

CAPÍTULO 5

Beta Bloqueantes (BB)

Eliseo Hernán Ferrari y Carolina Pérez Duhalde

Los fármacos beta bloqueantes (BB) se unen reversiblemente al receptor beta adrenérgico e inhiben así la acción de noradrenalina y adrenalina sobre estos sitios de acción. Con forman un grupo heterogéneo de fármacos que se diferencian entre si según su selectividad sobre cada receptor adrenérgico, y por su actividad antagonista o agonista parcial que ejercen sobre su receptor diana.

Hay bloqueantes que actúan sólo sobre el receptor beta 1, son los denominados beta 1 selectivos, que son preferidos en el tratamiento de la angina de pecho. Entre ellos tenemos como ejemplos al atenolol, metoprolol, bisoprolol, esmolol y nebivolol.

Otros en cambio, bloquean tanto los receptores beta 1 y 2, son los denominados BB no selectivos como el propranolol, labetalol, carvedilol, sotalol y timolol.

Algunos BB, como el pindolol y acebutolol, tienen actividad agonista parcial sobre los receptores beta, lo que se conoce como presencia de actividad simpaticomimética intrínseca. Este grupo de BB no se recomienda en el tratamiento de la angina de pecho o la insuficiencia cardíaca, y en los últimos años han caído en desuso (Westfall T, Westfall D).

Una característica especial del carvedilol y labetalol es su capacidad de bloquear también al receptor alfa y, de esa manera, suman a su acción un efecto vasodilatador más potente. Cabe destacar que el nebivolol tiene un efecto estimulante del óxido nítrico, que le conferiría también propiedades vasodilatadoras adicionales (Figura 1).

Algunos BB tienen como efecto adicional la capacidad de modular la actividad de los canales de sodio o potasio, lo que les confiere una actividad antiarrítmica complementaria. Ejemplo de esto es el carvedilol, metoprolol y propranolol que bloquean a los canales de sodio; y el sotalol que bloquea a los canales de potasio (antiarrítmicos del grupo III). (Van Bortel LM, Fici F).

Tabla 5.1. Principales beta bloqueantes.

	Beta 1	Beta 2	alfa	VD	Liposolubilidad
Metoprolol	+++	-	-	-	++
Atenolol	+++	-	-	-	-
Bisoprolol	+++	-	-	-	+
Nevibolol	+++	-	-	+	++
Carvedilol	+++	+++	++	+	+++
Propranolol	++	++	-	-	+++
Labetalol	+++	+++	++	+	+

Usos e indicaciones

Los BB son fármacos de amplio uso en la medicina y quienes han demostrado un buen perfil de seguridad a lo largo de los años. Sus principales indicaciones médicas son las patologías cardiovasculares tales como:

- Hipertensión arterial.
- Insuficiencia cardíaca.
- Cardiopatía isquémica.
- Arritmias.

Hipertensión arterial

Los BB reducen la presión arterial a través de diversos mecanismos. Disminuyen la frecuencia cardíaca y la contractilidad del miocardio, lo que genera una reducción del gasto cardíaco y el consumo de oxígeno, también inhiben la secreción y actividad de la renina plasmática, y la liberación de norepinefrina de las terminaciones simpáticas; todo esto implica una reducción a largo plazo de la resistencia periférica y por lo tanto un descenso de la presión arterial. (*Westfall T, Westfall D*).

Fueron consideradas drogas de primera línea en el tratamiento de la hipertensión arterial por muchos años. Si bien disminuyen la presión arterial, en valores similares al resto de los fármacos antihipertensivos, en la actualidad no hay evidencia firme que demuestre que sean superiores frente a los otros fármacos (diuréticos tiazídicos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), antagonistas del receptor de aldosterona (ARAI) y bloqueantes cálcicos (BCC))

en la reducción de variables duras, es decir complicaciones cardiovasculares y mortalidad debido a la hipertensión arterial. (*Alberto Ranieri De Caterina, MD*).

