

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD

EVALUACIÓN CLÍNICA Y ECONÓMICA CON ANÁLISIS CRÍTICO Y SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

Evaluación clínica y económica del uso de nesiritida en la insuficiencia cardiaca aguda

JUNIO, 2023



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



CENETEC
CENTRO NACIONAL DE EXCELENCIA
TECNOLÓGICA EN SALUD

Evaluación clínica y económica del uso de nesiritida en la insuficiencia cardiaca aguda
Evaluación de tecnologías para la salud. México: Secretaría de Salud, Centro Nacional de
Excelencia Tecnológica en Salud, 2023. <https://www.gob.mx/salud/cenetec/acciones-y-programas/conceptos-basicos-de-evaluacion-de-tecnologias-para-la-salud>

Recurso electrónico

1. Evaluación de Tecnologías para la Salud. – Evaluación clínica y económica del uso de nesiritida en la insuficiencia cardiaca aguda.

Sugerencia de cita:

Evaluación clínica y económica del uso de nesiritida en insuficiencia cardiaca aguda:
Evaluación de tecnologías para la salud. [Recurso electrónico] México: Secretaría de Salud,
Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Disponible en
<https://www.gob.mx/salud/cenetec/acciones-y-programas/conceptos-basicos-de-evaluacion-de-tecnologias-para-la-salud> [Consulta dd/mm/año].

Junio, 2023

D.R. Secretaría de Salud
Avenida Costera Miguel Alemán, No. 276,
Colonia Hornos, Acapulco de Juárez,
C.P. 39355, Estado de Guerrero.
México. Secretaría de Salud, CENETEC.

Se permite la reproducción total o parcial, sin fines comerciales, citando la fuente.

Evaluación clínica y económica con análisis crítico y síntesis de la evidencia

De acuerdo a la OPS/OMS la Evaluación de Tecnologías Sanitarias es el proceso sistemático de valoración de las propiedades, los efectos y/o los impactos de la tecnología sanitaria; debe contemplar las dimensiones médicas, sociales, éticas y económicas y tiene como principal objetivo aportar información para que sea aplicada a la toma de decisiones en el ámbito de la salud.

Las evaluaciones que incluyen todas las dimensiones se conocen como completas y tienen un proceso de elaboración prolongado; sin embargo, las agencias de evaluación de tecnologías para la salud (ETES), con frecuencia reciben por parte de instancias de toma de decisiones, solicitudes de evaluaciones donde el interés principal es conocer las consecuencias clínicas (seguridad, eficacia o efectividad) y económicas (eficiencia, habitualmente en términos de costo-efectividad) de la incorporación y uso de tecnologías, sin abordar necesariamente los aspectos sociales, éticos y organizacionales.

La evaluación clínica y económica con análisis crítico y síntesis de la evidencia, permite realizar reportes en un tiempo menos prolongado, manteniendo los procesos y la rigurosidad metodológica de las evaluaciones completas.

El CENETEC no se responsabiliza de la interpretación, opinión, recomendaciones o acciones que pudieran derivarse del uso del presente documento, mismo que puede utilizarse solo con fines académicos y de investigación, otorgando los créditos correspondientes; queda prohibido su uso con fines de lucro. La reproducción, copia o distribución en versiones impresas o electrónicas requiere la autorización previa del CENETEC.

Este programa es público, ajeno a cualquier partido político. Queda prohibido el uso para fines distintos a los establecidos en el programa.

Contenido

Abreviaturas	2
Aspectos contextuales.....	3
Pregunta de investigación	8
Métodos.....	9
Búsqueda de la literatura	9
<i>Criterios de selección</i>	<i>9</i>
<i>Criterios de inclusión.....</i>	<i>9</i>
Criterios de exclusión	10
Análisis crítico de estudios individuales	13
Resumen de la evidencia	13
Evidencia disponible	13
Resultados.....	13
<i>Evidencia clínica.....</i>	<i>13</i>
Resumen de la evaluación crítica.....	20
Resumen de resultados.....	20
<i>Mortalidad</i>	<i>20</i>
<i>Rehospitalización.....</i>	<i>21</i>
<i>Mejoría clínica</i>	<i>21</i>
<i>Seguridad.....</i>	<i>22</i>
Costo efectividad	22
Limitaciones	22
Conclusiones e implicaciones	23
Referencias.....	24
Apéndice	29
Protocolo de búsqueda	29
<i>Términos de búsqueda</i>	<i>29</i>

ABREVIATURAS

IC:	Insuficiencia cardiaca
ICA:	Insuficiencia cardiaca aguda
ECG:	Electrocardiograma
FE:	Fracción de eyección
FEr:	Fracción de eyección reducida
FEc:	Fracción de eyección conservada
PAS:	Presión arterial sistólica
BNP:	Péptido natriurético cerebral
NT-proBNP:	Porción N-terminal del pro-péptido natriurético tipo B
IR:	Insuficiencia renal
RS:	Revisión sistemática
MAR:	Metaanálisis en red
ECA:	Ensayo clínico aleatorizado

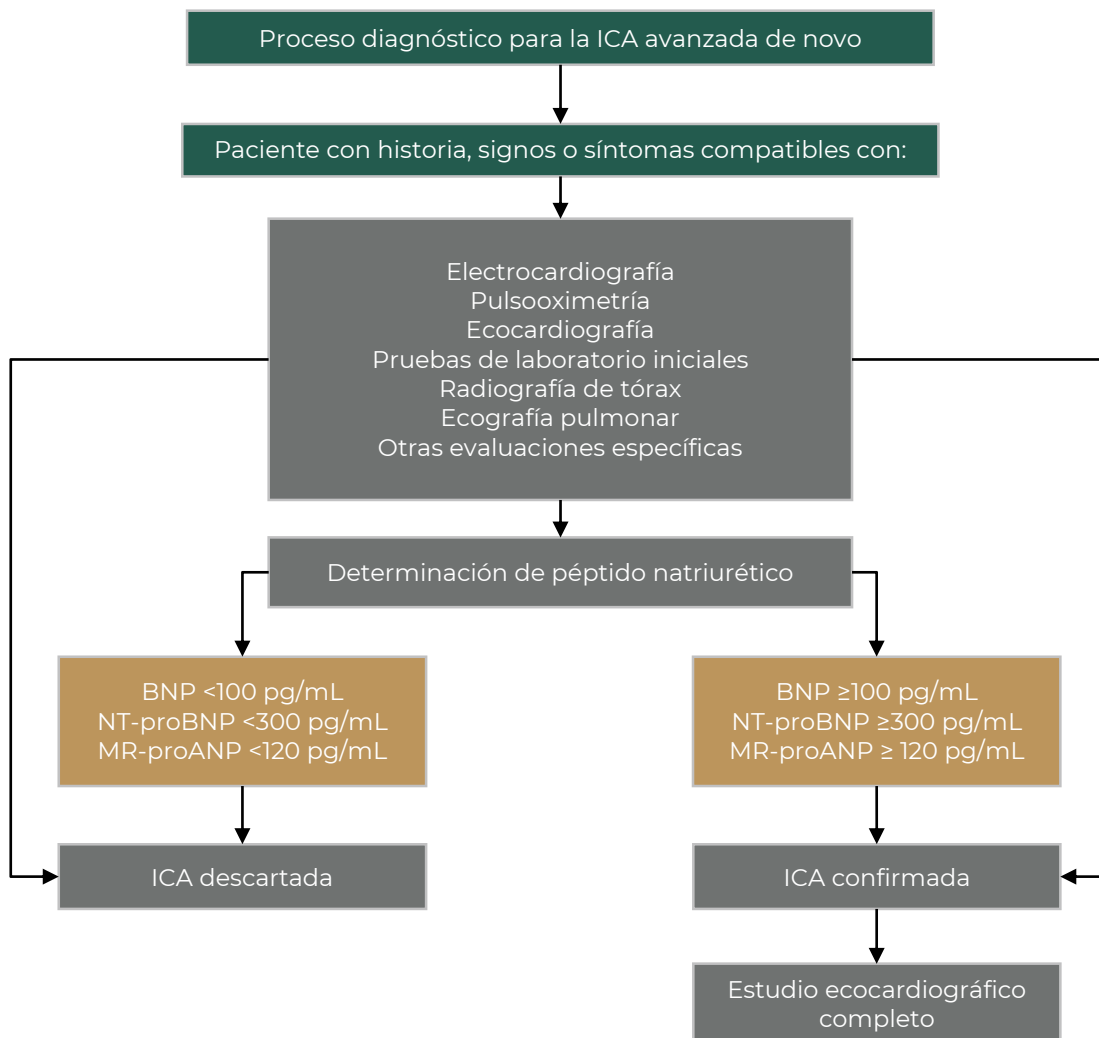
ASPECTOS CONTEXTUALES

La insuficiencia cardíaca aguda (ICA), se define como la aparición rápida o gradual de signos o síntomas de insuficiencia cardíaca (IC), lo bastante graves para que la persona necesite atención médica urgente que lleva al ingreso hospitalario no planificado o a la atención en el servicio de urgencias. Las personas con ICA, requieren evaluación urgente y el inicio o la intensificación del tratamiento, incluidos fármacos intravenosos y procedimientos. La ICA es la mayor causa de hospitalizaciones de personas de más de 65 años y se asocia con tasas elevadas de muerte y reingreso. La mortalidad hospitalaria varía entre el 4 y el 10%¹²³⁴. La mortalidad al año, después del alta, puede ser del 25 al 30%, con tasa de reingreso superior a 45%¹²³³¹. La ICA se puede presentar como una primera manifestación de la IC (de novo) o, más frecuentemente, como consecuencia de una descompensación aguda de la IC crónica. Comparados con pacientes con descompensación aguda de la IC crónica, pacientes con IC de nueva aparición pueden tener una tasa más alta de mortalidad hospitalaria¹, pero las tasas de mortalidad y reingresos después del alta son más bajas¹⁴⁶⁷. Factores extrínsecos pueden precipitar, pero no causar, la ICA en pacientes con disfunción cardíaca preexistente. La gravedad clínica y la evolución en el hospital están determinadas por la compleja interacción entre los factores precipitantes, el sustrato cardíaco y las comorbilidades de pacientes⁸⁹.

El proceso diagnóstico de la ICA comienza en el momento del primer contacto médico y continúa durante las fases iniciales, a efectos de identificar la presentación clínica, diagnosticar y tratar en el momento oportuno las posibles causas, los factores desencadenantes y las comorbilidades que pudieran suponer riesgo para la vida. Además de los signos clínicos, el proceso diagnóstico incluye ECG y la ecocardiografía, siempre que sea posible. Pueden hacerse pruebas adicionales como radiografía de tórax y ecografía pulmonar para confirmar el diagnóstico de ICA. Se deben medir las concentraciones plasmáticas de péptido natriurético (BNP, NT-proBNP o MR-proANP) cuando el diagnóstico sea incierto. Las concentraciones normales de péptido natriurético hacen poco probable el diagnóstico de ICA. Los valores de corte para la ICA son: BNP <100 pg/mL, NT-proBNP <300 pg/mL y MR-proANP <120 pg/mL^{9 10 11 12}. No obstante, los péptidos natriuréticos aumentados se asocian con un amplio espectro de enfermedades cardíacas y no cardíacas¹⁰⁹.

Se pueden describir cuatro presentaciones clínicas con algunos solapamientos entre ellas¹³¹⁴:

1. Insuficiencia cardiaca en descompensación aguda
2. Edema pulmonar agudo
3. Insuficiencia ventricular derecha aislada
4. Choque cardiogénico



El tratamiento se puede subdividir en 3 etapas diferentes (prehospitalaria, hospitalaria y antes del alta), que tienen distintos objetivos y requieren distintas estrategias terapéuticas.

- a) En la fase prehospitalaria, se debe de iniciar la monitorización intensiva no invasiva de paciente¹⁵, así como la administración de oxígeno suplementario a criterio del personal a cargo, a excepción, de pacientes que reporten una saturación por debajo de 90%^{16 17 18}.
- b) Dentro del tratamiento hospitalario se debe de clasificar de forma inmediata a la persona en atención de acuerdo al estado de gravedad, ya que de ello dependerá, en la mayoría de ocasiones, el grado de invasión para su monitoreo. Debido a la heterogeneidad de condiciones clínicas que desencadenan la ICA, es necesario determinar, a la brevedad posible, las posibles causas del estado clínico para poder dar atención dirigida a la resolución de aquella^{8 13}.
- c) Antes del alta, se deben de asegurar ciertos pasos, como una adecuada oxigenoterapia o asistencia ventilatoria, de acuerdo a las necesidades de la persona en atención, no recomendándose el suministro de oxígeno a las personas no hipoxémicas, ya que causa vasoconstricción y reducción de gasto cardíaco¹⁹. La ventilación no invasiva con presión positiva se debe iniciar lo antes posible en pacientes con trastornos respiratorios (tasa respiratoria > 25 rpm, SpO₂ <90%), para mejorar el intercambio de gases y reducir la tasa de intubación endotraqueal^{17 20}. Otro punto relevante a considerar, es el tratamiento farmacológico que se utiliza en estrategias individualizadas, de acuerdo al tipo clínico y características actuales de la persona. Dentro del tratamiento farmacológico se consideran los siguientes grupos de medicamentos:
 - Diuréticos: son la base del tratamiento de la ICA con sobrecarga de volumen y congestión. Los más utilizados son los diuréticos de asa. Por su mecanismo de acción, se incorporan en este tipo de medicamentos el tolvaptán y el sacubitrilo/valsartán, éste último, específicamente útil en pacientes con fracción de eyección reducida^{21 22}.
 - Vasodilatadores: son especialmente útiles en pacientes con ICA hipertensiva, para mejorar los síntomas y reducir la congestión. Forman

parte de este grupo, la nitroglicerina, el nitroprusiato y la forma recombinante del péptido natriurético tipo B (nesiritida)^{23 24 25}.

- Inotrópicos positivos: utilizados para pacientes con reducciones severas del gasto cardiaco que comprometan la perfusión de órganos vitales, lo que ocurre sobre todo en la ICA hipotensiva; son de este grupo la dopamina y la dobutamina^{26 27}.
- Vasopresores: son drogas con efectos vasoconstrictores periféricos prominentes, son utilizadas en pacientes con hipotensión marcada en los que se busca aumentar la presión arterial y redistribuir el flujo sanguíneo hacia los órganos vitales^{28 29}.

Entre los tratamientos no farmacológicos se ha acudido al uso de ciertos dispositivos médicos destinados para ciertos usos específicos en el tratamiento de la ICA, como los equipos para ultrafiltración y los de asistencia circulatoria mecánica³⁰.

El objetivo primario del tratamiento de la ICA es la resolución de la emergencia, determinando los criterios de reanimación, en caso necesario, de acuerdo a las características clínicas que presente. De acuerdo a la Sociedad Europea de Cardiología, existen varios hitos a cumplir dentro de los objetivos de tratamiento enlistados a continuación³²:

1. Clínicos

- Disminución de los síntomas (disnea y/o fatiga)
- Mejoría de los signos clínicos
- Disminución del peso corporal
- Aumento de la diuresis
- Aumento en los parámetros de oxigenación

2. Laboratorio

- Normalización de los electrolitos séricos
- Disminución de la urea y/o creatinina
- Disminución de la bilirrubina sérica
- Normalización de la glucosa sanguínea

3. Hemodinámicos

- Disminución de la presión capilar por debajo de 18 mmHg
- Aumento del gasto cardiaco y/o volumen de eyección

4. Resultados

- Disminución del tiempo de permanencia en la unidad de cuidados intensivos
- Disminución de la duración de la estancia hospitalaria
- Aumento de tiempo hasta la readmisión hospitalaria
- Disminución de la mortalidad

5. Tolerabilidad

- Baja tasa de abandono de las medidas terapéuticas
- Baja incidencia de efectos adversos

El péptido natriurético tipo B (BNP) es una neurohormona cardiaca secretada, principalmente, en los miocitos ventriculares, en respuesta a la expansión del volumen ventricular y a la presión de la poscarga. El péptido permite al corazón participar en la regulación del tono vascular, así como del volumen extracelular. El BNP actúa en forma opuesta al sistema renina-angiotensina sobre la regulación de la presión arterial³³.

