

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

**Conceptos previos:**

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

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

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

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

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

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

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

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

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

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

**Búsqueda de RS:**

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

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

Revisiones sistemáticas

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

Ensayos Clínicos Aleatorizados

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

### Resumen de la evidencia:

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

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

#### ▪ Mortalidad por todas las causas

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

#### ▪ Hospitalización por todas las causas

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

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

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

#### ▪ Hiperkalemia

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

#### ▪ Cambio en creatinina

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

#### ▪ Cambio en TFG(e)

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

### ▪ Hipotensión

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

### ▪ Ginecomastia

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

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

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

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

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

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

### Explicaciones

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Recomendaciones y justificación:

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

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

**Puntos de BPC:**

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

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

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

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

La presente pregunta clínica abordó una pregunta PICO

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

**Búsqueda de Evidencia:**

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

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

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

## Evidencia por desenlace:

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

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

- **Eventos adversos**

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

**Recomendaciones y justificación:**

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

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

**Puntos de BPC:**

| Justificación   | BPC   |                   |               |              |                 |                   |                   |
|---|---|-------------------|---------------|--------------|-----------------|-------------------|-------------------|
| <p>El GEG considera las dosis mencionadas en la guía americana y mexicana para el uso de eplerenona son adecuadas. (45)</p>                                 | <p>Con respecto al uso de eplerenona considerar:</p> <p><b>BPC1:</b> La dosis de eplerenona es la siguiente:</p> <table border="1" data-bbox="699 1317 1329 1435"> <thead> <tr> <th>Fármaco</th> <th>Dosis inicial</th> <th>Dosis máxima</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Espironolactona</td> <td>25mg 1 vez al día</td> <td>50mg 1 vez al día</td> </tr> </tbody> </table>  | Fármaco           | Dosis inicial | Dosis máxima | Espironolactona | 25mg 1 vez al día | 50mg 1 vez al día |
| Fármaco   | Dosis inicial   | Dosis máxima      |               |              |                 |                   |                   |
| Espironolactona   | 25mg 1 vez al día   | 50mg 1 vez al día |               |              |                 |                   |                   |
| <p>El GEG considera necesario especificar las condiciones de uso de eplerenona según especificaciones del <b>Dictamen N.º 036-DETS-IETSI-2021. (96)</b></p> | <p><b>BPC2:</b> Para iniciar el tratamiento con eplerenona el paciente debe encontrarse en régimen óptimo de IECA/ARA II + betabloqueador.</p> <p><b>BPC3:</b> Se debe considerar suspender la medicación si el paciente presenta:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Potasio &gt; 5.5 mEq/L</li> <li>2) Depuración de creatinina menor o igual a 30 mL/min</li> <li>3) Administración concomitante de inhibidores de CYP3A (por ejemplo: ketoconazol, itraconazol, nefazodona, troleandomicina, claritromicina, ritonavir y nelfinavir).</li> </ol> |                   |               |              |                 |                   |                   |

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

**Búsqueda de RS:**

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

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

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

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

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

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

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

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

### Evidencia por desenlace:

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

- **Mortalidad cardiovascular**

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

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

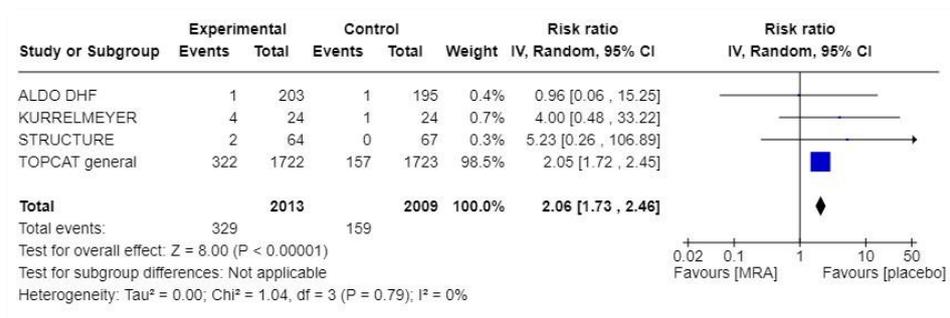
- **Mortalidad cardiovascular**

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

**Explicaciones de la certeza de evidencia:**

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

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

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

Presentación:

