

## Betabloqueantes en la insuficiencia cardiaca

FLORENCIA ROLANDI<sup>1</sup>

### RESUMEN

**El reconocimiento de la activacion neurohormonal como uno de los principales determinantes del desarrollo y la progresion de la insuficiencia cardiaca determine que el empleo de los betabloqueantes atravesara un extenso recorrido desde la contraindicacion a su indicaci6n actual. Diversos ensayos controlados han demostrado que estos farmacos mejoran la funcion miocardica, a traves de un efecto biologico "tiempo-dependiente". Independientemente de la etiologia de la miocardiopatía subyacente y del grado de severidad de la enfermedad, los betabloqueantes producen una mejoría sintomática y de la calidad de vida, incrementan la tolerancia al ejercicio submaximo y reducen las internaciones por descompensaci6n de la insuficiencia cardiaca. Además, en más de 16.000 pacientes se ha confirmado que disminuyen el riesgo de muerte a través de un doble mecanismo: reduccion del riesgo de muerte súbita, presuntamente por un efecto antiarrítmico y reduccion del riesgo de muerte por progresion de la insuficiencia cardiaca. La evidencia disponible demuestra que el tratamiento crónico con betabloqueantes afecta de manera favorable tanto la fisiopatología como las manifestaciones clínicas y la sobrevida de la insuficiencia cardiaca, de modo que todos los enfermos con insuficiencia cardiaca debida a disfuncion ventricular sistólica, medicados con diuréticos e inhibidores de la ECA y clínicamente estables, deberian recibir un betabloqueante. Continua siendo un desafío la comprensión de los mecanismos intrínsecos que median el beneficio de estos agentes y la evaluaci6n de su utilidad en pacientes con disfunci6n ventricular asintomática y con insuficiencia cardiaca y funcion sistólica conservada. REV ARGENT CARDIOL 2002; 70: 218-230.**

*Palabras clave* Insuficiencia cardiaca cr6nica - Betabloqueantes - Pron6stico

### INTRODUCCION

Durante los últimos 50 años se desarrollaron tres modelos conceptuales acerca de la fisiopatología de la insuficiencia cardiaca sobre los que se fundamentaron las bases del tratamiento de la enfermedad. (1)

El primer modelo, denominado cardiorrenal, desarrollado durante las décadas de 1940, 1950 y 1960, entendía la insuficiencia cardiaca como una enfermedad aguda en la que el corazón era incapaz de expulsar o recibir una cantidad adecuada de sangre, con edemas como la principal manifestaci6n clínica, por lo que una vez que estos desaparecian, la insuficiencia cardiaca quedaba resuelta. Esta concepci6n condujo al uso de la digital porque incrementa el

inotropismo y el tratamiento de los edemas inicialmente quedo confinado a mecanismos de eliminaci6n de líquidos, como las flebotomías, las toracotomías y la paracentesis. Recién a fines de los años cincuenta se introdujo el uso de los diuréticos con el objetivo de aumentar la excreci6n de agua y sal.

El segundo modelo, desarrollado entre 1960 y 1980, concebía a la insuficiencia cardiaca como la resultante de un trastorno en la interacci6n del corazón con la circulaci6n periférica, por lo que este modelo se denominó cardiocirculatorio. Cualquier lesi6n que determinara una reducci6n de la capacidad contractil conducía además a la vasoconstricci6n de los sistemas venoso y arterial, de modo que

---

<sup>1</sup> Becaria del Hospital Italiano de Buenos Aires

Trabajo recibido para su publicaci6n: 08/01/02. Aceptado: 04/03/02

Direcci6n para separatas: Florencia Rolandi - Echeverría 1965 - 1° B - (1428) Buenos Aires, Argentina. [E-mail: frolandi@hotmail.com](mailto:frolandi@hotmail.com)

los trastornos hemodinámicos no se debían simplemente a un aumento del volumen intravascular por la retención hidrosalina, sino a su redistribución inadecuada debido a la vasoconstricción. Como consecuencia del incremento en la precarga y la poscarga se producía un deterioro mayor de la función de bomba -con lo que se incorporó el concepto de que se trataba de una patología crónica- y aparecieron los síntomas relacionados con la sobrecarga hídrica y la hipoperfusión tisular. Desde esta concepción surgió la incorporación de fármacos vasodilatadores endovenosos como la nitroglicerina y el nitroprusiato que demostraron una mejoría hemodinámica significativa en pacientes con falla de bomba aguda posinfarto. Seguidamente, en un intento de extender estos beneficios a enfermos con insuficiencia cardíaca crónica, a fines de los setenta se introdujeron fármacos vasodilatadores orales. El estudio V-HeFT inicialmente pareció que validaba este modelo al demostrar una reducción de la mortalidad entre quienes recibían hidralazina-dinitrato de isosorbide con respecto al placebo. Sin embargo, en el grupo que recibía prazosin, la tercera rama del estudio, no se observaron beneficios pronósticos a pesar de haberse alcanzado un efecto hipotensor mayor. (2) Otros vasodilatadores como el minoxidil o los bloqueantes calcícos tampoco produjeron un impacto favorable sobre el pronóstico.

Esta discordancia entre efectos hemodinámicos y beneficios clínicos finalmente quedó evidenciada en estudios que evaluaron a los inhibidores de la fosfodiesterasa, agentes inotrópicos positivos y vasodilatadores. El empleo de amrinona, enoximona y milrinona no logró mejorar los síntomas ni la tolerancia al ejercicio e incluso se observó un incremento en la mortalidad.

Debido a las limitaciones de los modelos cardiovascular y cardiocirculatorio y, en base a observaciones experimentales y clínicas llevadas a cabo en 1980 y 1990, se formuló el tercer modelo, el que entiende a la insuficiencia cardíaca no solo como un trastorno hemodinámico sino también neurohormonal.

Un insulto inicial al corazón determina la activación de sistemas neurohormonales que conducen al desarrollo y la progresión de la falla cardíaca. El sistema nervioso simpático y el sistema renina-angiotensina por un lado afectan las condiciones hemodinámicas, al producir vasoconstricción e incrementar la retención de sodio y agua, y por otro ejercen un efecto deletéreo directo sobre los miocitos. La insuficiencia cardíaca resultante es una enfermedad crónica en la que las anomalías fisiológicas que acortan la supervivencia persisten a pesar de la mejoría sintomática de los pacientes, por lo que el objetivo del tratamiento, además del alivio de los síntomas, debe ser la reducción de la mortalidad. (3)

La creencia en este modelo condujo a la difusión del uso de los inhibidores de la enzima de conversión (ECA) que en ensayos clínicos controlados demostraron no solo que mejoran los síntomas y la tolerancia al ejercicio, sino que además reducen la progresión de la enfermedad y el riesgo de muerte.

Paralelamente se describió la posibilidad de que la disminución de la activación adrenérgica podía ser beneficiosa en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica. Este concepto inicialmente se había sugerido en estudios no controlados en los que el tratamiento con betabloqueantes resultó eficaz para mejorar los síntomas, la función ventricular izquierda y la supervivencia en pacientes con miocardiopatía dilatada idiopática (4-6). Sin embargo, estudios controlados con placebo publicados posteriormente, si bien fueron de corta duración, concluyeron que los betabloqueantes no eran recomendables en pacientes con insuficiencia cardíaca. (7) Esto determinó que recién a partir de 1985 diversos ensayos pudieran demostrar inequívocamente que el bloqueo beta afectó de manera favorable tanto las condiciones fisiopatológicas como las manifestaciones clínicas y el pronóstico de la insuficiencia cardíaca, dejando entrever que la activación simpática más que los trastornos hemodinámicos constituye uno de los principales determinantes de la progresión de la enfermedad.

