



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

Evidencia que promueve **Confianza**

Efectividad y seguridad de nebivolol como tratamiento ambulatorio de primera línea para isquemia miocárdica, no complicada, en adultos

Octubre 2013

Reporte No. 2



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

Evidencia que promueve **Confianza**

TABLA DE CONTENIDO

Grupo desarrollador	4
Fuentes de financiación	4
Conflicto de intereses	4
Introducción	5
1. Antecedentes	5
1.1 Descripción de la condición de salud de interés (indicación)	5
1.2 Descripción de la tecnología	6
1.2.1 Código ATC	6
1.2.2 Registro Sanitario	7
1.2.3 Información General del Principio Activo (7), (10), (11)	7
2. Evaluación de efectividad y seguridad	8
2.1 Pregunta de evaluación	8
2.2 Criterios de elegibilidad de la evidencia	9
2.2.1 Criterios de inclusión	9
2.2.1.1 Población	9
2.2.1.2 Tecnología de interés	9
2.2.1.3 Comparador	9
2.2.1.4 Desenlaces	9
2.2.1.5 Tipo de estudio	10
2.2.2 Criterios de exclusión	10
2.3 Metodología	10
2.3.1 Búsqueda de literatura	10
2.3.1.1 Búsqueda en bases de datos electrónicas	10
2.3.1.2 Otros métodos de búsqueda	11

2.3.1.3	Gestión documental.....	11
2.3.2	Tamización de referencias y selección de estudios.....	11
3.	Discusión.....	12
4.	Conclusiones.....	12
	Referencias bibliográficas.....	13
	Anexos.....	15
	Anexo 1 Registro sanitario INVIMA.....	15
	Anexo 2 Reportes de búsqueda en bases de datos electrónicas.	17
	Anexo 3 Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia.....	20

Grupo desarrollador

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Lorena Cañon (LC)

Fuentes de financiación

Ministerio de Salud y Protección Social

Conflicto de intereses

Se declararon los posibles conflictos de interés, siguiendo las recomendaciones de la Guía Metodológica para el desarrollo de Guías de Práctica Clínica de Colciencias y Ministerio de Salud y Protección Social. Ante un posible conflicto de interés invalidante de un miembro, este fue excluido de la discusión y de la recomendación relacionada con cada tecnología, por lo que se asume que el proceso de evaluación de cada tecnología y la construcción de cada recomendación, fueron desarrolladas de forma transparente e imparcial.

Introducción

1. Antecedentes

1.1 Descripción de la condición de salud de interés (indicación)

La isquemia miocárdica es un problema causado por el estrechamiento de las arterias que irrigan el corazón. Cuando hay obstrucciones en las arterias, se disminuye el flujo de sangre y oxígeno que irriga el músculo cardíaco. En el momento en que aumentan los requerimientos de oxígeno, como con el ejercicio, el corazón no puede satisfacer la demanda del mismo, por lo cual se generan los síntomas (1).

La cardiopatía isquémica es un síndrome que abarca una serie de patologías que incluyen: la angina estable e inestable, síndrome coronario agudo, y la cardiopatía isquémica crónica.

En relación con la epidemiología se considera que las enfermedades cardiovasculares ECV son la principal causa de muerte en todo el mundo. Cada año mueren más personas por ECV, que por cualquier otra causa (2). Se calcula que en 2008 murieron por esta causa 17,3 millones de personas, lo cual representa un 30% del total de muertes registradas en el mundo; 7,3 millones de esas muertes se debieron a la ataques cardíacos, y 6,2 millones a eventos cardiovasculares(3). Según la publicación de Salud en las Américas realizada por OPS/OMS en el 2012, dentro de las diez principales causa de mortalidad se encuentra primer lugar la enfermedad isquémica del corazón con un 9,21%.

De acuerdo con las estadísticas vitales del Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE), para el año 2009 se registró dentro de las cinco primeras causas de mortalidad en Colombia la Enfermedad isquémica del corazón con 28.650 casos(4). En la actualidad no hay claridad acerca de la prevalencia de la cardiopatía isquémica en Colombia.

El principal síntoma de esta enfermedad es el dolor torácico, cuya ubicación es generalmente sub-esternal, y puede irradiarse al cuello, la maxilar, epigastrio o los brazos. Este síntoma se presenta en diferentes grados de intensidad y duración (5).

