

INSUFICIENCIA CARDÍACA

Empleo de bisoprolol en la insuficiencia cardíaca. Resultados del estudio BISOCOR

José R. González-Juanatey^a, Eduardo Alegría Ezquerro^b, Vicente García Saavedra^c, Germán Pérez Ojeda^d, José A. Ruiz Ros^e, J. Salvador Espinosa Caliani^f y Manuel Anguita Sánchez^g, en nombre de los investigadores del Estudio BISOCOR

^aServicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. A Coruña. España.

^bDepartamento Cardiovascular. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona. España.

^cServicio de Cardiología. Hospital de Valls. Tarragona. España.

^dServicio de Cardiología. Hospital General Yagüe. Burgos. España.

^eServicio de Cardiología-Hemodinámica. Hospital Virgen de la Arrixaca. El Palmar. Murcia. España.

^fServicio de Cardiología. Hospital Virgen de la Victoria. Málaga. España.

^gServicio de Cardiología. Hospital Reina Sofía. Córdoba. España.

Introducción y objetivos. La eficacia clínica y pronóstica de los bloqueadores beta en la insuficiencia cardíaca depende de la dosis. Este estudio prospectivo de observación pretendió comparar las dosis de bisoprolol alcanzadas en pacientes con insuficiencia cardíaca con las recomendadas (CIBIS II). También se evaluaron los parámetros funcionales, los efectos adversos y las causas de abandono del tratamiento.

Pacientes y método. Se incluyeron 334 pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica estable con tratamiento habitual. Iniciaron tratamiento ambulatorio con bisoprolol con la dosificación progresiva recomendada (inicio con 1,25 mg/día, aumentos semanales en la misma cuantía hasta los 5 mg/día y, después, incrementos de 2,5 mg/día cada 4 semanas hasta 10 mg/día). El seguimiento máximo fue de 9 meses. La variable principal fue la comparación del promedio de la dosis tomada en cada visita con la esperada. La calidad de vida se analizó con el cuestionario Minnesota.

Resultados. Hubo 34 retiradas (10%): un paciente por fallecimiento súbito, dos por cirugía y 31 por efectos adversos. Del grupo total de pacientes, el 64% alcanzaron la dosis máxima al final del estudio; la dosis media final fue de 8,5 mg/día. El grado funcional, las puntuaciones de calidad de vida y la fracción de eyección mejoraron significativamente entre el inicio y el final del estudio. Sólo hubo cuatro reacciones adversas graves.

Conclusiones. El estudio confirma la factibilidad de introducir el bisoprolol en el tratamiento ambulatorio de la insuficiencia cardíaca crónica en las dosis máximas recomendadas.

Palabras clave: *Bisoprolol. Bloqueadores beta. Insuficiencia cardíaca.*

El estudio fue patrocinado por la firma Merck Farma y Química S.A.

Correspondencia: Prof. J.R. González-Juanatey. Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario. Avda. Choupana, s/n. 15706 Vidan. Santiago de Compostela. A Coruña. España.
Correo electrónico: jgonzalezd@meditex.es

Recibido el 18 de diciembre de 2002.
Aceptado para su publicación el 28 de mayo de 2003.

Use of Bisoprolol in Heart Failure. The BISOCOR Observational Study

Introduction and objectives. The benefits of beta blockers in heart failure are highly dependent on dosage. This study aimed to analyze the degree of concordance between targeted (CIBIS II) and achieved doses of bisoprolol in a group of patients with stable heart failure on conventional treatment. We also evaluated functional parameters, adverse effects and the reasons for withdrawal or drop-out.

Patients and method. The study group consisted of 334 patients with stable systolic heart failure who were receiving conventional treatment. Treatment with bisoprolol was initiated according to current guidelines (starting dose 1.25 mg/day, with weekly increments to 5 mg/day, and then increments every four weeks to a targeted dose of 10 mg/day). The main endpoint was the comparison between targeted dose and dose reached at each follow-up. Secondary endpoints were quality of life assessment (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire), functional status (New York Heart Association), ejection fraction change, and side effects during the 9-month follow-up period.

Results. Thirty-four (10%) patients did not finish the study: 1 because of sudden death, 2 because of surgery, and 31 because of side effects. 63% of the patients attained the maximum targeted dose; the mean dose at the end of follow-up was 8.5 mg. Functional status, quality of life and ejection fraction improved significantly between the beginning and the end of the study. Only 4 patients had severe adverse effects.

