

X. BETABLOQUEANTES EN INSUFICIENCIA CARDIACA CON FUNCIÓN SISTÓLICA DEPRIMIDA

J. F. Delgado Jiménez, A. González Mansilla

Introducción

Desde hace medio siglo los fármacos betabloqueantes (BB) han sido una parte esencial de la terapia en la enfermedad cardiovascular. Originalmente se desarrollaron para el tratamiento de la angina y la hipertensión, aunque muy pronto resultaron esenciales para pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM) o taquiarritmias. El entusiasmo por el uso de estos fármacos en la insuficiencia cardiaca (IC) ha ido creciendo lentamente ya que, de forma tradicional, se consideraba contraindicado el uso de fármacos con acción inotropa negativa en pacientes con función sistólica deprimida.

No fue hasta 1975 cuando Finn Waagstein *et al*¹, utilizaron BB en siete pacientes con IC y disfunción ventricular, convencidos de que la disminución de la frecuencia cardiaca podría ser beneficiosa. Han pasado muchos años desde entonces y la evidencia positiva acumulada a favor de los BB en el tratamiento de la IC ha sido abrumadora como veremos más adelante. Sin embargo y aunque la tasa de prescripción ha mejorado en la última década, el número de potenciales candidatos respecto al número de pacientes tratados no es el óptimo, sobre todo en nuestro país².

En el presente capítulo se describirá detalladamente la evidencia clínica acumulada sobre el tratamiento betabloqueante en presencia de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (VI).

Fisiopatología

La reducción del gasto cardiaco en la IC conlleva una activación del sistema nervioso simpático. La elevación de los niveles de adrenalina produce una mejoría en la contracción ventricular, un incremento en la frecuencia cardiaca y de las resistencias vasculares periféricas. Inicialmente se consigue un aumento del gasto cardiaco y de la tensión arterial, pero este mecanismo compensatorio inicial pro-

duce efectos deletéreos a largo plazo, ya que el aumento de las demandas de oxígeno y de la precarga causan un estrés adicional en el VI, que conlleva isquemia, fibrosis y necrosis miocitaria. La persistencia de esta activación crónica del sistema nervioso simpático contribuye al remodelado ventricular con dilatación y deterioro de la función sistólica³. Estos efectos deletéreos están mediados principalmente por la estimulación de los receptores adrenérgicos beta 1 y 2⁴⁻⁶. La estimulación crónica de los receptores beta-adrenérgicos reduce su capacidad de respuesta debido a la desensibilización y disminución de la densidad de los mismos. El tratamiento con BB aumenta la densidad de los receptores beta-1 en el miocardio de pacientes con IC⁷, ayudando a restaurar la respuesta inotrópica y cronotropa, además de mejorar la función contráctil. Además se ha demostrado que los BB reducen los niveles circulantes de sustancias vasoconstrictoras como noradrenalina, renina y endotelina^{8,9}. La vasoconstricción que producen estas hormonas aumenta la postcarga y la tasa de progresión de la disfunción miocárdica. Por tanto el tratamiento crónico con BB disminuye el incremento de estrés sobre el VI, aumentando la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y disminuyendo la presión telediastólica^{10,11}.

Efectos beneficiosos de los betabloqueantes en la IC

Tres son los BB que han demostrado su eficacia en grandes estudios aleatorizados y controlados en el tratamiento de la IC con función sistólica deprimida: carvedilol, succinato de metoprolol y bisoprolol. Los principales efectos beneficiosos conseguidos por estos fármacos son los siguientes:

- a) **Mejoría en la FEVI.** La terapia a largo plazo con BB mejora la FEVI, siendo esta mejoría ya visible tras 3-6 meses de tratamiento. Además, los efectos de tratamiento con BB incluyen: un aumento del gasto cardiaco, reducción de la presión capilar pulmonar (PCP) y

de la frecuencia cardiaca. Así, en un estudio realizado en 415 pacientes con IC crónica estable se aleatorizó a tratamiento con carvedilol vs. placebo¹². Tras 12 meses de seguimiento se demostró que en el grupo tratado con carvedilol la FEVI mejoró en un 5.3% ($p < 0.0001$) y se produjo un descenso en el diámetro telediastólico y telesistólico de 1.7 mm ($p = 0.06$) y 3.2 mm ($p = 0.001$), respectivamente. Otros muchos estudios confirman estos resultados tanto en pacientes tratados con carvedilol como con metoprolol y bisoprolol^{8, 12-18}.

A pesar de que son muchos los estudios que demuestran una mejoría clara de la FEVI en pacientes tratados con BB independientemente del origen de la disfunción sistólica^{12, 15, 17, 18}, no se ha encontrado un buen parámetro que sea capaz de predecir dicha mejoría. Parece que el incremento en la FEVI depende de la reserva de contractilidad miocárdica y que la mejoría en la contracción en un segmento disfuncionante ocurre sólo si el miocardio es viable. Así lo han demostrado los siguientes hallazgos. Bello *et al.* diseñaron un estudio en 45 pacientes con miocardiopatía dilatada e IC crónica (28 de origen isquémico y 17 no isquémicos), a los que se les realizó una cardio-resonancia magnética (CRM) utilizando contraste con gadolinio. Las imágenes mostraron un incremento de la contractilidad en las regiones sin cicatriz, mientras que el 97% de las regiones con más del 75% de escara no mejoraban tras seis meses de tratamiento con BB¹⁹. Eichhorm *et al.* realizaron un ecocardiograma de estrés con dobutamina en 79 pacientes con IC crónica y disfunción ventricular, que se encontraban en clase III o IV de la NYHA, antes de iniciar el tratamiento. Se demostró que el aumento de la reserva contráctil predecía una mejora en la FEVI tras tres meses de tratamiento con BB²⁰.

El estudio MERIT-HF fue el primero que demostró que el tratamiento con un beta-1 antagonista tenía efectos antiremodelado en el VI de pacientes con IC y función sistólica deprimida. Se objetivó mediante CRMN, tras seis meses de tratamiento, una reducción en los volúmenes ventriculares indexados de 107 ml/m² a 81 ml/m² ($p = 0.001$) y un aumento en la FEVI del 29% al 37% ($p = 0.005$) en los pacientes tratados con metoprolol¹⁴.

Hay que destacar la importancia de la continuidad en el tratamiento, como quedó ilustrado en un estudio de 33 pacientes con IC grave en los que se interrumpió el tratamiento con metoprolol. Tras una media de 16 meses se produjo un deterioro significativo en la FEVI con dos terceras partes de los pacientes, alcanzando los mismos beneficios tras la readministración del fármaco²¹.

b) Mejoría clínica y de la capacidad de ejercicio. El beneficio sintomático de los BB, objetivado por la mejoría en las escalas de síntomas, clase funcional de la NYHA y/o tolerancia al ejercicio, se ha puesto de manifiesto en estudios aleatorizados que comparan el metoprolol de

acción prolongada o el carvedilol con placebo²²⁻²⁴. Este aumento en la capacidad de ejercicio en pacientes con IC se produce tanto en la miocardiopatía dilatada idiopática como en la isquémica^{25, 26}.

En el estudio *Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study* (CIBIS), 641 pacientes con IC de distintas etiologías y FEVI < 40% que se encontraban en clase funcional III (95%) o IV (5%) de la NYHA, aquellos pacientes que recibieron tratamiento con bisoprolol mejoraron su clase funcional en al menos un estadio de la NYHA (48 en el grupo de placebo vs. 68 en el grupo de bisoprolol, $p = 0.04$), además de una menor tasa de hospitalizaciones por descompensación de IC¹⁶. Estos resultados han sido confirmados por otros estudios como el estudio PRECISE, que demostró una disminución de los síntomas y un menor riesgo de deterioro clínico evaluado mediante la escala NYHA o mediante una valoración subjetiva del paciente o del clínico. Además, la mejoría en los síntomas tras el tratamiento ocurriría tanto en los pacientes ligeramente sintomáticos (clase II de la NYHA) como en aquellos con grados más severos de la enfermedad (clase III y IV)¹². Sin embargo, no se logró demostrar una mayor tolerancia al ejercicio o en la calidad de vida¹⁷.

No obstante existen resultados controvertidos en la literatura acerca de la capacidad de los BB para producir mejoría clínica. En un estudio realizado con carvedilol en 415 pacientes con IC crónica estable se demostró que tras un año de tratamiento no existían diferencias en la capacidad de ejercicio estimada mediante una ergometría en cinta o mediante el test de los 6 minutos, en la clase funcional de la NYHA o en el número de episodios de reagudización de la IC (82 vs. 75). Sin embargo, sí que se produjo una disminución significativa en la mortalidad y los ingresos hospitalarios en pacientes tratados con carvedilol. Resultados similares se publicaron en un trabajo realizado con metoprolol vs placebo en 426 pacientes con IC crónica estable. No se demostraron diferencias en el test de los 6 minutos, la clase funcional de la NYHA o la calidad de vida, aunque hubo menos muertes y menos hospitalizaciones en el grupo del metoprolol²⁷.

c) Aumento de la supervivencia. Los BB que han demostrado ser efectivos en la reducción de la mortalidad en pacientes con IC crónica y función sistólica deprimida son el bisoprolol²⁸ y el succinato de metoprolol²⁹ (bloqueadores selectivos de los receptores beta-1), y el carvedilol^{30, 31} (bloqueante de los receptores alfa-1, beta-1 y beta-2). Por tanto, se afirma que los pacientes en IC en clase C deberían ser tratados con uno de estos tres BB. Los hallazgos positivos con estos fármacos, sin embargo, no se consideran efecto de clase, como se demuestra en la ausencia de efectividad de otros BB, como el bucindolol, y la menor efectividad de metoprolol de acción corta, en diferentes ensayos clínicos³².