El diagnóstico se realiza mediante la evaluación clínica del paciente, y según las indicaciones específicas se pueden realizar pruebas cardíacas no invasivas o invasivas (5).

En relación con el tratamiento, los beneficios e indicaciones clínicas de los beta-bloqueadores están claramente definidos en varias enfermedades cardiovasculares y su utilidad potencial también ha sido establecida con claridad en numerosas situaciones clínicas (6), como: Infarto

Agudo de Miocardio IAM, prevención secundaria después del IAM, Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST, cardiopatía isquémica crónica y estable, insuficiencia cardíaca, arritmias hipertensión entre otras (6).

Los beta-bloqueadores se pueden clasificar de forma general en: a) no selectivos, que son los que producen un bloqueo competitivo de los receptores adrenérgicos β_1 y β_2 , y b) los que son más afines a los receptores β_1 que a los β_2 , llamados normalmente β_1 -selectivos (6). Dentro del el grupo de los β_1 -selectivos se encuentran el metoprolol y el nebivolol entre otros.

1.2 Descripción de la tecnología

El nebivolol es un betabloqueador selectivo β_1 de los receptores cardíacos, posee acción vasodilatadora, su acción es prolongada. Es empleado en el tratamiento de la hipertensión arterial, angina de pecho, insuficiencia cardíaca congestiva.(7)

1.2.1 Código ATC

El nebivolol pertenece al grupo de medicamentos de agentes betabloqueadores selectivos, de acuerdo a la desagregación del grupo farmacológico que se muestra a continuación:

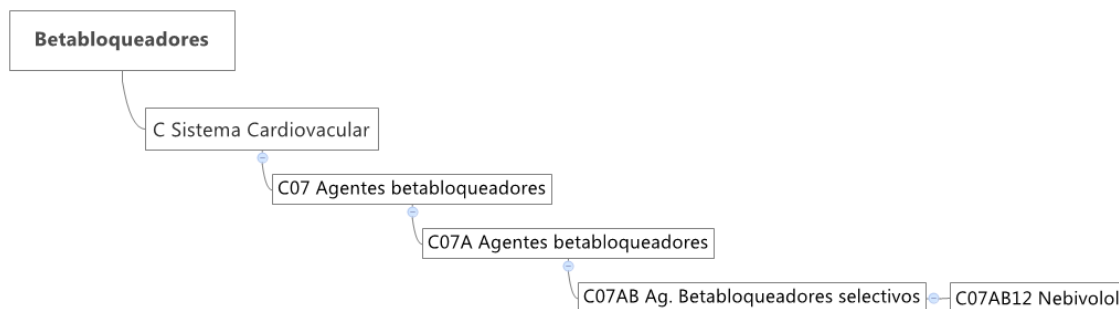


Figura 1 Descripción de niveles ATC

Fuente : Construcción propia.(8), (9)

1.2.2 Registro Sanitario

La búsqueda de registros sanitarios en la base de datos de INVIMA arrojó 8 registros vigentes para la indicación estudiada. La información completa de estos registros sanitarios se encuentra en el Anexo No. 1.

1.2.3 Información General del Principio Activo (7), (10), (11).

El nebivolol es un β -bloqueante cardiosselectivo que no posee acción estabilizante de membrana ni presenta actividad simpaticomimética intrínseca. A diferencia del atenolol, el nebivolol reduce la resistencia vascular periférica por un mecanismo de relajación endotelial, que parece mediado por el ácido nítrico. El nebivolol también presenta propiedades vasodilatadoras que contribuyen al efecto antihipertensivo. La selección de un β -bloqueante debe realizarse de forma individualizada, siendo en general preferibles los de administración en una dosis/día; en pacientes postinfarto, serían de elección los beta-1 selectivos, sin actividad simpaticomimética intrínseca, al mostrarse más eficaces en la prevención del infarto recurrente, muerte súbita y mortalidad. Los β -bloqueantes cardiosselectivos se consideran de uso preferente y pueden ser especialmente eficaces en pacientes con asma o diabetes.

Dosificación:

En pacientes adultos mayores de 18 años: Se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis diaria única de 12,5 mg, durante los 2 primeros días. Después, se recomienda proseguir con una dosis diaria de 25 mg. Si es necesario puede elevarse la dosis posteriormente a intervalos de dos semanas como mínimo, hasta alcanzar la dosis diaria máxima recomendada de 50 mg en una o en dos tomas al día. No administrar en niños porque en ellos la eficacia y la seguridad no han sido establecidas.

