitors, RAS inhibitors, and ARN inhibitors in heart failure. <i>ESC Heart Fail.</i> 2023;10(2):1314-1325. doi:10.1002/ehf2.14298</li> </ul>	RS	No incluye IECA ni ARA II
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zheng SL, Chan FT, Nabeebaccus AA, et al. Drug treatment effects on outcomes in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. <i>Heart.</i> 2018;104(5):407-415. doi:10.1136/heartjnl-2017-311652</li> </ul>	RS	Preservado sin subanálisis de levemente reducido
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fernandes ADF, Fernandes GC, Ternes CMP, Cardoso R, Chaparro SV, Goldberger JJ. Sacubitril/valsartan versus angiotensin inhibitors and arrhythmia endpoints in heart failure with reduced ejection fraction. <i>Heart Rhythm O2.</i> 2021;2(6Part B):724-732. Published 2021 Dec 17. doi:10.1016/j.hroo.2021.09.009</li> </ul>	RS	Desenlace: arritmia
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Xiang B, Zhang R, Wu X, Zhou X. Optimal Pharmacologic Treatment of Heart Failure With Preserved and Mildly Reduced Ejection Fraction: A Meta-analysis. <i>JAMA Netw Open.</i> 2022;5(9):e2231963. Published 2022 Sep 1. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.31963</li> </ul>	RS	Búsqueda antigua (2020)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Migliavaca CB, Stein C, Colpani V, et al. High-dose versus low-dose angiotensin converting enzyme inhibitors in heart failure: systematic review and meta-analysis. <i>Open Heart.</i> 2020;7(2):e001228. doi:10.1136/openhrt-2019-001228.</li> </ul>	RS	Altas dosis vs bajas dosis. No compara placebo
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Turgeon RD, Kolber MR, Loewen P, Ellis U, McCormack JP. Higher versus lower doses of ACE inhibitors, angiotensin-2 receptor blockers and beta-blockers in heart failure with reduced ejection fraction: Systematic review and meta-analysis. <i>PLoS One.</i> 2019 Feb 28;14(2):e0212907. doi: 10.1371/journal.pone.0212907. PMID: 30817783; PMCID: PMC6394936.</li> </ul>	RS	Altas dosis vs bajas dosis. No compara placebo
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Turgeon RD, Barry AR, Hawkins NM, Ellis UM. Pharmacotherapy for heart failure with reduced ejection fraction and health-related quality of life: a systematic review and meta-analysis. <i>Eur J Heart Fail.</i> 2021;23(4):578-589. doi:10.1002/ejhf.2141</li> </ul>	RS	Búsqueda antigua 2020
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Danielson C, Lileikyte G, Ouwerkerk W, S P Lam C, Erlinge D, Teng TK. Sex differences in efficacy of pharmacological therapies in heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis. <i>ESC Heart Fail.</i> 2022;9(4):2753-2761. doi:10.1002/ehf2.13974</li> </ul>	RS	Se evalúa distintas intervenciones, enfoque en el sexo.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Butzner M, Riello RJ 3rd, Sarocco P, Desai N. Adverse drug effects across patients with heart failure: a systematic review. <i>Am J Manag Care.</i> 2022;28(3):e113-e120. Published 2022 Mar 1. doi:10.37765/ajmc.2022.88844</li> </ul>	RS	Búsqueda antigua 2018
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suebsaicharoen T, Chunekamrai P, Yingchoncharoen T, Tansawet A, Issarawattana T, Numthavaj P, Thakkinstian A. Comparative cardiovascular outcomes of novel drugs as an addition to conventional triple therapy for heart failure with reduced ejection fraction (HFREF): a network meta-analysis of randomised controlled trials. <i>Open Heart.</i> 2023 Nov;10(2):e002364. doi: 10.1136/openhrt-2023-002364. PMID: 37940331; PMCID: PMC10632908.</li> </ul>	RS	Intervención: SGLT-2 + terapia triple (BB, ARM y IECA/ARA II) Comparador: Terapia triple
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tang J, Wang P, Liu C, Peng J, Liu Y, Ma Q. Pharmacotherapy in patients with heart failure with reduced ejection fraction: A systematic review and meta-analysis. <i>Chin Med J (Engl).</i> Published online May 28, 2024. doi:10.1097/CM9.0000000000003118</li> </ul>	RS	Solo fracción de eyección reducida. No acceso a texto completo

Listado de nuevas citas evaluadas a texto completo e incluidas (2024):

Estudios	Diseño
<b>PICO N° 5.1:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>De Marzo V, Savarese G, Tricarico L, et al. Network meta-analysis of medical therapy efficacy in more than 90,000 patients with heart failure and reduced ejection fraction. <i>J Intern Med.</i> 2022;292(2):333-349. doi:10.1111/joim.13487</li> </ul>	RS
<ul style="list-style-type: none"> <li>Bœuf-Gibot S, Pereira B, Imbert J, et al. Benefits and adverse effects of ACE inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. <i>Eur J Clin Pharmacol.</i> 2021;77(3):321-329. doi:10.1007/s00228-020-03018-4</li> </ul>	RS

Estudios	Diseño
<b>PICO N° 5.2:</b>	
Leite M, Sampaio F, Saraiva FA, Diaz SO, Barros AS, Fontes-Carvalho R. The impact of heart failure therapy in patients with mildly reduced ejection fraction: a network meta-analysis. <i>ESC Heart Fail.</i> 2023;10(3):1822-1834. doi:10.1002/ehf2.14284	RS

Otras fuentes:

Estudios	Diseño
Alzahrani T, Tiu J, Panjrath G, Solomon A. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on clinical outcomes in patients with ischemic cardiomyopathy and midrange ejection fraction: a post hoc subgroup analysis from the PEACE trial. <i>Ther Adv Cardiovasc Dis.</i> 2018;12(12):351-359. doi:10.1177/1753944718809266	ECA

Estudios	Diseño
<b>PICO N° 5.3:</b>	
Zafeiropoulos S, Farmakis IT, Milioglou I, et al. Pharmacological Treatments in Heart Failure With Mildly Reduced and Preserved Ejection Fraction: Systematic Review and Network Meta-Analysis. <i>JACC Heart Fail.</i> 2024;12(4):616-627. doi:10.1016/j.jchf.2023.07.014	RS
Martin N, Manoharan K, Davies C, Lumbers RT. Beta-blockers and inhibitors of the renin-angiotensin aldosterone system for chronic heart failure with preserved ejection fraction. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2021;5(5):CD012721. Published 2021 May 22. doi:10.1002/14651858.CD012721.pub3	RS

Pregunta 6: En adultos con insuficiencia cardíaca crónica con fracción de eyección reducida ( $\leq 40\%$ ) estadio C, ¿se debería usar betabloqueadores para el manejo de la enfermedad?

Resumen de la búsqueda para la pregunta PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
6	En pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estadio C con Fracción de Eyección reducida	Beta bloqueadores / Placebo o no tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mortalidad por cualquier causa</li> <li>Hospitalización por insuficiencia cardíaca</li> <li>Eventos adversos</li> </ul>

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citas evaluadas:

Para responder la PICO, se realizó finalmente una búsqueda bibliográfica de RS de novo:

N°	Preguntas PICO	Tipo de búsqueda y tipos de estudios buscados	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citas identificadas en cada fuente	PICO	Citas evaluadas a texto completo	Artículos incluidos
A 1	Búsqueda para las preguntas PICO N° 6	Búsqueda de novo de RS	Desde el inicio de los tiempos a febrero 2019	Pubmed: 449	PICO N°6.1	18	3
A 2	Búsqueda para las preguntas PICO N° 6	Búsqueda actualizada de RS	De enero 2019 a junio 2024	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pubmed: 232</li> <li>BIBLIOTECA COCHRANE: 25</li> </ul> Total de citas después de excluir duplicados 232	PICO N°6.1	12	1
					PICO N°6.2	12	1
					PICO N°6.3	12	2

A continuación, se presentará la estrategia de búsqueda y las listas de citas incluidas y excluidas para cada una:

**Búsqueda A1: búsqueda de RS para las preguntas PICO N° 6**

Estrategia de búsqueda

Base de datos: PubMed		
Fecha de búsqueda: inicio de los tiempos hasta mayo 2019		
	Descripción	Término
#1	Población	("Heart Failure" [MeSH] OR "Heart Failure, Diastolic"[Mesh] OR "Heart Failure, Systolic"[Mesh]) OR ((failure[tiab] OR decompensation[TIAB] OR disease*[tiab] OR Congestive[tiab]) AND (heart[tiab] OR cardiac[tiab] OR

		cardiovascular[TIAB] OR myocardial[tiab] OR Systolic[tiab] OR Diastolic[tiab] OR Congestive[tiab]))
#2	Intervención	("Adrenergic beta-Antagonists"[Mesh] OR "Adrenergic beta Antagonists"[TIAB] OR "beta-Blockers"[TIAB] OR "beta blockers"[tiab] OR "β-blocker"[TIAB] OR "beta-Antagonists"[TIAB] OR "beta-adrenergic antagonists"[TIAB] OR "beta adrenergic antagonists"[TIAB] OR "β-Adrenergic Antagonists"[TIAB] OR "beta-Adrenoceptor Antagonists"[TIAB] OR "beta Adrenoceptor Antagonists"[TIAB] OR "beta-Adrenergic Blocking Agents"[TIAB] OR "Bisoprolol"[Mesh] OR "Carvedilol"[Mesh] OR "Metoprolol"[Mesh] OR "Atenolol"[Mesh] OR "Propranolol"[Mesh] OR "Bisoprolol"[tiab] OR "Carvedilol"[tiab] OR "Metoprolol"[tiab] OR "Atenolol"[tiab] OR "Propranolol"[tiab])
#3	Control	-
#4	Desenlace	-
#5	Tipo de estudio	((("Systematic Review"[PT] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Systematic Review"[tiab] OR "Meta Analysis"[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR Metaanalysis[tiab]) OR "Meta Analyses"[TIAB] or ("Network Meta-Analysis"[Mesh] or Network Meta Analysis[tiab] or Network Meta-Analyses[tiab] or Mixed Treatment Meta-Analysis[tiab] or Multiple Treatment Comparison Meta-Analysis[tiab] or Multiple Treatment Comparison Meta Analysis[tiab] or Multiple Treatment Comparison Meta-Analysis[tiab])))
#6	Termino Final	#1 AND #2 AND #3

Listado de citas evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
<b>PICO N° 6:</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, Tavazzi L, Pannaux M, et al. Incremental benefit of drug therapies for chronic heart failure with reduced ejection fraction: a network meta-analysis. European journal of heart failure. 2018;20(9):1315-22.</li> </ul>	RS	Es una actualización de una RS que no añade ECAS adicionales para evaluar BB
<ul style="list-style-type: none"> <li>Montero D, Flammer AJ. Effect of Beta-blocker Treatment on V O2peak in Patients with Heart Failure. Medicine and science in sports and exercise. 2018;50(5):889-96.</li> </ul>	RS	No analiza por separado al subgrupo de HFpEF
<ul style="list-style-type: none"> <li>Cleland JGF, Bunting KV, Flather MD, Altman DG, Holmes J, Coats AJS, et al. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials. European heart journal. 2018;39(1):26-35.</li> </ul>	RS	Solo incluye los ECAS que consideraron grandes, no da el resultado del efecto global, sino estratificado según nivel de EF.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Kotecha D, Flather MD, Altman DG, Holmes J, Rosano G, Wikstrand J, et al. Heart Rate and Rhythm and the Benefit of Beta-Blockers in Patients With Heart Failure. Journal of the American College of Cardiology. 2017;69(24):2885-96.</li> </ul>	RS	No responde a la PICO
<ul style="list-style-type: none"> <li>Kotecha D, Manzano L, Krum H, Rosano G, Holmes J, Altman DG, et al. Effect of age and sex on efficacy and tolerability of</li> </ul>	RS	Solo analiza pacientes con

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
beta blockers in patients with heart failure with reduced ejection fraction: individual patient data meta-analysis. BMJ (Clinical research ed). 2016;353:i1855.		HF y ritmo sinusal
<ul style="list-style-type: none"> <li>Miller RJ, Howlett JG, Exner DV, Campbell PM, Grant AD, Wilton SB. Baseline Functional Class and Therapeutic Efficacy of Common Heart Failure Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. The Canadian journal of cardiology. 2015;31(6):792-9.</li> </ul>	RS	No da el resultado del efecto global, sino estratificado según nivel de NYHA.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Chatterjee S, Udell JA, Sardar P, Lichstein E, Ryan JJ. Comparable benefit of beta-blocker therapy in heart failure across regions of the world: meta-analysis of randomized clinical trials. The Canadian journal of cardiology. 2014;30(8):898-903.</li> </ul>	RS	Incluye solo 16 ECAS, RS más actuales incluyen más.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Al-Gobari M, El Khatib C, Pillon F, Gueyffier F. beta-Blockers for the prevention of sudden cardiac death in heart failure patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. BMC cardiovascular disorders. 2013;13:52.</li> </ul>	RS	RS desactualizada
<ul style="list-style-type: none"> <li>O'Connor CM, Fiuzat M, Swedberg K, Caron M, Koch B, Carson PE, et al. Influence of global region on outcomes in heart failure beta-blocker trials. Journal of the American College of Cardiology. 2011;58(9):915-22.</li> </ul>	RS	Incluye solo 4 ECAS, hay RS más actuales que incluyen más.
<ul style="list-style-type: none"> <li>de Peuter OR, Lussana F, Peters RJ, Buller HR, Kamphuisen PW. A systematic review of selective and non-selective beta blockers for prevention of vascular events in patients with acute coronary syndrome or heart failure. The Netherlands journal of medicine. 2009;67(9):284-94.</li> </ul>	RS	RS desactualizada
<ul style="list-style-type: none"> <li>McAlister FA, Wiebe N, Ezekowitz JA, Leung AA, Armstrong PW. Meta-analysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. Annals of internal medicine. 2009;150(11):784-94.</li> </ul>	RS	RS desactualizada
<ul style="list-style-type: none"> <li>Nasr IA, Bouzamondo A, Hulot JS, Dubourg O, Le Heuzey JY, Lechat P. Prevention of atrial fibrillation onset by beta-blocker treatment in heart failure: a meta-analysis. European heart journal. 2007;28(4):457-62.</li> </ul>	RS	No evalúa los desenlaces buscados.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Dobre D, van Jaarsveld CH, deJongste MJ, Haaijer Ruskamp FM, Ranchor AV. The effect of beta-blocker therapy on quality of life in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. Pharmacoepidemiology and drug safety. 2007;16(2):152-9</li> </ul>	RS	RS desactualizada
<ul style="list-style-type: none"> <li>Abdulla J, Kober L, Christensen E, Torp-Pedersen C. Effect of beta-blocker therapy on functional status in patients with heart failure--a meta-analysis. European journal of heart failure. 2006;8(5):522-31.</li> </ul>	RS	No evalúa los desenlaces buscados.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Dulin BR, Haas SJ, Abraham WT, Krum H. Do elderly systolic heart failure patients benefit from beta blockers to the same extent as the non-elderly? Meta-analysis of &gt;12,000 patients in large-scale clinical trials. The American journal of cardiology. 2005;95(7):896-8.</li> </ul>	RS	Incluye solo 5 ECAS, hay RS más actuales que incluyen más.