Los beneficios en la supervivencia han sido repetidamente confirmados en grandes estudios aleatorizados que muestran que el tratamiento crónico con carvedilol, bisoprolol y metoprolol reducen el riesgo relativo de muerte de cualquier causa (34-65%) y el de muerte súbita^{28,30}. Esto se demuestra en un metanálisis que incluyó 22 estudios con más de 10.000 pacientes con IC y FEVI deprimida, casi todos en clase funcional II y III de la NYHA y que además ya recibían tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)³³. Los beneficios encontrados fueron los siguientes: los BB reducían la mortalidad de forma significativa tras un año de seguimiento (OR 0.65) y a los dos años (OR 0.72). Si asumimos una mortalidad del 12 % en el grupo placebo, los BB salvarían 3.8 vidas en el primer año por 100 pacientes tratados. También reducirían la tasa de hospitalización (OR 0.64) con un beneficio absoluto de cuatro hospitalizaciones menos en el primer año por 100 pacientes tratados.

El aumento de la supervivencia se debe tanto a la mejoría que producen en la FEVI como por su capacidad para la prevención de arritmias ventriculares y muerte súbita. Además estos fármacos son capaces de prevenir arritmias como la fibrilación auricular, tan frecuente en estos pacientes y que se relaciona con el doble de mortalidad cardiovascular que la existente en ritmo sinusal, independientemente de la etiología y el grado de disfunción ventricular.

d) Mejoría en el remodelado cardiaco. Los BB producen una mejoría en parámetros de remodelado ventricular distintos a la FEVI. Estos incluyen el volumen telesistólico, el volumen telediastólico del VI y un aumento en la fracción de acortamiento^{12,34,35}. Esta mejoría en la geometría del VI contribuye a una reducción del grado de insuficiencia mitral funcional^{14,36}. Los BB pueden también mejorar el remodelado ventricular en pacientes asintomáticos con disfunción ventricular. En el estudio REVERT 149 pacientes asintomáticos con FEVI < 40% se randomizaron a tratamiento con 200 o 50 mg de metoprolol de acción prolongada o placebo, con un aumento de la FEVI en los dos grupos que recibieron tratamiento con BB frente al placebo³⁷.

Estudios realizados con betabloqueantes

Los beneficios de los BB han sido ampliamente analizados en estudios clínicos aleatorizados. A continuación describimos los más importantes.

1. Estudios con metoprolol

a) Estudio MDC. El estudio “*Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy*” (MDC) fue uno de los primeros estudios a gran escala diseñados para evaluar los beneficios del

tratamiento crónico con BB en la miocardiopatía dilatada. Para ello se aleatorizaron 383 pacientes a tratamiento con tartrato de metoprolol o su placebo (comenzando con dosis de 10 mg e incrementando las dosis lentamente hasta un máximo de 150 mg al día)³⁸. Los pacientes incluidos habían sido diagnosticados de miocardiopatía dilatada con IC sintomática y FEVI <40%. Se excluyeron pacientes con enfermedad coronaria significativa, miocarditis activa o deterioro tras iniciar el tratamiento con metoprolol 5 mg dos veces al día durante dos a siete días. Todos recibían tratamiento previo con IECAS, diuréticos y digoxina si eran necesarios. Tras una media de 12-18 meses de seguimiento, los beneficios en el grupo tratado con metoprolol fueron: una reducción en la probabilidad de progresión y necesidad de trasplante cardiaco del 10%, un aumento de la FEVI (12 vs. 6%) y de la tolerancia al ejercicio y una mejora subjetiva en la calidad de vida.

b) Estudio MERIT-HF. El estudio MDC demostró los beneficios hemodinámicos del metoprolol en pacientes con IC y disfunción sistólica, sin embargo no se demostraron beneficios en la supervivencia. Por ello, unos años más tarde, se diseñó el estudio “*Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure*” (MERIT-HF)^{29,39}. El objetivo fue demostrar como el metoprolol de acción prolongada administrado una vez al día, junto con la terapia estándar de la IC, era capaz de disminuir la mortalidad en pacientes con FEVI deprimida y síntomas de IC. Para ello se seleccionaron 3991 pacientes en clase funcional II y III de la NYHA y FEVI < 40% que recibían tratamiento con digoxina, diuréticos e IECAS, y se aleatorizaron a tratamiento con metoprolol de acción prolongada versus placebo. Se inició el tratamiento con 12.5 o 25 mg al día, aumentando la dosis hasta 200 mg al día. El estudio se suspendió de forma prematura cuando se demostraron beneficios significativos durante el seguimiento en el grupo del metoprolol: una reducción del 34% del riesgo relativo en todas las causas de mortalidad a los 12 meses (7.2 vs. 11 %). También se demostró una reducción del objetivo combinado de muerte o necesidad de trasplante (7.5 vs. 10.3 %). Cuando se analizaron las causas de mortalidad, se demostró una disminución significativa en el número de muertes súbitas (3.9 vs. 6.6%) y en aquellas producidas por empeoramiento de la IC a (1.5 vs. 2.9 %) en el grupo de metoprolol, y fue mas marcada en aquellos pacientes con mayor severidad de la IC.

2. Estudios con carvedilol

- **El Programa Americano de Carvedilol en la Insuficiencia Cardiaca (*The United States Carvedilol Heart Failure Program*)**³⁰. Consistía en cuatro ensayos clínicos que incluyeron los estudios MOCHA⁴⁰ y PRECISE¹⁷.

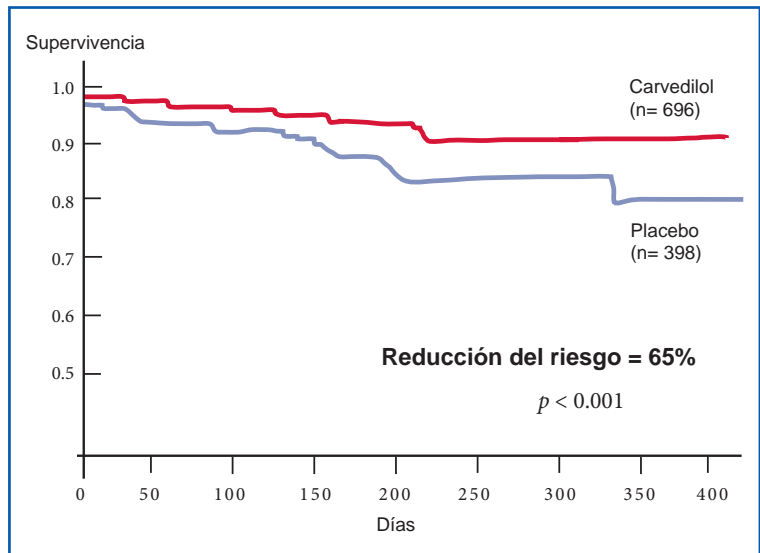
Se diseñó inicialmente para evaluar objetivos no fatales en pacientes con IC leve o moderada. Los resultados se combinaron para formar un estudio controlado a doble ciego de casi 1.100 pacientes con IC en clase II y III de la NYHA. La mortalidad no se registró como un objetivo primario, aunque sí fue registrada para evaluar la seguridad y el beneficio potencial del fármaco. Los pacientes mantenían el tratamiento estándar de la IC (digoxina, diuréticos e IECAS), aleatorizándose en un grupo a placebo y en el otro a carvedilol, con una dosis de inicio de 6.25 mg dos veces al día y un incremento gradual de la dosis según tolerancia hasta un máximo de 25 mg dos veces al día. La marcada mejoría en la mortalidad en el grupo de tratamiento obligó a la suspensión precoz del estudio tras 25 meses de seguimiento. Se demostró una disminución significativa en la mortalidad total (3.2 vs. 7.8 %) secundaria a una reducción de la progresión de la IC y de la muerte súbita, independientemente de la edad, sexo, etiología de la IC o FEVI (**Figura 1**). Hubo también una reducción significativa en la necesidad de hospitalización (14.1 vs. 19.6 %) y en la estancia media hospitalaria. Estos beneficios se tradujeron en una disminución de los costes estimados por cada paciente por ingresos de causa cardiovascular e IC del 57 al 81%, respectivamente⁴¹. El efecto adverso más importante fue el empeoramiento de la clase funcional, aunque fue menos frecuente en el grupo de carvedilol que el grupo placebo.

