

# Betabloqueantes en insuficiencia cardiaca: indicaciones

Silva Melchor<sup>(1)</sup>  
Ortigosa Aso J<sup>(2)</sup>

## RESUMEN

El reconocimiento de la teoría antiadrenérgica de la insuficiencia cardiaca (IC) ha supuesto la introducción de los betabloqueantes como terapéutica de primera línea en el tratamiento de la IC.

El remodelado positivo del ventrículo izquierdo, así como la significativa reducción de morbilidad y mortalidad, hacen que estos fármacos sean uno de los pilares del tratamiento de la IC. El cambiar la conducta médica “aprendida” durante años de la “contraindicación” de estos fármacos en la IC hace que cada vez sean más necesarias la divulgación de guías, recomendaciones y modificación de conductas terapéuticas en un campo como la IC donde distintos médicos del sistema sanitario participan en su control, requerimiento y tratamiento.

**PALABRAS CLAVE:** Betabloqueantes. Insuficiencia cardiaca. Tolerabilidad. Mortalidad.

Inf Ter Sist Nac Salud 2003; 27: 90-96

## INTRODUCCIÓN

La medicación con betabloqueantes considerada “peligrosa para la insuficiencia cardiaca” hace menos de tres décadas, es ahora uno de los principales pilares en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca, demostrando una reducción llamativa de la mortalidad y la morbilidad (1).

Es ahora misión de los clínicos **implementar** dicha información en la práctica clínica diaria. Incluso antes de considerar a los betabloqueantes beneficiosos en la insuficiencia cardiaca, el comité del premio Nobel, cuando concede dicho premio a James W. Black (que desarrolló el propranolol) afirma: “que es el mayor descubrimiento farmacéutico para tratar las enfermedades cardiacas desde la digital hace 200 años” (2).

En 1973, Finn Waagstein, convencido que los betabloqueantes son beneficiosos en la insuficiencia cardiaca (IC) administró practolol a una mujer de 59 años con IC, con una mejoría espectacular del estado clínico.

Estudios posteriores de este grupo de trabajo, bien es cierto que en grupos no randomizados y de pequeño tamaño, demuestra que los betabloqueantes son bien tolerados por pacientes con IC (3, 4).

Sin embargo los estudios de Waagstein y su grupo no consiguen cambiar la cultura médica predominante

## ABSTRACT

The recognition of the antiadrenergic theory of heart failure has led to the introduction of beta-blockers as a first-line therapeutic option in the treatment of heart failure.

The positive remodeling of the left ventricle and the significant reduction of the morbidity and mortality makes beta-blockers one of the cornerstones of heart failure treatment. The need to change the classic medical learning about the contraindication to these drugs in heart failure lead to need of popularize guidelines, recommendations and modify therapeutics guidelines in the fields of cardiac failure, where several physicians of the health system participate in control and treatment.

**KEY WORDS:** Beta-blockers. Heart failure. Tolerance. Mortality.

de los efectos adversos potenciales de los betabloqueantes en la insuficiencia cardiaca.

Décadas después, tras largos estudios de investigación en laboratorio, estudios de fisiología y mecanistas de los efectos cardiovasculares de los betabloqueantes, y la publicación de grandes estudios randomizados demostrando reducción de mortalidad, la comunidad médica aceptó los betabloqueantes como tratamiento de la insuficiencia cardiaca (5).

## ¿POR QUÉ FUNCIONAN LOS BETABLOQUEANTES EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA?

La IC en sus estadios iniciales supone una caída en el gasto cardiaco que conlleva una hipoperfusión de órganos periféricos; como contrapartida se produce una activación adrenergica compensatoria con liberación de neurohormonas, una de ellas la noradrenalina. La noradrenalina estimula la contracción ventricular y aumenta las resistencias vasculares consiguiendo la mejoría del gasto cardiaco y de la presión arterial.