Precauciones:

- Insuficiencia cardíaca inestable o descompensada
- Insuficiencia hepática con manifestaciones clínicas.
- Está contraindicado en los pacientes con:
 - Bloqueo auriculo-ventricular (AV) de 2º o 3er grado (excepto si se ha implantado un marcapasos permanente).
 - Bradicardia grave (< 50 latidos/minuto).
 - Síndrome del nódulo sinusal enfermo (incluido bloqueo sinoauricular).

- Hipotensión arterial grave (TA sistólica < 85 mmHg).
- Choque cardiogénico.
- Antecedentes de asma o broncoespasmo.

En insuficiencia cardíaca crónica deben hacerse ajustes de dosis y pueden aparecer complicaciones durante el ajuste. Se debe usar con precaución cuando se administre junto a un digitálico.

Se ha observado un deterioro reversible de la función renal durante el tratamiento con nebivolol en los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica e hipotensión arterial (TA sistólica < 100 mmHg), cardiopatía isquémica, vasculopatía difusa o insuficiencia renal subyacente.

Debe utilizarse con precaución en los pacientes con EPOC de componente broncoespástico que no estén recibiendo tratamiento por vía oral o inhalatoria, y sólo si los beneficios esperados superan a los riesgos. Los pacientes propensos al broncoespasmo pueden experimentar dificultad respiratoria como consecuencia de un aumento de la resistencia de las vías respiratorias al flujo aéreo.

En los diabéticos, su administración debe ser realizada con cautela, toda vez que los signos y síntomas precoces de hipoglucemia pueden quedar enmascarados o atenuarse. En los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y diabetes, su uso puede llevar a un empeoramiento del control de la glucemia.

2. Evaluación de efectividad y seguridad

2.1 Pregunta de evaluación

En adultos mayores de 18 años con isquemia miocárdica, no complicada ¿Cuál es la efectividad y seguridad de nebivolol comparado con metoprolol como tratamiento ambulatorio de primera línea?

P	Adultos mayores de 18 años con isquemia miocárdica, no complicada.
I	Nebivolol
C	Metoprolol
O	Mejoría clínica y de la clase funcional, Mortalidad de origen cardiovascular y no cardiovascular, hospitalización y re-hospitalización.

P: población; I: tecnología de interés; C: comparación; O: desenlaces (del inglés Outcome).

La pregunta de investigación fue refinada y validada con base en: autorización de mercadeo de la tecnología para la indicación de interés (registro sanitario INVIMA), listado de medicamentos vitales no disponibles, cobertura de las tecnologías en el Plan Obligatorio de Salud (POS) (Acuerdo 029 de 2011), revisión de grupos terapéuticos (código ATC: Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system), recomendaciones de guías de práctica clínica actualizadas, disponibilidad de evidencia sobre efectividad y seguridad (reportes de evaluación de tecnologías, revisiones sistemáticas de la literatura), uso de las tecnologías (listas nacionales de recobro, estadísticas de prescripción, etc), consulta con expertos temáticos (especialistas clínicos), y otros actores clave. No se identificaron otros comparadores relevantes para la evaluación.

Cabe anotar que en reuniones realizadas con funcionarios de MSPS, se acordó que, a pesar de que la indicación sugerida (cardiopatía isquémica) no se encuentra dentro de las indicaciones referidas para este medicamento (nebivolol) en el registro sanitario INVIMA, dado el proceso de priorización realizado previamente, se decide orientar la pregunta de investigación con la indicación priorizada.

2.2 Criterios de elegibilidad de la evidencia

2.2.1 Criterios de inclusión

2.2.1.1 Población

Adultos mayores de 18 años con isquemia miocárdica, no complicada.

2.2.1.2 Tecnología de interés

Nebivolol

2.2.1.3 Comparador

Metoprolol

2.2.1.4 Desenlaces

- Mejoría clínica y mejoría de la clase funcional
- Mortalidad de origen cardiovascular y no cardiovascular
- Hospitalización y re-hospitalización.

2.2.1.5 Tipo de estudio

- Revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorizados.
- Revisiones sistemáticas de estudios de cohortes.

