

# Beta bloqueantes: desde la injuria inicial hasta la insuficiencia cardíaca

Javier Marino\*

## Efecto de los beta bloqueantes sobre el post infarto

El uso de beta bloqueantes en el infarto agudo de miocardio (IAM) ha sido estudiado extensamente antes de la llegada de las terapias de reperfusión, basándose su utilidad en la capacidad para reducir el consumo máximo de oxígeno (disminución de la frecuencia cardíaca, la tensión arterial y la contractilidad).

Entre uno de los primeros trabajos de esta primera etapa, se encuentra el estudio ISIS 1 (First International Study of Infarct Survival), donde se evaluó la administración de atenolol en forma inmediata luego de un IAM. Se observó una reducción significativa de la mortalidad y del reinfarcto no fatal en un 15%; mientras que la profilaxis prolongada mostró una reducción adicional de un 20 a un 25%. La reducción de infarcto no fatal y paro cardíaco dentro del hospital fue del 19 y 16%, respectivamente para los grupos tratados. No obstante en términos absolutos la reducción de la mortalidad fue del 4,3 al 3,7%, donde se evidencia la baja mortalidad de la población incorporada dada la exclusión de pacientes de alto riesgo<sup>1</sup>.

El estudio Noruego con timolol exploró el efecto de este beta bloqueante sobre una población post IAM, demostrando una disminución significativa en la mortalidad respecto al grupo placebo del 17,5 al 10,6%; lo que representó una reducción del 39%. Este estudio mostró a su vez una reducción significativa de muerte súbita para el grupo tratado con timolol del orden del 44%<sup>2</sup>.

Otra droga explorada en esta etapa prefibrinolítica fue el propranolol, siendo evaluado su efecto en el post IAM en una población con historia de insuficiencia cardíaca (IC) en el estudio BHAT. Cuando se comparó el impacto del propranolol sobre la población con historia de IC con la que no había tenido IC, se observó una reducción similar de la mortalidad global

del 27 y 25%, respectivamente, respecto al placebo. No obstante la reducción fue mucho mayor para el grupo con historia de IC, cuando se analizó la incidencia de muerte súbita y reinfarcto no fatal<sup>3</sup>.

El efecto a largo plazo del metoprolol, luego de un IAM, fue analizado en un estudio donde se estratificó a la población de acuerdo a la edad, tamaño del infarcto y tipo de arritmia ventricular previa a la randomización. Los resultados mostraron una reducción significativa de la mortalidad cardíaca para el grupo tratado con metoprolol, comparado con placebo, en los subgrupos con infarcto de mayor tamaño del 32% al 12%. La incidencia de muerte súbita se redujo para los distintos subgrupos, del 14,7% en el grupo placebo al 5,8% en el grupo metoprolol, mientras que el infarcto no fatal disminuyó de 21% a 11,7%, respectivamente<sup>4</sup>.

El único estudio que analizó la combinación de terapia beta bloqueante junto a la reperfusión fue el estudio TIMI 2b, donde 1400 pacientes fueron asignados al azar a recibir metoprolol oral inmediato o tardío sin que se observaran diferencias significativas en cuanto a la mortalidad en ambos grupos, si bien este estudio tenía una escasa potencia para establecer diferencias entre grupos<sup>5</sup>.

En esta primera etapa, los estudios con beta bloqueantes en el IAM incluyeron una población con relativo bajo riesgo, dada la exclusión de pacientes con disfunción ventricular o IC. Sin embargo, se observó posteriormente en análisis de subgrupos que los que mayor beneficio recibían eran precisamente aquellos pacientes con disfunción ventricular o que habían presentado IC post IAM. Indudablemente, el mecanismo protector sobre la ruptura cardíaca, el efecto antiarrítmico, la reducción de la frecuencia cardíaca y en definitiva una reducción de los efectos deletéreos de la estimulación simpática, comenzaron a considerarse a la hora de su uso en este nuevo grupo de pacientes.

Sin embargo, el efecto de un beta bloqueante sobre una población con disfunción ventricular severa, con tratamiento convencional para esta población con inhibidores de la enzima de conversión (IECA), aspirina y terapia de reperfusión, no había sido estudiado hasta la fecha en forma prospectiva. Con tal motivo surge el estudio CAPRICORN<sup>6</sup>, publicado en 2001.