El aumento adrenergico compensatorio es una de las fases mas tempranas de la IC, ocurriendo mientras el paciente está todavía asintomático (6 - 8).

Sin embargo esta activación, que inicialmente es compensatoria, mantenida a lo largo del tiempo conduce a efectos deletéreos. El aumento sostenido del gasto cardiaco y la frecuencia cardiaca a causa de la liberación de norepinefrina conduce a un aumento de la

<sup>(1)</sup> Facultativo Especialista de Área.

<sup>(2)</sup> Jefe de Sección de Cardiología

Hospital Puerta de Hierro. Unidad de Cardiopatía Isquémica. Madrid

demanda miocárdica de oxígeno, a isquemia y a estrés oxidativo. En el mismo periodo de secuencia de hechos, la vasoconstricción periférica incrementa la precarga y la postcarga, causando una carga adicional de estrés mecánico en unión a la fibrosis y necrosis de la activación adrenergica sostenida. Esta secuencia de eventos da lugar a un corazón remodelado, dilatado y menos contráctil (9).

La norepinefrina disminuye de forma crónica los receptores  $\beta_1$  adrenergicos y “desacopla” el mensaje de los receptores  $\beta_2$  adrenergicos; como resultado, el miocito no responde de forma crónica al estímulo adrenergico y a largo plazo disminuye su función contráctil. Este mecanismo “de defensa cardiovascular” a la larga es maladaptativo con deterioro progresivo de la función miocárdica.

Conforme la **hipótesis neurohormonal** de la IC fue posicionándose, cada vez se fue comprendiendo mas la función del tratamiento betabloqueante en la IC.

La administración aguda de betabloqueantes disminuye el índice cardiaco y la presión arterial, pero a **largo plazo** se asocia dicho tratamiento con un aumento del índice cardiaco, la fracción de eyección (FE) y una disminución de la presión diastólica final del ventrículo izquierdo (5, 10, 11).

Los betabloqueantes “invierten” el proceso de remodelado ventricular disminuyendo la masa y el volumen del ventrículo izquierdo, con mejoría hemodinámica de dicho ventrículo. Su beneficio también esta mediado con la regulación de la frecuencia cardiaca y la disminución de las arritmias (5, 12).

Los betabloqueantes han sido evaluados en muchos ensayos clínicos (Tabla I y II) que han incluido mas de 10.000 pacientes con insuficiencia cardiaca leve, moderada o severa y FE < 40% en estudios clínicos randomizados. Cinco meta-análisis nos conducen a las mismas conclusiones: “El uso de betabloqueantes se asocia a un **30%** de reducción de mortalidad y a un **40%** de reducción de hospitalizaciones en pacientes con IC”.

El NNT (Número Necesario para Tratar) para evitar una muerte es de 26 y de 25 para una hospitalización. Todas las evidencias conducen a que virtualmente todos los pacientes con insuficiencia cardiaca por disfunción sistólica se benefician de la terapia con betabloqueantes (20 - 24). Siete estudios de mortalidad con mas de 300 pacientes individualmente han evaluado el impacto de la segunda y tercera generación de betabloqueantes (metoprolol, bisoprolol y carvedilol) en pacientes con disfunción ventricular izquierda sintomática (Tabla II).

El estudio controlado más precoz en la historia del tratamiento bloqueante fue el **MCD** (Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy). El objetivo del estudio fue el combinado de muerte y progresión a trasplante cardiaco.

Se incluyeron 383 pacientes con insuficiencia cardiaca leve-moderada y con FE < 40% randomizados a placebo o metoprolol (ver en las tablas II y III los criterios de inclusión, resultados y las dosis escalonadas del tratamiento betabloqueante).