2.2.2 Criterios de exclusión

- Estudios con fecha de publicación mayor a 3 años.
- Estudios publicados en idiomas diferentes al inglés y español.
- Estudios publicados únicamente en formato de resumen.

2.3 Metodología

2.3.1 Búsqueda de literatura

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática y exhaustiva, con el objetivo de identificar evidencia científica relevante en relación con la pregunta de evaluación. Todo el proceso se acogió a los estándares de calidad internacional utilizados en revisiones sistemáticas de la literatura (12). Las búsquedas fueron llevadas a cabo por personal entrenado.

2.3.1.1 Búsqueda en bases de datos electrónicas

De acuerdo con el diseño definido en los criterios de elegibilidad, se seleccionaron las siguientes bases de datos electrónicas:

- MEDLINE (plataforma Ovid).
- MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations (plataforma Ovid).
- MEDLINE Daily Update (plataforma Ovid).
- EMBASE.com.
- The Cochrane Library (plataforma Wiley).

Inicialmente se identificaron los términos clave en lenguaje natural a partir de la pregunta en formato PICO.

Posteriormente se diseñó una estrategia de búsqueda genérica, compuesta por vocabulario controlado explotado (Medical Subject Headings - MeSH y Emtree) y lenguaje libre, considerando sinónimos, abreviaturas, acrónimos, variaciones ortográficas y plurales. Las estrategias se complementaron con identificadores de campo, truncadores, operadores de proximidad, operadores booleanos y filtros metodológicos de alta sensibilidad. Esta estrategia se validó mediante una consulta con expertos temáticos y se adaptó para las diferentes fuentes de información.

Las búsquedas se realizaron sin restricción de idioma y fecha de publicación.

Las estrategias de búsqueda y sus resultados se almacenaron en formato electrónico, estableciendo auto alertas para la actualización periódica de los resultados.(Anexo 2).

2.3.1.2 Otros métodos de búsqueda

Se contactó a los productores y comercializadores de las tecnologías de interés, indagando sobre la disponibilidad de estudios publicados y no publicados que se ajustaran a los criterios de elegibilidad definidos para la evaluación.

Se realizó una “búsqueda en bola de nieve” mediante la revisión de las listas de referencias de los estudios seleccionados.

2.3.1.3 Gestión documental

Para cada búsqueda se generó una bitácora o reporte, garantizando su reproducibilidad y transparencia. Los resultados de las búsquedas electrónicas y a través de otros métodos fueron descargados al programa EndNote X6®. Las referencias duplicadas fueron removidas.

Los resultados se documentaron mediante el diagrama de flujo PRISMA(13) (Anexo 3).

2.3.2 Tamización de referencias y selección de estudios

Las referencias fueron tamizadas por dos revisores (LC/LP) de manera independiente, revisando los títulos y resúmenes en Excel®.

En caso de duda sobre el cumplimiento de los criterios se revisó el texto completo para orientar la decisión. Los desacuerdos entre los pares revisores fueron resueltos por consenso.

A partir del grupo de referencias preseleccionadas se realizó la selección de estudios, para esto, el evaluador, verificó nuevamente los criterios de elegibilidad mediante la revisión de cada referencia en texto completo.

A partir del grupo de referencias preseleccionadas se realizó la selección de estudios, para esto, un evaluador (LC), verificó nuevamente los criterios de elegibilidad mediante la revisión de cada referencia en texto completo. Sin embargo, no se identifica evidencia que responda a la pregunta de investigación (Anexo 3, 4).

3. Discusión

A pesar de que los beta-bloqueadores selectivos, han demostrado efectividad en el tratamiento de la isquemia miocárdica, no existe evidencia científica que realice una comparación directa entre la efectividad y seguridad del nebivolol versus el Metoprolol para esta patología.

Al ampliar la búsqueda de evidencia, se identificaron guías de práctica clínica (5, 14-17) y consensos de expertos (6), que abordan el tema de diagnóstico y tratamiento de la isquemia miocárdica, con la revisión de estos documentos se logró determinar que no hay recomendaciones específicas dirigidas al uso de nebivolol para el tratamiento de la isquemia miocárdica, sin embargo, dentro del grupo de β 1-selectivos, el carvedilol es el más frecuentemente recomendado.

