

Beta-bloqueadores en Insuficiencia Cardíaca Sistólica

Cecilia Esparragoza-Fox¹, Jorge Padilla-Ibarra², Jesús Eduardo Esparragoza-Romano³.

1. Estudiante de Medicina, Universidad Autónoma de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco.
2. Médico Interno de Pregrado Hospital Civil Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, Jalisco.
3. Departamento de Cardiología Intervencionista Hospital San Javier, Guadalajara, Jalisco.

Resumen

El conocimiento del mecanismo de acción de los beta-bloqueadores en el sistema simpático, nos ha llevado al controvertido uso de estos en la insuficiencia cardíaca. A pesar de sus efectos antagonistas en las funciones cronotrópicas e inotrópicas del corazón, actualmente forman parte del tratamiento avalado por la FDA para insuficiencia cardíaca. Con el uso de beta-bloqueadores se ha observado la disminución de agentes pro-inflamatorios así como vasoconstrictores, inhibiendo la activación del sistema neuro-hormonal del sistema simpático en respuesta al bajo gasto; factores que si no se controlan, perpetuarían el daño de la insuficiencia cardíaca.

Durante los últimos años, múltiples estudios clínicos se han realizado principalmente con el uso de metoprolol, carvedilol y bisoprolol, dando resultados muy favorables, aumentando la sobrevida y disminuyendo los síntomas, número de hospitalizaciones así como la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca. Como objetivo analizaremos los diferentes estudios realizados con el uso de beta-bloqueadores en la insuficiencia cardíaca, además de sus resultados.

Abstract

Knowledge of the mechanisms of action of beta blockers in the sympathetic system has led to the controversial use of these in heart failure. In spite of their antagonistic effects on chronotropic and inotropic functions of the heart, they are now part of the treatment strategies endorsed by the FDA for heart failure. With the use of beta blockers, a decrease has been observed in pro-inflammatory agents as well as an inhibition of the vasoconstrictor neurohormonal system, the sympathetic system, in response to low output; if these factors are not controlled, heart failure can be perpetuated.

In recent years many clinical studies have been conducted mainly with the use of metoprolol, carvedilol and bisoprolol, with favorable results; increasing survival and decreasing the symptoms, number of hospitalizations and mortality in patients with heart failure. Our objective was to analyze the different studies on the use of beta blockers in heart failure.

Palabras Claves: Beta bloqueador, Insuficiencia Cardíaca Sistólica, Receptores Beta Adrenérgicos.

Hipoc Rev Med. 2011; 25:06-13.

Correspondencia a:
Jorge Padilla-Ibarra
Correo electrónico:
padilla_jorge86@hotmail.com

Introducción

La Insuficiencia Cardíaca Congestiva es el estado fisiopatológico en el que el corazón es incapaz de bombear sangre a una frecuencia compatible con las necesidades de los tejidos metabolizantes o que solo puede llevarlo a cabo con una presión de llenado alta[1] Se sabe que en la insuficiencia cardíaca los niveles de norepinefrina se encuentran elevados¹⁻², esto puede deberse a una respuesta tanto de compensación como de inadaptación, la exposición crónica del miocardio a las catecolaminas produce efectos deletéreos tanto en su anatomía como en su función.¹⁻²⁻³ El uso de los beta-bloqueadores en la insuficiencia cardíaca en este momento es un pilar fundamental en el tratamiento; sin embargo no siempre fue así antes de los 90's estaban contraindicados ya que teóricamente exacerbaban los síntomas por su efecto inotrópico negativo. Durante los últimos 20 años múltiples estudios clínicos se han realizado en pacientes con insuficiencia cardíaca y beta-bloqueadores. Con resultados muy favorables, aumentando la sobrevida disminuyendo los síntomas y menor número de hospitalizaciones.

Como objetivo analizaremos los diferentes estudios realizados con el uso de beta-bloqueadores en la insuficiencia cardíaca, además de sus resultados.