Conclusions. This is the first study in Spain to show that bisoprolol can be used effectively at the maximum recommended doses, for the outpatient treatment of heart failure.

Key words: *Bisoprolol. Beta blockers. Heart failure.*

Full English text available at: www.revvespcardiol.org

ABREVIATURAS

BISOCOR: estudio Bisoprolol en Insuficiencia Cardíaca.
BB: bloqueadores beta.
CIBIS-II: estudio Cardiac Insufficiency Bisoprolol II.

INTRODUCCIÓN

Algunos bloqueadores beta (BB) han demostrado fehaciente y consistentemente que mejoran la situación clínica y la evolución de los pacientes que padecen insuficiencia cardíaca crónica por disfunción sistólica de grados moderado y avanzado¹⁻³. Esto ha llevado a que en las directrices internacionales más recientes estos fármacos sean considerados como indicados, salvo contraindicación, en todos los casos de insuficiencia cardíaca tratados simultáneamente con inhibidores angiotensínicos y diuréticos⁴⁻⁷.

A pesar de esta evidencia contundente, su empleo real en esta indicación difiere bastante entre los estudios clínicos (por encima del 60%)^{8,9} y los estudios de observación (entre el 5 y el 30%)¹⁰⁻¹². Las razones de esta disparidad son varias. La primera, evidente, es que en los ensayos se incluye a pacientes muy seleccionados y médicos muy motivados, y se recomienda el tratamiento «óptimo» de la insuficiencia cardíaca, con mención expresa de los BB. La segunda, más esgrimida, de que los pacientes «reales» tienen con más frecuencia contraindicaciones o enfermedades concomitantes que impiden el empleo de BB, es en buena parte falsa, pues se calcula que hasta el 80% de los pacientes visitados por disfunción sistólica sintomática pueden tolerar el tratamiento BB¹³. Finalmente, hay dos razones de tipo no científico. La más importante es la disparidad de conocimientos entre diferentes profesionales. La otra es la pretendida dificultad de este tratamiento, que precisa una vigilancia más estrecha, está sujeto a la posibilidad de empeoramiento y requiere un aumento progresivo de las dosis.

Para analizar este último aspecto se diseñó el estudio BISOCOR. Se trata de un estudio de observación, prospectivo y multicéntrico con el objetivo principal de valorar hasta qué grado se realizaba la pauta de dosificación progresiva de bisoprolol en pacientes con insuficiencia cardíaca, según las recomendaciones para su empleo derivadas del estudio CIBIS II¹⁴. Los objetivos secundarios fueron evaluar los efectos de este fármaco en la calidad de vida y los parámetros ecocardiográficos de función sistólica, así como su perfil de efectos adversos en un amplio grupo de pacientes ambulatorios con insuficiencia cardíaca atendidos por cardiólogos extrahospitalarios.

rios con insuficiencia cardíaca atendidos por cardiólogos extrahospitalarios.

PACIENTES Y MÉTODO

Planteamiento del estudio

El estudio BISOCOR se diseñó como un ensayo de fase IV, multicéntrico, prospectivo y de observación, con un período de reclutamiento de 4 meses y un seguimiento de cada caso de 9 meses.

Participaron 113 médicos que atendían consultas de cardiología extrahospitalaria distribuidos por todo el territorio español, que aceptaron hacerlo tras ser informados detalladamente de los objetivos del estudio y la metodología de la recogida de los datos.

El estudio fue aprobado por la autoridad reguladora correspondiente (Agencia Española del Medicamento).

Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyó a pacientes consecutivos con insuficiencia cardíaca crónica de grados II-IV según la New York Heart Association atendidos en sus consultas por los médicos participantes y en los que consideraron indicado el tratamiento con bisoprolol de acuerdo con las directrices de su empleo^{2,5}. Debían ser mayores de 18 años, no haber tenido descompensación en las 6 semanas previas, tener una fracción de eyección de menos de 0,35 (en ecocardiografía en las 6 semanas previas a la inclusión) y no haber modificado en las dos semanas anteriores el tratamiento adecuado de la insuficiencia cardíaca: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (u otro vasodilatador en caso de intolerancia), diuréticos y, opcionalmente, digitálicos.