El objetivo del mismo fue evaluar los efectos del carvedilol sobre la mortalidad y la morbilidad en pacientes con IAM y disfunción ventricular, con o sin IC, sumado al tratamiento convencional para IAM.

Se trata de un estudio multicéntrico randomizado placebo con-

---

\* Médico Cardiólogo  
División Cardiología.  
Instituto Cardiovascular de Buenos Aires  
Ciudad Autónoma de Buenos Aires  
República Argentina

Correspondencia: Billingham 684.  
Ciudad Autónoma de Bs. As. Rep. Argentina.  
E-mail: jmaniano@intramed.net  
Trabajo recibido: 10/02/06  
Trabajo aprobado: 27/02/06

trol, en grupos paralelos cuyos criterios de inclusión fueron:  
-IAM confirmado entre los días 3 y 21 (promedio 10 días).  
-Fracción de eyección  $\leq$  al 40%.  
-Tratamiento apropiado para IAM incluyendo aspirina, trombolisis y angioplastia.  
-Recibiendo IECA por más de 48 hs.  
-En pacientes internados o recientemente externados.

Entre los principales criterios de exclusión se destacan: angina inestable, hipotensión sistólica  $<$  a 90 mm Hg, bradicardia  $<$  a 60 latidos por minuto, diabetes insulino requiriente descompensada, necesidad de soporte inotrópico o diuréticos endovenosos al momento de comenzar la titulación, necesidad de agnistas beta 2 ó corticoides y paciente que tuvieran una indicación estricta de recibir beta bloqueante de otra causa que no fuera IC.

Los puntos finales primarios fueron mortalidad global (alpha 0,005) y mortalidad global u hospitalización cardiovascular (alpha 0,045), y los puntos finales secundarios fueron muerte súbita y hospitalización por IC. Otros puntos secundarios analizados fueron infarto recurrente no fatal y mortalidad global o infarto recurrente no fatal.

El carvedilol fue titulado durante un período de 2 a 4 semanas comenzando con una dosis de 3,125 ó 6,25 mg dos veces al día, hasta alcanzar una dosis de 25 mg dos veces al día. El 74% de los pacientes alcanzaron la dosis máxima estipulada, siendo la tasa de abandono permanente del 18% en el grupo placebo y del 20% para el grupo carvedilol.

En los Resultados, la mortalidad anual del grupo placebo fue del 15% y en el grupo carvedilol del 12% con una reducción significativa del riesgo relativo del 23% ( $p = 0,031$ ).

No se hallaron diferencias significativas en la mortalidad global u hospitalización por IC.

Dentro de los puntos finales secundarios analizados, se observó una reducción significativa de eventos coronarios mayores del 41% para IAM no fatal y del 29% en mortalidad global e IAM recurrente no fatal para el grupo carvedilol.

El estudio CAPRICORN representa el primer estudio sobre beta bloqueantes en el post IAM, en una población del alto riesgo con disfunción ventricular, que demuestra una reducción significativa en la mortalidad global. Cabe destacar que dicho beneficio es similar y adicional al logrado con los IECA en el post IAM, siendo de 43 los pacientes necesarios a tratar en un año para prevenir una muerte. Los beneficios obtenidos sobre eventos coronarios mayores confirman el impacto beneficioso de esta nueva generación de beta bloqueantes sobre pacientes con enfermedad coronaria.

La comparación con los estudios realizados en la era prefibriolítica confirma la hipótesis de que cuanto mayor el riesgo post IAM, mayor el beneficio de estas drogas. Un punto importante a resaltar fue la tasa de abandono, similar para ambos grupos, con un alto porcentaje de pacientes que alcanzaron la dosis máxima de 50 mg durante el período de titulación (74%). Uno de los puntos claves para explicar estos resultados fue la de realizar una titulación lenta, entre 2 a 4 semanas y con pacientes que al comienzo de la misma no tuvieran necesidades de diuréticos endovenosos o inotrópicos, un valor de presión arterial sistólica  $\geq$  a 90 mm Hg y una frecuencia cardíaca  $\geq$  a 60 lat/minuto.

