

Pregunta 6: En adultos con insuficiencia cardíaca crónica con fracción de eyección reducida ($\leq 40\%$) estadio C, ¿se debería usar betabloqueadores para el manejo de la enfermedad?

Conceptos previos:

Los pacientes en estadio C de esta enfermedad son pacientes con síntomas previos asociados con una enfermedad cardíaca estructural subyacente (73).

La beta bloqueadores (BB) son inhibidores competitivos de la actividad adrenérgica al bloquear los receptores ($\beta 1$ y $\beta 2$) usadas por las catecolaminas adrenalina y noradrenalina (74).

La fisiopatología de la insuficiencia cardíaca muestra un incremento de actividad adrenérgica desde etapas tempranas, asociada a progreso de la enfermedad (75, 76). Los efectos de BB previenen los efectos tóxicos de las catecolaminas sobre el miocardio y el consecuente empeoramiento de la enfermedad al restablecer la respuesta de los receptores β , que la estimulación adrenérgica crónica ha reducido, y disminuir el ritmo cardíaco y la vasoconstricción (77).

El GEG consideró importante conocer los efectos de los BB en términos de mortalidad, hospitalización y eventos adversos y valorar su relevancia en la terapia de la insuficiencia cardíaca en estadio C con FE reducida, levemente reducida y preservada.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces de la intervención
6.1	En pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estadio C con Fracción de Eyección reducida (FER $< 40\%$)	Betabloqueadores / Placebo o no tratamiento	<p>Críticos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad cardiovascular • Hospitalización por insuficiencia cardíaca • Mortalidad por cualquier causa • Eventos adversos <p>Importante</p> <p>Hospitalización por cualquier causa</p>
6.2	P: Adultos con insuficiencia cardíaca crónica levemente reducida (40-50%)	Betabloqueadores/ placebo o cualquiera de los fármacos considerados como intervención	<p>Críticos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad cardiovascular • Hospitalización por insuficiencia cardíaca • Mortalidad por cualquier causa

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

Pregunta 6.1: En adultos con insuficiencia cardíaca crónica con fracción de eyección reducida ($\leq 40\%$) estadio C, ¿se debería usar betabloqueadores para el manejo de la enfermedad?

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS (Anexo N° 2) y de RS publicadas como artículos científicos (Anexo N° 3).

En la búsqueda de RS incluidas en GPC no se encontró una que respondiera a la PICO planteada. En la búsqueda de RS como artículo científico de novo se encontró 3 RS que respondían a la PICO planteada, la RS de Burnet 2017 (78), Thomsen 2016 (79) y la de Barron 2013 (80).

RS	Puntaje en AMSTAR 2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por la RS
Burnet (2017)	Críticamente Bajo	Abril 2015	22 ECA	<ul style="list-style-type: none"> Mortalidad por todas las causas
Thomsen (2016)	Críticamente Bajo	Diciembre de 2014	30 ECA	<ul style="list-style-type: none"> Mortalidad por todas las causas Hospitalización por insuficiencia cardíaca
Barron (2013)	Críticamente bajo	De 1950 a noviembre 2011	9 ECA	<ul style="list-style-type: none"> Eventos adversos: <ul style="list-style-type: none"> Hiperglicemia Bradicardia

Las dos RS con mayor calidad y con búsquedas más actuales fueron las de Burnet 2017 (78) y de Thomsen 2016 (79). La RS de Thomsen 2016 (79) incluía más estudios que la RS de Burnet

2017 (78) y reportaba más desenlaces de interés; además, la RS de Burnet 2017 (78) hizo un Network Metanálisis donde la efectividad de los BB en comparación con el placebo se midió a través de comparaciones indirectas.

Por estas razones se decidió tomar como referencia la RS de Thomsen 2016 (79) que incluía mayor cantidad de estudios y evaluó la efectividad de los beta-bloqueadores de manera directa. Se decidió usar la RS de Barron 2013 (80) para desenlaces de efectos adversos por ser la única RS encontrada que los reportaba.

La RS de Thomsen 2016 (79) hizo una búsqueda inicial de los ECA incluidos en dos GPC: ESC 2012 (81) y ACCF/AHA 2013 (82) y realizó un análisis primario con los 15 ECA encontrados, posterior a eso, realizó un análisis de sensibilidad donde incluyó otros 15 ECA encontrados en una búsqueda sistemática realizada en Pubmed. Los resultados que se presentan son los reportados en el análisis de sensibilidad que incluyó 30 ECA.

Resumen de la evidencia:

PICO 6: Beta-bloqueadores vs placebo/no tratamiento:

- **Mortalidad por todas las causas**
 - Para este desenlace se decide tomar como referencia la RS de Thomsen 2017 (79) que incluyó 29 ECA con 21 603 pacientes y un tiempo de seguimiento de 2.8 a 45.5 meses, reportados en los 15 ECA extraídos de las dos GPC, el autor no reporta el tiempo de seguimiento global de los 29 ECA incluidos.
 - La RS de Thomsen 2016 (79) halló que la incidencia de mortalidad por todas las causas en el grupo que recibió beta bloqueadores (BB) ($1337/11288 = 11.84\%$) fue menor que en el grupo placebo o no tratamiento ($1635/10315 = 15.85\%$). El RR obtenido fue de 0.79 IC 95% [0.74 – 0.85]. La heterogeneidad del MA fue menor al 40% por lo que se tomó el resultado reportado con efecto fijo.
 - El GEG no consideró actualizar la RS pues su búsqueda fue reciente (2014).

- **Hospitalización por insuficiencia cardíaca**
 - La RS de Thomsen 2016 (79) incluyó 20 ECA con 19 342 pacientes y un tiempo de seguimiento de 2.8 a 45.5 meses, reportados en los 15 ECA extraídos de las dos GPC, el autor no reporta el tiempo de seguimiento global de los 20 ECA incluidos.
 - La incidencia de hospitalización por insuficiencia cardíaca en el grupo que recibió beta bloqueadores (BB) ($1575/9966 = 15.8\%$) fue menor que en el grupo placebo o no tratamiento ($1981/9376 = 21.1\%$). Se halló un RR de 0.74 IC 95% [0.65 – 0.84]. La heterogeneidad del MA fue mayor al 40% por lo que se tomó el resultado reportado con efecto aleatorio.
 - El GEG no consideró actualizar la RS pues su búsqueda fue reciente (2014).

- **Eventos adversos: Hiperglicemia**

- Para este desenlace se toma como referencia la RS de Barron 2013 (80) que incluye a 4 ECAS con 3443 pacientes con un rango de seguimiento de 3 a 24 meses.
- El porcentaje de eventos de hiperglicemia en el grupo que recibió beta bloqueadores (BB) (300/1858 = 16.1%) fue mayor que en el grupo placebo o no tratamiento (213/1585 = 13.4%). Se halló un OR de 1.313 IC 95% [1.083 – 1.593].