## **FISIOPATOLOGIA DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA**

La insuficiencia miocárdica comienza con un insulto a la función de bomba, ya sea por un IAM, un proceso inflamatorio, una lesión por sobrecarga de presión o de volumen como ocurre en la HTA o en las valvulopatías, factores tóxicos, déficit vitamínicos o trastornos genéticos. Cuando la causa no es evidente, se presume idiopática. Independientemente de la etiología, como respuesta a la lesión miocárdica ocurren una serie de fenómenos a nivel celular, intersticial y molecular que caracterizan al remodelado ventricular y que se manifiestan como cambios en el tamaño, la forma y la función del corazón.

### **Cambios celulares**

La hipertrofia de los miocitos responde a estímulos mecánicos como el estiramiento, a hipoxia y a sustancias como las catecolaminas, la angiotensina II, las citoquinas inflamatorias y los factores de crecimiento, algunas de las cuales inducen además proliferación de fibroblastos. Paralelamente, ocurre una pérdida celular importante a través de dos mecanismos: necrosis, secundaria a fenómenos citotóxicos asociados con una sobrecarga de calcio, y apoptosis, la cual ocurre en respuesta a estímulos prolongados de crecimiento en miocitos adultos, ya diferenciados, incapaces de dividirse. (8)

### Cambios intersticiales

En el intersticio se produce una acumulacion excesiva de colageno para mantener la integridad de la pared ventricular, lo cual altera la relajación miocárdica, reduce la densidad capilar y aumenta la distancia de difusion de  $O_2$ .

### Cambios moleculares

A nivel molecular, la presencia de genes fetales que normalmente no se expresan en el miocardio adulto y alteraciones en la expresión de genes relacionados con el manejo del calcio contribuyen a la disfuncion contractil. Además, se produce *down regulation* de la isoforma  $\alpha$  de la cadena pesada de miosina y *up regulation* de la isoforma  $\beta$ , y dado que el grado de actividad ATPasa de ambas isoformas es proporcional a la velocidad de acortamiento de las fibras, por ser la isoforma  $\beta$  a 4 veces mas potente que la  $\alpha$ , el fenomeno descripto conduce a una reducción sustancial del inotropismo.

### Activation neuroendocrina en la fisiopatologia de la insuficiencia cardiaca

Los cambios celulares, intersticiales y moleculares resultan principalmente del aumento en la actividad de dos sistemas neurohormonales: el adrenergico y el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), que se interrelacionan de manera tal que la activacion de uno resulta en un incremento en la actividad del otro y viceversa. Otros factores que condicionan la disfuncion miocárdica progresiva son las endotelinas y las citoquinas, como el TNF- $\alpha$ , las cuales aumentan a medida que se deteriora el estado funcional de los enfermos y podrfan inducir fenomenos necroticos y apoptoticos.

### Implicaciones fisiopatologicas de la activacion adrenergica

El sistema nervioso simpatico se activa en un intento de mejorar la *performance* cardiaca, a traves de un aumento en la contractilidad y la frecuencia cardiaca que conduce a un consumo miocárdico de  $O_2$  mayor y a la depletion de reservas energeticas, con compromiso además del flujo coronario por la vasoconstriccion y el acortamiento de la diastole.

Tanto en modelos en animales como en seres humanos se han descripto multiples efectos deletereos de la noradrenalina (NA); entre ellos se destacan la lesion de estructuras microtubulares, la induccion de fenomenos apoptoticos, hipertrofia miocitaria y proliferacion fibroblastica, el aumento de la síntesis proteica, la regulation en menos de la expresion de genes asociados con el manejo del calcio y la citotoxicidad directa por sobrecarga de calcio intracelular con necrosis ulterior. (9)

La activacion simpatica persistente conduce a la regulation en menos de receptores  $\beta_1$  por lo que la relation  $\beta_1:\beta_2$ , que en condiciones fisiologicas es de 80:20, resulta de 60:40. Esto se debe a una disminucion de la síntesis y a una degradation mayor del receptor, secundario a un aumento local de NA, independientemente de su concentration en plasma. (10,11)

Los receptores  $\beta_2$  no disminuyen en numero, pero estan sujetos a fenomenos de desensibilizacion y de desacople mediados por la presencia de una enzima ((SARK = quinasa de adrenergicos) que modula la actividad del receptor tornandolo mas afin a las arrestinas, protefnas responsables del desacople. (12) Existen evidencias de que el estímulo  $O_2$  disminuiría el umbral para la fibrilacion ventricular, lo cual podrfia prevenirse con bloqueantes  $\beta_2$ . Se han observado además otras alteraciones en el sistema de transduccion de senales adrenergico, como el incremento en la actividad de la protefna G inhibitoria y la disminucion de la actividad catalítica de la adenilatociclasa.

El resultado de estos cambios es la disminucion de la reserva contractil del miocardio, que se traduce en una atenuacion significativa de la respuesta inotrópica a la dobutamina en el corazon insuficiente en comparacion con controles sanos. (13)

Otra consecuencia de la activacion adrenergica son ciertos cambios metabolicos que contribuyen al deterioro del inotropismo cardfaco, como el incremento de la oxidacion de acidos grasos libres, que utiliza mas  $O_2$  por unidad de trabajo desarrollada, y el aumento de la glucolisis anaerobica, que conduce a acidosis intracelular que desensibiliza las miofibrillas al calcio.

Pero a pesar de las diversas hipotesis propuestas y los hallazgos descriptos, el mecanismo intrínseco por el cual la activacion adrenergica en el corazon insuficiente conduce a la disfuncion contractil progresiva continua siendo motivo de investigation.

### Valor pronostico de la activacion adrenergica

En 1984, Cohn describio la asociacion entre los niveles incrementados de NA y la tasa de mortalidad, (14) hallazgo ratificado en 1993 en pacientes del estudio V-HeFT II. (15) Esta information sustenta solo en parte el papel de la activacion adrenergica como variable pronostica, ya que simplemente podrfia reflejar un estado mas avanzado de la enfermedad. No obstante, la demostracion de que su antagonismo con betabloqueantes modifica favorablemente la sobrevida de los enfermos establece convincentemente la existencia de un efecto deletereo del sistema adrenergico sobre el pronostico de la patologfa.

La importancia de cuantificar los niveles de catecolaminas parece que depende de la cohorte de pacientes estudiados. En aquellos con insuficiencia cardiaca leve la concentracion de catecolaminas refleja la evolucion de los trastornos hemodinamicos y funcionales, por lo que proporciona la misma informacion pronostica que la fraccion de eyeccion del ventriculo izquierdo o la tolerancia al ejercicio. En cambio, en enfermos con insuficiencia cardiaca severa las variables hemodinamicas pierden valor para medir la severidad del proceso subyacente, por lo que los niveles plasmaticos neurohormonales constituyen predictores pronosticos independientes importantes.

### **BASES FISIOPATOLOGICAS DEL BENEFICIO DE LA TERAPEUTICA CON BETABLOQUEANTES**

El beneficio de los betabloqueantes en el corazon insuficiente se basa en el alcance de ciertos objetivos fisiopatologicos, como la proteccion miocardica, la restauracion de reflejos fisiologicos, la estabilización del ritmo y la disminucion de la frecuencia cardiaca. (16)

La proteccion del miocardio es consecuencia de una reduccion en la sobreactivacion simpatica, lo cual no parece sinonimo de disminucion de la concentracion de NA plasmatica o a nivel del seno coronario.

