

## Resúmenes Epistemonikos

Medwave 2016;16(Suppl 5):e6593 doi: 10.5867/medwave.2016.6593

# ¿Son efectivos los betabloqueadores en la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada?

**Autores:** Javier Alegría[1,2], Gabriel Rada[1,2,3,4,5]

### Filiación:

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

[2] Proyecto Epistemonikos, Santiago, Chile

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

[4] GRADE working group

[5] The Cochrane Collaboration

**E-mail:** [rada.gabriel@epistemonikos.org](mailto:rada.gabriel@epistemonikos.org)

**Citación:** Alegría J, Rada G. Are beta-blockers effective in heart failure with preserved ejection fraction?. *Medwave* 2016;16(Suppl 5):e6593 doi: 10.5867/medwave.2016.6593

**Fecha de publicación:** 2/11/2016

## Resumen

Los betabloqueadores tienen un beneficio demostrado en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección disminuida. Sin embargo, su rol en pacientes con fracción de eyección preservada no está tan claro. Utilizando la base de datos Epistemonikos, la cual es mantenida mediante búsquedas en múltiples bases de datos, identificamos cuatro revisiones sistemáticas que en conjunto incluyen 19 estudios primarios, entre ellos siete estudios aleatorizados que responden la pregunta de este resumen. Realizamos un metanálisis y tablas de resumen de los resultados utilizando el método GRADE. Concluimos que el uso de betabloqueadores en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada probablemente resulta en poca o nula diferencia en el riesgo de muerte u hospitalización por cualquier causa.

### Problema

La fracción de eyección se encuentra preservada, ya sea con o sin disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, en alrededor del 50% de los pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardíaca. No existe ninguna terapia cuya utilidad esté claramente establecida en estos casos.

Los betabloqueadores tienen un beneficio demostrado en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección disminuida. Se postula que al reducir la frecuencia cardíaca también podrían disminuir la disfunción diastólica, y por tanto constituir una opción para los pacientes con fracción de eyección conservada. Sin embargo, su rol en estos pacientes no está claro.

### 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

- El uso de betabloqueadores en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada probablemente resulta en poca o nula diferencia en el riesgo de muerte u hospitalización por cualquier causa.

## 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],[2],[3],[4] que incluyen 19 estudios primarios, reportados en 20 referencias [5],[6],[7],[8],[9],[10],[11],[12],[13],[14],[15],[16],[17],[18],[19],[20],[21],[22],[23],[24]. Siete de ellos corresponden a estudios controlados aleatorizados, reportados en ocho referencias [8],[9],[10],[11],[13],[16],[17],[24], sin embargo cuatro no miden ningún desenlace importante para el paciente (sólo medidas ecocardiográficas y hemodinámicas) [11],[13],[16],[24]. Esta tabla y el resumen en general se basan en los tres estudios aleatorizados que reportan desenlaces críticos para la toma de decisión; J-DHF [8], SWEDIC [10] y SENIORS [9].</p>
<p>Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios</p>	<p>La fracción de eyección normal fue definida como &gt; de 35% en un estudio [9], &gt; de 40% en un estudio [8] y &gt; de 45% en un estudio [10]. La fracción de eyección promedio en los estudios estuvo en un rango de 49% a 63%.</p> <p>Si bien los estudios no establecieron una determinada capacidad funcional como criterio de inclusión, la mayoría de los pacientes tenían capacidad funcional II-III de la clasificación NYHA.</p> <p>Todos los estudios incluyeron adultos. El estudio SENIORS restringió el ingreso a pacientes mayores de 70 años [9]. La edad promedio varió entre 66 y 76 años en los distintos estudios.</p> <p>Entre un 66 y 86% de los pacientes presentaban hipertensión como comorbilidad en los distintos estudios, entre 3 y 24% diabetes, y entre 37 y 41% fibrilación auricular. En el estudio SWEDIC se excluyeron estos últimos [10].</p> <p>El 77% de los pacientes tenía insuficiencia cardiaca de etiología isquémica en el estudio SENIORS [9], el 15% en el J-DHF [8] y no se reportó esto en SWEDIC [10].</p>
<p>Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios</p>	<p>Dos estudios utilizaron carvedilol [8],[10] y uno nebivolol [9]. En un estudio el carvedilol se inició a 2,5 mg/día, para llegar a 20 mg/día [8], y en el otro no se reportó la dosis inicial, pero sí la dosis objetivo de 25 o 50 mg, según peso [10].</p> <p>La dosis inicial de nebivolol fue de 1,25 mg/día, llegando a 10 mg/día [9]. Todos los estudios compararon contra placebo.</p>
<p>Qué tipo de desenlaces midieron</p>	<p>Las distintas revisiones sistemáticas identificadas agruparon los desenlaces de la siguiente manera:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalidad por cualquier causa</li> <li>• Hospitalizaciones por cualquier causa</li> <li>• Hospitalizaciones por causa cardiovascular</li> <li>• Mortalidad por causa cardiovascular</li> </ul>

