

Resúmenes epistemonikos

Medwave 2015 Jun;15(Suppl 1) doi: 10.5867/medwave.2015.6168

¿Es el carvedilol superior a otros betabloqueadores en pacientes con insuficiencia cardiaca?

Is carvedilol better than other beta-blockers for heart failure?

Autores: Carmen Rain[1], Gabriel Rada[1,2,3,4,5]

Filiación:

[1] Programa de Salud Basada en Evidencia, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

[2] Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

[3] GRADE working group

[4] The Cochrane Collaboration

[5] Fundación Epistemonikos

E-mail: radagabriel@epistemonikos.org

Citación: Rain C, Rada G. Is carvedilol better than other beta-blockers for heart failure?. *Medwave* 2015 Jun;15(Suppl 1) doi: 10.5867/medwave.2015.05.6168

Fecha de publicación: 26/6/2015

Resumen

Es indiscutido el beneficio de los betabloqueadores para pacientes con insuficiencia cardiaca con disfunción sistólica, sin embargo, no existe claridad sobre cuál de ellos es superior. Algunas guías clínicas han favorecido a tres de ellos (carvedilol, bisoprolol y metoprolol) por su probado beneficio en disminución de mortalidad. Carvedilol podría tener diversos efectos fisiológicos, normalmente llamados efectos pleiotrópicos, pero el real significado clínico de estos no está claro.

Utilizando la base de datos Epistemonikos, la cual es mantenida mediante búsquedas en 30 bases de datos, identificamos cuatro revisiones sistemáticas que en conjunto incluyen ocho estudios aleatorizados pertinentes. Realizamos un metanálisis y tablas de resumen de los resultados utilizando el método GRADE. Se concluye que pero existiría poca o nula diferencia entre los distintos betabloqueadores en cuanto a hospitalizaciones por cualquier causa, pero que carvedilol podría disminuir la mortalidad comparado con metoprolol o bisoprolol. Existe incertidumbre sobre si nebivolol podría ser una alternativa porque la certeza de la evidencia es muy baja.

Abstract

There is wide consensus about the benefits of beta-blockers in systolic heart failure. However, it is not clear if one specific beta-blocker is superior to the others. Some guidelines favor three "evidence-based" beta-blockers (carvedilol, bisoprolol and metoprolol) that have proved to decrease mortality. Carvedilol might have different physiological properties, commonly referred as pleiotropic effects, but the clinical meaning of them is not clear.

Searching in Epistemonikos database, which is maintained by screening 30 databases, we identified four systematic reviews including eight pertinent randomized controlled trials. We combined the evidence using meta-analysis and generated a summary of findings following the GRADE approach. We concluded there is little or no difference in hospitalization risk between carvedilol and bisoprolol or metoprolol, but carvedilol might decrease mortality compared to metoprolol or bisoprolol. It is uncertain whether nebivolol can be an alternative because the certainty of the evidence is very low.

Problema

Los betabloqueadores constituyen el tratamiento estándar en pacientes con insuficiencia cardiaca con disfunción sistólica debido a su comprobada disminución de mortalidad y morbilidad. Algunas guías han recomendado el uso de cualquiera de los betabloqueadores "basados en evidencia", es decir, tres de ellos (bisoprolol, carvedilol y metoprolol) en que se han realizado estudios grandes que han probado disminución de la mortalidad. Se ha postulado que el carvedilol, un betabloqueador no selectivo, tendría efectos pleiotrópicos, como por ejemplo, aumento de la sensibilidad a la insulina, efecto vasodilatador, antioxidante y antiarrítmico, que podrían conferirle superioridad frente a los otros betabloqueadores mencionados. Desde hace algunos años, el nebivolol, un nuevo betabloqueador con efectos pleiotrópicos también se ha planteado dentro de las opciones.