La restauracion de algunos reflejos fisiologicos como el *up regulation* de receptores (3 en pacientes tratados con metoprolol podria contribuir a mejorar la funcion ventricular. (17) Sin embargo, el aumento en la densidad de receptores ocurre luego de horas de haberse iniciado el tratamiento, mientras que los beneficios clinicos demoran meses en ser evidentes. Ademas, este mecanismo no explica los beneficios asociados con el use del carvedilol, el cual no produce *up regulation* de receptores, de modo que las implicaciones de la reversion de las alteraciones en el sistema de transduccion de senales adrenergico aun no estan dilucidadas. (11)

La estabilización del ritmo constituye otro pilar importante de la terapeutica, dado que en el corazon insuficiente la dispersion de la actividad electrica, las posdespolarizaciones y la ectopia ventricular tan comunes pueden conducir a arritmias letales. En adiccion a los efectos electrofisiologicos directos, como el incremento del umbral de fibrilacion ventricular y la prolongacion del perfodo refractario efectivo, los betabloqueantes disminuyen la activacion simpatica y del sistema renina-angiotensina, reducen la frecuencia cardiaca y la isquemia miocardica. Tambien previenen la hipopotasemia inducida por la hiperactividad simpatica y facilitan el incremento del tono parasimpatico, lo cual contribuye a su accion antiarritmica.

La disminucion de la frecuencia cardiaca resulta beneficiosa al reducir el consumo miocardico de  $O_2$ , prolongar el llenado ventricular y mejorar la perfusion subendocardica. Ademas, a diferencia de lo que sucede en condiciones fisiologicas por el fenomeno de Bowditch, en las que la fuerza de contracción aumenta a medida que se incrementa la frecuencia cardiaca, en el corazon insuficiente ocurre lo contrario: a mayor frecuencia cardiaca, menor presion generada por el ventriculo izquierdo. (18)

Independientemente de la accion sobre el cronotropismo, los betabloqueantes generan cambios metabolicos, como el incremento en la utilización de hidratos de carbono por sobre la de acidos grasos, lo cual reduce el consumo miocardico de  $O_2$ .

Algunos agentes poseen propiedades adicionales al bloqueo de receptores, como los efectos antiproliferativo y antioxidante. Diversos trabajos han descrito la capacidad de inhibir la liberacion de endotelinas, radicales libres y enzimas mitocondriales con actividad apoptotica, asf como la quimiotaxis de neutrofilos. (19)

Finalmente, se ha planteado que existiera un beneficio mediado por la reversion de los trastornos inmunológicos inducidos por el sistema adrenergico, habiendose hallado en pacientes tratados con metoprolol un incremento en el porcentaje de linfocitos T y de linfocitos *natural killer* ademas de un aumento en la densidad de receptores de interleuquina 2 (IL-2). (20)

### **EFFECTOS DEL TRATAMIENTO EN EL LARGO PLAZO**

#### **Efectos hemodinamicos y sobre el remodelado ventricular**

##### *Efectos sobre la fraccion de eyeccion*

El tratamiento con betabloqueantes ha demostrado en numerosos estudios controlados con placebo de mas de 3 meses de duracion que mejora significativamente la fraccion de eyeccion del ventriculo izquierdo (FEVI), con incrementos del 4% al 9% en valores absolutos y del 29% en valores relativos. (21-35) Este beneficio parece deberse a un efecto de clase y resulta de antagonizar los fenomenos deletereos de la sobreactivacion adrenergica, por lo que suele manifestarse recién luego de 2 a 3 meses de haberse iniciado la terapeutica. (21)

Los resultados favorables de ensayos tanto en insuficiencia cardiaca de causa isquemica (24-26) como en miocardiopatias dilatadas idiopaticas (22,23) confirman que la mejorfa de la funcion ventricular es independiente de la etiologia subyacente, como tambien lo es el grado de severidad de la enfermedad. En 1996 se publicaron cuatro estudios aleatorizados

con carvedilol en los que los pacientes fueron incluidos de acuerdo con la distancia alcanzada en una prueba de la caminata de 6 minutos. (27-30) Los resultados mostraron que el empleo del betabloqueante produce una mejoría en la FEVI tanto en la población con insuficiencia cardiaca leve como en los pacientes más graves. Algunos autores afirman incluso que a mayor severidad de la disfunción ventricular, mejor es la respuesta al tratamiento. (22)

Si bien en los diferentes ensayos se utilizaron distintas dosis de betabloqueantes, dos estudios demostraron que el incremento de la FEVI es dosis-dependiente. (27, 31) Tanto con bucindolol como con carvedilol se observó que las dosis altas, además de ser bien toleradas, proporcionan un beneficio hemodinámico mayor que las dosis bajas. El patrón de aumento de la FEVI resultó una imagen especular de la reducción de la mortalidad y de la tasa de hospitalización, lo cual sustenta la hipótesis de que la mejoría en la supervivencia se asocia con la capacidad de incrementar la FEVI (Figura 1). Cabe señalar que en ambos ensayos también en los enfermos que recibieron dosis bajas se comprobó un beneficio clínico significativo por lo que, si bien el objetivo terapéutico consiste en alcanzar las dosis más altas, aquellos que no las toleren deben recibir dosis más bajas.

El mecanismo por el cual se incrementa la FEVI impresiona como un aumento intrínseco de la contractilidad; esto se demostró con el empleo de variables propias de contractilidad e independientes de las condiciones de carga, como la relación entre la  $dP/dt$  pico y el volumen de fin de diástole. (36)

Ahora bien, aunque resulte paradójico, los betabloqueantes aumentan la contractilidad a pesar de su propiedad farmacológica inotrópica negativa. El primer fenómeno resulta de un efecto biológico que se evidencia luego de varios meses de iniciada la terapéutica, mientras que la reducción del inotropismo puede manifestarse con la primera dosis o ante cada incremento de esta. Un estudio que evaluó el comportamiento de la FEVI luego de 24 horas, 1 mes y 3 meses de administrar metoprolol parece sustentar este concepto (Figura 2). (32)

#### *Efectos sobre otros parámetros hemodinámicos*

La mayoría de los trabajos que valoraron los efectos hemodinámicos de manera invasiva coincidieron en la demostración, luego de 3 meses de tratamiento, de una disminución de la presión pulmonar media y de la presión capilar pulmonar y un incremento del volumen sistólico y del índice de trabajo sistólico del ventrículo izquierdo. El índice cardíaco en general no se modificó debido a la reducción de la frecuencia cardíaca y los datos acerca de la resistencia vascular sistémica no son concluyentes. (31, 35)

#### *Efectos sobre el remodelado ventricular*

Es sabido que el remodelado ventricular tiene importancia decisiva en la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca. Tal vez el efecto más sobresaliente de los betabloqueantes radique en su acción sobre el remodelado: no solo pueden detenerlo, propiedad que comparten con los inhibidores de la ECA, sino que además pueden revertirlo.

Ensayos tanto con metoprolol como con carvedilol y bucindolol evidenciaron una reducción de la masa y de los volúmenes ventriculares y cambios en la geometría cardíaca, con retorno a su forma elíptica. (37-40)

Sin embargo, se continúa investigando si la reversión del remodelado es un efecto primario del tratamiento con betabloqueantes o una consecuencia del aumento en la FEVI, ya que al mejorar la función ventricular no es necesario un gran volumen de fin de diástole para mantener la descarga sistólica.

#### *Efectos sobre la función diastólica*

La información acerca del efecto de los betabloqueantes sobre la función diastólica es escasa y contradictoria.