▪ **Eventos adversos: Bradicardia**

- Para este desenlace se toma como referencia la RS de Barron 2013 (80) que incluye a 9 ECAS con 15 383 pacientes con un rango de seguimiento de 3 a 24 meses.
- El porcentaje de eventos de hiperglicemia en el grupo que recibió beta bloqueadores (BB) (387/7836 = 4.9%) fue mayor que en el grupo placebo o no tratamiento (122/7547 = 1.6%). Se halló un OR de 3.450 IC 95% [2.194 – 5.424].

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

Bibliografía:

- Thomsen MM, Lewinter C, Kober L. Varying effects of recommended treatments for heart failure with reduced ejection fraction: meta-analysis of randomized controlled trials in the ESC and ACCF/AHA guidelines. ESC heart failure. 2016;3(4):235-44
- Barron AJ, Zaman N, Cole GD, Wensel R, Okonko DO, Francis DP. Systematic review of genuine versus spurious side-effects of beta-blockers in heart failure using placebo control: recommendations for patient information. International journal of cardiology. 2013;168(4):3572-9

Evaluación de la certeza de evidencia							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia	
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Beta-Bloqueadores	placebo o no tratamiento	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)			
Mortalidad por todas las causas (seguimiento: media 15.1 meses)													
29	ECA	no es serio	no es serio	no es serio	serio a	ninguno	1337/11288 (11.8%)	1635/10315 (15.9%)	RR 0.79 (0.74 a 0.85)	3 menos por 100 (de 4 menos a 2 menos)	⊕⊕⊕○	Moderada	Crítico
Hospitalización por Insuficiencia cardiaca (seguimiento: media 15.1 meses)													
20	ECA	no es serio	serio b	no es serio	serio a	ninguno	1575/9966 (15.8%)	1981/9376 (21.1%)	RR 0.74 (0.65 a 0.84)	6 menos por 100 (de 7 menos a 3 menos)	⊕⊕○○	Baja	Crítico
Evento Adverso - Bradicardia (seguimiento: rango 6 meses a 24 meses)													
9	ECA	no es serio	serio c	no es serio	no es serio	ninguno	387/7836 (4.9%)	122/7547 (1.6%)	OR 3.45 (2.19 a 5.42)	4 más por 100 (de 2 más a 7 más)	⊕⊕⊕○	Moderada	Crítico
Evento Adverso - Hiperglicemia (seguimiento: rango 6 meses a 24 meses)													
4	ECA	serio d	no es serio	no es serio	serio e	ninguno	300/1858 (16.1%)	213/1585 (13.4%)	OR 1.31 (1.08 a 1.59)	4 más por 100 (de 1 más a 6 más)	⊕⊕○○	Baja	Crítico

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

Explicaciones

- Se decidió disminuir un nivel porque el 95% IC cruza el valor 0.75
- Se decidió disminuir un nivel por heterogeneidad, medida por el I2 mayor a 40%.
- Se decidió disminuir un nivel por alta heterogeneidad observada en el Forest Plot
- Se decidió disminuir un nivel por incierto riesgo de sesgo de selección y de evaluación
- Se decidió disminuir un nivel porque el 95% IC incluía a 1.25

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

La NM de Tromp et al 2022 (3) realizó evaluación de distintas intervenciones en comparación a placebo, entre ellas betabloqueadores. Estos tuvieron las siguientes características.

- **La población** fueron pacientes adultos con diagnóstico de ICC con fracción de eyección reducida
- **La intervención** betabloqueadores
- **El comparador** fue el placebo
- Los **desenlaces** evaluados fueron mortalidad por todas las causas, mortalidad cardiovascular u hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y mortalidad cardiovascular.
 - **Mortalidad por cualquier causa:** Se observó menor incidencia de muertes por cualquier causa en el grupo que recibió betabloqueadores (HR: 0.78, IC 95%: 0.72 – 0.84) en comparación al grupo que recibió placebo.
 - **Mortalidad cardiovascular:** Se observó menor incidencia de muertes por causas cardiovasculares en el grupo que recibió betabloqueadores (HR: 0.77, IC 95%: 0.70 – 0.85) en comparación al grupo que recibió placebo.

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

Evaluación de la certeza de la evidencia según GRADE

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

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

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

- En comparación con el grupo que recibió placebo o no tratamiento, en el grupo que recibió beta bloqueadores (BB) presentó:
 - Menor riesgo de mortalidad por todas las causas (certeza de la evidencia: **Moderada**, ver **Anexo N° 4**)
 - Menor riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca (certeza de la evidencia: **Baja**, ver **Anexo N° 4**)
 - Similar riesgo de Bradicardia (certeza de la evidencia: **Moderado**, ver **Anexo N° 4**)
 - Similar riesgo de Hiperglicemia (certeza de la evidencia: **Baja**, ver **Anexo N° 4**)
- **Conclusión:** El grupo que recibió betabloqueadores (BB) presenta un beneficio claro sobre el grupo que recibió placebo o no tratamiento (certeza de evidencia: **Moderada**).

2. **Valoración de los desenlaces por los pacientes:** El GEG consideró que los desenlaces priorizados para esta pregunta serían relevantes para los pacientes.
3. **Preferencias de los pacientes/familiares:** El GEG consideró que los pacientes y familiares preferirían optar por la terapia que más beneficios les confiera con menos efectos adversos.
4. **Aceptabilidad de los profesionales de la salud:** El GEG consideró que los médicos especialistas no tendrían resistencia en optar por la intervención de evidenciar beneficio claro.
5. **Factibilidad:** El GEG consideró que el tratamiento con betabloqueadores (BB) es una opción de tratamiento disponible en la institución.
6. **Uso de recursos:** El GEG consideró que el uso betabloqueadores (BB) no generaría costos adicionales para la institución, ya que actualmente son parte rutinaria del tratamiento de estos pacientes.

Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p>Dirección de la recomendación: Considerando que el tratamiento con betabloqueadores (BB) presentó beneficios significativos en comparación con el placebo o no tratamiento, el GEG decidió emitir una recomendación a favor del uso de betabloqueadores (BB) en pacientes con insuficiencia cardíaca y FE reducida.</p> <p>Fuerza de la recomendación: A pesar de que la evidencia es de baja certeza, los costos pequeños, la aceptabilidad y factibilidad de su uso, el GEG decidió emitir una recomendación fuerte.</p>	<p>En adultos con ICC con FE reducida ($\leq 40\%$) estadio C, recomendamos administrar betabloqueadores para el tratamiento de la enfermedad.</p> <p>Recomendación fuerte a favor</p> <p>Certeza de la evidencia: Baja ⊕⊕⊖⊖</p>

Puntos de BPC:

Justificación	BPC
El GEG consideró importante mencionar el proceso de titulación del fármaco, este proceso se especifica y va acorde con lo mencionado en la guía europea del 2021. (44)	<p>BPC1: Titular el fármaco de la siguiente manera:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Iniciar con dosis bajas en pacientes estables.