Las acciones fisiológicas del péptido se desencadenan a través de un receptor unido a la guanilatociclasa (receptor del péptido natriurético tipo A (NPR-A). El BNP produce vasodilatación venosa y arterial y sus niveles son un reflejo de la presión de llenado diastólico del ventrículo izquierdo y correlaciona con la presión capilar pulmonar³³.

Nesiritida es un análogo de péptido natriurético humano tipo B, obtenido por técnicas de ADN recombinante a partir de cepas de *Escherichia coli*. Esta molécula posee un peso molecular de 3463 g/mol y una fórmula empírica de C₁₄₃H₂₄₄N₅₀O₄₂S₄. Nesiritida cuenta con la misma secuencia de 32 aminoácidos del péptido endógeno³³.

El péptido natriurético B, se une al receptor de guanilato ciclasa de la musculatura lisa vascular y a las células endoteliales, promoviendo el incremento de concentraciones intracelulares de GMPc (monofosfato de guanidina cíclica), relajación de las células de músculo liso. El GMPc sirve como segundo mensajero para dilatar venas y arterias. Nesiritida ha demostrado relajación en tejidos aislados, arterial o venoso, pre-contráidos con endotelina-1 o fenilefrina. Como ocurre de forma natural con el péptido

natriurético humano, y sus péptidos relacionados, nesiritida parece incrementar la permeabilidad vascular, lo que puede reducir la resistencia vascular.

En pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, nesiritida, administrado de forma intravenosa en bolo o en infusión continua, presenta una disponibilidad bifásica en el plasma. La vida media de eliminación es de 18 minutos y ocupa dos tercios del área bajo la curva.

El péptido natriurético humano tipo B, es depurado de la circulación a través de alguna de las siguientes tres vías: 1) unión a receptores de aclaramiento en la superficie celular con internalización y proteólisis intracelular, 2) unión proteolítica del péptido a endopeptidasas, como las localizadas en la superficie luminal vascular, y 3) filtración glomerular.

En nuestro país, nesiritida se encuentra incluido dentro del Compendio Nacional de Insumos para la Salud para el tratamiento de insuficiencia cardiaca congestiva descompensada, así como para edema agudo pulmonar³⁶.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Debería usarse nesiritida en el tratamiento de insuficiencia cardiaca aguda?

Población	Pacientes en edad adulta >18 años con insuficiencia cardiaca aguda
Intervención	Nesiritida
Comparador	Tratamiento convencional, dopamina, dopamina baja dosis, placebo
Desenlaces	<p>Clínicos</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Mortalidad ■ Rehospitalización ■ Mejoría clínica ■ Seguridad ■ Económicos ■ Costo-efectividad

MÉTODOS

BÚSQUEDA DE LA LITERATURA

Para dar respuesta a la pregunta propuesta, se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos de Pubmed, CENTRAL (Cochrane), y de la Biblioteca Médica de Salud (BVS), utilizando tesauros (MeSH), así como términos libres sin limitaciones por edad, sexo, año de publicación, tipo de estudio, ni idioma. De manera adicional, se empleó Google Académico para la búsqueda de información económica. Se usaron las siguientes palabras clave: acute heart failure, acute descompensated heart failure, insuficiencia cardiaca aguda, insuficiencia cardiaca crónica descompensada, nesiritida, natriuretic peptide, nesiritida, análogo de péptido natriurético humano. Para los aspectos económicos se utilizaron los siguientes términos: acute heart failure, nesiritida, cost analysis, cost effectiveness, cost utility, cost benefit, economic evaluation, budget impact, health technology assessment.

Crterios de selección

La selección de la literatura se realizó de forma independiente por dos autores, en la siguiente secuencia: selección por título, selección por resumen, selección por tipo de estudio, selección por año (para reportes de investigación secundaria; por ejemplo, revisiones sistemáticas), revisión a texto completo. En caso de discordancia se utilizó el criterio de una tercera persona para determinar la pertinencia. Se excluyó, desde el inicio de la selección, toda la literatura que estuviese escrita en idiomas distintos al español o inglés.

Crterios de inclusión

Los estudios elegibles para el análisis clínico de este reporte fueron todos los estudios experimentales, cuasiexperimentales y observacionales, así como la literatura de investigación secundaria con no más de 5 años de antigüedad, al momento de la búsqueda (febrero 2023). Los estudios a incluir debían de tener de forma implícita pacientes en edad adulta (≥ 18 años), con insuficiencia cardiaca aguda de novo o descompensación de insuficiencia cardiaca o agravamiento de insuficiencia cardiaca, que ameritaran hospitalización de urgencia, y en los que se haya utilizado, en algún

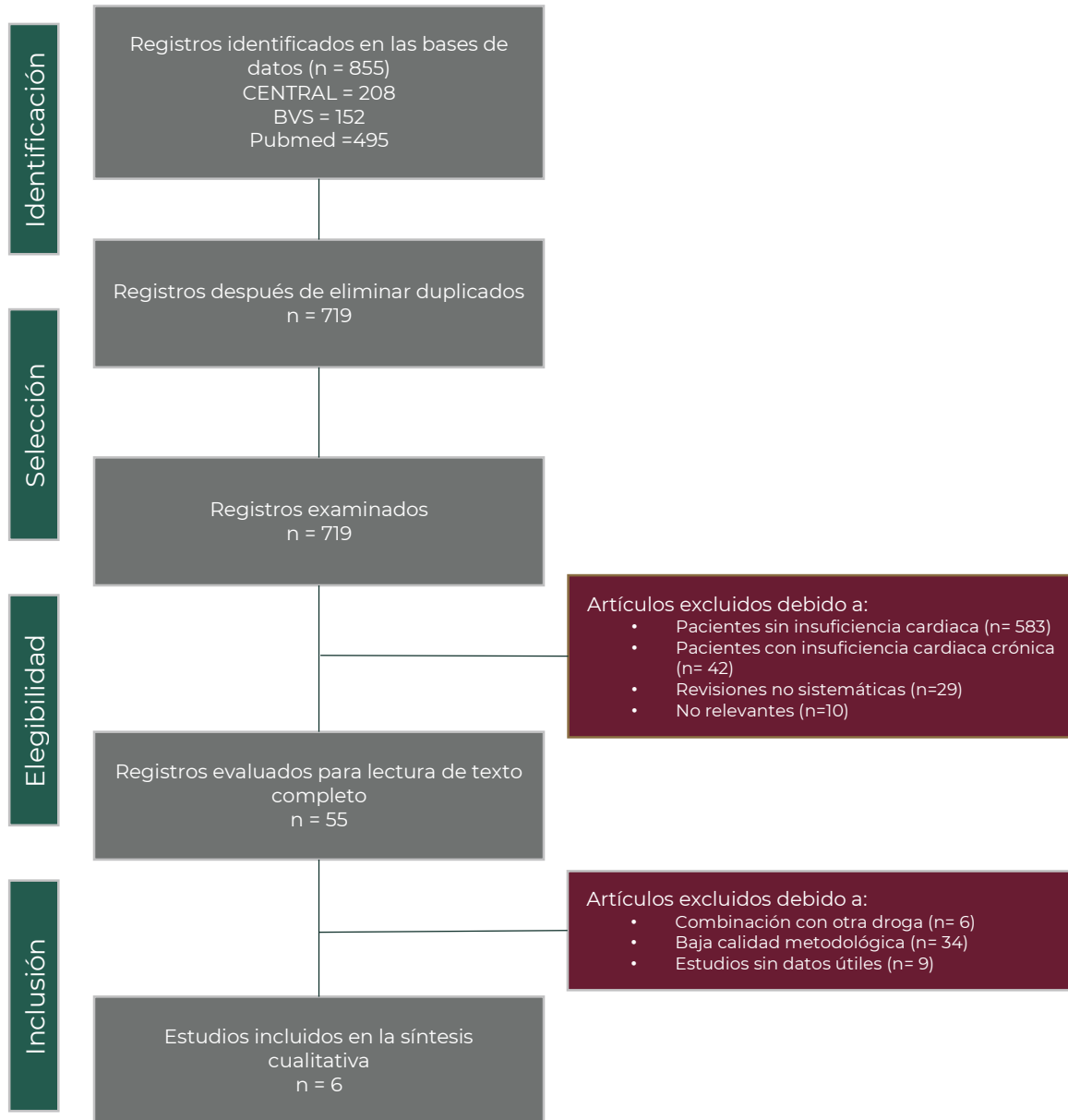
momento de su tratamiento intrahospitalario, nesiritida, no importando cuál haya sido la terapia a comparar.

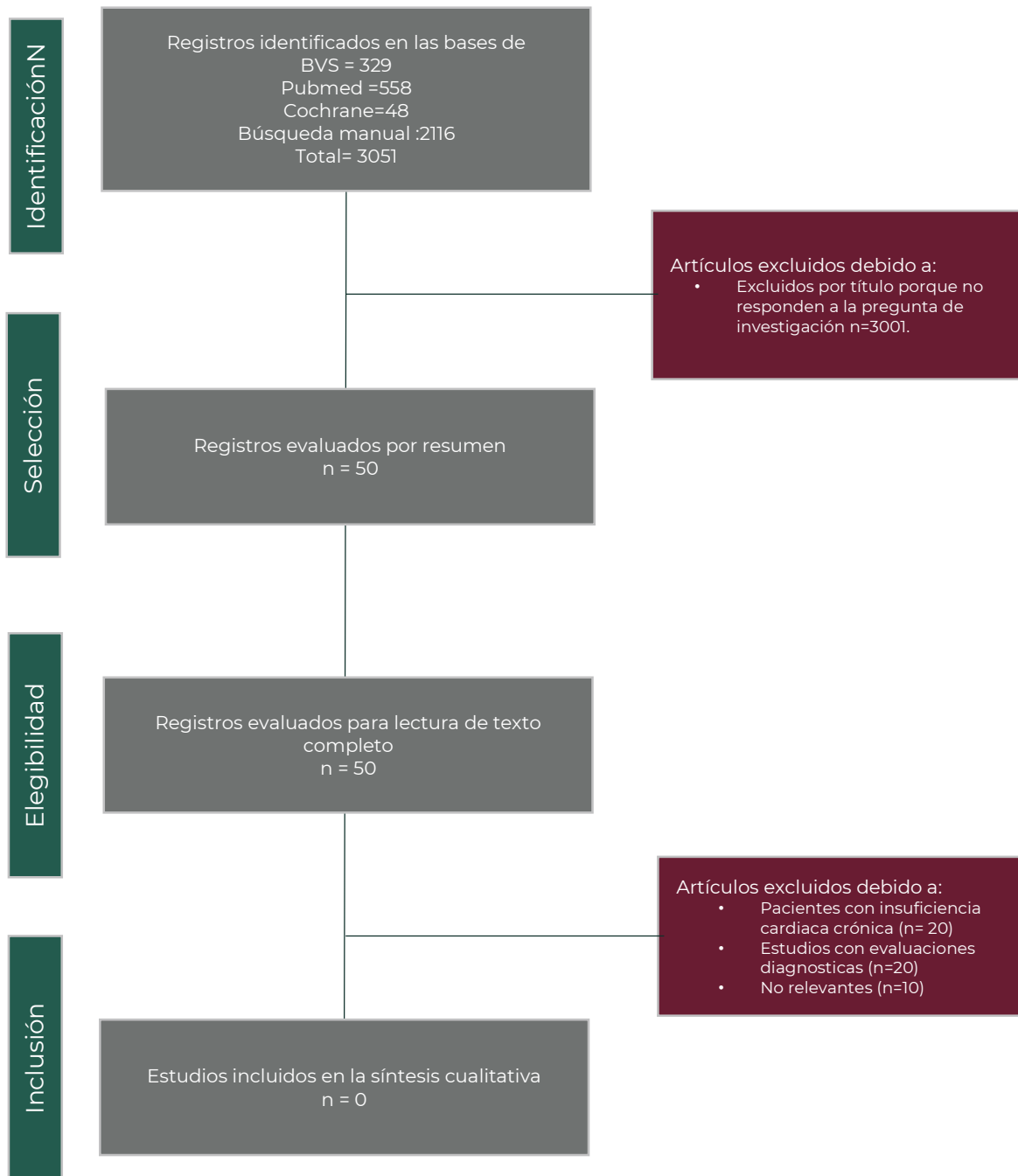
Para la selección de los estudios del análisis económico, los criterios de inclusión fueron evaluaciones económicas completas cualitativas y cuantitativas de la literatura, del tipo costo efectividad, costo utilidad o minimización de costos.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se excluyeron todos los estudios duplicados, series de casos, reportes de caso y estudios donde nesiritida fuera combinado con otro medicamento que pudiese ocultar su efecto, así como aquellos que no tuvieran definido o fuera poco clara la inclusión de pacientes con ICA. También fueron excluidos aquellos donde el reporte de resultados no fuera dado de forma clara (por ejemplo, reportes de resultados sólo en gráficas), revisiones de tipo narrativa no sistemáticas, o estudios con diseños o metodologías con errores críticos que pudiese comprometer la veracidad de sus resultados.

Para el análisis económico, los criterios de exclusión fueron evaluaciones económicas parciales o evaluaciones económicas completas, que durante la lectura a texto completo diferían de la población o comparadores en análisis.





ANÁLISIS CRÍTICO DE ESTUDIOS INDIVIDUALES

Se realizó la evaluación crítica de la literatura incluida, por pares de forma independiente. La calidad metodológica y certeza de nuestros estudios incluidos fue realizada con AMSTAR-2 37 (Ameasurement Tool to Assess Systematic Reviews), para revisiones sistemáticas, y con GRADE 38 (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) para ensayos clínicos.

RESUMEN DE LA EVIDENCIA

EVIDENCIA DISPONIBLE

Se identificaron un total de 855 estudios, de los cuales, 719 fueron examinados y 55 entradas fueron revisadas a texto completo para un total de 6 estudios incluidos en la síntesis cualitativa, 1 revisión sistemática con metaanálisis en red y 5 ensayos clínicos.

Con respecto a la evidencia económica tras la búsqueda realizadas en las diferentes bases de datos, se identificaron un total de 3051 estudios, en donde, 3001 se excluyeron por título. 50 entradas fueron revisadas por resumen y posteriormente para lectura completa, de las cuales, 20 se eliminaron por no responder a la preguntar de investigación y el tema de análisis se trató de insuficiencia cardiaca crónica, 20 fueron excluidas por ser artículos de evaluaciones diagnósticas y finalmente 10 de los documentos no consideraron a la población o a los comparadores en análisis.