Mecanismos Fisiopatológicos de la IC y Beta-bloqueadores

La insuficiencia cardíaca se caracteriza por la activación neuro-hormonal del sistema nervioso simpático y del sistema renina-angiotensina-aldosterona en respuesta a una caída del gasto cardíaco. La activación excesiva de estos sistemas da como resultado las alteraciones hemodinámicas sistémicas tales como vasoconstricción y el aumento de la retención de agua, de sodio y el remodelado ventricular, el último de los cuales es ante todo responsable de la naturaleza progresiva de la enfermedad. ³

La estimulación crónica de los receptores beta 1 por las catecolaminas circulantes produce un efecto llamado de "downregulation"; esto significa que el receptor se internaliza y no puede ser activado, por lo cual disminuye el inotropismo y cronotropismo. Con el uso de los beta-bloqueadores producen un efecto contrario, llamado "upregulation" en el cual aumentan la cantidad de recep-

tores membranales restaurando así el cronotropismo e inotropismo. ⁴⁻⁵

Con el uso de beta-bloqueadores se ha observado que disminuyen factores proinflamatorios, citoquinas, y agentes vasoconstrictores tales como la norepinefrina, endotelina y la renina. ⁷⁻⁸ restablece el complejo receptor de rianodina-triadina-junctina-calsecuestrina con esto el funcionamiento normal del retículo sarcoplásmico. ⁹⁻¹⁰ Además se ha demostrado que normalizan los genes miocárdicos encargados de la hipertrofia patológica y la contractilidad ¹¹ Factores que si no se controlan perpetuarían el daño en la insuficiencia cardíaca.

El efecto cronotrópico negativo directo que ejercen los beta-bloqueadores cancela el efecto adrenérgico que condiciona la insuficiencia cardíaca con la consecuente taquicardia sostenida. Al reducir la frecuencia cardíaca aparece un efecto "Bowditch" inverso es decir aumenta la contractilidad al reducir la frecuencia cardíaca. ¹²

El papel que juegan los receptores Beta-2 y alfa-1 son muy importantes en la progresión y desenlace de la insuficiencia cardíaca, ejemplo de esto es al estimular los receptores Beta-2 se ha visto que puede producir fibrosis miocárdica además de inducir taquiarritmias malignas esto también indirectamente por la hipokalemia que producen, además de facilitar la liberación de norepinefrina presináptica. En cuanto a los receptores Alfa-1 se han asociado su estimulación con hipertrofia y toxicidad miocárdica además de causar vasoconstricción renal y periférica. ¹³⁻¹⁴

Pacientes que son homocigotos para el polimorfismo Beta-1-389Gly Se han asociado con menor prevalencia de arritmias ventriculares, y mayor supervivencia relacionada a la IC al ser tratados con beta-bloqueadores.¹⁵

En el contexto de infarto agudo al miocardio e insuficiencia cardíaca, el uso de los beta-bloqueadores añade beneficios, ya que disminuyen la demanda miocárdica de oxígeno disminuyendo la frecuencia cardíaca y la tensión arterial, además se aumenta el llenado coronario arterial prolongando la diástole.¹⁶

Receptor.	Efecto.
Beta-1	Efectos mediados por AMP cíclico.(taquicardia) Induce taquiarritmias. Remodelación e Hipertrofia patológica. Acelera la muerte celular.
Beta-2	Efectos mediados por AMP cíclico.(taquicardia) Liberación presináptica de norepinefrina Induce taquiarritmias.
Alfa-1	Vasoconstricción (sistémica, coronaria, renal) Retención de sodio Induce taquiarritmias. Hipertrofia miocárdica.

Tabla 1.- Efectos de la activación de los diferentes receptores adrenérgicos en la insuficiencia Cardíaca.

Pacientes que son homocigotos para el polimorfismo Beta-1-389Gly Se han asociado con menor prevalencia de arritmias ventriculares, y mayor supervivencia relacionada a la IC al ser tratados con beta-bloqueadores.¹⁵ En el contexto de infarto agudo al miocardio e insuficiencia cardíaca, el uso de los beta-bloqueadores añade beneficios, ya que disminuyen la demanda miocárdica de oxígeno disminuyendo la frecuencia cardíaca y la tensión arterial, además se aumenta el llenado coronario arterial prolongando la diástole.¹⁶

Beneficio Clínico

Los beta-bloqueadores reducen significativamente la mortalidad, se salvan 3.8 vidas en el primer año de tratamiento por 100 pacientes tratados; también reducen la hospitalización por Falla cardíaca, 4 hospitalizaciones menos en el transcurso de 1 año de tratamiento por 100 pacientes tratados.¹⁷

El uso crónico de beta-bloqueadores, aumenta la supervivencia en todas las clases NYHA de falla cardíaca sistólica, Los beta-bloqueadores son el 3 pilar en el tratamiento estándar de la insuficiencia cardíaca.¹⁸

Medicina Basada en Evidencia

Las 3 mayores guías para el manejo de la insuficiencia cardíaca recomienda el uso de los beta bloqueadores basados en evidencia (metoprolol succinato, bisoprolol y carvedilol; 19-20-21) por lo que en esta revisión analizaremos solo estos.