Listado de citas evaluadas a texto completo e **incluidas**:

Estudios	Diseño
<b>PICO N° 6:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Thomsen MM, Lewinter C, Kober L. Varying effects of recommended treatments for heart failure with reduced ejection fraction: meta-analysis of randomized controlled trials in the ESC and ACCF/AHA guidelines. ESC heart failure. 2016;3(4):235-44.</li> </ul>	RS
<ul style="list-style-type: none"> <li>Burnett H, Earley A, Voors AA, Senni M, McMurray JJ, Deschaseaux C, et al. Thirty Years of Evidence on the Efficacy of Drug Treatments for Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Network Meta-Analysis. Circulation Heart failure. 2017;10(1).</li> </ul>	RS
<ul style="list-style-type: none"> <li>Barron AJ, Zaman N, Cole GD, Wensel R, Okonko DO, Francis DP. Systematic review of genuine versus spurious side-effects of beta-blockers in heart failure using placebo control: recommendations for patient information. International journal of cardiology. 2013;168(4):3572-9</li> </ul>	RS

### Búsqueda A2: búsqueda de RS para las preguntas PICO N° 6

#### Estrategia de búsqueda

Base de datos: PubMed		
Fecha de búsqueda: enero 2019 a junio 2024		
	Descripción	Término
#1	Población	("Heart Failure" [MeSH] OR "Heart Failure, Diastolic"[Mesh] OR "Heart Failure, Systolic"[Mesh]) OR ((failure[tiab] OR decompensation[TIAB] OR disease*[tiab] OR Congestive[tiab]) AND (heart[tiab] OR cardiac[tiab] OR cardiovascular[TIAB] OR myocardial[tiab] OR Systolic[tiab] OR Diastolic[tiab] OR Congestive[tiab]))
#2	Intervención	("Adrenergic beta-Antagonists"[Mesh] OR "Adrenergic beta Antagonists"[TIAB] OR "beta-Blockers"[TIAB] OR "beta blockers"[tiab] OR "β-blocker"[TIAB] OR "beta-Antagonists"[TIAB] OR "beta-adrenergic antagonists"[TIAB] OR "beta adrenergic antagonists"[TIAB] OR "beta-Adrenoceptor Antagonists"[TIAB] OR "beta Adrenoceptor Antagonists"[TIAB] OR "beta-Adrenergic Blocking Agents"[TIAB] OR "Bisoprolol"[Mesh] OR "Carvedilol"[Mesh] OR "Metoprolol"[Mesh] OR "Atenolol"[Mesh] OR "Propranolol"[Mesh] OR "Bisoprolol"[tiab] OR "Carvedilol"[tiab] OR "Metoprolol"[tiab] OR "Atenolol"[tiab] OR "Propranolol"[tiab])
#3	Control	-
#4	Desenlace	-
#5	Tipo de estudio	(systematic[sb] OR "Systematic Review"[PT] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Network Meta-Analysis"[Mesh] OR "Systematic Review"[TIAB] OR "Meta Analysis"[TIAB] OR Metanalysis[TIAB] OR Metaanalysis[TIAB] OR "Meta Analyses"[TIAB])
#6	Termino Final	<b>#1 AND #2 AND #3</b>
Base de datos: BIBLIOTECA COCHRANE		
Fecha de búsqueda: junio del 2024		
Filtros:		
Total: 2867 (25 cochrane reviews)		
Desde 1 agosto 2019: 10 Cochrane reviews		

ID	Search Hits	
#1	MeSH descriptor: [Heart Failure] explode all trees	14584
#2	(congestive):ti,ab,kw AND (heart):ti,ab,kw	7057
#3	(heart):ti,ab,kw AND ("decompensation"):ti,ab,kw	569
#4	(failure):ti,ab,kw	125196
#5	(heart):ti,ab,kw OR (cardiac):ti,ab,kw OR (myocardial):ti,ab,kw	229354
#6	#4 AND #5	50224
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #6	50401
#8	MeSH descriptor: [Adrenergic beta-Antagonists] explode all trees	5812
#9	("adrenergic beta antagonists"):ti,ab,kw OR ("beta blockers"):ti,ab,kw OR ("beta-blockers"):ti,ab,kw OR ("B-blocker"):ti,ab,kw	8615
#10	("beta-antagonists"):ti,ab,kw OR ("beta-adrenergic antagonists"):ti,ab,kw OR ("beta adrenergic antagonists"):ti,ab,kw OR ("beta-adrenoceptor antagonists"):ti,ab,kw OR ("beta adrenoceptor antagonists"):ti,ab,kw	5720
#11	("beta-Adrenergic Blocking Agents"):ti,ab,kw OR (bisoprolol):ti,ab,kw OR (carvedilol):ti,ab,kw OR (metoprolol):ti,ab,kw OR ("atenolol"):ti,ab,kw	8357
#12	(propranolol):ti,ab,kw	133
#13	MeSH descriptor: [Bisoprolol] explode all trees	485
#14	MeSH descriptor: [Carvedilol] explode all trees	829
#15	MeSH descriptor: [Metoprolol] explode all trees	1945
#16	MeSH descriptor: [Atenolol] explode all trees	2070
#17	MeSH descriptor: [Propranolol] explode all trees	3489
#18	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	16540
#19	#7 AND #18	2867

Listado de citas evaluadas a texto completo y **excluidas (2024)**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
<b>PICO N° 6:</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Kokhan EV, Kiyakbaev GK, Kobalava ZD. <i>Kardiologiya</i>. 2020;60(6):30-40. Published 2020 Jul 7. doi:10.18087/cardio.2020.6.n1062</li> </ul>	RS	Artículo en ruso
<ul style="list-style-type: none"> <li>Mann BK, Bhandohal JS, Saeed M, Pekler G. Beta Blocker Therapy in Heart Failure Patients with Active Cocaine Use: A Systematic Review. <i>Cardiol Res Pract</i>. 2020;2020:1985379. Published 2020 May 8. doi:10.1155/2020/1985379</li> </ul>	RS	Población que usa cocaína
<ul style="list-style-type: none"> <li>Xiang B, Yu Z, Zhou X. Comparative Efficacy of Medical Treatments for Chronic Heart Failure: A Network Meta-Analysis. <i>Front Cardiovasc Med</i>. 2022;8:787810. Published 2022 Jan 13. doi:10.3389/fcvm.2021.787810</li> </ul>	RS	No compara betabloqueadores con placebo
<ul style="list-style-type: none"> <li>Kaddoura R, Madurasinghe V, Chapra A, Abushanab D, Al-Badriyeh D, Patel A. Beta-blocker therapy in heart failure with preserved ejection fraction (B-HFpEF): A systematic review and meta-analysis. <i>Curr Probl Cardiol</i>. 2024;49(3):102376. doi:10.1016/j.cpcardiol.2024.102376</li> </ul>	RS	RS Observacionales
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ma GG, Fang Q, Wang FX. The effect of beta-blockers on mortality in patients with heart failure and atrial fibrillation: A meta-analysis of observational cohort and randomized controlled studies. <i>Cardiol J</i>. 2019;26(6):744-752. doi:10.5603/CJ.a2018.0074</li> </ul>	RS	Población: insuficiencia cardíaca con fibrilación auricular
<ul style="list-style-type: none"> <li>Xu T, Huang Y, Zhou H, et al. <math>\beta</math>-blockers and risk of all-cause mortality in patients with chronic heart failure and atrial fibrillation-a meta-analysis. <i>BMC Cardiovasc Disord</i>.</li> </ul>	RS	Población: fibrilación y falla cardíaca

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
2019;19(1):135. Published 2019 Jun 3. doi:10.1186/s12872-019-1079-2		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ziff OJ, Samra M, Howard JP, Bromage DI, Ruschitzka F, Francis DP, Kotecha D. Beta-blocker efficacy across different cardiovascular indications: an umbrella review and meta-analytic assessment. <i>BMC Med.</i> 2020 May 5;18(1):103. doi: 10.1186/s12916-020-01564-3. PMID: 32366251; PMCID: PMC7199339.</li> </ul>	RS	Incluye otras enfermedades
<ul style="list-style-type: none"> <li>Tang J, Wang P, Liu C, Peng J, Liu Y, Ma Q. Pharmacotherapy in patients with heart failure with reduced ejection fraction: A systematic review and meta-analysis. <i>Chin Med J (Engl)</i>. Published online May 28, 2024. doi:10.1097/CM9.0000000000003118</li> </ul>	RS	Solo fracción de eyección reducida. No acceso a texto completo

Listado de citas evaluadas a texto completo y **incluidas (2024)**:

Estudios	Diseño
<b>PICO N° 6.1:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Tromp J, Ouwerkerk W, van Veldhuisen DJ, et al. A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Pharmacological Treatment of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction [published correction appears in <i>JACC Heart Fail.</i> 2022 Apr;10(4):295-296. doi: 10.1016/j.jchf.2022.02.001]. <i>JACC Heart Fail.</i> 2022;10(2):73-84. doi:10.1016/j.jchf.2021.09.004</li> </ul>	RS

Estudios	Diseño
<b>PICO N° 6.2:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Leite M, Sampaio F, Saraiva FA, Diaz SO, Barros AS, Fontes-Carvalho R. The impact of heart failure therapy in patients with mildly reduced ejection fraction: a network meta-analysis. <i>ESC Heart Fail.</i> 2023;10(3):1822-1834. Doi:10.1002/ehf2.14284</li> </ul>	RS

Estudios	Diseño
<b>PICO N° 6.3:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Martin N, Manoharan K, Davies C, Lumbers RT. Beta-blockers and inhibitors of the renin-angiotensin aldosterone system for chronic heart failure with preserved ejection fraction. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2021;5(5):CD012721. Published 2021 May 22. Doi:10.1002/14651858.CD012721.pub3</li> </ul>	RS
<ul style="list-style-type: none"> <li>Zafeiropoulos S, Farmakis IT, Milioglou I, et al. Pharmacological Treatments in Heart Failure With Mildly Reduced and Preserved Ejection Fraction: Systematic Review and Network Meta-Analysis. <i>JACC Heart Fail.</i> 2024;12(4):616-627. doi:10.1016/j.jchf.2023.07.014</li> </ul>	RS

Pregunta 7: En adultos con insuficiencia cardíaca crónica con fracción de eyección reducida ( $\leq 40\%$ ) estadio C, ¿se debería usar antagonistas del receptor de mineralocorticoides para el manejo de la enfermedad?

Resumen de la búsqueda para la pregunta PICO:

Pregunta PICO	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces de la intervención
7.1	Adultos con insuficiencia cardíaca crónica estadio C, con Fracción de Eyección reducida ( $\leq 40\%$ )	Terapia estándar + Antagonistas de mineralocorticoides (ARM) / Terapia estándar + Placebo	<p><b>Críticos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mortalidad cardiovascular</li> <li>Hospitalización por insuficiencia cardíaca</li> <li>Mortalidad por cualquier causa</li> <li>Eventos adversos</li> </ul> <p><b>Importante</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hospitalización por cualquier causa</li> </ul>
7.2	Adultos con insuficiencia cardíaca crónica levemente reducida (41-49%)	Antagonistas de mineralocorticoides (ARM) / placebo o cualquiera de los fármacos considerados como intervención	<p><b>Críticos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mortalidad cardiovascular</li> <li>Hospitalización por insuficiencia cardíaca</li> <li>Mortalidad por cualquier causa</li> <li>Eventos adversos</li> </ul> <p><b>Importante</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hospitalización por cualquier causa</li> </ul>
7.3	Adultos con insuficiencia cardíaca crónica preservada ( $\geq 50\%$ )	Antagonistas de mineralocorticoides (ARM) / placebo o cualquiera de los fármacos considerados como intervención	<p><b>Críticos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mortalidad cardiovascular</li> <li>Hospitalización por insuficiencia cardíaca</li> <li>Mortalidad por cualquier causa</li> <li>Eventos adversos</li> </ul> <p><b>Importante</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hospitalización por cualquier causa</li> </ul>

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citas evaluadas:

Para responder la PICO, se realizó finalmente una búsqueda bibliográfica de RS de novo:

N°	Preguntas PICO	Tipo de búsqueda y tipos de estudios buscados	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citas identificadas en cada fuente	PICO	Citaciones evaluadas a texto completo	Artículos incluidos
A 1	Búsqueda para las preguntas PICO N° 7	Búsqueda de novo de RS	Desde el inicio de los tiempos a 7 de junio de 2019	<ul style="list-style-type: none"> <li>PubMed: 156</li> <li>Otras fuentes: 1</li> </ul>	PICO N°7.1	15	2

N°	Preguntas PICO	Tipo de búsqueda y tipos de estudios buscados	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citas identificadas en cada fuente	PICO	Citaciones evaluadas a texto completo	Artículos incluidos
A 2	Búsqueda para las preguntas PICO N° 7	Búsqueda actualizada de RS	Enero 2019 a junio 2024	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pubmed: 156</li> <li>• BIBLIOTECA COCHRANE: 23</li> </ul> Total de citas después de excluir duplicados 156	PICO N°7.1	13	1
					PICO N°7.2	13	1
					PICO N°7.3	13	2

A continuación, se presentará la estrategia de búsqueda y las listas de citas incluidas y excluidas para cada una:

**Búsqueda A1: búsqueda de RS para las preguntas PICO N° 7 (2019):**

Estrategia de búsqueda:

Base de datos: PubMed		
Fecha de búsqueda: 7 de junio del 2019		
Filtros:		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ninguno</li> </ul>		
	Descripción	Término
#1	Población	(( "Heart Failure" [MeSH] OR "Heart Failure, Diastolic"[Mesh] OR "Heart Failure, Systolic"[Mesh]) OR ((failure[tiab] AND (heart[tiab] OR cardiac[tiab] OR myocardial[tiab] OR Systolic[tiab] OR Diastolic[tiab] OR Congestive[tiab])))
#2	Intervención	("Mineralocorticoid Receptor Antagonists"[Mesh] OR Aldosterone[MeSH] OR Spironolactone[MeSH] OR Eplerenone[Mesh] OR eplerenone[tw] OR aldosterone[tw] OR spironolactone[tw] OR MRA*[tiab]) OR (Mineralocorticoid*[tiab] AND (antagonist*[tiab] OR receptor[tiab]))
#3	Tipo de estudio	("Systematic Review"[PT] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Systematic Review"[TIAB] OR "Meta Analysis"[TIAB] OR Metanalysis[TIAB] OR Metaanalysis[TIAB] OR "Meta Analyses"[TIAB])
#4	Término final	<b>#1 AND #2 AND #3</b>

Listado de citas evaluadas a texto completo, y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
<b>PICO N° 7:</b>	-	-
Yang, P., Shen, W., Chen, X. et al. Comparative efficacy and safety of mineralocorticoid receptor antagonists in heart failure: a network meta-analysis of randomized controlled trials. Heart Fail Rev. 2019.	RS	Incluye estudios con FE ≤45%

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
<p>Rossello, X., Ariti, C., Pocock, S.J. et al. Impact of mineralocorticoid receptor antagonists on the risk of sudden cardiac death in patients with heart failure and left-ventricular systolic dysfunction: an individual patient-level meta-analysis of three randomized-controlled trials. Clin Res Cardiol. 2019;108(5):477-486.</p>	RS	Incluye solo 3 ECAS, que también están contenidas en las RS escogidas
<p>Xu Y, Qiu Z, Yang R, Wu Y, Cheng X. Efficacy of mineralocorticoid receptor antagonists in postmyocardial infarction patients with or without left ventricular dysfunction: A meta-analysis of randomized controlled trials. Medicine. 2018;97(51):e13690.</p>	RS	Solo incluye 1 ECA que cumple con el criterio de FE reducida para evaluar desenlaces críticos. Dicho ECA está incluido en las RS escogidas.
<p>Pei H, Wang W, Zhao D, Wang L, Su GH, Zhao Z. The use of a novel non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist finerenone for the treatment of chronic heart failure: A systematic review and meta-analysis. Medicine. 2018;97(16):e0254.</p>	RS	Solo incluye estudios con un ARM no disponible en EsSalud
<p>Komajda, M. , Böhm, M. , Borer, J. S., Ford, I. , Tavazzi, L. , Pannaux, M. and Swedberg, K. Incremental benefit of drug therapies for chronic heart failure with reduced ejection fraction: a network meta - analysis. Eur J Heart Fail. 2018;20(9): 1315-1322.</p>	RS	No informa análisis específico con ARM
<p>Al-Gobari M, Al-Aqeel S, Gueyffier F, Burnand B. Effectiveness of drug interventions to prevent sudden cardiac death in patients with heart failure and reduced ejection fraction: an overview of systematic reviews. BMJ Open. 2018;8(7):e021108.</p>	overview of systematic reviews	Incluye RS que toma como criterio de FE reducida <45%
<p>Deepa Japp, Anoop Shah, Sheila Fiskén, Martin Denvir, Susan Shenkin, Alan Japp, Mineralocorticoid receptor antagonists in elderly patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. Age Ageing. 2017;46(1):18–25.</p>	RS	Incluye ECAS ya considerados en las RS escogidas.
<p>De Vecchis R, Cantatrione C, Mazzei D, Barone A, Maurea N. The Impact Exerted on Clinical Outcomes of Patients With Chronic Heart Failure by Aldosterone Receptor Antagonists: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Clin Med Res. 2017;9(2):130–142.</p>	RS	Incluye ECAS ya considerados en las RS escogidas.
<p>Burnett H, Earley A, Voors AA, et al. Thirty Years of Evidence on the Efficacy of Drug Treatments for Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Network Meta-Analysis. Circ Heart Fail. 2017;10(1):e003529.</p>	RS	Incluye ECAS ya considerados en las RS escogidas.

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
Wuxiang X, Fanfan Z, Xiaoyu S, Baoliang Z, Li Y. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers for heart failure with reduced ejection fraction or left ventricular dysfunction: Network meta-analysis. Int J Cardiol. 2016;205:65-71.	RS	Incluye ECAS ya considerados en las RS escogidas.
Emdin CA, Callender T, Cao J, McMurray JJ, Rahimi K. Meta-Analysis of Large-Scale Randomized Trials to Determine the Effectiveness of Inhibition of the Renin-Angiotensin Aldosterone System in Heart Failure. Am J Cardiol. 2015;116(1):155-61.	RS	No realiza análisis por ARM (une a todos los fármacos del SRAA)
Bapojé SR, Bahia A, Hokanson JE, et al. Effects of mineralocorticoid receptor antagonists on the risk of sudden cardiac death in patients with left ventricular systolic dysfunction: a meta-analysis of randomized controlled trials. Circ Heart Fail. 2013;6(2):166–173.	RS	Incluye ECAS ya considerados en las RS escogidas. Solo evalúa un desenlace.
Wei J, Ni J, Huang, D, Chen M, Yan S and Peng, Y. The Effect of Aldosterone Antagonists for Ventricular Arrhythmia: A Meta - Analysis. Clin Cardiol. 2010;33(9): 572-577.	RS	Solo incluye 2 ECAS para desenlace crítico. Incluye estudio observacional y estudio con FE>40%

Listado de citas evaluadas a texto completo, e **incluidas**:

Estudios	Diseño
<b>PICO N° 7:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>National Clinical Guideline Centre (NICE). Chronic heart failure in adults: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2018. NICE guideline [NG106]. Disponible en: <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ng106">https://www.nice.org.uk/guidance/ng106</a>.</li> </ul>	RS
<ul style="list-style-type: none"> <li>Berbenetz NM, Mrkobrada M. Mineralocorticoid receptor antagonists for heart failure: systematic review and meta-analysis. BMC Cardiovasc Disord. 2016;16(1):246.</li> </ul>	RS

**Búsqueda A1: búsqueda de RS para las preguntas PICO N° 7 (2024):**

Estrategia de búsqueda:

Base de datos: PubMed		
Fecha de búsqueda: 3 julio 2024		
Filtros:		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ninguno</li> </ul>		
	Descripción	Término
#1	Población	(( "Heart Failure" [MeSH] OR "Heart Failure, Diastolic"[Mesh] OR "Heart Failure, Systolic"[Mesh]) OR ((failure[tiab] AND (heart[tiab] OR cardiac[tiab] OR myocardial[tiab] OR Systolic[tiab] OR Diastolic[tiab] OR Congestive[tiab])))

#2	Intervención	("Mineralocorticoid Receptor Antagonists"[Mesh] OR Aldosterone[MeSH] OR Spironolactone[MeSH] OR Eplerenone[Mesh] OR eplerenone[tw] OR aldosterone[tw] OR spironolactone[tw] OR MRA[tiab]) OR (Mineralocorticoid*[tiab] AND (antagonist*[tiab] OR receptor[tiab]))
#3	Tipo de estudio	(systematic[sb] OR "Systematic Review"[PT] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Network Meta-Analysis"[Mesh] OR "Systematic Review"[TIAB] OR "Meta Analysis"[TIAB] OR Metanalysis[TIAB] OR Metaanalysis[TIAB] OR "Meta Analyses"[TIAB])
#4	Término final	<b>#1 AND #2 AND #3</b>

**Base de datos: Biblioteca Cochrane**

Fecha de búsqueda: junio del 2024

Filtros:

Total: 4042 (57 cochrane reviews)

Desde 1 agosto 2019: 23 Cochrane reviews

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Heart Failure] explode all trees	14584
#2	MeSH descriptor: [Heart Failure, Diastolic] explode all trees	147
#3	MeSH descriptor: [Heart Failure, Systolic] explode all trees	378
#4	(failure):ti,ab,kw	125196
#5	(heart):ti,ab,kw OR (cardiac):ti,ab,kw OR (myocardial):ti,ab,kw	229354
#6	#4 AND #5	50224
#7	(systolic):ti,ab,kw OR (diastolic):ti,ab,kw OR (congestive):ti,ab,kw	67725
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #6 OR #7	102704
#9	MeSH descriptor: [Mineralocorticoid Receptor Antagonists] explode all trees	931
#10	MeSH descriptor: [Aldosterone] explode all trees	1395
#11	MeSH descriptor: [Spironolactone] explode all trees	1256
#12	MeSH descriptor: [Eplerenone] explode all trees	308
#13	(aldosterone) OR (eplerenone) OR ("spironolactone") OR (MRA):ti,ab,kw	8754
#14	(mineralocorticoid*):ti,ab,kw	1798
#15	(antagonist*):ti,ab,kw OR (receptor):ti,ab,kw	108427
#16	#14 AND #15	1650
#17	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #16	9189
#18	<b>#8 AND #17</b>	<b>4042</b>

 Listado de NUEVAS citas evaluadas a texto completo, y **excluidas (2024)**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
<b>PICO N° 7:</b>	-	-
Banerjee M, Maisnam I, Pal R, Mukhopadhyay S. Mineralocorticoid receptor antagonists with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in heart failure: a meta-analysis. <i>Eur Heart J.</i> 2023;44(37):3686-3696. doi:10.1093/eurheartj/ehad522	RS	SCLT2 + MRA o SGLT2 o placebo- No evalúa por si solo MRA
Rossello X, Ariti C, Pocock SJ, et al. Impact of mineralocorticoid receptor antagonists on the risk of sudden cardiac death in patients with heart failure and left-ventricular systolic dysfunction: an individual patient-level meta-analysis of three randomized-controlled	RS	Desenlace muerte súbita

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
trials. <i>Clin Res Cardiol.</i> 2019;108(5):477-486. doi:10.1007/s00392-018-1378-0		
Fonseca C, Brito D, Branco P, Frazão JM, Silva-Cardoso J, Bettencourt P. Hyperkalemia and management of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in chronic heart failure with reduced ejection fraction: A systematic review. <i>Rev Port Cardiol (Engl Ed).</i> 2020;39(9):517-541. doi:10.1016/j.repc.2020.03.015	RS	Solo se incluyen estudios observacionales
Khan MS, Khan MS, Moustafa A, Anderson AS, Mehta R, Khan SS. Efficacy and Safety of Mineralocorticoid Receptor Antagonists in Patients With Heart Failure and Chronic Kidney Disease. <i>Am J Cardiol.</i> 2020;125(4):643-650. doi:10.1016/j.amjcard.2019.11.014	RS	Pacientes con insuficiencia cardiaca e insuficiencia renal crónica
Fukuta H, Goto T, Wakami K, Kamiya T, Ohte N. Effects of mineralocorticoid receptor antagonists on left ventricular diastolic function, exercise capacity, and quality of life in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Heart Vessels.</i> 2019;34(4):597-606. doi:10.1007/s00380-018-1279-1	RS	Desenlaces subrogados
Kapeliou CJ, Murrow JR, Nührenberg TG, Montoro Lopez MN. Effect of mineralocorticoid receptor antagonists on cardiac function in patients with heart failure and preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Heart Fail Rev.</i> 2019;24(3):367-377. doi:10.1007/s10741-018-9758-0	RS	Preservada, otros outcomes no primarios
Yang P, Shen W, Chen X, et al. Comparative efficacy and safety of mineralocorticoid receptor antagonists in heart failure: a network meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Heart Fail Rev.</i> 2019;24(5):637-646. doi:10.1007/s10741-019-09790-5	RS	Búsqueda antigua (diciembre 2018)
Xiang Y, Shi W, Li Z, et al. Efficacy and safety of spironolactone in the heart failure with mid-range ejection fraction and heart failure with preserved ejection fraction: A meta-analysis of randomized clinical trials. <i>Medicine (Baltimore).</i> 2019;98(13):e14967. doi:10.1097/MD.00000000000014967	RS	Búsqueda antigua (2018)
Frankenstein L, Seide S, Täger T, et al. Relative Efficacy of Spironolactone, Eplerenone, and cAnRenone in patients with Chronic Heart failure (RESEARCH): a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Heart Fail Rev.</i> 2020;25(2):161-171. doi:10.1007/s10741-019-09832-y	RS	Búsqueda antigua (2018)

Listado de NUEVAS citas evaluadas a texto completo, e **incluidas (2024)**:

Estudios	Diseño
<b>PICO N° 7.1:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Pamporis K, Karakasis P, Sagris M, et al. Mineralocorticoid receptor antagonists in heart failure with reduced ejection fraction: a systematic review and network meta-analysis of 32 randomized trials. <i>Curr Probl Cardiol.</i> 2024;49(7):102615. doi:10.1016/j.cpcardiol.2024.102615</li> </ul>	RS

Estudios	Diseño
<b>PICO N° 7.2:</b>	
Leite M, Sampaio F, Saraiva FA, Diaz SO, Barros AS, Fontes-Carvalho R. The impact of heart failure therapy in patients with mildly reduced ejection fraction: a network meta-analysis. <i>ESC Heart Fail.</i> 2023;10(3):1822-1834. Doi:10.1002/ehf2.14284	RS

Estudios	Diseño
<b>PICO N° 7.3:</b>	
Martin N, Manoharan K, Davies C, Lumbers RT. Beta-blockers and inhibitors of the renin-angiotensin aldosterone system for chronic heart failure with preserved ejection fraction. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2021;5(5):CD012721. Published 2021 May 22. Doi:10.1002/14651858.CD012721.pub3	RS
Zafeiropoulos S, Farmakis IT, Milioglou I, et al. Pharmacological Treatments in Heart Failure With Mildly Reduced and Preserved Ejection Fraction: Systematic Review and Network Meta-Analysis. <i>JACC Heart Fail.</i> 2024;12(4):616-627. doi:10.1016/j.jchf.2023.07.014	RS

Pregunta 10: En adultos con insuficiencia cardíaca crónica estadio C independientemente de la fracción de eyección, ¿se debería usar diuréticos de asa para el manejo de la enfermedad?