RESULTADOS

Evidencia clínica

I Autor: Dai H **Tipo de Estudio:** RS con MAR **Población:** Pacientes en edad adulta con ICA

Bases de datos: Pubmed, EMBASE, Web of Science, Cochrane Trial Register

Intervenciones: Omecamtiv mecarbíl, rhANP, serelaxina, tazosentan, tolvaptan, conivaptan, TRV027, KW-3902, nesiritida, clorotiazida, ularitida, rolofilina, relaxina, metolazona

Dai H, 2022 39, es una revisión sistemática con metaanálisis en red (AMSTAR-2 baja calidad) que compara la eficacia y seguridad de las terapias nesiritida, serelaxina, tezosentan, conivaptan, tolvaptan, rolofilina (KW-3902), omecamtiv mecarbil, péptido natriurético auricular humano recombinante (rhANP), clorotiazida, metolazona y ularitida. Para llevar a cabo el análisis se utilizaron 23 ensayos clínicos con 17 097 pacientes con insuficiencia cardíaca aguda o aguda descompensada, con una mediana de edad de 67.5 años, con artículos calificados de bajo riesgo de sesgo. El análisis de la eficacia de los fármacos en la mortalidad a los 30 días, donde se incluyeron 19 ensayos, con 10 medicamentos y 12 777 pacientes incluidos, mostraron que omecamtiv mecarbil tuvo una mortalidad por todas las causas significativamente menor que placebo, rhANP, serelaxina, tazosentan, tolvaptan y TRV027. Conivaptan, KW-3902 y nesiritida presentaron significativamente tasas más altas de mortalidad de todas las causas que omecamtiv mecarbil. De acuerdo al ranking de menor a mayor efecto obtenido por los autores los medicamentos quedaron en el siguiente orden para la mortalidad a 30 días por todas las causas: omecamtiv mecarbil, conivaptan, KW-3902, clorotiazida, nesiritida, tezosentan, serelaxina, rhANP, tolvaptan y TRV027. Sólo omecamtiv mecarbil, conivaptan y KW-3902 presentaron efectos superiores a placebo. Con relación a la tasa de rehospitalización relacionadas a insuficiencia cardíaca a los 30 días, se analizaron 6 ensayos clínicos con 5 medicamentos (nesiritida, omecamtiv mecarbil, tolvaptan, TRV027, ularitida y placebo) y 10 473 pacientes incluidos, no encontrando diferencias estadísticamente significativas entre las distintas comparaciones. El análisis realizado para la tasa de efectos adversos en 30 días, se incluyeron 9 ensayos clínicos que contiene 5 medicamentos (conivaptan, relaxina, rolofilina, serelaxina, tezosentan, placebo) con 2725 pacientes sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en las distintas comparaciones. Por último, se analizó el efecto para la tasa de efectos adversos graves a los 30 días, donde se incluyeron 6 ensayos con 6 medicamentos (conivaptan, KW-3209, relaxina, rhANP, rolofilina, serelaxina, placebo) y 1386 pacientes, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas.

2 Autor: O'Connor **Tipo de Estudio:** ECA **Población:** Estados Unidos y Canadá

Población: Personas adultas con falla cardíaca aguda descompensada hospitalizados

Intervención: Nesiritide bolo inicial (opcional) 2 µg/kg, **Comparador:** Placebo infusión continua de 0.010 µg/kg/min por 24 h o hasta por 7 días

El ensayo clínico de O'Connor 40, 2011, es un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (GRADE ⊕⊕⊕○), donde se evaluó el efecto de nesiritida agregada a los cuidados estándar, en pacientes hospitalizados con insuficiencia cardíaca descompensada 24 horas antes de recibir el primer tratamiento intravenoso o si habían recibido un diagnóstico de insuficiencia cardíaca aguda descompensada menos de 48 horas después por otra causa, en las tasas de disnea autorreportada a las 6 y 24 horas, rehospitalización para falla cardíaca, muerte por cualquier causa a los 30 días y falla renal. Pacientes incluidos debían presentar los siguientes criterios: disnea en reposo o con mínima actividad, uno o más de los signos acompañantes (frecuencia respiratoria >20 por minuto o congestión pulmonar o edema con estertores en un tercio o más del camino superior de los campos pulmonares), y uno o más mediciones objetivas de falla cardíaca (evidencia de congestión o edema en la radiografía de tórax, péptido natriurético humano cerebral ≥ 400 pg por mL, o N-terminal pro-BNP ≥ 1000 pg por mL, presión pulmonar capilar de enclavamiento > 20 mmHg o fracción de eyección de ventrículo izquierdo $< 40\%$ en los 12 meses previos), además de no contar con hipotensión (PS < 100 mmHg o 110 mmHg con uso de nitroglicerina). Se incluyeron a 7007 pacientes (3496 asignados al grupo de nesiritida) en un análisis por intención a tratar. La distribución de las evaluaciones de disnea comunicadas por pacientes a las 6 y 24 horas, presentó un pequeño aumento del número de pacientes con mejoría, pero este hallazgo no cumplió los criterios preespecificados de significancia. La rehospitalización o muerte dentro de los 30 días ocurrió en 321 pacientes del grupo de nesiritida (9.4%) y en 345 pacientes del grupo placebo (10.1%) con una diferencia absoluta reportada de -0.7 puntos porcentuales (IC95% -2.1 a 0.7, $p = 0.31$), con un HR de 0.90 (IC95% 0.81 a 1.18). Un total de 126 pacientes que recibieron nesiritida, y 141 pacientes del grupo placebo, murieron dentro de los 30 días del seguimiento, con una diferencia absoluta de -0.4 puntos porcentuales (IC95% -1.3 a 0.5); no hubo diferencias significativas entre los grupos de nesiritida y placebo con respecto a la proporción de pacientes con mejoría renal (31.4% a 29.5%, respectivamente, OR 1.09, IC95% 0.98 a 1.21).

La proporción de pacientes con un episodio de hipotensión, fue significativamente mayor en el grupo de nesiritida que en el grupo placebo (26.6% vs 15.3%, $p < 0.001$). Tanto la hipotensión sintomática como la asintomática, ocurre de forma más frecuente en el grupo de nesiritida (21.4% vs 12.4% en asintomáticos, 7.2% vs 4.0% del grupo sintomático, $p < 0.001$).

3 Autor: Fu S **Tipo de Estudio:** ECA **Población:** China

Población: Pacientes ≥ 75 años con deterioro o síntomas nuevos debidos a ICA

Intervención: Nesiritide 0.5 a 1.0 mg en infusión **Comparador:** Placebo
continua a una tasa de 0.0075 a 0.015
 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ por 10 a 15 horas una vez por
día durante 13 días.

El ensayo clínico prospectivo de Fu S 41, 2012, es un estudio aleatorizado (GRADE $\oplus\oplus\oplus$) realizado en pacientes de 75 o más años que presentaran deterioro de síntomas (disnea y/o fatiga), signos (edema y/o estertores pulmonares) y/o anormalidades estructurales o funcionales cardiacas debido a insuficiencia cardiaca aguda para evaluar el efecto de nesiritida agregado a la terapia convencional medido a través de la escala MRC (Medical Research Council^a) para disnea, puntuación de edema^b y mortalidad. Se incluyeron en el análisis 140 pacientes con una edad media de 87 ± 5 años, la mayoría de los pacientes con historial de enfermedad arterial coronaria (95%). El RR a los 14 días en MRC 5 de nesiritida vs placebo, fue de 0.48 (IC95% 0.27 a 0.85), para MRC 4 fue de 1.08 (IC95% 0.7 a 1.66), para MRC 3 fue de 1.92 (IC95% 1.07 a 3.44), MRC 2 fue de 1 (IC95% 0.3 a 3.3). Se calcularon los RR de los MRC bajos contra los altos encontrando las siguientes diferencias: MRC 2 y 3 de nesiritida día 14 vs día 1 RR 3 (IC95% 1.59 a 5.66, $p 0.0002$) comparado con MRC 2 y 3 de placebo día 14 vs día 1 RR 2 (IC95% 0.97 a 4.14, $p 0.0539$), siendo la relación de los MRC 4 y 5 de nesiritida día 14 vs día 1 RR 0.67 (IC95% 0.53 a 0.83, $p 0.0002$) comparado con MRC 4 y 5 de placebo día 14 vs día 1 RR 0.85 (IC95% 0.72 a 1.00, $p 0.0539$). La puntuación de edema no tuvo

^a Escala MRC (Medical Research Council) para disnea:

- 1: Dificultad para respirar sólo al realizar ejercicio vigoroso.
- 2: Dificultad para respirar en caminatas enérgicas o en ascenso de pendientes suaves.
- 3: Realizar caminatas más lentas que gente de la misma edad, debido a la dificultad para respirar o tener que detenerse para recuperar la ventilación incluso cuando se realizan caminatas lentas.
- 4: Detener la marcha para recuperar la respiración después de caminar menos de 100 m o después de unos pocos minutos.
- 5: Experimentar mucha dificultad para respirar tanto que no es posible que abandone su hogar o dificultad para respirar cuando se está vistiendo.

^b 0 sin edema, 1 por debajo de la articulación del tobillo, 2 entre el tobillo y la rodilla, 3 entre la rodilla y la cadera, 4 genital, abdominal o sistémico

diferencias significativas en el día 4 entre ambos grupos, nesiritida y placebo, pero fue significativamente más bajo en el grupo nesiritida al día 8 y 14 ($p < 0.05$ para ambos casos). Tampoco fue reportada diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad a los 30 días ($p=0.785$), ni a los 60 días ($p=0.82$).

		Día 1			Día 2			Día 3			Día 4			Total P
		Nesiritida n(%)	Placebo n(%)	P	Nesiritida n(%)	Placebo n(%)	P	Nesiritida n(%)	Placebo n(%)	P	Nesiritida n(%)	Placebo n(%)	P	
MRC	2	0	0	0.724	2 (2.9)	0	0.029	3 (4.3)	3 (4.3)	0.023	5 (7.1)	5 (7.1)	0.015	0.046
	3	20 (14.3)	9 (12.9)		16 (22.9)	10 (14.3)		21 (30)	13 (18.6)		25 (35.7)	13 (18.6)		
	4	25 (35.7)	24 (34.3)		30 (42.9)	28 (40)		31 (44.3)	24 (34.3)		27 (38.6)	25 (35.7)		
	5	35 (50.0)	37 (52.9)		22 (31.4)	32 (45.7)		15 (21.4)	30 (42.9)		13 (18.6)	27 (38.6)		
Edema	0	27 (38.6)	27 (38.6)	0.948	35 (50.0)	27 (38.6)	0.075	39 (55.7)	27 (38.6)	0.011	47 (67.1)	31 (44.3)	0.002	0.048
	1	12 (17.1)	14 (20.0)		15 (21.4)	14 (20.0)		12 (17.1)	16 (22.9)		8 (11.4)	13 (18.6)		
	2	17 (24.3)	14 (20.0)		13 (18.6)	15 (21.4)		14 (20.0)	11 (15.7)		11 (15.7)	10 (14.3)		
	3	11 (15.7)	10 (14.3)		4 (5.7)	9 (12.9)		5 (7.1)	11 (15.7)		4 (5.7)	10 (14.3)		
	4	3 (4.3)	5 (7.1)		3 (4.3)	5 (7.1)		0	5 (7.1)		0	6 (8.6)		

4 Autor: Chen HH **Tipo de Estudio:** ECA **Población:** Estados Unidos y Canadá

Población: Personas adultas hospitalizados hasta 24 h antes del reclutamiento, con ICA con IR al ingreso

Intervención: Nesiritide 0.005 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ por 72 horas **Comparador:** Placebo o dopamina 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ por 72 horas

En el estudio de Chen HH, 2013⁴², ensayo clínico doble ciego (GRADE $\oplus\oplus\oplus\oplus$) se evaluó el efecto de nesiritida a dosis baja contra dopamina a dosis baja en pacientes hospitalizados en tratamiento de insuficiencia cardiaca aguda que tuvieran disfunción renal (tasa de filtración glomerular de 15 a 60 mL/min/1.73 m²). Para este estudio se realizó de forma inicial una aleatorización a etiqueta abierta para dividir 1:1 la estrategia dopamina o nesiritida, para posteriormente, en cada brazo de estrategia, aleatorizar entre placebo y estrategia activa para la segunda fase doble ciego (2:1). Se incluyeron 360 pacientes, 119 pacientes para el grupo nesiritida, 122 para dopamina y 119 para placebo. No existieron diferencias significativas entre dosis baja de dopamina y nesiritida en el promedio de diferencia de volumen urinario acumulado desde la aleatorización hasta las 72 horas 229 mL (-714 a 1171, $p = 0.59$).

No hubo cambios significativos en los niveles de cistina C entre grupo dopamina y grupo nesiritida (p 0.72 y 0.36, respectivamente).

5 Autor: Jia Z **Tipo de Estudio:** ECA **Población:** Estados Unidos

Población: Personas adultas con IC grado III o IV de la escala de la NYHA con descompensación

Intervención: Nesiritide bolo inicial 2 µg/kg seguido de una infusión continua de 0.01 µg/kg/min por 72 h y/o levosimendan infusión continua de 0.1 µg/kg/min por 24 h **Comparador:** Placebo

En el ensayo de Jia Z 43, 2015, estudio clínico cegado (GRADE ⊕⊖⊖⊖) se analiza el efecto de la respuesta de levosimendan y nesiritida, solos o en conjunto, en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda descompensada. Se reclutaron 120 pacientes que se aleatorizaron en cuatro grupos, levosimendan (n=30), nesiritida (n=30), combinación (n=30), control sin medicamentos de estudio (n=30). El desenlace primario fue la mejoría clínica, definida como el decremento de una o más categorías desde las líneas basales (disnea, congestión pulmonar, edema o clase funcional de la NYHA), el tratamiento fue considerado como efectivo si ocurría mejoría en uno o más parámetros mientras los demás parámetros se mantenían sin cambios y la terapia inicial no fuese modificada (adición de diuréticos o apoyos hemodinámicos farmacológicos de otro tipo). El seguimiento fue de 9 días encontrando la combinación levosimendan con nesiritida con un efecto superior, no significativo estadísticamente, en el desenlace primario de mejoría clínica, contra placebo, con un OR de 1.43 (IC95% 0.46 a 2.41, p= 0.004). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre las distintas comparaciones en la mejoría en la clasificación NYHA a las 24 h, independientemente de la temporalidad medida (24 horas: nesiritida vs placebo RR 1.6 [IC95% 0.59 a 4.33], combinación vs placebo RR 2 [IC95% 0.78 a 5.1]; a los 3 días: nesiritida vs placebo RR 1.43 [IC95% 0.63 a 3.25], combinación vs placebo RR 2.14 [IC95% 1.02 a 4.49]; a los 5 días: nesiritida vs placebo RR 1.2 [IC95% 0.61 a 2.34], combinación vs placebo RR 1.7 [IC95% 0.94 a 3.08]; a los 9 días: nesiritida vs placebo RR 1.06 [IC95% 0.67 a 1.68], combinación vs placebo RR 1.31 [IC95% 0.87 a 1.97]. Tampoco se observaron diferencias entre placebo y nesiritida en la mortalidad, en ninguna temporalidad (a los 9 días: nesiritida vs placebo RR 0.6 [IC95% 0.16 a 2.29], combinación vs placebo RR 0.8

[IC95% 0.24 a 2.69]; a los 3 meses nesiritida vs placebo RR 0.5 [IC95% 0.17 a 1.48]]. De igual forma, no se encontraron diferencias entre nesiritida o combinación versus placebo en la readmisión a los 3 meses (nesiritida vs placebo RR 0.8 [IC95% 0.37 a 1.74], combinación vs placebo RR 0.4 [IC95% 0.14 a 1.14]). Por último, al evaluar hipotensión grave, no hubo diferencias al compararse contra placebo (nesiritida vs placebo RR 1.33 [IC95% 0.33 a 5.45], combinación vs placebo RR 2.33 [IC95% 0.67 a 8.18]).

