



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

GUÍA EN VERSIÓN EXTENSA

GPC N° 30

2019

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Fiorella Molinelli Aristondo

Presidenta Ejecutiva, EsSalud

Alfredo Barredo Moyano

Gerente General, EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN - IETSI

Patricia Pimentel Álvarez

Directora del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

Fabián Fiestas Saldarriaga

Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Víctor Javier Suárez Moreno

Gerente de la Dirección de Investigación en Salud

Héctor Miguel Garavito Farro

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

Raúl Alonso Timaná Ruiz

Asesor del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

Grupo elaborador

- 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

Revisor Externo

Dr. Azañero Reyna, Rubén Marino. Médico Cardiólogo. Servicio de Cardiología del Hospital Nacional Dos de Mayo. Docente de la Facultad de Medicina San Fernando, Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

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: Guía en Versión Extensa. Lima: EsSalud; 2019”

Agradecimientos

Mansilla Cáceres, Karla Giannina

Datos de contacto

Timaná Ruiz, Raúl Alonso

Correo electrónico: raul.timana@essalud.gob.pe – rtimanan@gmail.com

Teléfono: (+511) 265 6000, anexo 1953 - 1978

Tabla de contenido

I.	Lista de recomendaciones y puntos de buena práctica clínica	6
II.	Flujogramas del manejo	11
III.	Generalidades.....	13
	Presentación del problema y fundamentos para la realización de la guía	13
	Siglas y acrónimos	14
	Objetivo y población de la GPC	15
	Usuarios y ámbito de la GPC	15
IV.	Métodos	15
	a. Conformación del Grupo Elaborador de la Guía de Práctica Clínica.....	15
	b. Declaración de conflictos de interés y derechos de autor	16
	c. Formulación de las preguntas clínicas, preguntas PICO, e identificación de desenlaces	17
	Búsqueda y selección de la evidencia para la toma de decisiones en cada pregunta PICO ...	18
	Búsqueda y selección de RS publicadas dentro de las GPC	19
	Búsqueda de RS publicadas como artículos científicos.....	21
	Selección de la evidencia para la toma de decisiones para cada pregunta	21
	Evaluación del riesgo de sesgo y de la calidad de la evidencia	22
	Evaluación de riesgo de sesgo.....	22
	Evaluación de la calidad de la evidencia	23
	Formulación de las recomendaciones y puntos de buena práctica clínica.....	23
	Validación de la Guía de Práctica Clínica.....	24
	Revisión externa.....	25
V.	Desarrollo de las preguntas y recomendaciones	26
	a. Prevención.....	26
	Pregunta 1: En población general, ¿cuáles son los factores de riesgo para el desarrollo de la insuficiencia cardiaca?.....	26
	b. Diagnóstico.....	30
	Pregunta 2: En adultos con diagnóstico dudoso de ICC, ¿se debería usar péptidos natriuréticos (BNP o NT-proBNP) para descartar la enfermedad?	30
	c. Tratamiento de la ICC FE reducida ($\leq 40\%$) – Estadio B	36
	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?.....	36
	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?	40
	d. Tratamiento de la ICC FE reducida ($\leq 40\%$) – Estadio C	44

Pregunta 5: 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?..... 44

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? 47

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? 51

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? 58

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? 62

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? 65

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? 68

e. Tratamiento de la ICC FE preservada ($\geq 50\%$) – Estadio C 72

Pregunta 12: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección preservada ($\geq 50\%$) estadio C, ¿qué intervenciones deben usarse para el manejo de la enfermedad? 72

VI. Plan de actualización de la Guía de Práctica Clínica..... 80

VII. Plan de evaluación y monitoreo de la guía de práctica clínica..... 80

VIII. Referencias 81

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

I. Lista de recomendaciones y puntos de buena práctica clínica

Nº	Enunciado	Tipo *	Certeza **																
Prevención																			
Pregunta 1: En población general, ¿cuáles son los factores de riesgo para el desarrollo de la insuficiencia cardiaca?																			
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.	Recomendación fuerte a favor	Baja (⊕⊕⊖⊖)																
1.2	En adultos con hipertensión arterial, diabetes mellitus, síndrome metabólico y/o dislipidemia, considerar manejo según las recomendaciones de las guías de práctica clínica correspondientes para evitar la progresión de la insuficiencia cardiaca.	BPC																	
Diagnóstico																			
Pregunta 2: En adultos con diagnóstico dudoso de ICC, ¿se debería usar péptidos natriuréticos (BNP o NT-proBNP) para descartar la enfermedad?																			
2.1	<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" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 50%;">Signos</th> <th style="width: 50%;">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 >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	<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> <ol style="list-style-type: none"> Anamnesis: 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. Examen físico o radiografía de tórax: estertores, edema bilateral de tobillo, tercer ruido, ingurgitación yugular, latido apical desplazado lateralmente, cardiomegalia radiológica. Electrocardiograma: cualquier alteración electrocardiográfica. 	BPC																	

	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.																				
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.	Recomendación condicional a favor	Moderada (⊕⊕⊕⊖)																		
2.4	Con respecto al uso de péptidos natriuréticos (BNP o NT-proBNP): <ul style="list-style-type: none"> • Considerar valores de BNP <35 pg/ml o de NT-proBNP <125 pg/ml para descartar IC. • En adultos con valores elevados de péptidos natriuréticos (BNP o NT-proBNP), considerar la presencia de otras condiciones clínicas, además de la ICC, como: edad >70 años, hipertrofia ventricular izquierda, isquemia, taquicardia, sobrecarga ventricular derecha, hipoxemia (embolismo pulmonar), disfunción renal (TFG <60ml/min/1.73 m²), sepsis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), diabetes mellitus y cirrosis hepática. 	BPC																			
2.5	En adultos con sospecha de IC, 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 intermedia (41 – 49%) e ICC con FE preservada (≥50%).	BPC																			
2.6	En adultos con ICC con FE preservada (≥50%), considerar realizar dosaje sérico de péptidos natriuréticos (BNP o NT-proBNP) en caso no se haya realizado previamente.																				
2.7	En adultos con diagnóstico confirmatorio de IC, 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. <table border="1" style="width: 100%; margin-top: 10px;"> <thead> <tr> <th colspan="2" style="text-align: center;">Clasificación funcional de la ICC[†]</th> </tr> <tr> <th style="text-align: center;">Clase funcional</th> <th style="text-align: center;">Descripción</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">I</td> <td>No hay limitación para la actividad física. Actividad física habitual no produce síntomas.</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">II</td> <td>Limitación leve de la actividad física. Actividad física habitual provoca síntomas de IC, fundamentalmente disnea.</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">III</td> <td>Limitación marcada de la actividad física. Actividad física menos a la habitual (esfuerzos menores) provoca síntomas.</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">IV</td> <td>Incapaz de realizar cualquier actividad física sin síntomas o síntomas de IC en reposo.</td> </tr> </tbody> </table> <p style="margin-top: 5px;">† Fuente: New York Heart Association (NYHA)</p> <table border="1" style="width: 100%; margin-top: 10px;"> <thead> <tr> <th colspan="2" style="text-align: center;">Clasificación por estadios de la ICC[†]</th> </tr> <tr> <th style="text-align: center;">Estadio</th> <th style="text-align: center;">Descripción</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">A</td> <td>Pacientes con alto riesgo de IC, pero sin anomalía cardíaca estructural aparente o síntomas de IC.</td> </tr> </tbody> </table>	Clasificación funcional de la ICC [†]		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 [†]		Estadio	Descripción	A	Pacientes con alto riesgo de IC, pero sin anomalía cardíaca estructural aparente o síntomas de IC.	BPC	
Clasificación funcional de la ICC [†]																					
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 [†]																					
Estadio	Descripción																				
A	Pacientes con alto riesgo de IC, pero sin anomalía cardíaca estructural aparente o síntomas de IC.																				

	<table border="1"> <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 anomalía cardíaca estructural y refractarios al tratamiento estándar.</td> </tr> </table>	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 anomalía cardíaca estructural y refractarios al tratamiento estándar.		
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 anomalía cardíaca estructural y refractarios al tratamiento estándar.								
† Fuente: American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA).									
Tratamiento de la ICC Etadio B									
ICC con fracción de eyección reducida (≤40%)									
Pregunta 3: En adultos con insuficiencia cardíaca crónica con fracción de eyección reducida (≤40%) estadio B, ¿se debería usar IECA o ARA II para el manejo de la enfermedad?									
3.1	En adultos con ICC con FE reducida (≤40%) estadio B, recomendamos administrar IECA (o ARA II en caso de intolerancia a IECA) para el tratamiento de la enfermedad.	Recomendación fuerte a favor	Baja (⊕⊕⊕⊖)						
3.2	<p>Con respecto al uso de IECA o ARA II:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Iniciar IECA o ARA II en pacientes con TFG ≥30 ml/min/1.73 m² (mediante la fórmula CKD-EPI), creatinina <2.5 mg/dl y potasio sérico <5.0 mEq/L. • 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. • 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 m². • Suspender el IECA o ARA II si el potasio sérico es >6 mEq/L o cuando la TFG sea <30 ml/min/1.73 m². • Considerar medir la presión arterial antes y después de incrementar la dosis del IECA o ARA II, y cuando se añada un diurético. 								
Pregunta 4: En adultos con insuficiencia cardíaca crónica con fracción de eyección reducida (≤40%) estadio B, ¿se debería usar betabloqueadores para el manejo de la enfermedad?									
4.1	En adultos con ICC con FE reducida (≤40%) estadio B, recomendamos administrar BB para el tratamiento de la enfermedad.	Recomendación fuerte a favor	Baja (⊕⊕⊕⊖)						
4.2	<p>Con respecto al uso de BB:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Iniciar con dosis bajas y titular la dosis cada 2 a 4 semanas hasta llegar a la dosis máxima tolerada de BB. • 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 BB. • De ser necesario la suspensión del BB, 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 BB, 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. 	BPC							
Tratamiento de la ICC Etadio C									

ICC con fracción de eyección reducida (≤40%)			
Pregunta 5: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección reducida (≤40%) estadio C, ¿se debería usar IECA o ARA II para el manejo de la enfermedad?			
5.1	En adultos con ICC con FE reducida (≤40%) estadio C, recomendamos administrar IECA (o ARA II en caso de intolerancia a IECA) para el tratamiento de la enfermedad.	Recomendación fuerte a favor	Moderada (⊕⊕⊕⊖)
Pregunta 6: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección reducida (≤40%) estadio C, ¿se debería usar betabloqueadores para el manejo de la enfermedad?			
6.1	En adultos con ICC con FE reducida (≤40%) estadio C, recomendamos administrar BB para el tratamiento de la enfermedad.	Recomendación fuerte a favor	Muy Baja (⊕⊖⊖⊖)
Pregunta 7: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección reducida (≤40%) estadio C, ¿se debería usar antagonistas del receptor de mineralocorticoides para el manejo de la enfermedad?			
7.1	En adultos con ICC con FE reducida (≤40%) estadio C, recomendamos administrar ARM en asociación con IECA o ARA II y BB para el tratamiento de la enfermedad.	Recomendación fuerte a favor	Moderada (⊕⊕⊕⊖)
7.2	Con respecto al uso de espironolactona: <ul style="list-style-type: none"> • Iniciar espironolactona en pacientes con TFG ≥30 ml/min/1.73 m² (mediante la fórmula CKD-EPI), creatinina <2.5 mg/dl y potasio sérico <5.0 mEq/L. • Considerar dosis inicial de 12.5 mg a 25 mg al día hasta una dosis máxima de mantenimiento de 50 mg al día según TFG y potasio sérico. • 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 m². • Suspender la espironolactona si el potasio sérico es >6 mEq/L o cuando la TFG sea <30 ml/min/1.73 m². 	BPC	
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?			
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.	Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria IETSI - EsSalud	
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).	Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria IETSI - EsSalud	
Pregunta 9: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección reducida (≤40%) estadio C, ¿se debería usar ivabradina para el manejo de la enfermedad?			
9.1	En adultos con ICC con FE reducida (≤40%), sintomáticos a pesar de terapia médica óptima a dosis máxima tolerada que incluye un BB, no se aprueba el uso ivabradina.	Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria IETSI - EsSalud	
Pregunta 10: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección reducida (≤40%) estadio C, ¿se debería usar diuréticos de asa para el manejo de la enfermedad?			
10.1	En adultos con ICC con FE reducida (≤40%) y síntomas o signos de congestión y/o retención de líquidos, recomendamos administrar diuréticos de asa para el tratamiento de la enfermedad.	Recomendación fuerte a favor	Baja (⊕⊕⊖⊖)
10.2	Con respecto al uso de furosemida:	BPC	