Métodos

Utilizamos la base de datos Epistemonikos, la cual es mantenida mediante búsquedas en 30 bases de datos, para identificar revisiones sistemáticas y sus estudios primarios incluidos. Con esta información generamos un resumen estructurado, siguiendo un formato preestablecido, que incluye mensajes clave, un resumen del conjunto de evidencia (presentado como matriz de evidencia en Epistemonikos), metanálisis del total de los estudios, tablas de resumen de resultados con el método GRADE, y tabla de otras consideraciones para la toma de decisión.

Mensajes clave

- Carvedilol en lugar de metoprolol o bisoprolol lleva a poca o nula diferencia en cuanto a hospitalizaciones, pero podría disminuir la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección disminuida.
- Existe incertidumbre si carvedilol en lugar de nebivolol disminuye la mortalidad u hospitalizaciones por cualquier causa, porque la certeza de la evidencia es muy baja.

Acerca del conjunto de evidencia para esta pregunta

<p>Cuál es la evidencia. Véase matriz de evidencia en Epistemonikos más abajo.</p>	<p>Encontramos cuatro revisiones sistemáticas [1-4] que incluyen 14 estudios primarios, reportados en 15 artículos [5-19], de los cuales ocho [reportados en nueve artículos] corresponden a estudios controlados aleatorizados pertinentes a la pregunta [5],[7],[9],[11-13], [15],[16],[19].</p> <p>Esta tabla y el resumen en general se basan en estos últimos.</p>
<p>Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios</p>	<p>El promedio de edad de los distintos estudios varió entre 57 y 73 años. Todos los estudios consideraron insuficiencia cardiaca de cualquier etiología, excepto uno [15] que tuvo como criterio de inclusión la etiología isquémica.</p> <p>Todos los estudios excepto uno [5] incluyeron sólo pacientes con fracción de eyección disminuida, definida como < 45% en uno [7], < 40% en dos [11],[12] y < 35% en cuatro [9],[13],[15],[16],[19].</p>
<p>Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios</p>	<p>Todos los estudios evaluaron el uso de carvedilol, comparado con metoprolol en cuatro estudios [9],[13],[15],[16],[19], bisoprolol en dos [5],[7] y nebivolol en dos [11],[12].</p>
<p>Qué tipo de desenlaces midieron</p>	<p>Muerte por cualquier causa, muerte por causa cardiovascular o súbita, hospitalización por cualquier causa o por causa cardiaca, eventos cardiovasculares no fatales, signos vitales, calidad de vida, tolerancia al ejercicio, parámetros ecocardiográficos, clasificación NYHA.</p>

Resumen de los resultados

La información sobre los efectos de carvedilol está basada en ocho estudios aleatorizados [5],[7],[9],[11],[12],[13],[15],[16],[19]. Todos los estudios reportaron mortalidad total, tres reportaron hospitalización por cualquier causa [7],[12],[16],[19] y uno sólo hospitalización por falla cardíaca [11].

1) Carvedilol versus otros betabloqueadores “basados en evidencia” (bisoprolol, metoprolol)

Seis estudios evaluaron esta comparación, incluyendo a 4333 pacientes [5],[7],[9],[13],[15],[16],[19].

- Existe poca o nula diferencia en cuanto a hospitalizaciones por cualquier causa entre carvedilol, y bisoprolol o metoprolol. La certeza de la evidencia es alta.
- Carvedilol podría disminuir la mortalidad por cualquier causa. La certeza de la evidencia es baja.

Carvedilol versus betabloqueadores “basados en evidencia”				
Pacientes		Insuficiencia cardíaca		
Intervención		Carvedilol		
Comparación		Bisoprolol o metoprolol		
Desenlaces	Efecto absoluto*		Efecto relativo (IC 95%)	Certeza de la evidencia (GRADE)
	CON bisoprolol o metoprolol	CON carvedilol		
	Diferencia: pacientes por 1000			
Mortalidad por cualquier causa	299 por 1000	254 por 1000	RR 0,85 (0,78 a 0,93)	⊕⊕○○ ¹ Baja
	Diferencia: 45 pacientes menos por 1000 (Margen de error: 66 menos a 21 menos)			
Hospitalización por cualquier causa	679 por 1000	672 por 1000	RR 0,99 (0,95 a 1,04)	⊕⊕⊕⊕ Alta
	Diferencia: 7 pacientes menos por 1000 (Margen de error: 34 menos a 27 más)			
<p>Margen de error = Intervalo de confianza del 95%. RR: Riesgo relativo. GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group (ver última página). *Los riesgos CON bisoprolol y metoprolol están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo CON carvedilol (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).</p> <p>¹ Los estudios tienen alto riesgo de sesgo, siendo lo más frecuente falta de ocultamiento de la asignación y ausencia de ciego.</p>				