Es importante resaltar que debido al mecanismo de acción del nebivolol sus principales indicaciones están orientadas al tratamiento de la hipertensión arterial, la insuficiencia cardiaca y algunos tipos de angina.

4. Conclusiones

Efectividad: no se identificó evidencia de efectividad que describa el uso de nebivolol comparado con metoprolol para el tratamiento de la isquemia miocárdica.

Seguridad: no se identificó evidencia de seguridad que describa el uso de nebivolol comparado con metoprolol para el tratamiento de la isquemia miocárdica.

Costo-efectividad: no se identificaron estudios de costo-efectividad para Colombia.

Referencias bibliográficas

1. American Heart Association, Heart and Stroke Encyclopedia http://www.heart.org/HEARTORG/Encyclopedia/Heart-Encyclopedia_2013 [cited 2013 09/10].
2. Global status report on noncommunicable diseases 2010 http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789240686458_eng.pdf. World Health Organization; 2011.
3. Global Atlas on cardiovascular disease prevention and control http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/. World Health Organization; 2011.
4. Robledo R EF. Las enfermedades crónicas no transmisibles en Colombia. Boletín del observatorio de salud 2010;3.
5. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. Circulation. 2012 Dec 18;126(25):e354-471. PubMed PMID: 23166211.
6. Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J, Tamargo J, Maggioni AP, Dargie H, et al. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. Eur Heart J. 2004 Aug;25(15):1341-62. PubMed PMID: 15288162.
7. Medicamentos GdIIB-CdEd. Nevibolol. El Comprimido: Servicio de Salud, 2009.
8. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 20132013.
9. INVIMA. Consulta Datos de Productos2013.
10. Franchi N, Honnorat E, Porfilio G, Veloso ML. AVANCES EN EL USO DE BETA BLOQUEANTES EN EL TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA. Revista de Posgrado de la Vía Cátedra de Medicina. 2002.
11. Roche. FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL - Dilatrent. In: Roche P, editor. Productos Roche Roche ed. Chile2001. p. 1-17.
12. Higgins J, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 5.1.0 [updated March 2011]2011.
13. Liberati A, Altman D, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche P, Ioannidis J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. Journal of clinical epidemiology. 2009 Oct;62(10):e1-34. PubMed PMID: 19631507. Epub 2009/07/28. eng.
14. MI: secondary preventionSecondary prevention in primary and secondary care for patients following a myocardial infarction. National Institute for health and Care Excellence 2007;NICE clinical guideline 48(May 2007).

15. Unstable angina and NSTEMI The early management of unstable angina and non ST segment elevation myocardial infarction. National Institute for health and Care Excellence. 2010;NICE clinical guideline 94(March 2010).
16. Myocardial infarction with STsegment elevation. The acute management of myocardial infarction with ST-segment elevation. National Institute for health and Care Excellence 2013;NICE clinical guideline 167(July 2013).
17. SIGN 93 • Acute coronary syndromes. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. 2013 (February 2013).
18. Giraldo E, Gualtero, M., Rodríguez, B., Galindo, I., Díaz, D., & Buitrago, G. Criterios para la valoración de la calidad de los reportes de evaluaciones de tecnología sanitaria en Colombia. Unidad Administrativa Especial - Comisión de Regulación en Salud UAE - CRES. 2012.
19. Collaboration TC. Cochrane Handbook for Diagnostic Test Accuracy. Retrieved from [wwwcochrane-handbookorg](http://www.cochrane-handbook.org). 2011.