A pesar de los beneficios aparentes, este estudio ha sido criticado por diferentes aspectos. En primer lugar el seguimiento extremadamente corto de los pacientes (con una media de 6.5 meses) y no incluir la mortalidad como un objetivo primario prospectivo. Se realizó un periodo de prueba durante seis semanas de tratamiento con carvedilol y se excluyeron del estudio los pacientes con un empeoramiento de la IC durante esta fase y los pacientes que fallecieron en esta fase. Teniendo en cuenta que los pacientes seleccionados se encontraban estables clínicamente esta morbilidad y mortalidad precoz no puede dissociarse de un potencial efecto adverso del fármaco, por lo que debieran haberse incluido en el análisis⁴².

3. Estudios con bisoprolol

a) **Estudio CIBIS I.** El estudio CIBIS I^{16,35} fue diseñado para demostrar los beneficios del tratamiento crónico con bisoprolol en pacientes con IC secundaria a disfunción sistólica. 641 pacientes en clase III (95%) y IV (5%) fueron aleatorizados a tratamiento con bisoprolol o placebo. A pesar de que el grupo que recibió tratamiento con BB mostró una mejoría en la clase funcional y una menor tasa de hospitalizaciones por IC, no se logró alcanzar diferencias significativas en la tasa de mortalidad ni en la reducción de muerte súbita, por lo que este punto quedaba sin aclarar.

Figura 1. Función de supervivencia observado en el Programa americano de Carvedilol

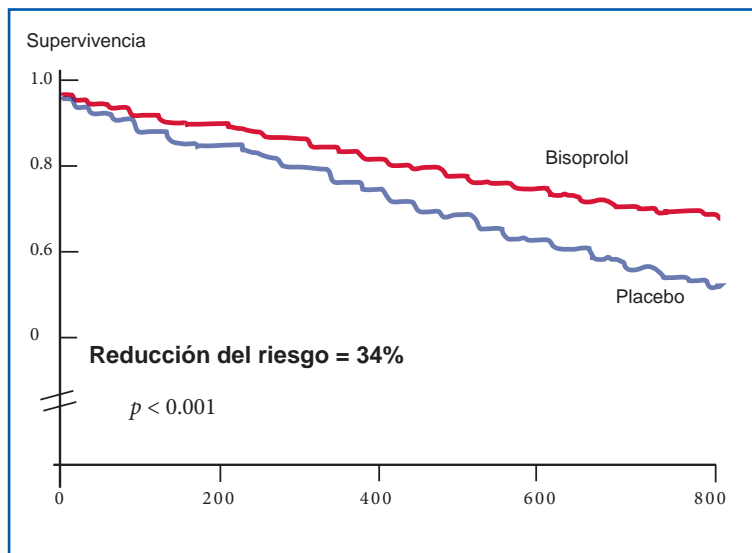


b) **Estudio CIBIS II.** La eficacia del bisoprolol fue evaluada con más detalle en un estudio a mucha mayor escala, el CIBIS II^{28,43}. Para ello se aleatorizaron 2647 pacientes en clase III y IV de la NYHA con IC y FEVI < 35%, a tratamiento con bisoprolol o placebo. Todos los pacientes recibían además terapia estándar con IECAs y diuréticos. Tras un seguimiento medio de 1.4 años el estudio se suspendió de forma prematura cuando se observaron claros beneficios en el grupo del bisoprolol. El dato más importante fue una reducción significativa en todas las causas de mortalidad (11.8 vs. 17.3%) independientemente del grado de severidad o de la etiología de la IC (**Figura 2**). Este beneficio se alcanzó, fundamentalmente, por una disminución en la tasa de muerte súbita (3.6 vs. 6.3%, p<0.001), y una tendencia no significativa a disminuir la mortalidad por IC. Además se redujo en un 15% la hospitalización por cualquier causa con un 30% de reducción en los ingresos por IC. Aunque la mortalidad y la tasa de hospitalización por IC se relacionaron con la frecuencia cardiaca, la mejoría en el pronóstico de los pacientes tratados con bisoprolol fue similar para cualquier frecuencia cardiaca en reposo o para cualquier cambio en la frecuencia cardiaca durante el seguimiento.

4. Estudios que comparan los distintos BB

La eficacia de los BB en el tratamiento de la IC leve y moderada generaron un debate acerca de si dichos resultados eran estrictamente un efecto de clase dependiente del antagonismo de los receptores beta 1 adrenérgicos o se debía a propiedades farmacológicas adicionales de algunos compuestos que hicieran aumentar la eficacia inherente en el bloqueo beta 1. Las distintas propiedades farmacológicas de los BB utilizados con éxito en el tratamiento de la IC

Figura 2. Función de supervivencia observado en el Estudio CIBIS II



crónica y el importante marketing que gira en torno del desarrollo clínico, contribuyeron al diseño de diferentes estudios que demostraran de forma rigurosa las diferencias entre estos agentes.

- **Comparación entre metoprolol y carvedilol.** Tanto el succinato de metoprolol como el carvedilol habían mostrado una reducción en la mortalidad de los pacientes con IC. Estos dos fármacos tenían diferentes propiedades farmacológicas: el metoprolol un alto grado de especificidad para el receptor beta-1-adrenérgico, mientras que el carvedilol bloqueaba los receptores beta-1, beta-2 y alfa-1. El bloqueo sobre los receptores alfa parece no tener efectos significativos en los pacientes con IC^{44,45}, sin embargo no se conoce si el efecto más amplio en el bloqueo beta producido por el carvedilol podría conferir beneficios adicionales sobre los agentes selectivos beta-1⁴⁶.

Los efectos del carvedilol y del metoprolol de acción corta (tartrato de metoprolol) fueron comparados de una forma directa en el estudio COMET (*Carvedilol Or Metoprolol European Trial*)³², que demostró una mayor eficacia del carvedilol en la reducción de la mortalidad y en la reducción de eventos vasculares⁴⁷. Se seleccionaron 3029 pacientes con IC en clase II-IV, con al menos un ingreso por IC en los dos años previos y una FEVI $\leq 35\%$. Los pacientes se aleatorizaron a tratamiento con carvedilol con dosis objetivo de 25 mg dos veces al día o tartrato de metoprolol con dosis objetivo de 50 mg dos veces al día. Tras un seguimiento medio de cinco años, el brazo de carvedilol presentó una menor tasa de mortalidad por todas las causas (34 vs. 40%) que fue debida por completo a una reducción de la mortalidad cardiovascular. Sin embargo, existe una importante limitación

en estos hallazgos, ya que el grado de betabloqueo no fue equivalente en ambos brazos de tratamiento⁴⁸. El brazo de carvedilol presentó una reducción mayor en la frecuencia cardiaca (13.3 vs. 11.7 latidos por minuto con metoprolol) y en las cifras de presión arterial sistólica (3.8 vs. 2.0 mmHg). Estas diferencias pueden ser debidas a que las dosis alcanzadas en el grupo de carvedilol son las mismas que habían demostrado beneficios en los estudios previos con carvedilol 40, mientras que en el grupo de metoprolol las dosis objetivo fueron significativamente menores a aquellas que habían demostrado beneficios en los estudios MDC y MERIT-HF (100 vs. 150 y 200 mg al día)^{29,38,39,49}. Otro problema potencial es que en el estudio COMET se utilizó el metoprolol de acción corta (tartrato de metoprolol), mientras que en el estudio MERIT-HF se utilizó la forma de liberación prolongada (succinato de metoprolol). No existen datos directos disponibles que comparen los resultados del carvedilol con el metoprolol de liberación prolongada.

En cuanto a otros parámetros, un metanálisis de 15 estudios controlados con placebo (9 con carvedilol, 4 con metoprolol de acción corta y 2 con metoprolol de acción prolongada), sugieren que el carvedilol podría producir un incremento mayor en la FEVI⁵⁰. Diferencias similares en el cambio de la FEVI se observaron tras el análisis de los cuatro ensayos clínicos que comparaban el carvedilol con el metoprolol de acción corta y en otros estudios publicados.

No obstante, la relevancia de estas diferencias en el cambio de la FEVI son inciertas. El carvedilol tiene actividad vasodilatadora, lo que produciría una disminución en la postcarga que conlleve un aumento en la FEVI. Sin embargo este aumento no implica necesariamente una mejoría en la contractilidad miocárdica. Además podrían existir diferencias clínicas importantes entre estos BB debido a sus efectos sobre la presión arterial. Los pacientes con hipotensión arterial podrían tolerar peor el tratamiento con carvedilol por su actividad vasodilatadora.