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

Esta pregunta clínica tuvo preguntas PICO, cuyas características se resumen a continuación (2019):

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
10	En pacientes con adultos con insuficiencia cardíaca crónica estadio C, con Fracción de Eyección reducida (< 40%)	Diurético de Asa / Placebo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalidad por todas las causas</li> <li>• Mortalidad cardiovascular</li> <li>• Hospitalizaciones por todas las causas.</li> <li>• Eventos adversos</li> </ul>

Esta pregunta clínica tuvo preguntas PICO, cuyas características se resumen a continuación (2024):

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
10	En pacientes con adultos con insuficiencia cardíaca crónica estadio C independientemente de la fracción de eyección	Diurético de Asa / Placebo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalidad por todas las causas</li> <li>• Mortalidad cardiovascular</li> <li>• Hospitalizaciones por todas las causas.</li> <li>• Eventos adversos</li> </ul>

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citas evaluadas:

Para responder dichas preguntas PICO, se realizaron finalmente dos búsquedas bibliográficas

Código	Tipo de búsqueda y tipos de estudios buscados	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citas identificadas en cada fuente	Citas evaluadas a texto completo	Artículos incluidos
A1	Búsqueda de RS de ECA	Inicio de los tiempos a octubre 2019	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PubMed: 274</li> </ul>	2	1
B1	Búsqueda de estudios primarios	Febrero 2011 a octubre 2019	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PubMed: 1231</li> </ul>	0	0
A2	Búsqueda de RS de ECA	Enero 2019 a 20 julio 2024	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PubMed: 179</li> <li>• Biblioteca Cochrane: 19</li> </ul>	12	0

Código	Tipo de búsqueda y tipos de estudios buscados	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citas identificadas en cada fuente	Citaciones evaluadas a texto completo	Artículos incluidos
			<ul style="list-style-type: none"> <li>Total de citas después de excluir duplicados: 179</li> </ul>		

### A1. Búsqueda de RS para la pregunta PICO N° 10 (2019):

Estrategia de búsqueda

Base de datos: PubMed

Fecha de búsqueda: inicio de los tiempos hasta octubre 2019

	Descripción	Término
#1	Población	((("heart failure"[MH] OR (congestive[TIAB] AND heart[TIAB]))) OR ((heart[TIAB] AND decompensation[TIAB])) OR ((failure[TIAB] AND (heart[TIAB] OR cardiac[TIAB] OR myocardial[TIAB])))
#2	Intervención	diuretics[MH] OR furosemide[MH] OR diuretic*[TIAB] OR furosemide[TIAB] OR frusemide[TIAB] OR "loop diuretics"[TIAB] OR "sodium potassium chloride symporter inhibitors"[MH]
#3	Control	-
#4	Desenlace	-
#5	Tipo de estudio	systematic review[PT] OR systematic review[TIAB] OR "meta-analysis as topic"[MH] OR meta-analysis[PT] OR meta analysis[TIAB] OR meta analyses[TIAB] OR metanaly*[TIAB] OR metaanaly*[TIAB] OR meta-analy*[TIAB]
#6	Termino Final	#1 AND #2 AND #5

Listado de citas evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
<b>PICO N° 10:</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Zhao X, Ren Y, Li H, Liu X. The Effect of Diuretics on Patients with Heart Failure: A Network Meta-Analysis: Diuretics Effect on Heart Failure Patients. Journal of pharmacy &amp; pharmaceutical sciences : a publication of the Canadian Society for Pharmaceutical Sciences, Societe canadienne des sciences pharmaceutiques. 2019;22(1):270-80.</li> </ul>	RS	Se incluye intervenciones no disponibles

Listado de citas evaluadas a texto completo e **incluidas**:

Estudios	Diseño
<b>PICO N° 10:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Faris RF, Flather M, Purcell H, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Diuretics for heart failure. The Cochrane database of systematic reviews. 2012(2):Cd003838.</li> </ul>	RS

## B. Búsqueda de estudios primarios para la pregunta PICO N° 10 (2019):

Estrategia de búsqueda

Base de datos: PubMed		
Fecha de búsqueda: febrero 2011 hasta octubre 2019		
	Descripción	Término
#1	Población	((("heart failure"[MH] OR (congestive[TIAB] AND heart[TIAB]))) OR ((heart[TIAB] AND decompensation[TIAB])) OR ((failure[TIAB] AND (heart[TIAB] OR cardiac[TIAB] OR myocardial[TIAB])))
#2	Intervención	diuretics[MH] OR furosemide[MH] OR diuretic*[TIAB] OR furosemide[TIAB] OR frusemide[TIAB] OR "loop diuretics"[TIAB] OR "sodium potassium chloride symporter inhibitors"[MH]
#3	Control	-
#4	Desenlace	-
#5	Tipo de estudio	randomized controlled trial[PT] OR controlled clinical trial[PT] OR clinical trial[PT] OR randomized[TIAB] OR randomised[TIAB] or placebo[TIAB] OR placebos[MH] OR randomly[TIAB] OR trial[TIAB] OR groups[TIAB]
#6	Termino Final	#1 AND #2 AND #5

Listado de citas evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
PICO N° 10: • ---	---	---

Listado de citas evaluadas a texto completo e **incluidas**:

Estudios	Diseño
PICO N° 10: • ---	---

## A2. Búsqueda de RS para la pregunta PICO N° 10 (2024):

Estrategia de búsqueda

Base de datos: PubMed		
Fecha de búsqueda: inicio de los tiempos hasta julio 2024		
	Descripción	Término
#1	Población	((("heart failure"[MH] OR (congestive[TIAB] AND heart[TIAB]))) OR ((heart[TIAB] AND decompensation[TIAB])) OR ((failure[TIAB] AND (heart[TIAB] OR cardiac[TIAB] OR myocardial[TIAB])))
#2	Intervención	("diuretics"[MH] OR "furosemide"[MH] OR diuretic*[TIAB] OR furosemide*[TIAB] or furant*[TIAB] OR Lasix[TIAB] OR fusid[TIAB] OR errolon[TIAB] OR "loop diuretics"[TIAB] OR "sodium potassium chloride symporter inhibitors"[MH])
#3	Control	-
#4	Desenlace	-

#5	Tipo de estudio	(systematic[sb] OR "Systematic Review"[PT] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Network Meta-Analysis"[Mesh] OR "Systematic Review"[TIAB] OR "Meta Analysis"[TIAB] OR Metanalysis[TIAB] OR Metaanalysis[TIAB] OR "Meta Analyses"[TIAB])
#6	Termino Final	#1 AND #2 AND #5

### Estrategia de búsqueda para Biblioteca Cochrane

#### Base de datos: Biblioteca Cochrane

Fecha de búsqueda: inicio de los tiempos hasta julio 2024

#### Término

Search Name:

Date Run: 19/07/2024 18:23:39

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Heart Failure] explode all trees	14584
#2	(congestive):ti,ab,kw AND (heart):ti,ab,kw	7057
#3	(heart):ti,ab,kw AND ("decompensation"):ti,ab,kw	569
#4	(heart):ti,ab,kw OR (cardiac):ti,ab,kw OR (myocardial):ti,ab,kw	229354
#5	(failure):ti,ab,kw	125195
#6	#5 AND #4	50223
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #6	50400
#8	MeSH descriptor: [Diuretics] explode all trees	4122
#9	MeSH descriptor: [Furosemide] explode all trees	1457
#10	(diuretic*):ti,ab,kw OR (furosemid*):ti,ab,kw OR (furant*):ti,ab,kw OR ("Lasix"):ti,ab,kw OR ("Fusid"):ti,ab,kw	11921
#11	("Errolon"):ti,ab,kw OR ("loop diuretic"):ti,ab,kw OR ("loop diuretics"):ti,ab,kw OR ("loop-diuretic"):ti,ab,kw	1020
#12	MeSH descriptor: [Sodium Potassium Chloride Symporter Inhibitors] explode all trees	173
#13	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	12739
#14	#7 AND #13	4225

### Listado de citas evaluadas a texto completo y excluidas (2024):

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
<ul style="list-style-type: none"> <li>Siddiqi AK, Javaid H, Ahmed M, et al. Clinical Outcomes With Furosemide Versus Torsemide in Patients With Heart Failure: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Curr Probl Cardiol.</i> 2023;48(11):101927. doi:10.1016/j.cpcardiol.2023.101927</li> </ul>	RS	Población que se incluye tanto insuficiencia aguda y crónica.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Singh S, Goel S, Duhan S, et al. Effect of Furosemide Versus Torsemide on Hospitalizations and Mortality in Patients With Heart Failure: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. <i>Am J Cardiol.</i> 2023;206:42-48. doi:10.1016/j.amjcard.2023.08.079</li> </ul>	RS	Solo compara torsemida y furosemida, no placebo.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ahmad Cheema H, Azeem S, Ejaz A, et al. Efficacy and safety of torsemide versus furosemide in heart failure patients: A systematic review of randomized controlled trials. <i>Clin Cardiol.</i> 2024;47(1):e24088. doi:10.1002/clc.24088</li> </ul>	RS	No excluye distintas poblaciones
<ul style="list-style-type: none"> <li>Rosul MM, Bletskan MM, Ivano NV, Korabelschykova MO. LOOP DIURETICS IN HEART FAILURE: EVIDENCE-BASED CHOICE. <i>Wiad Lek.</i> 2021;74(4):1003-1006.</li> </ul>	RS	Se habla de insuficiencia cardiaca crónica y aguda

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
<ul style="list-style-type: none"> <li>Abraham B, Megaly M, Sous M, et al. Meta-Analysis Comparing Torsemide Versus Furosemide in Patients With Heart Failure. <i>Am J Cardiol.</i> 2020;125(1):92-99. doi:10.1016/j.amjcard.2019.09.039</li> </ul>	RS	Solo compara torsemida vs furosemida. No placebo
<ul style="list-style-type: none"> <li>Wierda E, Dickhoff C, Handoko ML, et al. Outpatient treatment of worsening heart failure with intravenous and subcutaneous diuretics: a systematic review of the literature. <i>ESC Heart Fail.</i> 2020;7(3):892-902. doi:10.1002/ehf2.12677</li> </ul>	RS	Compara vía de administración subcutánea vs endovenosa de la furosemida.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Sherif NA, Morra ME, Thanh LV, et al. Torasemide versus furosemide in treatment of heart failure: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. <i>J Eval Clin Pract.</i> 2020;26(3):842-851. doi:10.1111/jep.13261</li> </ul>	RS	Solo compara torsemida vs furosemida. No placebo
<ul style="list-style-type: none"> <li>Karedath J, Asif A, Tentu N, et al. Continuous Infusion Versus Bolus Injection of Loop Diuretics for Patients With Congestive Heart Failure: A Meta-Analysis. <i>Cureus.</i> 2023;15(2):e34758. Published 2023 Feb 8. doi:10.7759/cureus.34758</li> </ul>	RS	Compara la infusión continua vs inyección en bolo
<ul style="list-style-type: none"> <li>Kido K, Shimizu M, Hashiguchi M. Comparing torsemide versus furosemide in patients with heart failure: A meta-analysis. <i>J Am Pharm Assoc (2003).</i> 2019;59(3):432-438. doi:10.1016/j.japh.2019.01.014</li> </ul>	RS	Solo compara torasemida vs furosemida. Incluye observacionales
<ul style="list-style-type: none"> <li>Eid PS, Ibrahim DA, Zayan AH, et al. Comparative effects of furosemide and other diuretics in the treatment of heart failure: a systematic review and combined meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Heart Fail Rev.</i> 2021;26(1):127-136. doi:10.1007/s10741-020-10003-7</li> </ul>	RS	Furosemida pertenece a los observacionales
<ul style="list-style-type: none"> <li>Täger T, Fröhlich H, Seiz M, Katus HA, Frankenstein L. READY: relative efficacy of loop diuretics in patients with chronic systolic heart failure-a systematic review and network meta-analysis of randomised trials. <i>Heart Fail Rev.</i> 2019;24(4):461-472. doi:10.1007/s10741-019-09771-8</li> </ul>	RS	Incluye otras intervenciones no evaluadas. Vs placebo solo 3 ECAs
<ul style="list-style-type: none"> <li>Kapelios CJ, Bonou M, Malliaras K, et al. Association of loop diuretics use and dose with outcomes in outpatients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of observational studies involving 96,959 patients. <i>Heart Fail Rev.</i> 2022;27(1):147-161. doi:10.1007/s10741-020-09995-z</li> </ul>	RS	RS de estudios observacionales

Listado de citas evaluadas a texto completo e **incluidas**:

Estudios	Diseño
<b>PICO N° 10:</b>	
•	

**Pregunta 11:** En adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección reducida ( $\leq 40\%$ ) estadio C y anemia ¿se debería usar agentes estimulantes de la eritropoyesis para el manejo de la enfermedad?

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

Esta pregunta clínica tuvo preguntas PICO, cuyas características se resumen a continuación:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
11	Adultos con insuficiencia cardiaca crónica con FE reducida ( $\leq 40\%$ ) y anemia	Agentes estimulantes de la eritropoyesis / placebo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalidad por todas las causas</li> <li>• Mortalidad cardiovascular</li> <li>• Hospitalizaciones por todas las causas.</li> <li>• Eventos adversos</li> </ul>

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citas evaluadas:

Para responder dichas preguntas PICO, se realizaron finalmente dos búsquedas bibliográficas

N°	Preguntas PICO	Tipo de búsqueda y tipos de estudios buscados	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citas identificadas en cada fuente	Citas evaluadas a texto completo	Artículos incluidos
A 1	Búsqueda para las preguntas PICO N° 6	Búsqueda de novo de RS	Desde el inicio de los tiempos a febrero 2019	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PubMed: 52</li> </ul>	2	2
A 2	Búsqueda para las preguntas PICO N° 6	Búsqueda actualizada de RS	De enero 2019 a junio 2024	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pubmed: 20</li> <li>• Biblioteca Cochrane: 13</li> </ul>	0	0

### **A1. Búsqueda de RS para la pregunta PICO N° 11 (2019):**

**Base de datos: PubMed**

**Fecha de búsqueda: inicio de los tiempos hasta octubre 2019**

	Descripción	Término
#1	Población	(((((("Heart Failure" [MeSH] OR "Heart Failure, Diastolic"[Mesh] OR "Heart Failure, Systolic"[Mesh]) OR ((failure[tiab] OR decompensation[TIAB] OR disease*[tiab] OR Congestive[tiab]) AND (heart[tiab] OR cardiac[tiab] OR cardiovascular[TIAB] OR myocardial[tiab] OR Systolic[tiab] OR Diastolic[tiab] OR Congestive[tiab]))) AND (anemia[MH] OR anemia[TIAB] OR anaemia[TIAB]))))
#2	Intervención	erythropoietin[MH] OR erythropoietin[TIAB] OR EPO[TIAB] OR ESA*[TIAB]
#3	Control	-
#4	Desenlace	-
#5	Tipo de estudio	systematic review[PT] OR systematic review[TIAB] OR "meta-analysis as topic"[MH] OR meta-analysis[PT] OR meta analysis[TIAB] OR meta analyses[TIAB] OR metanaly*[TIAB] OR metaanaly*[TIAB] OR meta-analy*[TIAB]