Justificación	BPC
	<ul style="list-style-type: none">- Duplicar la dosis inicial en no menos de 2 semanas; en algunos pacientes se podría duplicar la dosis en un mayor tiempo.- Alcanzar la dosis máxima indicada del fármaco (betabloqueadores) o la dosis máxima tolerada para el paciente.- Monitorizar frecuencia cardíaca, presión arterial y el estatus clínico (especialmente signos de congestión y el peso).

Pregunta 6.2: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección levemente reducida (40% - 49%) con ritmo sinusal estadio C, ¿se debería usar betabloqueadores para el manejo de la enfermedad?

Búsqueda de RS:

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

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

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

***Metaanálisis de ECA preseleccionados (ECA más grandes) (83)**

El GEG consideró que no era necesario actualizar la búsqueda, sin embargo, consideró importante evaluar cada estudio del meta-ECA (83) por separado, pero la información de cada ECA por separado para este subgrupo poblacional no estaba disponible.

Por lo que se realizó una búsqueda actualizada de ECA, con el objetivo de encontrar algún ECA no incluido en el meta-ECA; encontrándose el estudio J DHF, (84) el cual evaluó población (>40%); sin embargo, solo se presentó análisis para subgrupo de 40 – 49% solo para el desenlace compuesto (mortalidad cardiovascular y hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca); por lo que no fue considerado. No se encontraron otros ECA.

Finalmente, no se encontró evidencia de eventos adversos para esta subpoblación específica (FE: 40 – 49%), sin embargo, existe evidencia en ECA considerando FE ≤40%, por lo que se usó la evidencia de la RS de Barron et al 2013: (80)

RS	Puntaje en AMSTAR 2 modificado por IETSI	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por la RS
Barron et al. (2013)	9/10	Noviembre 2011	13 ECA	<ul style="list-style-type: none"> • Evento adverso (Bradicardia) • Evento adverso (Hiperglucemia)

Evidencia por desenlace:

Para todos los desenlaces de beneficio de esta pregunta se decidió tomar como referencia el meta-ECA (83) usado en la RS de Leite et al. (2023) (64, 65). Para los desenlaces de evento adverso (hiperglucemia y bradicardia) se usó la RS de Barron et al (2013). (80)

- **Mortalidad cardiovascular**

- El meta-ECA utilizado en la RS de Leite et al (2023) (65) de Cleland et al (2018) (83) realizó un subanálisis de la población de estudio (41 – 49%). El MA de estos ECA (n=570) tuvo las siguientes características:
 - **La población** fueron pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección entre 41% y 49% con ritmo sinusal
 - **La intervención** fue: B bloqueadores
 - **El control** fue: placebo
 - **El desenlace** fue mortalidad cardiovascular definido como muertes por causas cardiovasculares (infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular, etc.)
 - Se encontró que la incidencia de muertes cardiovasculares fue mayor en el grupo placebo (26/283 = 9.2%) en comparación con el grupo tratado con B bloqueadores (13/292 = 4.5%) (**HR: 0.48, IC 95%: 0.25 a 0.92**).

- **Hospitalización por insuficiencia cardiaca**

- El meta-ECA utilizado en la RS de Leite et al (2023) (65) de Cleland et al (2018) (83) realizó un subanálisis de la población de estudio (41 – 49%). El MA de estos ECA (n=566) tuvo las siguientes características:
 - **La población** fueron pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección entre 41% y 49% con ritmo sinusal
 - **La intervención** fue: B bloqueadores
 - **El control** fue: placebo
 - **El desenlace** fue hospitalización por insuficiencia cardiaca definido como episodio de hospitalización causado por complicaciones de la insuficiencia cardiaca
 - Se encontró que la incidencia de hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca fue similar en el grupo placebo en comparación con el grupo tratado con B bloqueadores (HR: 0.95, IC 95%: 0.68 a 1.32).

- **Mortalidad por cualquier causa**

- El meta-ECA utilizado en la RS de Leite et al (2023) (65) de Cleland et al (2018) (83) realizó un subanálisis de la población de estudio (41 – 49%). El MA de estos ECA (n=570) tuvo las siguientes características:
 - **La población** fueron pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección entre 41% y 49% con ritmo sinusal
 - **La intervención** fue: B bloqueadores

- **El control** fue: placebo
 - **El desenlace** fue mortalidad por todas las causas definido como muertes por cualquier causa (incluida las muertes cardiovasculares).
 - Se encontró que la incidencia de muertes por cualquier causa fue mayor en el grupo placebo ($35/283 = 12.4\%$) en comparación con el grupo tratado con B bloqueadores ($21/292 = 7.2\%$) (**HR: 0.59, IC 95%: 0.34 a 1.03**).
- **Evento adverso (Bradicardia)**
 - Ninguna RS ni ECA presento evaluación de este desenlace para la población n específica (FE: 41 – 49%), por lo que se usó la RS de Barron et al 2013 (80) en 9 ECA (n=15383). Estos tuvieron las siguientes características:
 - **La población** fueron pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección menor a igual a 40%
 - **La intervención** fue: B bloqueadores (carvedilol, bisoprolol y nevigolol)
 - **El control** fue: placebo
 - **El desenlace** fue bradicardia definido como disminución de la frecuencia cardiaca por debajo de 70 latidos por minuto.
 - Se encontró que la incidencia de bradicardia fue mayor en el grupo tratado con B bloqueadores ($387/7836 = 4.9\%$) en comparación con el grupo tratado con placebo ($122/7547 = 1.6\%$) (**OR: 3.45, IC 95%: 2.19 a 5.42**).
 - **Evento adverso (Hiperglicemia)**
 - Ninguna RS ni ECA presento evaluación de este desenlace para la población n específica (FE: 40 – 49%), por lo que se usó la RS de Barron et al 2013 (80) en 9 ECA (n=15383). Estos tuvieron las siguientes características:
 - **La población** fueron pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección menor a igual a 40%
 - **La intervención** fue: B bloqueadores (carvedilol, bisoprolol y nevigolol)
 - **El control** fue: placebo
 - **El desenlace** fue hiperglicemia definido como aumento de la glucosa basal por encima de 100 luego de iniciar el tratamiento.
 - Se encontró que la incidencia de hiperglucemia fue mayor en el grupo tratado con B bloqueadores ($300/1858 = 16.1\%$) en comparación con el grupo tratado con placebo ($213/1585 = 13.4\%$) (**OR: 1.31, IC 95%: 1.08 a 1.59**).