Un ensayo no controlado con bucindolol mostró mejoría en la función diastólica, evidenciada como una disminución de la constante de relajación isovolumétrica del ventrículo izquierdo ( $\tau = \text{tau}$ ) y de la relación entre  $i$  y la presión de fin de sístole. (36) Se describieron hallazgos similares con metoprolol en un subestudio ecocardiográfico del MDC. (41) Con-

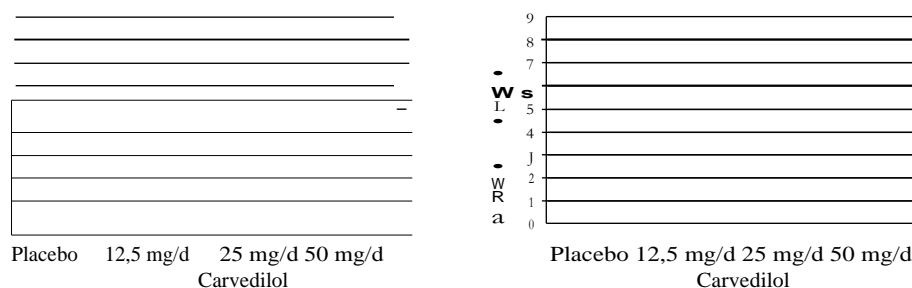


Fig. 1. Variación de la FEVI y de la mortalidad a 6 meses con placebo y con dosis crecientes de carvedilol. Modificado de cita 27.

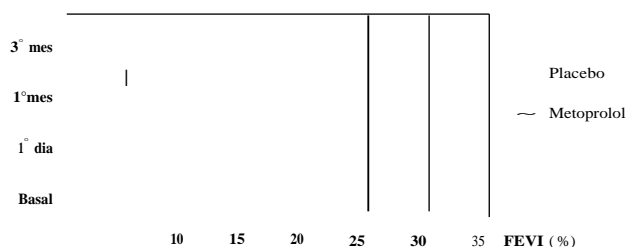


Fig. 2. Efectos del metoprolol sobre la FEVI en comparación con placebo a 1 día, 1 mes y 3 meses. Modificado de cita 32.

trariamente, trabajos con metoprolol y carvedilol fallaron en demostrar mejorías en los parámetros de relajación. (40)

#### Efectos sobre el ejercicio

La evaluación de la capacidad de ejercicio derivó inicialmente en resultados inconsistentes. Mientras que los trabajos de menos de un mes de duración no demostraron beneficio alguno, otros con un seguimiento más prolongado pero con un número mero reducido de pacientes mostraron una mejoría en la tolerancia al ejercicio máximo. (7,22) No obstante, gran parte de los ensayos clínicos posteriores no arribaron a la misma conclusión, (25-29,35) posiblemente porque la tolerancia al ejercicio máximo depende de la frecuencia cardíaca. Los resultados sobre la tolerancia al ejercicio submáximo, habitualmente valorada como la distancia alcanzada en una caminata de 6 minutos parecen más concluyentes; en la mayoría de los estudios aleatorizados, el uso de betabloqueantes se asoció con un incremento de esta tolerancia. (35)

De la información disponible se concluye que la valoración del ejercicio submáximo es un método apropiado para evaluar la capacidad de ejercicio en los pacientes con insuficiencia cardíaca tratados con betabloqueantes y no así el ejercicio máximo

#### Efectos sobre los síntomas y la calidad de vida

La valoración de los síntomas, dada su subjetividad, siempre ha sido difícil pese a que se han diseñado escalas como la de la New York Heart Association o sistemas de puntuación de calidad de vida. Si bien la mayoría de los ensayos clínicos demostraron que los betabloqueantes confieren una mejoría sintomática y disminuyen la clase funcional, (22, 28-30, 35) en algunos trabajos no se observó esa respuesta. En los que utilizaron un diseño dosis-respuesta en paralelo, la ausencia de beneficio sintomático podría deberse a que una gran proporción de los pacientes recibieron dosis potencialmente subterapéuticas del fármaco activo. (26, 30) En los estudios en los que la mayoría de los pacientes se encontraban en CF I-II, la explicación tal vez radi-

que en la dificultad de demostrar una mejoría funcional en enfermos con síntomas leves. (25, 26) Quizás en estos pacientes el beneficio debería mensurarse como la prevención del deterioro clínico.

#### Efectos sobre morbilidad y mortalidad

La evidencia acerca de los efectos sobre la tasa de admisión hospitalaria y la mortalidad proviene de dos tipos de ensayos. Los primeros, en general unicéntricos y con un número reducido de pacientes lograron demostrar que los betabloqueantes son fármacos seguros y de este modo dieron lugar al desarrollo de ensayos a gran escala. En estos, cuyos resultados se exponen a continuación, los fármacos en estudio se adicionaron a la terapéutica con inhibidores de la ECA, diuréticos y digital.

##### Metoprolol

En el estudio MDC, 383 pacientes con miocardiopatía dilatada idiopática e insuficiencia cardíaca leve a moderada fueron asignados aleatoriamente a recibir placebo o metoprolol por 12 a 18 meses. El tratamiento con metoprolol se asoció de manera no significativa con una reducción del 34% del punto final combinado de muerte o necesidad de trasplante cardíaco ( $p = 0,058$ ) a expensas de una disminución de la necesidad de trasplante ( $p = 0,0001$ ); la tasa de mortalidad fue similar en ambos grupos. (23)

En el estudio MERIT-HF, 3.991 pacientes con miocardiopatía isquémica y no isquémica, la mayoría en CF II-III, fueron asignados al azar a recibir, tras un período de *run in*, placebo o metoprolol. El ensayo debió interrumpirse precozmente porque el tratamiento con este último se asoció con una reducción del riesgo relativo de mortalidad global del 34% ( $p = 0,0062$ ). La mortalidad cardiovascular en el grupo tratado disminuyó a expensas de una reducción tanto en la muerte súbita (41%,  $p = 0,0002$ ) como en la muerte por progresión de la insuficiencia cardíaca (49%,  $p = 0,0023$ ). (42) En un análisis *post hoc* que evaluó la asociación entre la causa de muerte y la clase funcional en el momento de la aleatorización se observó que a peor clase funcional menor fue la proporción de muerte súbita. En contraste, el porcentaje de muerte por progresión de la insuficiencia cardíaca fue proporcional al grado de severidad de la enfermedad. La dosis promedio de metoprolol fue mayor que en el estudio MDC y también fue mayor el tamaño de la muestra, lo cual podría explicar la disparidad de resultados entre ambos ensayos.

En el estudio RESOLVD, 426 pacientes fueron aleatorizados a placebo o metoprolol luego de haber recibido diferentes dosis de candesartán, enalapril o su combinación. Si bien la mortalidad no constituyó el punto final primario, en el grupo metoprolol se observó una reducción no significativa de ella del 54%.

La tasa de internación por cualquier causa fue similar en ambos grupos (16%), mientras que la correspondiente a insuficiencia cardíaca fue mayor en quienes recibieron metoprolol ( $p = 0,026$ ). (33)

#### *Bisoprolol*

CIBIS fue el primer estudio a gran escala con bisoprolol en el que 641 pacientes con insuficiencia cardíaca moderada a severa de diversas etiologías fueron asignados al azar a recibir placebo o bisoprolol (hasta 5 mg/día), con un seguimiento promedio de 23 meses. El tratamiento con bisoprolol redujo el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca descompensada ( $p < 0,01$ ), pero no de nuestro estudio de la mortalidad ( $p = 0,22$ ). (43)

En 1999 se publicó el estudio CIBIS II con 2.647 pacientes. Si bien la mayoría fueron incluidos en CF III, la mortalidad del grupo placebo (17%) reveló que se trataba de enfermos con insuficiencia cardíaca leve a moderada. El tratamiento con bisoprolol se asoció con una reducción del 34% de la mortalidad global ( $p < 0,0001$ ), que determine la terminación precoz del ensayo. Se observó una disminución significativa de la mortalidad cardiovascular (29%,  $p = 0,0049$ ) y de la muerte súbita (42%,  $p = 0,001$ ) así como de la tasa de admisión hospitalaria por cualquier causa y por insuficiencia cardíaca ( $p < 0,001$ ). (44)

La diferencia de resultados entre los estudios CIBIS I y CIBIS II probablemente se deba a que el segundo fue más grande, con un seguimiento más prolongado, y a que se utilizó una dosis de bisoprolol mayor (hasta 10 mg/día).