La dosis inicial de 5 mg de metoprolol llegó a 100-500 mg; esta dosis se asoció a una reducción del 34% en el objetivo combinado aunque fue debida fundamentalmente a menor necesidad de trasplante cardiaco, siendo la mortalidad no significativa ( $p=0.12$ ) (13). Siguiendo el MCD se diseña el **MERIT-HF**. En este estudio se utiliza el succinato de metoprolol (de acción prolongada). Se estudian 3991 pacientes con insuficiencia cardiaca estable en grado II a IV de la NYHA, recibiendo medicación estándar de IC (IECAs, diuréticos y digital). La dosis inicial fue de 12,5/25 mg de succinato de metoprolol (MS) con subidas escalonadas cada dos semanas hasta conseguir la dosis de 200 mg.

El tratamiento con MS se asoció a una reducción del 34% de todas las causas de mortalidad; 38% de mortalidad cardiovascular; 41% de muerte súbita y un 35% en reducción de hospitalizaciones a causa de IC. Sería necesario tratar a 27 pacientes (NNT) para prevenir una muerte durante un año (14).

**TABLA I**  
**BETABLOQUEANTES UTILIZADOS EN ESTUDIOS DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON DISFUNCIÓN VENTRICULAR IZQUIERDA**

Bisoprolol	Bloqueante del receptor $\beta_1$	—
Bucindol	Bloqueante $\beta_1$ y $\beta_2$	Vasodilatador
Carvedilol	Bloqueante $\beta_1$ y $\beta_2$ y $\alpha_1$	Vasodilatador y antioxidante
Metoprolol tartrato		
Metoprolol succinato	Bloqueante $\beta_1$	

ESTUDIOS RANDOMIZADOS DE MORTALIDAD CON BETABLOQUEANTES EN INSUFICIENCIA CARDIACA

TABLA II

	MDC, 1993 <sup>(5)</sup>		MERIT-HF 1999 <sup>(14)</sup>		CIBIS I 1999 <sup>(15)</sup>		CIBIS II 1999 <sup>(16)</sup>		US Carvedilol 1996 <sup>(17)</sup>		COPERNICUS 2001 <sup>(18)</sup>		BEST 2001 <sup>(19)</sup>	
	P (189)	MT (194)	P (1995)	MS (1996)	P (321)	B (320)	P (1224)	B (1222)	P (383)	C (696)	P (1133)	C (1156)	P (1354)	Bu (1354)
<b>Edad Media</b>	49	49	64	64	59	60	61	61	58	59	63	63	60	60
<b>FE Media</b>	22%	22%	<40%	<40%	26%	25%	25%	25%	22%	28%	20%	20%	23%	23%
<b>Clase NYHA:</b>														
<b>I</b>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>II</b>	47%	42%	41%	41%	0	0	0	0	52	54	0	0	0	0
<b>III</b>	47%	51%	55%	55%	95%	95%	83%	83%	44%	44%	0	0	92%	92%
<b>IV</b>	4%	4%	4%	4%	5%	5%	17%	17%	3%	3%	100%	100%	8%	8%
<b>Objetivo primario</b>	Mortalidad y Necesidad de TX	Mortalidad y Necesidad de TX	Mortalidad	Mortalidad	Mortalidad	Mortalidad	Mortalidad	Mortalidad	Mortalidad, Tolerancia al ejercicio, Calidad de vida, Progresión de la IC	Mortalidad, Mortalidad y Hospitalización	Mortalidad	Mortalidad	Mortalidad	Mortalidad
<b>Mortalidad (%)</b>	11%	12%	11%	7%	21%	17%	17%	12%	8%	3%	19%	11%	33%	30%
<b>Reducción relativa (%)</b>	--	--	35%	35%	20% NS	34%	34%	65%	35%	35%	10% NS	10% NS	10% NS	10% NS

P = Placebo; MT = Metoprolol tartrato; MS = Metoprolol succinato; B = Bisoprolol C = Carvedilol; Bu = Bucindolol; TX = Trasplante cardiaco; FE = Fracción de eyección; NS = no significativo.

