

d. Tratamiento de la ICC– Estadio C

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

Conceptos previos:

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

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

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

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

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

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

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

Búsqueda de RS:

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

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

| RS | Puntaje en AMSTAR 2 | Fecha de la búsqueda (mes y año) | Número de estudios que responden la pregunta de interés | Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por la RS |
|-------------------|---------------------|----------------------------------|---|--|
| Xie et al. (2016) | 14/16 | Mayo 2015 | 10 ECA | <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por cualquier causa • Hospitalización por insuficiencia cardíaca • 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) (64), debido a que contó con adecuada calidad metodológica reflejada en su puntaje en el AMSTAR 2.

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

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

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

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

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

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

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

Explicaciones

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

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

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

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

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

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

Evaluación de la certeza de la evidencia según GRADE

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

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

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

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

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

Recomendaciones y justificación:

| Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación | Recomendación |
|--|--|
| <p>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.</p> <p>Fuerza de la recomendación: Considerando que la certeza de evidencia fue moderada, se decidió asignarle una fuerza fuerte a esta recomendación.</p> | <p>En adultos con ICC con FE reducida ($\leq 40\%$) estadio C, recomendamos administrar IECA (o ARAII en caso de intolerancia a IECA) para el tratamiento de la enfermedad.</p> <p>Recomendación fuerte a favor</p> <p>Certeza de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊕⊖</p> |

Puntos de BPC:

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

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

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

Búsqueda de RS:

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

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

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

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

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

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

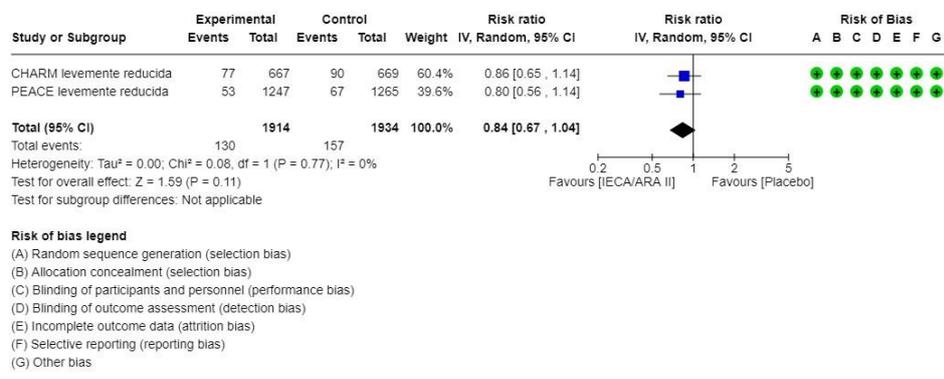
| RS | Puntaje en AMSTAR 2 modificado por IETSI | Fecha de la búsqueda (mes y año) | Número de estudios que responden la pregunta de interés | Desenlaces que son evaluados por la RS |
|----------------------|--|----------------------------------|---|---|
| Martin et al. (2021) | 9/10 | Mayo 2020 | 2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

Evidencia por desenlace:

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

• Mortalidad cardiovascular

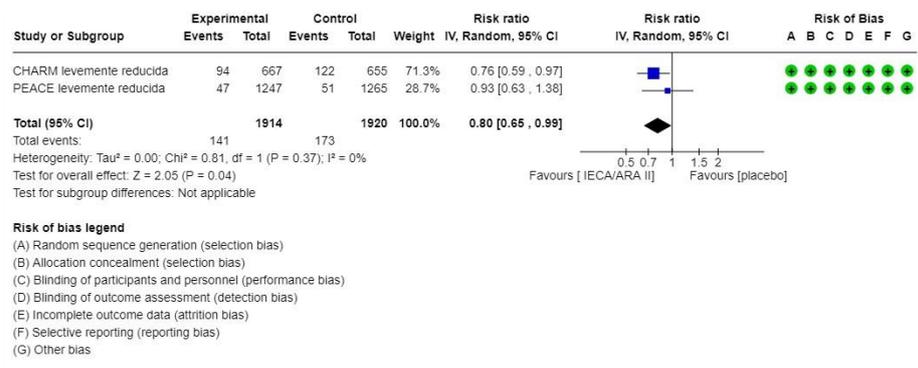
- El ECA utilizado en la RS de Leite et al (2023) (65) fue el ECA CHARM PRESERVED, Lund H.L et al (2018) realizó un subanálisis de la población de estudio. (68) Adicional a ello se encontró un ECA no incluido en la RS previa que presento un subanálisis para esta población, (66) se realizó un MA de estos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