6 Autor: Wan SH **Tipo de Estudio:** ECA **Población:** Estados Unidos

Población: Personas adultas hospitalizados hasta 24 h antes del reclutamiento, con ICA con IR al ingreso. Análisis de subgrupos por FE.

Intervención: Nesiritide 0.005 µg/kg/min por 72 horas **Comparador:** Placebo o dopamina 2 µg/kg/min por 72 horas

Por último, el ensayo Wan SH 44, 2016, aleatorizado doble ciego (GRADE ⊕⊕⊕⊕) realizado con pacientes hospitalizados con insuficiencia cardiaca aguda y disfunción renal (tasa de filtración glomerular 15 a 60 mL/min/1.73 m²), que se encontraron en sus primeras 24 horas de hospitalización. Las y los pacientes fueron aleatorizados en una fase abierta en una distribución 1:1 para las estrategias dopamina o nesiritida, ya dentro de cada estrategia se aleatorizó (2:1) a terapia activa o placebo, posteriormente, en este ensayo, se realizó un análisis de subgrupo por fracción de eyección (FEr ≤40 o FEp >40%). Los desenlaces primarios a reportar fueron la descongestión (evaluado con volumen urinario acumulado de 72 horas) y la preservación de la función renal (medido con cambios a las 72 horas en la cistatina C desde la medición a la aleatorización). No hubo diferencias estadísticamente significativas en la comparación de nesiritida a baja dosis contra placebo a las 72 horas en cistatina C (p 0.37), de igual forma, el efecto fue nulo entre comparadores, tanto en pacientes con FEr (9135 mL [6300 mL a 10325 mL] vs 7650 mL [5803 mL a 10123 mL] p 0.074) como en FEp (8400 mL [5730 mL a 10450 mL] vs 8750 mL [7250 mL a 11400 mL] p 0.22). Dentro de los desenlaces secundarios reportados se analizan mortalidad a los 60 y 180 días, falla a tratamiento (definida como empeoramiento o falla cardiaca persistente con necesidad de uso de agentes vasoactivos, ultrafiltración o apoyo mecánico ventilatorio, hipotensión significativa o taquicardia significativa) y síndrome cardiorrenal. No se observó ninguna diferencia estadísticamente significativa entre el uso de nesiritida o placebo al analizar la mortalidad a los 60 (FEr HR 0.7 IC95% 0.3 a 1.9,

p 0.72; FE_p HR 0.5 IC95% 0.04 a 4.9, p 0.72) o 180 días (FE_r HR 1.1 IC95% 0.6 a 2.0, p 0.39; FE_p HR 0.5 IC95% 0.1 a 2.2, p 0.39). En relación a la falla de tratamiento, nesiritida solo presentó efecto en contra, frente a placebo, en los pacientes con FE_p con un OR altamente significativo de 5.6 (IC95% 1.7 a 18.3, p 0.0046). No se observó ninguna diferencia estadísticamente significativa en la presencia de síndrome cardiorrenal, ni en FE_r (OR 0.8 IC95% 0.4 a 1.8 p 0.0854), ni con FE_p (OR 3.0 IC95% 0.9 a 10.6, p 0.0854). Al realizar la comparación entre la mortalidad de nesiritida contra dopamina, a los 60 días se observó un efecto contrario a nesiritida significativamente estadístico en FE_r (RR 2.28 IC95% 1.12 a 4.68, p 0.018).

RESUMEN DE LA EVALUACIÓN CRÍTICA

La evaluación crítica de la revisión sistemática de Dai H³⁹, 2022, se realizó con la herramienta AMSTAR-2 (Ameasurement Tool to Assess Systematic Reviews), obteniendo una calificación de baja calidad, esto debido a que presentó una debilidad crítica en la justificación de los estudios excluidos, por lo que la revisión no puede proporcionar un resumen certero y confiable de los estudios disponibles. Los ensayos clínicos fueron evaluados con GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation), teniendo los ECA de Chen HH⁴², 2013, y de Wan SH⁴⁴, 2016, certeza alta, por lo que existe una alta confianza en la coincidencia entre el efecto real y el estimado. El estudio de O'Connor⁴⁰, 2011, con certeza moderada, nos indica moderada confianza en la estimación de que el efecto real esté alejado del efecto estimado. Por último, los estudios de Jia Z⁴³, 2015, y Fu S⁴¹, 2012, consiguieron una certeza muy baja, lo que nos indica que cualquier estimación basada en estos resultados puede ser incierta.

RESUMEN DE RESULTADOS

Mortalidad

Cuatro ensayos clínicos mostraron en sus resultados que no existe diferencia estadísticamente significativa de uso de nesiritida en la mortalidad en los distintos puntos de corte de los diferentes ensayos (9, 30, 60 y 180 días), siendo estas comparaciones contra terapia convencional o placebo, en pacientes mayores de 18 años con ICA.

El ranking de medicamentos de la revisión sistemática con metaanálisis en red, mostró la inferioridad de nesiritida, respecto a la mortalidad por todas las causas a los 30 días, frente a omecamtiv, mecarbil, conivaptan, clorotiazida, KW-3902. Nesiritida no mostró superioridad ante placebo.

Rehospitalización

Un ensayo clínico realizó el análisis de la mortalidad en un desenlace compuesto con rehospitalización, no encontrando diferencias estadísticamente significativas a favor de la intervención frente a placebo. Al analizarse, en otro ensayo clínico, la readmisión a los 3 meses, tanto solo como en combinación con levosimendan, no hubo diferencias estadísticamente significativas al compararse contra placebo. Por último, de acuerdo a la revisión sistemática con metaanálisis en red, la comparación de nesiritida contra placebo, ularitida, tolvaptan, omecamtiv mecarbil, y TRV027, no demuestra diferencias estadísticamente significativas entre ellos.

Mejoría clínica

Un ensayo clínico evaluó la mejoría clínica como desenlace compuesto a los 9 días (decremento de uno a más clases desde las líneas basales [disnea, congestión pulmonar, edema o clase funcional de la NYHA], el tratamiento fue considerado como efectivo si ocurría mejoría en uno o más parámetros, mientras los demás parámetros se mantenían sin cambios y la terapia no fuese modificada por adición de diuréticos o apoyos hemodinámicos farmacológicos de otro tipo), no encontrando diferencias estadísticamente significativas al compararse contra placebo.

Disnea

Se evaluó la disnea a través de auto-reporte de pacientes a las 6 y 24 horas, encontrando un pequeño aumento de pacientes con mejoría, pero sin ser estadísticamente significativas. Al medirse con la escala MRC (Medical Research Council), nesiritida favorece la progresión a estados menos graves al compararse contra placebo.

Renal

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre nesiritida y placebo al evaluar la tasa de filtración glomerular, de igual forma, no hubo diferencias en los

cambios de volumen urinario ni cistina C a las 72 horas en pacientes con ICA y disfunción renal, ni en FEr, ni en FEp. No se observó diferencias significativas en la presencia de síndrome cardiorrenal entre nesiritida y placebo, ni en FEr, ni en FEp.

Edema

En un ensayo clínico fue reportada la puntuación de edema; la cual, no tuvo cambios estadísticamente significativos en el día 4, pero si en los días 8 y 14, al compararse contra placebo.

Seguridad

El uso de nesiritida estuvo relacionado a una tasa mayor de hipotensión sintomática y asintomática, contra placebo, pero no en episodios de hipotensión grave. Se presentó un aumento de falla al tratamiento contra placebo en pacientes con ICA y disfunción renal con FEp.

Costo efectividad

En la búsqueda sistemática de la evidencia económica, los estudios localizados no cumplieron con los criterios de selección previamente establecidos, y no se logró responder la pregunta de investigación planteada.

Limitaciones

Clínica

Aunque se intentó realizar una búsqueda exhaustiva de la información existente que resolviera nuestra pregunta de investigación, no se pudo tener acceso a bases de datos de acceso limitado y los estudios incluidos fueron los que se pudieron recuperar a texto completo por los autores, teniendo como limitante el lenguaje (inglés y español). Ninguno de los autores es experto en el tema desarrollado lo que puede comprometer el análisis.

Aunque algunos de los desenlaces pudieron estudiarse a través de un análisis cuantitativo, la alta heterogeneidad de la población, o la forma en que se realizó la medición del desenlace, podían dar resultados poco fiables, por lo que se descartó esa posibilidad. Un ejemplo de ello es la evaluación de disnea, ya que, debido a la

subjetividad del desenlace, las formas de medición son altamente dependientes de la interpretación de la o el paciente. Además, en el estudio de Fu S se utilizó una escala inespecífica y poco valorable.

El uso de distintas terapias, de acuerdo a la experiencia de los investigadores, al tratar los eventos emergentes de ICA, pueden tener valor al impacto de la terapia analizada.

En el estudio de O'Connor se menciona que el estudio fue altamente permisivo, por la gran diferencia de espectro de pacientes tratados.

El estudio de Fu S incluyó una proporción muy baja de pacientes con fracción de eyección reducida, por lo que el pronóstico de la cohorte utilizada, es mejor que de los estudios donde se incluye una proporción mayor de este tipo de pacientes.

En el estudio de Chen HH se permitió un manejo libre de diuréticos hasta 25 horas antes de la aleatorización, por lo que estas modificaciones pudieron afectar la certeza del efecto.

CONCLUSIONES E IMPLICACIONES

Nuestro análisis demuestra la poca eficacia de nesiritida en los desenlaces evaluados, agregado a un aumento de reacciones adversas, especialmente hipotensión, tanto sintomática como asintomática, aunque, al parecer, no en hipotensión grave. Aunque se observó mejoría clínica de acuerdo a la escala MRC, esta escala fue realizada por el grupo investigador, sin verificación por pares, por lo que la escala podría no tener validez, además de que los parámetros usados para determinar cada categoría son confusos y traslapables. Al observar la nula superioridad del medicamento frente a placebo en desenlaces tan relevantes como mortalidad o mejoría en el deterioro renal, se recomienda considerar a nesiritida como una terapia poco eficaz, clínicamente hablando. Por último, a pesar que no se demostró hipotensión grave, las y los pacientes, incluidos en los estudios, siempre se mantuvieron con PAS superior a 100, por lo que el uso en pacientes hipotensos podría ser peligroso.

REFERENCIAS

1. Nieminen M, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Follath F, Harjola V, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur J Heart Fail.* 2006; 27: 2725-2736.
2. Chioncel O, Mebazaa A, Harjola V, Coats A, Piepoli M, Crespo-Leiro M, et al. ESC Heart Failure Long-Term Registry Investigators. Clinical phenotypes and outcome of patients hospitalized for acute heart failure: the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2017; 19: 1242-1254.
3. Chioncel O, Mebazaa A, Maggioni A, Harjola V, Rosano G, Laroche C, et al. ESC-EORP-HFA Heart Failure Long-Term Registry Investigators. Acute heart failure congestion and perfusion status – impact of the clinical classification on in-hospital and long-term outcomes: insights from the ESC-EORP-HFA heart failure long-term registry. *Eur J Heart Fail.* 2019; 21: 1338-1352.
4. Miro O, Garcia-Sarasola A, Fuenzalida C, Calderon S, Jacob J, Aguirre A, et al. ICA-SEMES Research Group. Departments involved during the first episode of acute heart failure and subsequent emergency department revisits and rehospitalisations: an outlook through the NOVICA cohort. *Eur J Heart Fail.* 2019; 21: 1231-1244.
5. Crespo-Leira M, Anker S, Maggioni A, Coats A, Filippatos G, Ruschitzka F, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HFLT): 1-year followup outcomes and differences across regions. *Eur J Heart Fail.* 2016; 18: 613-625.
6. Alla F, Zannad F, Filippatos G. Epidemiology of Acute Heart Failure Syndromes. *Heart Fail Rev.* 2007 Jun; 12(2): 91-95.
7. Butt J, Fosbol E, Gerds T, Andersson C, McMurray J, Petrie M, et al. Readmission and death in patients admitted with new-onset versus worsening of chronic heart failure: insights from a nationwide cohort. *Eur J Heart Fail.* 2020; 22: 1777-1785.
8. Javaloyes P, Miro O, Gil V, Martin-Sanchez F, Jacob J, Herrero P, et al. ICA-SEMES Research Group. Clinical phenotypes of acute heart failure based on signs and symptoms of perfusion and congestion at emergency department presentation and their relationship with patient management and outcomes. *Eur J Heart Fail.* 2019; 21: 1353-1365.

9. Tomasoni D, Lombardi C, Sbolli M, Cotter G, Metra M. Acute heart failure: more questions than answers. *Prog Cardiovasc Dis.* 2020; 63: 599-606.
10. Januzzi J, van Kimmenade R, Lainchbury J, Bayes-Genis A, Ordonez-Llanos J, Santalobal M, et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur Heart J.* 2006; 27: 330-337.
11. Mueller C, McDonald K, de Boer R, Maisel A, Cleland J, Kozhuharov N, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail.* 2019; 21: 715-731.
12. Januzzi J, Chen-Tournoux A, Christenson R, Doros G, Hollander J, Levy P, et al. ICON-RELOADED Investigators. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in the emergency department: the ICON-RELOADED study. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 71: 1191-1200.
13. Maisel A, Mueller C, Nowak R, Peacock W, Landsberg J, Ponikowski P, et al. Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *Am Coll Cardiol.* 2010; 55: 2062-2076.
14. Ponikowski P, Voors A, Anker S, Bueno H, Cleland J, Coats A, et al. ESC Scientific Document Group 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016; 37: 2129-2200.
15. Nieminen M, Bohm M, Cowie M, Drexler H, Filippatos G, Jondeau G, et al. ESC Committee for Practice Guideline (CPG). Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2005; 26: 384-416.
16. Mebazaa A, Yilmaz M, Levy P, Ponikowski P, Peacock W, Laribi S, et al. Recommendations on pre-hospital and early hospital management of AHF: a consensus paper from the Heart Failure Association of the ESC, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine—short version. *Eur Heart J.* 2015; 36: 1958-1966.
17. Masip J, Gaya M, Paez J, Betbese A, Vecilla F, Manresa R, et al. Pulse oximetry in the diagnosis of acute heart failure. *Rev Esp Cardiol.* 2012; 65: 879-884.
18. Masip J, Peacock W, Price S, Cullen L, Martin Sánchez F, Seferovic P, et al. AHF Study Group of the Acute Cardiovascular Care Association and the Committee on Acute Heart

- Failure of the Heart Failure Association of the ESC. Indications and practical approach to non-invasive ventilation in acute heart failure. *Eur Heart J*. 2018; 39: 17-25.
19. Takahashi M, Kohsaka S, Miyata H, Yoshikawa T, Takagi A, Harada K, et al. Association between prehospital time interval and short-term outcome in acute heart failure patients. *J Card Fail*. 2011; 17: 742-747.
 20. Park J, Balmain S, Berry C, Morton J, McMurray J. Potentially detrimental cardiovascular effects of oxygen in patients with chronic left ventricular systolic dysfunction. *Heart*. 2010; 96: 533-538.
 21. Weng C, Zhao Y, Liu Q, Fu C, Sun F, Ma Y, et al. Metaanalysis: noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *Ann Intern Med*. 2010; 152: 590-600.
 22. Felker G, Lee K, Bull D, Redfield M, Stevenson L, Goldsmith S, et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2011; 364: 797-805.
 23. Felker G, Ellison D, Mullens W, Cox Z, Testani J. Diuretic therapy for patients with heart failure: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 75: 1178-1195.
 24. Sharon A, Shpirer I, Kaluski E, Moshkovitz Y, Milovanov O, Polak R, et al. High-dose intravenous isosorbide-dinitrate is safer and better than Bi-PAP ventilation combined with conventional treatment for severe pulmonary edema. *J Am Col Cardiol*. 2000; 36: 832-837.
 25. Publication Committee for the VMAC Investigators. Intravenous nesiritida vs nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002; 287: 1531-1540.
 26. Kozhuharov N, Goudev A, Flores D, Maeder M, Walter J, Shrestha S, et al. Effect of a strategy of comprehensive vasodilation vs usual care on mortality and heart failure rehospitalization among patients with acute heart failure: the GALACTIC randomized clinical trial. *JAMA*. 2019; 322: 2292-2302.
 27. Maack C, Eschenhagen T, Hamdani N, Heinzl F, Lyon A, Manstein A, et al. Treatments targeting inotropy. *Eur Heart J*. 2019; 40: 3626-3644.
 28. Ahmad T, Miller P, McCullough M, Desai N, Riello R, Psocka M, et al. Why has positive inotropy failed in chronic heart failure? Lessons from prior inotrope trials. *Eur J Heart Fail*. 2019; 21: 1064-1078.
 29. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med*. 2010; 362: 779-789.