Como criterios de exclusión se consideraron: insuficiencia cardíaca aguda, hipertensión arterial no controlada, síndrome coronario agudo en los tres meses previos, revascularización coronaria en los últimos seis meses, trasplante cardíaco previo o programado, bloqueos auriculoventriculares de segundo o tercer grado o disfunción sinusal sin marcapasos, bradicardia (< 60 lat/min) o hipotensión (< 100 mmHg de presión arterial sistólica) al inicio del estudio, enfermedad pulmonar grave, vasculopatía periférica importante, acidosis metabólica, feocromocitoma no tratado, disfunción hepática o renal importantes, hipersensibilidad a los componentes, embarazo o lactancia, y tratamiento con BB.

No se dictaron criterios de retirada del tratamiento BB por intolerancia, y esta decisión se dejó a criterio del médico encargado.

Todos los pacientes consintieron expresamente en participar en el estudio tras ser informados sobre su propósito y metodología, de acuerdo con las normas éticas.

cas oficiales que rigen los ensayos clínicos terapéuticos de esta índole.

Recogida de datos

Los datos se recogieron mediante un cuestionario normalizado informatizado (HP 720), que se envió por vía electrónica a la base general (Byomedical Systems Group, Barcelona). En él se incluyeron todos los datos basales, demográficos y clínicos, así como los de los seguimientos relativos a las variables analizadas. La base de datos se cerró el 11 de junio de 2002 y fue controlada y analizada exclusivamente por los investigadores principales y Byomedical Systems Group.

Tratamiento aplicado y seguimientos

A todos los pacientes incluidos se les indicó tratamiento oral con bisoprolol en régimen ambulatorio, para añadirlo al resto de tratamientos que tomaban, en una pauta de dosificación progresiva según la recomendada a raíz del estudio CIBIS-II¹⁴, que se esquematiza en la figura 1.

Aparte de las visitas para la dosificación (tres opcionales el primer mes y otra durante el segundo mes), los pacientes fueron visitados al mes, a los tres y a los seis meses. La visita final se realizó a los nueve meses del inicio del tratamiento.

VARIABLES ANALIZADAS

La variable principal fue el seguimiento de las dosis de bisoprolol durante el estudio, y se comparó la dosis media del grupo en cada visita con las dosis esperadas. Como variable secundaria se analizó la mejora de la calidad de vida, entendida como una reducción al cabo de los seis y los 9 meses de al menos 5 puntos en el cuestionario de Minnesota¹⁵. Este cuestionario consta de 21 variables relacionadas con las percepciones de los pacientes en cuanto a los efectos de la insuficiencia cardíaca sobre las esferas física, psicológica y socio-económica de sus vidas. Se puntúan de 0 (lo mejor) a 5 (lo peor posible) cada una, obteniéndose al final una puntuación global.

Otros parámetros secundarios de eficacia fueron el cambio entre la situación basal y la final de la fracción de acortamiento y de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, determinadas en los ecocardiogramas realizados por sus médicos, así como las cifras de presión arterial y de frecuencia cardíaca. También se compararon el grado funcional según la New York Heart Association al final y al principio del estudio.

Como variables de seguridad se recogieron los efectos adversos, agrupados por gravedad, localización y relación con el tratamiento, al igual que su abandono por efectos adversos.

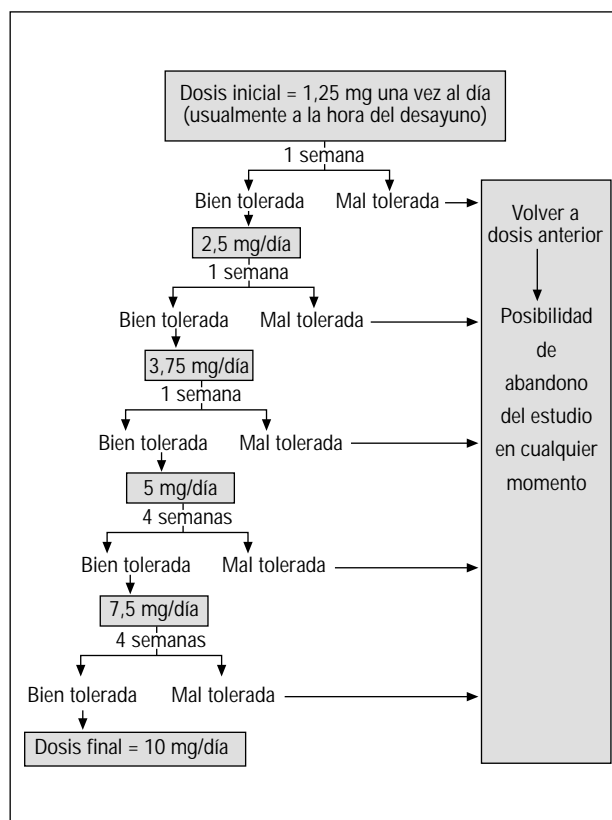


Fig. 1. Esquema de la dosificación progresiva de bisoprolol en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica.

