

Los beta bloqueantes en pacientes ancianos con insuficiencia cardíaca

Carlos Daniel*, Raúl J. Bevacqua**

Introducción

Los beta bloqueantes (BB) son drogas poco usadas en pacientes de edad avanzada con insuficiencia cardíaca (IC), una enfermedad muy frecuente en nuestra población^{1,2}. Si bien los resultados del estudio SENIORS (*Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors with Heart Failure*)³ al igual que los de otros trabajos retrospectivos realizados entre 1996 y 2001 avalan el uso de estas drogas en los pacientes ancianos con IC, en la comunidad médica esta opción terapéutica no siempre es tomada en cuenta⁴.

Nebivolol es una droga con un mecanismo de acción dual. Primero, es un BB altamente cardioselectivo, y segundo, posee una acción vasodilatadora a través de la liberación endotelial de óxido nítrico (ON)⁵⁻⁷.

En esta actualización, realizaremos una breve introducción de la función endotelial y del ON para luego analizar importantes aspectos que deben ser tenidos en cuenta a la hora de indicar un BB y más aún en pacientes de edad avanzada.

Endotelio y enfermedad cardiovascular

El ON, radical gaseoso del monóxido de nitrógeno, es un gas capaz de difundir a través de las membranas celulares, y así, modular una amplia variedad de funciones fisiológicas; entre ellas: la transcripción de genes, la función plaquetaria, relajación y proliferación de células de músculo liso vascular, apoptosis, neurotransmisión, memoria y estimulación inmunitaria. El ON se produce a partir de la L-arginina por acción de una familia de sintetetas del ON (NOS: *nitric oxide synthase*). La actividad fisiológica clásica del ON refleja la activación directa de la guanilato

ciclasa con la formación de GMPc y transducción de señales mediadas por quinasa. No obstante, algunas de sus funciones son independientes del GMPc⁸.

Varias enfermedades son consecuencia de la deficiencia funcional o cuantitativa de ON, por una serie de motivos: déficit neto, mayor inactivación, alteración en la biodisponibilidad o aumento de su catabolismo. La disfunción del endotelio se acompaña de deficiencia de ON, siendo el determinante patogénico en diversos estados de enfermedad. En el tracto gastrointestinal, el ON es un mediador indispensable en la defensa y reparación de la mucosa, como así también, es un factor muy importante en la erección penénea. En lo que respecta al aparato cardiovascular, el endotelio interviene en forma esencial en la regulación del tono y de la estructura vascular^{8,9}. Cuando se altera la funcionalidad normal del endotelio, fenómeno que caracteriza la hipertensión arterial (HTA) esencial y que acompaña a la mayoría de los factores de riesgo cardiovascular, se promueve la aterotrombosis y, en consecuencia, aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares.

Influencia de los factores reguladores del endotelio

Las células endoteliales son las responsables de producir y liberar factores vasodilatadores, esencialmente ON, prostaciclina y un factor aún no identificado denominado factor hiperpolarizante (EDHF: *endotelial derived hyperpolarising factor*). El más importante es el ON, que se produce a partir de la transformación de la L-arginina en citrulina, por acción de la ON sintetasa endotelial (eNOS: *endotelial nitric oxide synthase*), una enzima que se expresa en forma constitutiva a nivel del endotelio. El ON se libera espontáneamente o bajo la inducción de agonistas

* Médico cardiólogo. División Cardiología. Hospital General de Agudos "Dr. Cosme Argerich". GCBA. Ciudad de Buenos Aires. Rep. Argentina.

** Médico cardiólogo. División Cardiología. Pabellón Inchauspe. Hospital General de Agudos "Dr. J. M. Ramos Mejía". GCBA. Ciudad de Buenos Aires. Rep. Argentina.

Director del Curso Superior de Cardiología. Soc. de Cardiología de Buenos Aires. Federación Argentina de Cardiología.

Correspondencia: Dr. Raúl J. Bevacqua.
Domingo F. Sarmiento 3555 piso 1º "C"
CP: 1196. Ciudad de Buenos Aires.
E-mail: raulbev@hotmail.com

Trabajo recibido: 10/07/2009
Trabajo aceptado: 27/08/2009

como la acetilcolina, las bradiquininas, la sustancia P y la serotonina, entre otros⁹.

Los factores vasoconstrictores producidos por el endotelio incluyen las endotelinas (ET-1, ET-2 y ET-3). La más importante, la ET-1, actúa sobre receptores ETA y ETB. Los ETA se encuentran en las células de músculo liso, mientras que los ETB se localizan también en las células endoteliales. La estimulación de los ETA culmina en contracción, mientras que la de los ETB endoteliales se asocia con la liberación de factores vasodilatadores por parte del endotelio. Por lo tanto, la acción biológica neta de las ET depende del balance entre el efecto sobre ETA y ETB.

Alteración del endotelio y enfermedad cardiovascular

El envejecimiento, la menopausia y otras enfermedades (HTA, diabetes mellitus, aterosclerosis, etc.) se acompañan de liberación de factores vasoconstrictores (tromboxano A2 y prostaglandina H2) y radicales libres de oxígeno que contrarrestan la acción del ON. Aun cuando la producción de ON se mantenga normal, en estas situaciones se compromete su biodisponibilidad o sus efectos biológicos. El bloqueo de la producción de factores vasoconstrictores endoteliales restaura por completo la actividad del ON⁸.