#### *Bucindolol*

El efecto del bucindolol sobre la mortalidad en insuficiencia cardíaca se evaluó en 2.708 pacientes en el estudio BEST. (45) A pesar de que la mortalidad global fue similar en ambos grupos ( $p = 0,10$ ), el bucindolol redujo significativamente la muerte cardiovascular y las internaciones por insuficiencia cardíaca. El análisis de subgrupos reveló además un aumento de la supervivencia en la población de raza blanca ( $p = 0,01$ ). Si bien en un principio la ausencia de beneficio en la mortalidad global se atribuyó a que los pacientes presentaban grados más avanzados de la enfermedad en comparación con ensayos previos favorables, (42, 44) la eficacia demostrada posteriormente en enfermos en CF IV descartó esta hipótesis y se planteó que los resultados podrían deberse a ciertas propiedades farmacológicas del agente, más que a las características de la población evaluada.

#### *Carvedilol*

En 1996 se publicaron los resultados de un programa que incluyó cuatro estudios aleatorios en pacientes con diversos grados de severidad de insufi-

ciencia cardíaca. (46) En total, 1.094 pacientes fueron asignados al azar a recibir carvedilol ( $n = 696$ ) o placebo ( $n = 398$ ). Antes de lo previsto, el comité de seguridad decidió suspender los estudios por haberse demostrado una disminución del riesgo de muerte del 65% en el grupo tratado con carvedilol ( $p < 0,001$ ). El beneficio observado fue significativo tanto en la muerte súbita como en la debida a progresión de la insuficiencia cardíaca y de manera similar en todos los subgrupos analizados. La terapéutica con el betabloqueante se asoció además con una reducción del 27% del riesgo de hospitalización de causa cardiovascular ( $p = 0,036$ ) y del 38% del riesgo combinado de hospitalización o muerte ( $p < 0,001$ ).

Las conclusiones del trabajo fueron discutidas, ya que los estudios no se habían diseñado para evaluar mortalidad y se había efectuado una fase abierta de *run in* que podría haber seleccionado una población con mayor probabilidad de responder favorablemente. Sin embargo, aun si las muertes ocurridas durante ese período se hubieran atribuido al tratamiento con carvedilol, el beneficio en términos de supervivencia seguiría siendo significativo ( $p = 0,011$ ).

En el estudio ANZ, que evaluó 415 pacientes con miocardiopatía isquémica, la terapéutica con carvedilol se asoció con una reducción del 26% en la progresión de la enfermedad, definida como el riesgo de muerte u hospitalización, y con una disminución del 23% en la tasa de internación por cualquier causa. La mortalidad analizada en forma aislada fue similar en ambos grupos. (26)

En el año 2001 se publicaron los resultados del estudio CAPRICORN, en el que 1.959 enfermos con evidencia documentada de disfunción ventricular izquierda con insuficiencia cardíaca posterior a un IAM o sin ella fueron asignados al azar a recibir carvedilol o placebo. Durante el seguimiento medio de 1,3 años, el tratamiento con carvedilol redujo significativamente la mortalidad total en un 23% ( $p = 0,031$ ) y mostró una tendencia a disminuir el punto final combinado de muerte global u hospitalización por causa cardiovascular (35% versus 37%,  $p = 0,29$ ). También se observó una tendencia a la reducción de los puntos finales secundarios de muerte súbita y de admisión hospitalaria por insuficiencia cardíaca. Análisis no planificados demostraron una reducción del 25% de la mortalidad cardiovascular ( $p = 0,024$ ) y del 41% en el IAM no fatal ( $p = 0,014$ ). (47)

Finalmente, el estudio COPERNICUS evaluó 2.289 pacientes con insuficiencia cardíaca en CF III-IV y FEVI  $\geq 25\%$  con ausencia o evidencia mínima de retención de líquido. Los enfermos podían ingresar en el estudio aun si estaban hospitalizados o si recibían diuréticos endovenosos, pero se excluían si

requerfan internacion en unidades de cuidado intensivo o medicacion vasodilatadora o inotropica endovenosa dentro de los 4 dfas de la inclusion. El ensayo debio interrumpirse tempranamente luego de que en el grupo carvedilol se observara una reduccion del 35% del riesgo de muerte global ( $p = 0,001$ ) y del 24% del riesgo combinado de muerte u hospitalizacion por cualquier causa ( $p < 0,001$ ), adem as de una incidencia mayor de efectos adversos entre quienes recibfan placebo. Los beneficios fueron consistentes en los diferentes subgrupos analizados de acuerdo con edad, sexo, etiologia de la cardiopatfa y FEVI e incluso se evidenciaron en pacientes de alto riesgo, definidos como aquellos con funcion cardiaca severamente deprimida ( $FEVI < 15\%$ ) o descompensaciones recientes o recurrentes. (48)

### Metaanálisis

Un metaanálisis reciente combina los resultados de nueve ensayos clinicos controlados que totalizaron mas de 16.000 pacientes con insuficiencia cardiaca de diversas etiologfas, en clase funcional I a IV, en su mayorfa ya medicados con diureticos e inhibidores de la ECA. Luego de un seguimiento promedio de 15 meses, el tratamiento con betabloqueantes se asocio con una reduccion del riesgo relativo de muerte total del 28% y del 4,3% en terminos absolutos, de lo que surge que el nmero que es necesario tratar para evitar una muerte es de casi 28 pacientes por ano (Tabla 1). (49)

## DE LOS ENSAYOS CLINICOS A LA PRACTICA ASISTENCIAL

### Selección de pacientes

Todos los pacientes con insuficiencia cardiaca por disfuncion ventricular sistolica, estables en CF II a IV, sin evidencias clinicas de congestion, deben recibir un betabloqueante a menos que tengan contraindicaciones para su utilizacion o que se haya demos-

trado que son incapaces de tolerarlo. Este farmaco debe agregarse al tratamiento preexistente con diureticos e inhibidores de la ECA y puede usarse junto con digital, amiodarona o vasodilatadores orales.

Debe advertirse a los enfermos que la mejorfa sintomatica suele manifestarse recién luego de 2 a 3 meses de iniciada la terapeutica y que incluso en los casos en los que los sfntomas no se hayan modificado favorablemente, el tratamiento debe mantenerse a fin de disminuir el riesgo de eventos mayores.

No deben recibir betabloqueantes los pacientes con asma bronquial o enfermedad pulmonar obstructiva cronica severa, ni aquellos con tension arterial sistolica menor de 90 mm Hg, una frecuencia cardiaca menor de 50 latidos por minuto, bradicardia sintomatica, enfermedad del nudo sinoaauricular o bloqueo AV mayor de grado I, a menos que posean un marcapasos.

### Estrategias de iniciacion y titulacion

Los pacientes en condiciones de comenzar el tratamiento deben encontrarse clinicamente estables, sin haber requerido modificaciones en su terapeutica habitual en las t ltimas 2 semanas. Las dosis de diureticos deberan optimizarse previamente, de manera de reducir el riesgo de agravamiento de la insuficiencia cardiaca por retencion de lfquidos o de hipotension arterial por hipovolemia.