Estudio estadístico

A partir de la base de datos original se procedió a la validación y depuración de la información introducida. Para ello, se obtuvo la distribución de frecuencias de cada variable y se eliminaron los datos incoherentes. A continuación se realizó la estadística mediante el programa SPSS para Windows 9.0.

Las variables cuantitativas se presentan en forma de media \pm DE (desviación estándar), valores máximo y mínimo, y número de casos. Sus correlaciones se analizaron mediante el test de la t de Student para comparación de medias de datos apareados. Las variables categóricas aparecen descritas por sus frecuencias absoluta y relativa, así como por el número de casos y los valores faltantes. Las pruebas de homogeneidad y las comparaciones se realizaron mediante la prueba de McNemar. En todos los casos se estableció un nivel alfa del 5%¹⁶.

Para la variable principal, la comparación de la dosis media con la esperada se presenta mediante gráficos bivariados. También se presentan, en su caso, las razones del mantenimiento de la dosis y los abandonos.

El análisis del cuestionario de calidad de vida se realiza mediante la suma de las puntuaciones de los 21 ítems (rango de 0 a 105 puntos), y se excluyeron los

TABLA 1. Datos basales principales de los pacientes incluidos (N = 334)

Antecedentes, n (%)	
Hipertensión	170 (50,9)
Dislipemia	136 (40,7)
Diabetes de tipo 2	96 (28,7)
Infarto previo	95 (28,4)
Cirugía coronaria	28 (8,4)
Angioplastia previa	77 (23,1)
Ictus	21 (6,3)
Cirugía valvular previa	20 (6,0)
Etiología de la insuficiencia cardíaca, n (%)	
Dilatada idiopática	121 (36,2)
Isquémica	109 (32,6)
Hipertensiva	62 (18,5)
Valvulopatía	20 (6,1)
Otras	22 (6,6)
Grado funcional al inicio (NYHA), n (%)	
II	188 (56,3)
III	128 (38,3)
IV	18 (5,4)
Fracción de eyección, media ± DE	0,29 ± 0,5
Presión arterial sistólica (mmHg), media ± DE	129,7 ± 15,8
Presión arterial diastólica (mmHg), media ± DE	76,9 ± 10,5
Frecuencia cardíaca (min), media ± DE	80,1 ± 11,1
Ritmo cardíaco, n (%)	
Sinusal	249 (74,6)
Fibrilación/flúter auricular	66 (19,7)
Marcapasos	19 (5,7)

NYHA: gradación de la New York Heart Association.

cuestionarios incompletos o con más de una respuesta en cualquier ítem, calculando la diferencia de puntuaciones basal-final, con su correspondiente intervalo de confianza (IC) del 95%. La misma descripción se realiza separando los datos relativos a la dimensión física (suma de los ítems 2 a 7, 12 y 13) y los de la dimensión emocional (ítems 17 a 21)¹⁵.

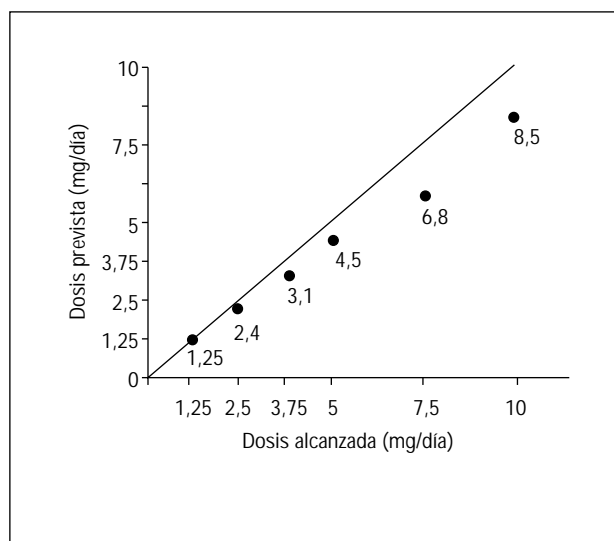
RESULTADOS

Datos basales

Se incluyó a 334 pacientes (69% varones), con edades comprendidas entre 29 y 89 años (64 ± 11 años).