2) Carvedilol vs nebivolol

Dos estudios evaluaron esta comparación, incluyendo a 191 pacientes [11],[12].

- Existe incertidumbre sobre si nebivolol lleva a mayor o menor mortalidad u hospitalizaciones que carvedilol. La certeza de la evidencia es muy baja.

Carvedilol versus nebivolol				
Pacientes	Insuficiencia cardiaca			
Intervención	Carvedilol			
Comparación	Nebivolol			
Desenlaces	Efecto absoluto*		Efecto relativo (IC 95%)	Certeza de la evidencia (GRADE)
	CON nebivolol	CON carvedilol		
	Diferencia: pacientes por 1000			
Mortalidad por cualquier causa	66 por 1000	32 por 1000	RR 0,48 (0,14 a 1,69)	⊕○○○ ^{1,2} Muy baja
	Diferencia: 34 pacientes menos por 1000 (Margen de error: 66 menos a 21 más)			
Hospitalización por cualquier causa	96 por 1000	96 por 1000	RR 1,00 (0,45 a 2,22)	⊕○○○ ^{1,2,3} Muy baja
	Diferencia: 0 pacientes por 1000 (Margen de error: 34 menos a 27 más)			

Margen de error = Intervalo de confianza del 95%.
 RR: Riesgo relativo.
 GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group (ver última página).
 *Los riesgos **CON nebivolol** están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo **CON carvedilol** (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).
¹ Los estudios tienen alto riesgo de sesgo, siendo lo más frecuente falta de ocultamiento de la asignación y ausencia de ciego.
² Se considera que existe imprecisión, pues el intervalo de confianza es amplio, incluyendo tanto una disminución como un aumento clínicamente importante de los desenlaces.
³ Si bien uno de los estudios midió el desenlace hospitalización por falla cardiaca en vez de por cualquier causa, no disminuimos el nivel de certeza de la evidencia por este aspecto, dado que este estudio tenía un peso relativo menor en el metanálisis (18,2%).

Otras consideraciones para la toma de decisión

A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia

- Los estudios incluyeron prácticamente sólo a pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección disminuida, por lo que la evidencia presentada se aplica sólo a este grupo. Existe representación de todas las etiologías y grados de severidad de insuficiencia cardiaca sin ninguna exclusión importante.
 - No se aplica a pacientes con reactividad de la vía aérea, pues estos por recomendación de las principales guías clínicas deben utilizar un betabloqueo Beta 1 selectivo.
 - Existe otro estudio que no se incluye, que compara carvedilol contra betaxolol (BETACAR [8]), sin embargo al incluirlo en el análisis de betabloqueadores basados en evidencia, el resultado es similar (riesgo relativo de 0,86 para mortalidad; intervalo de confianza 95%: 0,78 a 0,94).
-

Sobre los desenlaces incluidos en este resumen

- Los desenlaces presentados en este resumen son aquellos considerados críticos para la toma de decisión, tanto del paciente como del tratante. Además son aquellos incluidos en las principales guías clínicas [20],[21],[22],[23].
-

Balance riesgo/beneficio y certeza de la evidencia

- La principal diferencia encontrada es que carvedilol podría disminuir la mortalidad si se le compara con bisoprolol o metoprolol. Esto, sumado a que los betabloqueadores estudiados poseen un perfil de seguridad similar permitiría suponer que carvedilol tiene un balance riesgo/beneficio favorable. Sin embargo, es importante destacar que esta diferencia está basada en evidencia de baja certeza.
-