La titulacion debe iniciarse con dosis muy bajas, seguidas de un incremento gradual, cada 2 a 4 semanas, de acuerdo con la tolerancia (Tabla 2). Debera mantenerse la dosis maxima tolerada por cada paciente. Es recomendable efectuar un control clinico luego de la administracion de la primera dosis, asf como en la primera toma de los sucesivos incrementos a fin de detectar eventuales efectos adversos y evaluar el comportamiento de la frecuencia cardiaca y de la tension arterial. Aun mas estricta debe ser la vigilancia de los pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada o con antecedentes de descompensaciones

Tabla 1  
Metaanálisis de los ensayos clinicos con betabloqueantes sobre la mortalidad

Ensayos clinicos	Seguimiento promedio (meses)	Placebo Muertos/Total (%)	Betabloqueantes Muertos/Total (%)	RR (IC 95%)	Valor de p
MDC <sup>(23)</sup>	15	19 / 189 (10,1)	23 / 193 (11,9)	1,21 (0,64-2,29)	0,56
CIBIS <sup>(43)</sup>	21	67 / 321 (20,9)	53 / 320 (16,6)	0,75 (0,5-1,12)	0,16
ANZ <sup>(26)</sup>	18	26 / 208 (12,5)	20 / 207 (9,7)	0,75 (0,39-1,38)	0,36
US Trials <sup>(46)</sup>	6,5	31 / 398 (7,8)	22 / 696 (3,2)	0,37 (0,21-0,65)	0,0006
CIBIS 11 <sup>(44)</sup>	15,6	228 / 1.320 (17,3)	156 / 1.327 (11,8)	0,64 (0,52-0,80)	0,0001
MERIT-11F <sup>(42)</sup>	12	217 / 2.001 (10,8)	145 / 1.990 (7,3)	0,65 (0,52-0,81)	0,0001
BEST <sup>(45)</sup>	13	447 / 1.354 (33)	409 / 1.354 (30)	0,91 (0,82-1,02)	NS
COPERNICUS <sup>(48)</sup>	29	190 / 1.133 (16,7)	130 / 1.156 (11,2)	0,65 (0,52-0,81)	< 0,0001
TOTAL	16,2	1.225 / 6.924	841 / 7.243	0,76 (0,69-0,83)	



**Tabla 2**  
**Propiedades farmacológicas y dosis de los betabloqueantes empleados en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca**

Propiedades	Metoprolol	Carvedilol	Bisoprolol	Bucindolol
Selectividad $\beta_1 / \beta_2$	79	7,3	102	1,4
Bloqueo $\alpha$				
Vasodilatacion				
Agonismo inverso	+++			
ISA				
Antioxidante	+			
Antiproliferativa	+			
Up regulation R <sub>1</sub>	+			?
NA plasmatica				
NA en seno coronario		1.		
Dosis inicial	6,25 mg c/12 h	3 mg c/12 h	1,25 mg/dia	3 mg c/12 h
Dosis objetivo (< 75-85 kg)	50 mg c/12 h	25 mg c/12 h	5 mg/dia	50 mg c/12 h
Dosis objetivo (> 75-85 kg)	50-75 mg c/12 h	50 mg c/12 h	10 mg/dia	100 mg c/12 h

NA: Noradrenalina. ISA: Actividad simpaticomimetica intrinseca.

frecuentes, ya que estos tienen mas riesgo de presentar complicaciones, tal vez por su mayor dependencia de la activacion adrenergica. (50)

De la informacion proveniente de los estudios clinicos se desprende que, cuando se efectua una seleccion adecuada de pacientes y se emplean las estrategias de iniciacion y titulacion, los betabloqueantes pueden ser tolerados por hasta el 90% de la poblacion con insuficiencia cardiaca estable. Sin embargo, tanto en el periodo de titulacion como durante el seguimiento pueden ocurrir manifestaciones adversas, como hipotension arterial, bradicardia o trastornos de conduccion y retencion de lquidos o agravamiento de la insuficiencia cardiaca, que requieren un reconocimiento y un manejo medico adecuados.

#### ASPECTOS NO DILUCIDADOS

##### Disfuncion ventricular asintomatica

El reconocimiento de los efectos favorables del antagonismo adrenergico sobre la funcion cardiaca y el remodelado ventricular genera la hipotesis de que el empleo de los betabloqueantes podria potenciar el beneficio de los inhibidores de la ECA, los cuales prolongan el tiempo de aparicion de los sintomas en pacientes con disfuncion ventricular asintomatica.

Analisis retrospectivos de los estudios SAVE y SOLVD Prevencion demostraron en pacientes tratados con la combinacion de ambos farmacos una reduccion mayor de la mortalidad, del desarrollo de insuficiencia cardiaca clinica y de los episodios de descompensacion en comparacion con quienes recibian cada farmaco en forma aislada. Resultados similares se observaron en enfermos posinfarto, tanto

en series de la era pretrombolitica como en el estudio CAPRICORN.

Estas conclusiones podrian extrapolarse a la poblacion de enfermos con disfuncion ventricular asintomatica de causa idiopatica, los que hasta el momento no fueron evaluados por un ensayo clinico prospectivo y aleatorizado.

##### Insuficiencia cardiaca con funcion sistolica conservada

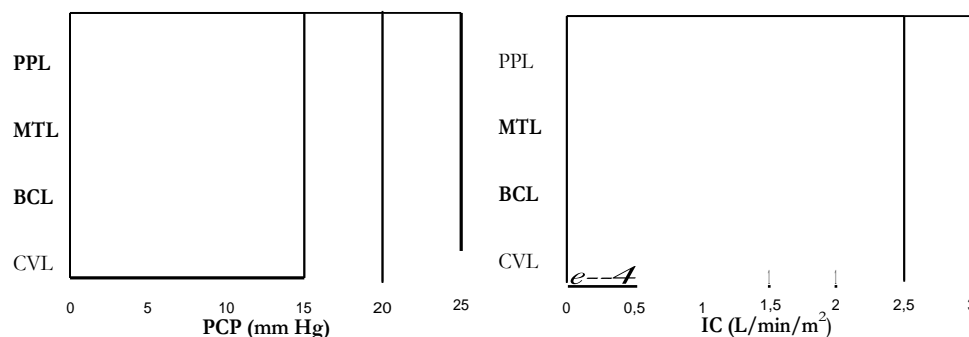
A pesar de que la informacion disponible acerca del efecto del bloqueo ( $\beta$  sobre los parametros de relajacion es contradictoria, es posible especular que existiera un beneficio mediado por la mejorfa de la distensibilidad miocardica al disminuir la fibrosis intersticial y provocar regresion de la hipertrofia. Ademias, los betabloqueantes mejoran el llenado ventricular y la perfusion subendocardica, reducen la frecuencia cardiaca, la demanda miocardica de oxigeno y la presion arterial. El estudio SWEDIC actualmente en curso evalua el efecto del carvedilol contra placebo en esta poblacion de enfermos.

##### Superioridad de diversas propiedades farmacologicas

Si bien todos los farmacos evaluados comparten la capacidad de bloquear los receptores ( $\beta_1$ , mecanismo en el que parece mediar un efecto de clase, existen diversas propiedades que definen el perfil farmacologico de los diferentes betabloqueantes (Tabla 2). El interrogante acerca de si estas propiedades son clinicamente relevantes en la terapeutica de la insuficiencia cardiaca aun permanece sin respuesta.