Otros estudios han sugerido que el carvedilol es más efectivo que el metoprolol a la hora de evitar el remodelado y en sus efectos hemodinámicos⁵⁰ aunque los dos fármacos tendrían efectos similares en la calidad de vida⁵¹ y el consumo pico de oxígeno. Sólo un estudio reciente ha demostrado la superioridad en el aumento de la supervivencia del metoprolol de acción prolongada comparado con el carvedilol, en pacientes con IC y función sistólica deprimida de origen isquémico. Se incluyeron 1786 pacientes, con características basales similares, y una FEVI $< 45\%$, aleatorizándose a tratamiento con carvedilol o succinato de metoprolol. El seguimiento medio fue de 4.8 años. A los 3 y 5 años se objetivaron mejorías significativas en la FEVI en el grupo de metoprolol (34.6 ± 8.5 vs. 31.6 ± 8.4 , $p < 0.01$ y 34.8 ± 9.3 vs. 32.3 ± 8.4 , $p < 0.01$

respectivamente). Además se demostró una mayor supervivencia en el grupo de metoprolol en todo momento durante el estudio, con un riesgo relativo de mortalidad ajustado en el grupo de metoprolol de 0.52 comparada con el grupo de carvedilol⁵².

5. Tratamiento con otros BB

Los datos que comparan otros BB para el tratamiento de la IC son limitados. Un metanálisis comparó los efectos de los BB con propiedades vasodilatadores, principalmente el carvedilol, con los BB no vasodilatadores, sobre todo el bisoprolol, usando la evidencia indirecta que proporcionaron diferentes estudios que comparaban distintos BB con el placebo⁵³. Los BB vasodilatadores mostraron un mayor beneficio en la supervivencia al compararlos con los agentes no vasodilatadores (45 vs 27%), siendo estas diferencias más acusadas en pacientes con IC de origen no isquémico.

Otros estudios observacionales^{54,55} sugieren efectos beneficiosos sobre la mortalidad en pacientes con IC de fármacos BB distintos a los tres cuya eficacia ha sido demostrada en los grandes estudios (succinato de metoprolol, carvedilol y bisoprolol). Sin embargo, existen importantes limitaciones en estos estudios retrospectivos como la falta de información acerca de la severidad de la IC, la FEVI y la indicación del tratamiento con BB (tratamiento de hipertensión o de IC).

Así, el estudio SENIORS se diseñó para demostrar el beneficio del tratamiento con un nuevo betabloqueante, el nebivolol, en pacientes de edad avanzada⁵⁶. El nebivolol es un beta-bloqueante de tercera generación, antagonista beta-1 y agonista de receptores beta-3. Los receptores beta-3 tienen efectos inotropos negativos asociados con un aumento del óxido nítrico en el VI, produciendo una vasodilatación en la microcirculación coronaria. Estos efectos podrían explicar una mejora en el balance energético ventricular con la consiguiente mejoría en los parámetros hemodinámicos demostrado en los pacientes con IC que reciben tratamiento con este fármaco.

En el estudio SENIORS (*Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with heart failure*) se incluyeron 2128 pacientes mayores de 70 años (edad media de 76 años)⁵⁶ con antecedentes de un ingreso hospitalario previo por IC en el año anterior o FEVI conocida $\leq 35\%$. Los pacientes se aleatorizaron a tratamiento con nebivolol o placebo. La mayoría de los pacientes incluidos recibían tratamiento con IECAS y diuréticos. Durante un seguimiento de 21 meses, el tratamiento con nebivolol se asoció a una reducción significativa del objetivo primario combinado de todas las causas de mortalidad o ingreso hospitalario por causas cardiovasculares (31.1 vs. 35.3 %) y se objetivó una tendencia a la disminución todas las mortalidad por todas las causas (15.8 versus 18.1%).

Estos beneficios son menores que los demostrados en otros estudios. Algunas posibles explicaciones incluyen una alta tasa de discontinuación del tratamiento con nebivolol

durante el estudio (35% frente al 14% del total y el 20% en pacientes ≥ 65 años en el estudio MERIT-HF^{29,39}), la edad avanzada de los pacientes y la inclusión de pacientes asintomáticos con disfunción ventricular. Si bien los beneficios clínicos fueron similares a los demostrados en otros estudios en pacientes con una FEVI mayor o menor al 35%^{29,39}, el remodelado reverso sólo ocurrió en pacientes con FEVI menor del 35%.

6. Pacientes en clase IV

Los BB han demostrado reducir el riesgo de hospitalización y muerte en pacientes con IC leve o moderada. Los grandes estudios con bisoprolol, carvedilol y metoprolol incluían pacientes que se encontraban principalmente en clase funcional II y III de la NYHA, y proveían poca información acerca de los efectos de estos fármacos en los pacientes con síntomas en reposo o con mínimos esfuerzos (clase IV de la NYHA).

Así, en un subanálisis del estudio MERIT-HF²³ se analizaron 795 pacientes con IC severa (clase funcional III/IV) encontrando que el beneficio del metoprolol era similar al del resto de la población del estudio. En este subgrupo el metoprolol redujo la mortalidad total (11.3 vs. 18.2%), la muerte súbita (5.5 vs. 9.8 %), la muerte por IC (3.3 vs. 7%) y el número de hospitalizaciones (15 vs. 26%).

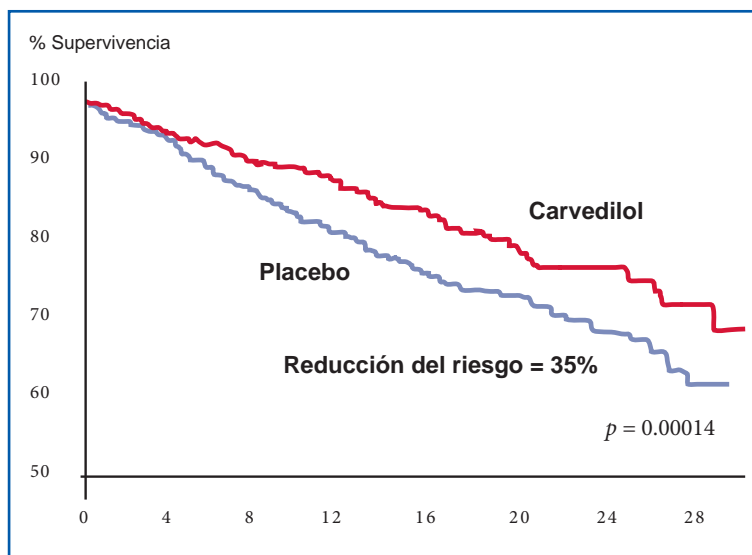
Resultados similares se objetivaron en el estudio COPERNICUS, diseñado de forma específica para valorar la eficacia de los BB en 2289 pacientes con IC severa en clase III, con un episodio de descompensación reciente, y clase IV de la NYHA con FEVI menor del 25%²². El estudio se interrumpió prematuramente tras un año de seguimiento porque se demostró una diferencia significativa en la reducción de la mortalidad en el grupo de carvedilol comparado con el grupo placebo (tasa de mortalidad anual de 11.4 vs. 18.5%) (**Figura 3**). El tratamiento con carvedilol se asoció con una reducción del número total de hospitalizaciones, hospitalizaciones de causa cardiovascular y por IC. Estos beneficios se objetivaron en todos los subgrupos independientemente de la edad, sexo, FEVI o miocardiopatía. Además, los pacientes tratados con carvedilol desarrollaron menos efectos adversos durante la hospitalización (muerte súbita, taquicardia ventricular o shock cardiogénico) y tuvieron menos días de hospitalización²².

Estos beneficios han sido confirmados en un subanálisis de 3836 pacientes en clase funcional III de la NYHA y FEVI menor del 25% que formaban parte del estudio COPERNICUS, MERIT-HF y CIBIS II^{23,57}.

7. Pacientes asintomáticos con función sistólica deprimida

Existen menos datos disponibles acerca del tratamiento en pacientes asintomáticos con disfunción ventricular. Estudios poblacionales sugieren que esta situación es al menos tan prevalente en la población general, como la disfunción sistólica asociada a IC en la población general. La detección precoz es importante, ya que distintos estudios

Figura 3. Función de supervivencia observado en el Estudio COPERNICUS



aleatorizados han demostrado que el tratamiento farmacológico mejora el pronóstico de estos pacientes y que existe una progresión a través del tiempo hacia la IC sintomática^{58,59}. Así, en el estudio SOLVD se demostró una tasa de mortalidad de un 16% en el grupo placebo a los tres años de seguimiento. Esta tasa fue significativamente mayor que en el grupo que recibió tratamiento con BB e IECAS, pero menor que la descrita en pacientes con IC sintomática. Además se objetivó una tasa de progresión a IC sintomática del 9.7% al año en el grupo placebo⁵⁶.

El tratamiento de los pacientes asintomáticos con función sistólica deprimida con IECAS y BB, disminuye la tasa de progresión de la disfunción ventricular, retrasa el inicio de los síntomas de IC y disminuye la morbilidad y mortalidad⁵⁶. Entre los diversos grupos de pacientes asintomáticos con función sistólica deprimida, los pacientes con un IAM previo o con disfunción sistólica crónica son los que más podrían beneficiarse de una intervención farmacológica precoz.