#6	Termino Final	#1 AND #2 AND #5
----	---------------	------------------

Listado de citas evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
<b>PICO N° 11:</b>		
• ---	---	---

Listado de citas evaluadas a texto completo e **incluidas**:

Estudios	Diseño
<b>PICO N° 11:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Kang J, Park J, Lee JM, Park JJ, Choi DJ. The effects of erythropoiesis stimulating therapy for anemia in chronic heart failure: A meta-analysis of randomized clinical trials. International journal of cardiology. 2016;218:12-22.</li> </ul>	RS
<ul style="list-style-type: none"> <li>Zhang H, Zhang P, Zhang Y, Yan J, Dong P, Wang Y, et al. Effects of erythropoiesis-stimulating agents on heart failure patients with anemia: a meta-analysis. Postepy w kardiologii interwencyjnej = Advances in interventional cardiology. 2016;12(3):247-53.</li> </ul>	RS

## A2. Búsqueda de RS para la pregunta PICO N° 11 (2024):

**Base de datos: PubMed**

**Fecha de búsqueda: inicio de los tiempos hasta julio 2024**

	Descripción	Término
#1	Población	((("Heart Failure" [MeSH] OR "Heart Failure, Diastolic"[Mesh] OR "Heart Failure, Systolic"[Mesh]) OR ((failure[tiab] OR decompensation[TIAB] OR disease*[tiab] OR Congestive[tiab]) AND (heart[tiab] OR cardiac[tiab] OR cardiovascular[TIAB] OR myocardial[tiab] OR Systolic[tiab] OR Diastolic[tiab] OR Congestive[tiab]))) AND (anemia[MH] OR anemia[TIAB] OR anaemia[TIAB]))
#2	Intervención	erythropoietin[MH] OR erythropoietin[TIAB] OR EPO[TIAB]
#3	Control	-
#4	Desenlace	-
#5	Tipo de estudio	(systematic[sb] OR "Systematic Review"[PT] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Network Meta-Analysis"[Mesh] OR "Systematic Review"[TIAB] OR "Meta Analysis"[TIAB] OR Metanalysis[TIAB] OR Metaanalysis[TIAB] OR "Meta Analyses"[TIAB])
#6	Termino Final	#1 AND #2 AND #5

**Base de datos: Biblioteca Cochrane**

Fecha de búsqueda: junio del 2024

Filtros:

Total: 429 (13 cochrane reviews)

Desde 1 agosto 2019: 4 Cochrane reviews

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Heart Failure] explode all trees	14584

#2 MeSH descriptor: [Heart Failure, Diastolic] explode all trees 147  
 #3 MeSH descriptor: [Heart Failure, Systolic] explode all trees 378  
 #4 (failure):ti,ab,kw OR ("decompensation"):ti,ab,kw OR (disease\*):ti,ab,kw OR  
 (congestive):ti,ab,kw 632222  
 #5 #1 OR #2 OR #3 OR #4 632242  
 #6 (heart):ti,ab,kw OR (cardiac):ti,ab,kw OR (cardiovascular):ti,ab,kw OR (myocardial):ti,ab,kw  
 AND (systolic):ti,ab,kw 266470  
 #7 (diastolic):ti,ab,kw OR (congestive):ti,ab,kw 46781  
 #8 #6 OR #7 280678  
 #9 #5 AND #8 149358  
 #10 (anemia):ti,ab,kw OR (anaemia):ti,ab,kw 25624  
 #11 MeSH descriptor: [Anemia] explode all trees 7369  
 #12 #10 OR #11 26262  
 #13 #9 AND #12 3175  
 #14 (erythropoietin):ti,ab,kw OR (EPO):ti,ab,kw 5283  
 #15 MeSH descriptor: [Erythropoietin] explode all trees 2641  
 #16 #14 OR #15 5566  
 #17 #13 AND #16 429

Listado de citas evaluadas a texto completo y **excluidas (2024)**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
<b>PICO N° 11:</b>		
<b>Ninguna</b>		

Listado de citas evaluadas a texto completo e **incluidas (2024)**:

Estudios	Diseño
<b>PICO N° 11:</b>	
<b>Ninguna</b>	

Pregunta 12.2: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección levemente reducida (41-49%) y preservada ( $\geq 50\%$ ) estadio C, ¿se deberían usar inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2 (SGLT-2) para el manejo de la enfermedad?

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

Esta pregunta clínica tuvo preguntas PICO, cuyas características se resumen a continuación:

N°	Preguntas PICO	Tipo de búsqueda y tipos de estudios buscados	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citas identificadas en cada fuente	Citaciones evaluadas a texto completo	Artículos incluidos
A 1	Búsqueda para las preguntas PICO N° 12.2	Búsqueda de novo de RS	Desde el inicio de los tiempos a setiembre 2024	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pubmed: 430</li> <li>• BIBLIOTECA COCHRANE: 3</li> </ul> Total de citas después de excluir duplicados 430	21	3

Estrategia de búsqueda para la pregunta PICO N° 12:

**Base de datos: PubMed**

Fecha de búsqueda: inicio de los tiempos hasta setiembre 2024

	Descripción	Término
#1	Población	((("heart failure"[MH] OR (congestive[TIAB] AND heart[TIAB]))) OR ((heart[TIAB] AND decompensation[TIAB])) OR ((failure[TIAB] AND (heart[TIAB] OR cardiac[TIAB] OR myocardial[TIAB])))
#2	Intervención	("Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors"[Mesh] OR "Sodium-Glucose Transporter 2 Inhib*" [TIAB] OR "SGLT-2 inhib*" [TIAB] OR Gliflozin* [TIAB])
#3	Control	-
#4	Desenlace	-
#5	Tipo de estudio	(systematic[sb] OR "Systematic Review"[PT] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Network Meta-Analysis"[Mesh] OR "Systematic Review"[TIAB] OR "Meta Analysis"[TIAB] OR Metanalysis[TIAB] OR Metaanalysis[TIAB] OR "Meta Analyses"[TIAB])
#6	Termino Final	<b>#1 AND #2 AND #5</b>

**Base de datos: Biblioteca Cochrane**

Fecha de búsqueda: setiembre del 2024

Filtros:

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Heart Failure] explode all trees	14764
#2	(congestive):ti,ab,kw AND (heart):ti,ab,kw	7095
#3	(heart):ti,ab,kw AND ("decompensation"):ti,ab,kw	582
#4	(failure):ti,ab,kw	126980
#5	(heart):ti,ab,kw OR (cardiac):ti,ab,kw OR (myocardial):ti,ab,kw	233081
#6	#4 AND #5	51028
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #6	51209
#8	MeSH descriptor: [Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors] explode all trees	1081
#9	("sodium glucose co-transporter 2"):ti,ab,kw	778

#10	("SGLT 2"):ti,ab,kw	490
#11	(inhibitors):ti,ab,kw	76785
#12	#11 AND #10	317
#13	(Gliflozin):ti,ab,kw	11
#14	#8 OR #12 OR #13	1328
#15	#14 AND #7	477

Listado de citas evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
<b>PICO N° 12.2:</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. <i>Lancet</i>. 2020;396(10254):819-829. doi:10.1016/S0140-6736(20)31824-9</li> </ul>	RS	Búsqueda antigua, se limita al 2020
<ul style="list-style-type: none"> <li>Wang Y, Gao T, Meng C, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction: an updated systematic review and meta-analysis. <i>Eur J Med Res</i>. 2022;27(1):314. Published 2022 Dec 29. doi:10.1186/s40001-022-00945-z</li> </ul>	RS	Incluye intervenciones no disponibles en el país
<ul style="list-style-type: none"> <li>Zou X, Shi Q, Vandvik PO, et al. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Patients With Heart Failure : A Systematic Review and Meta-analysis. <i>Ann Intern Med</i>. 2022;175(6):851-861. doi:10.7326/M21-4284</li> </ul>	RS	No solo población con fracción de eyección preservada
<ul style="list-style-type: none"> <li>Chen K, Nie Z, Shi R, et al. Time to Benefit of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Among Patients With Heart Failure. <i>JAMA Netw Open</i>. 2023;6(8):e2330754. Published 2023 Aug 1. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.30754</li> </ul>	RS	No solo población con fracción de eyección preservada
<ul style="list-style-type: none"> <li>Butler J, Usman MS, Khan MS, et al. Efficacy and safety of SGLT2 inhibitors in heart failure: systematic review and meta-analysis [published correction appears in <i>ESC Heart Fail</i>. 2021 Jun;8(3):2362. doi: 10.1002/ehf2.13338]. <i>ESC Heart Fail</i>. 2020;7(6):3298-3309. doi:10.1002/ehf2.13169</li> </ul>	RS	Búsqueda antigua, se limita al 2020
<ul style="list-style-type: none"> <li>Banerjee M, Maisnam I, Pal R, Mukhopadhyay S. Mineralocorticoid receptor antagonists with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in heart failure: a meta-analysis. <i>Eur Heart J</i>. 2023;44(37):3686-3696. doi:10.1093/eurheartj/ehad522</li> </ul>	RS	MRA + iSGLT-2 vs iSGLT-2
<ul style="list-style-type: none"> <li>Aimo A, Pateras K, Stamatelopoulos K, et al. Relative Efficacy of Sacubitril-Valsartan, Vericiguat, and SGLT2 Inhibitors in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: a Systematic Review and Network Meta-Analysis. <i>Cardiovasc Drugs Ther</i>. 2021;35(5):1067-1076. doi:10.1007/s10557-020-07099-2</li> </ul>	RS	INRA vs Vericiguat vs iSGLT-2
<ul style="list-style-type: none"> <li>Mo X, Lu P, Yang X. Efficacy of sacubitril-valsartan and SGLT2 inhibitors in heart failure with reduced ejection fraction: A systematic review and meta-analysis. <i>Clin Cardiol</i>. 2023;46(10):1137-1145. doi:10.1002/clc.24085</li> </ul>	RS	INRA + iSGLT-2 vs iSGLT-2
<ul style="list-style-type: none"> <li>Younes AM, Salem M, Maraey A, et al. Safety outcomes of SGLT2i in the heart failure trials: A systematic review and Meta-analysis. <i>Int J Cardiol</i>. 2022;366:51-56. doi:10.1016/j.ijcard.2022.06.059</li> </ul>	RS	No divide por subgrupos según FEVI

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
<ul style="list-style-type: none"> <li>Banerjee M, Pal R, Nair K, Mukhopadhyay S. SGLT2 inhibitors and cardiovascular outcomes in heart failure with mildly reduced and preserved ejection fraction: A systematic review and meta-analysis. <i>Indian Heart J.</i> 2023;75(2):122-127. doi:10.1016/j.ihj.2023.03.003</li> </ul>	RS	Subdivide pacientes con diabetes y sin diabetes
<ul style="list-style-type: none"> <li>Jaiswal A, Jaiswal V, Ang SP, et al. SGLT2 inhibitors among patients with heart failure with preserved ejection fraction: A meta-analysis of randomised controlled trials. <i>Medicine (Baltimore).</i> 2023;102(39):e34693. doi:10.1097/MD.00000000000034693</li> </ul>	RS	Incluye intervenciones no disponibles en el país
<ul style="list-style-type: none"> <li>Cao Y, Li P, Li Y, Han Y. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in heart failure: an updated meta-analysis. <i>ESC Heart Fail.</i> 2022;9(3):1942-1953. doi:10.1002/ehf2.13905</li> </ul>	RS	No hay análisis por subgrupos según FEVI
<ul style="list-style-type: none"> <li>Iyer N, Hussein S, Singareddy S, et al. Sotagliflozin vs Dapagliflozin: A Systematic Review Comparing Cardiovascular Mortality. <i>Cureus.</i> 2023;15(9):e45525. Published 2023 Sep 19. doi:10.7759/cureus.45525</li> </ul>	RS	No subdivide grupos según FEVI
<ul style="list-style-type: none"> <li>Kumar K, Kheiri B, Simpson TF, Osman M, Rahmouni H. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Heart Failure: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. <i>Am J Med.</i> 2020;133(11):e625-e630. doi:10.1016/j.amjmed.2020.04.006</li> </ul>	RS	Búsqueda antigua, 2019
<ul style="list-style-type: none"> <li>Pandey AK, Dhingra NK, Hibino M, Gupta V, Verma S. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in heart failure with reduced or preserved ejection fraction: a meta-analysis. <i>ESC Heart Fail.</i> 2022;9(2):942-946. doi:10.1002/ehf2.13805</li> </ul>	RS	Incluye FEVI reducida y preservada
<ul style="list-style-type: none"> <li>Chen J, Jiang C, Guo M, et al. Effects of SGLT2 inhibitors on cardiac function and health status in chronic heart failure: a systematic review and meta-analysis. <i>Cardiovasc Diabetol.</i> 2024;23(1):2. Published 2024 Jan 3. doi:10.1186/s12933-023-02042-9</li> </ul>	RS	Desenlaces subrogados
<ul style="list-style-type: none"> <li>Sephien A, Ghobrial M, Reljic T, Prida X, Nerella N, Kumar A. Efficacy of SGLT2 inhibitors in patients with heart failure: An overview of systematic reviews. <i>Int J Cardiol.</i> 2023;377:79-85. doi:10.1016/j.ijcard.2022.11.052</li> </ul>	Compara RS	Diseño distinto
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ali AE, Mazroua MS, ElSaban M, et al. Effect of Dapagliflozin in Patients with Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Glob Heart.</i> 2023;18(1):45. Published 2023 Aug 22. doi:10.5334/gh.1258</li> </ul>	RS	Solo evalúa dapagliflozina

Listado de citas evaluadas a texto completo e **incluidas**:

Estudios	Diseño
<b>PICO N° 12:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials [published correction appears in Lancet. 2023 Jan 14;401(10371):104. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00018-1]. <i>Lancet.</i> 2022;400(10354):757-767. doi:10.1016/S0140-6736(22)01429-5</li> </ul>	RS
<ul style="list-style-type: none"> <li>Shah YR, Turgeon RD. Impact of SGLT2 Inhibitors on Quality of Life in Heart Failure Across the Ejection Fraction Spectrum: Systematic Review and Meta-analysis. <i>CJC Open.</i> 2023;6(4):639-648. Published 2023 Dec 10. doi:10.1016/j.cjco.2023.12.002</li> </ul>	RS
<ul style="list-style-type: none"> <li>Soleimani H, Saeedian B, Pasebani Y, et al. Safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors drugs among heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. <i>ESC Heart Fail.</i> 2024;11(2):637-648. doi:10.1002/ehf2.14633</li> </ul>	RS

