

**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 (45).

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 (46).

La fisiopatología de la insuficiencia cardíaca muestra un incremento de actividad adrenérgica desde etapas tempranas, asociada a progreso de la enfermedad (47, 48). 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  $\beta$ , que la estimulación adrenérgica crónica ha reducido, y disminuir el ritmo cardíaco y la vasoconstricción (49).

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 FER reducida.

**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	En pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estadio C con Fracción de Eyección reducida (FER <40%)	Beta bloqueadores / Placebo o no tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalidad por cualquier causa</li> <li>• Hospitalización por insuficiencia cardíaca</li> <li>• Eventos adversos</li> </ul>

**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 (50) Thomsen 2016 (51) y la de Barron 2013 (52).

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"> <li>• Mortalidad por todas las causas</li> </ul>
Thomsen (2016)	Críticamente Bajo	Diciembre de 2014	30 ECA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalidad por todas las causas</li> <li>• Hospitalización por insuficiencia cardíaca</li> </ul>
Barron (2013)	Críticamente bajo	De 1950 a noviembre 2011	9 ECA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eventos adversos:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hiperglicemia</li> <li>• Bradicardia</li> </ul> </li> </ul>

Las dos RS con mayor calidad y con búsquedas más actuales fueron las de Burnet 2017 (50) y de Thomsen 2016 (51). La RS de Thomsen 2016 (51) incluía más estudios que la RS de Burnet 2017 (50) y reportaba más desenlaces de interés; además, la RS de Burnet 2017 (50) 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 (51) 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 (52) para desenlaces de efectos adversos por ser la única RS encontrada que los reportaba.

La RS de Thomsen 2016 (51) hizo una búsqueda inicial de los ECA incluidos en dos GPC: ESC 2012 (53) y ACCF/AHA 2013 (54) 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 (51) 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 (51) 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 (51) 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 (52) 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 (52) 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].

**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 beta bloqueadores (BB) presenta un beneficio claro sobre el grupo que recibió placebo o no tratamiento (certeza de evidencia: **Moderada**).

**Valoración de los desenlaces por los pacientes:** El GEG consideró que los desenlaces prioritizados para esta pregunta serían relevantes para los pacientes.

**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.

**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.

**Factibilidad:** El GEG consideró que el tratamiento con beta bloqueadores (BB) es una opción de tratamiento disponible en la institución.

**Uso de recursos:** El GEG consideró que el uso beta bloqueadores (BB) no generaría costos adicionales para la institución, ya que actualmente son parte rutinaria del tratamiento de estos pacientes.

**Dirección y fuerza de la recomendación:**

- **Dirección de la recomendación:** Considerando que el tratamiento con beta bloqueadores (BB) presentó beneficios significativos en comparación con el placebo o no tratamiento, el GEG decidió emitir una recomendación **a favor** del uso de beta bloqueadores (BB) en pacientes con insuficiencia cardíaca y FER.
- **Fuerza de la recomendación:** Considerando que la evidencia es de moderada certeza se decidió emitir una **recomendación fuerte**.

**Recomendaciones y puntos de buena práctica clínica:**

**Recomendaciones:**

1. En adultos con ICC con FE reducida ( $\leq 40\%$ ) estadio C, recomendamos administrar BB para el tratamiento de la enfermedad.

**Recomendación fuerte a favor**

**Calidad de la evidencia: Muy Baja ( $\oplus\ominus\ominus\ominus$ )**