	<ul style="list-style-type: none"> 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. 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 hiperkalemia, hiponatremia o falla renal. 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. 		
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?			
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 para el tratamiento de la enfermedad.	Recomendación fuerte en contra	Moderada ($\oplus\oplus\oplus\ominus$)
11.2	En adultos con ICC con FE reducida ($\leq 40\%$) y deficiencia de hierro, considerar administrar hierro parenteral según disponibilidad y de acuerdo a protocolos locales.	BPC	
ICC con fracción de eyección preservada ($\geq 50\%$)			
Pregunta 12: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección preservada ($\geq 50\%$) estadio C, ¿qué intervenciones deben usarse para el manejo de la enfermedad?			
12.1	En adultos con ICC con FE preservada ($\geq 50\%$) estadio C, considerar uso de diuréticos y manejo de comorbilidades (hipertensión arterial, enfermedad coronaria, fibrilación auricular, cardiomiopatía hipertrófica y/o diabetes mellitus) según las recomendaciones de las guías de práctica clínica correspondientes para el tratamiento de la enfermedad.	BPC	

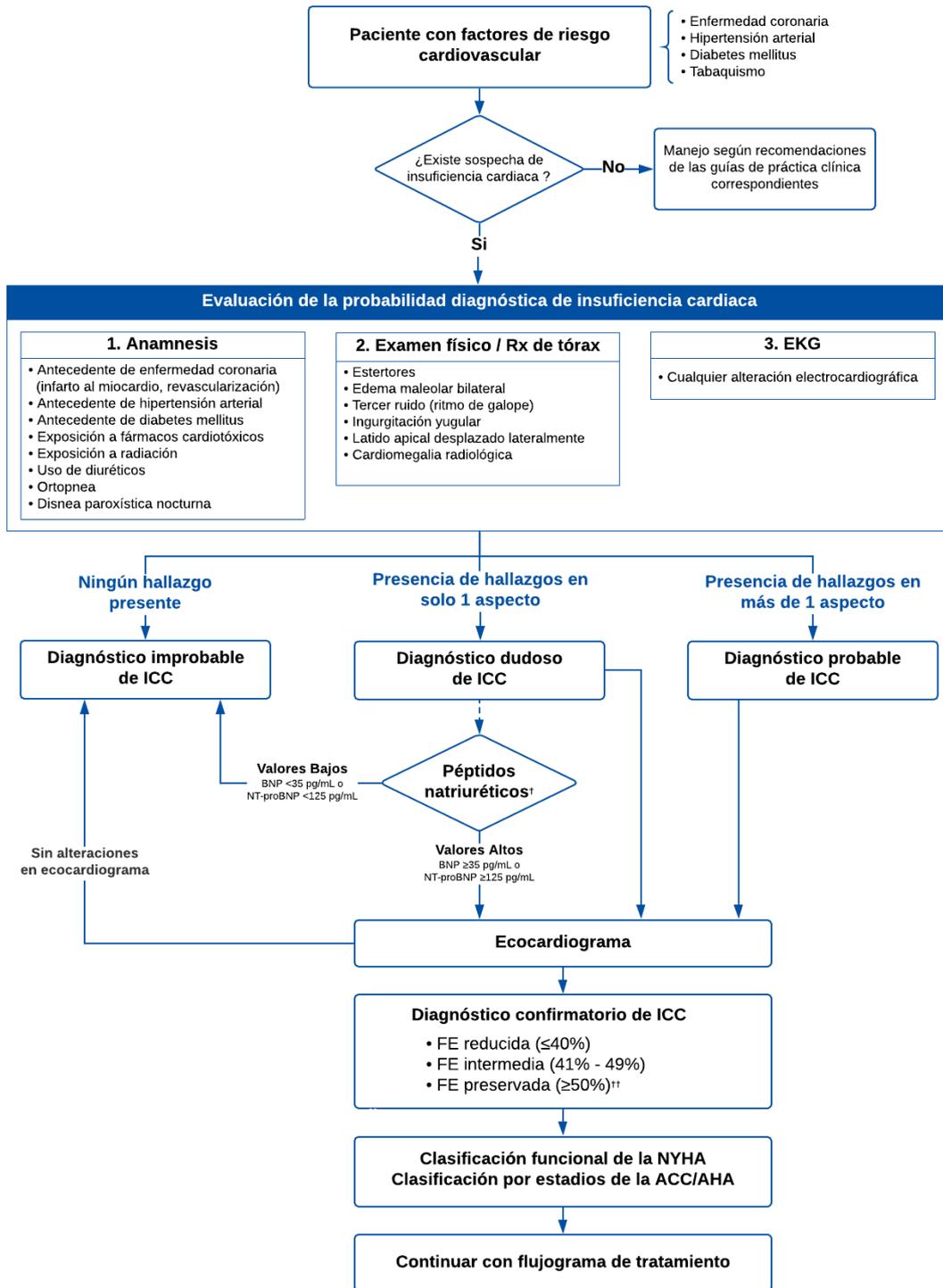
* Recomendación (R) o punto de buena práctica clínica (BPC)

** La fuerza, dirección y calidad de la evidencia sólo se establecen para las recomendaciones, más no para los puntos de BPC ni notas de implementación.

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

II. Flujogramas del manejo

Flujograma de Diagnóstico de la Insuficiencia Cardíaca Crónica

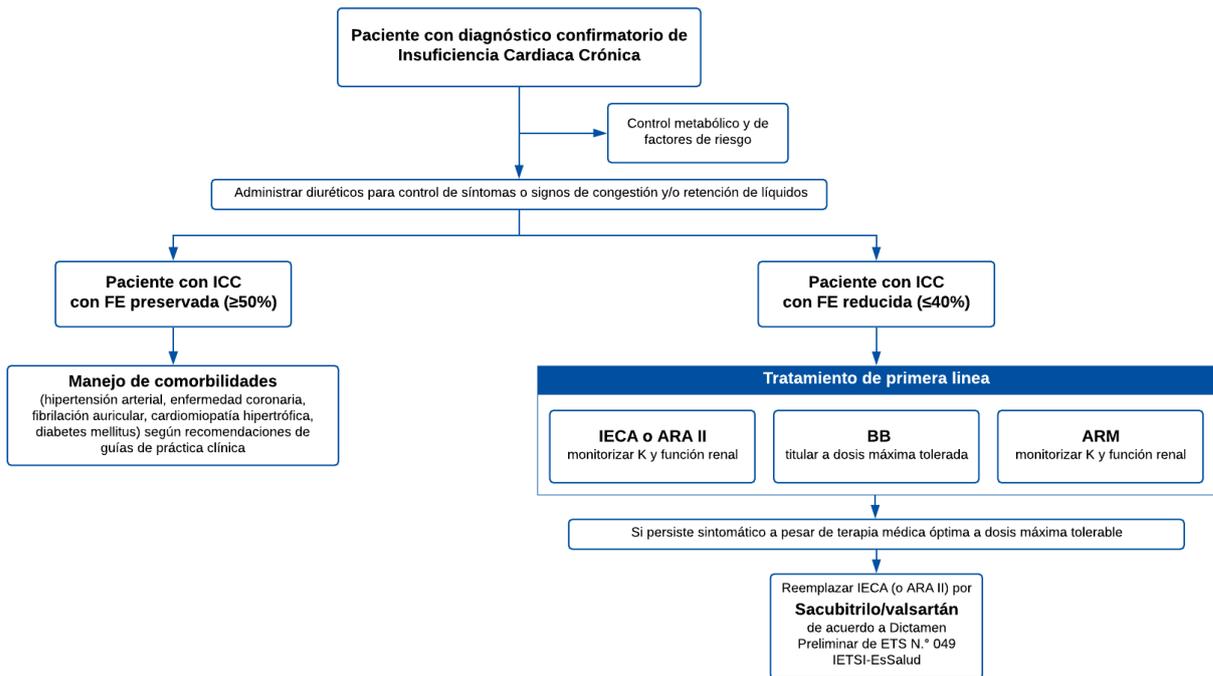


ICC: Insuficiencia cardíaca crónica; BNP: Péptido natriurético tipo B; NT-proBNP: Porción N-terminal del pro-péptido natriurético tipo B; FE: Fracción de eyección; NYHA: New York Heart Association; ACC/AHA: American College of Cardiology/American Heart Association

[†] 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.

^{**} En adultos con ICC con FE preservada (≥50%), considerar realizar dosaje sérico de péptidos natriuréticos (BNP o NT-proBNP) en caso no se haya realizado previamente.

Flujograma de Tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca Crónica



ICC: Insuficiencia cardíaca crónica, FE: Fracción de eyección; IECA: Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; ARA II: Antagonista del receptor de angiotensina II; BB: Betabloqueador; ARM: Antagonista del receptor de aldosterona; K: Potasio

Dosis recomendadas para los medicamentos utilizados en insuficiencia cardíaca 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/12 horas	50 – 100 mg c/12 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	12.5 mg c/24 horas	25 – 50 mg c/24 horas
Diurético de asa	Furosemida	20 – 40 mg c/12 – 24 horas	240 mg c/24 horas
Diurético tiazídico	Hidroclorotiazida	25 mg c/ 12 – c/24 horas	50 mg c/24 horas
INRA	Sacubitrilo/valsartán	24mg/26mg - 49mg/51mg c/12 horas	97mg/103mg c/12 horas

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 neprilina y del receptor de angiotensina

III. Generalidades

Presentación del problema y fundamentos para la realización de la guía

La insuficiencia cardíaca (IC) es un síndrome clínico caracterizado por la presencia de síntomas típicos (como disnea, hinchazón de tobillos y cansancio), que suelen acompañarse de signos (como estertores pulmonares, elevación de la presión venosa yugular y edema periférico), como consecuencia de daño estructural o funcional del corazón que provoca una disminución del gasto cardíaco o elevación de las presiones intracardíacas, en reposo o durante el esfuerzo (1), en 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. (2)

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. (3) 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. (4)

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. (5) 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. (6)

El diagnóstico y tratamiento oportuno de la insuficiencia cardíaca crónica reduciría el número de hospitalizaciones, las complicaciones, y consecuentemente la discapacidad generadas 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.

Siglas y acrónimos

- **Bases de datos y buscadores:**
 - **CENTRAL:** The Cochrane Central Register of Controlled Trials
 - **PUBMED:** Public Library of Medicine
- **Términos estadísticos**
 - **DE:** Desviación estándar
 - **OR:** Odds ratio
 - **RR:** Riesgo relativo
 - **MD:** Mean difference; diferencia de medias
 - **IC 95%:** Intervalo de confianza al 95%
 - **RV:** razón de verosimilitud
 - **MA:** metaanálisis
 - **MAR:** metaanálisis en red
 - **LR+:** Positive likelihood ratio; razón de verosimilitud positiva
 - **LR-:** Negative likelihood ratio; razón de verosimilitud negativa
 - **DOR:** Odds ratio diagnóstica
 - **Curva ROC:** Receiver operating characteristic curve; curva característica de funcionamiento del receptor
 - **Curva sROC:** Summary receiver operating characteristic curve; resumen de las curvas características de funcionamiento del receptor
 - **AUC:** Area under the curve; área bajo la curva
- **Tipos de estudios:**
 - **ECA:** Ensayo clínico aleatorizado
 - **RS:** Revisión sistemática
- **Términos clínicos:**
 - **ICC:** Insuficiencia cardiaca crónica
 - **FE:** Fracción de eyección
 - **BNP:** Péptido natriurético tipo B
 - **NT-proBNP:** Porción N-terminal del pro-péptido natriurético tipo B
 - **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
- **Instituciones:**
 - **NYHA:** New York Heart Association
 - **ACC/AHA:** American College of Cardiology/American Heart Association
 - **EsSalud:** Seguro Social de Salud del Perú
- **Otros:**
 - **AGREE II:** Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II
 - **AMSTAR 2:** A Measurement Tool to Assess systematic Reviews 2
 - **GPC:** Guía de Práctica Clínica
 - **GEG:** Grupo Elaborador de la GPC
 - **GRADE:** Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
 - **IETSI:** Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
 - **PICO:** Population, Intervention, Comparator, Outcome

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.