Metoprolol

Es un antagonista selectivo Beta-1 adrenérgico. Las características farmacocinéticas y farmacodinámicas se describen en la tabla.

Estudios que lo avalan: 22-24

- Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC).
- Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure(MERIT-HF).
- Effects of metoprolol CR in patients with ischemic and dilated cardiomyopathy. The Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction Pilot Study (RESOLVD).

MDC

Metoprolol Tartrato vs. Placebo

- Reducción en la progresión a trasplante cardíaco.
- Aumento de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y aumento en la tolerancia al ejercicio.
- No diferencia significativa en mortalidad 12 vs 10%.²²

MERIT-HF

Metoprolol Succinato Vs Placebo.

- Reducción del 34% del riesgo relativo en la mortalidad por cualquier causa.
- Reducción en las hospitalizaciones por causas cardiovasculares e Insuficiencia cardíaca.
- Mejoró la calidad de vida y clase funcional NYHA.²³⁻²⁴

RESOLVD

Metoprolol CR/XL vs Placebo.

- Mejoría significativa en las medidas de la función

ventricular izquierda en el grupo de metoprolol.

- Los pacientes tratados con metoprolol CR / XL había una tendencia a menor número de muertes (3,7%) en comparación con el placebo (8,1%). 25

Pacientes con broncoespasmo severo por COPD o con historia de asma se pueden ver más beneficiados con metoprolol por su selectividad al b1.18

Carvedilol

Beta-bloqueador no selectivo Bloquea los receptores B1, B2, Alfa1. Además tiene propiedades antioxidantes, antiproliferativo y actividad antiendotelina.14-15 A diferencia del metoprolol el carvedilol no produce "upregulation". La estimulación de los receptores b2 puede producir arritmias malignas indirectamente por la hipokalemia por el intercambio de potasio hacia la célula.14 Esto explicaría el porqué los beta-bloqueadores no selectivos disminuirían el riesgo de muerte súbita en insuficiencia cardiaca.

Estudios que los avalan:

The United States Carvedilol Heart Failure Program
Carvedilol vs. Placebo

- Reducción significativa en la mortalidad total (3.2% vs 7.8%).

- Reducción en las Hospitalizaciones. (14.1% vs 19.6%). 26-27-28-29

COPERNICUS 30-31

Carvedilol vs Placebo

Carvedilol en pacientes Clase funcional IV

- Reducción significativa en la mortalidad (11.4% vs 18.5)
- Reducción en el número de Hospitalizaciones.
- Disminuyo la estancia intrahospitalaria.30-31
- La FDA aprobó el uso de lo beta-bloqueadores en pacientes con IC clase IV basándose en este estudio además del MERIT-HF y CIBIS II. 23-24-30-31

En pacientes con diabetes descompensada se pueden beneficiar con el carvedilol por su efecto alfa antagonista y antioxidante.18

Bisoprolol

Es un antagonista selectivo B1. Las características farmacocinéticas y farmacodinámicas se describen en la tabla.

Estudios que los avalan:

CIBIS, CIBIS II

Bisoprolol vs. Placebo

- Reducción significativa de la mortalidad por cualquier causa (11.8% vs 17.3%).
- Disminución del 15% en hospitalizaciones por cualquier causa, y 30% de reducción en hospitalizaciones por Falla cardiaca.