Algunos autores postulan que los agentes de tercera generacion serfan de eleccion porque alcanzan

Fig. 3. Efectos hemodinámicos agudos de una única dosis de propranolol (PPL), metoprolol (MTL), bucindolol (BCL) y carvedilol (CVL). PCP: Presión capilar pulmonar, IC: Índice cardiaco. Modificado de cita 50.



una interferencia adrenergica mayor y por sus propiedades antiproliferativa y antioxidante. Los datos sobre los efectos hemodinámicos agudos parecen sugerir incluso que podrían tolerarse mejor durante el período de titulación, ya que se ha observado que disminuyen la presión capilar pulmonar y no modifican el índice cardiaco (Figura 3). (50)

Quizás el ensayo COMET, en el que se evaluara de manera comparativa en más de 3.000 pacientes el impacto pronóstico de recibir carvedilol o metoprolol, saque a la luz esta controversia.

#### Pacientes anosos

La información disponible en pacientes mayores de 70 años es limitada, dado que en general fueron excluidos de los ensayos clínicos. Un estudio efectuado en nuestro país en el que se evaluó la utilidad de una sistemática de titulación de betabloqueantes reveló que los enfermos anosos toleraban la medicación de manera satisfactoria y que incluso alcanzaban dosis mayores que los más jóvenes, lo cual parece indicar que no debería privarse a esta subpoblación de los beneficios demostrados. (52)

#### Influencia racial

Algunos aspectos de la fisiopatología de la insuficiencia cardiaca en la población negra parecen diferir de los que ocurren en la raza blanca, según lo evidencian una velocidad mayor de progresión de la enfermedad y una tasa más alta de hospitalización y muerte, a pesar de la una prevalencia menor de coronariopatía. Si bien es probable que exista un patrón genético diferente, deben considerarse variables socioeconómicas que influyen en el desarrollo y la evolución de la enfermedad en estas subpoblaciones.

El análisis por subgrupos del estudio BEST demostró una reducción en la mortalidad en los pacientes blancos, pero no así en la población negra. (45) Contrariamente, un análisis retrospectivo del US Carvedilol Trial (53) concluyó que los beneficios del carvedilol fueron de magnitud similar en la población negra y la no negra, por lo que se puede concluir

que la influencia de la raza en la respuesta al tratamiento con betabloqueantes permanece desconocida.

#### CONCLUSIONES

A lo largo de los últimos 50 años, la formulación de diversos modelos conceptuales acerca de la fisiopatología de la insuficiencia cardiaca condujo al desarrollo de diferentes estrategias terapéuticas. El reconocimiento de la activación neurohormonal como uno de los principales determinantes del desarrollo y la progresión de la enfermedad determine que el empleo de los betabloqueantes atravesara un extenso recorrido desde la contraindicación a su indicación actual.

Diversos ensayos controlados han coincidido en demostrar que el tratamiento crónico con estos fármacos mejora la función miocárdica, la sinergia de contracción-relajación ventricular y que previene e incluso revierte el proceso de remodelado.

El incremento de la FEVI, que es independiente de la etiología de la miocardiopatía subyacente y del grado de severidad de la enfermedad, parece deberse a un aumento intrínseco de la contractilidad que resulta de un efecto biológico que se manifiesta luego de varios meses de iniciada la terapéutica.

La interferencia del sistema adrenergico produce además una mejoría sintomática y de la calidad de vida, incrementa la tolerancia al ejercicio submáximo y reduce las internaciones por descompensación de la insuficiencia cardiaca. A su vez, en más de 16.000 pacientes se ha confirmado la eficacia del tratamiento para disminuir el riesgo de muerte incluso en aquellos con grados avanzados de la enfermedad, a través de un mecanismo doble: reducción del riesgo de muerte súbita, presuntamente por un efecto antiarrítmico y disminución del riesgo de muerte por progresión de la insuficiencia cardiaca.

Si bien todos estos beneficios parecieran deberse a un efecto de clase mediado por el bloqueo de receptores  $\beta_1$ , los agentes evaluados poseen diferentes propiedades farmacológicas cuya relevancia clínica aún se desconoce.

La evidencia disponible sustenta que todos los enfermos con insuficiencia cardiaca por disfunción ventricular sistólica, medicados con diuréticos e inhibidores de la ECA y clínicamente estables en CF II a IV, deben recibir un betabloqueante a menos que tengan contraindicaciones para su utilización o que se haya demostrado que son incapaces de tolerarlo. Es probable que esta indicación pueda extenderse a los pacientes con disfunción ventricular asintomática y a aquellos con insuficiencia cardiaca y función sistólica conservada, aun no evaluados en forma adecuada.

Una estrategia que combine una selección rigurosa de pacientes, una titulación lenta y gradual de las dosis y una vigilancia estrecha a lo largo del seguimiento conduce a una incidencia baja de efectos adversos, lo cual permite que un gran espectro de enfermos pueda obtener beneficios de esta terapéutica.

De todo lo expuesto se desprende inequívocamente que los betabloqueantes afectan de manera favorable tanto la fisiopatología, como las manifestaciones clínicas y la sobrevida de esta patología, por lo que constituyen una herramienta segura y de indiscutible beneficio en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca. Son numerosos los progresos alcanzados, así como contundente el peso de la evidencia clínica, pese a lo cual continúa siendo un desafío avanzar en la comprensión precisa de la fisiopatología de la enfermedad como también de los mecanismos intrínsecos que median el beneficio de estos fármacos.

## SUMMARY

### BETA BLOCKERS IN HEART FAILURE

Recognition that neurohormonal activation plays a major role in the development and progression of heart failure determined that use of beta-blockers run through an extensive course going from contraindication to nowadays indication. Several controlled trials have demonstrated that these drugs improve ventricular function through a time-dependent biological effect.

Beta-blockers, irrespective of etiology of the underlying cardiomyopathy and of the severity degree of illness, improve symptoms and quality of life, increase submaximal exercise tolerance and decrease hospitalizations for worsening heart failure. Furthermore, it has been confirmed in more than 16,000 patients that they lower mortality risk through a double mechanism: reduction of sudden death, presumptively by an antiarrhythmic effect, and reduction of death from worsening heart failure.

Current evidence shows long-term treatment with beta-blockers have a beneficial effect on pathophysiology as well as clinical status and survival of heart failure, so that everyone with heart failure due to systolic dysfunction, already treated with diuretics and ACE inhibitors clinically stable, should take beta-blockers.

It is still a challenge to understand the precise mechanisms underlying the beneficial effects of these drugs and to determine their usefulness in patients with asymptomatic systolic dysfunction and with heart failure and preserved systolic function.