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

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

Evaluación:

| Beneficios:   |  |  |                     |                 |  |                                       |  |                           |                                       |  |  |   |  |                                 |  |  |                                       |                              |  |   |
|---|--|--|---------------------|-----------------|--|---------------------------------------|--|---------------------------|---------------------------------------|--|--|---|--|---------------------------------|--|--|---------------------------------------|------------------------------|--|---|
| ¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?    |  |  |                     |                 |  |                                       |  |                           |                                       |  |  |   |  |                                 |  |  |                                       |                              |  |   |
| Juicio  | Evidencia  | Consideraciones adicionales  |                     |                 |  |                                       |  |                           |                                       |  |  |   |  |                                 |  |  |                                       |                              |  |   |
|   | <table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces</th> <th>Diferencia (IC 95%)</th> <th>Interpretación*</th> </tr> </thead> <tr> <td>Mortalidad Cardiovascular o hospitalización por insuficiencia cardiaca</td> <td><b>4 menos por 100</b> (de - 7 a - 1)</td> <td>Por cada 100 personas a las que brindemos ARM (espironolactona) en lugar de placebo, <b>podría ser que causemos una reducción</b> en la mortalidad cardiovascular o hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca: <b>4 casos menos</b> (-7 a -1)</td> </tr> <tr> <td>Mortalidad Cardiovascular</td> <td><b>3 menos por 100</b> (de - 6 a + 1)</td> <td>Al brindar ARM (espironolactona) en lugar de placebo podría ser que <b>no</b> causemos efecto en la mortalidad cardiovascular.</td> </tr> <tr> <td>Hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca</td> <td><b>3.2 menos por 100</b> (de - 7.4 a + 3.5)</td> <td>Al brindar ARM (espironolactona) en lugar de placebo podría ser que <b>no</b> causemos efecto en las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca.</td> </tr> <tr> <td>Mortalidad por todas las causas</td> <td><b>4 menos por 100</b> (de - 7.8 a +1.4)</td> <td>Al brindar ARM (espironolactona) en lugar de placebo podría ser que <b>no</b> causemos efecto en la mortalidad por todas las causas.</td> </tr> <tr> <td>Hospitalizaciones por cualquier causa</td> <td colspan="2">No se cuenta con información</td> </tr> </table> | Desenlaces   | Diferencia (IC 95%) | Interpretación* | Mortalidad Cardiovascular o hospitalización por insuficiencia cardiaca | <b>4 menos por 100</b> (de - 7 a - 1) | Por cada 100 personas a las que brindemos ARM (espironolactona) en lugar de placebo, <b>podría ser que causemos una reducción</b> en la mortalidad cardiovascular o hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca: <b>4 casos menos</b> (-7 a -1) | Mortalidad Cardiovascular | <b>3 menos por 100</b> (de - 6 a + 1) | Al brindar ARM (espironolactona) en lugar de placebo podría ser que <b>no</b> causemos efecto en la mortalidad cardiovascular. | Hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca | <b>3.2 menos por 100</b> (de - 7.4 a + 3.5) | Al brindar ARM (espironolactona) en lugar de placebo podría ser que <b>no</b> causemos efecto en las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca. | Mortalidad por todas las causas | <b>4 menos por 100</b> (de - 7.8 a +1.4) | Al brindar ARM (espironolactona) en lugar de placebo podría ser que <b>no</b> causemos efecto en la mortalidad por todas las causas. | Hospitalizaciones por cualquier causa | No se cuenta con información |  | <p>El GEG consideró que el beneficio fue pequeño puesto que, si bien los desenlaces no mostraron resultados estadísticamente significativos, el desenlace compuesto presenta posible efecto además de que en el sub análisis del TOPCAT Américas los desenlaces fueron estadísticamente significativos. (100)</p> |
| Desenlaces  | Diferencia (IC 95%)  | Interpretación*  |                     |                 |  |                                       |  |                           |                                       |  |  |   |  |                                 |  |  |                                       |                              |  |   |
| Mortalidad Cardiovascular o hospitalización por insuficiencia cardiaca  | <b>4 menos por 100</b> (de - 7 a - 1)  | Por cada 100 personas a las que brindemos ARM (espironolactona) en lugar de placebo, <b>podría ser que causemos una reducción</b> en la mortalidad cardiovascular o hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca: <b>4 casos menos</b> (-7 a -1) |                     |                 |  |                                       |  |                           |                                       |  |  |   |  |                                 |  |  |                                       |                              |  |   |
| Mortalidad Cardiovascular   | <b>3 menos por 100</b> (de - 6 a + 1)  | Al brindar ARM (espironolactona) en lugar de placebo podría ser que <b>no</b> causemos efecto en la mortalidad cardiovascular.   |                     |                 |  |                                       |  |                           |                                       |  |  |   |  |                                 |  |  |                                       |                              |  |   |
| Hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca  | <b>3.2 menos por 100</b> (de - 7.4 a + 3.5)  | Al brindar ARM (espironolactona) en lugar de placebo podría ser que <b>no</b> causemos efecto en las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca.   |                     |                 |  |                                       |  |                           |                                       |  |  |   |  |                                 |  |  |                                       |                              |  |   |
| Mortalidad por todas las causas   | <b>4 menos por 100</b> (de - 7.8 a +1.4)   | Al brindar ARM (espironolactona) en lugar de placebo podría ser que <b>no</b> causemos efecto en la mortalidad por todas las causas.   |                     |                 |  |                                       |  |                           |                                       |  |  |   |  |                                 |  |  |                                       |                              |  |   |
| Hospitalizaciones por cualquier causa   | No se cuenta con información   |  |                     |                 |  |                                       |  |                           |                                       |  |  |   |  |                                 |  |  |                                       |                              |  |   |
| <p>○ Trivial</p> <p>● <b>Pequeño</b></p> <p>○ Moderado</p> <p>○ Grande</p> <p>○ Varía</p> <p>○ Se desconoce</p> | <p>En resumen, en <i>adultos con diagnóstico de insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección levemente reducida (41 – 49%) estadio C</i>, por cada <b>100</b> personas a las que se le brinde ARM (espironolactona) en vez de placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Podría ser que se disminuyan 4 muertes por causas cardiovasculares o hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca</li> <li>• Podría ser que no causemos un efecto en la mortalidad cardiovascular</li> </ul>  |  |                     |                 |  |                                       |  |                           |                                       |  |  |   |  |                                 |  |  |                                       |                              |  |   |