Anexos

Anexo 1 Registro sanitario INVIMA

	Registro Sanitario	Nombre Comercial	Consideraciones Farmacéuticas	Indicación	Titular registro
1	INVIMA 2010M-0010562	GOTLAND NEVITEN 5 MG TABLETAS	Forma farmacéutica: Tab con o sin recubrimiento que no modifican la liberación del fármaco Concentración: 5mg Vía de administración: Oral Presentación: Caja que contiene 15, 10 y 30 tabletas	MANEJO DE PACIENTES CON HIPERTENSIÓN LEVE A MODERADA, HIPERTENSIÓN ESENCIAL NO COMPLICADA. MANEJO DE ANGINA PÉCTORIS	GARMISCH PHARMACEUTICAL S.A.
2	INVIMA 2008M-0007914	NEBILOL 5 MG TABLETAS	Forma farmacéutica: Tab con o sin recubrimiento que no modifican la liberación del fármaco Concentración: 5mg Vía de administración: Oral Presentación: Caja que contiene 10 tabletas	PROPUESTAS POR EL INTRESADO: MANEJO DE PACIENTES CON LEVE A MODERADA HIPERTENSIÓN ESENCIAL NO COMPLICADA. MANEJO DE ANGINA PECTORIS.	UNIQUE PHARMACEUTICAL LABORATORIES
3	INVIMA 2012M-0001124-R1	NEBILET COMPRIMIDOS 5 MG	Forma farmacéutica: Tab con o sin recubrimiento que no modifican la liberación del fármaco Concentración: 5mg Vía de administración: Oral Presentación: Caja que contiene 7, 14 y 28 tabletas	ANTIHIPERTENSIVO, CHF-ICC FALLA CARDIACA EN PACIENTES MAYORES DE 70 AÑOS.	BERLIN-CHEMIE
4	INVIMA 2009M-0009439	NABILA® 5 MG COMPRIMIDOS	Forma farmacéutica: Tab con o sin recubrimiento que no modifican la liberación del fármaco Concentración: 5mg Vía de administración: Oral Presentación: Caja que contiene 10, 14, 15, 20, 28, 30, 56, 60 tabletas	MANEJO DE PACIENTES CON HIPERTENSIÓN LEVE A MODERADA, HIPERTENSIÓN ESENCIAL NO COMPLICADA. MANEJO DE ANGINA PÉCTORIS.	MONTE VERDE S.A.
5	INVIMA 2010M-0010516	NABILA® 2.5 MG COMPRIMIDOS	Forma farmacéutica: Tab con o sin recubrimiento que no modifican la liberación del fármaco Concentración: 2,5mg Vía de administración: Oral Presentación: Caja que contiene 10, 14, 15, 20, 28, 30, 56, 60 tabletas	MANEJO DE PACIENTES CON HIPERTENSIÓN LEVE A MODERADA, HIPERTENSIÓN ESENCIAL NO COMPLICADA. MANEJO DE ANGINA PÉCTORIS.	MONTE VERDE S.A.
6	INVIMA 2010M-0010862	NEBIPRES® 5 MG TABLETAS	Forma farmacéutica: Tab con o sin recubrimiento que no modifican la liberación del fármaco Concentración: 5mg	MANEJO DE PACIENTES CON HIPERTENSIÓN LEVE A MODERADA, E HIPERTENSIÓN ESENCIAL NO COMPLICADA, MANEJO DE ANGINA PECTORIS,	AJANTA PHARMA LIMITED

	Registro Sanitario	Nombre Comercial	Consideraciones Farmacéuticas	Indicación	Titular registro
			Vía de administración: Oral Presentación : Caja que contiene 10, 14, 2, 4, 7 tabletas	FALLA CARDÍACA EN PACIENTES MAYORES DE 70 AÑOS	
7	INVIMA 2012M-0012884	CARVOLOL ® 5 MG TABLETAS	Forma farmacéutica: Tab con o sin recubrimiento que no modifican la liberación del fármaco Concentración: 5mg Vía de administración: Oral Presentación : Caja que contiene 10, 14, 2, 4, 7 tabletas	ANTIHIPERTENSIVO,	VITALCHEM LABORATORIES DE COLOMBIA S.A.
8	INVIMA 2010M-0010517	NABILA® 10 MG COMPRIMIDOS	Forma farmacéutica: Tab con o sin recubrimiento que no modifican la liberación del fármaco Concentración: 5mg Vía de administración: Oral Presentación : Caja que contiene 10, 14, 15, 20, 28, 30, 56, 60 tabletas	HIPERTENSIÓN: HIPERTENSIÓN ESENCIAL, SOLO O EN COMBINACIÓN CON OTROS AGENTES ANTIHIPERTENSIVOS. INSUFICIENCIA CARDÍACA CRÓNICA: TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA CRÓNICA ESTABLE, LIGERA O MODERADA EN LOS PACIENTES > 70 AÑOS COMO COMPLEMENTO DE UN TRATAMIENTO ESTÁNDAR.	MONTE VERDE S.A.

Anexo 2 Reportes de búsqueda en bases de datos electrónicas.