*Key words* Chronic heart failure - Beta-blockers - Prognosis

## BIBLIOGRAFIA

1. Packer M. How should physicians view heart failure? The philosophical and physiological evolution of three conceptual models of the disease. *Am J Cardiol* 1993; 71: 3C-11C.
2. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S y col. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure: Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1986; 314: 1547-1552.
3. Packer M. The neurohormonal hypothesis: A theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 248-254.
4. Waagstein F, Hjalmarson A, Varnauskas E y col. Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J* 1975; 37: 1022-1036.
5. Waagstein F, Hjalmarson A, Swedberg K y col. Beta-blockers in dilated cardiomyopathies: They work. *Eur Heart J* 1983; 4 (Suppl A):173-178.
6. Swedberg K, Hjalmarson A, Waagstein F y col. Prolongation of survival in congestive cardiomyopathy by beta-receptor blockade. *Lancet* 1979; 1: 1374-1376.
7. Ikram H, Fitzpatrick D. Double-blind trial of chronic oral beta blockade in congestive cardiomyopathy. *Lancet* 1981; 2: 490-493.
8. Bristow MR. Why does the myocardium fail? Insights from basic science. *Lancet* 1998; 352 (Suppl I):S18-14.
9. Mann DL, Kent RL, Parsons B y col. Adrenergic effects on the biology of the adult mammalian cardiocyte. *Circulation* 1992; 85: 790-804.
10. Fowler MB, Laser JA, Hopkins GL y col. Assessment of the beta-adrenergic receptor pathway in the intact failing human heart: Progressive receptor down-regulation and subsensitivity to agonist response. *Circulation* 1986; 74: 1290-1302.
11. Yoshikawa T, Port JD, Asano K y col. Cardiac adrenergic receptor effects of carvedilol. *Eur Heart J* 1996; 17 (Suppl B):8-16.
12. Bristow MR y col. Changes in myocardial and vascular receptors in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22 (Suppl A):61A-71A.
13. Bristow MR, Ginsburg R, Minobe W y col. Decreased catecholamine sensitivity and beta-adrenergic receptor density in failing human hearts. *N Engl J Med* 1982; 307: 205-211.
14. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT y col. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984; 311: 819-823.
15. Francis GS, Cohn NJ, Johnson G y col. Plasma norepi-

- nephrine, plasma renin activity, and congestive heart failure. Relations to survival and the effect to therapy in V-HEFT II. The V-HEFT VA Cooperative Study Group. *Circulation* 1993; 87: VI 40-48.
16. Just H. Pathophysiological targets for beta-blocker therapy in congestive heart failure. *Eur Heart J* 1996; 17 (Suppl B): 2-7.
  17. Heilbrunn SM, Shah P, Bristow MR y eel. Increased beta-receptor density and improved hemodynamic response to catecholamine stimulation during long-term metoprolol therapy in heart failure from dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1989; 79: 483-490.
  18. Glass MG, Reis I, Cory CR y eel. Reversal of the negative treppe with b-blockers: Role of sarcoplasmic reticulum function and myocardial energetics. *Circulation* 1993; 88 (Suppl I): 1-526.
  19. Rossig L, Haendeler J, Mallat Z y eel. Congestive heart failure induces endothelial cell apoptosis: Protective role of carvedilol. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 2081-2089.
  20. Maisel AS. Beneficial effects of metoprolol treatment in congestive heart failure: Reversal of sympathetic-induced alterations of immunologic function. *Circulation* 1994; 90: 1774-1780.
  21. Anderson JL, Gilbert EM, O'Connell JB y col. Long-term (2 year) beneficial effects of beta-adrenergic blockade with bucindolol in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 1373-1381.
  22. Engelmeier RS, O'Connell JB, Walsh R y col. Improvement in symptoms and exercise tolerance by metoprolol in patients with dilated cardiomyopathy: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Circulation* 1985; 72: 536-546.
  23. Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K y col. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. *Lancet* 1993; 342 :1441-1446.
  24. The Beta-Blocker Pooling Project: Subgroup findings from randomized trials in post-infarction patients. The Beta-Blocker Pooling Project (BBPP). *Eur Heart J* 1988; 6: 368-372.
  25. Australia-New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Effects of carvedilol, a vasodilator-beta blocker, in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. *Circulation* 1995; 92: 212-218.
  26. Australia-New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Randomized, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease. *Lancet* 1997; 349: 375-380.
  27. Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT y col. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. MOCHA Investigators. *Circulation* 1996; 94: 2807-2816.
  28. Colucci WS, Packer M, Bristow MR y col. Carvedilol inhibits clinical progression in patients with mild symptoms of heart failure. [US Carvedilol Heart Failure Study Group](#). *Circulation* 1996; 94: 2800-2806.
  29. Packer M, Colucci WS, Sackner-Bernstein JD y col. Double-blind, placebo-controlled study of the effects of carvedilol in patients with moderate to severe heart failure. The PRE-CISE Trial. Prospective Randomized Evaluation of Carvedilol on Symptoms and Exercise. *Circulation* 1996; 94: 2793-2799.
  30. Cohn JN, Fowler MB, Bristow MR y col. Safety and efficacy of carvedilol in severe heart failure. The US Carvedilol Heart Failure Study Group. *J Card Fail* 1997; 3: 173-179.
  31. Bristow MR, O'Connell JB, Gilbert EM y col. Dose-response of chronic beta-blocker treatment in heart failure from either idiopathic dilated or ischemic cardiomyopathy. Bucindolol Investigators. *Circulation* 1994; 89: 1632-1642.
  32. Hall SA, Cigarroa CG, Marcoux L y col. Time course of improvement in left ventricular function, mass and geometry in patients with congestive heart failure treated with beta-adrenergic blockade. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1154-1161.
  33. The Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction Pilot Study Effects of metoprolol CR in patients with ischemic and dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2000; 101: 378-384.
  34. Lechat P, Packer M, Chalon S y col. Clinical effects of beta-adrenergic blockade in chronic heart failure: A meta-analysis of double-blind, placebo-controlled, randomized trials. *Circulation* 1998; 98: 1184-1191.
  35. Metra M, Nardi M, Giubbini R y col. Effects of short- and long-term carvedilol administration on rest and exercise hemodynamic variables, exercise capacity and clinical conditions in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1678-1687.
  36. Eichhorn EL, Bedotto JB, Mallory CR y eel. 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: 473-483.
  37. Lowes BD, Gill EA, Abraham WT y col. Effects of carvedilol on left ventricular mass, chamber geometry, and mitral regurgitation in chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1201-1205.
  38. Doughty RN, Whalley GA, Gamble G y eel. Left ventricular remodeling with carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease. Australia-New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1060-1066.
  39. Goenning BA, Nilsson JC, Sondergaard L y eel. Antiremodeling effects on the left ventricle during beta-blockade with metoprolol in the treatment of chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 2072-2080.
  40. Eichhorn EJ, Heesch CM, Barnett JH y col. Effect of metoprolol on myocardial function and energetics in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1310-1320.
  41. Andersson B, Caidahl K, di Lenarda A y col. Changes in early and late diastolic filling patterns induced by long-term adrenergic beta-blockade in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1996; 94: 673-682.
  42. MERIT HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure. Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure. *Lancet* 1999; 353: 2001-2007.
  43. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). CIBIS Investigators and Committees. A randomized trial of beta-blockade in heart failure. *Circulation* 1994; 90: 1765-1773.
  44. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II). A randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
  45. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 1659-1667.
  46. Packer M, Bristow MR, Cohn JN y col. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. [US Carvedilol Heart Failure Study Group](#). *N Engl J Med* 1996; 334: 1349-1355.
  47. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: The CAPRICORN randomized trial. *Lancet* 2001; 357: 1385-1390.
  48. Packer M, Coats AJ, Fowler MB y eel. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 1651-1658.
  49. Doval HC, Ferrante D. Insuficiencia cardíaca crónica. En:

- Doval HC, Tajer CD. Evidencias en cardiología. 2ª ed. Buenos Aires, Argentina: GEDIC; 2001. pp 247-273.
50. Eichhorn EJ, Bristow MR. Practical guidelines for initiation of beta-adrenergic blockade in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1997; 79: 794-798.
  51. Exner DV, Dries DL, Waclawiw MA y col. 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: 916-923.
  52. Fernandez A, Colombo S, Perez Venturini C y col. Titulación de carvedilol en pacientes mayores de 70 años con insuficiencia cardíaca. *Rev Argent Cardiol* 2000; 68 (Supl IV):176 (abstract 380).
  53. Yancy CW, Fowler MB, Colucci WS y col. Race and the response to adrenergic blockade with carvedilol in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 1358-1365.