IV. Métodos

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) mediante invitaciones a expertos en la metodología de elaboración de GPC y expertos clínicos en Insuficiencia Cardiaca Crónica. El GEG se conformó mediante la Resolución de Resolución de IETSI N° 090–IETSI-ESSALUD-2019. Dicha resolución se encuentra en la siguiente dirección electrónica:

http://www.essalud.gob.pe/ietesi/guias_pract_clini.html

La lista y el rol de los miembros del GEG se detalla en la **Tabla N° 1**.

Tabla N° 1: Roles de los miembros del grupo elaborador de la GPC

Nombre	Institución	Rol	Funciones
Godoy Palomino, Armando Lionel	Instituto Nacional Cardiovascular (INCOR), EsSalud	Líder de la guía	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.
Pariona Javier, Marcos Lorenzo	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud	Experto Clínico	
Gálvez Caballero, David German	Instituto Nacional Cardiovascular (INCOR), EsSalud	Experto Clínico	
Yabar Galindo, Wilbert German	Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud	Experto Clínico	
Segura Saldaña, Pedro Antonio	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud	Experto Clínico	
Alarco León, Walter Alberto	Instituto Nacional Cardiovascular (INCOR), EsSalud	Experto Clínico	
Guerrero Pérez, Oscar Ever	Instituto Nacional Cardiovascular (INCOR), EsSalud	Experto Clínico	
Montes Alvis, José Manuel	IETSI, EsSalud	Experto Metodólogo	Por cada pregunta PICO: búsqueda, selección y evaluación y síntesis de la evidencia, construcción de tablas de perfil de evidencias de GRADE, evaluación de aceptabilidad y aplicabilidad de las potenciales recomendaciones, y redacción de la GPC.
Huaringa Marcelo, Jorge Giusepi	IETSI, EsSalud	Experto Metodólogo	
García Gomero, David Santiago	IETSI, EsSalud	Experto Metodólogo	
Nieto Gutiérrez, Wendy Carolina	IETSI, EsSalud	Experta Metodóloga	
Becerra Chauca, Naysha Yamilet	IETSI, EsSalud	Experta Metodóloga	
Salvador Salvador, Stefany	IETSI, EsSalud	Experta Metodóloga	
Urday Ipanaque, Diana Liz	IETSI, EsSalud	Experta Metodóloga	
Bohórquez Quito, Ingrid Mercedes	IETSI, EsSalud	Experta Metodóloga	
Timaná Ruiz, Raúl Alonso	IETSI, EsSalud	Coordinador del Grupo Elaborador	Planificación del desarrollo de la GPC, evaluación de aceptabilidad y aplicabilidad de las potenciales recomendaciones.

b. Declaración de conflictos de interés y derechos de autor

El **Dr. Marcos Pariona Javier** declaró presentar conflicto de interés por los siguientes conceptos

- Asesoría como experto clínico para la empresa Novartis.
- Charlas incluido el servicio de portavoz para las empresas Novartis, Hersil S.A. Laboratorios Industriales Farmacéuticos, Tecnofarma.

- Financiamiento por desarrollo de presentaciones educativas para las empresas Novartis. Hersil.S.A. Laboratorios Industriales Farmacéuticos, Tecnofarma.
- Financiamiento en proyectos de investigación en el campo de la salud para la empresa Sanofi.

El **Dr. David Gálvez Caballero** declaró haber recibido financiamiento por parte de la empresa Sanofi para viajes y/o alojamiento para el Congreso Americano de Falla Cardíaca 2018.

El **Dr. Armando Godoy Palomino** declaró conflicto de interés por brindar asesoría como experto clínico para la empresa Advisory Board.

El **Dr. Walter Alarco León** declaró presentar conflicto de interés por los siguientes conceptos:

- Asesoría como experto clínico para la empresa Novartis.
- Presentaciones educativas para las empresas Novartis y Tecnofarma.
- Financiamiento en proyectos de investigación en el campo de la salud para la empresa Novartis.

El resto de los integrantes del GEG-Local afirmaron no tener conflictos de interés con respecto a las recomendaciones de la GPC, y no tener ningún tipo de relación financiera y/o laboral con alguna institución/empresa o haber recibido financiación alguna por cualquier actividad en el ámbito profesional, académico o científico dentro del área de la GPC en los últimos 24 meses a la elaboración de la GPC.

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

En concordancia con los objetivos y alcances de esta GPC, el GEG formuló un listado de preguntas clínicas mediante discusiones periódicas, intentando que estas preguntas aborden las decisiones más importantes que debe tomar el personal de salud con respecto al ámbito de la GPC. El listado de estas preguntas clínicas se muestra en la **Tabla N° 2**.

Tabla N° 2: Preguntas clínicas para la GPC

Tema	Preguntas clínicas
Prevención	Pregunta 1: En población general, ¿cuáles son los factores de riesgo para el desarrollo de la insuficiencia cardíaca?
Diagnóstico	Pregunta 2: En adultos con sospecha diagnóstica de ICC, ¿se debería usar péptidos natriuréticos (BNP o NT-proBNP) para descartar o confirmar la enfermedad?
Tratamiento	Pregunta 3: En adultos con insuficiencia cardíaca crónica con fracción de eyección reducida ($\leq 40\%$) estadio B, ¿se debería usar IECA o ARA II para el manejo de la enfermedad?
Tratamiento	Pregunta 4: En adultos con insuficiencia cardíaca crónica con fracción de eyección reducida ($\leq 40\%$) estadio B, ¿se debería usar betabloqueadores para el manejo de la enfermedad?
Tratamiento	Pregunta 5: 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?
Tratamiento	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?

Tema	Preguntas clínicas
Tratamiento	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?
Tratamiento	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?
Tratamiento	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?
Tratamiento	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?
Tratamiento	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?
Tratamiento	Pregunta 12: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección preservada ($\geq 50\%$) estadio C, ¿qué intervenciones deben usarse para el manejo de la enfermedad?

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

Finalmente, el GEG, en base a la revisión de la literatura y su experiencia, elaboró una lista de desenlaces por cada pregunta PICO, los cuales fueron calificados por el GEG usando un puntaje de 1 a 9, y fueron categorizados en: desenlaces poco importantes (con puntaje promedio menor a 4), desenlaces importantes (con puntaje promedio mayor o igual a 4, pero menor a 7), y desenlaces críticos (con puntaje promedio de 7 o más).

Para la toma de decisiones en el proceso de elaboración de esta GPC, se seleccionaron los desenlaces importantes y críticos.

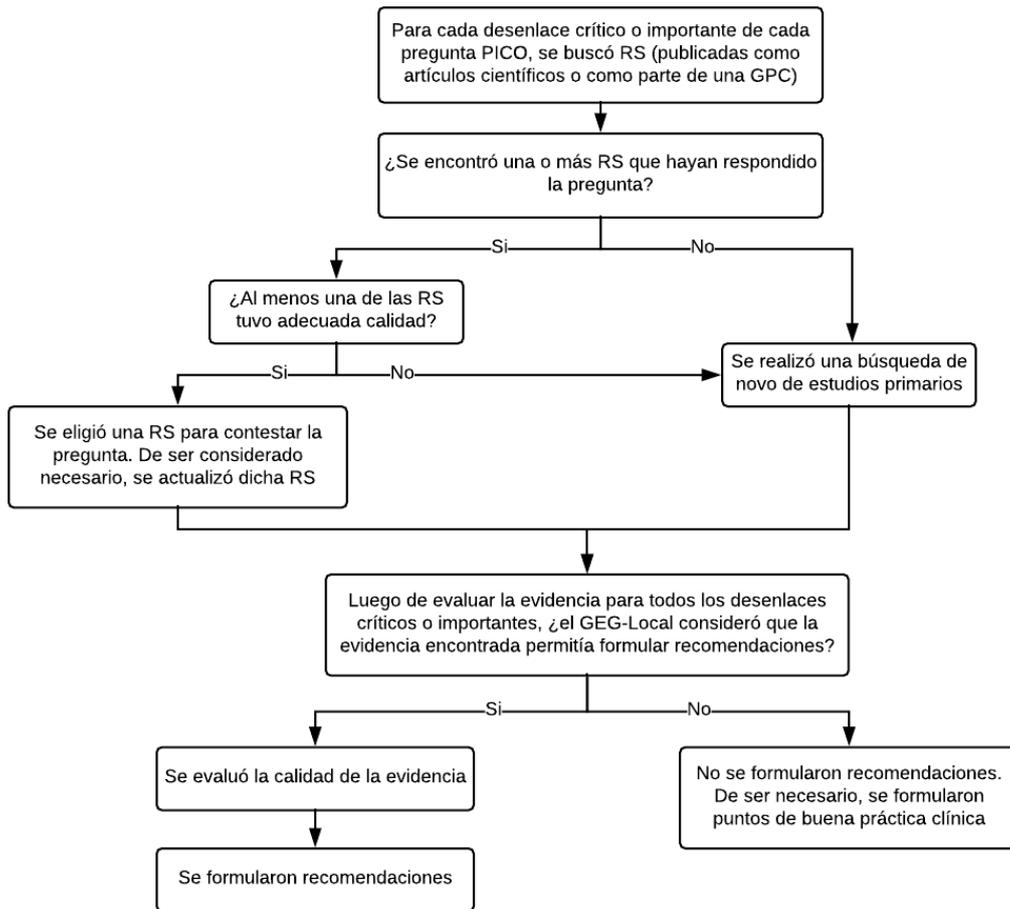
Búsqueda y selección de la evidencia para la toma de decisiones en cada pregunta PICO

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:

- Se buscaron revisiones sistemáticas (RS) publicadas como artículos científicos o realizadas como parte de una GPC.
- Cuando no se encontró ninguna RS de calidad aceptable a criterio del GEG, se realizó una búsqueda de novo de estudios primarios.
- Cuando se encontraron RS de calidad aceptable a criterio del GEG, se escogió una RS, la cual pudo o no ser actualizada de acuerdo a criterio del GEG.

Este proceso se muestra en la **Figura N° 1**.

Figura N° 1: Flujograma de selección de la evidencia para la formulación de recomendaciones y puntos de buena práctica clínica



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

Búsqueda y selección de RS publicadas dentro de las GPC

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] (7)	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 (8)	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. (9)	Estados Unidos	2017	No
2017 Comprehensive Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Heart Failure (10)	Canadá	2017	No
Guía de Práctica Clínica sobre Tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca Crónica (11)	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) (12)	Europa	2017	No
SIGN 147. Management of chronic heart failure. A national clinical guideline (13)	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 (14)	Colombia	2016	No
Guía Clínica. Insuficiencia Cardíaca. Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular y Ministerio de Salud. 2015 (15)	Chile	2015	No
Diagnóstico y Tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca en el adulto para los tres niveles de atención. (16)	México	2015	No

Seguidamente, dos metodólogos procedieron a evaluar las GPC preseleccionadas en forma independiente utilizando el instrumento AGREE II (<http://www.agreertrust.org/agree-ii/>) (17). 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 (18). 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

Dominio 3: Rigor en la elaboración	NICE 2018[†]
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%
Total	77.1%

[†] 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.

Búsqueda de RS publicadas como artículos científicos

Para cada una de las preguntas PICO planteadas en la GPC, se realizó una búsqueda sistemática de RS que respondan la pregunta y que hayan sido publicadas como artículos científicos. Esta búsqueda fue realizada en la base de datos Medline. 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**.

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). En la medida de lo posible, se prefirió aquellas RS que hayan recolectado ensayos clínicos aleatorizados (ECA).