## Resumen de los resultados

La información sobre los efectos de los betabloqueadores en insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada está basada en tres estudios aleatorizados que incluyen 1094 pacientes. Todos los estudios midieron el desenlace mortalidad, pero en uno de ellos no hubo ningún evento [10]. Sólo un estudio midió hospitalización por cualquier causa [9]. El resumen de los resultados es el siguiente:

- El uso de betabloqueadores en pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada probablemente resulta en poca o nula diferencia en la mortalidad. La certeza de la evidencia es moderada.
- El uso de betabloqueadores en pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada probablemente resulta en poca o nula diferencia en el riesgo de hospitalización por cualquier causa. La certeza de la evidencia es moderada.

<b>Betabloqueadores en insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada</b>				
<b>Pacientes</b>	Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada (definida como FE > 35 a >45 en los distintos estudios)			
<b>Intervención</b>	Betabloqueadores			
<b>Comparación</b>	Placebo			
Desenlaces	Efecto absoluto*		Efecto relativo (IC 95%)	Certeza de la evidencia (GRADE)
	SIN betabloqueadores	CON betabloqueadores		
	Diferencia: pacientes por 1000			
Mortalidad	153 por 1000	141 por 1000	RR 0,92 (0,68 a 1,24)	⊕⊕⊕○ <sup>1 2</sup> Moderada
	Diferencia: 12 pacientes menos por 1000 (Margen de error: 49 menos a 37 más)			
Hospitalización por cualquier causa	349 por 1000	335 por 1000	RR 0,96 (0,78 a 1,17)	⊕⊕⊕○ <sup>1 2</sup> Moderada
	Diferencia: 14 pacientes menos por 1000 (Margen de error: 77 menos a 59 más)			
<p>Margen de error = Intervalo de confianza del 95%.            RR: Riesgo relativo.            GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group (ver última página).</p> <p>*Los riesgos <b>SIN betabloqueadores</b> están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo <b>CON betabloqueadores</b> (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).</p> <p><sup>1</sup> Si bien algunos de los estudios tienen limitaciones metodológicas, el estudio que más aporta datos tiene bajo riesgo de sesgo. No se disminuyó la certeza de la evidencia por esta causa.  <sup>2</sup> Se disminuyó la certeza de la evidencia por imprecisión, ya que el intervalo de confianza contempla tanto la posibilidad de un beneficio como de un riesgo clínicamente relevante.</p>				

### 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

---

## Otras consideraciones para la toma de decisión

---

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

---

- La evidencia presentada en este resumen se aplica a pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada definida como > de 35-40%, en general de edad avanzada, sintomáticos y en su mayoría hipertensos. Se incluyeron solo dos tipos de betabloqueadores: carvedilol y nebivolol.
- 

### Sobre los desenlaces incluidos en este resumen

---

- Los desenlaces seleccionados en la tabla de resumen de resultados son aquellos considerados críticos para la toma de decisión por los autores de este resumen. Coinciden con aquellos más frecuentemente mencionados en las revisiones identificadas y en las principales guías clínicas.
- 

### Balance riesgo/beneficio y certeza de la evidencia

---

- Considerando que probablemente no existe beneficio, y que los betabloqueadores tienen efectos adversos potencialmente severos, el balance beneficio/riesgo es desfavorable.
- 

### Qué piensan los pacientes y sus tratantes

---

- Frente a la evidencia existente, la mayoría de los pacientes y tratantes deberían inclinarse en contra de la utilización de esta intervención.
  - Sin embargo, debido a que no existe un tratamiento farmacológico efectivo en estos casos, algunos pacientes podrían optar por su utilización. En estos casos es particularmente importante informar acerca de la evidencia existente.
- 

### Consideraciones de recursos

---

- Los betabloqueadores son fármacos de fácil acceso y de bajo costo, por lo que este factor no debería ser relevante en la toma de decisión.
- 