Farmacocinética y Farmacodinamia.			
Características	Metoprolol	Bisoprolol	Carvedilol
Absorción	>95%	>90%	ND.
Biodisponibilidad	50/77%	80%	30-25%
Concentración B-bloqueante en plasma.	50-100 ng/mL	0.01-0.1 ng/mL	ND.
Unión a proteínas.	12%	30%	95-98%
Vida media	3-7 hrs	7-15 hrs	6-10/11
Metabolismo.	Hepático.	Hepático.	Hepático.
Vía de eliminación.	Hepático.	50%Hepático, 50% renal.	Hepático.
Receptores que bloquea.	Beta-1	Beta-1	Beta-1, Beta-2, Alfa-1
Estabilizador de membrana	0	0	+
Actividad Simpática Intrínseca	0	0	0

Tabla 2.- Farmacocinética y farmacodinamia de los beta-bloqueadores.

Indicaciones y Contraindicaciones

La guía para el manejo de la insuficiencia cardiaca ACC/AHA menciona que pacientes que se estén tratando con beta bloqueadores por hipertensión o angina, que no sean basados en evidencia se cambian por uno de los que están basados en evidencia al aparecer clínicamente la IC.²⁰

En el 2005 ACC/AHA recomienda bloqueadores beta en pacientes con síntomas actuales o anteriores de IC y disfunción sistólica ventricular izquierda. Esta recomendación se mantuvo sin cambios por la actualización de 2009. “Los pacientes sintomáticos deben tener ninguna o mínima evidencia de retención de líquidos, estar en un inhibidor de la ECA, y que no hayan requerido recientemente terapia inotrópica intravenosa.”²⁰

En el 2008 las guías de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) recomiendan tratamiento con bloqueadores beta en pacientes con NYHA clase funcional II a IV HF y una FEVI \leq 40 por ciento. ²¹

Mayores	Menores.
<i>Frecuencia cardiaca < a 60 lpm.</i>	<i>Evidencia de retención mayor de líquidos.</i>
<i>Hipotensión sintomática</i>	<i>Signos de hipoperfusión periférica</i>
<i>Historia de Asma o reactividad bronquial.</i>	<i>Intervalo P-R > 0.24 segundos.</i>
	<i>Bloqueo auriculoventricular de 2°o 3° grado.</i>

Dosificación

Existe una nemotecnia que nos puede ser útil en la dosificación “start slow and go slow”(comienzo lento, continua lento), para el carvedilol 3.125 bid, y llevarla hasta 25mg bid, para el metoprolol succinato 25 mg 1 vez al día y llevarlo en semanas hasta 200mg/d y bisoprolol 1.25 mg/d y llevarlo a 10 mg/d.³⁴⁻³⁵

Efectos Adversos

Los efectos adversos más frecuentes son consecuencias farmacológicas del bloqueo de los receptores B, son infrecuentes las reacciones adversas graves no relacionadas con el bloqueo de los receptores beta.

La bradicardia es un reacción normal al bloqueo adrenérgico beta sin embargo en pacientes con defectos parciales o completos de la conducción auriculo-ventricular, los beta bloqueadores pueden producir bradiarritmias que ponen en peligro la vida. Se requiere precaución en los pacientes que estén tratados con diversos antiarrítmicos que puedan causar trastorno en la función del nódulo sinusal o de la conducción auriculo-ventricular. Pueden complicarse los síntomas de enfermedad vascular periférica o presentarse el fenómeno de Raynaud.

Los efectos ocasionados en SNC incluyen fátiga, trastornos del sueño y depresión.¹⁴⁻¹⁵⁻³⁵

La interrupción repentina de la administración de beta adrenérgicos puede agravar la angina e incrementar el riesgo de muerte. No se cuenta con estrategias óptimas para interrumpir el uso de los beta-bloqueadores, pero es prudente disminuir poco a poco la dosis. ¹⁴⁻¹⁶⁻³⁵

Disfunción sistólica ventricular izquierda (fracción de eyección del <40%) etiología Isquémica o idiopática
Asociadas con la terapia de inhibidores de la ECA y diuréticos
Ausencia de contraindicaciones importantes <ul style="list-style-type: none"> • Asma Bronquial sensibles a los agonistas beta • Bradicardia • Hipotensión
Ausencia de signos de inestabilidad clínica de insuficiencia cardiaca en el últimas 2 semanas <ul style="list-style-type: none"> • Cambios en el peso corporal • Los cambios en la dosis de diurético • La terapia intravenosa con diuréticos o agentes inotrópicos • La hospitalización por causas cardiacas • Los episodios de empeoramiento de los síntomas de la insuficiencia cardíaca