El uso de drogas beta bloqueantes de tercera generación como el carvedilol, bloqueante beta 1 y beta 2 con acción vasodilatadora por efecto alfa bloqueante, presenta características que podrían ejercer un efecto adicional al resto de los beta bloqueantes en pacientes con enfermedad coronaria. Por su efecto vasodilatador, no elevan las resistencias periféricas, por lo que podrían ser mejor tolerados en pacientes con disfunción ventricular<sup>7-9</sup>.

Además se postulan los siguientes efectos:

- Antiproliferativo, actuando sobre el músculo liso vascular, lo que retrasaría la progresión de la enfermedad coronaria.
- Antioxidante, por lo cual podría aliviar la angina en pacientes con enfermedad coronaria, a través de la disminución de radicales libres con protección de la injuria miocárdica y prevención de la oxidación de partículas de LDL con lo que podría enlentecer el proceso de progresión de la enfermedad.
- Reducción de la viscosidad del plasma y de la agregación de plaquetas y eritrocitos que contribuirían a mitigar la inestabilidad en pacientes con placas inestables.

### **Efecto de los beta bloqueantes sobre la progresión de la disfunción ventricular**

Si bien es conocido el impacto de drogas que bloquean la actividad neurohumoral sobre pacientes con disfunción ventricular asintomático; dicho beneficio parece reflejarse en una reducción de eventos combinados como muerte y hospitalización, y no sobre la mortalidad aislada<sup>10</sup>. No obstante en dichos trabajos con IECA, la tasa de utilización de beta bloqueantes era escasa, no siendo del todo explorado en esta población el efecto aditivo de la asociación de dichas drogas.

En un trabajo lateral del estudio *SOLVD Prevention*, donde se estudió a una población con fracción de eyección (FEy)  $\leq$  a 35%, asintomáticos para IC y randomizados a enalapril o placebo, se analizó la mortalidad del subgrupo de pacientes que recibieron beta bloqueantes asociado a enalapril (24%) versus los que recibieron sólo enalapril<sup>10</sup>. Se observó una reducción significativa en la mortalidad tanto de causa arrítmica como por progresión de IC en el grupo que recibió beta bloqueantes, comparado con el grupo que no los recibió. Además, se observó una reducción significativa en la progresión de la IC en el grupo que recibió beta bloqueantes, expresada por una disminución de muerte u hospitalización por IC. Los beneficios señalados fueron independientes de la etiología de la disfunción ventricular de los pacientes. Si bien este estudio no fue diseñado para analizar el efecto de los beta bloqueantes, se observó un efecto sinérgico en la asociación de enalapril y beta bloqueantes, comparado con el grupo que sólo recibió enalapril, con un beneficio adicional para todos los puntos finales analizados.

Se ha reportado el beneficio sobre la función ventricular de distintos beta bloqueantes en pacientes con disfunción ventricular severa, luego de tres meses de tratamiento<sup>11-13</sup>. Esta mejoría se expresa por un aumento de la FEy del ventrículo izquierdo (VI), a pesar que durante el primer mes de la administración de la droga puede registrarse una caída de la función ventricular por efecto inotrópico negativo. Los mecanismos de la mejoría a largo plazo y el tiempo de permanencia de la

mejoría en los parámetros eyectivos no han sido aún del todo aclarados. En un trabajo lateral del estudio Australiano-Neocelandés, donde se estudiaron pacientes con disfunción ventricular de etiología isquémica randomizados a beta bloqueante o placebo, se analizaron los cambios en los volúmenes ventriculares y la FEy luego de 6 y 12 meses de seguimiento<sup>14</sup>. Se comprobó una reducción significativa de los volúmenes de fin de diástole y fin de sístole a los 6 y 12 meses en el grupo tratado con carvedilol, con un aumento progresivo de dichos parámetros en el grupo placebo. El grupo tratado mostró, además, un aumento significativo de la FEy que se mantuvo hasta el año de seguimiento.