Alteración funcional del endotelio

La alteración funcional del endotelio (AFE), con afección de la biodisponibilidad del ON, es característica de la HTA primaria y de la aterosclerosis; dos de las enfermedades más frecuentes dentro de las causas etiológicas de la IC. Entre los mecanismos responsables cabe mencionar la producción de radicales libres de oxígeno que degradan el ON. De hecho, el ácido ascórbico, un depurador de radicales libres de oxígeno, puede aumentar la respuesta a la acetilcolina en la circulación periférica y en las arterias epicárdicas en pacientes con estas enfermedades.

Asimismo, es posible que la interacción entre el sistema de ON y las sustancias vasoconstrictoras del endotelio, ET-1 y angiotensina II, participe en la patogenia de la AFE¹⁰.

Importancia clínica de la alteración del endotelio

La AFE también se asocia con compromiso de otros sistemas como la agregación plaquetaria, la proliferación de las células de músculo liso, migración y adhesión de monocitos y expresión de moléculas de adhesión, todos los cuales promueven las lesiones típicas de la arteriosclerosis y la aterosclerosis. La AFE no sólo se evidencia en la HTA y la enfermedad vascular; sino también, en otras circunstancias como hipercolesterolemia, envejecimiento, tabaquismo, diabetes e hiperhomocistinemia¹⁰.

La AFE se asocia con marcadores de daño vascular. En sujetos con HTA, la alteración de la respuesta del antebra-

zo a la acetilcolina se correlaciona con el engrosamiento de la íntima y de la media de las carótidas, un marcador de aterosclerosis. A su vez, en las arterias epicárdicas de pacientes sometidos a trasplante de corazón, la AFE es un factor predictivo de desarrollo de arteriosclerosis. Además, la AFE se asoció con la ocurrencia de eventos cardiovasculares en estudios longitudinales. Finalmente, la AFE en grandes arterias periféricas mostró la misma asociación⁹.

Influencia de la edad sobre la insuficiencia cardíaca

Con el avance de la edad, se producen cambios cardíacos estructurales y funcionales, más marcados aún en los individuos con IC. El aumento de la actividad simpática, del diámetro de la pared del ventrículo izquierdo, de la fibrosis y la apoptosis del miocardio y de la rigidez coronaria son algunas de las modificaciones cardíacas asociadas con la vejez. Estos cambios explican en parte la mayor frecuencia de disfunción sistólica y diastólica en pacientes añosos, en comparación con individuos más jóvenes. Además, en este grupo, y particularmente en los enfermos con diabetes, con HTA y en las mujeres, la insuficiencia diastólica suele ser más frecuente que la sistólica. La mortalidad y la morbilidad también son mayores en los pacientes de edad avanzada con IC. Por su parte, las modificaciones en la funcionalidad renal y pulmonar pueden influir en la eficacia y en la tolerabilidad al tratamiento farmacológico¹¹.

Menor utilización de beta bloqueantes en gerontes

Como se mencionó, a pesar de que existe información suficiente que avala el uso de estas drogas en enfermos de edad avanzada con IC, este grupo de fármacos todavía es poco utilizado en esta situación. Según las bases de datos de los EE.UU. y de Europa se estima que el índice de prescripción de BB, en pacientes que son dados de alta por IC, es del 34% al 57%¹².

Estudios con BB en pacientes ancianos con IC

Varios estudios clínicos multicéntricos y randomizados han confirmado que los BB reducen la morbilidad y la mortalidad asociadas con la IC¹³⁻¹⁸. Sin embargo, la mayoría de estos trabajos abarcaron enfermos adultos jóvenes con insuficiencia cardíaca sistólica. De hecho, la edad promedio de los participantes de estas investigaciones fue menor de 63 años¹⁹⁻³². En cambio, en la práctica, la mayoría de los pacientes con IC son mayores, tienen más síntomas y más enfermedades concomitantes en comparación con los sujetos que suelen participar de los estudios clínicos³³. Este es uno de los motivos principales por los cuales los

BB no son utilizados con la frecuencia que corresponde en los individuos ancianos con IC³⁴.

Cabe mencionar, que en ciertos trabajos los enfermos de edad avanzada se beneficiaron más que los individuos más jóvenes al ser tratados con BB. Por ejemplo, en el MERIT-HF, la reducción del riesgo relativo de mortalidad global asociada con el uso de metoprolol fue del 37% en los pacientes de 65 años o más y del 30% en los sujetos de menos de 65 años^{35,36}.