**Interpretación:**

MDC= Mejoría clínica y menor número de trasplantes con MT pero no beneficio con respecto a mortalidad.

MERIT-HF = Reducción significativa de mortalidad con MS. Parado precozmente el estudio. Disminución significativa de muerte súbita y mortalidad por fallo de bomba.

CIBIS I = No beneficio significativo en mortalidad. La mortalidad en el grupo placebo fue mas baja de la esperada disminuyendo el poder estadístico del estudio.

CIBIS II = Reducción significativa de todas las causas de mortalidad con Bisoprolol. Mayor reducción en muerte súbita. No se objetiva beneficio en reducción de mortalidad por fallo de bomba.

US Carvedilol = Reducción significativa de todas las causas de mortalidad. Detenido precozmente el estudio por beneficio de mortalidad. No beneficio en capacidad de ejercicio o calidad de vida.

COPERNICUS = Reducción significativa en objetivos primarios y secundarios en pacientes con IC severa con Carvedilol.

BEST = No reducción significativa de mortalidad con Bucindolol.

El **CIBIS II** con mayor poder estadístico que su predecesor **CIBIS I** (ver tabla II) se diseñó para objetivar cuando la dosis final de 10 mg de bisoprolol (B) mejora la supervivencia. El estudio fue detenido precozmente. Se objetivó una reducción de mortalidad del 34% ( $p=0.001$ ). Los episodios de muerte súbita se redujeron del 3.6% con bisoprolol frente a 6.3% con placebo, una reducción relativa de 0,56 ( $p<0.001$ ). La reducción de hospitalizaciones por IC se redujo en un 20% ( $p<0.001$ ). El tratamiento con bisoprolol fue efectivo en todos los grados de IC (en el **CIBIS II** un 17% de los pacientes estaban en grado funcional IV de la NYHA). El NNT para evitar una muerte con bisoprolol es de 23 (16).

Carvedilol (C), un betabloqueante de tercera generación con propiedades de bloqueo de receptores  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  y  $\alpha_1$  y con actividad antioxidante, se testa en el amplio programa conocido como “**US Carvedilol Heart Failure Program**” que está compuesto de diferentes estudios multicéntricos. Se estudian 1094 pacientes con insuficiencia cardiaca leve, moderada o severa con FE<35% randomizados a carvedilol (696) o placebo (398). Se objetivó una reducción del 27% en hospitalizaciones cardiovasculares y un 38% en el objetivo combinado de muerte y hospitalización (17).

En el estudio **COPERNICUS**, se abre un nuevo segmento de población en los estudios de betabloqueantes en IC. Son pacientes con IC grado IIIB-IV de la NYHA a pesar de tratamiento médico óptimo. También se objetiva un 35% de reducción de mortalidad en pacientes tratados con carvedilol. Esta población son pacientes con grados avanzados de IC. Incluso para valorar la seguridad de esta terapia en estos grados funcionales, se analiza un grupo de pacientes de “alto riesgo”. Estos pacientes de “alto riesgo” incluirían a aquellos que han necesitado tratamiento inotrópico o vasodilatador intravenoso en las 2 semanas previas, han tenido 3 admisiones hospitalarias por IC en el último año o tienen una FE<50%. Incluso en estos pacientes, la reducción de mortalidad al año fue del 50%. El NNT de pacientes con IC severa es de 14 para salvar una vida (18).

En contraste a todos los estudios previos, el estudio **BEST**, realizado con bucindolol, no muestra reducción de mortalidad en pacientes con IC grado III-IV de la NYHA. El estudio se detuvo con 2708 pacientes randomizados. Los pacientes tratados con bucindolol (un betabloqueante no cardioselectivo) muestran una tendencia a disminuir la mortalidad cardiovascular así como una disminución en los niveles de norepinefrina y un aumento significativo de la función del ventrículo izquierdo. Un análisis de subgrupos sugiere que los pacientes de raza negra fueron peores con bucindolol. Este estudio abre una vía de pensamiento con respecto si a todas las medicaciones son igual de útiles en diferentes poblaciones (19).