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 Medline (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 se encontraron RS de calidad aceptable a criterio del GEG, se seleccionó una RS, que idealmente fue aquella que tuvo: la más alta calidad evaluada con AMSTAR 2 (19), 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 precisión o calidad de los resultados de la RS (optando por actualizar aquellas RS cuyos estimados globales fueron poco precisos o tuvieran una baja calidad de la evidencia).

Cuando se decidió que era pertinente actualizar alguna RS, se realizó una búsqueda sistemática de estudios primarios en Medline, 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 metaanálisis, que a consideración del GEG haya sido correctamente realizado, se usó dicho metaanálisis.
- Si la RS seleccionada no realizó un metaanálisis o realizó un metaanálisis que a consideración del GEG no haya sido correctamente realizado, se realizó un metaanálisis siempre que fuera posible realizarlo con los estudios recolectados, y siempre que fuera considerado útil contar con un metaanálisis.
- Si no se encontró ni se pudo realizar un metaanálisis, se consideró el o los estudios más representativos para la toma de decisiones. Cuando sólo se contó con un estudio, se consideró dicho estudio para la toma de decisiones.

Evaluación del riesgo de sesgo y de la calidad de la evidencia

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 (20).
- Los estudios observacionales fueron evaluados usando la herramienta de Newcastle-Ottawa (21).

- Los estudios de diagnóstico fueron evaluados usando la herramienta QUADAS-2 (22).

Evaluación de la calidad de la evidencia

Para evaluar la calidad de la evidencia, se siguió la metodología GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). La calidad 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) (23). Finalmente, la calidad para cada desenlace evaluado pudo ser alta, moderada, baja, y muy baja (**Tabla N° 5**).

Tabla N° 5: Significado de fuerza y dirección de las recomendaciones

Calidad de la evidencia	Significado
Alta (⊕⊕⊕⊕)	Es muy probable que el verdadero efecto sea similar al efecto estimado.
Moderada (⊕⊕⊕⊖)	Es probable que futuros estudios tengan un impacto importante en nuestra confianza en el estimado del efecto, y es posible que cambien el estimado.
Baja (⊕⊕⊖⊖)	Es muy probable que futuros estudios tengan un impacto importante en nuestra confianza en el estimado del efecto, y es probable que cambien el estimado.
Muy Baja (⊕⊖⊖⊖)	El estimado del efecto no es certero

Para resumir la evaluación de la calidad de la evidencia, se usaron tablas de perfil de evidencias para cada pregunta PICO (**Anexo N° 4**). 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 calidad para todos sus desenlaces de interés, se le asignó a la pregunta PICO el nivel de calidad más bajo alcanzado por alguno de estos desenlaces.

Formulación de las recomendaciones y puntos de buena práctica clínica

Para la formulación de las recomendaciones y puntos de buena práctica clínica (BPC), el GEG evaluó la evidencia recolectada para cada una de las preguntas clínicas en reuniones periódicas. La elaboración de las recomendaciones de la presente GPC estuvo en base a la metodología GRADE. De acuerdo a esta metodología, las recomendaciones de las GPC se basan en: el balance entre efectos deseables e indeseables, la calidad de la evidencia, los valores y preferencias de los pacientes, y el uso de recursos (23). Además, para la presente GPC se evaluó la aceptabilidad y factibilidad de las recomendaciones, con miras a su implementación. Asimismo, en base a la metodología GRADE, se estableció la dirección (a favor o en contra) y la fuerza (fuerte o condicional) de cada recomendación (24) (Ver **Tabla N° 6**).

Tabla N° 6: Significado de fuerza y dirección de las recomendaciones

Fuerza y dirección de la recomendación	Significado
Fuerza de la recomendación:	
• Recomendación fuerte	El GEG cree que todos o casi todos los profesionales que revisan la evidencia disponible seguirían esta recomendación. En la formulación de la recomendación se usa el término “se recomienda”.
• Recomendación condicional	El GEG cree que la mayoría de los profesionales que revisan la evidencia disponible seguirían esta recomendación, pero un grupo de profesionales no la seguiría. En la formulación de la recomendación se usa el término “se sugiere”.
Dirección de la recomendación:	
• A favor	Se recomienda a favor de realizar cierta acción.
• En contra	Se recomienda en contra de realizar cierta acción.

Finalmente, se establecieron puntos de BPC (enunciados que el GEG emite estos puntos en base a su experiencia clínica), y se diseñó el flujograma 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.

Validación de la Guía de Práctica Clínica

Validación con expertos

En esta etapa se realizó una reunión con **expertos temáticos** donde, en primer lugar, se expuso la introducción, la metodología, las preguntas clínicas, las recomendaciones, los puntos de BPC y el flujograma de la GPC. A continuación, se realizó una discusión entre el GEG y los expertos temáticos, enfocada en las recomendaciones los puntos de BPC y el flujograma de la GPC. Finalmente, se tomaron en cuenta las observaciones pertinentes para realizar cambios menores en la formulación o presentación de las recomendaciones.

Se utilizó la técnica Delphi para establecer el consenso y recoger los aportes de los expertos temáticos con relación a las recomendaciones, los puntos de BPC y el flujograma.

Los asistentes a esta reunión de validación con expertos se exponen en la **Tabla N° 7**.

Tabla N° 7: Asistentes a la reunión de validación de expertos

Nombre	Institución	Especialidad
Chumbe Montoro, Javier Arturo	Sociedad Peruana de Cardiología	Médico Cardiólogo
Polo Lecca, Gracia del Carmen	Instituto Nacional Cardiovascular (INCOR), EsSalud	Médico Cardiólogo
Rosales Vidal, Maritza Lucía	Instituto Nacional Cardiovascular (INCOR), EsSalud	Médico Cardiólogo
Pariona Javier, Marcos Lorenzo	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud	Médico Cardiólogo
Alarco León, Walter Alberto	Instituto Nacional Cardiovascular (INCOR), EsSalud	Médico Cardiólogo
Guerrero Pérez, Oscar Ever	Instituto Nacional Cardiovascular (INCOR), EsSalud	Médico Cardiólogo
Godoy Palomino, Armando Lionel	Instituto Nacional Cardiovascular (INCOR), EsSalud	Médico Cardiólogo
Yabar Galindo, Wilbert German	Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud	Médico Cardiólogo

Validación con tomadores de decisiones

En esta etapa se realizó una reunión con **tomadores de decisiones** donde, en primer lugar, se expuso la introducción, la metodología, las preguntas clínicas, las recomendaciones, los puntos de BPC y el flujograma de la GPC. Luego se realizó una discusión entre el GEG y los tomadores de decisiones enfocada en las recomendaciones los puntos de BPC y el flujograma de la GPC. Finalmente, se tomaron en cuenta las observaciones pertinentes para realizar cambios menores en la formulación o presentación de las recomendaciones.

Se solicitó que los participantes completaran una matriz de aceptabilidad/aplicabilidad.

Los asistentes a esta reunión de validación con tomadores de decisiones se exponen en la **Tabla N° 8**.

Tabla N° 8: Asistentes a la reunión de tomadores de decisiones

Nombre	Institución
Huánuco Demarini, César Enrique	Gerencia Central de Operaciones (GCOP), EsSalud
Hermoza Ibáñez, Rubén Darío	Gerencia Central de Seguros y Prestaciones Económicas (GCSPE), EsSalud

Revisión externa

La revisión externa se llevó a cabo convocando al siguiente experto:

Dr. Azañero Reyna, Rubén Marino. Médico especialista en cardiología. Servicio de Cardiología del Hospital Nacional Dos de Mayo. Docente de la Facultad de Medicina San Fernando, Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

V. 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 cardiaca?

Conceptos previos:

Los factores de riesgo para desarrollar insuficiencia cardiaca 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 (25). 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 cardiaca (26). 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 (27).

A continuación, se realizará una valoración de la literatura disponible en relación con los factores de riesgo para el desarrollo de insuficiencia cardiaca 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	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces de la intervención
1	Población general	Presencia de factor de riesgo/ Ausencia de factor de riesgo	<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia cardiaca

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 (28) 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
Jacobs (2017)	14/16	Mayo 2015	3 estudios observacionales	<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia cardiaca

Resumen de la evidencia:

Para todos los desenlaces de esta pregunta se decidió tomar como referencia la RS de Jacobs 2017 (28), debido a que contó con adecuada calidad metodológica reflejada en su puntaje en el AMSTAR 2.

Se decidió no actualizar RS de Jacobs 2017 (28), 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].

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**).

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

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

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

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

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.

Dirección y fuerza de la recomendación:

- **Dirección de la recomendación:** 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 ende, se decidió emitir una recomendación **a favor** de la identificación de factores de riesgo en población general.
- **Fuerza de la recomendación:** 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 **fuerza fuerte** a esta recomendación.

Planteamiento de puntos de buena práctica clínica:

1. El GEG consideró importante mencionar que las condiciones o comorbilidades asociadas con una mayor propensión a enfermedad cardiaca estructural son la diabetes mellitus, el síndrome metabólico y la enfermedad aterosclerótica. La incidencia de insuficiencia cardiaca 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 (29). Este tratamiento deberá ser realizado en el marco de las guías de práctica clínica vigentes para cada factor de riesgo.

Recomendaciones y puntos de buena práctica clínica:

Recomendaciones:

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.

Recomendación fuerte a favor

Calidad de la evidencia: Baja (⊕⊕⊖⊖)

Puntos de buena práctica clínica:

2. En adultos con hipertensión arterial, diabetes mellitus, síndrome metabólico y/o dislipidemia, considerar manejo según las recomendaciones de las guías de práctica clínica correspondientes para evitar la progresión de la insuficiencia cardiaca.

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 (30).

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 (7).

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-pro-BNP) / Ecocardiografía cardiaca	<ul style="list-style-type: none"> • Sensibilidad • Especificidad • LR + • LR – • Curva SROC • DOR

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) (31), de Doust et al. (2004) (32), de Taylor et al. (2018) (33) y de NICE (2018) (7), 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) (31)	10/16	2014	BNP (12 estudios) y NT-proBNP (20 estudios)	<ul style="list-style-type: none"> • Curva sROC • LR- • LR+
Doust (2004) (32)	8/16	2002	20 estudios observacionales	<ul style="list-style-type: none"> • DOR
Taylor (2018) (33)	12/16	Marzo 2017	37 estudios observacionales	<ul style="list-style-type: none"> • Sensibilidad • Especificidad
NICE (2018) (7)	12/16	2010	8 estudios observacionales	<ul style="list-style-type: none"> • 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) (31), de Doust et al. (2004) (32), de Taylor et al. (2018) (33) y de NICE (2018) (7), 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) (31) 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) (31) 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) (31) 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) (32) 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.

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**)

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

Preferencias de los pacientes/familiares: El GEG consideró que los pacientes y familiares no tendrían diferencias marcadas sobre el uso de péptidos natriuréticos.

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.

Factibilidad: El GEG consideró que el uso de péptidos natriuréticos es una prueba diagnóstica disponible en la institución.

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.

Dirección y fuerza de la recomendación:

- **Dirección de la recomendación:** 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.

Fuerza de la recomendación:

- **Fuerza de la recomendación:** 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.

Planteamiento de puntos de buena práctica clínica:

1. El GEG consideró importante mencionar que, en pacientes con sospecha de ICC, utilizar los límites señalados por la Sociedad Europea de Cardiología (12) de 35 pg/mL y de 125 pg/mL para el BNP y NT-proBNP, respectivamente, dado que la RS de NICE (2018) (7) encontró óptimos valores de sensibilidad y especificidad en esos puntos de corte. Valores por debajo de estos límites descartarían la ICC.
2. 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 > 70 años, hipertrofia ventricular izquierda, isquemia, taquicardia, sobrecarga ventricular derecha, hipoxemia (embolismo pulmonar), disfunción renal (TGF estimada < 60mL/ minuto/ 1.73 m²), sepsis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), diabetes y cirrosis hepática.
3. 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 *European Society of Cardiology* (ESC) (12).