En una revisión sistemática de 10 estudios (*Messerly F*) en pacientes ancianos (N: 16.164) los diuréticos fueron más eficaces que los BB. El riesgo de accidente cerebro vascular (ACV) se redujo con diuréticos un 39% (OR 0,61 IC de 0,51 a 0,72), el riesgo de cardiopatía Isquémica se redujo un 26% (OR 0,74 IC de 0,64 a 0,85), la mortalidad cardiovascular un 25% (OR 0,75 IC de 0,64 a 0,87) y la mortalidad total un 14% (OR 0,86 con IC de 0,77 a 0,96).

Un metaanálisis de 17 estudios randomizados que utilizaron atenolol como droga de inicio planteó ciertas dudas sobre la eficacia clínica en el tratamiento de la hipertensión arterial (*Bo Carlberg*). En 4 estudios, con un total de 6825 pacientes, el atenolol fue comparado con placebo y no mostró reducción de mortalidad total (RR 1,01), ni mortalidad cardiovascular (RR 0,99). Analizando específicamente la mortalidad cardiovascular el atenolol mostró una tendencia a aumentarla, aunque sin significación estadística (RR 1,16 IC de 1,00 a 1,34); y cuando se lo compara con las otras drogas, se observó un aumento de la mortalidad alrededor de un 13% (RR 1,13 IC 1,02 a 1,25).

En otro metaanálisis (*Lindholm L*), de 16 estudios con un total de 105.951 pacientes, una vez más los BB evaluados mostraron ser menos eficaces en comparación con el resto de los fármacos antihipertensivos en la reducción de los eventos cardiovasculares. En el análisis comparativo con otras drogas antihipertensivas los BB aumentaron el riesgo de ACV un 16% (RR 1,16 IC 1,04 a 1,30) y no demostraron diferencias en la mortalidad (RR 1,03 IC 0,99 a 1,08) o en el riesgo de infarto de miocardio (IAM). Comparados con placebo, si los BB lograron reducir el riesgo de ACV un 19 %, RR 0,81 (0,71 a 0,93). Cabe destacar que este trabajo fue criticado y cuestionado por no incluir todos los estudios relevantes, por presentar poblaciones heterogéneas y porque no se tuvieron en cuenta las diferencias de presión conseguidas en las ramas de tratamiento.

En una revisión sistemática y metaanálisis publicado por la base de datos COCHRANE, con un total de 23.613 pacientes (*Copyright © 2007 The Cochrane Collaboration*), los β -bloqueantes comparados con placebo no mostraron efectos sobre mortalidad total (RR 0,99 IC de 0,88 a 1,11), ni reducción de riesgo de cardiopatía isquémica (RR 0,93 IC de 0,81 a 1,07). Si bien demostraron reducir el riesgo de ACV un 20% (RR 0,80 IC de 0,66 a 0,96), comparados con otras drogas antihipertensivas fueron menos eficaces en terminos generales.

En síntesis, los beta bloqueantes han sido claramente inferiores en la prevención del ACV, principal complicación de la hipertensión arterial, como también en la mortalidad total y complicaciones cardiovasculares cuando se los compara con otros fármacos antihipertensivos (IECA, diuréticos tiazídicos, ARA II y bloqueantes cálcicos). Cabe destacar que también fueron menos eficaces que los IECA, ARA II y bloqueantes cálcicos en la regresión o el retraso del daño de órgano blanco (HVI, GIM carotídeo, rigidez aórtica).

Esta evidencia es la que ha llevado a cuestionar la eficacia de este grupo de fármacos frente a otros antihipertensivos en el tratamiento de la hipertensión arterial no complicada.

Hay varias teorías farmacológicas esgrimidas que explicarían el menor beneficio de los BB frente a los otros grupos de fármacos.

Los BB generan menor reducción de la presión a nivel aórtico respecto a la caída obtenida a nivel braquial, esto explicaría la menor regresión de la HVI.