En los pacientes ancianos, es común la IC con conservación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). Un estudio prospectivo de D. Dobre y col.³⁷ en pacientes de edad promedio de 78 años (56% de sexo femenino y 33% con clase funcional IV de la NYHA-*New York Heart Association*) reveló un índice de mortalidad del 17,6% entre quienes fueron tratados con BB en el momento del alta en comparación con un 33,8% en aquellos que no recibieron este tratamiento. En el análisis multivariado, la terapia con BB (metoprolol 200 mg diarios, carvedilol 50mg por día, bisoprolol 10mg diarios y nebivolol 10mg por día) se asoció con una reducción del riesgo relativo de mortalidad del 43%, en el subgrupo de ancianos con función preservada un resultado que avala fuertemente la utilidad de estos fármacos en pacientes de edad avanzada con IC y fracción de eyección conservada. Un resultado similar se obtuvo en el sub-análisis de los datos del estudio SENIORS³⁸ publicado este año por D. van Veldhuisen y col.

La IC con FEVI conservada representa casi el 50% de todos los pacientes con IC, y se asocia con una alta tasa de morbilidad y mortalidad³⁹⁻⁴¹. Sin embargo, a pesar del elevado impacto en la sociedad (médico y económico), el tratamiento de este síndrome permanece en deuda a la falta de grandes estudios multicéntricos^{42,43}. El estudio CHARM (candesartan) en su rama *Preserved* y el estudio DIG (digoxina) han reportado pacientes con IC con FEVI conservada⁴⁴⁻⁴⁶. Los resultados mostraron que el candesartan reduce las hospitalizaciones de causa cardiovascular y la digoxina reduce las provocadas por IC, pero ninguna de las dos drogas afectaron significativamente el *end point* primario (muerte cardiovascular u hospitalización por IC). En un pequeño estudio utilizando propranolol, Aronow mostró una reducción en el *end point* combinado de muerte o infarto de miocardio (IM) no fatal en pacientes añosos (≥ 65 años) con IM previos, IC y FE $\geq 40\%$ ⁴⁷. El estudio SENIORS fue el primero en evaluar el efecto del nebivolol en pacientes mayores con IC, en los cuales el 35% presentaba FEVI conservada³. El nebivolol redujo el punto final combinado de muerte o admisión al hospital, pero el efecto en la mortalidad de toda causa fue menor comparado con el informe en los pacientes más jóvenes con disfunción sistólica. Como este estudio no fue diseñado para evaluar los efectos de nebivolol por separado en pacientes con FEVI conservada, permanece incierto si este menor efecto reportado fue debido a la inclusión de este grupo específico⁴³.

Los resultados del estudio SENIORS, efectuado en pacientes de edad avanzada, indican que los BB se asocian

con una reducción significativa del porcentaje de muerte o de internación de causa cardiovascular (CVC)³. No obstante, si bien los estudios con otros BB en IC, tales como el estudio COPERNICUS⁴⁸ (*carvedilol prospective randomized cumulative survival*), el estudio MERIT-HF³⁶ (*metoprolol CR/XL randomised intervention trial in congestive heart failure*) y el estudio CIBIS-II⁴⁹ (*the cardiac insufficiency bisoprolol study II*), mostraron una reducción de la mortalidad del 35%, al momento de comparar estos resultados con los del estudio SENIORS, debe tenerse en cuenta que este último incluyó una población diferente. En el SENIORS⁵⁰, el criterio de valoración primario (*primary endpoint*): mortalidad global e internaciones de origen CVC, se redujo en un 14% en el grupo nebivolol vs el grupo placebo, lo cual a "*prima facie*" puede no ser un resultado alentador. Sin embargo, si se toma el subgrupo de pacientes similar a la población de los otros estudios citados⁵¹⁻⁵⁴ (FEVI $< 35\%$ y menor edad media), la mortalidad global se redujo en un 38%, equiparando los resultados de los estudios en cuestión. A este respecto también se refiere en su comentario bibliográfico E. Kaplinsky⁵⁵, publicado en la revista *Insuficiencia Cardíaca* en 2008.

Tolerancia a los BB en relación con la edad

Frecuentemente, se considera que los pacientes añosos toleran menos los BB. Se estima que entre un 30% y un 50% de los pacientes con IC los reciben, habitualmente, en la mitad de la dosis utilizada en los trabajos clínicos. La edad mayor a 70 años suele ser el motivo de la escasa utilización de estos medicamentos y de su uso en dosis más bajas que las recomendadas. Sin embargo, la información en conjunto sugiere que su tolerabilidad a estos fármacos es similar a la que presentan los enfermos más jóvenes⁵⁶.

Un subanálisis del MERIT-HF³⁵ demostró que el metoprolol es igual de seguro en los enfermos de edad avanzada con insuficiencia cardíaca sistólica. Por su parte, en el SENIORS, el nebivolol fue igualmente bien tolerado en este grupo etario. En el *Carvedilol Open Label Assessment* (COLA) II⁵⁷ se analizó prospectivamente la tolerabilidad al carvedilol en 1030 enfermos de más de 70 años; el estudio reveló que el fármaco por lo general es bien tolerado en este grupo de pacientes.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica como contraindicación

Es frecuente que la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) retrase el diagnóstico de IC y complique el tratamiento de esta última, especialmente con BB. Sin embargo, estas drogas son seguras en enfermos con EPOC estable. Se estima que entre un 20% y un 30% de los sujetos con IC presentan EPOC. La valoración de los niveles del péptido natriurético cerebral permite identificar la insuficiencia cardíaca en enfermos con EPOC y deterioro clínico⁵⁸.