La mayoría de los pacientes con antecedentes de infarto reciben tratamiento con BB independientemente de su función ventricular. El papel de los BB cuando se utilizan de forma aislada en estos pacientes no está claro, ya que no existen estudios controlados. Si existen, sin embargo, estudios que sugieren un beneficio del tratamiento cuando los BB se combinan con IECAS.

En el estudio CAPRICORNIO (*Carvedilol Post-Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction*), 2000 pacientes con FEVI \leq 40 % tras un IAM (la mayoría de los cuales estaban asintomáticos) fueron tratados con IECAS y aleatorizados a tratamiento con carvedilol (6.25 mg al día inicialmente, con aumento de dosis de forma progresiva en las siguientes seis semanas hasta un máximo de 25 mg dos veces al día) o placebo³¹. Tras un seguimiento medio de 1.3

años, no se consiguió demostrar una reducción del objetivo primario (todas las causas de mortalidad y hospitalización cardiovascular). Sin embargo, sí se demostró una reducción de forma aislada de todas las causas de mortalidad (12 vs. 15%) y del objetivo secundario de mortalidad cardiovascular y de infarto no fatal (3 vs. 6 %).

En un análisis retrospectivo de los datos del estudio SAVE (*Survival and Ventricular Enlargement*) se demostró cómo el tratamiento con BB añadidos al tratamiento con IECAS disminuye la mortalidad en pacientes asintomáticos con disfunción del VI tras un IAM. En el estudio SAVE, el 35% de los pacientes recibían tratamiento con BB en el momento de su aleatorización a captopril o placebo. Tras ajustar, por las características basales, el tratamiento con BB se asoció con una reducción significativa del 30% en el riesgo de muerte cardiovascular al año (13 versus 22% en aquellos que no recibieron BB) y una reducción significativa del 21% en el desarrollo de IC (17 versus 23%)⁶⁰.

El tratamiento con IECAS y posiblemente con BB, también podría ser beneficioso en pacientes asintomáticos con disfunción sistólica crónica de causa no isquémica. No existen estudios aleatorizados específicos en estos pacientes, aunque sí encontramos evidencias indirectas en la literatura. En el estudio REVERT, 149 pacientes asintomáticos con FEVI < 40% que fueron aleatorizados a tratamiento con 200 o 50 mg de metoprolol de acción prolongada o placebo. Se observó un aumento en la FEVI en los dos grupos tratados con BB comparados con el grupo placebo (6 y 4 vs. 0% a los 12 meses de seguimiento). Los eventos clínicos no fueron evaluados de forma específica en este estudio³⁷. El estudio SOLVD aportó una evidencia indirecta de los beneficios clínicos del tratamiento con BB, similar a aquellos descritos previamente en pacientes con antecedentes de IAM⁶¹. El 24% de los pacientes incluidos en el estudio, y que recibían tratamiento con enalapril, también recibieron tratamiento con BB, demostrándose en estos pacientes una reducción independiente del riesgo de muerte (RR 0.70) y de la hospitalización o muerte por IC sintomática (RR 0.64) comparado con el uso de enalapril de forma aislada. El beneficio en la mortalidad de la terapia con BB se debió a la reducción de muertes de causa arritmica y de fallo de bomba y no se demostró en los pacientes que fueron aleatorizados a placebo a pesar del tratamiento con IECAS.

Por tanto, podemos concluir que en pacientes asintomáticos y con función sistólica deprimida del VI, el tratamiento con los BB podría retrasar el inicio de los síntomas, reducir los eventos cardiovasculares y mejorar la supervivencia.

Las guías de manejo de IC de la *American College of Cardiology Foundation/American Heart Association (ACC/AHA)* recomiendan el tratamiento con IECAS y BB en estos pacientes³. Sin embargo, las guías de 2008 de la Sociedad Europea de Cardiología recomiendan el tratamiento con IECAS, pero sólo recomiendan los BB en pacientes con infarto previo⁶².

Indicaciones del tratamiento con BB en pacientes con IC

En la mayoría de las guías de práctica clínica se recomienda el uso de BB en el tratamiento de la IC secundaria a disfunción sistólica:

- Las guías de 2005 de la *American College of Cardiology Foundation/American Heart Association (ACC/AHA)* recomendaban el tratamiento con BB en pacientes con antecedentes o síntomas actuales de IC y disfunción sistólica del VI. Estas recomendaciones se mantienen en la actualización de 2009³.
- Las guías de 2006 de la Sociedad Americana de Insuficiencia Cardíaca (*Heart Failure Society of America, HFSA*) incluían unas recomendaciones similares para pacientes con IC y FEVI $\leq 40\%$. Además recomendaban iniciar el tratamiento con BB en pacientes estables hospitalizados siempre que fuera posible.
- Las guías de 2008 de la Sociedad Europea de Cardiología

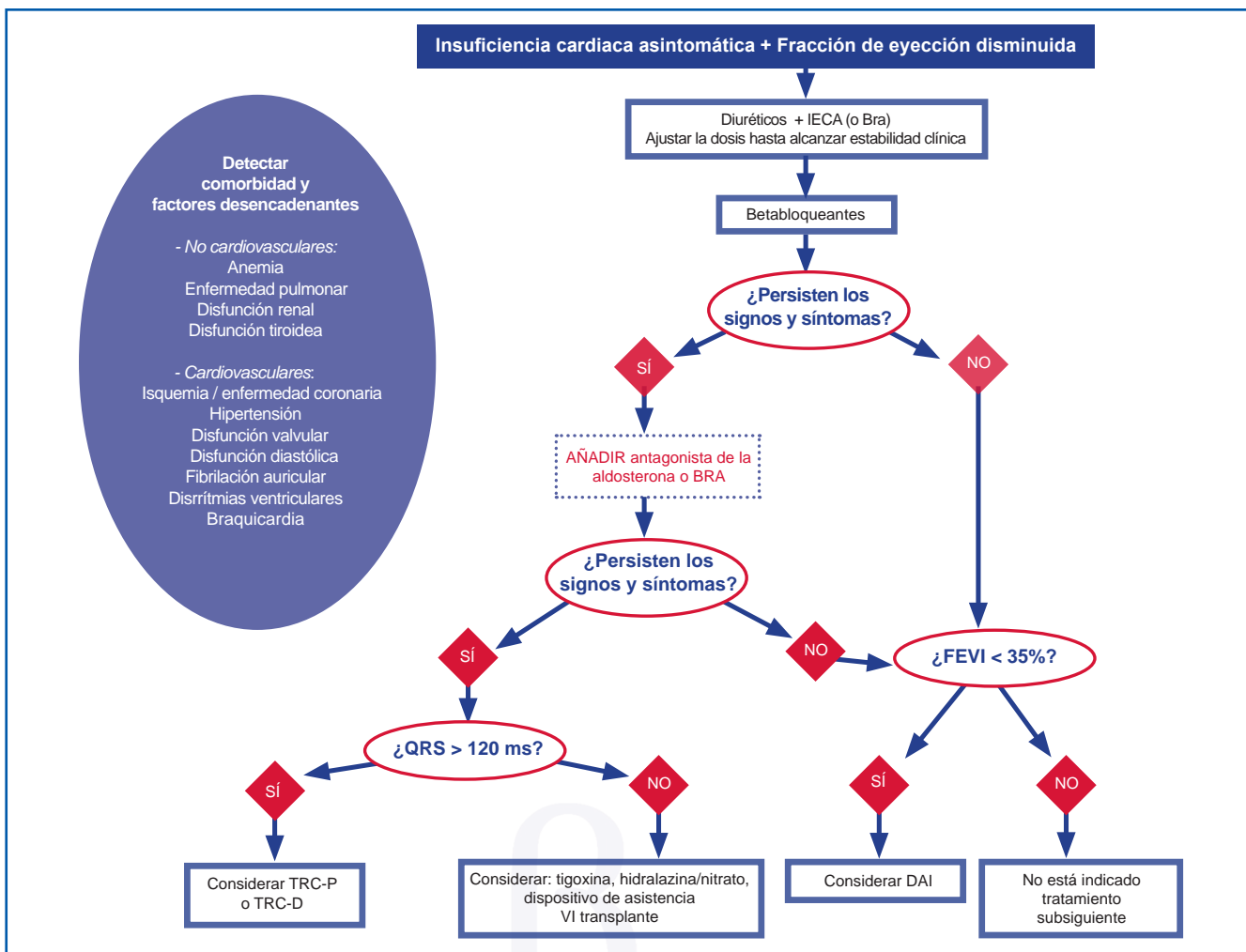
(*European Society of Cardiology, ESC*) recomendaban el uso de BB en pacientes con IC y clase funcional II-IV de la NYHA con una FEVI $\leq 40\%$ ⁶² (Figura 4).

En resumen, los pacientes con IC en estadio C deberían ser tratados con uno de los tres BB que han demostrado su eficacia en los distintos estudios.