El estudio **CAPRICORN** es el primer estudio de mortalidad con randomización específica de pacientes con disfunción ventricular postinfarto, para responder a la cuestión de si añadir carvedilol a inhibición de la ECA (enzima convertidora de angiotensina) reducirá la mortalidad en una era de terapia agresiva de reperfusión en el síndrome coronario agudo.

Pacientes con FE < 40% con o sin insuficiencia cardiaca fueron randomizados a carvedilol o placebo en el postinfarto de miocardio. La reducción de todas las causas de mortalidad fue de 12% vs 15 % con  $p=0.03$  lo que supone un 23% de reducción de mortalidad (25).

Como objetivamos todas las poblaciones de IC están representadas; en un extremo el grado funcional IV (**COPERNICUS**) y en el otro extremo los asintomáticos con disfunción ventricular izquierda (**CAPRICORN**); siendo la población mayoritaria la incluida en los restantes, o sea el grado funcional II-III o IC leve-moderada (**MERIT-HF**, **CIBIS II**, **US Carvedilol**) (5, 26).

#### ¿A QUIÉN PRESCRIBIR BETABLOQUEANTES EN INSUFICIENCIA CARDIACA?: INDICACIONES

Los estudios con mayor número de pacientes son los que comprenden a aquellos con clase funcional II-III de la NYHA (IC leve-moderada). Actualmente también están indicados en pacientes asintomáticos postinfarto agudo de miocardio. Únicamente el grupo de pacientes con disfunción ventricular izquierda sin enfermedad coronaria que están asintomáticos no están incluidos en las guías como recomendación de grado I (5) (figura 1).

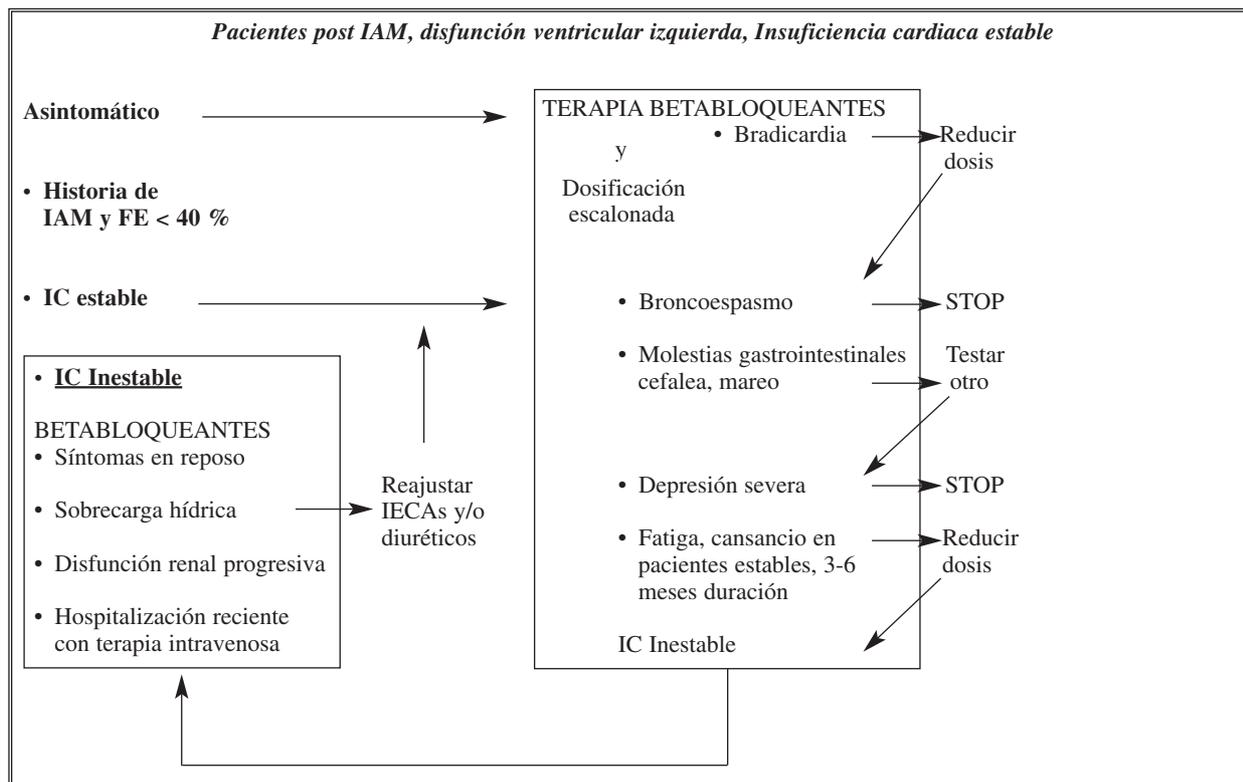
Las contraindicaciones principales para la terapia con betabloqueantes son **bradicardia** y **broncoespasmo**.