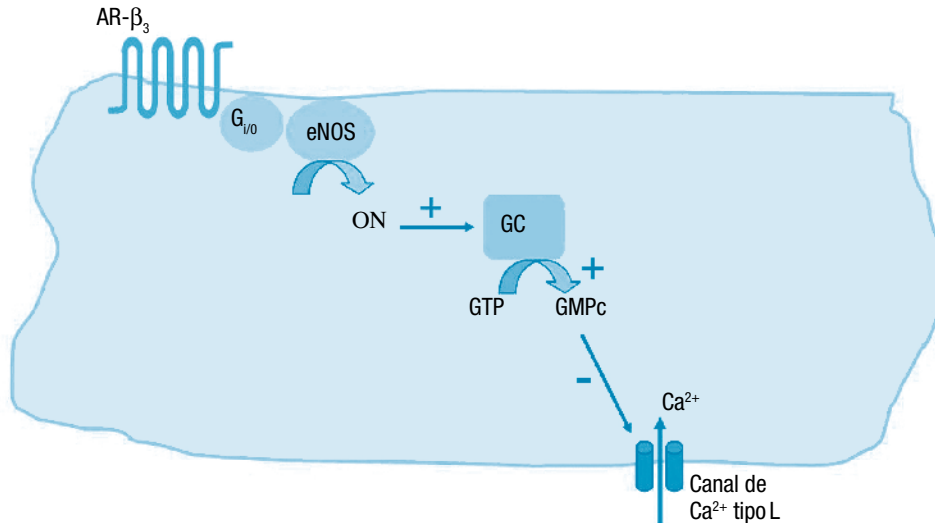


Figura 1. Vía del adreno-receptor beta 3 en el cardiomiocito. AR-β₃: adreno-receptor beta 3. Ca²⁺: calcio. GMPc: guanosin monofosfato cíclico. eNOS: óxido nítrico sintetasa endotelial (*endotelial nitric oxide synthase*). G_{vo}: proteína G_{vo}. GTP: guanosin trifosfato. GC: guanilil ciclasa. ON: óxido nítrico. +: estimulación. -: inhibición.

La EPOC aún hoy se considera una contraindicación para el uso de BB. Sin embargo, la información en conjunto sugiere que esta conducta no está justificada, ya que los pacientes con EPOC suelen tolerar bien los BB cardioselectivos.

Nueva indicación para el nebivolol

El nebivolol induce la producción de ON por medio de la *activación* (efecto agonista) de los receptores beta 3

adrenérgicos (Figuras 1 y 2), siendo el único BB aprobado en la actualidad con estas características⁵⁹⁻⁷⁴. Esta acción BB y además vasodilatadora mediante el ON presenta una nueva indicación para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica (ICC) estable de leve a moderada, asociado al tratamiento estándar en pacientes ancianos de 70 o más años. Basándose fundamentalmente en el estudio SENIORS, publicado en 2005, que analiza el efecto de nebivolol, añadido al tratamiento estándar en comparación con placebo, en la mortalidad y morbilidad de los pacientes