Recomendaciones y puntos de buena práctica clínica:

Puntos de buena práctica clínica:

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:

Signos	Síntomas
Tercer ruido (ritmo de galope)	Disnea paroxística nocturna
Crepitantes	Ortopnea
Ingurgitación yugular	Disnea de esfuerzo
Reflejo hepatoyugular	Fatiga
Hepatomegalia	Tos nocturna
Edema maleolar bilateral	Frecuencia cardiaca >120 lpm
Latido apical desplazado lateralmente	Bendopnea

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:
 1. Anamnesis: 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.
 2. Examen físico o radiografía de tórax: estertores, edema bilateral de tobillo, tercer ruido, ingurgitación yugular, latido apical desplazado lateralmente, cardiomegalia radiológica.
 3. Electrocardiograma: cualquier alteración electrocardiográfica.

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.

Recomendaciones:

3. En adultos con diagnóstico dudoso de ICC, sugerimos realizar dosaje de péptidos natriuréticos (BNP o NT-proBNP) séricos para descartar ICC.

Recomendación fuerte a favor

Calidad de la evidencia: Baja (⊕⊕⊖⊖)

Puntos de buena práctica clínica:

4. Con respecto al uso de péptidos natriuréticos (BNP o NT-proBNP):
 - Considerar valores de BNP <35 pg/ml o de NT-proBNP <125 pg/ml para descartar IC.
 - En adultos con valores elevados de péptidos natriuréticos (BNP o NT-proBNP), considerar la presencia de otras condiciones clínicas, además de la ICC, como: edad >70 años, hipertrofia ventricular izquierda, isquemia, taquicardia, sobrecarga ventricular derecha, hipoxemia (embolismo pulmonar), disfunción renal (TFG <60ml/min/1.73 m²), sepsis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), diabetes mellitus y cirrosis hepática.
5. En adultos con sospecha de IC, 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 ($\leq 40\%$), ICC con FE intermedia (41 – 49%) e ICC con FE preservada ($\geq 50\%$).

6. En adultos con ICC con FE preservada ($\geq 50\%$), considerar realizar dosaje sérico de péptidos natriuréticos (BNP o NT-proBNP) en caso no se haya realizado previamente.
7. 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.

Clasificación funcional de la IC[†]	
Clase funcional	Limitaciones de la actividad física
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.

[†] Fuente: New York Heart Association (NYHA)

Clasificación por estadios de la IC[†]	
Estadio	Limitaciones de la actividad física
A	Pacientes con alto riesgo de IC, pero sin anormalidad cardíaca estructural aparente o síntomas de IC.
B	Pacientes asintomáticos, con anormalidad cardíaca estructural (antecedente de infarto al miocardio, hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad valvular asintomática).
C	Pacientes sintomáticos, con anormalidad cardíaca estructural.
D	Pacientes sintomáticos, con anormalidad cardíaca estructural y refractarios al tratamiento estándar.

[†] Fuente: American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA).

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 IECA o 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. (1,2)

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 (2, 3, 4). 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"> • Mortalidad por todas las causas • Mortalidad cardiovascular • Muerte súbita • Recurrencia de infarto al miocardio

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 (5) y SOLVD 1992 (6). Ambos fueron considerados por contar con la evaluación de los desenlaces priorizados por el GEG.

Resumen de la evidencia:

El estudio de SAVE (5) 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 (6) 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%) ($p < 0.001$).

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**).

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

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.

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.

Factibilidad: El GEG consideró que el tratamiento con IECA es una opción de tratamiento disponible en la institución.

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.

Dirección y fuerza de la recomendación:

- **Dirección de la recomendación:** 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 **a favor** del uso de IECA en pacientes con estadio B.
- **Fuerza de la recomendación:** A pesar de que la certeza de la evidencia fue baja calidad, GEG consideró que la indicación de IECA en pacientes con 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 **fuerza fuerte** a la recomendación.

Planteamiento de puntos de buena práctica clínica:

1. 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) (34) y de la GPC de la *European Society of Cardiology* (ESC) (12).

Recomendaciones:

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.

Recomendación fuerte a favor

Calidad de la evidencia: Baja ($\oplus\oplus\ominus\ominus$)

Puntos de buena práctica clínica:

2. Con respecto al uso de IECA o ARA II:
 - Iniciar IECA o ARA II en pacientes con TFG ≥ 30 ml/min/1.73 m² (mediante la fórmula CKD-EPI), creatinina < 2.5 mg/dl y potasio sérico < 5.0 mEq/L.
 - 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.
 - 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 m².
 - Suspender el IECA o ARA II si el potasio sérico es > 6 mEq/L o cuando la TFG sea < 30 ml/min/1.73 m².
 - Considerar medir la presión arterial antes y después de incrementar la dosis del IECA o ARA II, y cuando se añada un diurético.

Pregunta 4: En adultos con insuficiencia cardíaca 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 cardíaca, generando una acción simpaticomimética intrínseca (35).

Su acción se basa en la unión con los receptores β_1 y β_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 (36).

Actualmente, se realiza la indicación de betabloqueadores en pacientes con insuficiencia cardíaca 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
1	Pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida sin síntomas	Betabloqueadores / Placebo	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mortalidad por todas las causas ▪ Mortalidad cardiovascular ▪ Muerte súbita ▪ Recurrencia de infarto al miocardio ▪ Retraso de síntomas

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 (37). Así mismo se reconoció una revisión de literatura que recopiló referencias de estudios que podrían responder la pregunta pico, incluyéndose el ECA de Dargie (38).

Se incluyó sólo el ECA de Dargie (38) por contar con la evaluación de los desenlaces priorizados por el GEG.

Resumen de la evidencia:

El estudio de Dargie (38) 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).

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 beta bloqueadores presenta un beneficio mayor al grupo que recibió placebo (certeza de evidencia: **Baja**).

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

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.

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.

Factibilidad: El GEG consideró que el tratamiento con beta bloqueadores es una opción de tratamiento disponible en la institución.

Uso de recursos: El GEG consideró que el uso beta bloqueadores no generaría costos adicionales para la institución, debido a que se encuentra dentro del stock de medicamentos institucionales.

Dirección y fuerza de la recomendación:

- **Dirección de la recomendación:** 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 **a favor** del uso de beta bloqueadores en pacientes con estadio B.
- **Fuerza de la recomendación:** La certeza de la evidencia es de baja calidad; 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 **fuerza fuerte** a la recomendación.

Planteamiento de puntos de buena práctica clínica:

1. 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 (39); 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 (39, 40) 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 (40).

Recomendaciones y puntos de buena práctica clínica:

Recomendaciones:

1. En adultos con ICC con FE reducida ($\leq 40\%$) estadio B, recomendamos administrar BB para el tratamiento de la enfermedad.

Recomendación fuerte a favor

Calidad de la evidencia: Baja ($\oplus\oplus\ominus\ominus$)

Puntos de buena práctica clínica:

2. Con respecto al uso de BB:
 - Iniciar con dosis bajas y titular la dosis cada 2 a 4 semanas hasta llegar a la dosis máxima tolerada de BB.
 - 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 BB.
 - De ser necesario la suspensión del BB, 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 BB, 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.

d. Tratamiento de la ICC FE reducida ($\leq 40\%$) – Estadio C

Pregunta 5: 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?

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 (41).

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 (42), 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 (43), 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	Adultos con insuficiencia cardiaca crónica con FE reducida ($\leq 40\%$)	IECA o ARA II/ placebo o cualquiera de los fármacos considerados como intervención	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por cualquier causa • Mortalidad cardiovascular • Hospitalización por insuficiencia cardiaca • Eventos adversos

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) (44), 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"> • Mortalidad por cualquier causa • Hospitalización por insuficiencia cardiaca • Descontinuación por cualquier evento adverso

Resumen de la evidencia:

Para todos los desenlaces de esta pregunta se decidió tomar como referencia a la RS de Xie et al. (2016) (44), 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) (44), 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) (44) 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 cardiaca**
 - La RS de Xie et al. (2016) (44) 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) (44) 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).

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 descontinuación 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**).

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

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.

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.

Factibilidad: El GEG consideró que el IECA o ARA II son opciones de tratamiento disponibles en la institución.

Uso de recursos: El GEG consideró que el IECA o ARA II no generarían costos adicionales para la institución.

Dirección y fuerza de la recomendación:

- **Dirección de la recomendación:** Considerando que el ARA II presenta similares beneficios que el IECA y ambas intervenciones son aceptadas por los especialistas, se decidió emitir una recomendación **a favor** de ambas intervenciones.
- **Fuerza de la recomendación:** Considerando que la certeza de evidencia fue moderada, se decidió asignarle una **fuerza fuerte** a esta recomendación.

Recomendaciones y puntos de buena práctica clínica:

Recomendaciones:

1. 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.

Recomendación fuerte a favor

Calidad de la evidencia: Moderada ($\oplus\oplus\oplus\ominus$)

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 (45).

La beta bloqueadores (BB) son inhibidores competitivos de la actividad adrenérgica al bloquear los receptores (β_1 y β_2) usadas por las catecolaminas adrenalina y noradrenalina (46).

La fisiopatología de la insuficiencia cardíaca muestra un incremento de actividad adrenérgica desde etapas tempranas, asociada a progreso de la enfermedad (47, 48). 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 β , que la estimulación adrenérgica crónica ha reducido, y disminuir el ritmo cardíaco y la vasoconstricción (49).

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 FER reducida.

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	En pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estadio C con Fracción de Eyección reducida (FER $< 40\%$)	Beta bloqueadores / Placebo o no tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por cualquier causa • Hospitalización por insuficiencia cardíaca • Eventos adversos

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 (50) Thomsen 2016 (51) y la de Barron 2013 (52).

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"> • Mortalidad por todas las causas
Thomsen (2016)	Críticamente Bajo	Diciembre de 2014	30 ECA	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por todas las causas • Hospitalización por insuficiencia cardíaca
Barron (2013)	Críticamente bajo	De 1950 a noviembre 2011	9 ECA	<ul style="list-style-type: none"> • Eventos adversos: <ul style="list-style-type: none"> • Hiperglicemia • Bradicardia

Las dos RS con mayor calidad y con búsquedas más actuales fueron las de Burnet 2017 (50) y de Thomsen 2016 (51). La RS de Thomsen 2016 (51) incluía más estudios que la RS de Burnet 2017 (50) y reportaba más desenlaces de interés; además, la RS de Burnet 2017 (50) 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 (51) 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 (52) para desenlaces de efectos adversos por ser la única RS encontrada que los reportaba.

La RS de Thomsen 2016 (51) hizo una búsqueda inicial de los ECA incluidos en dos GPC: ESC 2012 (53) y ACCF/AHA 2013 (54) 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 2017 (51) 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 (51) 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 (51) 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 (52) 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 (52) 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].

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 beta bloqueadores (BB) presenta un beneficio claro sobre el grupo que recibió placebo o no tratamiento (certeza de evidencia: **Moderada**).

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

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.

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.

Factibilidad: El GEG consideró que el tratamiento con beta bloqueadores (BB) es una opción de tratamiento disponible en la institución.

Uso de recursos: El GEG consideró que el uso beta bloqueadores (BB) no generaría costos adicionales para la institución, ya que actualmente son parte rutinaria del tratamiento de estos pacientes.

Dirección y fuerza de la recomendación:

- **Dirección de la recomendación:** Considerando que el tratamiento con beta bloqueadores (BB) presentó beneficios significativos en comparación con el placebo o no tratamiento, el GEG decidió emitir una recomendación **a favor** del uso de beta bloqueadores (BB) en pacientes con insuficiencia cardíaca y FER.
- **Fuerza de la recomendación:** Considerando que la evidencia es de moderada certeza se decidió emitir una **recomendación fuerte**.

Recomendaciones y puntos de buena práctica clínica:

Recomendaciones:

1. En adultos con ICC con FE reducida ($\leq 40\%$) estadio C, recomendamos administrar BB para el tratamiento de la enfermedad.

Recomendación fuerte a favor

Calidad de la evidencia: Muy Baja ($\oplus\ominus\ominus\ominus$)

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?

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 (55). 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 (56, 57).

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 (57). 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 (58).