Como es de esperar, cuando uno “rompe” un reflejo compensador (activación adrenergica), el introducir un betabloqueante puede llevar a descompensación hemodinámica con aumento de la presión de llenado del ventrículo izquierdo y caída del gasto cardiaco (26, 28).

Por dicho motivo no se recomienda utilizar betabloqueantes en pacientes sin reserva hemodinámica, o sea aquellos con retención hídrica llamativa, síntomas de congestión en reposo u hospitalización muy reciente en las que el paciente ha tenido medicación vasoactiva intravenosa. Estos pacientes, sin embargo, no quedarían excluidos de la terapia con betabloqueantes una vez que se ha “estabilizado” su situación, que básicamente consiste en reducir la congestión hídrica y no tener terapia intravenosa. El estudio **COPERNICUS** es el que incluye a este grupo de pacientes (18).

FIGURA 1

## ¿CÓMO Y CUÁNDO UTILIZAR LOS BETABLOQUEANTES EN ICC?



“Es indicación clase I el tratamiento con betabloqueantes en todos los pacientes con insuficiencia cardiaca estable, a menos que existan contraindicaciones. Los pacientes no deben de presentar retención hídrica o de tenerla ser mínima, y no haber existido recientemente tratamiento inotrópico intravenoso” ACC/AHA (Guías de la Asociación Americana de Cardiología y del Colegio de Cardiólogos Americanos) (29).

### ¿QUÉ BETABLOQUEANTE?

Han demostrado beneficio clínico los betabloqueantes que inhiben selectivamente los receptores  $\beta_1$ ; dichos betabloqueantes son representados por el *metoprolol* y el *bisoprolol*. También han demostrado beneficio los que inhiben los receptores  $\beta_1$  y  $\beta_2$  con o sin vasodilatación periférica.

El *carvedilol* causa vasodilatación a través del bloqueo del receptor  $\alpha_1$ . Esta propiedad puede ser útil en pacientes con vasoconstricción e hipertensión; como contrapartida causa más intolerancia que otros betabloqueantes (mareos, molestias gastrointestinales, cefaleas... ) (5).

Se esperan comparaciones directas entre estos tres betabloqueantes para confirmar si las propiedades vasodilatadoras y antioxidantes del carvedilol añaden beneficio clínico. Hoy día no hay evidencia clínica para sustituir a cualquiera de los betabloqueantes antes referidos, si se están tomando las dosis correctas y no presentan efectos secundarios. Por lo tanto cualquiera de estos betabloqueantes puede utilizarse en el tratamiento de la IC estable, probablemente con pacientes en grado funcional IV el carvedilol (estudio CAPRICORN) sea el de elección (5, 27-29).