### Diferencias entre este resumen y otras fuentes

---

- Las conclusiones de este resumen concuerdan con las revisiones identificadas que se basan en estudios aleatorizados [1] y discrepan de aquellas que consideran principalmente estudios observacionales [3].
  - Nuestro resumen es parcialmente concordante con las principales guías clínicas. Algunas de ellas plantean que el tratamiento farmacológico no tiene un rol demostrado en la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada [25], y otras lo recomiendan en pacientes con comorbilidades, tales como infarto reciente, fibrilación auricular o hipertensión arterial [26]. Nuestro resumen discrepa en cuanto a su recomendación cuando existe comorbilidad con hipertensión arterial, ya que el riesgo/beneficio de los betabloqueadores es probablemente desfavorable. Es importante considerar que ninguna de las guías incorpora la evidencia analizada en este resumen.
- 

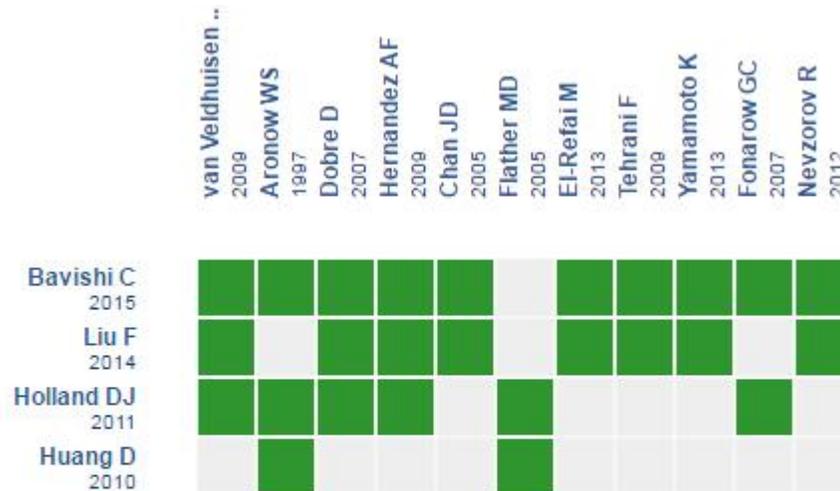
### ¿Puede que cambie esta información en el futuro?

---

- La probabilidad de que futura evidencia cambie de manera sustantiva las conclusiones de este resumen es baja, debido a la certeza de la evidencia.
  - No existen estudios en curso evaluando esta pregunta, al menos de acuerdo a la *International Controlled Trials Registry Platform* de la Organización Mundial de la Salud.
-

## 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 cual 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**: [Betabloqueadores para la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada](#)

## 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](http://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. Bavishi C, Chatterjee S, Ather S, Patel D, Messerli FH. Beta-blockers in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis. *Heart Fail Rev.* 2015 Mar;20(2):193-201. | [CrossRef](#) |
2. Holland DJ, Kumbhani DJ, Ahmed SH, Marwick TH. Effects of treatment on exercise tolerance, cardiac function, and mortality in heart failure with preserved