Consideraciones de recursos

- El uso de carvedilol no significa un costo adicional si se le compara con los bloqueadores incluidos en esta revisión. Podría tener un balance costo/beneficio favorable, pero nuevamente es importante destacar que la certeza de la evidencia para el principal beneficio es baja.
-

Diferencias entre este resumen y otras fuentes

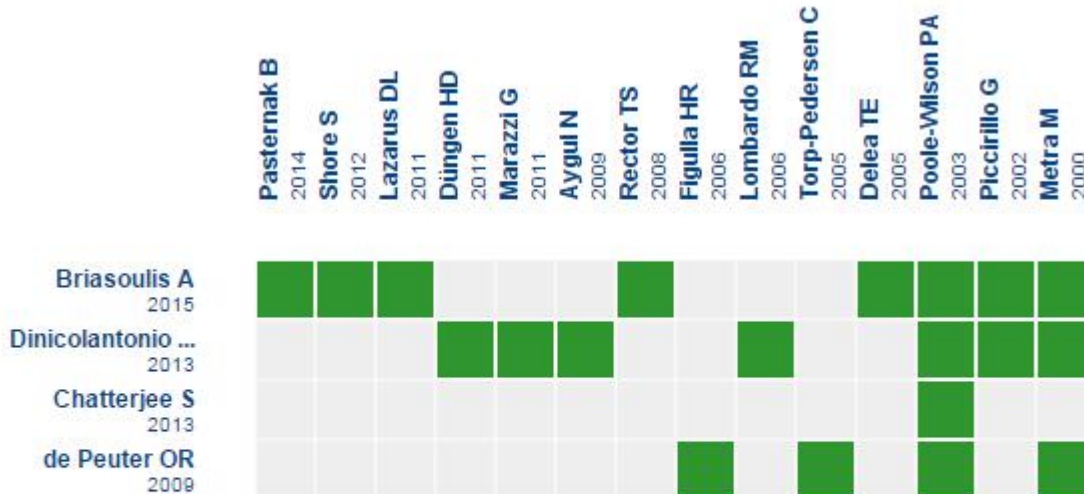
- Nuestro resumen es parcialmente concordante con las revisiones sistemáticas identificadas, las cuales concluyen que no hay diferencias entre ellos [2], o que podría existir superioridad de carvedilol [1],[3],[4].
 - Nuestras conclusiones difieren parcialmente de las principales guías clínicas, las cuales recomiendan bisoprolol, metoprolol o carvedilol, sin inclinación por ninguno de ellos [22],[23], o recomiendan el uso de betabloqueadores sin inclinación por algún grupo [20],[21]. Todas las guías incorporan una proporción muy baja de la evidencia identificada.
-

¿Puede que cambie esta información en el futuro?

- La probabilidad que la información sobre el efecto de carvedilol comparado con las alternativas cambie en el futuro es alta, debido a la baja certeza de la evidencia existente.
 - Existen al menos dos estudios controlados aleatorizados en curso que podrían aportar información relevante [24],[25].
-

Cómo realizamos este resumen

Mediante métodos automatizados y colaborativos recopilamos toda la evidencia relevante para la pregunta de interés y la presentamos en una matriz de evidencia.



Comenzando desde cualquier revisión sistemática, Epistemonikos construye una matriz basada en las conexiones existentes en la base de datos (la revisión desde la cuál se construyó la matriz aparece resaltada).

El autor de la matriz puede seleccionar la información pertinente para una pregunta específica de salud (típicamente en formato PICO) de manera de desplegar el conjunto de información para esa pregunta.

Las *filas* representan las revisiones sistemáticas que comparten al menos un estudio primario, y las *columnas* muestran los estudios.

Los recuadros en verde corresponden a estudios incluidos en las respectivas revisiones.