30. Levy B, Clere-Jehl R, Legras A, Morichau-Beauchant T, Leone M, Frederique G, et al. Epinephrine versus norepinephrine for cardiogenic shock after acute myocardial infarction. *Am Coll Cardiol*. 2018; 72: 173-182.
31. Burguez S. Insuficiencia cardiaca aguda. *Rev Urug Cardiol*. 2017; 32): 372-392.
32. Gómez-Carcasses L, Cruz-Sosa R, Valladares-Carbajal F, Navarro-López J, Navarro-Machado V, de la Cruz-Avilés L. Guía de práctica clínica para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda. *Revista Finlay [revista en Internet]*. 2020; 10(4): p.8.
33. Valverde M, Acle S, Ormaechea G, Álvarez-Rocha A, Lluberas R, GRUPO UMIC. Utilidad de los Péptidos Natriuréticos de Tipo B en la insuficiencia cardiaca. *Arch Med Interna*. 2009; 2-3: 61-68.
34. Perna E, Cínbaro-Canella J. Nuevas opciones terapéuticas en insuficiencia cardiaca descompensada: Nesiritida. *Rev Insuf Cardiaca*. 2006 Abril-Junio; i(2): 72-77.
35. Cobos-Abreu C, Fabián M, Narváez O. Nesiritida: Tratamiento actual de la insuficiencia cardiaca aguda descompensada. *Revista Mexicana de Cardiología*. 2006 Abril-Junio; 17(2): 106-109.
36. Consejo de Salubridad General , Comisión del Compendio Nacional de Insumos para la Salud). *Compendio Nacional de Insumos para la Salud Ciudad de México*; 2023. p. 2328.
37. Ciapponi A. AMSTAR-2: herramienta de evaluación crítica de revisiones sistemáticas de estudios de intervenciones de salud. *Evid actual pract ambul [Internet]*. 2018; 21(1).
38. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A. (PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA, FACULTAD DE MEDICINA DEPARTAMENTO DE EPIDEMIOLOGIA Y BIOESTADISTICA). *Manual GRADE para calificar la calidad de la evidencia y la fuerza de la recomendación (1ª Ed. en español) [Manual]*. Bogotá, Colombia; 2017.
39. Dai H, Li H, Wang B, Zhang J, Chen Y, Zhang X, et al. Efficacy of pharmacologic therapies in patients with acute heart failure: A network meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2022 Septiembre; 13: p.10.
40. O'Connor C, Starling R, Hernández A, Armstrong P, Dickstein K, Hasselbald V, et al. Effect of nesiritida in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2011; 365: 32-43.
41. Fu S, Yi S, Zhu B, Wang L, Wang H, Bai Y. Efficacy and Safety of modifies regimen of nesiritida in patients older than 75 years with acute heart failure. *Aging Clin Exp Res*. 2012; 24(5): 524-529.

42. Chen H, Anstrom K, Givertz M, Stevenson L, Semigran M, Goldsmith S, et al. Low-Dose Dopamine or Low-Dose Nesiritida in Acute Heart Failure With Renal Dysfunction. The ROSE Acute Heart Failure Randomized Trial. *JAMA*. 2013 Noviembre; 310(23): 2533-2543.
43. Jia Z, Guo M, Zhang L, Zhang Y, Liang H, Song Y. Levosimendan and Nesiritida as a Combination Therapy in patients With Acute Heart Failure. *Am J Med Sci*. 2015 Mayo; 349(5): 398-405.
44. Wan S, Stevens S, Borlaug B, Anstrom K, Deswal A, Felker M, et al. Differential Response to Low Dose Dopamine or Low Dose Nesiritida in Acute Heart Failure with Reduced or Preserved Ejection Fraction: Results from the Renal Optimization Strategies Evaluation in Acute Heart Failure (ROSE AHF). *Circ Heart Fail*. 2016 Agosto; 9(8).

APÉNDICE

PROTOCOLO DE BÚSQUEDA

Términos de búsqueda

Heart failure	MeSH Term
natriuretic peptide, brain	MeSH Term
natriuretic	
brain natriuretic peptide	
acute heart failure	
acute descompensated heart failure	
nesiritide	
nesiritida	
análogo de péptido natriurético humano	
insuficiencia cardiaca aguda	
insuficiencia cardiaca crónica descompensada	

■ **Pubmed**

Search: **(nesiritide) AND (acute heart failure)** Filters: **Clinical Trial, Clinical Trial, Phase III, Clinical Trial, Phase IV, Meta-Analysis, Systematic Review** Sort by: **Most Recent**

((("natriuretic peptide, brain"[MeSH Terms] OR ("natriuretic"[All Fields] AND "peptide"[All Fields] AND "brain"[All Fields]) OR "brain natriuretic peptide"[All Fields] OR "nesiritide"[All Fields]) AND (("acute"[All Fields] OR "acutely"[All Fields] OR "acutes"[All Fields]) AND ("heart failure"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "failure"[All Fields]) OR "heart failure"[All Fields]))) AND (clinicaltrial[Filter] OR clinicaltrialphaseiii[Filter] OR clinicaltrialphaseiv[Filter] OR meta-analysis[Filter] OR systematicreview[Filter]))

- **Biblioteca Virtual de Salud**

(acute heart failure) OR (insuficiencia cardiaca aguda) OR (insuficiencia cardiaca aguda descompensada) AND (nesiritide) AND (nesiritida) OR (brain natriuretic peptide) OR (análogo de péptido natriurético humano)

- **Cochrane Controlled Register of Trials (CENTRAL)**

#1 acute heart failure

#2 acute descompensated heart failure

#3 natriuretic peptide, brain

#4 nesiritide

Autor	Año	Diseño	Población	Intervención	Comparadores	Seguimiento	Desenlace	Evaluación crítica
Dai, H	2022	RS MAR	ECA Adultos ICA	Omecamtiv mecarbil, rhANP, serelaxina, tazosentan, tolvaptan, conivaptan, TRV027, KW-3902, nesiritida, clorotiazida, ularitida, rolofilina, relaxina, metolazona.		30 días	<p>Mortalidad por todas las causas a los 30 días</p> <p>Omecamtiv mecarbil 18.72 (1.70 a 116.27)</p> <p>Placebo 0.77 (0.16 a 1.83)</p> <p>RhANP 0.61 (0.04 a 3.77)</p> <p>Serelaxina 0.87 (0.10 a 3.70)</p> <p>Tezosentan 0.70 (0.07 a 1.97)</p> <p>Tolvaptan 0.76 (0.11 a 2.75)</p> <p>TRV027 0.61 (0.06 a 3.80)</p> <p>Readmisiones relacionadas a insuficiencia cardiaca dentro de los primeros 30 días</p> <p>Omecamtiv mecarbil 0.83 (0.30 a 2.32)</p> <p>Placebo 0.97 (0.52 a 1.82)</p> <p>Tolvaptan 1.17 (0.32 a 4.35)</p> <p>TRV027 0.59 (0.19 a 1.70)</p> <p>Ularitida 0.97 (0.38 a 2.39)</p>	<p>PRISMA NMA 23 de 32 ítems</p> <p>AMSTAR 2: Baja</p>

O'Connor, CM	2011	ECA, doble ciego, controlado por placebo	Pacientes con falla cardiaca aguda descompensada hospitalizados	Nesiritida bolo inicial (opcional) 2 µg/kg, infusión continua de 0.010 µg/kg/min por 24 h o hasta por 7 días	Placebo	30 días	<p>Muerte por cualquier causa o rehospitalización por falla cardiaca RR 0.93 (IC95% 0.80 a 1.07);</p> <p>Muerte por cualquier causa RR 0.90 (IC95% 0.71 a 1.13);</p> <p>Rehospitalización por falla cardiaca RR 0.98 (IC95% 0.81 a 1.18);</p> <p>Empeoramiento de la falla cardiaca o persistencia, o muerte por cualquier causa después del alta hospitalaria RR 0.89 (IC95% 0.72 a 1.11);</p> <p>Rehospitalización o muerte por causas cardiovasculares RR 0.92 (IC95% 0.81 a 1.05);</p> <p>Muerte por causas cardiovasculares RR 0.91 (IC95% 0.70 a 1.16);</p> <p>Hipotensión RR 1.73 (IC95% 1.58 a 1.91);</p> <p>Hipotensión sintomática</p>	GRADE Moderada ⊕⊕⊕○
--------------	------	--	---	--	---------	---------	--	---------------------

							RR 1.78 (IC95% 1.46 a 2.18)	
Fu, S	2012	ECA	Pacientes mayores de 75 años con un deterioro o síntomas nuevos debidos a insuficiencia cardiaca aguda	Nesiritida 0.5 a 1.0 mg en infusión continua a una tasa de 0.0075 a 0.015 µg/kg/min por 10 a 15 horas una vez por día durante 13 días	Placebo	14 días, 30 y 60 días	<p>MRC 5 a los 14 días nesiritida vs placebo RR 0.48 (IC95% 0.27 a 0.85);</p> <p>MRC 4 a los 14 días nesiritida vs placebo RR 1.08 (IC95% 0.7 a 1.66);</p> <p>MRC 3 a los 14 días nesiritida vs placebo RR 1.92 (IC95% 1.07 a 3.44);</p> <p>MRC 2 a los 14 días nesiritida vs placebo RR 1 (IC95% 0.3 a 3.3);</p> <p>Escala de edema 0 a los 14 días nesiritida vs placebo RR 1.52 (IC95% 1.11 a 2.07);</p> <p>Escala de edema 1 a los 14 días nesiritida vs placebo RR 0.62 (IC95% 0.27 a 1.39);</p> <p>Escala de edema 2 a los 14 días nesiritida vs placebo RR 1.1 (IC95% 0.5 a 2.42);</p>	GRADE Muy baja ⊕○○○

							<p>Escala de edema 3 a los 14 días nesiritida vs placebo</p> <p>RR 0.4 (IC95% 0.13 a 1.22);</p> <p>Mortalidad a los 30 días</p> <p>RR 1.14 (IC95% 0.44 a 2.98);</p> <p>Mortalidad a los 60 días</p> <p>RR 1.57 (IC95% 0.65 a 3.82)</p>	
Chen, HH	2013	ECA, doble ciego	Pacientes en edad adulta hospitalizados hasta 24 horas antes del reclutamiento, con falla cardiaca aguda con insuficiencia renal al ingreso	<p>Dopamina 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ por 72 horas</p> <p>Nesiritida 0.005 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ por 72 horas</p>	Placebo	72 horas	<p>Promedio de diferencia de Volumen urinario acumulado desde la aleatorización hasta las 72 horas (mL);</p> <p>Dopamina vs Placebo: 229 (-714 a 1171)</p> <p>Nesiritida vs placebo: 279 (-618 a 1176);</p> <p>Promedio del cambio en nivel de cistatina C desde la aleatorización hasta las 72 horas</p>	<p>GRADE</p> <p>Alta $\oplus\oplus\oplus\oplus$</p>

							<p>Dopamina vs placebo 0.01 (-0.08 a 0.10)</p> <p>Nesiritida -0.04 (-0.013 a 0.05);</p> <p>Cambios en el nivel de creatinina desde la aleatorización hasta las 72 horas (mg/dL);</p> <p>Dopamina 0 (-0.7 a 0.08)</p> <p>Placebo 0.02 (-0.4 a 0.08)</p> <p>Nesiritida 0.02 (-0.06 a 0.09)</p> <p>Placebo 0.02 (-0.4 a 0.08)</p> <p>Falla al tratamiento a las 72 horas;</p> <p>Dopamina 35</p> <p>Placebo 32</p> <p>RR 1.07 (IC95% 0.71 a 1.6)</p> <p>Nesiritida 48</p> <p>Placebo 32</p> <p>RR 1.46 (IC95% 1.01 a 2.12)</p>	
--	--	--	--	--	--	--	---	--

							<p>Mortalidad a los 60 días;</p> <p>Dopamina 11</p> <p>Placebo 12</p> <p>RR 0.89 (IC95% 0.41 a 1.95)</p> <p>Nesiritida 8</p> <p>Placebo 12</p> <p>RR 0.65 (IC95% 0.28 a 1.53)</p>	
Wan, SH	2016	ECA, doble ciego	<p>Pacientes en edad adulta hospitalizados hasta 24 horas antes del reclutamiento, con falla cardíaca aguda con insuficiencia renal al ingreso;</p> <p>Análisis de subgrupos por fracción de eyección</p>	<p>Dopamina 2 µg/kg/min por 72 horas</p> <p>Nesiritida 0.005 µg/kg/min por 72 horas</p>	Placebo	72 horas	<p>Falla al tratamiento a las 72 horas</p> <p>Nesiritida vs placebo</p> <p>FE ≤40% OR 1.2 (IC95% 0.6 a 2.3, p 0.59)</p> <p>FE >40% OR 5.6 (IC95% 1.7 a 18.3, p 0.0046)</p> <p>Muertos a los 60 días;</p> <p>FE ≤40% HR 0.7 (IC95% 0.3 a 1.9)</p> <p>FE >40% HR 0.5 (IC95% 0.04 a 4.9)</p> <p>Muertos a los 180 días;</p> <p>FE ≤40% HR 1.1 (IC95% 0.6 a 2.0)</p> <p>FE >40% HR 0.5 (IC95% 0.1 a 2.2)</p>	<p>GRADE</p> <p>Alta ⊕⊕⊕⊕</p>
Jia, Z	2015	ECA	Pacientes en edad adulta con insuficiencia	Nesiritida bolo inicial 2 µg/kg seguido de una	Placebo	3 meses	Mejoría en la clasificación NYHA	GRADE

			cardiaca grado III o IV de la escala de la NYHA	<p>infusión continua de 0.01 µg/kg/min por 72 horas</p> <p>Levosimendan infusión continua de 0.1 µg/kg/min por 24 horas</p>		<p>A las 24 h</p> <p>Placebo 5/30</p> <p>Nesiritida 8/30</p> <p>Levosimendan 7/30</p> <p>Combinación 10/30</p> <p>RR nesiritida vs placebo 1.6 (IC95% 0.59 a 4.33)</p> <p>RR combinación vs placebo 2 (IC95% 0.78 a 5.15)</p> <p>A los 3 días</p> <p>Placebo 7/30</p> <p>Nesiritida 10/30</p> <p>Levosimendan 10/30</p> <p>Combinación 15/30</p> <p>RR nesiritida vs placebo 1.43 (IC95% 0.63 a 3.25)</p> <p>RR combinación vs placebo 2.14 (IC95% 1.02 a 4.49)</p> <p>A los 5 días</p> <p>Placebo 10/30</p> <p>Nesiritida 12/30</p> <p>Levosimendan 14/30</p> <p>Combinación 17/30</p> <p>RR nesiritida vs placebo 1.2 (IC95% 0.61 a 2.34)</p>	Muy baja ⊕○○○
--	--	--	---	---	--	---	------------------