Los beneficios aportados sobre el remodelado ventricular en este grupo tratado con beta bloqueantes podría asociarse con una reducción de la frecuencia cardíaca, del consumo máximo de oxígeno, mejoría en la relajación diastólica, beneficio sobre áreas de miocardio hibernado, a lo que podría sumarse el efecto alfa bloqueante sobre la disminución de la postcarga junto a propiedades antiinflamatorias y antioxidantes de este tipo de beta bloqueantes.

El uso de beta bloqueantes en forma precoz, una vez producida la injuria miocárdica, modifica parámetros predictores de mal pronóstico como la caída de la fracción de eyección y el aumento de los volúmenes ventriculares. La mejoría en estos parámetros refleja regresión del remodelado ventricular con implicancias pronósticas en la evolución natural de la enfermedad.

Un subestudio dentro del *US CARVEDILOL HEART FAILURE Study* analizó el efecto de un beta bloqueante sobre la progresión de la IC en una población con síntomas de IC de grado leve<sup>15</sup>. La progresión de la IC fue definida por: a) muerte por IC, b) internación por IC y c) necesidad de aumento de la medicación para IC. Se incorporó una población con disfunción ventricular izquierda con FEy  $\leq$  a 35%, que recorrían en un test de 6 minutos de marcha más de 450 metros y menos de 550, con el objetivo de incorporar una población con leve disminución en la capacidad funcional y disfunción ventricular severa.

Se incluyeron 389 pacientes randomizados a carvedilol o placebo, que recibían tratamiento convencional para IC (IECA, diuréticos y digital) los que fueron seguidos por un período de 250 días. Finalizado el seguimiento se observó una progresión de la IC global del 21% para el grupo placebo y del 11% para el grupo carvedilol, representando una reducción del 48% para el grupo tratado.

Esta reducción global de la progresión de la IC se observó en cada uno de los componentes de este punto final primario.

Además, el grupo tratado con carvedilol presentó una mejoría en la clase funcional y un aumento significativo en la FEy del VI de 10% (22 vs 32%). Todos los hallazgos en el grupo tratado con carvedilol fueron independientes de la edad, sexo, etiología de la IC y fracción de los pacientes incorporados.

A pesar de haberse demostrado que el mayor beneficio del uso de beta bloqueantes sería en aquellos pacientes más sintomáticos y con mayor activación del sistema simpático, su incorporación en los estadios iniciales de la IC parece retrasar la evolución natural de la enfermedad. Su interferencia sobre los efectos deletéreos de la activación simpática postergaría el desa-

rollo del remodelado y progresivo daño contráctil del ventrículo izquierdo. Estos y otros efectos ya descritos de los beta bloqueantes retrasarían la aparición de síntomas y progresión de la enfermedad.

## Efectos sobre la insuficiencia cardíaca

Durante muchos años el concepto sobre el efecto inotrópico negativo de los beta bloqueantes hizo que su utilización en pacientes con IC estuviera contraindicado. Sin embargo, distintos estudios fisiopatológicos en pequeños grupos de pacientes comenzaron a demostrar el beneficio de estas drogas en esta población. No obstante pasaron más de 25 años de aquellos estudios iniciales para poder demostrar que estas drogas además de mostrar beneficios sobre la función ventricular y mejoría sintomática podían reducir la mortalidad en esta población.

Cuatro estudios respondieron a dicho interrogante en los últimos años.

El *US CARVEDILOL HEART FAILURE Study Group* fue el primero en demostrar una reducción significativa en la mortalidad en una población de 1054 pacientes con FEy  $\leq$  al 35% predominantemente en clase funcional (CF) II-III con tratamiento convencional para IC, los que fueron randomizados a recibir carvedilol o placebo<sup>16</sup>. Este estudio fue suspendido en forma temprana por una reducción significativa del 64% para el grupo carvedilol. Se observó, además, una disminución del 27% en la tasa de hospitalización, incremento en la fracción de eyección y mejoría en la clase funcional para el grupo tratado con carvedilol. Estos hallazgos fueron independientes del sexo, edad, clase funcional, fracción de eyección y la etiología de la IC. La principal crítica que tuvo este estudio fue el no haber sido diseñado para evaluar mortalidad, el empleo de un período de *run in* (período previo a la randomización donde se excluyen los paciente que no toleraron la droga), un bajo número de muertes y un seguimiento menor a 7 meses.