### Anexo N° 3: Tablas de evaluación de calidad y riesgo de sesgo en los estudios

**Pregunta 1: En población general, ¿cuáles son los factores de riesgo para el desarrollo de la insuficiencia cardiaca?**

Evaluación de las RS con el instrumento AMSTAR 2:

Ítems del instrumento	Jacobs et al. (2017)
1. Si la pregunta de investigación y los criterios de inclusión incluyen los componentes PICO	✓
2. Diseño a priori y justificación a alguna desviación del protocolo	✓
3. Explicación de la selección de los diseños para la inclusión en la revisión	
4. Utilización de una estrategia de búsqueda bibliográfica comprensiva	✓
5. Se realizó una selección de estudios duplicados	
6. Se realizó una extracción de data duplicada	
7. Se proporcionó una lista de estudios excluidos y la justificación	
8. Descripción de estudios incluidos en detalle	✓
9. Uso de técnica satisfactoria para evaluación de sesgos de los estudios individuales seleccionados	
10. Reporte del origen de los financiamientos de los estudios incluidos	
11. Uso de métodos estadísticos apropiados para la combinación de resultados	✓
12. Evaluación del potencial impacto del riesgo de los sesgos de estudios individuales en los resultados del metaanálisis	
13. Se tomó en cuenta el riesgo de sesgo de los estudios individuales cuando se interpretó o discutió los resultados	
14. Explicación satisfactoria y discusión de alguna heterogeneidad observada en los resultados	
15. Evaluación adecuada de los sesgos de publicación y discusión del probable impacto en los resultados	
16. Declaración de conflicto de intereses	✓
<b>Puntaje</b>	<b>6</b>

**Pregunta 2: En adultos con diagnóstico dudoso de ICC, ¿se debería usar péptidos natriuréticos (BNP o NT-proBNP) para descartar la enfermedad?**

Evaluación de las RS con el instrumento AMSTAR 2:

Ítems del instrumento	Booth et al. 2014	Doust et al. 2004	Taylor et al. 2018	NICE 2018
1. Si la pregunta de investigación y los criterios de inclusión incluyen los componentes PICO	✓	✓	✓	✓
2. Diseño a priori y justificación a alguna desviación del protocolo	✓	✓	✓	✓
3. Explicación de la selección de los diseños para la inclusión en la revisión	✓	✓	✓	✓
4. Utilización de una estrategia de búsqueda bibliográfica comprensiva		✓	✓	✓
5. Se realizó una selección de estudios duplicados	✓		✓	
6. Se realizó una extracción de data duplicada		✓	✓	
7. Se proporcionó una lista de estudios excluidos y la justificación				✓
8. Descripción de estudios incluidos en detalle	✓	✓	✓	✓
9. Uso de técnica satisfactoria para evaluación de sesgos de los estudios individuales seleccionados	✓	✓	✓	✓
10. Reporte del origen de los financiamientos de los estudios incluidos			✓	✓
11. Uso de métodos estadísticos apropiados para la combinación de resultados	✓		✓	
12. Evaluación del potencial impacto del riesgo de los sesgos de estudios individuales en los resultados del metaanálisis			✓	✓
13. Se tomó en cuenta el riesgo de sesgo de los estudios individuales cuando se interpretó o discutió los resultados				✓
14. Explicación satisfactoria y discusión de alguna heterogeneidad observada en los resultados				
15. Evaluación adecuada de los sesgos de publicación y discusión del probable impacto en los resultados	✓		✓	
16. Declaración de conflicto de intereses	✓		✓	✓
<b>Puntaje</b>	<b>14</b>	<b>7</b>	<b>13</b>	<b>11</b>

**[Actualización 2024]**

Evaluación de las RS con el instrumento AMSTAR-2 modificado por IETSI-EsSalud:

Ítems del instrumento	Quality (2021)
1. ¿Se incluyen claramente los componentes de la pregunta PICO? (en los criterios de selección, el objetivo, o la pregunta de investigación)	✓
2. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	✓
3. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	✓
4. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	
5. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	
6. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle? (usualmente en una tabla colocada ya sea en el artículo o en el material complementario)	✓
7. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	✓
8. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiamiento de los estudios incluidos en la revisión?	
9. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?*	
10. Si se realizó algún meta-análisis con al menos 10 estudios, ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?*	
11. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	✓
<b>Puntaje</b>	<b>6/9</b>

\*El ítem 9 solo fue evaluado cuando la revisión sistemática realizó meta-análisis. El ítem 10 solo fue evaluado cuando se contó con algún meta-análisis con al menos 10 estudios.

Pregunta 3: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección reducida ( $\leq 40\%$ ) estadio B, ¿se debería usar IECA o ARA II para el manejo de la enfermedad?

Evaluación de los ECA con el instrumento para evaluar riesgo de sesgo de Cochrane:

Tipo de sesgo	Ítems del instrumento	SAVE (1992)	SOLVD (1992)
Sesgo de selección	Generación de la secuencia de aleatorización	+	?
	Ocultamiento de la asignación	-	?
Sesgo de realización	Cegamiento de los participantes y del personal	?	?
Sesgo de detección	Cegamiento de los evaluadores del resultado	-	-
Sesgo de desgaste	Manejo de los datos de resultado incompletos	+	-
Sesgo de notificación	Notificación selectiva de resultados	+	+
Otros sesgos	Otros sesgos	+	+

Pregunta 4: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección reducida ( $\leq 40\%$ ) estadio B, ¿se debería usar betabloqueadores para el manejo de la enfermedad?

Evaluación de ECA con la herramienta riesgo de sesgo de Cochrane:

Tipo de sesgo	Ítems del instrumento	CAPRICORN (2001)	REVERT (2007)
Sesgo de selección	Generación de la secuencia de aleatorización	+	+
	Ocultamiento de la asignación	+	+
Sesgo de realización	Cegamiento de los participantes y del personal	?	+
Sesgo de detección	Cegamiento de los evaluadores del resultado	-	+
Sesgo de desgaste	Manejo de los datos de resultado incompletos	+	-
Sesgo de notificación	Notificación selectiva de resultados	+	+
Otros sesgos	Otros sesgos	?	+

Pregunta 5.1: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección reducida ( $\leq 40\%$ ) estadio C, ¿se debería usar IECA o ARA II para el manejo de la enfermedad?

Evaluación de las RS con el instrumento AMSTAR 2:

Ítems del instrumento	Xie et al. (2016)
1. Si la pregunta de investigación y los criterios de inclusión incluyen los componentes PICO	✓
2. Diseño a priori y justificación a alguna desviación del protocolo	✓
3. Explicación de la selección de los diseños para la inclusión en la revisión	✓
4. Utilización de una estrategia de búsqueda bibliográfica comprensiva	✓
5. Se realizó una selección de estudios duplicados	✓
6. Se realizó una extracción de data duplicada	✓
7. Se proporcionó una lista de estudios excluidos y la justificación	✓
8. Descripción de estudios incluidos en detalle	✓
9. Uso de técnica satisfactoria para evaluación de sesgos de los estudios individuales seleccionados	✓
10. Reporte del origen de los financiamientos de los estudios incluidos	✓
11. Uso de métodos estadísticos apropiados para la combinación de resultados	✓
12. Evaluación del potencial impacto del riesgo de los sesgos de estudios individuales en los resultados del metaanálisis	✓
13. Se tomó en cuenta el riesgo de sesgo de los estudios individuales cuando se interpretó o discutió los resultados	✓
14. Explicación satisfactoria y discusión de alguna heterogeneidad observada en los resultados	✓
15. Evaluación adecuada de los sesgos de publicación y discusión del probable impacto en los resultados	✓
16. Declaración de conflicto de intereses	✓
<b>Puntaje</b>	<b>14</b>

**[Actualización 2024]**

Evaluación de las RS con el instrumento AMSTAR-2 modificado por IETSI-EsSalud:

Ítems del instrumento	De Marzo (2022)
1. ¿Se incluyen claramente los componentes de la pregunta PICO? (en los criterios de selección, el objetivo, o la pregunta de investigación)	✓
2. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	✓
3. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	✓
4. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	✓
5. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	✓
6. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle? (usualmente en una tabla colocada ya sea en el artículo o en el material complementario)	✓
7. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	✓
8. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiamiento de los estudios incluidos en la revisión?	
9. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?*	✓
10. Si se realizó algún meta-análisis con al menos 10 estudios, ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?*	✓
11. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	✓
<b>Puntaje</b>	<b>9/11</b>

\*El ítem 9 solo fue evaluado cuando la revisión sistemática realizó meta-análisis. El ítem 10 solo fue evaluado cuando se contó con algún meta-análisis con al menos 10 estudios.

Pregunta 5.2: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección levemente reducida (41 - 49%) estadio C, ¿se debería usar IECA o ARA II para el manejo de la enfermedad?

**[Actualización 2024]**

Evaluación de las RS con el instrumento AMSTAR-2 modificado por IETSI-EsSalud:

Ítems del instrumento	Leite et al (2023)	Marin et al (2021)
1. ¿Se incluyen claramente los componentes de la pregunta PICO? (en los criterios de selección, el objetivo, o la pregunta de investigación)	✓	✓
2. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	✓	✓
3. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?		✓
4. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?		✓
5. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?		✓
6. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle? (usualmente en una tabla colocada ya sea en el artículo o en el material complementario)	✓	✓
7. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	✓	✓
8. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiamiento de los estudios incluidos en la revisión?		✓
9. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?*	✓	✓
10. Si se realizó algún meta-análisis con al menos 10 estudios, ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?*		
11. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	✓	✓
<b>Puntaje</b>	<b>6/10</b>	<b>9/10</b>

\*El ítem 9 solo fue evaluado cuando la revisión sistemática realizó meta-análisis. El ítem 10 solo fue evaluado cuando se contó con algún meta-análisis con al menos 10 estudios.

Evaluación de los ECA con el instrumento para evaluar riesgo de sesgo de Cochrane:

Tipo de sesgo	Ítems del instrumento	Alzahrari (2018)
Sesgo de selección	Generación de la secuencia de aleatorización	+
	Ocultamiento de la asignación	+
Sesgo de realización	Cegamiento de los participantes y del personal	+
Sesgo de detección	Cegamiento de los evaluadores del resultado	+
Sesgo de desgaste	Manejo de los datos de resultado incompletos	+
Sesgo de notificación	Notificación selectiva de resultados	+
Otros sesgos	Otros sesgos	+
<b>Comentarios Adicionales</b>		

Los círculos verdes indican bajo riesgo de sesgo, Los rojos indican alto riesgo de sesgo, y los amarillos indican riesgo de sesgo poco claro.

Pregunta 5.3: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección preservada ( $\geq 50\%$ ) estadio C, ¿se debería usar IECA o ARA II para el manejo de la enfermedad?

**[Actualización 2024]**

Evaluación de las RS con el instrumento AMSTAR-2 modificado por IETSI-EsSalud:

Ítems del instrumento	Zafeiropoulos et al. (2024)	Marin et al (2021)
1. ¿Se incluyen claramente los componentes de la pregunta PICO? (en los criterios de selección, el objetivo, o la pregunta de investigación)	✓	✓
2. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	✓	✓
3. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	✓	✓
4. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	✓	✓
5. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?		✓
6. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle? (usualmente en una tabla colocada ya sea en el artículo o en el material complementario)	✓	✓
7. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	✓	✓
8. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiamiento de los estudios incluidos en la revisión?		✓
9. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?*	✓	✓
10. Si se realizó algún meta-análisis con al menos 10 estudios, ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?*		
11. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	✓	✓
<b>Puntaje</b>	<b>8/10</b>	<b>9/10</b>

\*El ítem 9 solo fue evaluado cuando la revisión sistemática realizó meta-análisis. El ítem 10 solo fue evaluado cuando se contó con algún meta-análisis con al menos 10 estudios.

Pregunta 6.1: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección reducida ( $\leq 40\%$ ) estadio C, ¿se debería usar betabloqueadores para el manejo de la enfermedad?

Evaluación de las RS con el instrumento AMSTAR 2:

Ítems del instrumento	Burnett et al. 2017	Thomsen et al. 2016	Barron et al. 2013
1. Si la pregunta de investigación y los criterios de inclusión incluyen los componentes PICO	✓	✓	✓
2. Diseño a priori y justificación a alguna desviación del protocolo			
3. Explicación de la selección de los diseños para la inclusión en la revisión			
4. Utilización de una estrategia de búsqueda bibliográfica comprensiva	✓	✓	
5. Se realizó una selección de estudios duplicados	✓		✓
6. Se realizó una extracción de data duplicada			
7. Se proporcionó una lista de estudios excluidos y la justificación			
8. Descripción de estudios incluidos en detalle	✓		✓
9. Uso de técnica satisfactoria para evaluación de sesgos de los estudios individuales seleccionados	✓		
10. Reporte del origen de los financiamientos de los estudios incluidos			
11. Uso de métodos estadísticos apropiados para la combinación de resultados	✓	✓	✓
12. Evaluación del potencial impacto del riesgo de los sesgos de estudios individuales en los resultados del metaanálisis			
13. Se tomó en cuenta el riesgo de sesgo de los estudios individuales cuando se interpretó o discutió los resultados			
14. Explicación satisfactoria y discusión de alguna heterogeneidad observada en los resultados	✓	✓	✓
15. Evaluación adecuada de los sesgos de publicación y discusión del probable impacto en los resultados		✓	
16. Declaración de conflicto de intereses	✓	✓	
<b>Puntaje</b>	<b>8</b>	<b>7</b>	<b>5</b>

#### [Actualización 2024]

Evaluación de las RS con el instrumento AMSTAR-2 modificado por IETSI-EsSalud:

Ítems del instrumento	Tromp et al (2022)
1. ¿Se incluyen claramente los componentes de la pregunta PICO? (en los criterios de selección, el objetivo, o la pregunta de investigación)	✓
2. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	✓
3. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	✓
4. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	
5. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	✓
6. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle? (usualmente en una tabla colocada ya sea en el artículo o en el material complementario)	✓
7. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	✓
8. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiamiento de los estudios incluidos en la revisión?	
9. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?*	✓
10. Si se realizó algún meta-análisis con al menos 10 estudios, ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?*	✓
11. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	✓
<b>Puntaje</b>	<b>9/11</b>

\*El ítem 9 solo fue evaluado cuando la revisión sistemática realizó meta-análisis. El ítem 10 solo fue evaluado cuando se contó con algún meta-análisis con al menos 10 estudios.