							<p>RR combinación vs placebo 1.7 (IC95% 0.94 a 3.08)</p> <p>A los 9 días</p> <p>Placebo 16/30</p> <p>Nesiritida 17/30</p> <p>Levosimendan 19/30</p> <p>Combinación 21/30</p> <p>RR nesiritida vs placebo 1.06 (IC95% 0.67 a 1.68)</p> <p>RR combinación vs placebo 1.31 (IC95% 0.87 a 1.97)</p> <p>Muertes</p> <p>A los 9 días</p> <p>Placebo 5/30</p> <p>Nesiritida 3/30</p> <p>Levosimendan 3/30</p> <p>Combinación 4/30</p> <p>RR nesiritida vs placebo 0.6 (IC95% 0.16 a 2.29)</p> <p>RR combinación vs placebo 0.8 (IC95% 0.24 a 2.69)</p> <p>A los 3 meses</p> <p>Placebo 8/30</p> <p>Nesiritida 4/30</p> <p>Levosimendan 6/30</p> <p>Combinación 5/30</p> <p>RR nesiritida vs placebo 0.5 (IC95% 0.17 a 1.48)</p>
--	--	--	--	--	--	--	--

							<p>Readmisión a los 3 meses</p> <p>Placebo 10/30</p> <p>Nesiritida 8/30</p> <p>Levosimendan 5/30</p> <p>Combinación 4/30</p> <p>RR nesiritida vs placebo 0.8 (IC95% 0.37 a 1.74)</p> <p>RR combinación vs placebo 0.4 (IC95% 0.14 a 1.14)</p> <p>Hipotensión grave</p> <p>Placebo 3/30</p> <p>Nesiritida 4/30</p> <p>Levosimendan 3/30</p> <p>Combinación 7/30</p> <p>RR nesiritida vs placebo 1.33 (IC95% 0.33 a 5.45)</p> <p>RR combinación vs placebo 2.33 (IC95% 0.67 a 8.18)</p>
--	--	--	--	--	--	--	---

Nesiritida comparado con placebo para Insuficiencia Cardiaca Aguda con Insuficiencia Renal

Bibliografía: Wan SH, Stevens SR, Borlaug BA, Anstrom KJ, Deswal A, Felker GM, Givertz MM, Bart BA, Tang WH, Redfield MM, Chen HH. Differential Response to Low-Dose Dopamine or Low-Dose Nesiritida in Acute Heart Failure With Reduced or Preserved Ejection Fraction: Results From the ROSE AHF Trial (Renal Optimization Strategies Evaluation in Acute Heart Failure). *Circ Heart Fail.* 2016 Aug;9(8):10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002593 e002593. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002593. PMID: 27512103; PMCID: PMC5034712.

Evaluación de certeza							Resumen de los resultados				
Participantes (estudios) seguimiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Certeza general de la evidencia	Tasas de eventos de estudio (%)		Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados	
							Con placebo	Con nesiritida		Riesgo con placebo	La diferencia de riesgo con nesiritida

Falla al tratamiento a las 72 horas con fracción de eyección menor o igual a 40% (seguimiento: 3 días; evaluado con: casos)

147 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Ninguno	⊕⊕⊕⊕ Alta	28/75 (37.3%)	30/72 (41.7%)	OR 1.2 (0.6 a 2.3)	373 por 1000	44 más por 1000 (de 110 menos a 205 más)
---	-------------	-------------	-------------	-------------	---------	--------------	------------------	------------------	------------------------------	--------------	--

Falla al tratamiento a las 72 horas con fracción de eyección mayor a 40% (seguimiento: 3 días; evaluado con: casos)

87 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Ninguno	⊕⊕⊕⊕ Alta	4/40 (10.0%)	18/47 (38.3%)	OR 5.6 (1.7 a 18.3)	100 por 1000	284 más por 1000 (de 59 más a 570 más)
--	-------------	-------------	-------------	-------------	---------	--------------	-----------------	------------------	-------------------------------	--------------	--

Mortalidad a los 60 días en pacientes con fracción de eyección menor o igual a 40% (seguimiento: 3 días ; evaluado con: casos)

Nesiritida comparado con placebo para Insuficiencia Cardiaca Aguda con Insuficiencia Renal

Bibliografía: Wan SH, Stevens SR, Borlaug BA, Anstrom KJ, Deswal A, Felker GM, Givertz MM, Bart BA, Tang WH, Redfield MM, Chen HH. Differential Response to Low-Dose Dopamine or Low-Dose Nesiritida in Acute Heart Failure With Reduced or Preserved Ejection Fraction: Results From the ROSE AHF Trial (Renal Optimization Strategies Evaluation in Acute Heart Failure). *Circ Heart Fail.* 2016 Aug;9(8):10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002593 e002593. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002593. PMID: 27512103; PMCID: PMC5034712.

Evaluación de certeza							Resumen de los resultados				
148 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Ninguno	⊕⊕⊕⊕ Alta	10/76 (13.2%)	7/72 (9.7%)	HR 0.7 (0.3 a 1.9)	132 por 1000	38 menos por 1000 (de 90 menos a 104 más)

Mortalidad a los 60 días en pacientes con fracción de eyección mayor a 40% (seguimiento: 3 días; evaluado con: casos)

90 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Ninguno	⊕⊕⊕⊕ Alta	2/43 (4.7%)	1/47 (2.1%)	HR 0.50 (0.04 a 4.90)	47 por 1000	23 menos por 1000 (de 45 menos a 162 más)
--	-------------	-------------	-------------	-------------	---------	--------------	-------------	-------------	---------------------------------	-------------	---

Mortalidad a los 180 días en pacientes con fracción de eyección menor o igual a 40% (seguimiento: 3 días; evaluado con: casos)

91 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Ninguno	⊕⊕⊕⊕ Alta	76/19 (400.0%)	20/72 (27.8%)	HR 1.1 (0.6 a 2.0)	4000 por 1000	-- por 1000 (de -- a --)
--	-------------	-------------	-------------	-------------	---------	--------------	-------------------	------------------	------------------------------	------------------	------------------------------------

Mortalidad a los 180 días en pacientes con fracción de eyección mayor a 40% (seguimiento: 3 días; evaluado con: casos)

Nesiritida comparado con placebo para Insuficiencia Cardiaca Aguda con Insuficiencia Renal

Bibliografía: Wan SH, Stevens SR, Borlaug BA, Anstrom KJ, Deswal A, Felker GM, Givertz MM, Bart BA, Tang WH, Redfield MM, Chen HH. Differential Response to Low-Dose Dopamine or Low-Dose Nesiritida in Acute Heart Failure With Reduced or Preserved Ejection Fraction: Results From the ROSE AHF Trial (Renal Optimization Strategies Evaluation in Acute Heart Failure). *Circ Heart Fail.* 2016 Aug;9(8):10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002593 e002593. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002593. PMID: 27512103; PMCID: PMC5034712.

Evaluación de certeza							Resumen de los resultados				
90 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Ninguno	⊕⊕⊕⊕ Alta	5/43 (11.6%)	3/47 (6.4%)	HR 0.5 (0.1 a 2.2)	116 por 1000	56 menos por 1000 (de 104 menos a 122 más)

CI: Intervalo de confianza; **HR:** Razón de riesgos instantáneos; **OR:** Razón de momios

Nesiritida comparado con Placebo para Insuficiencia Cardíaca Aguda en pacientes mayores de 75 años

Bibliografía: Fu S, Yi S, Zhu B, Wang L, Wang H, Bai Y, Ye P, Luo L. Efficacy and safety of a modified dosage regimen of nesiritida in patients older than 75 years with acute heart failure. Aging Clin Exp Res. 2012 Oct;24(5):524-9. doi: 10.3275/8295. Epub 2012 Mar 6. PMID: 22395196.

Evaluación de certeza							Resumen de los resultados				
Participantes (estudios) seguimiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Certeza general de la evidencia	Tasas de eventos de estudio (%)		Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados	
							Con Placebo	Con Nesiritida		Riesgo con Placebo	La diferencia de riesgo con Nesiritida

MRC 5 a los 14 días nesiritida vs placebo (seguimiento: 14 días; evaluado con: casos)

140 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	Muy serio	Serio ^a	Serio ^b	No es serio	Ninguno	⊕○○○ Muy baja	27/70 (38.6%)	13/70 (18.6%)	RR 0.48 (0.27 a 0.85)	386 por 1000	201 menos por 1000 (de 282 menos a 58 menos)
---	-----------	--------------------	--------------------	-------------	---------	------------------	------------------	------------------	---------------------------------	--------------	--

MRC 4 a los 14 días nesiritida vs placebo (seguimiento: 14 días)

140 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	Muy serio	Serio ^a	Serio ^b	No es serio	Ninguno	⊕○○○ Muy baja	25/70 (35.7%)	27/70 (38.6%)	RR 1.08 (0.70 a 1.66)	357 por 1000	29 más por 1000 (de 107 menos a 236 más)
---	-----------	--------------------	--------------------	-------------	---------	------------------	------------------	------------------	---------------------------------	--------------	--

MRC 3 a los 14 días nesiritida vs placebo (seguimiento: 14 días)

140 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	Muy serio	Serio ^a	Serio ^b	No es serio	Ninguno	⊕○○○ Muy baja	13/70 (18.6%)	25/70 (35.7%)	RR 1.92 (1.07 a 3.44)	186 por 1000	171 más por 1000 (de 13 más a 453 más)
---	-----------	--------------------	--------------------	-------------	---------	------------------	------------------	------------------	---------------------------------	--------------	--

Nesiritida comparado con Placebo para Insuficiencia Cardíaca Aguda en pacientes mayores de 75 años

Bibliografía: Fu S, Yi S, Zhu B, Wang L, Wang H, Bai Y, Ye P, Luo L. Efficacy and safety of a modified dosage regimen of nesiritida in patients older than 75 years with acute heart failure. *Aging Clin Exp Res.* 2012 Oct;24(5):524-9. doi: 10.3275/8295. Epub 2012 Mar 6. PMID: 22395196.

Evaluación de certeza						Resumen de los resultados					
Escala de edema 0 a los 14 días (seguimiento: 14 días; evaluado con: casos)											
140 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	Muy serio	Serio ^a	Serio ^b	No es serio	Ninguno	⊕○○○ Muy baja	31/70 (44.3%)	47/70 (67.1%)	RR 1.52 (1.11 a 2.07)	443 por 1000	230 más por 1000 (de 49 más a 474 más)
Escala de edema 1 a los 14 días (seguimiento: 14 días; evaluado con: casos)											
140 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	Muy serio	Serio ^a	Serio ^b	No es serio	Ninguno	⊕○○○ Muy baja	13/70 (18.6%)	8/70 (11.4%)	RR 0.62 (0.27 a 1.39)	186 por 1000	71 menos por 1000 (de 136 menos a 72 más)
Escala de edema 2 a los 14 días (seguimiento: 14 días; evaluado con: casos)											
140 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	Muy serio	Serio ^a	Serio ^b	No es serio	Ninguno	⊕○○○ Muy baja	10/70 (14.3%)	11/70 (15.7%)	RR 1.10 (0.50 a 2.42)	143 por 1000	14 más por 1000 (de 71 menos a 203 más)
Escala de edema 3 a los 14 días (seguimiento: 14 días; evaluado con: casos)											

Nesiritida comparado con Placebo para Insuficiencia Cardiaca Aguda en pacientes mayores de 75 años

Bibliografía: Fu S, Yi S, Zhu B, Wang L, Wang H, Bai Y, Ye P, Luo L. Efficacy and safety of a modified dosage regimen of nesiritida in patients older than 75 years with acute heart failure. *Aging Clin Exp Res.* 2012 Oct;24(5):524-9. doi: 10.3275/8295. Epub 2012 Mar 6. PMID: 22395196.

Evaluación de certeza							Resumen de los resultados				
140 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	Muy serio	Serio ^a	Serio ^b	No es serio	Ninguno	⊕○○○ Muy baja	10/70 (14.3%)	4/70 (5.7%)	RR 0.40 (0.13 a 1.22)	143 por 1000	86 menos por 1000 (de 124 menos a 31 más)

Mortalidad a los 30 días (seguimiento: 30 días; evaluado con: casos)

140 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	Muy serio	Serio ^a	Serio ^b	No es serio	Ninguno	⊕○○○ Muy baja	7/70 (10.0%)	8/70 (11.4%)	RR 1.14 (0.44 a 2.98)	100 por 1000	14 más por 1000 (de 56 menos a 198 más)
---	--------------	--------------------	--------------------	-------------	---------	------------------	-----------------	--------------	---------------------------------	-----------------	--

Mortalidad a los 60 días (seguimiento: 60 días; evaluado con: casos)

140 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	Muy serio	Serio ^a	Serio ^b	No es serio	Ninguno	⊕○○○ Muy baja	12/70 (17.1%)	11/70 (15.7%)	RR 1.57 (0.65 a 3.82)	171 por 1000	98 más por 1000 (de 60 menos a 483 más)
---	--------------	--------------------	--------------------	-------------	---------	------------------	------------------	------------------	---------------------------------	-----------------	--

CI: Intervalo de confianza; **RR:** Razón de riesgo

Explicaciones

- Hay mucha inconsistencia entre los resultados de los distintos grados en ambas escalas
- Incluye pacientes de más de 75 años, lo que deja afuera a un gran número de pacientes

Nesiritida comparado con Placebo para Insuficiencia Cardiaca Aguda

Bibliografía: O'Connor CM, Starling RC, Hernandez AF, Armstrong PW, Dickstein K, Hasselblad V, Heizer GM, Komajda M, Massie BM, McMurray JJ, Nieminen MS, Reist CJ, Rouleau JL, Swedberg K, Adams KF Jr, Anker SD, Atar D, Battler A, Botero R, Bohidar NR, Butler J, Clausell N, Corbalán R, Costanzo MR, Dahlstrom U, Deckelbaum LI, Diaz R, Dunlap ME, Ezekowitz JA, Feldman D, Felker GM, Fonarow GC, Gennevois D, Gottlieb SS, Hill JA, Hollander JE, Howlett JG, Hudson MP, Kociol RD, Krum H, Laucevicius A, Levy WC, Méndez GF, Metra M, Mittal S, Oh BH, Pereira NL, Ponikowski P, Tang WH, Tanomsup S, Teerlink JR, Triposkiadis F, Troughton RW, Voors AA, Whellan DJ, Zannad F, Califf RM. Effect of nesiritida in patients with acute decompensated heart failure. N Engl J Med. 2011 Jul 7;365(1):32-43. doi: 10.1056/NEJMoa1100171. Erratum in: N Engl J Med. 2011 Aug 25;365(8):773. Wilson, W H [corrected to Tang, W H W]. PMID: 21732835.