Aspectos prácticos del inicio del tratamiento

Antes de iniciar el tratamiento con BB es importante informar al paciente de un posible empeoramiento de los síntomas. El inicio a bajas dosis y un seguimiento cuidadoso minimiza los efectos secundarios. La mayoría de los efectos adversos que se producen durante la titulación de estos fármacos son fácilmente tratables, como por ejemplo aumentar la dosis de diuréticos si se producen síntomas congestivos. La hipotensión raramente limita la titulación del metoprolol, pero no es infrecuente tras un aumento de dosis de carvedilol. Dado que la mayoría de los pacientes

Figura 4. Algoritmo terapéutico para el paciente con IC sintomática y FEVI deprimida



con IC y disfunción ventricular presentan cifras bajas de tensión arterial, esta debe tenerse en cuenta sólo si produce signos o síntomas de hipoperfusión. Además se deben reducir, en la medida de lo posible, la dosis de otros fármacos hipotensores distintos a los IECAS o ARA II como los nitratos o diuréticos. Si la hipotensión arterial limitara la dosis objetivo a alcanzar con carvedilol podría considerarse un cambio a metoprolol.

En la práctica clínica habitual una idea extendida es que el paciente debe recibir tratamiento previo con IECAS antes de iniciar el betabloqueo. La preferencia por esta estrategia se debe al hecho de que los ensayos clínicos con IECAS se realizaron con anterioridad a los ensayos con BB. No obstante, estudios posteriores, como el estudio CIBIS III⁶³ sugieren que los resultados son similares si la terapia con BB se inicia en primer lugar.

No obstante existen diferencias en el tiempo para obtener el beneficio esperado y en la importancia de la dosis objetivo a alcanzar entre estas dos clases de fármacos. Así, mientras que los IECAS producen un beneficio hemodinámico rápido y no exacerban la congestión a corto plazo³, los beneficios hemodinámicos de los BB no son tan inmediatos (e incluso existe un empeoramiento transitorio cuando se inicia el tratamiento). La mejoría a largo plazo en la FEVI y el aumento de la supervivencia alcanzada con los BB es dosis dependiente⁴⁰. A pesar de esto se ha comprobado que los pacientes que no toleran la dosis objetivo podrían alcanzar los mismos beneficios si en ellos el grado de betabloqueo es el suficiente, lo que puede comprobarse con la reducción de la frecuencia cardíaca. En un análisis *post-hoc* del estudio MERIT-HF⁶⁴ se subdividieron los pacientes en dos grupos: un grupo de dosis altas, que lograban alcanzar los 100 mg o más de metoprolol de acción prolongada una vez al día y un grupo de dosis bajas, donde no se alcanzaban dichas dosis por intolerancia clínica. La reducción del riesgo de mortalidad total fue la misma en los dos grupos frente a placebo con una frecuencia cardíaca media similar. De estos datos podemos inferir dos conclusiones. La primera es que existen pacientes con alta sensibilidad a los BB, por lo que en este grupo rara vez se consiguen alcanzar la dosis objetivo. La segunda es que el beneficio de los fármacos se consigue con el máximo grado de betabloqueo, que puede ser monitorizado en función de la frecuencia cardíaca, independientemente de la dosis.

Los resultados del estudio IMPACT-HF y el estudio OPTIMIZE-HF apoyaron el inicio del tratamiento con BB en pacientes estables antes de su alta hospitalaria^{65,66}. El estudio IMPACT-HF demostró que el inicio del tratamiento con BB en el hospital, comparado con una iniciación más tardía, se asociaba con un mayor uso de los BB a los 60 días sin aumento de las tasas de empeoramiento de la IC, hipotensión, bradicardia o interrupción del fármaco. Además de una reducción significativa de la mortalidad precoz o rehospitalización (OR 0.71, $p=0.0175$) comparados con los pacientes que recibieron el alta sin la introducción de

los BB. Y concluyen que a partir de estos hallazgos podría recomendarse el inicio de carvedilol, bisoprolol o metoprolol antes del alta hospitalaria en pacientes con IC y función sistólica deprimida.

En cuanto a la dosis, se debe comenzar el tratamiento con bajas dosis y doblarlas a intervalos regulares (por ejemplo cada dos o tres semanas) hasta conseguir la dosis objetivo o hasta que los síntomas sean limitantes⁶⁷. Las dosis de inicio se muestran en la **Tabla 1**.

Se debe intentar alcanzar la dosis objetivo en todos los pacientes. La proporción de pacientes que alcanza la dosis objetivo es mayor en los estudios que en la población general, quizás por un mayor envejecimiento y comorbilidad de los pacientes. Sin embargo, aunque no se alcancen las dosis óptimas incluso las dosis bajas son beneficiosas.

TABLA 1. Dosis recomendadas de los BB más frecuentemente usados en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca

Fármaco	Dosis diaria (mg)	Dosis objetivo diaria
Bisoprolol	1.25	10
Carvedilol	3.125	25-50
S de Metoprolol	25	200
Nebivolol	1.25	10

Efectos adversos

Los potenciales efectos adversos de los BB son el empeoramiento de la IC, la bradicardia, hipotensión, broncoespasmo y exacerbación de la enfermedad vascular periférica.

La tasa de retirada de los BB, debida a efectos secundarios de los mismos, durante el periodo de seguimiento en los ensayos clínicos de IC fue de alrededor del 5 %³³. La tasa global de retirada por cualquier causa en los pacientes en tratamiento activo con BB fue del 16%, que es menor a la observada entre los pacientes que recibieron placebo. Los efectos secundarios más frecuentes en los ensayos clínicos fueron: mareos (22 frente a 17 por ciento con placebo) y bradicardia (6 frente a 2 por ciento)⁶⁸. Es decir, aunque la terapia con BB se asocia con un pequeño número de efectos secundarios, el aumento absoluto del riesgo es muy pequeño y la retirada del tratamiento fue menor en el grupo de BB que en el grupo placebo en los grandes ensayos clínicos. Esta información debería tenerse en cuenta a la hora de prescribir este tratamiento, que salva vidas en pacientes con IC (**Tabla 2**).

Tras la introducción de los BB los pacientes pueden experimentar un empeoramiento de los síntomas de IC que suele durar de dos semanas a dos meses tras el inicio.

TABLA 2. Contraindicaciones relativas para el uso de BB en pacientes con IC

Contraindicaciones relativas para el uso de BB
Frecuencia cardiaca < 60 lpm
Hipotensión arterial sintomática
Evidencia de congestión
Signos de hipoperfusión relativa
Intervalo PR > 240 ms
Antecedentes de asma o hiperreactividad bronquial
Enfermedad vascular periférica con isquemia en reposo

Estos síntomas se minimizan con bajas dosis de inicio y con aumento progresivo cada dos semanas hasta alcanzar las dosis objetivo. El principal factor limitante para el incremento de dosis es la bradicardia⁶⁷.

De igual forma se observó una baja tasa de eventos adversos durante la iniciación del carvedilol en los pacientes más graves (clase III y IV de la NYHA) en el estudio COPERNICUS. Durante las primeras ocho semanas del estudio la frecuencia de muerte y/o hospitalización por cualquier causa fue menor en el grupo de carvedilol (12.3 vs. 14.4 %)22. La tasa de empeoramiento de los síntomas de IC fue similar en ambos grupos (5.1 vs. 6.4 %). Las bajas tasas de empeoramiento de la IC son debidas, probablemente, a la exigencia de los clínicos de la euvolemia antes de iniciar el tratamiento y los vigorosos esfuerzos para mantener dicha euvolemia durante el seguimiento. Es importante ser prudentes en la iniciación de la terapia con BB, especialmente en pacientes con IC avanzada.

Una cuestión distinta es el manejo de una exacerbación de IC en un paciente que se ha mantenido estable con tratamiento BB durante más de tres meses. Dados los beneficios del bloqueo beta, el ACC / AHA y muchos cardiólogos recomiendan continuar con fármaco betabloqueante y la intensificación de otras terapias como los diuréticos, si la exacerbación se debe principalmente a la sobrecarga de líquidos y no existe inestabilidad hemodinámica³. La suspensión temporal del tratamiento con BB es razonable si la exacerbación se caracteriza por hipoperfusión, bradicardia, o la necesidad de fármacos inotrópicos. Los fármacos inotrópicos que actúan independientemente de los receptores adrenérgicos beta, como el inhibidor de la fosfodiesterasa milrinona o el sensibilizador al calcio levosimendan, pueden ser útiles en este contexto. Los BB deberán ser reintroducidos a bajas dosis cuando la condición clínica del paciente lo permita y siempre antes del alta.

Conclusiones

La evidencia disponible apoya el uso de BB para el tratamiento de la IC debida a disfunción sistólica³. Los ensayos clínicos han demostrado que la mejoría en la capacidad de ejercicio, el incremento de la FEVI y la disminución de la mortalidad son similares en las miocardiopatías isquémica y no isquémica⁵³ y en pacientes asintomáticos como en clase IV de la NYHA.

En pacientes con antecedentes de IC o IC actual y una FEVI \leq 40%, se recomienda el tratamiento con un bloqueador beta (recomendación grado 1A)³. Los clínicos deberán elegir uno de los BB de beneficio demostrado en los ensayos aleatorios (es decir, carvedilol, metoprolol de acción prolongada o bisoprolol).