Pregunta 6.2: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección levemente reducida (41 - 49%) estadio C, ¿se debería usar betabloqueadores para el manejo de la enfermedad?

**[Actualización 2024]**

Evaluación de las RS con el instrumento AMSTAR-2 modificado por IETSI-EsSalud:

Ítems del instrumento	Leite et al (2023)	Barron et al (2013)
1. ¿Se incluyen claramente los componentes de la pregunta PICO? (en los criterios de selección, el objetivo, o la pregunta de investigación)	✓	✓
2. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	✓	
3. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?		✓
4. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?		
5. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?		
6. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle? (usualmente en una tabla colocada ya sea en el artículo o en el material complementario)	✓	✓
7. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	✓	
8. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiamiento de los estudios incluidos en la revisión?		
9. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?*	✓	✓
10. Si se realizó algún meta-análisis con al menos 10 estudios, ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?*		✓
11. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	✓	
<b>Puntaje</b>	<b>6/10</b>	<b>5/11</b>

\*El ítem 9 solo fue evaluado cuando la revisión sistemática realizó meta-análisis. El ítem 10 solo fue evaluado cuando se contó con algún meta-análisis con al menos 10 estudios.

Pregunta 6.3: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección preservada ( $\geq 50\%$ ) estadio C, ¿se debería usar betabloqueadores para el manejo de la enfermedad?

**[Actualización 2024]**

Evaluación de las RS con el instrumento AMSTAR-2 modificado por IETSI-EsSalud:

Ítems del instrumento	Martin et al (2021)	Barron et al (2013)
1. ¿Se incluyen claramente los componentes de la pregunta PICO? (en los criterios de selección, el objetivo, o la pregunta de investigación)	✓	✓
2. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	✓	
3. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	✓	✓
4. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	✓	
5. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	✓	
6. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle? (usualmente en una tabla colocada ya sea en el artículo o en el material complementario)	✓	✓
7. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	✓	
8. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiamiento de los estudios incluidos en la revisión?		
9. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?*	✓	✓
10. Si se realizó algún meta-análisis con al menos 10 estudios, ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?*		✓
11. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	✓	
<b>Puntaje</b>	<b>9/10</b>	<b>5/11</b>

\*El ítem 9 solo fue evaluado cuando la revisión sistemática realizó meta-análisis. El ítem 10 solo fue evaluado cuando se contó con algún meta-análisis con al menos 10 estudios.

Pregunta 7.1: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección reducida ( $\leq 40\%$ ) estadio C, ¿se debería usar antagonistas del receptor de mineralocorticoides para el manejo de la enfermedad?

Evaluación de las RS con el instrumento AMSTAR 2:

Ítems del instrumento	NICE 2018	Berbenetz et al. 2016
1. La pregunta de investigación y los criterios de inclusión incluyen los componentes PICO	✓	
2. Diseño a priori y justificación a alguna desviación del protocolo	✓	
3. Explicación de la selección de los diseños para la inclusión en la revisión	✓	
4. Utilización de una estrategia de búsqueda bibliográfica comprensiva	✓	✓
5. Se realizó una selección de estudios duplicados	✓	✓
6. Se realizó una extracción de data duplicada	✓	✓
7. Se proporcionó una lista de estudios excluidos y la justificación	✓	
8. Descripción de estudios incluidos en detalle	✓	
9. Uso de técnica satisfactoria para evaluación de sesgos de los estudios individuales seleccionados	✓	✓
10. Reporte del origen de los financiamientos de los estudios incluidos	✓	
11. Uso de métodos estadísticos apropiados para la combinación de resultados	✓	✓
12. Evaluación del potencial impacto del riesgo de los sesgos de estudios individuales en los resultados del meta-análisis	✓	
13. Se tomó en cuenta el riesgo de sesgo de los estudios individuales cuando se interpretó o discutió los resultados	✓	
14. Explicación satisfactoria y discusión de alguna heterogeneidad observada en los resultados		
15. Evaluación adecuada de los sesgos de publicación y discusión del probable impacto en los resultados		
16. Declaración de conflicto de intereses	✓	✓
<b>Puntaje</b>	<b>14</b>	<b>6</b>

Evaluación de los ECA con el instrumento para evaluar riesgo de sesgo de Cochrane:

Tipo de sesgo	Ítems del instrumento	Pitt (2003)
Sesgo de selección	Generación de la secuencia de aleatorización	?
	Ocultamiento de la asignación	+
Sesgo de realización	Cegamiento de los participantes y del personal	+
Sesgo de detección	Cegamiento de los evaluadores del resultado	+
Sesgo de desgaste	Manejo de los datos de resultado incompletos	+
Sesgo de notificación	Notificación selectiva de resultados	+
Otros sesgos	Otros sesgos	+

**[Actualización 2024]**

Evaluación de las RS con el instrumento AMSTAR-2 modificado por IETSI-EsSalud:

Ítems del instrumento	Pamporis et al (2024)
1. ¿Se incluyen claramente los componentes de la pregunta PICO? (en los criterios de selección, el objetivo, o la pregunta de investigación)	✓
2. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	✓
3. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	✓
4. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	✓
5. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	✓
6. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle? (usualmente en una tabla colocada ya sea en el artículo o en el material complementario)	✓
7. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	✓
8. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiamiento de los estudios incluidos en la revisión?	
9. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?*	✓
10. Si se realizó algún meta-análisis con al menos 10 estudios, ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?*	✓
11. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	✓
<b>Puntaje</b>	<b>10/11</b>

\*El ítem 9 solo fue evaluado cuando la revisión sistemática realizó meta-análisis. El ítem 10 solo fue evaluado cuando se contó con algún meta-análisis con al menos 10 estudios.

Pregunta 7.2: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección leve levemente reducida (41 - 49%) estadio C, ¿se debería usar antagonistas del receptor de mineralocorticoides para el manejo de la enfermedad?

**[Actualización 2024]**

Evaluación de las RS con el instrumento AMSTAR-2 modificado por IETSI-EsSalud:

Ítems del instrumento	Leite et al (2023)
1. ¿Se incluyen claramente los componentes de la pregunta PICO? (en los criterios de selección, el objetivo, o la pregunta de investigación)	✓
2. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	✓
3. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	
4. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	
5. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	
6. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle? (usualmente en una tabla colocada ya sea en el artículo o en el material complementario)	✓
7. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	✓
8. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiamiento de los estudios incluidos en la revisión?	
9. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?*	✓
10. Si se realizó algún meta-análisis con al menos 10 estudios, ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?*	
11. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	✓
<b>Puntaje</b>	<b>6/10</b>

\*El ítem 9 solo fue evaluado cuando la revisión sistemática realizó meta-análisis. El ítem 10 solo fue evaluado cuando se contó con algún meta-análisis con al menos 10 estudios.

Evaluación de los ECA con el instrumento para evaluar riesgo de sesgo de Cochrane:

Tipo de sesgo	Ítems del instrumento	Solomon (2024)
Sesgo de selección	Generación de la secuencia de aleatorización	+
	Ocultamiento de la asignación	+
Sesgo de realización	Cegamiento de los participantes y del personal	+
Sesgo de detección	Cegamiento de los evaluadores del resultado	+
Sesgo de desgaste	Manejo de los datos de resultado incompletos	+
Sesgo de notificación	Notificación selectiva de resultados	+
Otros sesgos	Otros sesgos	+
<b>Comentarios Adicionales</b>		

Los círculos verdes indican bajo riesgo de sesgo, Los rojos indican alto riesgo de sesgo, y los amarillos indican riesgo de sesgo poco claro.

Pregunta 7.3: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección preservada ( $\geq 50\%$ ) estadio C, ¿se debería usar antagonistas del receptor de mineralocorticoides para el manejo de la enfermedad?

**[Actualización 2024]**

Evaluación de las RS con el instrumento AMSTAR-2 modificado por IETSI-EsSalud:

Ítems del instrumento	Martin et al (2021)
1. ¿Se incluyen claramente los componentes de la pregunta PICO? (en los criterios de selección, el objetivo, o la pregunta de investigación)	<input checked="" type="checkbox"/>
2. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	<input checked="" type="checkbox"/>
3. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	<input checked="" type="checkbox"/>
4. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	<input checked="" type="checkbox"/>
5. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	<input checked="" type="checkbox"/>
6. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle? (usualmente en una tabla colocada ya sea en el artículo o en el material complementario)	<input checked="" type="checkbox"/>
7. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	<input checked="" type="checkbox"/>
8. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiamiento de los estudios incluidos en la revisión?	
9. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?*	<input checked="" type="checkbox"/>
10. Si se realizó algún meta-análisis con al menos 10 estudios, ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?*	
11. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	<input checked="" type="checkbox"/>
<b>Puntaje</b>	<b>9/10</b>

\*El ítem 9 solo fue evaluado cuando la revisión sistemática realizó meta-análisis. El ítem 10 solo fue evaluado cuando se contó con algún meta-análisis con al menos 10 estudios.

Pregunta 10: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección reducida ( $\leq 40\%$ ) estadio C, ¿se debería usar diuréticos de asa para el manejo de la enfermedad?

Evaluación de las RS con el instrumento AMSTAR 2:

Ítems del instrumento	Faris et al. (2012)
1. Si la pregunta de investigación y los criterios de inclusión incluyen los componentes PICO	✓
2. Diseño a priori y justificación a alguna desviación del protocolo	✓
3. Explicación de la selección de los diseños para la inclusión en la revisión	✓
4. Utilización de una estrategia de búsqueda bibliográfica comprensiva	✓
5. Se realizó una selección de estudios duplicados	✓
6. Se realizó una extracción de data duplicada	✓
7. Se proporcionó una lista de estudios excluidos y la justificación	
8. Descripción de estudios incluidos en detalle	✓
9. Uso de técnica satisfactoria para evaluación de sesgos de los estudios individuales seleccionados	✓
10. Reporte del origen de los financiamientos de los estudios incluidos	
11. Uso de métodos estadísticos apropiados para la combinación de resultados	
12. Evaluación del potencial impacto del riesgo de los sesgos de estudios individuales en los resultados del metaanálisis	✓
13. Se tomó en cuenta el riesgo de sesgo de los estudios individuales cuando se interpretó o discutió los resultados	✓
14. Explicación satisfactoria y discusión de alguna heterogeneidad observada en los resultados	✓
15. Evaluación adecuada de los sesgos de publicación y discusión del probable impacto en los resultados	
16. Declaración de conflicto de intereses	✓
<b>Puntaje</b>	<b>14</b>

#### [Actualización 2024]

Evaluación de las RS con el instrumento AMSTAR-2 modificado por IETSI-EsSalud:

Ítems del instrumento	Faris et al. (2012)
1. ¿Se incluyen claramente los componentes de la pregunta PICO? (en los criterios de selección, el objetivo, o la pregunta de investigación)	✓
2. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	✓
3. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	✓
4. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	✓
5. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	✓
6. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle? (usualmente en una tabla colocada ya sea en el artículo o en el material complementario)	✓
7. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	✓
8. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiamiento de los estudios incluidos en la revisión?	
9. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?	✓
10. Si se realizó algún meta-análisis con al menos 10 estudios, ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?*	✓
11. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	✓
<b>Puntaje</b>	<b>10/11</b>

**Pregunta 11:** En adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección reducida ( $\leq 40\%$ ) estadio C y anemia ¿se debería usar agentes estimulantes de la eritropoyesis para el manejo de la enfermedad?

Evaluación de las RS con el instrumento AMSTAR 2:

Ítems del instrumento	Kang et al. (2016)	Zhang et al. (2016)
1. Si la pregunta de investigación y los criterios de inclusión incluyen los componentes PICO	✓	✓
2. Diseño a priori y justificación a alguna desviación del protocolo	✓	✓
3. Explicación de la selección de los diseños para la inclusión en la revisión	✓	✓
4. Utilización de una estrategia de búsqueda bibliográfica comprensiva	✓	
5. Se realizó una selección de estudios duplicados	✓	✓
6. Se realizó una extracción de data duplicada	✓	✓
7. Se proporcionó una lista de estudios excluidos y la justificación	✓	
8. Descripción de estudios incluidos en detalle	✓	✓
9. Uso de técnica satisfactoria para evaluación de sesgos de los estudios individuales seleccionados	✓	
10. Reporte del origen de los financiamientos de los estudios incluidos		✓
11. Uso de métodos estadísticos apropiados para la combinación de resultados	✓	
12. Evaluación del potencial impacto del riesgo de los sesgos de estudios individuales en los resultados del metaanálisis	✓	✓
13. Se tomó en cuenta el riesgo de sesgo de los estudios individuales cuando se interpretó o discutió los resultados	✓	
14. Explicación satisfactoria y discusión de alguna heterogeneidad observada en los resultados	✓	✓
15. Evaluación adecuada de los sesgos de publicación y discusión del probable impacto en los resultados		
16. Declaración de conflicto de intereses	✓	✓
<b>Puntaje</b>	<b>14</b>	<b>10</b>

Pregunta 12.2: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica levemente reducida (41% - 49%) y preservada ( $\geq 50\%$ ) con clase funcional NYHA II-IV. ¿Se debería usar inhibidores de SGLT-2 para el manejo de la enfermedad?