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

Población: En adultos de 18 años a más con diagnóstico de Insuficiencia Cardíaca Crónica estadio C F. Eyección levemente reducida (41 -49%) / **Intervención:** Beta bloqueadores (BB)/ **Comparador:** Placebo
Autor: Pedro Guerra Canchari
Bibliografía por desenlace:
Mortalidad cardiovascular, hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, mortalidad por todas las causas: meta-ECA (83)
Evento adverso (bradicardia e hiperglucemia): RS Barron et al 2013 (80)
Hospitalizaciones por todas las causas: No se cuenta con información

Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y Tipo de estudio	Comparación: Placebo	Intervención: B bloqueadores	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Interpretación*
Mortalidad Cardiovascular	Crítico	570 (1 ECA)	26/283 (9.2%)	13/292 (4.5%)	HR: 0.48, (0.25 a 0.92)	5 menos por 100 (de -1 a -7)	⊕⊕○○ Baja ^a	Por cada 100 personas a las que brindemos B bloqueadores en lugar de placebo, podría ser que evitemos 5 muertes por causas cardiovasculares (- 1 a -7)
Hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca	Crítico	566 (1 ECA)	45/474 (9.5%)*		HR: 0.95 (0.68 a 1.32)	1 menos por 100 (de - 3 a + 3)	⊕⊕⊕○ Moderado ^b	Al brincar B bloqueadores en lugar de placebo, probablemente no causaremos un efecto en las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca.
Mortalidad por todas las causas	Crítico	570 (1 ECA)	35/283 (12.4%)	21/292 (7.2%)	RR 0.58 (0.35 a 0.97)	5 menos por 100 (de - 0.4 a -8)	⊕⊕⊕○ Moderado ^b	Por cada 100 personas a las que brindemos B bloqueadores en lugar de placebo, probablemente evitemos 5 muertes por cualquier causa (- 0.4 a - 8)
Hospitalizaciones por todas las causas	Importante	No se cuenta con información						
Evento adverso (Bradicardia)	Subrogado	15383 (9 ECA)	387/7836 (4.9%)	122/7547 (1.6%)	OR 3.45 (2.19 a 5.42)	4 más por 100 (de +2 a + 7)	⊕⊕⊕○ Moderado ^c	Por cada 100 personas a las que brindemos B bloqueadores en lugar de placebo, probablemente causaremos un aumento en los casos de bradicardia: 4 casos más (+1.9 a +6.6)
Evento adverso (Hiperglucemia)	Subrogado	15383 (9 ECA)	213/1585 (13.4%)	300/1858 (16.1%)	OR 1.31 (1.08 a 1.59)	4 más por 100 (de +1 a +7)	⊕⊕⊕○ Moderado ^d	Por cada 100 personas a las que brindemos B bloqueadores en lugar de placebo, probablemente causaremos un aumento en los casos de bradicardia: 4 casos más (+0.9 a +6.4)

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

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

Explicaciones de la certeza de evidencia:

- A Se disminuyó dos niveles por imprecisión (El número de eventos en total es menor a 50)
- B. Se disminuyó un nivel por imprecisión (El número de eventos en total es entre 50-400)
- C. Se disminuyó un nivel por alta heterogeneidad (I²)
- D. Se disminuyó un nivel por riesgo de sesgo (no especificado el sesgo de selección y de evaluación)

* Se uso el riesgo basal del control de un estudio observacional (45/474): Effect of heart failure pharmacotherapies in patients with heart failure with mildly reduced ejection fraction. <https://doi.org/10.1093/euripc/zwae121>

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

Presentación:

Pregunta 6.2: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección levemente reducida (41% - 49%) estadio C con ritmo sinusal, ¿se debería usar B bloqueadores para el manejo de la enfermedad?

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

Evaluación:

Beneficios: ¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?																	
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales															
○ Trivial ○ Pequeño ● Moderado ○ Grande ○ Varía ○ Se desconoce	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces</th> <th>Diferencia (IC 95%)</th> <th>Interpretación*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mortalidad Cardiovascular</td> <td>5 menos por 100 (de -1 a -7)</td> <td>Por cada 100 personas a las que brindemos B bloqueadores en lugar de placebo, podría ser que causemos una disminución en la mortalidad cardiovascular: 5 muertes menos (- 1 a -7)</td> </tr> <tr> <td>Hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca</td> <td>1 menos por 100 (de - 3 a + 3)</td> <td>Al brindar B bloqueadores en lugar de placebo, probablemente no causaremos un efecto en las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca.</td> </tr> <tr> <td>Mortalidad por todas las causas</td> <td>5 menos por 100 (de - 0.4 a -8)</td> <td>Por cada 100 personas a las que brindemos B bloqueadores en lugar de placebo, probablemente causaremos una disminución en la mortalidad por cualquier causa: 5 muertes menos (- 0.4 a -8)</td> </tr> <tr> <td>Hospitalizaciones por cualquier causa</td> <td colspan="2">No se cuenta con información</td> </tr> </tbody> </table>	Desenlaces	Diferencia (IC 95%)	Interpretación*	Mortalidad Cardiovascular	5 menos por 100 (de -1 a -7)	Por cada 100 personas a las que brindemos B bloqueadores en lugar de placebo, podría ser que causemos una disminución en la mortalidad cardiovascular: 5 muertes menos (- 1 a -7)	Hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca	1 menos por 100 (de - 3 a + 3)	Al brindar B bloqueadores en lugar de placebo, probablemente no causaremos un efecto en las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca.	Mortalidad por todas las causas	5 menos por 100 (de - 0.4 a -8)	Por cada 100 personas a las que brindemos B bloqueadores en lugar de placebo, probablemente causaremos una disminución en la mortalidad por cualquier causa: 5 muertes menos (- 0.4 a -8)	Hospitalizaciones por cualquier causa	No se cuenta con información		El GEG consideró que el beneficio fue moderado (puesto que, dos de los eventos principales fueron significativos).
	Desenlaces	Diferencia (IC 95%)	Interpretación*														
	Mortalidad Cardiovascular	5 menos por 100 (de -1 a -7)	Por cada 100 personas a las que brindemos B bloqueadores en lugar de placebo, podría ser que causemos una disminución en la mortalidad cardiovascular: 5 muertes menos (- 1 a -7)														
	Hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca	1 menos por 100 (de - 3 a + 3)	Al brindar B bloqueadores en lugar de placebo, probablemente no causaremos un efecto en las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca.														
	Mortalidad por todas las causas	5 menos por 100 (de - 0.4 a -8)	Por cada 100 personas a las que brindemos B bloqueadores en lugar de placebo, probablemente causaremos una disminución en la mortalidad por cualquier causa: 5 muertes menos (- 0.4 a -8)														
Hospitalizaciones por cualquier causa	No se cuenta con información																
En resumen, en <i>adultos con diagnóstico de insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección levemente reducida (41 – 49%) estadio C con ritmo sinusal</i> , por cada 100 personas a las que se le brinde beta bloqueadores en vez de placebo: <ul style="list-style-type: none"> • Podría ser que se disminuyan 5 muertes por causas cardiovasculares • Probablemente, no causemos un efecto en las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca. • Probablemente se disminuirá 5 muertes por cualquier causa • Ningún estudio reportó el desenlace hospitalizaciones por cualquier causa 																	