Guía Práctica para el inicio de los beta-bloqueadores

Tabla 5.- Como iniciar Beta-bloqueadores en Pacientes con Insuficiencia Cardíaca Crónica	
Utilizar B-bloqueadores de 2 o 3 generación	Metoprolol, Carvedilol , Bisoprolol.
Checar estabilidad de la condición clínica en las 2 semanas previas.	
Ausencia de contraindicaciones.	Ver tabla 1.
Antes de iniciar el B-bloqueador	<p>Evaluar.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Frecuencia Cardíaca, presión arterial, peso. • Urea, Creatinina, Electrolitos, ALT,AST. • ECG, Función Ventricular por ecocardiografía. 1 mes antes del inicio de la terapia.
Dos o tres horas después de la administración de la primera dosis	<p>Evaluar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Frecuencia cardíaca, presión arterial y síntomas. • Pruebe con una dosis más baja o posponer el inicio del beta-bloqueante en caso de hipotensión o bradicardia
Antes de cada incremento de la dosis del bloqueador beta	<p>Evaluar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Los síntomas, frecuencia cardíaca, presión arterial, el peso corporal. • Evitar o posponer el aumento de la dosis en caso de hipotensión, bradicardia, o ganancia de peso corporal.
Dos o tres horas después de la administración de cada nueva dosis	<p>Evaluar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Frecuencia cardíaca, presión arterial y los síntomas • Evitar o posponer el aumento de la dosis en caso de hipotensión o bradicardia.
En los tres meses siguientes	<p>Evaluar</p> <ul style="list-style-type: none"> • La frecuencia cardíaca, presión arterial, el peso corporal cada mes. • Registro de un ECG para excluir alteraciones importantes de la conducción, bradicardia. . . (después de 2-3 meses) • Evaluar los exámenes de laboratorio: urea en sangre, creatinina sérica, electrolitos, transaminasas (después de 2-3 meses)
Después de 4 a 6 meses de terapia de mantenimiento	Reevaluar la función ventricular izquierda (ecocardiografía, ventriculografía con radionúclidos)

A pesar de que estos efectos son infrecuentes, se deben de tomar en cuenta al tratar a un paciente con estos fármacos.

Conclusión

Con la evidencia que les presentamos podemos concluir que los agentes bloqueadores beta, administrados a pacientes con insuficiencia cardíaca leve a moderada y severa, tratados también con diuréticos e inhibidores de la ECA, han demostrado ser instrumentos eficaces para mejorar la función ventricular izquierda y el curso clínico de esta enfermedad. Además de dar un beneficio en cuanto a la disminución de mortalidad, hospitalizaciones así como la mejoría en los síntomas presentes en la insuficiencia cardíaca.

Por su selectividad y por sus características individuales nos permite elegir entre los beta-bloqueadores: metoprolol, carvedilol y bisoprolol como fármacos de elección en la terapia de la insuficiencia cardíaca sistólica.

Referencias

1. L. Mann D. "Pathophysiology of heart failure". Libby: Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 8th ed. Chapter 22 541-542.
2. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984; 311:819.
3. Floras JS: Sympathetic activation in human heart failure: Diverse mechanisms, therapeutic opportunities. *Acta Physiol Scand* 2003; 177:391.
4. Bristow MR, Ginsburg R, Minobe W, et al. Decreased catecholamine sensitivity and beta-adrenergic-receptor density in failing human hearts. *N Engl J Med* 1982; 307:205.
5. RJ Hughes, LC Mahan and PA Insel Certain beta-blockers can decrease beta-adrenergic receptor number: Down-regulation of receptor number by alprenolol and propranolol in cultured lymphoma and muscle cells *Circ. Res.* 1988;63;279-285
6. Yoshikawa T, Handa S, Anzai T, et al. 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; 131:329.
7. Murray DR, Prabhu SD, Chandrasekar B. Chronic beta-adrenergic stimulation induces myocardial proinflammatory cytokine expression. *Circulation* 2000; 101:2338.
8. Prabhu SD, Chandrasekar B, Murray DR, Freeman GL. beta-adrenergic blockade in developing heart failure: effects on myocardial inflammatory cytokines, nitric oxide, and remodeling. *Circulation* 2000; 101:2103.
9. Inna Gyorke,* Nichole Hester et al. The Role of Calsequestrin, Triadin, and Junctin in Conferring Cardiac Ryanodine Receptor Responsiveness to Luminal Calcium *Biophysical Journal* Volume 86 April 2004 2121-2128
10. Engelhardt Stefan, Boknik Peter "Early impairment of calcium handling and altered expression of junctin in hearts of mice overexpressing the b1-adrenergic receptor" *The FASEB Journal* Vol. 15 December 2001 2121-2127.
11. Lowes BD, Gilbert EM, Abraham WT, et al. Myocardial gene expression in dilated cardiomyopathy treated with beta-blocking agents. *N Engl J Med* 2002; 346:1357.
12. En Vargas J, Férez SM, Leiva JL et al. *Tratado de Cardiología. Sociedad Mexicana de Cardiología. 1a edición; Intersistemas, S.A. de C.V. 2006*
13. Marco Metra, Savina Nodari, et al. "Beta Blockers in Heart Failure: Issues in the Management of Individual Patients" *Cattedra di Cardiologia, Università di Brescia Heart Failure Reviews* 1999;4:65-77.