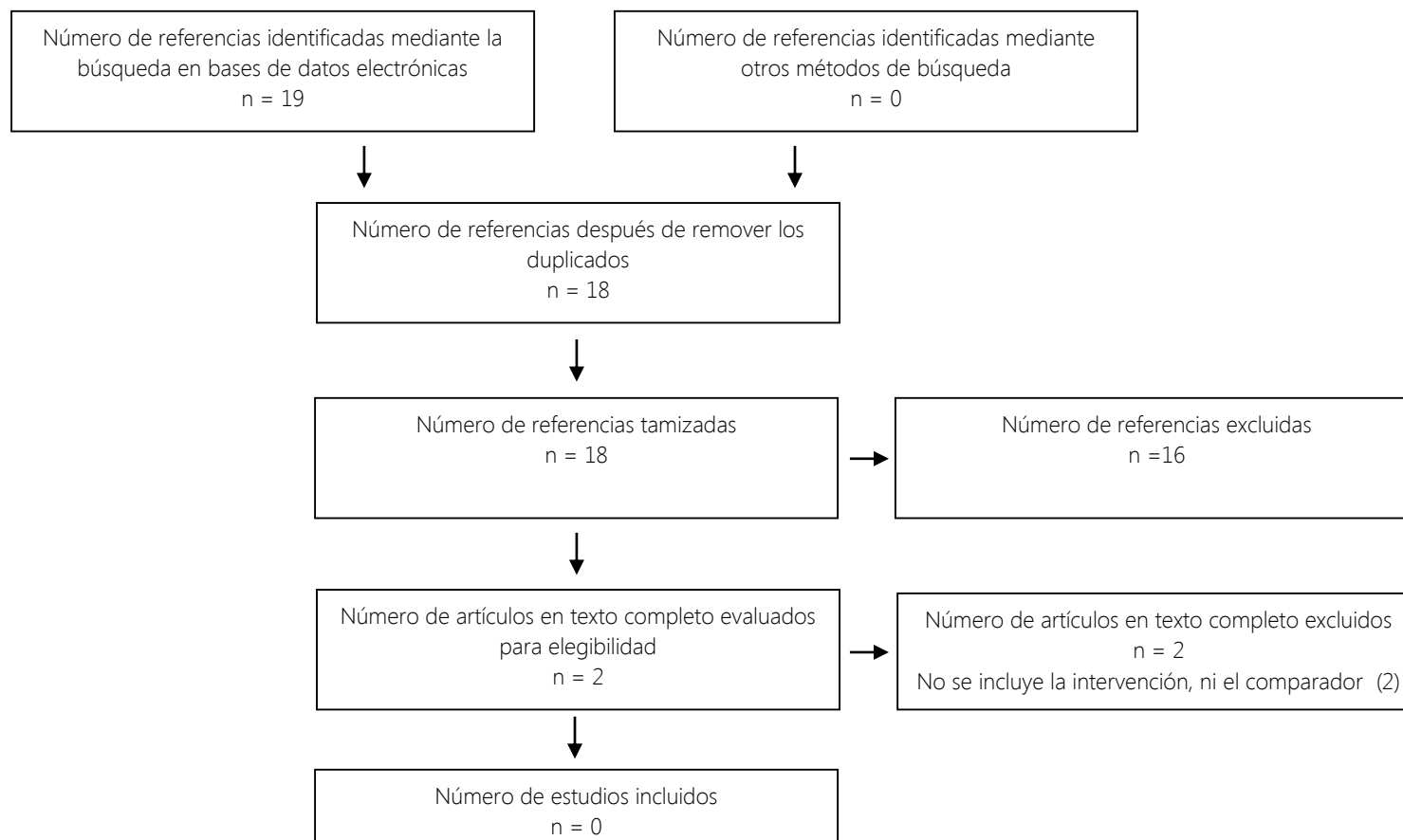
Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	<ul style="list-style-type: none"> MEDLINE MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations MEDLINE Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	10/05/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	05/09/2013
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones sistemáticas (máxima sensibilidad)
Estrategia de búsqueda (resultados)	1. exp myocardial ischemia/ (355.889) 2. myocardial ischemia.tw. (20.911) 3. (ischemi\$ adj5 myocardial).tw. (29.619) 4. (ischaemi\$ adj5 myocardial).tw. (6.060) 5. (ischaemi\$ adj5 heart adj5 disease\$).tw. (7.655) 6. (ischemi\$ adj5 heart adj5 disease\$).tw. (21.530) 7. or/1-6 (373.311) 8. nebivolol.tw. (710) 9. (nebivolol adj5 hydrochloride).tw. (11) 10. or/8-9 (710) 11. exp metoprolol/ (5.130) 12. metoprolol.tw. (6.046) 13. (metoprolol adj5 tartrate).tw. (320) 14. or/11-13 (7.178) 15. 7 and 10 and 14 (15) 16. limit 15 to "reviews (maximizes sensitivity)" (13)
# de referencias identificadas	13
# de referencias sin duplicados	12