Este estudio tiene el mérito de haber sido el primero en demostrar, sobre una población de más de 1000 pacientes con IC, un cambio significativo en la evolución natural de la enfermedad al ser tratados con una droga beta bloqueante.

A partir de estos resultados surgen nuevos estudios diseñados para evaluar mortalidad con distintos beta bloqueantes.

El estudio *CIBIS II* (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study) fue el primer trabajo diseñado para evaluar reducción en la mortalidad, en pacientes con IC y que obtuvo resultados positivos<sup>17</sup>, analizando el impacto de un beta bloqueante que obtuvo resultados positivos para ese punto final. La reducción del 35% en la mortalidad coincidió con el valor que previamente mostraban estudios de metaanálisis sobre el efecto de diferentes beta bloqueantes en la IC. Dicho resultado parecería estar más cerca de la realidad comparado con la reducción del 65% alcanzado por el *US CARVEDILOL HEART FAILURE Study*.

Se incorporaron pacientes en CF II-III con tratamiento convencional para IC, los que fueron randomizados a placebo o bisoprolol, un beta bloqueante cardiosselectivo. El estudio fue detenido luego de la incorporación de 2647 pacientes, debido a una reducción significativa en la mortalidad para el grupo

tratado con bisoprolol, del 34%. Otro de los hallazgos de relevancia fue una disminución en la mortalidad cardiovascular a expensas de una reducción de la muerte súbita de un 42%, junto a una disminución de las internaciones de cualquier causa. Posteriormente, aparece el estudio *MERIT HF* donde se estudio el efecto de otro beta bloqueante cardioselectivo, el metoprolol de liberación prolongada, sobre una población con IC en CF II-III con FEy del VI  $\leq$  al 40%<sup>18</sup>.

Luego de más de 25 años de haber sido utilizado en pequeños trabajos fisiopatológicos, con resultados positivos en cuanto a mejoría hemodinámica y clínica en pacientes con IC, el metoprolol logra demostrar un impacto contundente sobre la reducción en la mortalidad de esta población. Dichos hallazgos similares al estudio *CIBIS II* confirman el beneficio de estas drogas, en pacientes con IC en CF II-III, con un número mayor de pacientes analizados.

Se incluyeron 3991 pacientes, los que fueron randomizados a placebo o metoprolol, titulados con una dosis de 12,5 mg hasta alcanzar una dosis máxima de 200 mg/día. El estudio fue detenido por observarse una reducción significativa en la mortalidad para el grupo tratado con metoprolol del 34%. Otros hallazgos de relevancia observados fueron una reducción significativa de la muerte súbita del 41% junto a una disminución de la muerte por progresión de IC del 49% para el grupo tratado con metoprolol.

La respuesta a si ¿todos los beta bloqueantes tienen el mismo impacto sobre los pacientes con IC?, no está del todo aclarado. Sin embargo, algunas respuestas podrían encontrarse al analizar las propiedades farmacológicas individuales de cada uno y la respuesta distintiva en parámetros de tolerancia, mejoría en la clase funcional, aumento de los índices eyectivos y la acción sobre el remodelado ventricular. Si bien algunos trabajos han mostrados diferencias en estos parámetros entre distintos beta bloqueante, algunas de estas preguntas serán respondidas por estudios actualmente en investigación.

Lo que sí parece no prestarse a duda es que no todos los beta bloqueantes reducen la mortalidad de manera similar. Esto se pone en evidencia en el estudio *BEST* donde se evaluó el efecto del bucindolol, un beta bloqueante con actividad simpático-mimética intrínseca y acción vasodilatadora sobre una población con IC en CF III-IV y una FEY del VI  $\leq$  al 35%<sup>19</sup>. El estudio fue detenido luego de incorporar 2708 pacientes no habiéndose encontrado diferencias significativas en la mortalidad entre el grupo bucindolol y el placebo, proyectándose como irreversible esta tendencia de continuar el estudio. Los autores observaron una tendencia negativa en los pacientes tratados con bucindolol que eran de raza negra, o tenían mayor deterioro en la clase funcional y la función ventricular.