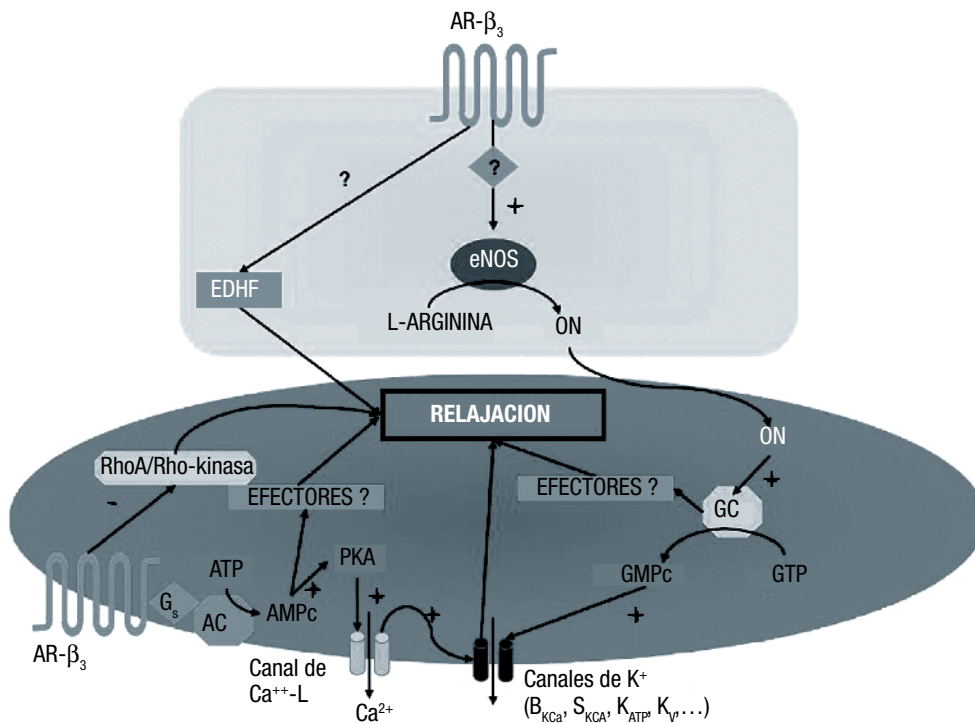


Figura 2. Vía del adreno-receptor beta 3 en los vasos. AC: adenilil ciclasa. ATP: adenosin trifosfato. AMPc: adenosin monofosfato cíclico. GMPc: guanosin monofosfato cíclico. EDHF: factor hiperpolarizante derivado del endotelio (*endotelial derived hyperpolarising factor*). eNOS: óxido nítrico sintetasa endotelial (*endotelial nitric oxide synthase*). GC: guanilil ciclasa. GTP: guanosin trifosfato. G_s: proteína G estimuladora. ON: óxido nítrico. PKA: proteína quinasa dependiente del AMPc. +: estimulación. -: inhibición.

Tabla 1. Efectos de nebivolol en la diabetes mellitus

- Disminuye la disfunción diastólica y el estrés oxidativo
- Beneficia el perfil metabólico de la glucosa y de los lípidos
- Mejora la sensibilidad a la insulina
- Mejora la concentración de adiponectina

Tabla 2. Efectos de nebivolol a través del óxido nítrico a nivel periférico

- Aumenta el flujo de la microcirculación
- Mejora la elasticidad de los vasos
- No presenta modificaciones en la actividad sexual
- No reduce la tolerancia al esfuerzo

mayores de 70 años con ICC. Una de las conclusiones principales de este estudio es que nebivolol reduce un 14% el riesgo de mortalidad global y hospitalización de causa cardiovascular (variable principal) y un 12% el riesgo de mortalidad total (variable secundaria). De esta forma, demuestra que el fármaco es eficaz en pacientes ancianos y muy ancianos con ICC. Además, redujo significativamente la muerte súbita en estos pacientes (38%) y mejoró, además, la función ventricular y la fracción de eyección, revirtiendo el remodelado ventricular en pacientes con disfunción sistólica. La singularidad del estudio SENIORS, radica principalmente en que es el primer estudio de estas características que ha evaluado los efectos de un BB en pacientes ancianos con ICC, independientemente, de su función ventricular. Por otro lado, incluye a un porcentaje elevado de mujeres, casi el 40%⁵⁹.

Según el SENIORS, nebivolol es muy bien tolerado en ancianos y muy ancianos (97,8%)⁶⁰. Asimismo, más del 80% de los pacientes alcanzaron la dosis igual/mayor a 5 mg y el 68% llegó a la dosis máxima objetivo de 10 mg/día. Nebivolol presenta una posología de una única toma al día y una rápida y corta titulación que va desde la dosis inicial de 1,25 mg que se va doblando hasta llegar a la dosis objetivo de 10 mg (dos comprimidos).

En pacientes diabéticos, además de presentar el mismo efecto que otros BB, nebivolol reduce la disfunción endotelial y el estrés oxidativo, mejorando el perfil metabólico de la glucosa y los lípidos (Tabla 1)⁷⁵. La liberación de ON aumenta el flujo en la microcirculación, mejora la elasticidad de los vasos, no presenta modificaciones en la actividad sexual y no reduce la tolerancia al esfuerzo, entre otras características (Tabla 2)⁷⁵.

Se encuentra un nuevo estudio en marcha, el estudio ELANDD (*Effects of The Long-Term Administration Of Nebivolol on the Clinical Symptoms, Exercise Capacity And Left Ventricular Function Of Patients With Diastolic Dysfunction*)⁷⁶, que trata de evaluar los efectos a largo plazo de la administración de nebivolol en pacientes con IC y función ventricular preservada, así como otros estudios que tienen por objeto detallar el mecanismo de acción de nebivolol.

Esta droga también se encuentra indicada en el tratamiento de la HTA⁷⁷.

Conclusión

El número de sujetos de edad avanzada es cada vez mayor y cada vez es más la información que avala el uso de beta bloqueantes en ancianos con insuficiencia cardíaca. Este concepto no se traslada a la práctica y la educación de los profesionales es un punto especial a tener en cuenta en el futuro.

Nebivolol es un fármaco único debido a su mecanismo de acción dual. Es un beta bloqueante altamente cardioselctivo y posee además una acción vasodilatadora a través de la liberación endotelial del óxido nítrico. Este efecto es de suma importancia porque el óxido nítrico tiene capacidad de revertir la disfunción endotelial, base de la aterosclerosis y las complicaciones cardiovasculares.