TABLA 2. Número de pacientes con cada dosis en cada visita de seguimiento

Seguimiento (dosis prevista en mg/día)	Dosis administrada (mg/día)						Abandonos
	1,25	2,5	3,75	5	7,5	10	
1 semana (1,25)	318	–	–	–	–	–	16
2 semanas (2,5)	51	236	28	–	–	–	3
3 semanas (3,75)	38	77	195	–	–	–	5
4 semanas (5)	10	9	79	206	–	–	6
8 semanas (7,5)	10	8	3	133	45	103	2
12 semanas (10)	10	8	3	57	21	202	1
Final 9 meses	10	8	3	48	18	213	1

**Fig. 2.** Evolución de las dosis de bisoprolol en cada visita de seguimiento en comparación con las dosis previstas en cada periodo.

Los datos basales más relevantes se presentan en la tabla 1. El 84% tomaba algún diurético, el 72% inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, el 39% digoxina, el 8% antagonistas del calcio y el 20% nitratos.

Dosis de bisoprolol

Durante el estudio se retiraron 34 pacientes (10%): uno de ellos falleció súbitamente el segundo mes del tratamiento, 31 abandonaron por efectos adversos atribuibles al tratamiento y dos lo hicieron por haber sido intervenidos (un trasplante cardíaco y una cirugía valvular).

En la tabla 2 se presentan los datos brutos de la variable principal (dosis de bisoprolol real en comparación con la prevista para cada visita de seguimiento). En la figura 2 se presenta la evolución de las dosis medias de bisoprolol según las previstas para cada visita. La dosis final alcanzada por el promedio del grupo fue de 8,5 mg/día y el 64% de los pacientes llegaron a la dosis prevista de 10 mg/día al final del estudio.

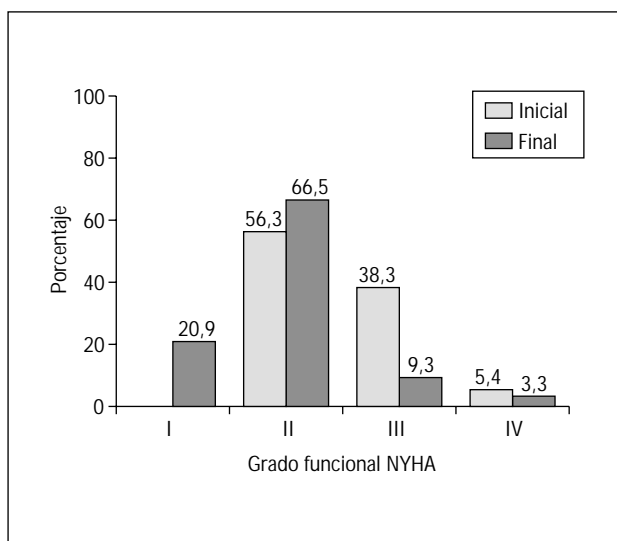


Fig. 3. Grado funcional según la clasificación de la New York Heart Association (NYHA) al inicio y al final del estudio, expresado en porcentaje del total (los 2 pacientes intervenidos durante el período de estudio se incluyen en el grado 4 final y los 31 que lo abandonaron por efectos adversos se consideran al final en el mismo grupo en el que lo iniciaron).

Respuesta clínica

El grado funcional alcanzado al final del estudio en comparación con el basal se presenta en la figura 3. Acabaron en grado funcional I 70 pacientes (20,9%), 22 en grado II (66,5%), 31 en grado III (9,3%) y 10 (3,3%) en grado IV, incluyendo a los 31 abandonos por efectos adversos en el mismo grupo en el que iniciaron el estudio y a los dos intervenidos en el grado IV final. Las diferencias entre la visita final y la inicial fueron significativas ($p < 0,001$). Hubo reducciones significativas entre el inicio y el final del tratamiento en la presión arterial sistólica (de 129,7 a 120,7 mmHg; $p < 0,01$), la presión arterial diastólica (de 76,9 a 71,3 mmHg; $p < 0,05$) y la frecuencia cardíaca (de 80 a 66,1 lat/min; $p < 0,001$), mientras que el peso promedio no varió (75,1 kg en ambas visitas).