Otro punto a resaltar es que es el atenolol el BB evaluado mayormente en los grandes metaanálisis el cual, al ser hidrosoluble, logra menor penetración en sistema nervioso y obtiene menor reducción de los niveles de activación simpática por la mañana con lo cual el grado de protección sería más limitado. También producen discreta ganancia de peso y probablemente generen efectos adversos a nivel metabólico, con aumento de la insulinoresistencia. Esto no parece ser igual para todos ellos, de hecho, una comparación entre metoprolol vs carvedilol en pacientes diabéticos tipo 2 con hipertensión arterial demostró menor ganancia de peso con carvedilol y mejor control metabólico (*Alberto Ranieri De Caterina, MD*).

Por la evidencia detallada anteriormente creemos que los BB no deben ser considerados como tratamiento de primera línea en la hipertensión arterial no complicada, en particular en mayores de 60 años.

Consideramos es razonable mantener a los BB como grupo farmacológico de elección, principalmente en pacientes hipertensos que presenten otras comorbilidades asociadas, tales como la cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca o arritmias, como la fibrilación auricular.

Insuficiencia cardíaca

El exceso de actividad simpática en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) lleva a un deterioro progresivo de la función cardiovascular y al empeoramiento paulatino del fallo de bomba.

La eficacia farmacológica de los BB radica en su acción inhibidora de la actividad simpática y de la activación neuro humoral. Reducen la frecuencia cardíaca y el consumo de oxígeno, mejorando la función sistólica e incrementando la fracción de eyección; controlando así los síntomas de fallo de bomba. Es importante destacar que reducen el riesgo de desarrollo de arritmias, una de las principales causas de morbi-mortalidad de la IC.

La eficacia clínica de los BB ha sido ampliamente demostrada en los ensayos clínicos, evidenciando una mejoría de la clase funcional y una reducción significativa de las internaciones hospitalarias y mortalidad total; sobre todo a expensas de muerte súbita y progresión de enfermedad. (*Eric Eichorn -Abraham W. B*).

El estudio americano de carvedilol reclutó 1094 pacientes con IC grado II a IV y se les administró carvedilol sumado al tratamiento convencional que recibían por la IC. Luego de 6,5 meses de seguimiento se observó una reducción de la mortalidad de alrededor de un 65%, como también se redujo la necesidad de internación hospitalaria por reagudizaciones de la IC cerca de un 27% (*Colucci W*).

En el estudio *COPERNICUS (Packer M)* se reclutaron 2289 pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada en estadio III y IV, euvolémicos, con una fracción de eyección <25%. Los resultados demostraron a los 10,4 meses de seguimiento que el carvedilol logró una reducción de la mortalidad de un 35%. La importancia de este estudio radica en que generó nueva evidencia de beneficios de estas drogas en un subgrupo de pacientes con insuficiencia cardíaca severa, que hasta ese momento no habían sido evaluados tan profundamente.

El bisoprolol fue evaluado en dos grandes estudios, *CIBIS I y II*. En el estudio *CIBIS I*, que reclutó pacientes con insuficiencia cardíaca grado III y IV, demostró una reducción de la mortalidad cardiovascular de 20% y una disminución de la necesidad de internación hospitalaria en un 30%. En el estudio *CIBIS II*, pacientes con IC con fracción de eyección menor al 35% y clase funcional III y IV, se observó una reducción de la mortalidad de un 34% y de muerte súbita en un 44% y de las internaciones por ICC cercana a un 36% (*CIBIS investigators*).

El metoprolol, BB cardio selectivo, se evaluó en el estudio *MERIT* en pacientes con insuficiencia cardíaca grado III y IV y fracción de eyección menor a 40%. Al igual que en el resto de los estudios, el metoprolol demostró reducir la mortalidad un 31% y menor número de internaciones hospitalarias (*Hjlamarshon A*).

En el estudio *COMET (Wilson P)* se comparó el carvedilol con metoprolol en pacientes con insuficiencia cardíaca grado II a IV. Se reclutaron 3029 pacientes que se separaron en dos grupos. Un grupo recibió en forma escalonada 25 mg cada 12 horas de carvedilol y el otro grupo 50 mg cada 12 horas para metoprolol. Los resultados mostraron una reducción discreta de la mortalidad en el grupo carvedilol de alrededor de 17 % (RR 0,83 con IC: 0,74 a 0,93 p. 0.0017). A este estudio se le cuestiona el empleo de dosis más bajas de metoprolol en comparación con otros ensayos clínicos, variable que claramente pudo haber afectado los resultados obtenidos.