Referencias bibliográficas

1. Metra M, Dei Cas L, and Massie BM. Treatment of heart failure in the elderly: never say it's too late. *Eur Heart J* 2009; 30(4): 391 - 393.
2. Pfisterer M, Buser P, Rickli H, Gutmann M, Erne P, Rickenbacher P, Vuillomenet A, Jeker U, Dubach P, Beer H, et al. BNP-Guided vs Symptom-Guided Heart Failure Therapy: The Trial of Intensified vs Standard Medical Therapy in Elderly Patients With Congestive Heart Failure (TIME-CHF) Randomized Trial. *JAMA* 2009; 301(4): 383 - 392.
3. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, Cohen-Solal A, Dumitrascu D, Ferrari R, Lechat P, Soler-Soler J, Tavazzi L, Spinarova L, Toman J, Böhm M, Anker SD, Thompson SG and Poole-Wilson PA on behalf of the SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005; 26(3):215-25.
4. Fu M. Beta-blocker therapy in heart failure in the elderly. *Inter J Cardiol* 2008;125(2):149-153.
5. Prisant LM. Nebivolol: pharmacologic profile of an ultraselective, vasodilatory β 1-blocker. *J Clin Pharmacol* .2008; 48: 225-239.
6. Cheng JW. Nebivolol: a third-generation beta-blocker for hypertension. *Clin Ther*. 2009 Mar; 31(3):447-62.
7. Rudolf A de Boer, Adriaan A Voors, Dirk J van Veldhuisen. Nebivolol: third-generation beta-blockade. *Expert Opin Pharmacother*. 2007 Jul; 8(10):1539-50.
8. Taddei S, Virdis A, et al. Effects of antihypertensive drugs on endothelial dysfunction. Clinical implications. *Drugs* 2002;62(2):265-284.
9. Napoli C, Ignarro LJ. Nitric Oxide-Releasing Drugs. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 2003;43:97-123.
10. Maffei A, A. Di Pardo, R. Carangi, P. Carullo, R. Poulet, M. T. Gentile, C. Vecchione, and G. Lembo. Nebivolol Induces Nitric Oxide Release in the Heart Through Inducible Nitric Oxide Synthase Activation. *Hypertension* 2007; 50(4): 652 - 656.
11. Armstrong PW, Alexander KP. Nebivolol in older adults with heart failure: reduced rates for seniors? *J Am Coll Cardiol*, 2009; 53:2159-2161.
12. Cleland JGF, Coletta AP, Torabi A, and Clark AL. Clinical trials update from the European Society of Cardiology heart failure meeting 2009: CHANCE, B-Convicted, CHAT, CIBIS-ELD, and Signal-HF. *Eur J Heart Fail* 2009; 11(8): 802 - 805.
13. McAlister FA, Wiebe N, Ezekowitz JA, Leung AA, and Armstrong PW. Meta-analysis: beta-Blocker Dose, Heart Rate Reduction, and Death in Patients With Heart Failure. *Ann Intern Med* 2009; 150(11): 784 - 794.