Evaluación de certeza							Resumen de los resultados				
Participantes (estudios) seguimiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Certeza general de la evidencia	Tasas de eventos de estudio (%)		Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados	
							Con Placebo	Con Nesiritida		Riesgo con Placebo	La diferencia de riesgo con Nesiritida

Muerte por cualquier causa o rehospitalización por falla cardiaca (seguimiento: 30 días; evaluado con: Casos)

6836	No es serio	No es serio	Serio ^a	Serio ^b	Todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado	⊕⊕⊕○ Moderado	345/3413 (10.1%)	321/3423 (9.4%)	RR 0.93 (0.80 a 1.07)	101 por 1000	7 menos por 1000 (de 20 menos a 7 más)
------	-------------	-------------	--------------------	--------------------	--	------------------	---------------------	--------------------	---------------------------------	--------------	--

Muerte por cualquier causa (seguimiento: 30 días)

Nesiritida comparado con Placebo para Insuficiencia Cardiaca Aguda

Bibliografía: O'Connor CM, Starling RC, Hernandez AF, Armstrong PW, Dickstein K, Hasselblad V, Heizer GM, Komajda M, Massie BM, McMurray JJ, Nieminen MS, Reist CJ, Rouleau JL, Swedberg K, Adams KF Jr, Anker SD, Atar D, Battler A, Botero R, Bohidar NR, Butler J, Clausell N, Corbalán R, Costanzo MR, Dahlstrom U, Deckelbaum LI, Diaz R, Dunlap ME, Ezekowitz JA, Feldman D, Felker GM, Fonarow GC, Gennevois D, Gottlieb SS, Hill JA, Hollander JE, Howlett JG, Hudson MP, Kociol RD, Krum H, Laucevicius A, Levy WC, Méndez GF, Metra M, Mittal S, Oh BH, Pereira NL, Ponikowski P, Tang WH, Tanomsup S, Teerlink JR, Triposkiadis F, Troughton RW, Voors AA, Whellan DJ, Zannad F, Califf RM. Effect of nesiritida in patients with acute decompensated heart failure. N Engl J Med. 2011 Jul 7;365(1):32-43. doi: 10.1056/NEJMoa1100171. Erratum in: N Engl J Med. 2011 Aug 25;365(8):773. Wilson, W H [corrected to Tang, W H W]. PMID: 21732835.

Evaluación de certeza							Resumen de los resultados				
6989	No es serio	No es serio	Serio ^a	Serio ^b	Todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado	⊕⊕⊕○ Moderado	141/3499 (4.0%)	126/3490 (3.6%)	RR 0.90 (0.71 a 1.13)	40 por 1000	4 menos por 1000 (de 12 menos a 5 más)

Rehospitalización por falla cardiaca (seguimiento: 30 días; evaluado con: Casos)

6833	No es serio	No es serio	Serio ^a	Serio ^b	Todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado	⊕⊕⊕○ Moderado	208/3411 (6.1%)	204/3422 (6.0%)	RR 0.98 (0.81 a 1.18)	61 por 1000	1 menos por 1000 (de 12 menos a 11 más)
------	-------------	-------------	--------------------	--------------------	--	------------------	--------------------	--------------------	---------------------------------	-------------	---

Empeoramiento de la falla cardiaca o persistencia, o muerte por cualquier causa después del alta hospitalaria (evaluado con: Casos)

Nesiritida comparado con Placebo para Insuficiencia Cardiaca Aguda

Bibliografía: O'Connor CM, Starling RC, Hernandez AF, Armstrong PW, Dickstein K, Hasselblad V, Heizer GM, Komajda M, Massie BM, McMurray JJ, Nieminen MS, Reist CJ, Rouleau JL, Swedberg K, Adams KF Jr, Anker SD, Atar D, Battler A, Botero R, Bohidar NR, Butler J, Clausell N, Corbalán R, Costanzo MR, Dahlstrom U, Deckelbaum LI, Diaz R, Dunlap ME, Ezekowitz JA, Feldman D, Felker GM, Fonarow GC, Gennevois D, Gottlieb SS, Hill JA, Hollander JE, Howlett JG, Hudson MP, Kociol RD, Krum H, Laucevicius A, Levy WC, Méndez GF, Metra M, Mittal S, Oh BH, Pereira NL, Ponikowski P, Tang WH, Tanomsup S, Teerlink JR, Triposkiadis F, Troughton RW, Voors AA, Whellan DJ, Zannad F, Califf RM. Effect of nesiritida in patients with acute decompensated heart failure. N Engl J Med. 2011 Jul 7;365(1):32-43. doi: 10.1056/NEJMoa1100171. Erratum in: N Engl J Med. 2011 Aug 25;365(8):773. Wilson, W H [corrected to Tang, W H W]. PMID: 21732835.

Evaluación de certeza							Resumen de los resultados				
6921	No es serio	No es serio	Serio ^a	Serio ^b	Todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado	⊕⊕⊕○ Moderado	165/3462 (4.8%)	147/3459 (4.2%)	RR 0.89 (0.72 a 1.11)	48 por 1000	5 menos por 1000 (de 13 menos a 5 más)

Rehospitalización o muerte por causas cardiovasculares (seguimiento: 30 días; evaluado con: casos)

6838	No es serio	No es serio	Serio ^a	Serio ^b	Todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado	⊕⊕⊕○ Moderado	402/3415 (11.8%)	372/3423 (10.9%)	RR 0.92 (0.81 a 1.05)	118 por 1000	9 menos por 1000 (de 22 menos a 6 más)
------	-------------	-------------	--------------------	--------------------	--	------------------	---------------------	---------------------	---------------------------------	-----------------	--

Muerte por causas cardiovasculares (seguimiento: 30 días; evaluado con: casos)

Nesiritida comparado con Placebo para Insuficiencia Cardiaca Aguda

Bibliografía: O'Connor CM, Starling RC, Hernandez AF, Armstrong PW, Dickstein K, Hasselblad V, Heizer GM, Komajda M, Massie BM, McMurray JJ, Nieminen MS, Reist CJ, Rouleau JL, Swedberg K, Adams KF Jr, Anker SD, Atar D, Battler A, Botero R, Bohidar NR, Butler J, Clausell N, Corbalán R, Costanzo MR, Dahlstrom U, Deckelbaum LI, Diaz R, Dunlap ME, Ezekowitz JA, Feldman D, Felker GM, Fonarow GC, Gennevois D, Gottlieb SS, Hill JA, Hollander JE, Howlett JG, Hudson MP, Kociol RD, Krum H, Laucevicius A, Levy WC, Méndez GF, Metra M, Mittal S, Oh BH, Pereira NL, Ponikowski P, Tang WH, Tanomsup S, Teerlink JR, Triposkiadis F, Troughton RW, Voors AA, Whellan DJ, Zannad F, Califf RM. Effect of nesiritida in patients with acute decompensated heart failure. N Engl J Med. 2011 Jul 7;365(1):32-43. doi: 10.1056/NEJMoa1100171. Erratum in: N Engl J Med. 2011 Aug 25;365(8):773. Wilson, W H [corrected to Tang, W H W]. PMID: 21732835.

Evaluación de certeza							Resumen de los resultados				
7007	No es serio	No es serio	Serio ^a	Serio ^b	Todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado	⊕⊕⊕○ Moderado	124/3509 (3.5%)	112/3498 (3.2%)	RR 0.91 (0.70 a 1.16)	35 por 1000	3 menos por 1000 (de 11 menos a 6 más)

Muerte súbita por causas cardíacas (seguimiento: 30 días)

6651	No es serio	No es serio	Serio ^a	Serio ^b	Todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado	⊕⊕⊕○ Moderado	16/3327 (0.5%)	19/3324 (0.6%)	RR 1.19 (0.61 a 2.31)	5 por 1000	1 más por 1000 (de 2 menos a 6 más)
------	-------------	-------------	--------------------	--------------------	--	------------------	-------------------	-------------------	---------------------------------	------------	---

Hipotensión (seguimiento: 30 días; evaluado con: casos)

Nesiritida comparado con Placebo para Insuficiencia Cardiaca Aguda

Bibliografía: O'Connor CM, Starling RC, Hernandez AF, Armstrong PW, Dickstein K, Hasselblad V, Heizer GM, Komajda M, Massie BM, McMurray JJ, Nieminen MS, Reist CJ, Rouleau JL, Swedberg K, Adams KF Jr, Anker SD, Atar D, Battler A, Botero R, Bohidar NR, Butler J, Clausell N, Corbalán R, Costanzo MR, Dahlstrom U, Deckelbaum LI, Diaz R, Dunlap ME, Ezekowitz JA, Feldman D, Felker GM, Fonarow GC, Gennevois D, Gottlieb SS, Hill JA, Hollander JE, Howlett JG, Hudson MP, Kociol RD, Krum H, Laucevicius A, Levy WC, Méndez GF, Metra M, Mittal S, Oh BH, Pereira NL, Ponikowski P, Tang WH, Tanomsup S, Teerlink JR, Triposkiadis F, Troughton RW, Voors AA, Whellan DJ, Zannad F, Califf RM. Effect of nesiritida in patients with acute decompensated heart failure. N Engl J Med. 2011 Jul 7;365(1):32-43. doi: 10.1056/NEJMoa1100171. Erratum in: N Engl J Med. 2011 Aug 25;365(8):773. Wilson, W H [corrected to Tang, W H W]. PMID: 21732835.

Evaluación de certeza							Resumen de los resultados				
7007	No es serio	No es serio	Serio ^a	Serio ^b	Todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado	⊕⊕⊕○ Moderado	538/3509 (15.3%)	930/3498 (26.6%)	RR 1.73 (1.58 a 1.91)	153 por 1000	112 más por 1000 (de 89 más a 140 más)

Hipotensión sintomática (seguimiento: 30 días; evaluado con: casos)

7005	No es serio	No es serio	Serio ^a	Serio ^b	Todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado	⊕⊕⊕○ Moderado	141/3509 (4.0%)	250/3496 (7.2%)	RR 1.78 (1.46 a 2.18)	40 por 1000	31 más por 1000 (de 18 más a 47 más)
------	-------------	-------------	--------------------	--------------------	--	------------------	--------------------	--------------------	---------------------------------	-------------	--

CI: Intervalo de confianza; **RR:** Razón de riesgo

Explicaciones

- a. Pacientes con características etnodemocráficas distintas
- b. Rangos de dispersión de datos un poco amplios

Nesiritida comparado con placebo para Pacientes adultos con insuficiencia cardiaca grado III o IV de la escala de la NYHA

Bibliografía: Jia Z, Guo M, Zhang LY, Zhang YQ, Liang HQ, Song Y. Levosimendan and nesiritida as a combination therapy in patients with acute heart failure. Am J Med Sci. 2015 May;349(5):398-405. doi: 10.1097/MAJ.0000000000000461. PMID: 25853935.

Evaluación de certeza							Resumen de los resultados				
Participantes (estudios seguimiento)	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Certeza general de la evidencia	Tasas de eventos de estudio (%)		Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados	
							Con placebo	Con nesiritida		Riesgo con placebo	La diferencia de riesgo con nesiritida

Mejoría en la clasificación NYHA A las 24 h (seguimiento: 1 días; evaluado con: casos)

60 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	Muy serio	Serio ^a	No es serio	Serio ^b	Toda confusión residual plausible sugiere efecto espurio, mientras que no se observó ningún efecto	⊕○○○ Muy baja	5/30 (16.7%)	8/30 (26.7%)	RR 1.60 (0.59 a 4.33)	167 por 1000	100 más por 1000 (de 68 menos a 555 más)
--	-----------	--------------------	-------------	--------------------	--	------------------	--------------	--------------	---------------------------------	--------------	--

Mejoría en la clasificación NYHA A las 3 d (seguimiento: 3 días; evaluado con: casos)

Nesiritida comparado con placebo para Pacientes adultos con insuficiencia cardiaca grado III o IV de la escala de la NYHA

Bibliografía: Jia Z, Guo M, Zhang LY, Zhang YQ, Liang HQ, Song Y. Levosimendan and nesiritida as a combination therapy in patients with acute heart failure. Am J Med Sci. 2015 May;349(5):398-405. doi: 10.1097/MAJ.0000000000000461. PMID: 25853935.

Evaluación de certeza							Resumen de los resultados				
60 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	Muy serio	Serio ^a	No es serio	Serio ^b	Toda confusión residual plausible sugiere efecto espurio, mientras que no se observó ningún efecto	⊕○○○ Muy baja	7/30 (23.3%)	10/30 (33.3%)	RR 1.43 (0.63 a 3.25)	233 por 1000	100 más por 1000 (de 86 menos a 525 más)

Mejoría en la clasificación NYHA A las 5 d (seguimiento: 5 días; evaluado con: casos)

60 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	Muy serio	Serio ^a	No es serio	Serio ^b	Toda confusión residual plausible sugiere efecto espurio, mientras que no se observó ningún efecto	⊕○○○ Muy baja	10/30 (33.3%)	12/30 (40.0%)	RR 1.20 (0.61 a 2.34)	333 por 1000	67 más por 1000 (de 130 menos a 447 más)
--	-----------	--------------------	-------------	--------------------	--	------------------	---------------	---------------	---------------------------------	--------------	--

Mejoría en la clasificación NYHA A las 9 d (seguimiento: 9 días; evaluado con: casos)

Nesiritida comparado con placebo para Pacientes adultos con insuficiencia cardiaca grado III o IV de la escala de la NYHA

Bibliografía: Jia Z, Guo M, Zhang LY, Zhang YQ, Liang HQ, Song Y. Levosimendan and nesiritida as a combination therapy in patients with acute heart failure. Am J Med Sci. 2015 May;349(5):398-405. doi: 10.1097/MAJ.0000000000000461. PMID: 25853935.

Evaluación de certeza							Resumen de los resultados				
60 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	Muy serio	Serio ^a	No es serio	Serio ^b	Toda confusión residual plausible sugiere efecto espurio, mientras que no se observó ningún efecto	⊕○○○ Muy baja	16/30 (53.3%)	17/30 (56.7%)	RR 1.06 (0.67 a 1.68)	533 por 1000	32 más por 1000 (de 176 menos a 363 más)

Mortalidad 9 d (seguimiento: 9 días; evaluado con: casos)

60 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	Muy serio	Serio ^a	No es serio	Serio ^b	Toda confusión residual plausible sugiere efecto espurio, mientras que no se observó ningún efecto	⊕○○○ Muy baja	5/30 (16.7%)	3/30 (10.0%)	RR 0.60 (0.16 a 2.29)	167 por 1000	67 menos por 1000 (de 140 menos a 215 más)
--	-----------	--------------------	-------------	--------------------	--	------------------	--------------	--------------	---------------------------------	--------------	--

Mortalidad a los 3 meses (seguimiento: 1 meses; evaluado con: casos)

Nesiritida comparado con placebo para Pacientes adultos con insuficiencia cardiaca grado III o IV de la escala de la NYHA

Bibliografía: Jia Z, Guo M, Zhang LY, Zhang YQ, Liang HQ, Song Y. Levosimendan and nesiritida as a combination therapy in patients with acute heart failure. Am J Med Sci. 2015 May;349(5):398-405. doi: 10.1097/MAJ.0000000000000461. PMID: 25853935.