El nebivolol se ensayó en el estudio *SENIORS*, en pacientes ancianos con IC. Demostró al igual que los estudios anteriores reducción de la mortalidad y hospitalización de manera significativa.

El estudio *CAPRICORN* muestra como dato de interés, que el beneficio de los betabloqueantes se extiende a los pacientes con disfunción ventricular izquierda asintomática.

En síntesis, podemos aseverar que los BB mejoran la clase funcional, aumentan la fracción de eyección un 5-9%, reducen la mortalidad cardiovascular en forma significativa cerca de un 31% (muerte súbita y progresión de IC) y reducen las hospitalizaciones por fallo de bomba cerca de un 29-38%. Cabe destacar que los más evaluados en los ensayos clínicos son el carvedilol y metoprolol (Alan S. Go, MD; Jingrong Yang, MA- Kramer J); aunque tanto el nebivolol como el bisoprolol también cuentan con algunos estudios que los respalden.

Si bien se discute si hay o no un efecto de clase, en la actualidad se sugiere indicar para el tratamiento de IC a quienes cuentan con mayor evidencia: carvedilol, metoprolol, bisoprolol y nebivolol.

Como resultado del análisis de todos estos trabajos y recientes metaanálisis podemos concluir que hay pruebas suficientes como para recomendar el tratamiento BB en todos los pacientes con insuficiencia cardíaca estable con disfunción sistólica, indistintamente de su severidad o CF.

El tratamiento con BB debe ser siempre añadido al esquema convencional con IECA. Este tema se desarrolla con más profundidad en el capítulo 2.

Es prudente comenzar el tratamiento con cualquier BB a dosis bajas, por ejemplo, el carvedilol se inicia con 3,125 mg dos veces al día y se aumenta la dosis cada 2 semanas, tratando de llegar a la dosis de 25 mg o 50 mg dos veces por día. Cabe aclarar que la titulación de la dosis de los BB va a estar determinada por la frecuencia cardíaca (FC) objetivo que en reposo es de 55-60 latidos por minuto (lpm). En el caso del metoprolol es conveniente empezar con dosis bajas de 12,5 mg/día en una sola toma, aumentando cada 2 semanas según la tolerancia del paciente hasta llegar a la dosis de 150 a 200 mg/día (*Riccardi R*).

Los BB se deben administrar preferiblemente cuando el paciente no presente síntomas de congestión, es decir se encuentre en peso seco. Al inicio del tratamiento puede haber un empeoramiento transitorio de los síntomas, aunque cabe destacar que en el estudio *COPERNICUS* en las primeras semanas de seguimiento no se registraron casos.

Otro dato para resaltar es que los bloqueantes beta con actividad alfa, como el carvedilol, producen mayor vasodilatación arterial, debido a lo cual al inicio del tratamiento el paciente puede tener mareos e inestabilidad atribuidos al efecto bloqueante alfa. Suele desarrollarse tolerancia a estos efectos con la repetición de las dosis.

Cardiopatía isquémica

Los BB presentan eficacia farmacológica en el tratamiento de la cardiopatía isquémica ya que reducen algunos de los determinantes mayores del consumo de oxígeno miocárdico; entre ellos, la frecuencia cardíaca y la contractilidad. Mejoran también la perfusión miocárdica al prolongar la diástole, debido a que la mayor parte del flujo coronario se produce en esta fase (*Jonathan Abrams*).

La angina vasoespástica presenta otra fisiopatología con lo cual el uso de BB puede empeorar su clínica.

En cuanto a la eficacia clínica de los BB, a los fines prácticos podríamos decir que reducen la severidad y frecuencia de los ataques de angina de esfuerzo, siendo superiores a los bloqueantes cálcicos. Los estudios que los comparan con nitratos no han sido suficientes para sacar conclusiones válidas.