Siga el enlace para acceder a la versión interactiva [Carvedilol versus cardioselective betablockers or nebivolol for heart failure](#)

Acerca de la certeza de la evidencia (GRADE)*

⊕⊕⊕⊕

Alta: La investigación entrega una muy buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es baja.

⊕⊕⊕○

Moderada: La investigación entrega una buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es moderada.

⊕⊕○○

Baja: La investigación entrega alguna indicación del efecto probable. Sin embargo, la probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es alta.

⊕○○○

Muy baja: La investigación no entrega una indicación confiable del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es muy alta.

* Esto es también denominado 'calidad de la evidencia' o 'confianza en los estimadores del efecto'.

† Sustancialmente distinto = una diferencia suficientemente grande como para afectar la decisión

Notas

Si con posterioridad a la publicación de este resumen se publican nuevas revisiones sistemáticas sobre este tema, en la parte superior de la matriz se mostrará un aviso de "nueva evidencia". Si bien el proyecto contempla la actualización periódica de estos resúmenes, los usuarios están invitados a comentar en *Medwave* o contactar a los autores mediante correo electrónico si creen que hay evidencia que motive una actualización más rápida.

Luego de crear una cuenta en Epistemonikos, al guardar las matrices recibirá notificaciones automáticas cada vez que exista nueva evidencia que potencialmente responda a esta pregunta. El detalle de los métodos para elaborar este resumen están descritos aquí:

<http://dx.doi.org/10.5867/medwave.2014.06.5997>.

La Fundación Epistemonikos es una organización que busca acercar la información a quienes toman decisiones en salud, mediante el uso de tecnologías. Su principal desarrollo es la base de datos Epistemonikos (www.epistemonikos.org).

Los resúmenes de evidencia siguen un riguroso proceso de revisión por pares interno.

Declaración de conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses con la materia de este artículo.