Evaluación de certeza							Resumen de los resultados				
60 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	Muy serio	Serio ^a	No es serio	Serio ^b	Toda confusión residual plausible sugiere efecto espurio, mientras que no se observó ningún efecto	⊕○○○ Muy baja	8/30 (26.7%)	4/30 (13.3%)	RR 0.50 (0.17 a 1.48)	267 por 1000	133 menos por 1000 (de 221 menos a 128 más)

Readmisión a los tres meses (seguimiento: 3 meses; evaluado con: casos)

60 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	Muy serio	Serio ^a	No es serio	Serio ^b	Toda confusión residual plausible sugiere efecto espurio, mientras que no se observó ningún efecto	⊕○○○ Muy baja	10/30 (33.3%)	8/30 (26.7%)	RR 0.80 (0.37 a 1.74)	333 por 1000	67 menos por 1000 (de 210 menos a 247 más)
--	-----------	--------------------	-------------	--------------------	--	------------------	------------------	-----------------	---------------------------------	--------------	--

CI: Intervalo de confianza; **RR:** Razón de riesgo

Explicaciones

- Existen resultados contradictorios entre las comparaciones
- Los rangos de dispersión son muy amplios

Baja dosis de Dopamina comparado con baja dosis de Nesiritida para Insuficiencia Cardiaca Aguda con Insuficiencia Renal

Bibliografía: Chen HH, Anstrom KJ, Givertz MM, Stevenson LW, Semigran MJ, Goldsmith SR, Bart BA, Bull DA, Stehlik J, LeWinter MM, Konstam MA, Huggins GS, Rouleau JL, O'Meara E, Tang WH, Starling RC, Butler J, Deswal A, Felker GM, O'Connor CM, Bonita RE, Margulies KB, Cappola TP, Ofili EO, Mann DL, Dávila-Román VG, McNulty SE, Borlaug BA, Velazquez EJ, Lee KL, Shah MR, Hernandez AF, Braunwald E, Redfield MM; NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Low-dose dopamine or low-dose nesiritida in acute heart failure with renal dysfunction: the ROSE acute heart failure randomized trial. JAMA. 2013 Dec 18;310(23):2533-43. doi: 10.1001/jama.2013.282190. PMID: 24247300; PMCID: PMC3934929.

Evaluación de certeza							Resumen de los resultados				
Participantes (estudios) seguimiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Certeza general de la evidencia	Tasas de eventos de estudio (%)		Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados	
							Con baja dosis de Nesiritida	Con baja dosis de Dopamina		Riesgo con baja dosis de Nesiritida	La diferencia de riesgo con baja dosis de Dopamina

Falla al tratamiento a las 72 horas estrategia DOPAMINA (seguimiento: 3 días; evaluado con: Casos)

241 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	No es serio	Serio ^a	No es serio	No es serio	Todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado	⊕⊕⊕⊕ Alta	32/119 (26.9%)	35/122 (28.7%)	RR 1.07 (0.71 a 1.60)	269 por 1000	19 más por 1000 (de 78 menos a 161 más)
---	-------------	--------------------	-------------	-------------	--	--------------	-------------------	-------------------	---------------------------------	--------------	---

Falla al tratamiento a las 72 horas estrategia NESIRITIDA (seguimiento: 3 días; evaluado con: Casos)

Baja dosis de Dopamina comparado con baja dosis de Nesiritida para Insuficiencia Cardiaca Aguda con Insuficiencia Renal

Bibliografía: Chen HH, Anstrom KJ, Givertz MM, Stevenson LW, Semigran MJ, Goldsmith SR, Bart BA, Bull DA, Stehlik J, LeWinter MM, Konstam MA, Huggins GS, Rouleau JL, O'Meara E, Tang WH, Starling RC, Butler J, Deswal A, Felker GM, O'Connor CM, Bonita RE, Margulies KB, Cappola TP, Ofili EO, Mann DL, Dávila-Román VG, McNulty SE, Borlaug BA, Velazquez EJ, Lee KL, Shah MR, Hernandez AF, Braunwald E, Redfield MM; NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Low-dose dopamine or low-dose nesiritida in acute heart failure with renal dysfunction: the ROSE acute heart failure randomized trial. JAMA. 2013 Dec 18;310(23):2533-43. doi: 10.1001/jama.2013.282190. PMID: 24247300; PMCID: PMC3934929.

Evaluación de certeza							Resumen de los resultados				
241 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	No es serio	Serio ^a	No es serio	No es serio	Todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado	⊕⊕⊕⊕ Alta	32/119 (26.9%)	48/122 (39.3%)	RR 1.46 (1.01 a 2.12)	269 por 1000	124 más por 1000 (de 3 más a 301 más)

Mortalidad a los 60 días estrategia DOPAMINA (seguimiento: 3 días; evaluado con: Casos)

241 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	No es serio	Serio ^a	No es serio	No es serio	Todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado	⊕⊕⊕⊕ Alta	12/119 (10.1%)	11/122 (9.0%)	RR 0.89 (0.41 a 1.95)	101 por 1000	11 menos por 1000 (de 59 menos a 96 más)
---	-------------	--------------------	-------------	-------------	--	--------------	-------------------	---------------	---------------------------------	--------------	--

Mortalidad a los 60 días estrategia NESIRITIDA (seguimiento: 3 días; evaluado con Casos)

Baja dosis de Dopamina comparado con baja dosis de Nesiritida para Insuficiencia Cardiaca Aguda con Insuficiencia Renal

Bibliografía: Chen HH, Anstrom KJ, Givertz MM, Stevenson LW, Semigran MJ, Goldsmith SR, Bart BA, Bull DA, Stehlik J, LeWinter MM, Konstam MA, Huggins GS, Rouleau JL, O'Meara E, Tang WH, Starling RC, Butler J, Deswal A, Felker GM, O'Connor CM, Bonita RE, Margulies KB, Cappola TP, Ofili EO, Mann DL, Dávila-Román VG, McNulty SE, Borlaug BA, Velazquez EJ, Lee KL, Shah MR, Hernandez AF, Braunwald E, Redfield MM; NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Low-dose dopamine or low-dose nesiritida in acute heart failure with renal dysfunction: the ROSE acute heart failure randomized trial. JAMA. 2013 Dec 18;310(23):2533-43. doi: 10.1001/jama.2013.282190. PMID: 24247300; PMCID: PMC3934929.

Evaluación de certeza						Resumen de los resultados					
241 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	No es serio	Serio ^a	No es serio	No es serio	Todos Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado	⊕⊕⊕⊕ Alta	12/119 (10.1%)	8/122 (6.6%)	RR 0.65 (0.28 a 1.53)	101 por 1000	35 menos por 1000 (de 73 menos a 53 más)

CI: Intervalo de confianza; **RR:** Razón de riesgo

Explicaciones

a. El uso de diurético de asa fue de acuerdo a los criterios del investigador

PRISMA-NMA: Lista de comprobación de los ítems para incluir en la publicación de una revisión sistemática que incorpora un metaanálisis en red

Sección/Tema	Ítem no.	Ítem de la lista de comprobación	Localización
Título			
Título	1	Identificar el informe como una revisión sistemática que incorpora un metaanálisis en red (o una forma relacionada de metaanálisis)	1
Resumen			
Resumen estructurado	2	<p>Proporcionar un resumen estructurado que incluya, según corresponda:</p> <p>Antecedentes: objetivos principales;</p> <p>Métodos: fuente de los datos, criterios de elegibilidad de los estudios, participantes e intervenciones, evaluación de los estudios y métodos de síntesis, como metaanálisis en red;</p> <p>Resultados: número de estudios y participantes identificados, estimadores, resumen con los correspondientes intervalos de confianza/credibilidad, también se puede discutir el ranking de tratamientos. Por brevedad, los autores pueden optar por resumir las comparaciones por pares frente a un tratamiento de elección incluido en sus análisis.</p> <p>Discusión/Conclusiones: limitaciones, conclusiones e implicaciones de los hallazgos;</p> <p>Otro: principal fuente de financiación, número de registro de la revisión sistemática con el nombre del registro</p>	1
Introducción			
Fundamento	3	Describir el fundamento para la revisión en el contexto de lo que ya se conoce, incluyendo la mención de porqué se ha llevado a cabo un metaanálisis en red	2
Objetivos	4	Proporcionar una declaración explícita de las preguntas que se están abordando, con referencia a los participantes, las intervenciones, las comparaciones, los resultados y el diseño de los estudios (PICOS)	2
Métodos			
Protocolo y registro	5	Indicar si existe un protocolo de revisión, si es posible acceder a este y dónde (por ejemplo, dirección web); y si está disponible,	2

		proporcionar la información de registro, incluyendo el número de registro	
Criterios de elegibilidad	6	Especificar las características de los estudios (por ejemplo, PICOS, duración del seguimiento) y las características del informe (por ejemplo, años considerados, idioma, estado de publicación) utilizadas como criterios de elegibilidad, dando su fundamento. Describir claramente los tratamientos elegibles incluidos en la red de tratamientos e indicar si alguno se ha agrupado o fusionado en el mismo nodo (con justificación)	2
Fuentes de información	7	Describir todas las fuentes de información (por ejemplo, bases de datos con fechas de cobertura, contacto con los autores del estudio para identificar estudios adicionales) en la búsqueda y la fecha de la última búsqueda realizada	2
Búsqueda	8	Presentar la estrategia completa de búsqueda electrónica para al menos una base de datos, incluyendo los límites utilizados, de tal manera que podría ser repetida	NE
Selección de estudios	9	Indicar el proceso de selección de estudios (por ejemplo, cribado, elegibilidad incluidos en la revisión sistemática y, cuando corresponda, incluidos en el metaanálisis)	3
Proceso de recopilación de datos	10	Describir los métodos para la extracción de datos de las publicaciones (por ejemplo, formularios pilotados, por duplicado, de forma independiente) y cualquier proceso para obtener y confirmar datos por parte de los investigadores	3
Ítems de los datos	11	Enumerar y definir todas las variables para las que se buscaron datos (por ejemplo, PICOS, fuentes de financiación) y cualquier asunción y simplificación que se hayan hecho	3
Geometría de la red	SI	Describir los métodos utilizados para explorar la geometría de la red de tratamiento en estudio y los posibles sesgos relacionados con ella. Esto debe incluir la forma en la que la base de evidencia se ha resumido gráficamente para su presentación y qué características se recopilaron y se utilizaron para describir la base de evidencia para los lectores	5,6

Riesgo de sesgo en los estudios individuales	12	Describir los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales (incluyendo la especificación de si esto se realizó al nivel de los estudios o de los resultados) y cómo esta información se utilizó en cualquier síntesis de datos	3
Medidas de resumen	13	Indicar las principales medidas de resumen (por ejemplo, razón de riesgos, diferencia de medias); Describir también el uso de medidas resumen adicionales evaluadas, como los rankings de tratamiento y los valores de la superficie bajo la curva del ranking acumulado (SUCRA), así como las aproximaciones que se han utilizado para presentar los resultados resumidos de los metaanálisis	3
Métodos de los análisis previstos	14	Describir los métodos para manejar los datos y combinar resultados de los estudios para cada metaanálisis en red. Esto debe incluir, pero no limitarse a: Manejo de ensayos de múltiples brazos; Selección de la estructura de la varianza; Selección de las distribuciones previas en análisis bayesiano; Evaluación del ajuste del modelo	3
Evaluación de inconsistencia	S2	Describir los métodos estadísticos utilizados para evaluar la conformidad de la evidencia directa e indirecta en la(s) red(es) de tratamiento estudiada(s); Describir las medidas adoptadas para hacer frente a su presencia cuando se encontró	3
Riesgo de sesgo entre los estudios	15	Especificar cualquier evaluación del riesgo de sesgo que pueda afectar la evidencia acumulada (por ejemplo, sesgo de publicación, comunicación selectiva dentro de los estudios)	3
Análisis adicionales	16	Describir los métodos de análisis adicionales, indicando cuáles fueron preespecificados. Esto debe incluir, pero no limitarse, a lo siguiente: Análisis de sensibilidad o de subgrupos; Análisis de metarregresión; Formulaciones alternativas de la red de tratamiento; El uso de distribuciones previas alternativas para los análisis bayesianos (si corresponde)	
Resultados			
Selección de estudios	17	Facilitar el número de estudios cribados, evaluados para su elegibilidad e incluidos en la revisión, con las razones para exclusiones en cada etapa, idealmente mediante un diagrama de flujo	3

Presentación de la estructura de la red	S3	Proporcionar un gráfico de la red de los estudios incluidos para permitir la visualización de la geometría de la red de tratamiento	3
Resumen de la geometría de la red	S4	Proporcionar una breve descripción de las características de la red de tratamiento. Esto puede incluir el comentario sobre la abundancia de ensayos y pacientes aleatorizados para las diferentes intervenciones y comparaciones por pares en la red, las lagunas de evidencia en la red de tratamiento y los posibles sesgos reflejados en la estructura de la red	3
Características de los estudios	18	Para cada estudio, presentar las características para las que se extrajeron los datos (por ejemplo, tamaño del estudio, PICOS, duración del seguimiento) y proporcionar las citas bibliográficas	4
Riesgo de sesgos en los estudios	19	Presentar datos sobre el riesgo de sesgo en cada estudio y, si está disponible, cualquier evaluación a nivel de los resultados	4, 5
Resultados de los estudios individuales	20	Para todos los resultados considerados (beneficios o daños), presentar en cada estudio: 1) datos de resumen sencillos para cada grupo de intervención, y 2) las estimaciones del efecto y los intervalos de confianza. Se pueden necesitar enfoques modificados para hacer frente a la información de las redes más grandes	5
Síntesis de los resultados	21	Presentar los resultados de cada metaanálisis realizado, incluidos los intervalos de confianza/credibilidad. En redes más grandes, los autores pueden centrarse en las comparaciones frente a un comparador en particular (por ejemplo, placebo o cuidado estándar), con los resultados completos presentados en un apéndice. Las tablas de clasificación (league tables) y los diagramas de bosque (forest plots) pueden ser considerados para resumir las comparaciones por pares. Si se exploraron medidas resumen adicionales (como el ranking de tratamiento), estas también deben ser presentadas	5, 6
Exploración de inconsistencia	S5	Describir los resultados de las investigaciones de inconsistencia. Esto puede incluir información como las medidas de ajuste del modelo para comparar los modelos de consistencia e inconsistencia, los valores de "p" de las pruebas estadísticas, o el resumen de las estimaciones de	7

		inconsistencia de diferentes partes de la red de tratamiento	
Riesgo de sesgo entre los estudios	22	Presentar los resultados de cualquier evaluación del riesgo de sesgo entre los estudios para la base de evidencia en estudio	7
Resultados de estudios adicionales	23	Dar los resultados de análisis adicionales, si se han realizado (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, análisis de metarregresión, geometrías de red alternativas estudiadas, la elección alternativa de distribuciones previas para los análisis bayesianos, y así sucesivamente)	
Discusión			
Resumen de la evidencia	24	Resumir los hallazgos principales, incluida la fortaleza de la evidencia para cada resultado principal; considerar su relevancia para grupos clave (por ejemplo, proveedores de atención sanitaria, usuarios y responsables de políticas)	8
Limitaciones	25	Discutir las limitaciones a nivel de estudios y resultados (por ejemplo, riesgo de sesgo) y a nivel de la revisión (por ejemplo, obtención incompleta de las investigaciones identificadas, sesgo de comunicación). Comentar la validez de las asunciones, como la transitividad y la consistencia. Comentar cualquier preocupación con respecto a la geometría de la red (por ejemplo, evitación de ciertas comparaciones)	8
Conclusiones	26	Proporcionar una interpretación general de los resultados en el contexto de otra evidencia, y las implicaciones para la investigación futura	8
Financiación			
Financiación	27	Describir las fuentes de financiación para la revisión sistemática y otro tipo de apoyo (por ejemplo, el suministro de los datos); papel de los financiadores en la revisión sistemática. Esto también debería incluir información sobre si la financiación se ha recibido por parte de los fabricantes de los tratamientos en la red y/o si algunos de los autores son expertos en el tema con conflictos profesionales de interés que podrían afectar el uso de los tratamientos en la red	8



CENETEC

CENTRO NACIONAL DE EXCELENCIA
TECNOLÓGICA EN SALUD

DIRECCIÓN DE
**EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS
EN SALUD**

ESTE PROGRAMA ES PÚBLICO, AJENO A CUALQUIER PARTIDO POLÍTICO. QUEDA PROHIBIDO EL USO PARA FINES DISTINTOS A LOS ESTABLECIDOS EN EL PROGRAMA



gob.mx/salud/cenetec