- ejection fraction. A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Apr 19;57(16):1676-86. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
3. Liu F, Chen Y, Feng X, Teng Z, Yuan Y, Bin J. Effects of beta-blockers on heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014 Mar 5;9(3):e90555. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
  4. Huang D, Cheng JW. Pharmacologic management of heart failure with preserved ejection fraction. *Ann Pharmacother*. 2010 Dec;44(12):1933-45. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
  5. Nevzorov R, Porath A, Henkin Y, Kobal SL, Jotkowitz A, Novack V. Effect of beta blocker therapy on survival of patients with heart failure and preserved systolic function following hospitalization with acute decompensated heart failure. *Eur J Intern Med*. 2012 Jun;23(4):374-8. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
  6. Smith DT, Farzaneh-Far R, Ali S, Na B, Whooley MA, Schiller NB. Relation of beta-blocker use with frequency of hospitalization for heart failure in patients with left ventricular diastolic dysfunction (from the Heart and Soul Study). *Am J Cardiol*. 2010 Jan 15;105(2):223-8. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
  7. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, Albert NM, Gheorghiu M, Greenberg BH, et al. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Aug 21;50(8):768-77. | [PubMed](#) |
  8. Yamamoto K, Origasa H, Hori M; J-DHF Investigators. Effects of carvedilol on heart failure with preserved ejection fraction: the Japanese Diastolic Heart Failure Study (J-DHF). *Eur J Heart Fail*. 2013 Jan;15(1):110-8. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
  9. van Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, Böhm M, Anker SD, Babalis D, Roughton M, et al. Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction: Data From SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure). *J Am Coll Cardiol*. 2009 Jun 9;53(23):2150-8. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
  10. Bergström A, Andersson B, Edner M, Nylander E, Persson H, Dahlström U. Effect of carvedilol on diastolic function in patients with diastolic heart failure and preserved systolic function. Results of the Swedish Doppler-echocardiographic study (SWEDIC). *Eur J Heart Fail*. 2004 Jun;6(4):453-61. | [PubMed](#) |
  11. Ghio S, Magrini G, Serio A, Klersy C, Fucili A, Ronaszèki A, et al. Effects of nebivolol in elderly heart failure patients with or without systolic left ventricular dysfunction: results of the SENIORS echocardiographic substudy. *Eur Heart J*. 2006 Mar;27(5):562-8. Epub 2006 Jan 27. Erratum in: *Eur Heart J*. 2006 Jul;27(14):1760. | [PubMed](#) |
  12. Gomez-Soto FM, Romero SP, Bernal JA, Escobar MA, Puerto JL, Andrey JL, et al. Mortality and morbidity of newly diagnosed heart failure with preserved systolic function treated with  $\beta$ -blockers: a propensity-adjusted case-control populational study. *Int J Cardiol*. 2011 Jan 7;146(1):51-5. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
  13. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I. Effect of propranolol versus no propranolol on total mortality plus nonfatal myocardial infarction in older patients with prior myocardial infarction, congestive heart failure, and left ventricular ejection fraction  $\geq$  40% treated with diuretics plus angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am J Cardiol*. 1997 Jul 15;80(2):207-9. | [PubMed](#) |
  14. Farasat SM, Bolger DT, Shetty V, Menachery EP, Gerstenblith G, Kasper EK, et al. Effect of Beta-blocker therapy on rehospitalization rates in women versus men with heart failure and preserved ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2010 Jan 15;105(2):229-34. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
  15. Dobre D, van Veldhuisen DJ, DeJongste MJ, Lucas C, Cleuren G, Sanderman R, et al. Prescription of beta-blockers in patients with advanced heart failure and preserved left ventricular ejection fraction. Clinical implications and survival. *Eur J Heart Fail*. 2007 Mar;9(3):280-6. | [PubMed](#) |
  16. Nodari S, Metra M, Dei Cas L. Beta-blocker treatment of patients with diastolic heart failure and arterial hypertension. A prospective, randomized, comparison of the long-term effects of atenolol vs. nebivolol. *Eur J Heart Fail*. 2003 Oct;5(5):621-7. | [PubMed](#) |
  17. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J*. 2005 Feb;26(3):215-25. | [PubMed](#) |
  18. Yanagihara K, Kinugasa Y, Sugihara S, Hirai M, Yamada K, Ishida K, et al. Discharge use of carvedilol is associated with higher survival in Japanese elderly patients with heart failure regardless of left ventricular ejection fraction. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2013 Nov;62(5):485-90. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
  19. Hernandez AF, Fonarow GC, Hammill BG, Al-Khatib SM, Yancy CW, O'Connor CM, et al. Clinical effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators among medicare beneficiaries with heart failure. *Circ Heart Fail*. 2010 Jan;3(1):7-13. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
  20. Han JD, Rea TD, Smith NL, Siscovick D, Heckbert SR, Lumley T, et al. Association of beta-blocker use with mortality among patients with congestive heart failure in the Cardiovascular Health Study (CHS). *Am Heart J*. 2005 Sep;150(3):464-70. | [PubMed](#) |
  21. El-Refai M, Peterson EL, Wells K, Swadia T, Sabbah HN, Spertus JA, Williams LK, Lanfear DE. Comparison of  $\beta$ -blocker effectiveness in heart failure patients with preserved ejection fraction versus those with reduced ejection fraction. *J Card Fail*. 2013 Feb;19(2):73-9. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
  22. Patel K, Fonarow GC, Ekundayo OJ, Aban IB, Kilgore ML, Love TE, et al. Beta-blockers in older patients with heart failure and preserved ejection fraction: class, dosage, and outcomes. *Int J Cardiol*. 2014 May 15;173(3):393-401. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
  23. Tehrani F, Phan A, Chien CV, Morrissey RP, Rafique AM, Schwarz ER. Value of medical therapy in patients  $>80$  years of age with heart failure and preserved ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2009 Mar 15;103(6):829-33. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
  24. Takeda Y, Fukutomi T, Suzuki S, Yamamoto K, Ogata M, Kondo H, et al. Effects of carvedilol on plasma B-type

- natriuretic peptide concentration and symptoms in patients with heart failure and preserved ejection fraction. Am J Cardiol. 2004 Aug 15;94(4):448-53. | [PubMed](#) |
25. McMurray JJ V, 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. Eur Heart J. 2012 Jul;33(14):1787-847. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
26. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. Circulation. 2013 Oct 15;128(16):e240-327. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |

**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.