Reporte de búsqueda electrónica # 2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	09/05/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	05/09/2013
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones sistemáticas
Estrategia de búsqueda (resultados)	<p>1 'heart muscle ischemia'/exp (72,127)</p> <p>2 'myocardial ischemia':ab,ti (26,087)</p> <p>3 acute:ab,ti AND (heart NEAR/5 muscle):ab,ti AND ischemi*:ab,ti (165)</p> <p>4 (cardiac NEAR/5 ischemi*):ab,ti (10,473)</p> <p>5 (cardiac NEAR/5 ischaemi*):ab,ti (2,079)</p> <p>6 coronary:ab,ti AND (artery NEAR/5 ischemi*):ab,ti (3,120)</p> <p>7 (coronary NEAR/5 syndrome):ab,ti (18,781)</p> <p>8 'heart anoxia':ab,ti (12)</p> <p>9 (heart NEAR/5 hypoxi*):ab,ti (1,842)</p> <p>10 (heart NEAR/5 ischaemia):ab,ti (1,020)</p> <p>11 (heart NEAR/5 ischemi*):ab,ti (38,751)</p> <p>12 (ischemi* NEAR/5 myocardi*):ab,ti (43,337)</p> <p>13 (ischaemi* NEAR/5 myocardi*):ab,ti (8,488)</p> <p>14 (ischemic NEAR/5 time):ab,ti (4,582)</p> <p>15 (myocardi* NEAR/5 anoxia):ab,ti (247)</p> <p>16 (myocardi* NEAR/5 hypoxia):ab,ti (1,423)</p> <p>17 (myocardi* NEAR/5 ischaemia):ab,ti (6,385)</p> <p>18 (subendocardial NEAR/5 ischemia):ab,ti (478)</p> <p>19 transient:ab,ti AND (ischemic NEAR/5 attack):ab,ti AND heart:ab,ti (1,400)</p> <p>20 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #20 (148,797)</p> <p>21 'nebivolol'/exp (2,334)</p> <p>22 nebivolol:ab,ti (1,037)</p> <p>23 'nebivolol hydrochloride':ab,ti (33)</p> <p>24 #21 OR #22 OR #23 (2,367)</p> <p>25 'metoprolol'/expView details (25,650)</p> <p>26 metoprolol:ab,ti (7,687)</p> <p>27 metropolol:ab,ti (49)</p>

	28 #25 OR #26 OR #27 (26,766) 27 #20 AND #24 AND #28 AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND [embase]/lim (6)
# de referencias identificadas	6
# de referencias sin duplicados	6

Reporte de búsqueda electrónica #3	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	The Cochrane Library http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	06/07/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	05/09/2013
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	1 'myocardial ischemia':ti,ab (2.362) 2 'nebivolol':ti,ab (200) 3 'metoprolol':ti,ab (2.042) 4 #1 and #2 and #3 (0)
# de referencias identificadas	0
# de referencias sin duplicados	0

Anexo 3 Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia.



Anexo 4 Listado de estudios excluidos y razones para su exclusión.

DiNicolantonio JJ, Lavie CJ, Fares H, Menezes AR, O'Keefe JH. Meta-analysis of carvedilol versus beta 1 selective beta-blockers (atenolol, bisoprolol, metoprolol, and nebivolol). American Journal of Cardiology. 2013; 111(5):765-9. PubMed PMID: 23290925.

No incluye una comparación directa entre la intervención y el comparador.

O.R. de Peuter FL, R.J.G. Peters, H.R. Büller, P.W. Kamphuisen. A systematic review of selective and non-selective beta blockers for prevention of vascular events in patients with acute coronary syndrome or heart failure. Netherlands the Journal of Medicine. 2009; 67(9).

No incluye una comparación directa entre la intervención y el comparador.