• Hospitalización por insuficiencia cardiaca

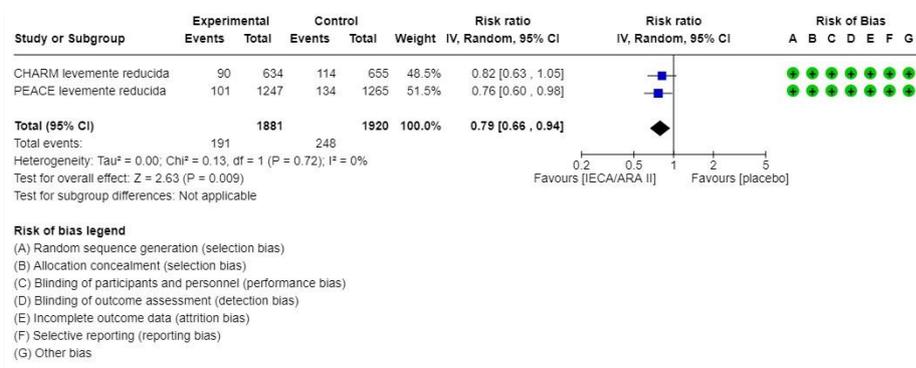
- Se realizó la selección de estudios previamente señalada, el MA de estos 2 ECA (n=3848), (66, 68) mostró los siguientes resultados:
 - **La población** fueron pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección entre 41% y 49%.
 - **La intervención** fue: IECA/ARA II (Candesartán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

- **El desenlace** fue hospitalización por insuficiencia cardiaca definido como episodio de hospitalización causado por complicaciones de la insuficiencia cardiaca
- Se encontró que la incidencia de hospitalización por insuficiencia cardiaca fue menor en el grupo tratado con IECA/ARA II (141/1914=7.4%) en comparación con el grupo tratado con placebo (173/1920=9%) (**RR: 0,8, IC 95%: 0.65 a 0.99**).



• Mortalidad por cualquier causa

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



• **Hiperkalemia**

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

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

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

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

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

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

Explicaciones de la certeza de evidencia:

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

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

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

Presentación:

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

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

Evaluación:

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

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

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

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

Uso de recursos:

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

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

Equidad:

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

Definiciones

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

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

Aceptabilidad:

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

| Juicio | Evidencia | Consideraciones adicionales |
|--------|-----------|-----------------------------|
| | | |

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

Resumen de los juicios:

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

Recomendaciones y justificación:

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

Puntos de BPC:

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

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

Búsqueda de RS:

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

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

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

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

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

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

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

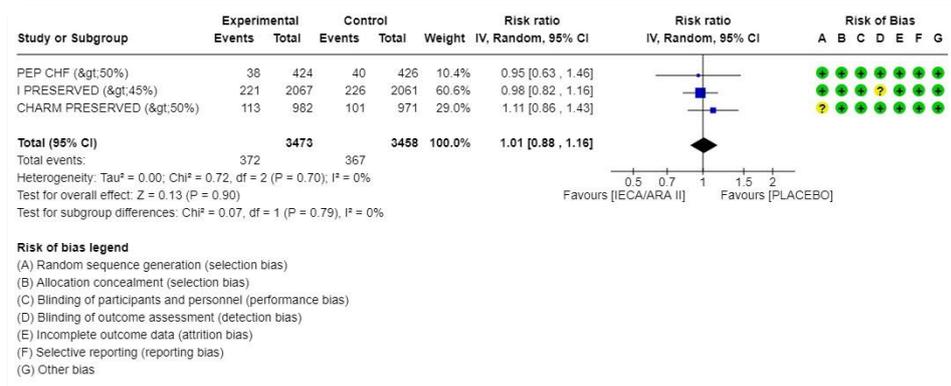
| ECA | Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por el estudio | Riesgo de sesgo | | | | | | |
|--|---|-----------------|----|----|----|----|----|----|
| | | D1 | D2 | D3 | D4 | D5 | D6 | D7 |
| | Hospitalización por insuficiencia cardiaca Hiperkalemia | | | | | | | |
| I PRESERVED (FE≥45%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

Evidencia por desenlace:

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

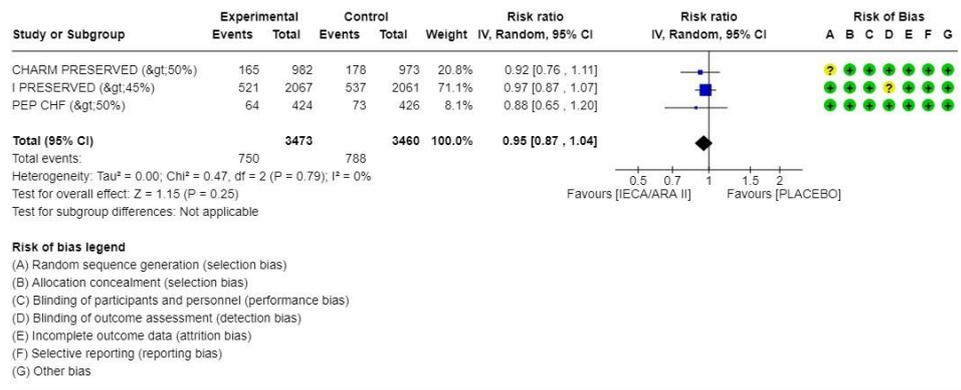
- **Mortalidad cardiovascular**
 - Los 3 ECA (I PRESERVED, CHARM PRESERVED y PEP CHF) (68, 70, 71) presentaron resultados para este desenlace, por lo que se realizó un MA de estos 3 ECA (n=6931), cuyos resultados fueron los siguientes:
 - **La población** fueron pacientes con diagnóstico de insuficiencia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

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



- **Hospitalización por insuficiencia cardiaca**

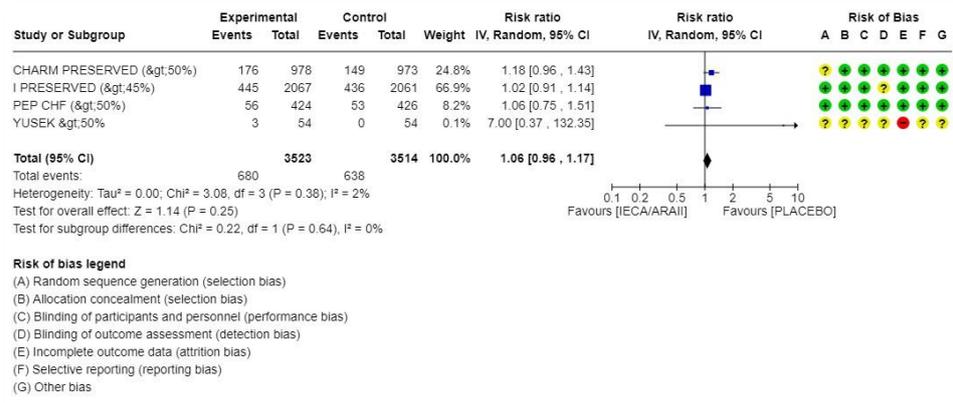
- Los 3 ECA (I PRESERVED, CHARM PRESERVED y PEP CHF) (68, 70, 71) presentaron resultados para este desenlace, por lo que se realizó un MA de estos 3 ECA (n=6933), cuyos resultados fueron los siguientes:
 - **La población** fueron pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección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



- **Mortalidad por cualquier causa**

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

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



- **Hiperkalemia**

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

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

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

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

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

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

Explicaciones de la certeza de evidencia:

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

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

Presentación:

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

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

Evaluación:

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

| | En resumen, en <i>adultos con diagnóstico de insuficiencia cardíaca crónica con fracción de eyección preservada ($\geq 50\%$) estadio C</i> , por cada 100 personas a las que se le brinde IECA/ ARA II en vez de placebo: <ul style="list-style-type: none"> • Probablemente no causaremos efecto en la mortalidad cardiovascular. • Probablemente, no causaremos efecto en las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca. • Probablemente, no causaremos efecto en las muertes por cualquier causa. • Ningún estudio reportó el desenlace hospitalizaciones por cualquier causa. | | | | | | | | | | | | | | |
|---|--|--|---------------------|---|---------------------------|---|--|--|--|-------------------------------|---------------------------------|---------|-------------------------------|--|--|
| Daños: | | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador? | | | | | | | | | | | | | | | |
| Juicio | Evidencia | | | Consideraciones adicionales | | | | | | | | | | | |
| <input type="radio"/> Trivial <input checked="" type="radio"/> Pequeño <input type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce | <table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces</th> <th>Diferencia (IC 95%)</th> <th>Interpretación*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Hiperkalemia</td> <td>0.4 más por 100 (de 0 más a 1.2 más)</td> <td>Por cada 100 personas a las que brindemos IECA o ARA II en lugar de placebo, probablemente causaremos 0.4 casos más de hiperkalemia (0 a +1 más)</td> </tr> </tbody> </table> | Desenlaces | Diferencia (IC 95%) | Interpretación* | Hiperkalemia | 0.4 más por 100 (de 0 más a 1.2 más) | Por cada 100 personas a las que brindemos IECA o ARA II en lugar de placebo, probablemente causaremos 0.4 casos más de hiperkalemia (0 a +1 más) | | El GEG consideró que los daños fueron triviales. A pesar del tratamiento muchos pacientes desarrollan hiperkalemia por las comorbilidades u otros. | | | | | | |
| Desenlaces | Diferencia (IC 95%) | Interpretación* | | | | | | | | | | | | | |
| Hiperkalemia | 0.4 más por 100 (de 0 más a 1.2 más) | Por cada 100 personas a las que brindemos IECA o ARA II en lugar de placebo, probablemente causaremos 0.4 casos más de hiperkalemia (0 a +1 más) | | | | | | | | | | | | | |
| | En resumen, en <i>adultos con diagnóstico de insuficiencia cardíaca crónica con fracción de eyección preservada ($\geq 50\%$) estadio C</i> por cada 100 personas a las que se le brinde IECA/ARA II en vez de placebo: <ul style="list-style-type: none"> • Probablemente se tendrá un caso más de hiperkalemia. | | | | | | | | | | | | | | |
| Certeza de la evidencia: | | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Cuál es la certeza general de la evidencia? | | | | | | | | | | | | | | | |
| Juicio | Evidencia | | | Consideraciones adicionales | | | | | | | | | | | |
| <input type="radio"/> Muy baja <input type="radio"/> Baja <input checked="" type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> No se evaluaron estudios | <table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces</th> <th>Importancia</th> <th>Certeza</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mortalidad Cardiovascular</td> <td>Crítico</td> <td>⊕⊕⊕○ Moderado^a</td> </tr> <tr> <td>Hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca</td> <td>Crítico</td> <td>⊕⊕⊕○ Moderado^a</td> </tr> <tr> <td>Mortalidad por todas las causas</td> <td>Crítico</td> <td>⊕⊕⊕○ Moderado^a</td> </tr> </tbody> </table> | Desenlaces | Importancia | Certeza | Mortalidad Cardiovascular | Crítico | ⊕⊕⊕○ Moderado ^a | Hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca | Crítico | ⊕⊕⊕○ Moderado ^a | Mortalidad por todas las causas | Crítico | ⊕⊕⊕○ Moderado ^a | | |
| Desenlaces | Importancia | Certeza | | | | | | | | | | | | | |
| Mortalidad Cardiovascular | Crítico | ⊕⊕⊕○ Moderado ^a | | | | | | | | | | | | | |
| Hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca | Crítico | ⊕⊕⊕○ Moderado ^a | | | | | | | | | | | | | |
| Mortalidad por todas las causas | Crítico | ⊕⊕⊕○ Moderado ^a | | | | | | | | | | | | | |
| | Explicaciones de la certeza de evidencia: a. Se disminuyó un nivel por evidencia indirecta (se usaron 2 ECA con F. eyección mayor a 40% y 45%) | | | | | | | | | | | | | | |
| | Entre los desenlaces críticos, se consideró la menor certeza de evidencia (moderada). | | | | | | | | | | | | | | |
| Desenlaces importantes para los pacientes: | | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Se contó con evidencia para todos los desenlaces importantes/críticos para los pacientes? | | | | | | | | | | | | | | | |
| Juicio | Evidencia | | | Consideraciones adicionales | | | | | | | | | | | |
| <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> Sí | Solo no se tenía información de uno de los desenlaces importantes, el resto de desenlaces presentó resultados. | | | El GEG menciona y está de acuerdo que los desenlaces más importantes y críticos han sido presentados. | | | | | | | | | | | |
| Balance de los efectos: | | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador? (Tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes) | | | | | | | | | | | | | | | |
| Juicio | Evidencia | | | Consideraciones adicionales | | | | | | | | | | | |

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

Uso de recursos:

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

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

Equidad:

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

Definiciones

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

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

Aceptabilidad:

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

| Juicio | Evidencia | Consideraciones adicionales |
|--------|-----------|-----------------------------|
| | | |

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

Resumen de los juicios:

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

Recomendaciones y justificación:

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

Puntos de BPC:

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