En la tabla 3 se presentan los resultados de las determinaciones de calidad de vida (cuestionarios de Minnesota) en cada una de las visitas. El cuestionario tiene un rango de 0 (la mejor situación posible) a 105 puntos (la peor situación posible). La mejora subjetiva entre el resultado inicial ($48,2 \pm 18,8$ de promedio) y el final ($32,4 \pm 20,1$) fue significativa ($p < 0,0001$). Las puntuaciones de las dimensiones física y emocional también mejoraron progresivamente a lo largo del estudio.

Parámetros ecocardiográficos

El promedio de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo fue de 0,29 (0,05) al inicio y de 0,35 (0,08) al final, con diferencias significativas ($p <$

TABLA 3. Resultados de los cuestionarios de calidad de vida

	Visita inicial (n = 334)	Visita 6 meses (n = 239)	Visita final (9 meses) (n = 330)
Puntuación total	$48,2 \pm 18,8$	$35,2 \pm 21$	$32,4 \pm 20,1^*$
Dimensión física	$21,3 \pm 8,0$	$14,5 \pm 7,9$	$13,6 \pm 7,6^*$
Dimensión emocional	$11,9 \pm 6,1$	$8,8 \pm 5,8$	$8,0 \pm 5,8^*$

A menor puntuación corresponde mejor calidad de vida en cada dimensión evaluada. Valores expresados como valor medio (\pm DE).

* $p < 0,0001$ respecto a la visita inicial.

0,0001). Lo mismo sucedió con los diámetros telesistólico y telediastólico, así como con la fracción de acortamiento.

Efectos adversos

Entre los 334 pacientes hubo 1 fallecimiento, 2 fueron intervenidos y 31 abandonaron el estudio por efectos adversos: 18 antes del primer mes, 9 entre el primero y el tercer meses y 4 entre el tercero y el sexto meses. Las causas principales de estos abandonos fueron el ingreso hospitalario en 4 pacientes (2 por edema pulmonar agudo, 1 por angina inestable y uno por hipotensión grave), el empeoramiento de la disnea en 10 pacientes, la astenia en 9 pacientes, alteraciones electrocardiográficas (bloqueos AV, fibrilación auricular lenta o bradicardia sinusal marcada) en 5 pacientes, la disfunción eréctil en 3 casos, la claudicación intermitente en 2 casos y la depresión en 2 casos.

Se registraron en total 75 reacciones adversas, de las que cuatro se etiquetaron de graves y 24 de moderadas. Estas reacciones aparecieron en 50 pacientes y, aparte de las que motivaron el abandono del estudio, se circunscribieron a la astenia, al mareo y al aumento de la disnea.

DISCUSIÓN

Importancia del tratamiento con bloqueadores beta

Existe una estrecha correlación pronóstica entre activación neurohumoral y mortalidad en los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, y solamente los grupos farmacológicos que interfieren dicha activación neurohumoral han demostrado incrementar la supervivencia de este tipo de pacientes¹⁷, entre los que se incluyen los BB. Hasta el momento se han estudiado 3 tipos de BB en la insuficiencia cardíaca: a) inhibidores selectivos de los receptores beta-1 (metoprolol y bisoprolol); b) inhibidores de ambos tipos de receptores beta (propranolol y bucindolol), y c) los

TABLA 4. Dosis medias alcanzadas en diversos estudios sobre bloqueadores beta en la insuficiencia cardíaca

Estudio (año), referencia bibliográfica	Fármaco	Seguimiento (meses)	Dosis objetivo (mg/día)	Dosis media alcanzada	Porcentaje alcanzado frente a máximo
MDC (1993) ¹⁸	Metoprolol	14	150	108	72
CIBIS I (1994) ¹⁹	Bisoprolol	23	5	3,8	76
US (1996) ²⁰	Carvedilol	6,5	50-100	45	–
CIBIS II (1999) ¹⁴	Bisoprolol	15,6	10	8,5	85
MERIT-HF (1999) ¹⁷	Metoprolol	12	200	159	79
BISOCOR (2002)	Bisoprolol	9	10	8,5	85

que inhiben ambos receptores beta y también los receptores alfa-1-adrenérgicos (carvedilol). Diversos ensayos clínicos han demostrado el impacto del uso de BB sobre la morbilidad y mortalidad en este tipo de pacientes¹. En el caso de bisoprolol, en el ensayo CIBIS II¹⁴ se demostraron reducciones de un 34% de las muertes de pacientes con insuficiencia cardíaca debidas a cualquier posible causa ($p < 0,0001$), de un 44% en muertes súbitas ($p < 0,0001$) y de un 20% en el riesgo de hospitalización por cualquier causa ($p = 0,0006$).