14. Marco Metra, Savina Nodari "Beta-Blockers in Heart Failure: Are Pharmacological Differences Clinically Important?" Cattedra di Cardiologia, Università di Brescia, Italy; Department of Cardiology, Ospedale di Cattinara, Trieste, Italy; 3National Heart and Lung Institute, Imperial College London, UK Heart Failure Reviews, 9, 2004;123:130.
15. Andréia Biolo, MD, MSc, Nadine Clausell, MD, PhD, Kátia G. Santos, ScD et al. "Impact of β_1 -Adrenergic Receptor Polymorphisms on Susceptibility to Heart Failure, Arrhythmogenesis, Prognosis, and Response to Beta-Blocker Therapy" *J Cardiol* 2008;102:726–732.
16. Emil Thattassery, MD and Mihai Gheorghiadu, MD Beta Blocker Therapy After Acute Myocardial Infarction in Patients with Heart Failure and Systolic Dysfunction *Heart Failure Reviews*, 9, 107–113, 2004.
17. Brophy JM, Joseph L, Rouleau JL. Beta-blockers in congestive heart failure. A Bayesian meta-analysis. *Ann Intern Med* 2001; 134:550.
18. En V Fuster et al., eds., diagnosis and management of heart failure. Chapter 26 *Hurst's the Heart*, 12th Ed. New York: McGraw-Hill.
19. Heart failure in patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Card Fail* 2006; 12:e38.
20. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. 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. *Circulation* 2009; 119:e391.
21. Task Force for Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of European Society of Cardiology, Dickstein K, Cohen-Solal A, et al. 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 Heart J* 2008; 29:2388.
22. Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, et al. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. *Lancet* 1993; 342:1441.
23. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353:2001.
24. Hjalmarsen A, Goldstein S, Fagerberg B, et al. 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; 283:1295.
25. RESOLVD Investigators "Effects of metoprolol CR in patients with ischemic and dilated cardiomyopathy." The Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction Pilot Study (RESOLVD) *Circulation* 2000;101:378-84.
26. Packer M, Colucci WS, Sackner-Bernstein JD, et al. 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; 94:2793.
27. Colucci WS, Packer M, Bristow MR, et al. Carvedilol inhibits clinical progression in patients with mild symptoms of heart failure. US Carvedilol Heart Failure Study Group. *Circulation* 1996; 94:2800.
28. Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, et al. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. MOCHA Investigators. *Circulation* 1996; 94:2807.
29. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. 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; 334:1349.
30. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, et al. 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; 106:2194.
31. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344:1651.
32. Lechat P, Escolano S, Golmard JL, et al. Prognostic value of bisoprolol-induced hemodynamic effects in heart failure during the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *Circulation* 1997; 96:2197.
33. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353:9.
34. Gottlieb SS, Fisher ML, Kjekshus J, et al. Tolerability of beta-blocker initiation and titration in the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Circulation* 2002; 105:1182.
35. Añorve Gallardo A, Sanchez Reyes Elvira "Tratamiento farmacológico de la insuficiencia cardíaca" Servicio de Cardiología adultos B, del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". *Revista Mexicana de Enfermería Cardiológica* 2001;9 (1-4): 31-38.