Los estudios sobre mortalidad sólo se limitan a pacientes que han sufrido un infarto previo. En este subgrupo de pacientes, un metaanálisis que incluyó 35000 individuos evidenció una reducción del 20% en el riesgo de muerte por todas las causas y un 34% en el riesgo de muerte súbita. En otro estudio observacional, realizado en Inglaterra, el cual incluyó 2430 pacientes que presentaron IAM, el subgrupo que venía recibiendo betabloqueantes tuvo una reducción del 50% en el riesgo de muerte (*Yusuf S. - Bangalore S, Steg G, Deedwania P*).

Cabe destacar que los beneficios son menores para los pacientes con Infarto no Q y que el tratamiento debe iniciarse lo antes posible (*Steen E Husted, E Magnus Ohman*

En todos los estudios se incluyeron betabloqueantes que no presentan actividad simpaticomimética intrínseca (propanolol, atenolol, metoprolol, timolol).

En resumen, salvo que existan contraindicaciones, todos los pacientes con angina de pecho estable deben recibir BB, sin actividad simpaticomimética intrínseca.

Las recomendaciones de las guías “*American Heart Association*” y “*American College of Cardiology*” (AHA-ACC) para el uso de BB son:

- IAM previo grado I A.
- Sin IAM grado I B.

Arritmias cardíacas.

En pacientes con fibrilación auricular (FA), los BB son de utilidad para lograr el control de la frecuencia cardíaca particularmente en la forma aguda, esto tiene relación en parte con el exceso de catecolaminas. También son eficaces en la FA crónica en la reducción de la FC, reservando a los bloqueantes del calcio ante la intolerancia, contraindicación o fallo terapéutico de los BB. Desarrollaremos más detenidamente esta indicación en el capítulo de antiarrítmicos.

Otra indicación como antiarrítmicos es la taquicardia paroxística supra ventricular o, taquicardias auriculares o ventriculares acompañadas de prolapso de válvula mitral.

Hipertensión portal (HP)

Son de utilidad en prevención primaria y secundaria en pacientes con várices esofágicas (chicas con puntos rojos o CHILD C) y/o gástricas demostradas por endoscopia, ya que reducen el riesgo de sangrado o resangrado.

La indicación son los BB no selectivos, como el propanolol o nadolol, ya que han demostrado mayor eficacia en el tratamiento de la HP. En los últimos años se incluyó el uso del carvedilol ya que ha demostrado mayor eficacia en reducir el gradiente de presión venosa hepática (GPVH), aunque aún no ha sido comparado cabeza a cabeza con los BB tradicionales en estudios randomizados.

La utilidad de los BB en la HP radica en que el bloqueo Beta 1 ocasiona vasoconstricción esplácnica y reduce el flujo sanguíneo portal, y el bloqueo beta 2 incrementa el aumento del tono alfa.

Se recomienda utilizar betabloqueantes no selectivos como propanolol en dosis de 40 mg/día (20mg/12hs), e ir aumentando la dosis gradualmente hasta alcanzar el objetivo del tratamiento que es llevar la FC a 55-60 lpm (lograr descenso de más de 25% de la basal) o la dosis máxima tolerable por el paciente. Se recomienda la evaluación cardiológica previa en estos pacientes a fin de evaluar posibles contraindicaciones (*Laura Turco*).

Otras indicaciones

- Abstinencia alcohólica.
- Hipertiroidismo: como tratamiento sintomático, ya que logran mejorar los síntomas derivados del exceso de catecolaminas. También reducen los niveles de T3, debido a que inhiben a la deiodinasa que genera la conversión periférica de T4 a T3.
- Síndrome de supresión de benzodiacepinas y como ansiolítico al suprimir los efectos de las catecolaminas.
- Tratamiento del temblor esencial.
- Disquinesia tardía (por el uso de neurolepticos).
- Profilaxis de la migraña (*Thomas Eschenhagen*).