Daños:											
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?											
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales								
<input type="radio"/> Trivial <input checked="" type="radio"/> Pequeño <input type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces</th> <th>Diferencia (IC 95%)</th> <th>Interpretación*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Bradicardia</td> <td>4 más por 100 (de + 2 a + 7)</td> <td>Por cada 100 personas a las que brindemos B bloqueadores en lugar de placebo, probablemente causaremos un aumento en los casos de bradicardia: 4 casos más (+1.9 a +6.6)</td> </tr> <tr> <td>Hiperglucemia</td> <td>4 más por 100 (de + 1 a + 6)</td> <td>Por cada 100 personas a las que brindemos B bloqueadores en lugar de placebo, probablemente causaremos un aumento en los casos de bradicardia: 4 casos más (+0.9 a +6.4)</td> </tr> </tbody> </table>	Desenlaces	Diferencia (IC 95%)	Interpretación*	Bradicardia	4 más por 100 (de + 2 a + 7)	Por cada 100 personas a las que brindemos B bloqueadores en lugar de placebo, probablemente causaremos un aumento en los casos de bradicardia: 4 casos más (+1.9 a +6.6)	Hiperglucemia	4 más por 100 (de + 1 a + 6)	Por cada 100 personas a las que brindemos B bloqueadores en lugar de placebo, probablemente causaremos un aumento en los casos de bradicardia: 4 casos más (+0.9 a +6.4)	<p>El GEG consideró que los daños fueron pequeños. Debido a que mencionan, que en relación a la bradicardia se establecen las condiciones de uso de estos fármacos en pacientes con frecuencia cardíaca mayor a 70.</p>
	Desenlaces	Diferencia (IC 95%)	Interpretación*								
Bradicardia	4 más por 100 (de + 2 a + 7)	Por cada 100 personas a las que brindemos B bloqueadores en lugar de placebo, probablemente causaremos un aumento en los casos de bradicardia: 4 casos más (+1.9 a +6.6)									
Hiperglucemia	4 más por 100 (de + 1 a + 6)	Por cada 100 personas a las que brindemos B bloqueadores en lugar de placebo, probablemente causaremos un aumento en los casos de bradicardia: 4 casos más (+0.9 a +6.4)									
<p>En resumen, en <i>adultos con diagnóstico de insuficiencia cardíaca crónica con fracción de eyección levemente reducida (41 – 49%) estadio C</i> por cada 100 personas a las que se le brinde beta bloqueadores en vez de placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Probablemente se tendrán 4 casos más de bradicardia • Probablemente se tendrán 4 casos más de hiperglucemia 											

Certeza de la evidencia:														
¿Cuál es la certeza general de la evidencia?														
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales											
<input type="radio"/> Muy baja <input checked="" type="radio"/> Baja <input type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> No se evaluaron estudios	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces</th> <th>Importancia</th> <th>Certeza</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mortalidad Cardiovascular</td> <td>Crítico</td> <td>⊕⊕○○ Baja^a</td> </tr> <tr> <td>Hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca</td> <td>Crítico</td> <td>⊕⊕⊕○ Moderado^b</td> </tr> <tr> <td>Mortalidad por todas las causas</td> <td>Crítico</td> <td>⊕⊕⊕○ Moderado^b</td> </tr> </tbody> </table>	Desenlaces	Importancia	Certeza	Mortalidad Cardiovascular	Crítico	⊕⊕○○ Baja ^a	Hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca	Crítico	⊕⊕⊕○ Moderado ^b	Mortalidad por todas las causas	Crítico	⊕⊕⊕○ Moderado ^b	<p><i>Explicaciones de la certeza de evidencia:</i> A Se disminuyó dos niveles por imprecisión (El número de eventos en total es menor a 50) B. Se disminuyó un nivel por imprecisión (El número de eventos en total es entre 50-400)</p> <p>Entre los desenlaces críticos, se consideró la menor certeza de evidencia (baja).</p>
	Desenlaces	Importancia	Certeza											
	Mortalidad Cardiovascular	Crítico	⊕⊕○○ Baja ^a											
Hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca	Crítico	⊕⊕⊕○ Moderado ^b												
Mortalidad por todas las causas	Crítico	⊕⊕⊕○ Moderado ^b												
<p>Desenlaces importantes para los pacientes: ¿Se contó con evidencia para todos los desenlaces importantes/críticos para los pacientes?</p>														
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> Sí	<p>Solo no se tenía información de uno de los desenlaces importantes, el resto de desenlaces presento resultados.</p>													

Balance de los efectos:		
¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador? (Tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> Sí		<p>El GEG menciona y está de acuerdo que los desenlaces más importantes y críticos han sido presentados.</p>

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

Uso de recursos:

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

Juicio	Evidencia					Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Costos elevados <input type="radio"/> Costos moderados <input checked="" type="radio"/> Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños <input type="radio"/> Ahorros moderados <input type="radio"/> Ahorros extensos <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	Ítem	Carvedilol	Carvedilol	Carvedilol	Bisoprolol fumarato	Se consideraron costos pequeños debido a que el costo anual por paciente es menor a S/.500 con cualquiera de las intervenciones farmacológicas brindadas a dosis máximas, este punto de cohorte establecido según el manual metodológico de IETSI.
	Presentación	6.25mg TB	12.5mg TB	25mg TB	5mg TB	
	Costo unitario	S/. 0.11	S/. 0.07	S/. 0.01	S/. 0.07	
	Dosis (cantidad de unidades a usar) (a dosis máxima)	8 TB	4 TB	2 TB	2 TB	
	Duración del esquema (crónico)	Anual	Anual	Anual	Anual	
	Costo total de tratamiento por persona	S/.0.11 x 8 x 365	S/.0.07 x 4 x 365	S/.0.02 x 4 x 365	S/.0.07 x 2 x 365	
	Costo anual por persona	S/.321.2	S/.102.2	S/.29.2	S/.51.1	
Fuente: Tarifario institucional ESSALUD						

Equidad:

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

Definiciones

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

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

Aceptabilidad:

¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
o No o Probablemente no o Probablemente sí ● Sí o Varía o Se desconoce		<p>Personal de salud: El GEG consideró que los profesionales de la salud aceptarían brindar la intervención.</p> <p>Pacientes: El GEG consideró que los pacientes aceptarían la intervención.</p>
Factibilidad:		
¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
o No o Probablemente no o Probablemente sí ● Sí o Varía o Se desconoce		El GEG consideró que el realizar brindar la medicación es factible en todos los niveles de atención en ESSALUD.