**[Actualización 2024]**

Evaluación de las RS con el instrumento AMSTAR-2 modificado por IETSI-EsSalud:

Ítems del instrumento	Vaduganathan et al (2022)	Shah Y R et al (2024)	Soleimani et al (2024)
1. ¿Se incluyen claramente los componentes de la pregunta PICO? (en los criterios de selección, el objetivo, o la pregunta de investigación)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
2. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
3. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?		<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
4. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
5. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
6. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle? (usualmente en una tabla colocada ya sea en el artículo o en el material complementario)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
7. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
8. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiamiento de los estudios incluidos en la revisión?			
9. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
10. Si se realizó algún meta-análisis con al menos 10 estudios, ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?*			
11. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<b>Puntaje</b>	<b>8/10</b>	<b>9/10</b>	<b>9/10</b>

## Anexo N° 4: Selección de recomendaciones trazadoras para evaluar la adherencia a la GPC

Para la priorización de recomendaciones trazadoras, el GEG valoró las recomendaciones de la GPC, por cada criterio: impacto clínico en el paciente, impacto en el proceso de atención y costos de implementación, asignándose puntajes a cada una de las recomendaciones del 1 al 5, como se detalla:

Crterios	Definición operacional	Valoración y ponderación
<b>Impacto clínico en el paciente</b>	Se refiere a las consecuencias de la implementación de la recomendación sobre los problemas de salud del paciente.  <i>Por ejemplo, si la implementación de un enunciado mejorará de forma importante la supervivencia de los pacientes, este enunciado tendrá un impacto muy alto.</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Muy alto: 5</li> <li>• Alto: 4</li> <li>• Medio: 3</li> <li>• Bajo: 2</li> <li>• Muy bajo: 1</li> </ul>
<b>Impacto en el proceso de atención</b>	Se refiere a qué tanto va a impactar la implementación de la recomendación en la atención del paciente.  <i>Por ejemplo: Si la intervención tiene un alcance mayor, es decir que podría implementarse en una gran cantidad de establecimientos de salud y favorecer a una gran cantidad de pacientes, el puntaje es mayor.</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Muy alto: 5</li> <li>• Alto: 4</li> <li>• Medio: 3</li> <li>• Bajo: 2</li> <li>• Muy bajo: 1</li> </ul>
<b>Costos de implementación</b>	Se refiere a la estimación de costos que generaría la implementación de la recomendación.  Mientras más costosa sería la implementación de la recomendación, el puntaje que se asigna es menor; y viceversa.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Muy bajo costo: 5</li> <li>• Bajo costo: 4</li> <li>• Medio: 3</li> <li>• Alto costo: 2</li> <li>• Muy alto costo: 1</li> </ul>

Se promediaron los puntajes asignados por cada criterio, se sumaron y se adicionó el puntaje correspondiente, en función al tipo de enunciado:

<b>Tipo de enunciado</b>	Se refiere al tipo de recomendación según lo explicitado en la GPC.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluación de Tecnología Sanitaria: 5</li> <li>• Recomendación fuerte: 4</li> <li>• Recomendación condicional o débil: 3</li> <li>• Buena práctica clínica: 2</li> </ul>
--------------------------	---	---

Posterior a la valoración, los resultados fueron los siguientes (Se han resaltado de color celeste los enunciados trazadores):

Enunciados	Puntaje				
	Impacto clínico en el paciente	Impacto en el proceso de atención	Costos de Implementación	Tipo de Recomendación	Total
Pregunta 6.1:	5.0	4.5	4.3	4	17.8

Enunciados	Puntaje				
	Impacto clínico en el paciente	Impacto en el proceso de atención	Costos de Implementación	Tipo de Recomendación	Total
En adultos con ICC con FE reducida ( $\leq 40\%$ ) estadio C, recomendamos administrar BB para el tratamiento de la enfermedad. <b>Recomendación fuerte a favor</b> <b>Certeza: Baja (<math>\oplus\oplus\ominus\ominus</math>)</b>					
<b>Pregunta 7.1:</b> En adultos con ICC con FE reducida ( $\leq 40\%$ ) estadio C, recomendamos administrar ARM para el tratamiento de la enfermedad. <b>Recomendación fuerte a favor</b> <b>Certeza: Baja (<math>\oplus\oplus\ominus\ominus</math>)</b>	4.7	4.3	4.3	4	17.3
<b>Pregunta 5.1:</b> En adultos con ICC con FE reducida ( $\leq 40\%$ ) estadio C, recomendamos administrar IECA (o ARA II en caso de intolerancia a IECA) para el tratamiento de la enfermedad. <b>Recomendación fuerte a favor</b> <b>Certeza: Moderada (<math>\oplus\oplus\oplus\ominus</math>)</b>	4.7	4.2	4.3	4	17.2
<b>Pregunta 12.1:</b> En pacientes con insuficiencia cardiaca crónica con FE reducida ( $\leq 40\%$ ) clase funcional NYHA II-IV a pesar de terapia médica tolerada, brindar dapaglifozina más terapia médica tolerada para el manejo de la enfermedad. <b>Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria.</b> <b>IETSI – EsSalud</b>	4.7	4.3	3.0	5	17.0
<b>Pregunta 8:</b> En adultos con ICC con FE reducida ( $\leq 40\%$ ), clase funcional II-IV, en terapia médica óptima a dosis máxima tolerada por un tiempo mínimo de seis meses y que se encuentran hospitalizados por falla cardiaca descompensada, se aprueba el uso de sacubitrilo/valsartán en reemplazo de IECA (o ARA II en caso de intolerancia a IECA). <b>Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria.</b> <b>IETSI – EsSalud</b>	4.7	4.3	3.0	5	17.0
<b>Pregunta 4.1:</b> En adultos con ICC con FE reducida ( $\leq 40\%$ ) estadio B, recomendamos administrar BB para el tratamiento de la enfermedad. <b>Recomendación fuerte a favor</b> <b>Certeza: Baja (<math>\oplus\oplus\ominus\ominus</math>)</b>	4.7	4.2	4.2	4	17.0
<b>Pregunta 3:</b> En adultos con ICC con FE reducida ( $\leq 40\%$ ) estadio B, recomendamos administrar IECA (o ARA II en caso de intolerancia a IECA) para el tratamiento de la enfermedad. <b>Recomendación fuerte a favor</b> <b>Certeza Baja (<math>\oplus\oplus\ominus\ominus</math>)</b>	4.3	4.2	4.3	4	16.8
<b>Pregunta 10:</b> En adultos con ICC estadio C independientemente de la FE con síntomas o signos de congestión y/o retención de líquidos, recomendamos administrar diuréticos de asa para el tratamiento de la enfermedad. <b>Recomendación fuerte a favor</b> <b>Certeza Baja (<math>\oplus\oplus\ominus\ominus</math>)</b>	4.0	3.7	4.5	4	16.2
<b>Pregunta 7.2</b> En pacientes adultos con insuficiencia cardiaca crónica con FE levemente reducida (41-49%) estadio C, se sugiere brindar antagonistas de mineralocorticoides (espironolactona) para el tratamiento de la enfermedad. <b>Recomendación condicional a favor</b> <b>Certeza Baja (<math>\oplus\oplus\ominus\ominus</math>)</b>	4.2	3.7	4.3	3	15.2
<b>Pregunta 12.2:</b> En pacientes adultos con ICC levemente reducida (FE 41 – 49%) y preservada (FE $\geq 50\%$ ) estadio C y clase funcional NYHA II-IV a pesar de terapia médica tolerada***, se recomienda	4.2	4.0	3.0	4	15.2

Enunciados	Puntaje				
	Impacto clínico en el paciente	Impacto en el proceso de atención	Costos de Implementación	Tipo de Recomendación	Total
<p>brindar inhibidores de SGLT-2 más terapia médica tolerada*** para el manejo de la enfermedad.</p> <p><b>Recomendación fuerte a favor</b>  <b>Certeza Moderada (⊕ ⊕ ⊕ ⊖)</b>            *** <i>Terapia médica tolerada: Esquema tolerado por el paciente que puede incluir los siguientes medicamentos: diuréticos, betabloqueantes, IECA o ARA II o ARNI, y MRA como parte del esquema de tratamiento o manejo de las comorbilidades del paciente; a no ser que exista contraindicación o eventos adversos</i></p>					
<p><b>Pregunta 5.2:</b>            En adultos con ICC con FE levemente reducida (41 – 49%) estadio C, sugerimos brindar IECA/ARA II para el manejo de la enfermedad.</p> <p><b>Recomendación condicional a favor</b>  <b>Certeza Baja (⊕ ⊕ ⊖ ⊖)</b></p>	3.3	3.5	4.3	3	<b>14.2</b>
<p><b>Pregunta 7.3:</b>            En pacientes adultos con insuficiencia cardiaca crónica con FE preservada (<math>\geq 50\%</math>) estadio C, se sugiere brindar antagonistas de mineralocorticoides (espironolactona) para el tratamiento de la enfermedad, preferiblemente en pacientes con la fracción de eyección más cercana al límite inferior (50% - 60%).</p> <p><b>Recomendación condicional a favor</b>  <b>Certeza Moderada (⊕ ⊕ ⊕ ⊖)</b></p>	3.5	3.3	4.3	3	<b>14.2</b>
<p><b>Pregunta 6.2:</b>            En adultos con ICC con FE levemente reducida (41-49%) estadio C con ritmo sinusal, se sugiere brindar Betabloqueadores (carvedilol, bisoprolol).</p> <p><b>Recomendación condicional a favor</b>  <b>Certeza Baja (⊕ ⊕ ⊖ ⊖)</b></p>	3.3	3.2	4.2	3	<b>13.7</b>
<p><b>Pregunta 2:</b>            En adultos con diagnóstico dudoso de ICC, sugerimos realizar dosaje sérico de péptidos natriuréticos (BNP o NT-proBNP) para descartar ICC*, en los establecimientos en los que se encuentre disponible.</p> <p>*Considerar valores de BNP &lt;35 pg/ml o de NT-proBNP &lt;125 pg/ml para descartar IC, de lo contrario, considerar realizar un ecocardiograma para establecer el diagnóstico confirmatorio de ICC y clasificarla según la determinación de la fracción de eyección (FE) del ventrículo izquierdo en: ICC con FE reducida (<math>\leq 40\%</math>), ICC con FE intermedia (41 – 49%) e ICC con FE preservada (<math>\geq 50\%</math>).</p> <p><b>Recomendación condicional a favor</b>  <b>Certeza Moderada (⊕ ⊕ ⊕ ⊖)</b></p>	4.2	3.8	2.7	3	<b>13.7</b>

### Anexo N° 5: Prioridades de investigación

**Prioridades de investigación:**

El GEG consideró que, para una mejor toma de decisiones acorde al contexto peruano, es necesario tener presente las siguientes prioridades de investigación:

N° Pregunta	Prioridad de investigación
<b>Pregunta 1</b>	¿Cuál es la distribución según fracción de eyección de los pacientes con insuficiencia cardiaca?
<b>Pregunta 2</b>	¿Cuáles son las etiologías más frecuentes de insuficiencia cardiaca crónica?
<b>Pregunta 3</b>	¿Se cumple el tratamiento indicado por la guía de insuficiencia cardiaca crónica?
<b>Pregunta 4</b>	¿Cuál es la incidencia y tratamiento indicado en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección mejorada?
<b>Pregunta 5</b>	¿Qué pacientes con insuficiencia cardiaca crónica, deben usar resincronizador cardiaco y/o cardiodesfibrilador?
<b>Pregunta 6</b>	¿Qué características deben presentar los pacientes con insuficiencia cardiaca crónica para ser derivados a unidades multidisciplinarias (unidades de falla cardiaca)?

## Referencias

1. IETSI-EsSalud. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca Crónica: Guía en Versión Extensa. Lima: EsSalud. 2019.
2. Pavía-López AA, Magaña-Serrano JA, Cigarroa-López JA, Chávez-Mendoza A, Mayorga-Butrón JL, Araiza-Garaygordobil D, et al. Clinical practice guidelines for diagnostic and treatment of the chronic heart failure. Archivos de cardiología de Mexico. 2024;94(Supl 1):1-74.
3. Smeets M, Van Cauwenbergh S, Mokrane S, Nonneman A, Van Royen P, Goossens M, et al. Insuffisance cardiaque chronique.
4. Youn JC, Kim D, Cho JY, Cho DH, Park SM, Jung MH, et al. Korean Society of Heart Failure Guidelines for the Management of Heart Failure: Treatment. Int J Heart Fail. 2023;5(2):66-81.
5. Cho JY, Cho DH, Youn JC, Kim D, Park SM, Jung MH, et al. Korean Society of Heart Failure Guidelines for the Management of Heart Failure: Definition and Diagnosis. Int J Heart Fail. 2023;5(2):51-65.
6. Bundesärztekammer (BÄK) KBK, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz – Kurzfassung. Version 4.0. 2023.
7. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. European heart journal. 2021;42(36):3599-726.
8. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European journal of heart failure. 2024;26(1):5-17.
9. Al Habeeb W, Tash A, Elasar A, Almasood A, Bakhsh A, Elshaer F, et al. 2023 National Heart Center/Saudi Heart Association Focused Update of the 2019 Saudi Heart Association Guidelines for the Management of Heart Failure. J Saudi Heart Assoc. 2023;35(1):71-134.
10. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Journal of the American College of Cardiology. 2022;79(17):e263-e421.
11. McDonald M, Virani S, Chan M, Ducharme A, Ezekowitz JA, Giannetti N, et al. CCS/CHFS Heart Failure Guidelines Update: Defining a New Pharmacologic Standard of Care for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. The Canadian journal of cardiology. 2021;37(4):531-46.
12. Tsutsui H, Ide T, Ito H, Kihara Y, Kinugawa K, Kinugawa S, et al. JCS/JHFS 2021 Guideline Focused Update on Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. Journal of cardiac failure. 2021;27(12):1404-44.
13. National Institute for Health Care Excellence. Chronic heart failure in adults: diagnosis and management [NG106]. NICE London; 2018.
14. Atherton JJ, Sindone A, De Pasquale CG, Driscoll A, MacDonald PS, Hopper I, et al. National Heart Foundation of Australia and Cardiac Society of Australia and New Zealand: Guidelines for the Prevention, Detection, and Management of Heart Failure in Australia 2018. Heart, lung & circulation. 2018;27(10):1123-208.
15. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association

- Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2017;136(6):e137-e61.
16. Ezekowitz JA, O'Meara E, McDonald MA, Abrams H, Chan M, Ducharme A, et al. 2017 Comprehensive Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Heart Failure. *The Canadian journal of cardiology*. 2017;33(11):1342-433.
  17. Rojas Jaimes J, Chacón Cruzado M, Castañeda Peláez L, Díaz Tello AJNH. Cuantificación de aflatoxinas carcinogénicas en alimentos no procesados y su implicación para el consumo en Lima, Perú. *Nutr Hosp*. 2021;38(1):146-51.
  18. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European journal of heart failure*. 2016;18(8):891-975.
  19. Mendizabal M, Piñero F, Ridruejo E, Wolff FH, Anders M, Reggiardo V, et al. Disease progression in patients with hepatitis C virus infection treated with direct-acting antiviral agents. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2020;18(11):2554-63. e3.
  20. Piñero F, Poniachik J, Ridruejo E, Silva MJWJoG. Hepatocellular carcinoma in Latin America: diagnosis and treatment challenges. *World J Gastroenterol*. 2018;24(37):4224.
  21. Rossel Mariángel V. *Guía Clínica Insuficiencia Cardíaca*. 2015.
  22. Lee M, Salloum RGJJoCS. Racial and ethnic disparities in cost-related medication non-adherence among cancer survivors. *J Cancer Surviv*. 2016;10(3):534-44.
  23. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *Canadian Medical Association Journal*. 2010;182(18):E839-E42.
  24. Ministerio de Salud. Documento técnico: Metodología para la de documento técnico elaboración guías de practica clínica. Lima, Perú: MINSA; 2015.