Los resultados obtenidos confirmarían la hipótesis de que no todos los beta bloqueantes confieren iguales beneficios cuando son utilizados en pacientes con IC. Presentar propiedades simpaticomimética intrínseca podría ser una de las explicaciones de estos hallazgos, sumada al planteo realizado por los autores vinculado a tener una población más enferma que en los estudios anteriores con una particular referencia al efecto negativo de la droga sobre la población de raza negra incorporada al estudio.

Finalmente, nos referiremos al efecto de un beta bloqueante

sobre una población con IC, hasta ahora poco evaluada, la de aquellos en clase funcional IV. Con este fin se realizó el estudio *COPERNICUS*, donde se evaluó el efecto del carvedilol comparado con placebo sobre la mortalidad de pacientes con IC severa y FEy del VI  $\leq$  al 25%<sup>20</sup>. Los pacientes debían estar eurolémicos al momento del ingreso y con tratamiento convencional para IC (IECA, diuréticos, digital o amiodarona) pudiendo ser la etiología de la miocardiopatía una causa isquémica o no isquémica. Se incluyeron 2289 pacientes con una edad promedio de 63 años y una FEy del VI del 20%.

Nuevamente, un estudio con beta bloqueantes es suspendido por una reducción significativa en la mortalidad global para el grupo tratado en este caso del 35% (19,7 placebo vs 12,8 carvedilol). El impacto del carvedilol sobre la mortalidad fue aún de mayor envergadura cuando se analizaron subgrupos con mayor riesgo. En pacientes con FEy del VI  $<$  al 20%, hospitalizados en el último año por IC la reducción en la mortalidad fue del 42%, mientras que en el subgrupo con FEy del VI  $<$  al 15% con por lo menos 3 internaciones por IC, la misma fue del 36%.

Se observó, además, una reducción significativa en puntos finales secundarios en el grupo tratado como muerte u hospitalización por IC del 31%, muerte u hospitalización de causa cardiovascular del 27% y muerte u hospitalización de cualquier causa del 24%.

Con el objetivo de analizar el impacto sobre la sobrevida del estudio *COPERNICUS* en forma comparativa con otros estudios que han influido sobre la toma de conductas en el tratamiento de la IC, en la tabla se señalan el número de vidas salvadas cada 1000 pacientes tratados al año en los respectivos estudios (Tabla 1).

El estudio *COPERNICUS* refleja el beneficio de un beta bloqueante sobre la población más enferma con IC dentro de los ensayos clínicos con beta bloqueantes realizados hasta la fecha. Dicho beneficio en términos de sobrevida supera los hallazgos observados con otros beta bloqueantes en pacientes con mejor clase funcional. Estos resultados confirman la hipótesis que sostiene que cuanto más marcado sea el deterioro funcional y contráctil del paciente, mayor será el grado de activación neurohumoral y por consiguiente mayor el beneficio que reciban al ser tratados con drogas que bloquean dicha activación. Como hemos observado, la progresión de la injuria a la IC es una situación que tarde o temprano se establece, por distintos mecanismos, y con consecuencias que van desde una marcada disminución en la capacidad funcional, un alto número de internaciones, una elevada mortalidad, un marcado incremento en los costos de salud, siendo en etapas avanzadas uno de los más altos dentro de las enfermedades crónicas. Una vez producida la injuria, distintas intervenciones terapéuticas podrán contribuir a retrasar o atenuar la velocidad en la progresión de la enfermedad.

A pesar de la comprensión de algunos mecanismos fisiopatológicos involucrados y de varios años de beneficio en la utilización de drogas que bloquean la activación neurohumoral, las mismas siguen siendo subutilizadas.

Esta realidad refleja la dificultad en trasladar la evidencia que los grandes trabajos nos revelan, a la práctica de todos los días. La abrumadora información positiva respecto a la utilización

**Tabla 1. Número de vidas salvadas cada 1000 pacientes tratados al año.**

	Número de vidas salvadas cada 1000 pacientes tratados al año
SOLVD prevención (enalapril)	7
SOLVD tratamiento (enalapril)	17
MERIT HF (metoprolol)	37
CIBIS II (bisoprolol)	42
RALES (espironolactona)	52
COPERNICUS (carvedilol)	70

de estas drogas en la IC nos induce a pensar en ellas como primera elección para su tratamiento, utilizando para su administración (criterios de utilización, clase de droga, titulación y dosis máximas alcanzadas, manejo de los efectos adversos, etc.) los criterios analizados en la literatura.