Antes de iniciar el tratamiento, el paciente no debe presentar síntomas congestivos y este inicio debe ser en pacientes estables antes del alta hospitalaria.

Los BB proporcionan beneficios adicionales a los proporcionados por un inhibidor de la ECA, un ARA II o antagonista de la aldosterona.

Los BB deben iniciarse a dosis muy bajas y duplicar la dosis a intervalos regulares (por ejemplo, cada dos o tres semanas) hasta que la dosis objetivo se alcance o se produzcan síntomas limitantes: empeoramiento de la IC, hipotensión sintomática o bradicardia excesiva (frecuencia cardiaca <50 lat / min).

Se debe hacer un esfuerzo para alcanzar la dosis objetivo a través de un ajuste de la dosis individualizada. Cuando las dosis objetivo no se toleran, incluso las dosis bajas parecen ser de beneficiosas.

Bibliografía

1. Waagstein F, Hjalmarson A, Varnauskas E, Wallentin I. Proceedings: Chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J*. 1976;38(5):537-538.
2. Maggioni AP, Dahlstrom U, Filippatos G, Chioncel O, Leiro MC, Drozd J, Fruhwald F, Gullestad L, Logeart D, Metra M, Parissis J, Persson H, Ponikowski P, Rauchhaus M, Voors A, Nielsen OW, Zannad F, Tavazzi L. EURObservational Research Programme: the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail* 2010; 12(10):1076-1084.
3. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Jessup M, Konstam MA, Mancini DM, Michl K, Oates JA, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(15):e1-e90.

4. Communal C, Singh K, Pimentel DR, Colucci WS. Norepinephrine stimulates apoptosis in adult rat ventricular myocytes by activation of the beta-adrenergic pathway. *Circulation*. 1998;98(13):1329-1334.
5. Kaumann AJ, Sanders L. Both beta 1- and beta 2-adrenoceptors mediate catecholamine-evoked arrhythmias in isolated human right atrium. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*. 1993;348(5):536-540.
6. Billman GE, Castillo LC, Hensley J, Hohl CM, Altschuld RA. Beta2-adrenergic receptor antagonists protect against ventricular fibrillation: in vivo and in vitro evidence for enhanced sensitivity to beta2-adrenergic stimulation in animals susceptible to sudden death. *Circulation*. 1997;96(6):1914-1922.
7. Gilbert EM, Abraham WT, Olsen S, Hattler B, White M, Mealy P, Larrabee P, Bristow MR. Comparative hemodynamic, left ventricular functional, and antiadrenergic effects of chronic treatment with metoprolol versus carvedilol in the failing heart. *Circulation*. 1996;94(11):2817-2825.
8. Gilbert EM, Anderson JL, Deitchman D, Yanowitz FG, O'Connell JB, Renlund DG, Bartholomew M, Mealey PC, Larrabee P, Bristow MR. Long-term beta-blocker vasodilator therapy improves cardiac function in idiopathic dilated cardiomyopathy: a double-blind, randomized study of bucindolol versus placebo. *Am J Med*. 1990;88(3):223-229.
9. Yoshikawa T, Handa S, Anzai T, Nishimura H, Baba A, Akaishi M, Mitamura H, Ogawa S. Early reduction of neurohumoral factors plays a key role in mediating the efficacy of beta-blocker therapy for congestive heart failure. *Am Heart J*. 1996;131(2):329-336.
10. Lechat P, Hulot JS, Escolano S, Mallet A, Leizorovicz A, Werhlen-Grandjean M, Pochmalicki G, Dargie H. Heart rate and cardiac rhythm relationships with bisoprolol benefit in chronic heart failure in CIBIS II Trial. *Circulation*. 2001;103(10):1428-1433.
11. Barone FC, Campbell WG, Jr., Nelson AH, Feuerstein GZ. Carvedilol prevents severe hypertensive cardiomyopathy and remodeling. *J Hypertens*. 1998;16(6):871-884.
12. Randomised, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease. Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. *Lancet*. 1997;349(9049):375-380.
13. Bauer LA, Horn JR, Maxon MS, Easterling TR, Shen DD, Strandness DE, Jr. Effect of metoprolol and verapamil administered separately and concurrently after single doses on liver blood flow and drug disposition. *J Clin Pharmacol*. 2000;40(5):533-543.
14. Groenning BA, Nilsson JC, Sondergaard L, Fritz-Hansen T, Larsson HB, Hildebrandt PR. Antiremodeling effects on the left ventricle during beta-blockade with metoprolol in the treatment of chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(7):2072-2080.
15. Eichhorn EJ, Bedotto JB, Malloy CR, Hatfield BA, Deitchman D, Brown M, Willard JE, Grayburn PA. Effect of beta-adrenergic blockade on myocardial function and energetics in congestive heart failure. Improvements in hemodynamic, contractile, and diastolic performance with bucindolol. *Circulation*. 1990;82(2):473-483.
16. A randomized trial of beta-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). CIBIS Investigators and Committees. *Circulation*. 1994;90(4):1765-1773.
17. Packer M, Colucci WS, Sackner-Bernstein JD, Liang CS, Goldscher DA, Freeman I, Kukin ML, Kinhal V, Udelson JE, Klapholz M, Gottlieb SS, Pearle D, Cody RJ, Gregory JJ, Kantrowitz NE, Lejemtel TH, Young ST, Lukas MA, Shusterman NH. Double-blind, placebo-controlled study of the effects of carvedilol in patients with moderate to severe heart failure. The PRECISE Trial. Prospective Randomized Evaluation of Carvedilol on Symptoms and Exercise. *Circulation*. 1996;94(11):2793-2799.
18. Colucci WS, Packer M, Bristow MR, Gilbert EM, Cohn JN, Fowler MB, Krueger SK, Hershberger R, Uretsky BF, Bowers JA, Sackner-Bernstein JD, Young ST, Holcslaw TL, Lukas MA. Carvedilol inhibits clinical progression in patients with mild symptoms of heart failure. US Carvedilol Heart Failure Study Group. *Circulation*. 1996;94(11):2800-2806.
19. Bello D, Shah DJ, Farah GM, Di Luzio S, Parker M, Johnson MR, Cotts WG, Klocke FJ, Bonow RO, Judd RM, Gheorghiade M, Kim RJ. Gadolinium cardiovascular magnetic resonance predicts reversible myocardial dysfunction and remodeling in patients with heart failure undergoing beta-blocker therapy. *Circulation*. 2003;108(16):1945-1953.
20. Eichhorn EJ, Grayburn PA, Mayer SA, St John Sutton M, Appleton C, Plehn J, Oh J, Greenberg B, DeMaria A, Frantz R, Krause-Steinrauf H. Myocardial contractile reserve by dobutamine stress echocardiography predicts improvement in ejection fraction with beta-blockade in patients with heart failure: the Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial (BEST). *Circulation*. 2003;108(19):2336-2341.
21. Waagstein F, Caidahl K, Wallentin I, Bergh CH, Hjalmarson A. Long-term beta-blockade in dilated cardiomyopathy. Effects of short- and long-term metoprolol treatment followed by withdrawal and readministration of metoprolol. *Circulation*. 1989;80(3):551-563.
22. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Staiger C, Holcslaw TL, Amann-Zalan I, DeMets DL. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation*. 2002;106(17):2194-2199.
23. Goldstein S, Fagerberg B, Hjalmarson A, Kjekshus J, Waagstein F, Wedel H, Wikstrand J. Metoprolol controlled release/extended release in patients with severe heart failure: analysis of the experience in the MERIT-HF study. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(4):932-938.
24. Krum H, Sackner-Bernstein JD, Goldsmith RL, Kukin