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 con FE reducida 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.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó la siguiente pregunta PICO:

Pregunta PICO	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces de la intervención
7	Adultos con insuficiencia cardíaca crónica estadio C, con Fracción de Eyección reducida (< 40%)	Terapia estándar + Antagonistas de mineralocorticoides (ARM) / Terapia estándar + Placebo	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por todas las causas • Mortalidad cardiovascular • Hospitalizaciones por todas las causas. • Eventos adversos: Hiperkalemia, hipotensión, deterioro de función renal, ginecomastia.

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 (59) y Berbenetz 2016 (60), que mejor respondían la pregunta. Además, se encontró el ECA de Pitt 2003 (61), el cual no fue incluido en la RS de NICE; sin embargo, abarca una población específica de pacientes en insuficiencia cardíaca 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"> • Mortalidad por todas las causas. • Hospitalización por todas las causas. • Eventos adversos: Hiperkalemia, Cambio en creatinina, cambio en TFG(e), hipotensión, ginecomastia.
Berbenetz (2016)	6/16	Enero 2005	11	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad cardiovascular • Mortalidad por todas las causas. • Hospitalización por causa cardíaca. • Eventos adversos: Hiperkalemia.

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 ≤ 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 beta bloqueadores, así como terapia de reperfusión coronaria.	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por todas las causas. • Mortalidad por causa cardiovascular • Hospitalización por cualquier causa. • Hospitalización por evento cardiovascular. • Eventos adversos 	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 (EPHEBUS) 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 (EPHEBUS) 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 (EPHEBUS) 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/1.73m²) fue mayor que en el grupo placebo (-1.29 ml/min/1.73m²). Se calculó una diferencia de medias entre ambos grupos de -1.89 ml/min/1.73m², 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).

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**).

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

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.

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.

Factibilidad: El GEG consideró que el tratamiento con ARM es una opción de tratamiento disponible en la institución.

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.

Dirección y fuerza de la recomendación:

- **Dirección de la recomendación:** Considerando que el tratamiento con ARM, en comparación con el placebo, demostró mayores beneficios sin eventos adversos importantes; el GEG decidió recomendar **a favor** el uso de ARM además de la terapia estándar en los pacientes con insuficiencia cardiaca crónica estadio C con fracción de eyección reducida.

- **Fuerza de la recomendación:** Considerando que la evidencia es de baja certeza; pero teniendo en cuenta que los beneficios superan los riesgos se decidió otorgarle una **fuerza** de recomendación **fuerte**.

Planteamiento de puntos de buena práctica clínica:

1. 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) (62). 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 m² 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 (*Food and Drug Administration: Administración de Alimentos y Medicamentos*), quien detalla la dosificación según la TFG(e) (63) y así también lo sugieren las GPC que proponen esquemas de dosificación de espironolactona (10, 64, 65). 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 sobre todo cuando la función renal este disminuida (TFG(e) 60 a 30 mL/min/1.73 m²). Las GPC suelen proponer dicho esquema (10, 66). Se suspenderá el ARM si el potasio sérico es > 6 mEq/L o cuando la TFG(e) sea < 30 mL/min/1.73 m². Como es mencionado en las GPC, se considerará reiniciar posteriormente según criterio médico y evolución clínica (64, 66).

Recomendaciones y puntos de buena práctica clínica:

Recomendaciones:

1. En adultos con ICC con FE reducida ($\leq 40\%$) estadio C, recomendamos administrar ARM en asociación con IECA o ARA II y BB para el tratamiento de la enfermedad.

Recomendación fuerte a favor

Calidad de la evidencia: Moderada ($\oplus\oplus\oplus\ominus$)

Puntos de buena práctica clínica:

2. Con respecto al uso de espironolactona:
 - Iniciar espironolactona en pacientes con TFG ≥ 30 ml/min/1.73 m² (mediante la fórmula CKD-EPI), creatinina <2.5 mg/dl y potasio sérico <5.0 mEq/L.
 - Considerar dosis inicial de 12.5 mg a 25 mg al día hasta una dosis máxima de mantenimiento de 50 mg al día según TFG y potasio sérico.
 - 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 m².
 - Suspender la espironolactona si el potasio sérico es >6 mEq/L o cuando la TFG sea <30 ml/min/1.73 m².

Pregunta 8: En adultos con insuficiencia cardíaca 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). (67) 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. (68)

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"> • Mortalidad total • Hospitalización por insuficiencia cardíaca • Mortalidad cardiovascular • Eventos adversos
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"> • Mortalidad por cualquier causa • Mortalidad cardiovascular • Hospitalizaciones por cualquier causa • Hospitalizaciones cardiovasculares • Eventos adversos

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 (69) 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 (69)	Mayo 2018	1 ECA	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad cardiovascular • Mortalidad por cualquier causa • Eventos adversos • Hospitalización por insuficiencia cardíaca

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

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 cardíaca 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 (70) 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 (70)	Diciembre 2019	---	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad cardiovascular • Mortalidad por cualquier causa • Eventos adversos • Hospitalización por insuficiencia cardiaca

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 cardíaca 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.(71)

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"> • Mortalidad cardiovascular • Mortalidad por cualquier causa • Eventos adversos • Hospitalización por empeoramiento de la insuficiencia cardíaca

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 (72)	Setiembre 2019	1 RS (2 ECA)	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad cardiovascular • Mortalidad por cualquier causa • Eventos adversos • Hospitalización por insuficiencia cardiaca

Con la finalidad de hacer precisiones a los componentes de la pregunta PICO, la DETS 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"> • Mortalidad cardiovascular • Mortalidad por cualquier causa • Hospitalizaciones • Eventos adversos

*Fracción de eyección reducida: FE 5 40 %

**Terapia médica optima: 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 (72). El Dictamen precitado incluyo como evidencia principal a los resultados de la RS de Hartmann et al. (2018) (73) 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; I²= 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; I²= 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; I²= 0%; p = 0.14), respiratorios (180/8720, 2.06% vs. 225/8702, 2.59%; RR combinado 0.80, IC 95% 0.64 - 1.00; I²= 23%; p = 0.05), renales (117/8720, 1.34% vs. 94/8702, 1.08%; RR combinado 1.22, IC 95% 0.95 - 1.63; I²= 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; I²= 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 BB, no se aprueba el uso ivabradina.

Pregunta 10: En adultos con insuficiencia cardíaca crónica con fracción de eyección reducida ($\leq 40\%$) estadio C, ¿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 cardíaca 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 (74).

La estasis de fluidos a nivel pulmonar y cardíaco 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 cardíaca (74).

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 cardíaca crónica con FE reducida ($\leq 40\%$)	Diurético de asa/ placebo	<ul style="list-style-type: none"> Mortalidad por cualquier causa Mortalidad cardiovascular Hospitalización por insuficiencia cardíaca Eventos adversos

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) (75), 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
Faris et al. (2012)	14/16	Febrero 2011	1 ECA paralelo 3 ECA de retirada	<ul style="list-style-type: none"> Mortalidad por cualquier causa Empeoramiento de la insuficiencia cardíaca

Resumen de la evidencia:

Para todos los desenlaces de esta pregunta se decidió tomar como referencia la RS de Faris et al. (2012) (75), debido a que fue la única encontrada y contó con adecuada calidad metodológica reflejada en su puntaje en el AMSTAR 2.

Se decidió realizar una búsqueda sistemática para actualizar la evidencia de la RS de Faris et al. (2012) (75), pero no se encontró ningún ECA posterior que respondiera esta pregunta.

- **Mortalidad por cualquier causa**

- La RS de Faris et al. (2012) (75), realizó un MA de 1 ECA paralelo y 2 ECA de retirada (n=202) en el cual se encontró que la incidencia de mortalidad por cualquier causa fue menor en el grupo que recibió diurético de asa (3/101=2.97%) en comparación con el grupo que recibió placebo (12/101=11.88%) (OR: 0.24; IC 95%: 0.07 a 0.83).

- **Empeoramiento de la insuficiencia cardiaca**

- La RS de Faris et al. (2012) (75), realizó un MA de 2 ECA de retirada (n=169) en el cual se encontró que el empeoramiento de insuficiencia cardiaca fue menor en el grupo que recibió diurético de asa (0/81=0.00%) en comparación con el grupo que recibió placebo (13/88=14.77%) (OR: 0.07; IC 95%: 0.01 a 0.52).

Balance beneficios/riesgos y calidad de la evidencia:

- En comparación con placebo, el tratamiento con diurético de asa presentó:
 - Menor incidencia de mortalidad por cualquier causa (calidad de la evidencia: **Baja**, ver **Anexo N° 4**)
 - Menor incidencia de empeoramiento de la falla cardiaca (calidad de la evidencia: **Baja**, ver **Anexo N° 4**)

Conclusión: El tratamiento con diuréticos de asa presenta similares beneficios que el tratamiento con placebo (calidad de la evidencia: **Baja**).

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

Preferencias de los pacientes/familiares: El GEG consideró que un grupo importante de pacientes estarían de acuerdo con recibir tratamiento con diuréticos de asa.

Aceptabilidad de los profesionales de la salud: El GEG consideró que los médicos especialistas aceptarían con facilidad el uso de diuréticos de asa, dado que es parte de su práctica clínica habitual.

Factibilidad: El GEG consideró que el diurético de asa es una opción de tratamiento disponible en la institución.

Uso de recursos: El GEG consideró que el uso de diuréticos de asa no generaría costos adicionales para la institución.

Dirección y fuerza de la recomendación:

- **Dirección de la recomendación:** Considerando que el diurético de asa presenta mayores beneficios que el placebo y es aceptado por los especialistas, se decidió emitir una recomendación **a favor** de uso.
- **Fuerza de la recomendación:** A pesar de que la calidad 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 contribuiría a una mayor morbilidad y hospitalización por descompensación de la enfermedad; por lo que se decidió asignarle una **fuerza fuerte** a esta recomendación.

Recomendaciones y puntos de buena práctica clínica:

Recomendaciones:

1. En adultos con ICC con FE reducida ($\leq 40\%$) y síntomas o signos de congestión y/o retención de líquidos, recomendamos administrar diuréticos de asa para el tratamiento de la enfermedad.

Recomendación fuerte a favor

Calidad de la evidencia: Baja ($\oplus\oplus\ominus\ominus$)

Puntos de buena práctica clínica:

2. Con respecto al uso de furosemida:
 - 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.
 - 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 hiperkalemia, hiponatremia o falla renal.
 - 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.

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?

Conceptos previos:

La anemia es una de las comorbilidades más frecuentemente asociadas a la insuficiencia cardiaca congestiva (76), 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 (77).

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 (78). 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"> • Mortalidad por cualquier causa • Mortalidad cardiovascular • Hospitalización por insuficiencia cardiaca • Eventos adversos

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) (79) y de Zhang et al (2016) (80), 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"> • Mortalidad por cualquier causa • Rehospitalización • Eventos adversos
Zhang et al. (2016)	10/16	Julio 2015	11 ECA	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por cualquier causa • Hospitalización por insuficiencia cardíaca • Eventos adversos

Resumen de la evidencia:

Para todos los desenlaces de esta pregunta se decidió tomar como referencia a la RS de Kang et al. (2016) (79) debido a que incluyó 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) (79) 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) (79) 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) (79) 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) (79) 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).

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**).

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

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.

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.

Factibilidad: El GEG consideró que los agentes estimulantes de la eritropoyesis son una opción de tratamiento disponible en la institución.

Uso de recursos: El GEG consideró que el uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis generaría costos adicionales para la institución.

Dirección y fuerza de la recomendación:

- **Dirección de la recomendación:** 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 **en contra** de su uso.
- **Fuerza de la recomendación:** Considerando que la certeza de evidencia fue moderada, se decidió asignarle una **fuerza fuerte** a esta recomendación.

Planteamiento de puntos de buena práctica clínica:

1. El GEG consideró importante señalar que la deficiencia de hierro es un factor agravante de la insuficiencia cardíaca por lo que debe ser corregido como parte del manejo de la enfermedad, esto en relación a las recomendaciones de las GPC NICE (2018) (34) y de la GPC de la *European Society of Cardiology* (ESC) (12).

Recomendaciones y puntos de buena práctica clínica:

Recomendaciones:

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 para el tratamiento de la enfermedad.