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

**Daños:**

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

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

**Certeza de la evidencia:**

¿Cuál es la certeza general de la evidencia?

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

**Desenlaces importantes para los pacientes:**

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

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

**Balance de los efectos:**

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

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

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

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

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

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

Definiciones

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

| Juicio  | Evidencia | Consideraciones adicionales |
|---|-----------|-----------------------------|
| <input type="radio"/> Reducido<br><input type="radio"/> Probablemente reducido<br><input type="radio"/> Probablemente no tenga impacto<br><input checked="" type="radio"/> <b>Probablemente incrementa la equidad</b><br><input type="radio"/> Incrementa la equidad<br><br><input type="radio"/> Varía<br><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<br><input type="radio"/> Probablemente no |           | <b>Personal de salud:</b> El GEG consideró que los profesionales de la |

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

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

### Resumen de los juicios:

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

### Recomendaciones y justificación:

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

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

**Puntos de BPC:**

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

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

**Búsqueda de RS:**

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

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

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

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

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

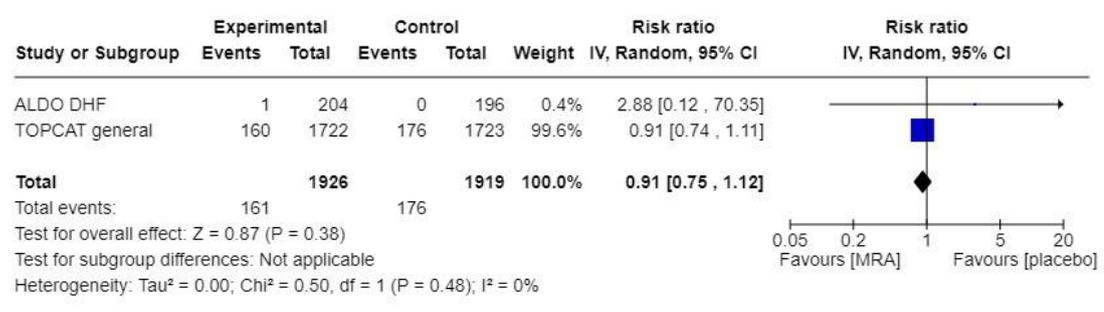
El GEG considero necesario actualizar la búsqueda, sin embargo solo se encontró un nuevo ECA FINEARTS HF, (101) pero presentaba como intervención finerenona y FE mayor o igual a 40%, por lo que no fue incluido en el nuevo MA.