Un caso especial lo constituyen los beta bloqueantes, por ser drogas por muchos años no utilizadas y contraindicadas en la IC. Por dicho motivo, para su utilización, deberá efectuarse una experiencia que será individual en cada caso, destacando la necesidad de comenzar el tratamiento con el paciente compensado, en bajas dosis y con una titulación lenta pero continua, lo cual permitirá una menor tasa de fracasos y una mayor confianza en la utilización de dichas drogas.

Probablemente cuando hallamos comprendido y utilizado el arsenal terapéutico disponible con mayor precisión, nuevos modelos fisiopatológicos con su correspondiente intervención farmacológica nos movilizarán hacia una mejor comprensión e intervención sobre la enfermedad, siempre con el objetivo de optimizar la utilización racional de los recursos disponibles.

### Referencias bibliográficas

1. ISIS 1 (First International Study of Infarct Survival) Collaborative Group: Randomised trial of intravenous atenolol among 16.027 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1986;2:57.
2. Norwegian Multicenter Study Group. Timolol – Induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1981;304:801-807.
3. Chadda K, Goldstein S, Curb D. Effect of propranolol after acute myocardial infarction in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1986;73 No 3,503-506.
4. Olsson G, Rehnqvist N, Lundman T. Long term treatment with metoprolol after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:1428-37.
5. Roberts R, Mueller HS, Rogers W y col. Immediate versus deferred beta- blockade following thrombotic therapy in patients with acute myocardial infarction .TIMI II B Study. *Circulation* 1991; 83:422.
6. The CAPRICORN Investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. *Lancet* 2001; 357: 1385-90.
7. Yue TL, Cheng HY, Lysko PG, McKenna PJ, Feuerstein R, Gu JL, Lysko Ka, Davis LL, Feuerstein G. Carvedilol, a new vasodilator and beta adrenoceptor antagonist, is an antioxidant and free radical scavenger; *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 263: 92-98.
8. Yue TL, McKenna PJ, Gu JL, Cheng HY, Ruffolo RR Jr, Feuerstein G.Z. Carvedilol, a new vasodilating beta -adrenoceptor blocker anti-hypertensive drug, protects endothelial cells from damage initiated xanthine- xanthine oxidase and neurophils; *Cardiovasc Res* 1994, 28: 400-406.
9. Zehender M, Faber T, Schanabel P, Keck A, Jeron A, Greve B, Just H. Benefits and hazards of carvedilol in unstable angina: a double-blind, placebo-controlled, randomized study; *Circulation* 1995; 92 (I.): I-20, Abstr 0092.
10. Exner D, Dries D, Domansky J, y col. Beta adrenergic blocking agent use and mortality in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:916-23
11. Waagstein F, Bristow M, Swedberg K, y col. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathic. *Lancet* 1993; 342:1441-1446.
12. CIBIS investigators and Committees. A randomized trial of Beta blockade in heart failure: the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *Circulation* 1994; 90:1775-1773.
13. 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: 375-378.
14. Doughty R, Whalley G, Gamble G, y col. Left ventricular remodeling with carvedilol in patients with congestive heart failure to ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1997 ;29 :1060-6.
15. Colucci W, Packer M, Bristow M, y col. Carvedilol inhibits clinical progression in patients with mild symptoms of heart failure. *Circulation* 1996;94:2800-06.
16. Packer M, Bristow M, Cohn J y col. for the US carvedilol heart failure study group. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349-1355.
17. CIBIS - II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomized trial. *Lancet* 1999; 353:9-13.
18. MERIT - HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT - HF). *Lancet* 1999; 353: 2001-2007.
19. Eichoorn E, Domandky M, Bristow M y col. A trial of beta blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1659-67.
20. Packer M, Coats A, Fowler M y col .Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;334:1651-8.