14. Krum H. Consider beta blockers for patients with heart failure. *BMJ* 2009; 338: b1728 - b1728.
15. La Rocca HPB, Buser P, and Pfisterer M. BNP-Guided Heart Failure Therapy in Older Patients-Reply. *JAMA* 2009; 301(20): 2092 - 2093.
16. Calvert MJ, Shankar A, McManus RJ, Ryan R, and Freemantle N. Evaluation of the management of heart failure in primary care. *Fam Pract* 2009; 26(2): 145 - 153.
17. Dargie HJ. Current controversies in drug use. *Eur J Heart Fail* 2009; 8(suppl 1): i15 - i20.
18. Tzanetos K, Leong D, and Wu RC. Office management of patients with diastolic heart failure. *Can Med Assoc J* 2009; 180(5): 520 - 527.
19. Willenheimer R. The current role of beta-blockers in chronic heart failure: with special emphasis on the CIBIS III trial. *Eur Heart J* 2009; 11(suppl A): A15 - A20.
20. Benjamin EJ, Chen P-S, Bild DE, Mascette AM, Albert CM, Alonso A, Calkins H, Connolly SJ, Curtis AB, Darbar D, et al. Prevention of Atrial Fibrillation: Report From a National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop. *Circulation* 2009; 119(4): 606 - 618.
21. Hernandez F, Hammill BG, O'Connor CM, Schulman KA, Curtis LH, and Fonarow GC. Clinical effectiveness of beta-blockers in heart failure: findings from the OPTIMIZE-HF (Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure) Registry. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53(2): 184 - 192.
22. Orso F, Baldasseroni S, Fabbri G, Gonzini L, Lucci D, D'Ambrosi C, Gobbi M, Lecchi G, Randazzo S, Masotti G, et al. Role of beta-blockers in patients admitted for worsening heart failure in a real world setting: data from the Italian Survey on Acute Heart Failure. *Eur J Heart Fail* 2009; 11(1): 77 - 84.
23. McMurray J, Petrie M, Swedberg K, Komajda M, Anker S, and Gardner R. ESC Textbook of Cardiovascular Medicine. CHAPTER 23 Heart Failure. 2009; 2(1): med-9780199566990-chapter - med-9780199566990-chapter.
24. Go S, Yang J, Gurwitz JH, Hsu J, Lane K, and Platt R. Comparative Effectiveness of Different {beta}-Adrenergic Antagonists on Mortality Among Adults With Heart Failure in Clinical Practice. *Arch Intern Med* 2008; 168(22): 2415 - 2421.
25. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJV, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Stromberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, 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(19): 2388 - 2442.
26. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJV, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Stromberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, 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 J Heart Fail* 2008; 10(10): 933 - 989.
27. Henkel M, Redfield MM, Weston SA, Gerber Y, and Roger VL. Death in Heart Failure: A Community Perspective. *Circ Heart Fail* 2008; 1(2): 91 - 97.
28. Nishio M, Sakata Y, Mano T, Ohtani T, Takeda Y, Miwa T, Hori M, Masuyama T, Kondo T, and Yamamoto K. Beneficial effects of bisoprolol on the survival of hypertensive diastolic heart failure model rats. *Eur J Heart Fail* 2008; 10(5): 446 - 453.
29. Remme WJ. Filling the gap between guidelines and clinical practice in heart failure treatment - Still a far cry from reality. *Eur J Heart Fail* 2007; 9(12): 1143 - 1145.
30. Remme WJ, Cleland JG, Erhardt L, Spark P, Torp-Pedersen C, Metra M, Komajda M, Moullet C, Lukas MA, Poole-Wilson PA, et al. Effect of carvedilol and metoprolol on the mode of death in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2007; 9(11): 1128 - 1135.
31. Patel J and Heywood JT. Mode of Death in Patients With Systolic Heart Failure. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics* 2007; 12(2): 127 - 136.
32. Nasr A, Bouzamondo A, Hulot J-S, Dubourg O, Le Heuzey J-Y, and Lechat P. Prevention of atrial fibrillation onset by beta-blocker treatment in heart failure: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2007; ehl484v1.
33. Komajda M. Heart failure guidelines in North America and Europe: agreement or disagreement? *Eur J Heart Fail* 2009; 8(suppl 1): i11 - i14.
34. Komajda M, Hanon O, Hochadel M, Follath F, Swedberg K, Gitt A, and Cleland JGF. Management of octogenarians hospitalized for heart failure in Euro Heart Failure Survey I. *Eur Heart J* 2007; 28(11): 1310 - 1318.
35. Gullestad L, Wikstrand J, Deedwania P, et al., for the MERIT-HF Study Group. What resting heart rate should one aim for when treating patients with heart failure with a beta-blocker? *J Am Coll Cardiol* 2005;45:252-9.
36. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001-7.
37. Dobre D, van Veldhuisen DJ, DeJongste MJL, Lucas C, Cleuren G, Sanderman R, Ranchor AV, and Haaijer-Ruskamp FM. Prescription of beta-blockers in patients with advanced heart failure and preserved left ventricular ejection fraction. Clinical implications and survival. *Eur J Heart Fail* 2007; 9(3): 280 - 286.
38. Van Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, Bohm M, Anker SD, Babalis D, Roughton M, Coats AJS, Poole-Wilson PA, Flather MD, and SENIORS Investigators. Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction: Data From SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2009; 53(23): 2150 - 2158.
39. Senni M, Redfield MM. Heart failure with preserved systolic function. A different natural history? *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1277-82.
40. Smith GL, Masoudi FA, Vaccarino V, Radford MJ, Krumholz HM. Outcomes in heart failure patients with preserved ejection fraction: mortality, readmission, and functional decline. *J Am Coll Cardiol* 2003;41: 1510-8.
41. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss CK, Levy D. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population based cohort. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1948-55.
42. McMurray JJ, Pfeffer MA. Heart failure. *Lancet* 2005;365: 1877-89.
43. McMurray JJ. Making sense of SENIORS. *Eur Heart J* 2005;26:203-6.
44. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003;362: 777-81.
45. Zile MR. Heart failure with preserved ejection fraction: is this diastolic heart failure? *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1519-22.
46. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997;336: 525-33.
47. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I. Effect of propranolol versus no propranolol on total mortality plus nonfatal myocardial infarction in older patients with prior myocardial infarction, congestive heart failure, and left ventricular ejection fraction N or =40% treated with diuretics plus angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am J Cardiol* 1997;80:207-9.