### Evidencia por desenlace:

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

- **Mortalidad cardiovascular**

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



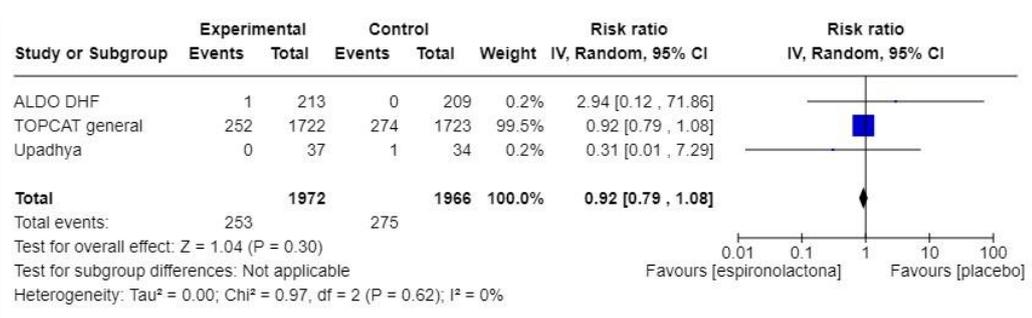
- **Hospitalización por insuficiencia cardiaca**

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

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

- Mortalidad por cualquier causa**

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

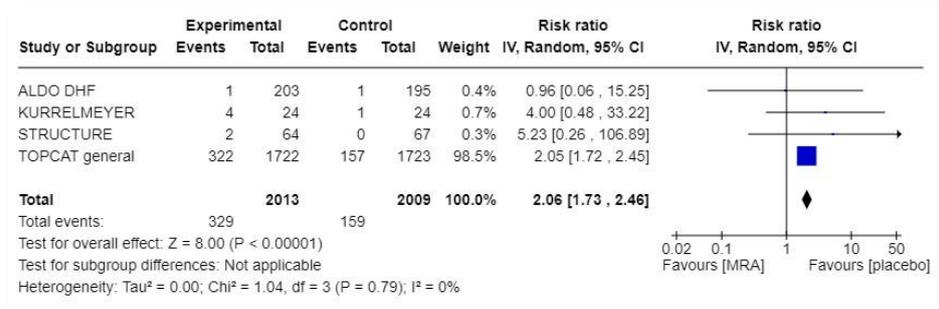


- Hospitalización por todas las causas**

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

• **Evento adverso (Hiperkalemia)**

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



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

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

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

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

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

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

Explicaciones de la certeza de evidencia:

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

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

Presentación:

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

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

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

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

**Evaluación:**
**Beneficios:**

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

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

**Daños:**

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

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

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

**Certeza de la evidencia:**  
¿Cuál es la certeza general de la evidencia?

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

| <b>Aceptabilidad:</b><br>¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?   |           |  |
|---|-----------|--|
| Juicio  | Evidencia | Consideraciones adicionales  |
| <input type="radio"/> No<br><input type="radio"/> Probablemente no<br><input type="radio"/> Probablemente sí<br><input checked="" type="radio"/> <b>Sí</b><br><br><input type="radio"/> Varía<br><input type="radio"/> Se desconoce |           | <b>Personal de salud:</b> El GEG consideró que los profesionales de la salud aceptarían brindar la intervención.<br><br><b>Pacientes:</b> El GEG consideró que los pacientes aceptarían la intervención. |

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

**Resumen de los juicios:**

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

**Recomendaciones y justificación:**

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

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

**Puntos de BPC:**

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