Importancia de la dosis

Los efectos favorables de los BB en la insuficiencia cardíaca dependen de su correcto empleo. Esto incluye comenzar con dosis muy bajas (una cuarta o quinta parte de la dosis final esperada) e ir aumentándolas paulatinamente cada 1-2 semanas. La aparente complejidad de este proceso es una de las principales causas del bajo porcentaje de pacientes con insuficiencia cardíaca que son tratados adecuadamente con BB.

El resultado más relevante del estudio BISOCOR es que, en una cohorte de pacientes con insuficiencia cardíaca no seleccionados tratados con bisoprolol, se consigue que un 64% alcance la dosis máxima aconsejada de dicho fármaco (10 mg/día). Esta cifra se compara favorablemente con la conseguida en el propio estudio de referencia, el CIBIS II, que fue el 43%¹⁴, y con las logradas con otros BB, como el metoprolol, que alcanzó el 64%¹⁸. La dosis media alcanzada (8,5 mg/día) es similar a la del estudio CIBIS-II y también a las de otros estudios (tabla 4), todos ellos realizados en grupos de pacientes similares seguidos estricta y continuamente^{14,18-21}. No obstante, hay que hacer constar que, en el estudio BISOCOR, la retirada del BB se realizó por decisión del médico o el paciente, sin criterios preestablecidos.

La consecución de esta cifra parece tener ventajas terapéuticas. En el estudio CIBIS II se demostró que el efecto pronóstico favorable del bisoprolol es creciente en relación con la dosis², y lo mismo sucedió con el carvedilol en los estudios estadounidenses: la reducción absoluta de la mortalidad conseguida fue

del 14,4% con 25 mg/12 h y del 9,5% con 6,25 mg/12 h²¹.

Mejora funcional

Como es lógico, el estudio BISOCOR no analizó ningún parámetro pronóstico. En cambio, todos los parámetros funcionales analizados mejoraron de forma significativa: la fracción de eyección y otros parámetros ecocardiográficos de función sistólica, la limitación funcional según la New York Heart Association y los diferentes componentes de la calidad de vida según el cuestionario específico de Minnesota para la insuficiencia cardíaca.

Todos estos efectos favorables han sido documentados en los diversos estudios controlados^{13,14,18-21}. En lo que hace referencia a la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, la mejora promedio en el metaanálisis de los citados estudios fue de 0,07², mientras que en los correspondientes grupos de placebo mejoró en 0,02; por tanto, la mejora neta de la fracción de eyección fue de 0,05. En el estudio BISOCOR, la fracción de eyección aumentó en 0,06 al cabo de 9 meses de tratamiento con bisoprolol.

Seguridad y tolerancia

El número y la índole de los efectos adversos registrados concuerdan con los publicados en estudios previos y confirman la seguridad del tratamiento con BB, en este caso bisoprolol, en pacientes con insuficiencia cardíaca estable. El efecto adverso más frecuente es la fatiga, que puede asociarse con el tratamiento o deberse a la propia insuficiencia cardíaca; en el primer caso suele ir mejorando con el tiempo.

Todos los estudios y directrices indican que los efectos adversos de los BB en la insuficiencia cardíaca pueden reducirse si se seleccionan bien los pacientes, se incrementan paulatinamente y cuidadosamente las dosis y se manejan de manera adecuada cuando se presentan los citados efectos. La cuidadosa atención a estas normas probablemente haya sido la causa de que, en el estudio BISOCOR, el número de abandonos por efectos adversos haya sido llamativamente escaso.

Limitaciones del estudio

Se trata de un estudio de observación y prospectivo pero que, por las características de su parámetro de análisis principal, no puede ser aleatorizado. Esto hace que las conclusiones relativas a los parámetros de análisis secundarios (calidad de vida y efectos adversos) no puedan tomarse como incontrovertibles. No obstante, los resultados del estudio BISOCOR remedan casi exactamente los de los principales estudios controlados con BB en la insuficiencia cardíaca, por lo que la valoración abierta de los parámetros secundarios no es probable que haya introducido sesgos relevantes.