Resumen de los juicios:

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

Recomendaciones y justificación:

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

Puntos de BPC:

Justificación	BPC									
<p>El GEG considera las dosis mencionadas en la guía americana y mexicana (45) son adecuadas y alguno de esos fármacos se encuentra disponibles en la institución para su uso.(45)</p>	<p>BPC1: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección reducida y levemente reducida, dentro de las opciones disponibles de betabloqueadores, la dosis inicial y máxima es la siguiente:</p> <table border="1" data-bbox="738 1563 1283 1783"> <thead> <tr> <th>Fármaco</th> <th>Dosis inicial</th> <th>Dosis máxima</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Carvedilol</td> <td>3.125mg 2 veces al día</td> <td>25mg 2 veces al día[°]</td> </tr> <tr> <td>Bisoprolol</td> <td>1.25mg 1 vez al día</td> <td>10mg 1 vez al día</td> </tr> </tbody> </table> <p>[°] En pacientes con peso por encima de 80kg la dosis máxima puede llegar hasta 50mg 2 veces al día.</p>	Fármaco	Dosis inicial	Dosis máxima	Carvedilol	3.125mg 2 veces al día	25mg 2 veces al día [°]	Bisoprolol	1.25mg 1 vez al día	10mg 1 vez al día
Fármaco	Dosis inicial	Dosis máxima								
Carvedilol	3.125mg 2 veces al día	25mg 2 veces al día [°]								
Bisoprolol	1.25mg 1 vez al día	10mg 1 vez al día								

Pregunta 6.3: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de preservada ($\geq 50\%$) estadio C, ¿se debería usar betabloqueadores para el manejo de la enfermedad?

Búsqueda de RS:

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

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

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

Sin embargo, al evaluar la definición de fracción de eyección preservada considerada por la RS amplía su rango hasta $>40\%$, por lo que incluye población levemente reducida, teniendo en cuenta el efecto mostrado en este subgrupo, se considera que podría existir un sesgo al momento de emitir una recomendación, por lo que el GEG consideró que era necesario actualizar la búsqueda e identificar ensayos clínicos donde se establezca un punto de cohorte $\geq 50\%$. Encontrándose la RS de kaddoura R. et al 2024, la cual evidencio que hasta mayo 2023 solo 1 ensayo clínico y 15 estudios observaciones (85) cumplían las características mencionadas previamente, aunque el ECA identificado solo evaluó desenlaces subrogados. (86)

Finalmente, no se encontró evidencia de eventos adversos para esta subpoblación específica (FE: $\geq 50\%$), sin embargo, existe evidencia en ECA considerando FE $\leq 40\%$, por lo que se usó la evidencia de la RS de Barron et al 2013: (80)

RS	Puntaje en AMSTAR 2 modificado por IETSI	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por la RS
Barron et al. (2013)	9/10	Noviembre 2011	13 ECA	<ul style="list-style-type: none"> • Evento adverso (Bradicardia) • Evento adverso (Hiperglucemia)

Por lo que se decidió considerar en la tabla SoF la evidencia de ensayos clínicos considerados por la RS de Martin et al 2021, (67) y la RS de Barron et al 2013. (80)

Evidencia por desenlace:

Para todos los desenlaces de beneficio de esta pregunta se decidió tomar como referencia la RS de Martin et al (2021)(67). Para el desenlace de evento adverso (hiperglucemia y bradicardia) se usó la RS de Barron et al (2013). (80)

• Mortalidad cardiovascular

- La RS de Martin et al (2021) (67) presenta el MA de 4 ECA (n=1046), los cuales tuvieron las siguientes características:
 - **La población** fueron pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardiaca preservada con fracción de eyección variable (2 ECA $\geq 40\%$, 1 ECA media de FE $\geq 35\%$)
 - **La intervención** fue: B bloqueadores (nebivolol, carvedilol y 1 propanolol)
 - **El control** fue: placebo o tratamiento estándar
 - **El desenlace** fue mortalidad cardiovascular definido como muertes por causas cardiovasculares (infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular, etc.)
 - Se encontró que la incidencia de muertes cardiovasculares fue mayor en el grupo placebo (98/527 = 18.5%) en comparación con el grupo tratado con B bloqueadores (79/519 = 15.2%) (**RR: 0.78, IC 95%: 0.62 a 0.99**).

• Hospitalización por insuficiencia cardiaca

- La RS de Martin et al (2021) (67) presenta el MA de 3 ECA (n=449), los cuales tuvieron las siguientes características:
 - **La población** fueron pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardiaca preservada con fracción de eyección variable (1 ECA $\geq 40\%$, 1 ECA no reporta y 2 ECA $\geq 45\%$)
 - **La intervención** fue: B bloqueadores (3 carvedilol y 1 bisoprolol)
 - **El control** fue: placebo o tratamiento estándar
 - **El desenlace** fue hospitalización por insuficiencia cardiaca definido como episodio de hospitalización causado por complicaciones de la insuficiencia cardiaca
 - Se encontró que la incidencia de hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca fue mayor en el grupo placebo (39/230 = 16.9%) en comparación con el grupo tratado con B bloqueadores (27/219 = 12.3%) (**RR: 0.73, IC 95%: 0.47 a 1.13**).

• Mortalidad por cualquier causa

- La RS de Martin et al (2021) (67) presenta el MA de 4 ECA (n=1105), los cuales tuvieron las siguientes características:

- **La población** fueron pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardiaca preservada con fracción de eyección variable (1 ECA no define, 1 ECA media de FE $\geq 35\%$. 1 ECA $\geq 40\%$ y 1 ECA $> 40\%$)
 - **La intervención** fue: B bloqueadores (2 carvedilol, propranolol, nevigolol)
 - **El control** fue: placebo o tratamiento estándar
 - **El desenlace** fue mortalidad por todas las causas definido como muertes por cualquier causa (incluida las muertes cardiovasculares).
 - Se encontró que la incidencia de muertes por cualquier causa fue mayor en el grupo placebo (137/555 = 24.6%) en comparación con el grupo tratado con B bloqueadores (112/550 = 20.3%) (**RR: 0.82, IC 95%: 0.67 a 1.00**).

- **Evento adverso (Bradicardia)**
 - Ninguna RS ni ECA presento evaluación de este desenlace para la población n específica (FE: $\geq 50\%$), por lo que se usó la RS de Barron et al 2013 (80) en 9 ECA (n=15383). Estos tuvieron las siguientes características:
 - **La población** fueron pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección menor a igual a 40%
 - **La intervención** fue: B bloqueadores (carvedilol, bisoprolol y nevigolol)
 - **El control** fue: placebo
 - **El desenlace** fue bradicardia definido como disminución de la frecuencia cardiaca por debajo de 70 latidos por minuto.
 - Se encontró que la incidencia de bradicardia fue mayor en el grupo tratado con B bloqueadores (387/7836 = 4.9%) en comparación con el grupo tratado con placebo (122/7547 = 1.6%) (OR: 3.45, IC 95%: 2.19 a 5.42).