48. 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;106:2194-9.
49. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
50. Dobre D, Van Veldhuisen DJ, Mordenti G, et al. Tolerability and dose-related effects of nebivolol in elderly patients with heart failure. Data from the Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with heart failure (SENIORS) Trial. *Am Heart J* 2007;154:109-15.
51. Lenzen MJ, Scholte op Reimer WJM, Boersma E, et al. Differences between patients with a preserved and a depressed left ventricular function: a report from the EuroHeart Failure Survey. *Eur Heart J* 2004;25:1214-20.
52. Anthonio RL, Van Veldhuisen DJ, Breekland A, Crijns HJGM, Van Gilst WH. Beta-blocker titration failure is independent of severity of heart failure. *Am J Cardiol* 2000;85:509-12.
53. Metra M, Torp-Pedersen C, Swedberg K, et al. Influence of heart rate, blood pressure, and beta-blocker dose on outcome and the differences in outcome between carvedilol and metoprolol tartrate in patients with chronic heart failure: results from the COMET trial. *Eur Heart J* 2005;26:2259-68.
54. Braunwald E. The management of heart failure. The past, the present, and the future. *Circ Heart Fail* 2008;1:58-62.
55. Kaplinsky E. Resultados del nebivolol en pacientes añosos con insuficiencia cardíaca: Estudio SENIORS. *Rev Insuf Cardíaca* 2008;(3);3:108-109.
56. Erdmann E. Safety and tolerability of beta-blockers: prejudices and reality. *Eur Heart J* 2009; 11(suppl A): A21 - A25.
57. Macdonald PS, Hill J, Krum H; COLA II Investigators. The impact of baseline HR and BP on the tolerability of carvedilol in the elderly: the COLA (Carvedilol Open Label Assessment) II Study. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2006;6(6):401-5.
58. Shaw SM and Williams SG. Should beta-blockade continue to be withheld from patients with chronic heart failure and asthma? *Eur Heart J* 2009; 30(10): 1287 - 1287.
59. Rozec B, Erfanian M, Laurent K, Trochu JN, Gauthier C. Nebivolol, a vasodilating selective β_1 -blocker, is a β_3 -adrenoceptor agonist in the nonfailing transplanted human heart. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:1532-1538.
60. Cohen-Solal A, Kotecha D, van Veldhuisen DJ, Babalis D, Bohm M, Coats AJ, Roughton M, Poole-Wilson PA, Tavazzi L, Flather MD, et al. Efficacy and safety of nebivolol in elderly heart failure patients with impaired renal function: insights from the SENIORS trial. *Eur J Heart Fail* 2009; 11(9): 872 - 880.
61. Maffei A and Lembo G. Nitric oxide mechanisms of nebivolol. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease* 2009; 3(4): 317 - 327.
62. Balligand J-L. Beta (3)-Adrenoceptor stimulation on top of beta(1)-adrenoceptor blockade "Stop or Encore?" *J Am Coll Cardiol* 2009; 53(17): 1539 - 1542.
63. de Boer RA, Voors AA, van Veldhuisen DJ. Nebivolol: third-generation beta-blockade. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8(10):1539-50.
64. Veverka A, Nuzum DS, Jolly JS. Nebivolol: A Third-Generation beta Adrenergic Blocker. *Ann Pharmacother* 2006; 40(7): 1353 - 1360.
65. Brixius K, Song Q, Malick A, et al. ENOS is not activated by nebivolol in human failing myocardium. *Life Sci* 2006;79:1234-1241.
66. Ghio S, Magrini G, Serio A, Klersy C, Fucilli A, Ronaszeki A, Karpati P, Mordenti G, Capriati A, Poole-Wilson PA, et al. Effects of nebivolol in elderly heart failure patients with or without systolic left ventricular dysfunction: results of the SENIORS echocardiographic substudy. *Eur Heart J* 2006; 27(5): 562 - 568.
67. Pott C, Brixius K, Bundkirchen A, et al. The preferential beta3-adrenoceptor agonist BRL 37344 increases force via beta1-/beta2-adrenoceptors and induces endothelial nitric oxide synthase via beta3-adrenoceptors in human atrial myocardium. *Br J Pharmacol* 2003;138:521-9.
68. de Groot AA, Mathy MJ, van Zwieten PA, Peters SL. Involvement of the beta3 adrenoceptor in nebivolol-induced vasorelaxation in the rat aorta. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003;42:232-6.
69. Gosgnach W, Boixel C, Névo N, Poiraud T, Michel JB. Nebivolol induces calcium-independent signaling in endothelial cells by a possible beta-adrenergic pathway. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001;38:191-9.
70. Massion PB, Pelat M, Belge C, Balligand JL. Regulation of the mammalian heart function by nitric oxide. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 2005;142:144-50.
71. Mongillo M, Tocchetti CG, Terrin A, et al. Compartmentalized phosphodiesterase-2 activity blunts beta-adrenergic cardiac inotropy via an NO/cGMP-dependent pathway. *Circ Res* 2006;98:226-34.
72. Amour J, Loyer X, Le Guen M, et al. Altered contractile response due to increased beta3-adrenoceptor stimulation in diabetic cardiomyopathy: the role of nitric oxide synthase 1-derived nitric oxide. *Anesthesiology* 2007;107:452-60.
73. Brixius K, Bloch W, Pott C, et al. Mechanisms of beta 3-adrenoceptor-induced eNOS activation in right atrial and left ventricular human myocardium. *Br J Pharmacol* 2004;143:1014-22.
74. Brixius K, Song Q, Malick A, et al. ENOS is not activated by nebivolol in human failing myocardium. *Life Sci* 2006;79:1234-41.
75. Van Bortel LM, Fici F, Mascagni F. Efficacy and tolerability of Nebivolol compared with other antihypertensive drugs. A meta-analysis. *Am J Cardiovasc Drugs* 2008;8(1):35-44.
76. http://www.menarini.com/menarini/clinical_studies/clinical_trial_registry/mebn_02_neb_dhf_001
77. Gray L and Ndefo UA. Nebivolol: A new antihypertensive agent. *Am J Health Syst Pharm* 2008; 65(12): 1125 - 1133.

Palabras clave: Insuficiencia cardíaca - Nebivolol - Beta bloqueante cardioselectivo - Paciente añoso