Recomendación fuerte en contra

Calidad de la evidencia: Moderada ($\oplus\oplus\oplus\ominus$)

Puntos de buena práctica clínica:

2. En adultos con ICC con FE reducida ($\leq 40\%$) y deficiencia de hierro, considerar administrar hierro parenteral según disponibilidad y de acuerdo a protocolos locales.

e. Tratamiento de la ICC FE preservada ($\geq 50\%$) – Estadio C

Pregunta 12: En adultos con insuficiencia cardíaca crónica con fracción de eyección preservada ($\geq 50\%$) estadio C, ¿qué intervenciones deben usarse para el manejo de la enfermedad?

La insuficiencia cardíaca con FE preservada es un síndrome clínico en el que los pacientes tienen síntomas y signos de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección ventricular izquierda normal o casi normal ($\geq 50\%$) (81). La mayoría de los pacientes con ICC con FE preservada también muestran volúmenes normales del ventrículo izquierdo y evidencia de disfunción diastólica(82).

El manejo de la ICC con FE preservada ($\geq 50\%$) difiere del manejo de ICC con FE reducida ($\leq 40\%$) debido a diferencias en la fisiopatología; dado que los pacientes con ICC con FE preservada no tienen dilatación del ventrículo izquierdo o tienen una mínima dilatación, no sorprende que los agentes farmacológicos no hayan sido tan efectivos como en la ICC con FE reducida (83).

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 cardíaca crónica con FE preservada ($\geq 50\%$)	IECA o ARA II / placebo	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por cualquier causa • Mortalidad cardiovascular • Hospitalización por insuficiencia cardíaca • Eventos adversos
12.2	Adultos con insuficiencia cardíaca crónica con FE preservada ($\geq 50\%$)	BB/ placebo	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por cualquier causa • Mortalidad cardiovascular • Hospitalización por insuficiencia cardíaca • Eventos adversos
12.3	Adultos con insuficiencia cardíaca crónica con FE preservada ($\geq 50\%$)	ARM/ placebo	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por cualquier causa • Mortalidad cardiovascular • Hospitalización por insuficiencia cardíaca • Eventos adversos

PICO 12.1 IECA o ARA II en comparación con placebo

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) (44), 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	3 ECA	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por cualquier causa • Hospitalización por insuficiencia cardíaca

Resumen de la evidencia:

Para todos los desenlaces de esta pregunta se decidió tomar como referencia a la RS de Xie et al. (2016) (44), 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) (44), debido a que la búsqueda fue considerada reciente, siendo poco probable que existan más estudios recientes.

IECA en comparación con placebo

- **Mortalidad por cualquier causa**
 - La RS de Xie et al. (2016) (44) reportó 1 ECA (n=850) que encontró que la incidencia de mortalidad por cualquier causa **fue similar** en el grupo tratado con IECA (56/424=10.69%) en comparación con el grupo tratado con placebo (53/426=12.44%) (OR: 1.07, IC 95%: 0.72 a 1.60).
- **Hospitalización por insuficiencia cardíaca**
 - La RS de Xie et al. (2016) (44) reportó 1 ECA (n=850) que encontró que la incidencia de hospitalización por insuficiencia cardíaca **fue similar** en el grupo tratado con IECA (64/424=15.09%) en comparación con el grupo tratado con placebo (73/426=17.14%) (OR: 0.86, IC 95%: 0.60 a 1.24).

ARA II en comparación con placebo

- **Mortalidad por cualquier causa**
 - La RS de Xie et al. (2016) (44) realizó un MA de 2 ECA (n=7151) que encontró que la incidencia de mortalidad por cualquier causa **fue similar** en el grupo tratado con ARA II (729/3570=20.36%) en comparación con el grupo tratado con placebo (673/3570=18.85%) (OR: 1.12, IC 95%: 0.92 a 1.35).
- **Hospitalización por insuficiencia cardíaca**
 - La RS de Xie et al. (2016) (44) realizó un MA de 2 ECA (n=7151) que encontró que la incidencia de hospitalización por insuficiencia cardíaca **fue similar** en el grupo tratado con ARA II (566/3581=15.81%) en comparación con el grupo tratado con placebo (612/3570=15.85%) (OR: 0.91, IC 95%: 0.80 a 1.03).

Balance beneficios/riesgos y calidad de la evidencia:

- En comparación con el placebo, el tratamiento con IECA presentó:
 - Similar incidencia de mortalidad por cualquier causa (calidad de la evidencia: **Baja**, ver **Anexo N° 4**)
 - Similar incidencia de hospitalización por insuficiencia cardiaca (calidad de la evidencia: **Baja**, ver **Anexo N° 4**)

Conclusión: El tratamiento con IECA presenta similares beneficios que el tratamiento con placebo (calidad de la evidencia: **Baja**).

- En comparación con el placebo, el tratamiento con ARA II presentó:
 - Similar incidencia de mortalidad por cualquier causa (calidad de la evidencia: **Baja**, ver **Anexo N° 4**)
 - Similar incidencia de hospitalización por insuficiencia cardiaca (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: **Baja**).

PICO 12.2 BB en comparación con placebo

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 2018 (84) y la RS de Zheng 2018 (85), que respondían la pregunta. No se encontraron otras RS publicadas como artículos científicos, que respondieran 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
Martin (2018)	13/16	Julio 2017	10 ECA	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por todas las causas • Mortalidad cardiovascular • Hospitalización cardiovascular • Retiro por evento adverso
Zheng (2018)	10/16	Abril 2017	25 ECA	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por todas las causas • Mortalidad cardiovascular • Hospitalización cardiovascular

Resumen de la evidencia:

Para todos los desenlaces de esta pregunta se decidió tomar como referencia RS de Martin 2018 (84), debido a que fue la que contó con adecuada calidad metodológica reflejada en su puntaje en el AMSTAR 2.

▪ **Mortalidad por todas las causas**

- La RS de Martin 2018 (84) incluyó 4 ECA con 1105 pacientes y un tiempo de seguimiento de 21 meses a 3.2 años.
- La incidencia de mortalidad en el grupo que recibió beta bloqueadores (BB) (112/550 = 20.4%) fue menor que en el grupo placebo o no tratamiento (137/555 = 24.7%). Se halló un RR de 0.82 IC 95% [0.67 - 1.00].
- El GEG no consideró actualizar la RS de Martin 2018 pues su búsqueda fue reciente (2017).

▪ **Mortalidad cardiovascular:**

- La RS de Martin 2018 (84) incluyó 3 ECA con 1046 pacientes y un tiempo de seguimiento de 21 meses a 3.2 años.
- La incidencia de mortalidad cardiovascular en el grupo que recibió beta bloqueadores (BB) (76/519 = 14.6%) fue menor que en el grupo placebo o no tratamiento (98/527 = 18.6%). Se halló un RR de 0.78 IC 95% [0.62 - 0.99].
- La RS de Martin 2018 (84) realizó un análisis de sensibilidad incluyendo solo estudios evaluados con bajo riesgo de sesgo y encontró que, al evaluar el único estudio con esta característica, el estudio SENIORS, el efecto sobre mortalidad cardiovascular cambiaba a un RR 0.81 IC 95% [0.50 – 1.29], no significativo.
- El GEG no consideró actualizar la RS de Martin 2018 pues su búsqueda fue reciente (2017).

▪ **Hospitalización por insuficiencia cardíaca**

- La RS de Martin 2018 (84) incluyó 4 ECA con 4496 pacientes y un tiempo de seguimiento de 6 meses a 3.2 años.
- La incidencia de hospitalizaciones en el grupo que recibió beta bloqueadores (BB) (27/219 = 12.3%) fue menor que en el grupo placebo o no tratamiento (39/230 = 17%). Se halló un RR de 0.73 IC 95% [0.47 – 1.13].
- El GEG no consideró actualizar la RS de Martin 2018 pues su búsqueda fue reciente (2017).

Balance beneficios/riesgos y calidad de la evidencia:

- En comparación con el grupo que recibió placebo o no tratamiento, el el grupo que recibió beta bloqueadores (BB) presentó:
 - Similar 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 de hospitalización por insuficiencia cardíaca (calidad de la evidencia: **Muy Baja**, ver **Anexo N° 4**)

Conclusión: El grupo que recibió beta bloqueadores (BB) presenta un beneficio similar al grupo que recibió placebo o no tratamiento, pero con una menor (pero bastante cercano a similar) riesgo de mortalidad cardiovascular (certeza de evidencia: **Baja**).

PICO 12.3 ARM en comparación con placebo

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 2018 (84), que mejor respondió 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
Martin (2018)	13/16	Julio 2017	12	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por todas las causas • Mortalidad cardiovascular • Hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca • Calidad de vida • Hiperkalemia

Resumen de la evidencia:

Para todos los desenlaces de esta pregunta se decidió tomar como referencia la RS de Martin 2018 (84), debido a que fue la que contó con adecuada calidad metodológica reflejada en su puntaje en el 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.

▪ **Mortalidad por todas las causas**

- La RS de Martin 2018 incluyó 5 ECA con un total de 4207 pacientes y un tiempo de seguimiento de 9 meses a 3.3 años.
- La incidencia de mortalidad por todas las causas en el grupo que recibió ARM (254/2112 = 12.0%) fue menor que en el grupo placebo o no tratamiento con ARM (278/2095 = 13.3%) sin significancia estadística. Se halló un RR de 0.91, IC 95% [0.78 - 1.06].

- El GEG no consideró actualizar la RS de Martin 2018 pues su búsqueda fue reciente (julio 2017).
- **Mortalidad cardiovascular**
 - La RS de Martin 2018 incluyó 3 ECA con un total de 4070 pacientes y un tiempo de seguimiento de 11.6 meses a 3.3 años.
 - La incidencia de mortalidad cardiovascular en el grupo que recibió ARM (161/2042 = 7.9%) fue menor que en el grupo placebo o no tratamiento con ARM (178/2028 = 8.8%) sin significancia estadística. Se halló un RR de 0.90, IC 95% [0.74 - 1.11].
 - El GEG no consideró actualizar la RS de Martin 2018 pues su búsqueda fue reciente (julio 2017).
- **Hospitalización por insuficiencia cardiaca**
 - La RS de Martin 2018 incluyó 3 ECA con 3714 pacientes y un tiempo de seguimiento de 6 meses a 3.3 años.
 - La incidencia de hospitalización por insuficiencia cardiaca en el grupo que recibió ARM (208/1859 = 11.2%) fue menor que en el grupo placebo o no tratamiento con ARM (253/1855 = 13.6%). Se halló un RR de 0.82, IC 95% [0.69 – 0.98].
 - El GEG no consideró actualizar la RS de Martin 2018 pues su búsqueda fue reciente (diciembre 2017).
- **Calidad de vida**
 - La RS de Martin 2018 incluyó 3 ECA con 511 pacientes y un tiempo de seguimiento de 9 a 12 meses.
 - La media del puntaje en el *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire* (MLHFQ), instrumento utilizado en estos ECA para la evaluación de la calidad de vida en pacientes con insuficiencia cardiaca, fue mayor en el grupo que recibió ARM (rango de 21 a 29 puntos) a comparación del grupo placebo o no tratamiento con ARM (rango de 20 a 25 puntos). Se calculó una diferencia de medias entre ambos grupos de 0.84 puntos, IC 95% [-2.3 – 3.98] que no fue considerado clínicamente importante (en la RS se considera como una diferencia clínicamente significativa de 5 puntos).
 - El GEG no consideró actualizar la RS de Martin 2018 pues su búsqueda fue reciente (diciembre 2017).
- **Hiperkalemia**
 - La RS de Martin 2018 incluyó 6 ECA con 4291 pacientes y un tiempo de seguimiento de 6 meses a 3.3 años.
 - La incidencia de hiperkalemia en el grupo que recibió ARM (342/2150 = 15.9%) fue mayor que en el grupo placebo o no tratamiento con ARM (162/2141 = 7.6%). Se halló un RR de 2.11, IC 95% [1.77 – 2.51].