- **Evento adverso (Hiperglicemia)**
 - Ninguna RS ni ECA presento evaluación de este desenlace para la población n específica (FE: $\geq 50\%$), por lo que se usó la RS de Barron et al 2013 (80) en 9 ECA (n=15383). Estos tuvieron las siguientes características:
 - **La población** fueron pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección menor a igual a 40%
 - **La intervención** fue: B bloqueadores (carvedilol, bisoprolol y nevigolol)
 - **El control** fue: placebo
 - **El desenlace** fue hiperglicemia definido como aumento de la glucosa basal por encima de 100 luego de iniciar el tratamiento.
 - Se encontró que la incidencia de hiperglucemia fue mayor en el grupo tratado con B bloqueadores (300/1858 = 16.1%) en comparación con el

grupo tratado con placebo (213/1585 = 13.4%) (OR: 1.31, IC 95%: 1.08 a 1.59).

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

Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y Tipo de estudio	Intervención: B bloqueadores	Comparación: Placebo	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Interpretación*
Población: En adultos de 18 años a más con diagnóstico de Insuficiencia Cardíaca Crónica estadio C F. Eyección preservada ($\geq 50\%$) Intervención: Betabloqueadores Comparador: Placebo Autor: Pedro Guerra Canchari Bibliografía por desenlace: <ul style="list-style-type: none"> Mortalidad cardiovascular, hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, mortalidad por todas las causas: RS Martin et al 2021 (67) Evento adverso (bradicardia e hiperglicemia): RS Barron et al 2013 (80) Hospitalizaciones por todas las causas: No se cuenta con información 								
Mortalidad cardiovascular	Crítico	1046 (3 ECA)	79/519 (15.2%)	98/527 (18.5%)	RR = 0.78 (0.62 a 0.99)	3 menos por 100 (de -6 a -0.2)	⊕○○○ Muy Bajo ^{a,b,c}	Por cada 100 personas a las que brindemos B bloqueadores en lugar de placebo, podría ser que evitemos 3 muertes por causas cardiovasculares (-6 a -0.2), pero la evidencia es muy incierta.
Hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca	Crítico	449 (4 ECA)	27/219 (12.3%)	39/230 (16.9%)	RR = 0.73 (0.47 a 1.13)	3 menos por 100 (de -7 a +2)	⊕○○○ Muy Bajo ^{a,b,c}	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de brindar B bloqueadores en lugar de placebo con respecto a las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca.
Mortalidad por cualquier causa	Crítico	1105 (4 ECA)	112/550 (20.3%)	137/555 (24.6%)	RR 0.82 (0.67 a 1.00)	4 menos por 100 (de -7 a +0)	⊕○○○ Muy Bajo ^{a,b,c}	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de brindar B bloqueadores en lugar de placebo con respecto a las muertes por cualquier causa.
Hospitalizaciones por todas las causas	Importante	No se cuenta con información						
Evento adverso (Bradicardia)	Subrogado	15383 (9 ECA)	387/7836 (4.9%)	122/7547 (1.6%)	OR 3.45 (2.19 a 5.42)	4 más por 100 (de +2 a +7)	⊕⊕○○ Bajo ^{c,d}	Por cada 100 personas a las que brindemos B bloqueadores en lugar de placebo, podría ser que causemos 4 casos más de bradicardia (+2 +7)
Evento adverso (Hiperglicemia)	Subrogado	15383 (9 ECA)	300/1858 (16.1%)	300/1858 (16.1%)	OR 1.31 (1.08 a 1.59)	4 más por 100 (de +1 a +6)	⊕⊕○○ Bajo ^{c,d}	Por cada 100 personas a las que brindemos B bloqueadores en lugar de placebo, podría ser que causemos 4 casos más de hiperglicemia (+1 a +6)

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

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

Explicaciones de la certeza de evidencia:

- Se disminuyó un nivel por riesgo de sesgo (no especificado el sesgo de selección y de evaluación)
- Se disminuyó un nivel por imprecisión (número de eventos totales entre 50 – 300)
- Se disminuyó un nivel por evidencia indirecta (todos los estudios incluidos presentan FE $>40\%$ e incluye población levemente reducida)
- Se disminuyó un nivel por alta heterogeneidad

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

Presentación:

Pregunta 6.3: En adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección levemente reducida ($\geq 50\%$) estadio C, ¿se debería usar B bloqueadores para el manejo de la enfermedad?	
Población:	Adultos con diagnóstico de insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección preservada ($\geq 50\%$) estadio C
Intervención:	B bloqueadores
Comparador:	Placebo
Desenlaces:	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad cardiovascular • Hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca • Eventos adversos • Mortalidad por cualquier causa • Hospitalizaciones por cualquier causa
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica poblacional – Seguro de salud (EsSalud)
Potenciales conflictos de interés:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta

Evaluación:

Beneficios: ¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?																	
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales															
○ Trivial ○ Pequeño ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ● Se desconoce	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces</th> <th>Diferencia (IC 95%)</th> <th>Interpretación*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mortalidad Cardiovascular</td> <td>3 menos por 100 (de -6 a -0.2)</td> <td>Por cada 100 personas a las que brindemos B bloqueadores en lugar de placebo, podría ser que evitemos 3 muertes por causas cardiovasculares (-6 a -0.2), pero la evidencia es muy incierta.</td> </tr> <tr> <td>Hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca</td> <td>3 menos por 100 (de -7 a +2)</td> <td>La evidencia es muy incierta sobre el efecto de brindar B bloqueadores en lugar de placebo con respecto a las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca.</td> </tr> <tr> <td>Mortalidad por todas las causas</td> <td>4 menos por 100 (de -7 a +0)</td> <td>La evidencia es muy incierta sobre el efecto de brindar B bloqueadores en lugar de placebo con respecto a las muertes por cualquier causa.</td> </tr> <tr> <td>Hospitalizaciones por cualquier causa</td> <td colspan="2">No se cuenta con información</td> </tr> </tbody> </table>	Desenlaces	Diferencia (IC 95%)	Interpretación*	Mortalidad Cardiovascular	3 menos por 100 (de -6 a -0.2)	Por cada 100 personas a las que brindemos B bloqueadores en lugar de placebo, podría ser que evitemos 3 muertes por causas cardiovasculares (-6 a -0.2), pero la evidencia es muy incierta.	Hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca	3 menos por 100 (de -7 a +2)	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de brindar B bloqueadores en lugar de placebo con respecto a las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca.	Mortalidad por todas las causas	4 menos por 100 (de -7 a +0)	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de brindar B bloqueadores en lugar de placebo con respecto a las muertes por cualquier causa.	Hospitalizaciones por cualquier causa	No se cuenta con información		El GEG consideró que el beneficio real se desconoce justificando en que la población de la evidencia no agrupa realmente a la población y al existir mucha variabilidad entre los ECA.
	Desenlaces	Diferencia (IC 95%)	Interpretación*														
	Mortalidad Cardiovascular	3 menos por 100 (de -6 a -0.2)	Por cada 100 personas a las que brindemos B bloqueadores en lugar de placebo, podría ser que evitemos 3 muertes por causas cardiovasculares (-6 a -0.2), pero la evidencia es muy incierta.														
	Hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca	3 menos por 100 (de -7 a +2)	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de brindar B bloqueadores en lugar de placebo con respecto a las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca.														
	Mortalidad por todas las causas	4 menos por 100 (de -7 a +0)	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de brindar B bloqueadores en lugar de placebo con respecto a las muertes por cualquier causa.														
Hospitalizaciones por cualquier causa	No se cuenta con información																
En resumen, en <i>adultos con diagnóstico de insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección preservada ($\geq 50\%$) estadio C</i> , por cada 100 personas a las que se le brinde betabloqueadores en vez de placebo: <ul style="list-style-type: none"> • Podría ser que se disminuyan 3 muertes por causas cardiovasculares, pero la evidencia es muy incierta. • La evidencia es muy incierta sobre su efecto en las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca. • La evidencia es muy incierta sobre su efecto en muertes por cualquier causa. • Ningún estudio reportó el desenlace hospitalizaciones por cualquier causa 																	
Daños:																	