### ¿CÓMO INICIAR E IMPLEMENTAR EL TRATAMIENTO?

Los betabloqueantes deben iniciarse a la dosis más baja posible (ver tabla III). Las dosis se suelen doblar (escalonamiento) cada 2 semanas hasta alcanzar la dosis final recomendada. En ocasiones en pacientes con descompensación reciente, pueden tardarse meses en alcanzar la dosis diana.

**TABLA III**  
**DOSIS INICIAL, PAUTA ESCALONADA, DOSIS “DIANA” O FINAL**

	Dosis inicial	Escalonamiento	Dosis final
<b>Bisoprolol</b>	1.25mg/día	2.5, 3.75, 5, 7.5, 10	10 mg/día
<b>Metoprolol tartrato</b>	5 mg/día	10, 15, 30, 50, 75, 100	150 mg/día
<b>Metoprolol succinato</b> <sup>(1)</sup>	12.5-25 mg/día	25, 50, 100, 200	200 mg/día
<b>Carvedilol</b> <sup>(2)</sup>	3.125 mg/día	6.25, 12.5, 25, 50 <sup>(3)</sup>	50 mg/día

<sup>(1)</sup> Utilizado en el estudio MERIT-HF

<sup>(2)</sup> La dosis dividida en 2 tomas

<sup>(3)</sup> Dosis recomendada para personas de mas de 80 Kg

La subida de cada escalón se realiza cada 2 semanas hasta alcanzar la dosis final o “diana”

Se debe de educar al paciente en identificar los signos y síntomas de retención hídrica y fatigabilidad para ponerse en contacto con su médico responsable. Pesarse diariamente (que nos reflejaría su grado de sobrecarga hídrica) y maniobras de ortostatismo (que nos reflejaría el mantenimiento del gasto cardiaco) nos llevará a ajustar la dosis de diuréticos y de IECAs (28-30).

Es preferible conseguir la dosis máxima de betabloqueantes que de IECAs si la hipotensión limita la subida.

Una de las causas más frecuentes que limita el escalonamiento de dosis es la bradicardia, se debe de intentar la dosis máxima que no baje la frecuencia cardiaca a menos de 55 latidos por minuto o que no produzca síntomas.

Fatigabilidad es otro de los eventos que ocurren con la subida escalonada ,si dicho síntoma persiste mas de 3-6 meses y el paciente permanece estable, probablemente sea razonable bajar la dosis (5, 29). Aunque la dosis final de carvedilol, metoprolol y bisoprolol de 25-50, 100-200, 10 mg/día son las indicadas, la proporción de pacientes en los estudios randomizados que alcanzan dichas dosis es mucho mayor que en la población general, donde la edad media es 10 años mayor y presentan mas comorbilidad (26).

Incluso las dosis bajas proporcionan beneficio clínico y si el paciente no alcanza la dosis final deberá permanecer con la máxima dosis tolerada.

Las figuras 1 y 2 resumen el estado del arte del tratamiento betabloqueante en la insuficiencia cardiaca.

Probablemente la tarea pendiente más difícil es implementar estas guías de actuación en la práctica clínica diaria e intentar modificar la memoria médica que consideraba esta terapia “peligrosa para la insuficiencia cardiaca”

**BIBLIOGRAFIA**

1. Epstein S, Robinson BF, Kahler RL, Braunwald E. Effects of beta-blockade on the cardiac response to maximal and submaximal exercise in man. *J Clin Invest* 1965;44:1745-1753.
2. Raju Tn. The Nobel chronicles. *Lancet* 2000;335:1022
3. Waagstein F, Hjalmarson AC, Wasir HS. Apex cardiogram and systolic time intervals in acute myocardial infarction and effects of practolol. *Br Heart J* 1974;36:1109-1121
4. Waagstein F, Hjalmarson AC, Vamauskas E, Wallentin I. Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J* 1975; 37: 1022-1036
5. Jo Micael Foody and col. Beta-blockers therapy in heart failure. *JAMA* 2002;287:883-889
6. Francis GS, Goldsmith SR, Ziesche SM, Cohn JN. Response of plasma norepinephrine and epinephrine to dynamic exercise in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1982;49:1152-156