- ML, Schwartz B, Penn J, Medina N, Yushak M, Horn E, Katz SD, et al. Double-blind, placebo-controlled study of the long-term efficacy of carvedilol in patients with severe chronic heart failure. *Circulation*. 1995;92(6):1499-1506.
25. Andersson B, Hamm C, Persson S, Wikstrom G, Sinagra G, Hjalmarson A, Waagstein F. Improved exercise hemodynamic status in dilated cardiomyopathy after beta-adrenergic blockade treatment. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23(6):1397-1404.
 26. Bristow MR, O'Connell JB, Gilbert EM, French WJ, Leatherman G, Kantrowitz NE, Orie J, Smucker ML, Marshall G, Kelly P, et al. Dose-response of chronic beta-blocker treatment in heart failure from either idiopathic dilated or ischemic cardiomyopathy. *Bucindolol Investigators*. *Circulation*. 1994;89(4):1632-1642.
 27. Effects of metoprolol CR in patients with ischemic and dilated cardiomyopathy : the randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction pilot study. *Circulation*. 2000;101(4):378-384.
 28. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*. 1999;353(9146):9-13.
 29. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshus J, Wikstrand J, El Allaf D, Vitovec J, Aldershvile J, Halinen M, Dietz R, Neuhaus KL, Janosi A, Thorgerirsson G, Dunselman PH, Gullestad L, Kuch J, Herlitz J, Rickenbacher P, Ball S, Gottlieb S, Deedwania P. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *MERIT-HF Study Group*. *Jama*. 2000;283(10):1295-1302.
 30. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Roecker EB, Schultz MK, DeMets DL. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;344(22):1651-1658.
 31. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet*. 2001;357(9266):1385-1390.
 32. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, Lubsen J, Lutiger B, Metra M, Remme WJ, Torp-Pedersen C, Scherhag A, Skene A. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;362(9377):7-13.
 33. Brophy JM, Joseph L, Rouleau JL. Beta-blockers in congestive heart failure. A Bayesian meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2001;134(7):550-560.
 34. Doughty RN, Whalley GA, Gamble G, MacMahon S, Sharpe N. Left ventricular remodeling with carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. *Australia-New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group*. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29(5):1060-1066.
 35. Lechat P, Escolano S, Golmard JL, Lardoux H, Witchitz S, Henneman JA, Maisch B, Hetzel M, Jaillon P, Boissel JP, Mallet A. Prognostic value of bisoprolol-induced hemodynamic effects in heart failure during the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *Circulation*. 1997;96(7):2197-2205.
 36. Bellenger NG, Rajappan K, Rahman SL, Lahiri A, Raval U, Webster J, Murray GD, Coats AJ, Cleland JG, Pennell DJ. Effects of carvedilol on left ventricular remodeling in chronic stable heart failure: a cardiovascular magnetic resonance study. *Heart*. 2004;90(7):760-764.
 37. Colucci WS, Kolia TJ, Adams KF, Armstrong WF, Ghali JK, Gottlieb SS, Greenberg B, Klibaner MI, Kukin ML, Sugg JE. Metoprolol reverses left ventricular remodeling in patients with asymptomatic systolic dysfunction: the REversal of VEntricular Remodeling with Toprol-XL (REVERT) trial. *Circulation*. 2007;116(1):49-56.
 38. Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, Camerini F, Fowler MB, Silver MA, Gilbert EM, Johnson MR, Goss FG, Hjalmarson A. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group*. *Lancet*. 1993;342(8885):1441-1446.
 39. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999;353(9169):2001-2007.
 40. Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, Adams KF, Fowler MB, Hershberger RE, Kubo SH, Narahara KA, Ingersoll H, Krueger S, Young S, Shusterman N. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. *MOCHA Investigators*. *Circulation*. 1996;94(11):2807-2816.
 41. Fowler MB, Vera-Llonch M, Oster G, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Gilbert EM, Lukas MA, Lacey MJ, Richner R, Young ST, Packer M. Influence of carvedilol on hospitalizations in heart failure: incidence, resource utilization and costs. *U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group*. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(6):1692-1699.
 42. Pfeffer MA, Stevenson LW. Beta-adrenergic blockers and survival in heart failure. *N Engl J Med*. 1996;334(21):1396-1397.
 43. Leizorovicz A, Lechat P, Cucherat M, Bugnard F. Bisoprolol for the treatment of chronic heart failure: a meta-analysis on individual data of two placebo-controlled studies--CIBIS and CIBIS II. *Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study*. *Am Heart J*. 2002;143(2):301-307.
 44. Kubo T, Azevedo ER, Newton GE, Parker JD, Floras JS. Lack of evidence for peripheral alpha(1)- adrenoceptor blockade during long-term treatment of heart failure with carvedilol. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(5):1463-1469.
 45. Hryniewicz K, Androne AS, Hudaihed A, Katz SD. Comparative effects of carvedilol and metoprolol on regional

- vascular responses to adrenergic stimuli in normal subjects and patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2003;108(8):971-976.
46. Bristow MR. What type of beta-blocker should be used to treat chronic heart failure? *Circulation*. 2000;102(5):484-486.
 47. Remme WJ, Cleland JG, Erhardt L, Spark P, Torp-Pedersen C, Metra M, Komajda M, Moulet C, Lukas MA, Poole-Wilson P, Di Lenarda A, Swedberg K. Effect of carvedilol and metoprolol on the mode of death in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2007;9(11):1128-1135.
 48. Dargie HJ. Beta blockers in heart failure. *Lancet*. 2003;362(9377):2-3.
 49. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med*. 1996;334(21):1349-1355.
 50. Packer M, Antonopoulos GV, Berlin JA, Chittams J, Konstam MA, Udelson JE. Comparative effects of carvedilol and metoprolol on left ventricular ejection fraction in heart failure: results of a meta-analysis. *Am Heart J*. 2001;141(6):899-907.
 51. Bolger AP, Al-Nasser F. Beta-blockers for chronic heart failure: surviving longer but feeling better? *Int J Cardiol*. 2003;92(1):1-8.
 52. Shore S, Aggarwal V, Zolty R. Improved survival with sustained release metoprolol when compared to carvedilol in patients with ischemic heart failure: a comparative effectiveness analysis. *J Heart Lung Transplant*. 2011;30(4S):S78.
 53. Bonet S, Agusti A, Arnau JM, Vidal X, Diogene E, Galve E, Laporte JR. Beta-adrenergic blocking agents in heart failure: benefits of vasodilating and non-vasodilating agents according to patients' characteristics: a meta-analysis of clinical trials. *Arch Intern Med*. 2000;160(5):621-627.
 54. Go AS, Yang J, Gurwitz JH, Hsu J, Lane K, Platt R. Comparative effectiveness of different beta-adrenergic antagonists on mortality among adults with heart failure in clinical practice. *Arch Intern Med*. 2008;168(22):2415-2421.
 55. Kramer JM, Curtis LH, Dupree CS, Pelter D, Hernandez A, Massing M, Anstrom KJ. Comparative effectiveness of beta-blockers in elderly patients with heart failure. *Arch Intern Med*. 2008;168(22):2422-2428; discussion 2428-2432.
 56. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, Cohen-Solal A, Dumitrascu D, Ferrari R, Lechat P, Soler-Soler J, Tavazzi L, Spinarova L, Toman J, Bohm M, Anker SD, Thompson SG, Poole-Wilson PA. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J*. 2005;26(3):215-225.
 57. Macdonald PS, Keogh AM, Aboyou CL, Lund M, Amor R, McCaffrey DJ. Tolerability and efficacy of carvedilol in patients with New York Heart Association class IV heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33(4):924-931.
 58. Yusuf S, Pepine CJ, Garces C, Pouleur H, Salem D, Kostis J, Benedict C, Rousseau M, Bourassa M, Pitt B. Effect of enalapril on myocardial infarction and unstable angina in patients with low ejection fractions. *Lancet*. 1992;340(8829):1173-1178.
 59. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ, Jr., Cuddy TE, Davis BR, Geltman EM, Goldman S, Flaker GC, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med*. 1992;327(10):669-677.
 60. Vantrimpont P, Rouleau JL, Wun CC, Ciampi A, Klein M, Sussex B, Arnold JM, Moye L, Pfeffer M. Additive beneficial effects of beta-blockers to angiotensin-converting enzyme inhibitors in the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) Study. SAVE Investigators. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29(2):229-236.
 61. Exner DV, Dries DL, Waclawiw MA, Shelton B, Domanski MJ. Beta-adrenergic blocking agent use and mortality in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a post hoc analysis of the Studies of Left Ventricular Dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33(4):916-923.
 62. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Stromberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail*. 2008;10(10):933-989.
 63. Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B, Erdmann E, Follath F, Krum H, Ponikowski P, Skene A, van de Ven L, Verkenne P, Lechat P. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation*. 2005;112(16):2426-2435.
 64. Wikstrand J, Hjalmarson A, Waagstein F, Fagerberg B, Goldstein S, Kjekshus J, Wedel H. Dose of metoprolol CR/XL and clinical outcomes in patients with heart failure: analysis of the experience in metoprolol CR/XL randomized intervention trial in chronic heart failure (MERIT-HF). *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(3):491-498.
 65. Gattis WA, O'Connor CM, Gallup DS, Hasselblad V, Gheorghiade M. Discharge initiation of carvedilol in patients hospitalized for decompensated heart failure: results of the Initiation Management Pre-discharge: Process for Assessment of Carvedilol Therapy in Heart Failure

- (IMPACT-HF) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(9):1534-1541.
66. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, Stough WG, Gheorghide M, Greenberg BH, O'Connor CM, Sun JL, Yancy C, Young JB. Carvedilol use at discharge in patients hospitalized for heart failure is associated with improved survival: an analysis from Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *Am Heart J.* 2007;153(1):82 e81-11.
67. Gottlieb SS, Fisher ML, Kjekshus J, Deedwania P, Gullestad L, Vitovec J, Wikstrand J. Tolerability of beta-blocker initiation and titration in the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Circulation.* 2002;105(10):1182-1188.
68. Ko D'T, Hebert PR, Coffey CS, Sedrakyan A, Curtis JP, Krumholz HM. Beta-blocker therapy and symptoms of depression, fatigue, and sexual dysfunction. *Jama.* 2002;288(3):351-357.