Referencias

1. Briasoulis A, Palla M, Afonso L. Meta-analysis of the effects of carvedilol versus metoprolol on all-cause mortality and hospitalizations in patients with heart failure. *Am J Cardiol.* 2015 Apr 15;115(8):1111-5. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
2. Chatterjee S, Biondi-Zoccai G, Abbate A, D'Ascenzo F, Castagno D, Van Tassel B, et al. Benefits of β blockers in patients with heart failure and reduced ejection fraction: network meta-analysis. *BMJ.* 2013 Jan 16;346:f55. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
3. de Peuter OR, Lussana F, Peters RJ, Büller HR, Kamphuisen PW. A systematic review of selective and non-selective beta blockers for prevention of vascular events in patients with acute coronary syndrome or heart failure. *Neth J Med.* 2009 Oct;67(9):284-94. | [PubMed](#) |
4. DiNicolantonio JJ, Lavie CJ, Fares H, Menezes AR, O'Keefe JH. Meta-analysis of carvedilol versus beta 1 selective beta-blockers (atenolol, bisoprolol, metoprolol, and nebivolol). *Am J Cardiol.* 2013 Mar 1;111(5):765-9. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
5. Aygul N, Ozdemir K, Duzenli MA, Aygul MU. The comparative effects of long-term carvedilol versus bisoprolol therapy on QT dispersion in patients with chronic heart failure. *Cardiology.* 2009;112(3):168-73. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
6. Delea TE, Stanford R, Hagiwara M, Edelsberg JS, Oster G. Death and hospitalization in heart failure patients receiving carvedilol vs. metoprolol tartrate. *Int J Cardiol.* 2005 Mar 10;99(1):117-24. | [PubMed](#) |
7. Düngen HD, Apostolovic S, Inkrot S, Tahirovic E, Töpper A, Mehrhof F, et al. Titration to target dose of bisoprolol vs. carvedilol in elderly patients with heart failure: the CIBIS-ELD trial. *Eur J Heart Fail.* 2011 Jun;13(6):670-80. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
8. Figulla HR, Krzeminska-Pakula M, Wrabec K, Chochola J, Kalmbach C, Fridl P. Betaxolol is equivalent to carvedilol in patients with heart failure NYHA II or III: result of a randomized multicenter trial (BETACAR Trial). *Int J Cardiol.* 2006 Nov 10;113(2):153-60. | [PubMed](#) |
9. Kukin ML, Kalman J, Charney RH, Levy DK, Buchholz-Varley C, Ocampo ON, Eng C. Prospective, randomized comparison of effect of long-term treatment with metoprolol or carvedilol on symptoms, exercise, ejection fraction, and oxidative stress in heart failure. *Circulation.* 1999 May 25;99(20):2645-51. | [PubMed](#) |
10. Lazarus DL, Jackevicius CA, Behloul H, Johansen H, Pilote L. Population-based analysis of class effect of β blockers in heart failure. *Am J Cardiol.* 2011 Apr 15;107(8):1196-202. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
11. Lombardo RM, Reina C, Abrignani MG, Rizzo PA, Braschi A, De Castro S. Effects of nebivolol versus carvedilol on left ventricular function in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2006;6(4):259-63. | [PubMed](#) |
12. Marazzi G, Volterrani M, Caminiti G, Iaia L, Massaro R, Vitale C, et al. Comparative long term effects of nebivolol and carvedilol in hypertensive heart failure patients. *J Card Fail.* 2011 Sep;17(9):703-9. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
13. Metra M, Giubbini R, Nodari S, Boldi E, Modena MG, Dei Cas L. Differential effects of beta-blockers in patients with heart failure: A prospective, randomized, double-blind comparison of the long-term effects of metoprolol versus carvedilol. *Circulation.* 2000 Aug 1;102(5):546-51. | [PubMed](#) |
14. Pasternak B, Svanström H, Melbye M, Hviid A. Association of treatment with carvedilol vs metoprolol succinate and mortality in patients with heart failure. *JAMA Intern Med.* 2014 Oct;174(10):1597-604. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
15. Piccirillo G, Quaglione R, Nocco M, Naso C, Moisé A, Lionetti M, et al. Effects of long-term beta-blocker (metoprolol or carvedilol) therapy on QT variability in subjects with chronic heart failure secondary to ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2002 Nov 15;90(10):1113-7. | [PubMed](#) |
16. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet.* 2003 Jul 5;362(9377):7-13. | [PubMed](#) |
17. Rector TS, Anand IS, Nelson DB, Ensrud KE. Carvedilol versus controlled-release metoprolol for elderly veterans with heart failure. *J Am Geriatr Soc.* 2008 Jun;56(6):1021-7. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
18. Shore S, Aggarwal V, Zolty R. Carvedilol or sustained-release metoprolol for congestive heart failure: a

- comparative effectiveness analysis. *J Card Fail.* 2012 Dec;18(12):919-24. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
19. Torp-Pedersen C, Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, et al. Effects of metoprolol and carvedilol on cause-specific mortality and morbidity in patients with chronic heart failure--COMET. *Am Heart J.* 2005 Feb;149(2):370-6. | [PubMed](#) |
 20. Arnold JM, Liu P, Demers C, Dorian P, Giannetti N, Haddad H, et al. Canadian Cardiovascular Society consensus conference recommendations on heart failure 2006: diagnosis and management. *Can J Cardiol.* 2006 Jan;22(1):23-45. | [PubMed](#) |
 21. Heart Failure Society of America, Lindenfeld J, Albert NM, Boehmer JP, Collins SP, Ezekowitz JA, et al. HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *J Card Fail.* 2010 Jun;16(6):e1-194. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 22. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2012 Jul;33(14):1787-847. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 23. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation.* 2013 Oct 15;128(16):1810-52. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 24. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study in Japanese Patients With Chronic Heart Failure (CIBIS-J) 2014. [on line]. | [Link](#) |
 25. A Phase III Study of Extended-Release Carvedilol Sulfate for the Treatment of Heart Failure. 2013 [on line] . | [Link](#) |

Correspondencia a:

[1] Facultad de Medicina
Pontificia Universidad Católica de Chile
Lira 63
Santiago Centro
Chile



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.