**FIGURA 2**  
**BETABLOQUEANTES (IC)**

<b>Indicación:</b>	Universal (NYHA II-IV) NYHA I: Post IAM (CAPRICORNIO)
<b>Qué betabloqueantes:</b>	Carvedilol, Bisoprolol, Metoprolol NYHA IV: Carvedilol (COPERNICUS)
<b>Dosis:</b>	Escalonada. La máxima tolerada

7. Francis GS, Cohn JN. The autonomic nervous system in congestive heart failure. *Annu Rev Med* 1986 ;37:235-247
8. Packer M. Evolution of the neurohormonal hypothesis to explain the progression of chronic heart failure. *Eur Heart J* 1995;16 (suppl F):4-6
9. Hasegawa K, Iwai-Kanai E, Sasayama S. Neurohormonal regulation of myocardial cell apoptosis during the development of heart failure. *J Cell Physiol* 2001;186:11-18
10. Gilbert EM, Abraham WT, Olsen S et al. Comparative hemodynamic, left ventricular functional, and antiadrenergic effects of chronic treatment with metoprolol versus carvedilol in the failing heart. *Circulation* 1996;94:2817-2825.
11. Eichhorn EJ. Do beta-blockers have a role in patients with congestive heart failure? *Cardiol Clin* 1994 ;12: 133-142.
12. Lechat P, Hulot J-S, Escolano S et al. Heart rate and cardiac rhythm relationships with bisoprolol benefit in chronic heart failure in CIBIS II Trial. *Circulation* 2001; 103: 1428-1433
13. 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: 1441-1446.
14. Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure. *Lancet* 1999; 353: 2001-2007.
15. CIBIS Investigators and Committees. A randomized trial of beta-blockade in heart failure: the Cardiac insufficiency bisoprolol Study II (CIBIS-II). *Circulation* 1994; 90: 1765-1773
16. CIBIS Investigators and Committees. The Cardiac insufficiency bisoprolol Study II (CIBIS-II). *Lancet* 1999; 353: 9-13
17. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. 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
18. Packer M, Coats AJS, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 1651-1658.
19. BEST Investigators. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 1659-1667
20. Lechat P, Packer M, Chalon S, Cucherat M, Arab T, Boissel JP. Clinical effects of beta-adrenergic blockade in chronic heart failure. *Circulation* 1998; 98: 1184-1191
21. Doughty R, Rodgers A, Sharpe N, MacMahon S. Effects of beta-blocker therapy on mortality in patients with heart failure. *Eur Heart J* 1997; 18: 560-565.
22. Heidenreich PA, Lee TT, Massie BM. Effect of beta-blockade on mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 27-34.
23. Brophy JM, Joseph L, Rouleau JL. Beta-blockers in congestive heart failure; a Bayesian meta-analysis. *Ann Intern Med* 2001; 134: 550-560
24. Avezum A, Tsuyuki RT, Pogue J, Yusuf S. Beta-blocker therapy for congestive heart failure. *Can J Cardiol* 1998; 14: 1045-1053.
25. Dargie HJ. Effects of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction; the CAPRICORN randomized trial. *Lancet* 2001;357:1385-1390
26. Lynne W, Stevenson. Beta-blockers for stable heart failure. *N Engl J Med* 2002; 346: 1346-1347
27. Heart Failure Society of America (HFSA). HFSA guidelines for management of patients with heart failure caused by left ventricular systolic dysfunction. *J Card Fail* 1999; 5: 357-382
28. Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001; 22: 1527-1560
29. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult; executive summary and recommendation. *J Am Col Cardiol* 2001; 38: 2101-2113