Efectos adversos

La mayoría de los efectos adversos asociados al uso de los BB son derivados de su actividad inhibitoria sobre los receptores B. Pueden producir bradicardia, bloqueo AV y efecto inotrópico negativo que puede tener repercusiones, principalmente en pacientes con fallo de bomba (*Thomas Eschenhagen*). No es recomendable intentar un tratamiento beta bloqueante en individuos que presenten bradiarritmias o frecuencia cardíaca de base alrededor de 50-55 lpm (*Ko D*).

También se ha observado aparición de broncoespasmo y empeoramiento del EPOC y asma. Este efecto es mayor para los BB no selectivos como el propranolol, mientras que los selectivos beta 1, como el atenolol, serían mejor tolerados. Es de destacar que la selectividad es dosis dependiente y se pierde cuando la dosis supera los 100 mg/día. Pese a todo lo planteado en términos teóricos y farmacodinámicos, los resultados de los estudios han sido contradictorios, y el deterioro de las pruebas de función respiratoria es mínimo. En conclusión, en la actualidad no se ha podido demostrar claramente el empeoramiento del asma o EPOC con el uso de BB (*Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E. Cochrane Database Syst Rev 2005*).

Cabe destacar, que, en un análisis retrospectivo de prescripciones en pacientes con EPOC, en una base de datos de Escocia, se observó que los BB se asociaron a una reducción de la mortalidad global de alrededor de un 22% (*Philip M*). La posible explicación de dichos resultados radica en que es frecuente que los pacientes con EPOC tengan enfermedad cardiovascular asociada, situación vinculada a los mecanismos patogénicos comunes a ambas condiciones tal como lo es el tabaquismo. Esta evidencia determina, que en presencia de cardiopatía isquémica sea razonable administrar un BB aun en pacientes con EPOC. En síntesis, sólo se contraindicará el uso de BB en pacientes con EPOC y asma severa.

Los BB producen empeoramiento de la arteriopatía periférica, desarrollo de acrocianosis y frialdad de miembros inferiores. Este fenómeno es causado por un aumento del tono alfa, como consecuencia de la inhibición beta. Este efecto es máximo con los BB no selectivos como el propranolol, y es menos evidente con los selectivos, e inexistente con los que tienen

efectos alfa y beta bloqueantes (*Westfall T*). Se considera una contraindicación del uso de BB a la presencia de arteriopatía periférica severa con dolor de reposo o que presente cambios tróficos (úlceras o necrosis).

Se puede desarrollar impotencia y pérdida de la libido en cerca de un 5 a 10% de los individuos bajo tratamiento con BB.

En pacientes con diabetes los BB pueden enmascarar la recuperación de una hipoglucemia, lo cual adquiere máxima relevancia en pacientes con labilidad en el control glucémico. Cabe destacar que su impacto clínico aún no ha sido establecido, y es importante señalar que la diabetes nunca es contraindicación del uso de BB.

Pueden producir intolerancia al ejercicio y fatiga. También se han reportado pesadillas, depresión y deterioro del rendimiento intelectual, en mayor medida con los BB liposolubles como el propranolol (*Westfall T*).

Los BB pueden generar hiperlipidemia con caída del HDL Colesterol, aumento de los triglicéridos y VLDL colesterol, sobre todo con los BB no selectivos como el propranolol (*Kasiske B*). El impacto clínico de este efecto adverso aún no se ha demostrado claramente.

Otro evento no deseado que se describe con el uso de estos fármacos es la aparición de hiperpotasemia, debido a la inhibición de la bomba sodio-potasio ATPasa. Esta es la explicación del uso de los agonistas B en el manejo terapéutico de la hiperpotasemia.

Otro efecto adverso que se ha descrito es la posibilidad de producir discreta ganancia de peso, y probablemente provocar efectos adversos a nivel metabólico con aumento de la insulinoresistencia. En el estudio *UKPDS* los pacientes tratados con atenolol tuvieron un aumento de peso de alrededor de 3,4 kg. En el Estudio *GEMINI* se comparó metoprolol vs carvedilol en un total de 1106 pacientes diabéticos tipo 2 con hipertensión arterial. El peso medio de los pacientes fue de 97 kg al ingreso, aumento 1,2 kg en el grupo metoprolol vs. 0,17 kg en el grupo carvedilol. El valor de Hb A1c no se modificó en los tratados con carvedilol y se incrementó 0,15 % en los tratados con metoprolol (*Messerly F*).