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

Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Pequeño <input type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Varía <input checked="" type="radio"/> Se desconoce	Desenlaces	Diferencia (IC 95%)	Interpretación*	El GEG consideró que los daños reales se desconocen, debido a que la evidencia no es directa y se evalúa en un grupo “más enfermo”, por lo que incluso podría ser mayor o menor los daños.
	Bradicardia	4 más por 100 (de + 2 a + 7)	Por cada 100 personas a las que brindemos B bloqueadores en lugar de placebo, podría ser que causemos 4 casos más de bradicardia (+2 +7)	
	Hiperglucemia	4 más por 100 (de + 1 a + 6)	Por cada 100 personas a las que brindemos B bloqueadores en lugar de placebo, podría ser que causemos 4 casos más de hiperglicemia (+1 a +6)	
En resumen, en <i>adultos con diagnóstico de insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección levemente reducida (≥50%) estadio C</i> por cada 100 personas a las que se le brinde betabloqueadores en vez de placebo: <ul style="list-style-type: none"> • Probablemente se tendrán 4 casos más de bradicardia • Probablemente se tendrán 4 casos más de hiperglucemia 				

Certeza de la evidencia:

¿Cuál es la certeza general de la evidencia?

Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales
<input checked="" type="radio"/> Muy baja <input type="radio"/> Baja <input type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> No se evaluaron estudios	Desenlaces	Importancia	Certeza	
	Mortalidad Cardiovascular	Crítico	⊕○○○ Muy Bajo ^{a,b,c}	
	Hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca	Crítico	⊕○○○ Muy Bajo ^{a,b,c}	
	Mortalidad por todas las causas	Crítico	⊕○○○ Muy Bajo ^{a,b,c}	
Explicaciones de la certeza de evidencia: A Se disminuyó un nivel por riesgo de sesgo (no especificado el sesgo de selección y de evaluación) B. Se disminuyó un nivel por imprecisión (número de eventos totales entre 50 – 300) C. Se disminuyó un nivel por evidencia indirecta (todos los estudios incluidos presentan FE >40% e incluye población levemente reducida)				
Entre los desenlaces críticos, se consideró la menor certeza de evidencia (Muy baja).				

Desenlaces importantes para los pacientes:

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

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

Balance de los efectos:

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

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales

<input type="radio"/> Favorece al comparador <input type="radio"/> Probablemente favorece al comparador <input type="radio"/> No favorece a la intervención ni al comparador <input type="radio"/> Probablemente favorece a la intervención <input type="radio"/> Favorece a la intervención <input type="radio"/> Varía <input checked="" type="radio"/> Se desconoce		Considerando el desconocimiento real por falta de evidencia directa para la subpoblación específica de los beneficios y daños del grupo farmacológico, además de la certeza muy baja de la evidencia. El GEG consideró que el balance de efectos se desconoce.
---	--	--

Uso de recursos:

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

Juicio	Evidencia					Consideraciones adicionales
	Ítem	Carvedilol	Carvedilol	Carvedilol	Bisoprolol fumarato	
<input type="radio"/> Costos elevados <input type="radio"/> Costos moderados <input checked="" type="radio"/> Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños <input type="radio"/> Ahorros moderados <input type="radio"/> Ahorros extensos <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	Presentación	6.25mg TB	12.5mg TB	25mg TB	5mg TB	Se consideraron costos pequeños debido a que el costo anual por paciente es menor a S/500 con cualquiera de las intervenciones farmacológicas brindadas a dosis máximas, este punto de cohorte establecido según el manual metodológico de IETSI.
	Costo unitario	S/. 0.11	S/. 0.07	S/. 0.01	S/. 0.07	
	Dosis (cantidad de unidades a usar) (a dosis máxima)	8 TB	4 TB	2 TB	2 TB	
	Duración del esquema (crónico)	Anual	Anual	Anual	Anual	
	Costo total de tratamiento por persona	S/.0.11 x 8 x 365	S/.0.07 x 4 x 365	S/.0.02 x 4 x 365	S/.0.07 x 2 x 365	
	Costo anual por persona	S/.321.2	S/.102.2	S/.29.2	S/.51.1	

Fuente: Tarifario institucional ESSALUD

Equidad:

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

Definiciones

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

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Reducido <input type="radio"/> Probablemente reducido <input type="radio"/> Probablemente no tenga impacto <input type="radio"/> Probablemente incrementa la equidad <input type="radio"/> Incrementa la equidad <input type="radio"/> Varía <input checked="" type="radio"/> Se desconoce		El GEG consideró que el efecto en la equidad se desconoce debido a que no se conoce el beneficio o daño real de la intervención.

Aceptabilidad:

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

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		<p>Personal de salud: El GEG consideró que los profesionales de la salud aceptarían brindar la intervención.</p> <p>Pacientes: El GEG consideró que los pacientes aceptarían la intervención.</p>

Factibilidad:

¿La intervención es factible de implementar?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		El GEG consideró que el realizar brindar la medicación es factible en todos los niveles de atención en ESSALUD.

Resumen de los juicios:

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

Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p>Dirección y fuerza: Los beneficios y daños de brindar B bloqueadores se consideraron desconocidos debido a que en el primer grupo la evidencia es muy incierta y en el segundo grupo no se tiene evidencia directa del grupo población previamente definido, además la certeza de la evidencia se consideró muy baja. Si bien es una intervención factible y aceptable por implementar, además de costos pequeños. Debido a la falta de evidencia directa para este subgrupo poblacional y posible diferencias entre los resultados de ensayos clínicos y los estudios observacionales.</p> <p>El GEG decidió no emitir una recomendación ni a favor ni en contra.</p>	<p>En pacientes con adultos con insuficiencia cardíaca crónica con fracción de eyección preservada ($\geq 50\%$) estadio C, la falta de evidencia de beneficios y daños de los betabloqueadores impide emitir una recomendación a favor o en contra de esta intervención.</p>

Puntos de BPC:

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