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

Balance beneficios/riesgos y calidad de la evidencia:

- En comparación con el grupo que recibió placebo o no tratamiento, en el grupo que recibió ARM presentó:
 - Similar riesgo de mortalidad por todas las causas (certeza de la evidencia: **Baja**, ver **Anexo N° 4**)
 - Similar riesgo de mortalidad cardiovascular (certeza de la evidencia: **Baja**, ver **Anexo N° 4**)
 - Menor riesgo de hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca (certeza de la evidencia: **Baja**, ver **Anexo N° 4**)
 - Similar puntaje en la calidad de vida determinada por la herramienta MLHFQ (certeza de evidencia: **Baja**, ver **Anexo N° 4**)
 - Mayor riesgo de hiperkalemia (certeza de la evidencia: **Moderada**, ver **Anexo N° 4**)

Conclusión: El grupo que recibió ARM no presenta un mayor beneficio en comparación con el grupo que recibió placebo o no tratamiento con ARM, implicando además mayor riesgo de hiperkalemia (certeza de evidencia: **Baja**).

Dirección y fuerza de la recomendación:

- **Dirección de la recomendación:** Considerando que ninguna de las intervenciones evaluadas (IECA, ARA II, BB o ARM) presentan un adecuado balance de beneficios y daños en comparación a placebo, el GEG decidió no formular una recomendación al respecto, hasta que se disponga de evidencia de mejor calidad en la actualización de la presente guía de práctica clínica.
- **Fuerza de la recomendación:** No aplica

Planteamiento de puntos de buena práctica clínica:

1. El GEG consideró importante mencionar que el manejo de pacientes con ICC con FE preservada ($\geq 50\%$) estadio C está orientado al tratamiento de comorbilidades tales como: hipertensión arterial, enfermedad coronaria, fibrilación auricular, cardiomiopatía hipertrófica y/o diabetes mellitus, esto en relación a las recomendaciones de la GPC NICE (2018).

Recomendaciones y puntos de buena práctica clínica:

Puntos de buena práctica clínica:

1. En adultos con ICC con FE preservada ($\geq 50\%$) estadio C, considerar uso de diuréticos y manejo de comorbilidades (hipertensión arterial, enfermedad coronaria, fibrilación auricular, cardiomiopatía hipertrófica y/o diabetes mellitus) según las recomendaciones de las guías de práctica clínica correspondientes para el tratamiento de la enfermedad.

VI. Plan de actualización de la Guía de Práctica Clínica

La presente GPC tiene una validez de tres 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.

VII. Plan de evaluación y monitoreo de la guía de práctica clínica

Los indicadores de evaluación y monitoreo de la GPC serán los siguientes:

Tema	Indicador	Numerador	Denominador	Valor esperado
Diagnóstico	Proporción de personas diagnosticadas de ICC mediante ecocardiograma	Personas diagnosticadas de ICC mediante ecocardiograma	Total de personas evaluadas en los servicios de cardiología	≥ 90%
Tratamiento	Proporción de personas con ICC FE reducida (≤40%) estadio B tratadas con IECA o ARA II	Personas diagnosticadas de ICC FE reducida (≤40%) estadio B tratadas con IECA o ARA II	Total de personas diagnosticadas de ICC FE reducida (≤40%) estadio B	≥ 90%
Tratamiento	Proporción de personas con ICC FE reducida (≤40%) estadio B tratadas con BB	Personas diagnosticadas de ICC FE reducida (≤40%) estadio B tratadas con BB	Total de personas diagnosticadas de ICC FE reducida (≤40%) estadio B	≥ 90%
Tratamiento	Proporción de personas con ICC FE reducida (≤40%) estadio C tratadas con IECA o ARA II	Personas diagnosticadas de ICC FE reducida (≤40%) estadio C tratadas con IECA o ARA II	Total de personas diagnosticadas de ICC FE reducida (≤40%) estadio C	≥ 90%
Tratamiento	Proporción de personas con ICC FE reducida (≤40%) estadio C tratadas con BB	Personas diagnosticadas de ICC FE reducida (≤40%) estadio C tratadas con BB	Total de personas diagnosticadas de ICC FE reducida (≤40%) estadio C	≥ 90%
Tratamiento	Proporción de personas con ICC FE reducida (≤40%) estadio C tratadas con ARM	Personas diagnosticadas de ICC FE reducida (≤40%) estadio C tratadas con ARM	Total de personas diagnosticadas de ICC FE reducida (≤40%) estadio C	≥ 90%

VIII. Referencias

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Cardiac failure review*. 2017;3(1):7-11.
6. O'Connell JB. The economic burden of heart failure. *Clinical cardiology*. 2000;23(3 Suppl):lii6-10.
7. National Institute for Health Care Excellence. Chronic heart failure in adults: diagnosis and management [NG106]. NICE London; 2018.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca Crónica. Guía de Práctica Clínica sobre Tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca Crónica. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid; 2016. Guías de Práctica Clínica en el SNS.
12. 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.
13. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of chronic heart failure. Edinburgh: SIGN; 2016. (SIGN publication no. 147). [March 2016]. Available from URL: <http://www.sign.ac.uk>.
14. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. 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 No.53 [GPC en Internet]. Edición 1°. Bogotá D.C: El Ministerio; 2016 [consultada 2016]. Disponible en gpc.minsalud.gov.co.

15. Chile. Ministerio de Salud. Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Guía clínica Insuficiencia Cardíaca. Santiago: MINSAL, 2015.
16. Diagnóstico y Tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca en el adulto para los tres niveles de atención. Resumen de evidencias y recomendaciones: Guía de Práctica Clínica. México; Secretaría de Salud, CENETEC; 02/07/2015. Disponible en: <http://www.cenetec.salud.gob.mx/contenidos/gpc/catalogoMaestroGPC.html#>.
17. 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.
18. Ministerio de Salud. Documento técnico: Metodología para la de documento técnico elaboración guías de practica clínica. Lima, Perú: MINSA; 2015.
19. 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.
20. 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 (Clinical research ed)*. 2011;343:d5928.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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)).
26. 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)).
27. 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)).
28. 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]. (2047-9980 (Electronic)).
29. 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)).
30. 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.
31. 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.
 32. 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.
 33. 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.
 34. Reau N, Kwo PY, Rhee S, Brown RS, Jr., Agarwal K, Angus P, et al. Glecaprevir/Pibrentasvir Treatment in Liver or Kidney Transplant Patients With Hepatitis C Virus Infection. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2018;68(4):1298-307.
 35. 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.
 36. Gorre F, Vandekerckhove H. Beta-blockers: focus on mechanism of action. Which beta-blocker, when and why? *Acta cardiologica*. 2010;65(5):565-70.
 37. Colucci WS, Kolia 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.
 38. 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.
 39. Kukin ML, editor β -Blockers in chronic heart failure: considerations for selecting an agent. *Mayo Clinic Proceedings*; 2002: Elsevier.
 40. 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.
 41. Schmieder RE. Mechanisms for the clinical benefits of angiotensin II receptor blockers. *Oxford University Press*; 2005.
 42. 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.
 43. Williams B. Angiotensin II and the pathophysiology of cardiovascular remodeling. *The American journal of cardiology*. 2001;87(8):10-7.
 44. 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.
 45. Kemp CD, Conte JV. The pathophysiology of heart failure. *Cardiovascular Pathology*. 2012;21(5):365-71.
 46. Cruickshank J. The modern role of β -blockers (BBs) in Cardiovascular Medicine. 1^o ed. USA: People's medical publishing house 2011.
 47. Bristow MR. β -Adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. *Circulation*. 2000;101(5):558-69.
 48. Sackner-Bernstein JD, Mancini DM. Rationale for treatment of patients with chronic heart failure with adrenergic blockade. *Jama*. 1995;274(18):1462-7.
 49. Colucci W. Use of beta blockers in heart failure with reduced ejection fraction: UpToDate; [UpToDate:[Available from: <https://www.uptodate.com>.

50. 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).
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. Szttechman 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).
57. 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.
58. Rossignol P, Hernandez AF, Solomon SD, Zannad F. Heart failure drug treatment. *Lancet (London, England)*. 2019;393(10175):1034-44.
59. Kitson MT, Sarrazin C, Toniutto P, Eslick GD, Roberts SK. Vitamin D level and sustained virologic response to interferon-based antiviral therapy in chronic hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *Journal of hepatology*. 2014;61(6):1247-52.
60. Berbenetz NM, Mrkobrada M. Mineralocorticoid receptor antagonists for heart failure: systematic review and meta-analysis. *BMC cardiovascular disorders*. 2016;16(1):246.
61. 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.
62. Zanaga LP, Santos AG, Ataide EC, Boin I, Stucchi RSB. Recurrent hepatitis C treatment with direct acting antivirals - a real life study at a Brazilian liver transplant center. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas*. 2019;52(8):e8519.
63. Barrail-Tran A, Goldwirt L, Gele T, Laforest C, Lavenu A, Danjou H, et al. Comparison of the effect of direct-acting antiviral with and without ribavirin on cyclosporine and tacrolimus clearance values: results from the ANRS CO23 CUPILT cohort. *European journal of clinical pharmacology*. 2019.
64. Kapila N, Khalloufi KA, Flocco G, Menon KVN, Lindenmeyer C, Reino D, et al. Transplantation of HCV Viremic Livers into HCV Viremic Recipients Followed by Direct-acting Antiviral Therapy. *Journal of clinical and translational hepatology*. 2019;7(2):122-6.

65. Ridruejo E, Cheinquer H, Marciano S, Mendizabal M, Pinero F, Wolff FH, et al. B.A.R.C.O.S. (Brazilian Argentine Hepatitis C Collaborative Observational Study): Effectiveness and clinical outcomes of HCV treatment with daclatasvir and sofosbuvir with or without ribavirin. *Journal of viral hepatitis*. 2019;26(10):1200-9.
66. 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.
67. 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)).
68. 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)).
69. IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de sacubitrilo/valsartán en pacientes con insuficiencia cardíaca CF II-IV, fracción de eyección disminuida, sintomático, y en terapia médica óptima. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 015- SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018. Lima, Perú, 2018.
70. IETSI-EsSalud. Eficacia de sacubitrilo/valsartán en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica de fracción de eyección reducida grado funcional NYHA II-IV recibiendo terapia médica óptima a dosis máxima tolerable por un tiempo mínimo de seis meses que se encuentra hospitalizado por falla cardíaca descompensada. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 049-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019. Lima, Perú. 2019.
71. 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)).
72. IETSI- ESSALUD. Eficacia y seguridad de ivabradina en pacientes adultos con falla cardíaca y fracción de eyección reducida, que permanecen sintomáticos a pesar del tratamiento con la terapia médica óptima, con un enfoque sobre el potencial rol de modificador de efecto de la frecuencia cardíaca. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 035-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019. Lima-Perú. 2019.
73. Hartmann C, Bosch NL, de Aragao Migueta 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.
74. Faris RF, Flather M, Purcell H, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Diuretics for heart failure. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012(2).
75. Faris RF, Flather M, Purcell H, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Diuretics for heart failure. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012(2):Cd003838.
76. van Deursen VM, Urso R, Laroche C, Damman K, Dahlström U, Tavazzi L, et al. Comorbidities in patients with heart failure: an analysis of the European Heart Failure Pilot Survey. *European journal of heart failure*. 2014;16(1):103-11.
77. Anand IS. Anemia and chronic heart failure: implications and treatment options. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(7):501-11.
78. Ronco C, Di Lullo L. Cardiorenal syndrome. *Heart failure clinics*. 2014;10(2):251-80.
79. 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.

80. 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.
81. Sharma K, Kass DA. Heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms, clinical features, and therapies. (1524-4571 (Electronic)).
82. Redfield MM. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. (1533-4406 (Electronic)).
83. Iwano H, Little WC. Heart failure: what does ejection fraction have to do with it? (1876-4738 (Electronic)).
84. Martin N, Manoharan K, Thomas J, 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*. 2018;6:Cd012721.
85. Zheng SL, Chan FT, Nabeebaccus AA, Shah AM, McDonagh T, Okonko DO, et al. Drug treatment effects on outcomes in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Heart (British Cardiac Society)*. 2018;104(5):407-15.