Además, en un estudio de estas características no puede excluirse cierto sesgo de selección de pacientes (más cumplidores o en mejor situación funcional) por parte de los médicos participantes.

No hubo análisis centralizado de los ecocardiogramas, por tratarse de un parámetro secundario. Los cálculos de las diferencias entre los estudios basales y finales se basaron en los resultados locales.

Finalmente, los médicos participantes estaban altamente motivados para conseguir los resultados esperados, pero ello no hace sino reforzar justamente la importancia de la motivación y la dedicación para que las dosis de bisoprolol y sus consiguientes efectos favorables se alcancen en la mayoría de los pacientes.

CONCLUSIONES

El empleo de bisoprolol en un grupo de pacientes ambulatorios con insuficiencia cardíaca crónica estable puede introducirse en la estrategia terapéutica en una elevada proporción de casos, en los que también es posible alcanzar la dosis máxima recomendable con aceptable tolerabilidad. Esto probablemente permita extender los demostrados beneficios de este tratamiento a los pacientes que pueden beneficiarse de él.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tendera M, Ochala A. Overview of the results of recent beta blocker trials. *Curr Opin Cardiol* 2001;16:180-5.
2. Pritchett AM, Redfield MM. Beta-blockers: new standard therapy for heart failure. *Mayo Clin Proc* 2002;77:839-46.
3. Goldstein S. Benefits of beta-blockers therapy for heart failure. *Arch Intern Med* 2002;162:641-8.
4. Packer M, Cohn JN. Consensus recommendations for the management of chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1999;83(Suppl 2A):A1-38.
5. Remme WJ, Swedberg K, for the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Comprehensive guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2002;4:11-22.
6. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *Circulation* 2001;104:2996-3007.
7. Gombert-Maitland M, Baran DA, Fuster V. Treatment of congestive heart failure. Guidelines for the primary care physician and the heart. *Arch Intern Med* 2001;161:342-52.
8. Dickstein K, Kjekshus J, and the OPTIMAAL Steering Committee, for the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Lancet* 2002;360:752-60.
9. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, et al, for the MIRACLE Study Group. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002;346:1845-53.
10. Grupo de Trabajo de Insuficiencia Cardíaca de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). La insuficiencia cardíaca en los servicios de medicina interna (estudio SEMI-IC). *Med Clin (Barc)* 2002;118:605-10.
11. Davis M. Bisoprolol in chronic heart failure. *Hosp Med* 2000;61:120-3.
12. Komajda M, Follath F, Swedberg K, Cleland J, Aguilar JC, Cohen-Solal A, et al. The EuroHeart Failure Survey programme—a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 2: treatment. *Eur Heart J* 2003;24:464-74.
13. Krum H, Ninio D, MacDonald P. Baseline predictors of tolerability to carvedilol in patients with chronic heart failure. *Heart* 2000;84:615-9.
14. CIBIS II Investigators. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomized trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
15. Rector T, Kubo S, Cohn JN. Patients self-assessment of their congestive heart failure. Part 2: content, reliability and validity of a new measure. The Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire. *Heart Failure* 1987;3:198-209.
16. Ascaso C. Introducción a la estadística médica. En: Rodés J, Guardia J, editores. *Medicina interna*. Barcelona: Masson, 1997; p. 615-22.
17. Francis GS, Cohn JN, Johnsons G. Plasma norepinephrine, plasma renin activity and congestive heart failure. Relations to survival and the effects of therapy in V-HeFT II follow-up. *Circulation* 1993;87(Suppl VI):40-8.
18. Wikstrand J, Hjalmarson A, Waagstein F, Fagerberg B, Goldstein S, Kjekshus J, et al. Dose of metoprolol CR/XL and clinical outcomes in patients with heart failure: analysis of the experience in metoprolol CR/XL randomized intervention trial in chronic heart failure (MERIT-HF). *J Am Coll Cardiol* 2002;40:491-8.
19. Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, Camerini F, Fowler MB, Silver MA, et al. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. *Lancet* 1993;342:1441-6.
20. CIBIS Investigators and Committees. A randomized trial of beta-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *Circulation* 1994;90:1765-73.
21. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, et al, for the U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996;334:1349-55.