Tener en cuenta que la suspensión de los BB debe ser realizada con una reducción paulatina de la dosis diaria, ya que la interrupción abrupta puede generar un estado de hiperactividad simpática.

Clasificación

Los beta bloqueantes se clasifican de acuerdo su selectividad y si tienen actividad antagonista pura o agonista parcial (*Westfall*).

No selectivos

Son aquellos que tienen actividad bloqueante beta 1 y beta 2.

Propranolol

Es una droga liposoluble con metabolismo hepático elevado, lo que lleva a un fenómeno de primer paso que limita su biodisponibilidad oral a un 30%. Por su liposolubilidad tiene buen pasaje a SNC. La vida media es de 4 horas, pese a lo cual en el tratamiento antihipertensivo se puede ensayar un esquema de dos dosis diarias. La dosis recomendada es 40 a 240 mg/día.

Beta 1 selectivos

Son aquellos que sólo poseen actividad B1.

Atenolol

Tiene una biodisponibilidad oral de cerca de un 50%, y al ser más hidrosoluble que el Propranolol presenta menos metabolismo hepático. Es excretado por orina con una vida media plasmática de 5 a 8 horas. Como bien señalamos anteriormente su selectividad, repercutiría menos en la función respiratoria, aunque con dosis mayores a 100 mg/ día su selectividad se perdería. Por ser hidrosoluble no atraviesa la barrera hematoencefálica por lo cual no ocasionan efectos en el SNC. La dosis recomendada es de 25 a 100 mg/ día.

Metoprolol

Tiene un fenómeno de primer paso importante lo que limita su biodisponibilidad. La vida media plasmática es de 3 a 4 horas. Las dosis recomendadas son de 100 mg/día. Dosis inicio 12,5mg/día y dosis máxima 200mg/día.

Alfa y Beta bloqueantes

Son los BB que suman a su actividad una inhibición de la actividad alfa. Se toleran mejor en presencia de vasculopatías periféricas o acrocianosis.

Carvedilol

Presenta buena absorción por vía oral con un pico en 1 ó 2 horas, pero al tener un metabolismo de primer paso en hígado, su biodisponibilidad es de un 25-35% aproximadamente. Se une en un 98% a las proteínas plasmáticas. Su vida media es de 7 a 10 horas. Dosis inicial 3,125mg/12hs y dosis máxima 50mg/12hs.

Labetalol

Se absorbe bien a nivel intestinal y su absorción se incrementa con la ingesta de alimentos. Tiene una biodisponibilidad de aproximadamente un 20% a 40%. Se metaboliza rápidamente en

el hígado y su vida media es de aproximadamente 8 horas. Dosis inicial 100mg/12 y dosis máxima 400mg/12hs (2400mg/día en 3 o 4 tomas)

Agonistas parciales

Producen menos bradicardia y mejor tolerancia al ejercicio. En la actualidad han caído en desuso con el advenimiento de los Bloqueantes Alfa y Beta.

Contraindicaciones y precauciones

Los BB se contraindican en pacientes con hipotensión, trastornos de la conducción como bloqueo AV de segundo o tercer grado, bradiarritmias (FC menor a 50) e insuficiencia cardíaca con inestabilidad hemodinámica.

Si los pacientes con BB desarrollan bradicardia sintomática, en principio se pueden ajustar otras drogas que pueden interactuar empeorando el cuadro, como ser digoxina, amiodarona o verapamilo; y se debe realizar ECG para asegurarse que la bradicardia sea sinusal. Se puede suspender si la bradicardia es sintomática o la FC es menor a 50 lpm. No se deben suspender de manera abrupta porque ocasionan regulación hacia arriba de los receptores adrenérgicos, lo que podría producir taquicardia, vasoconstricción y precipitar un síndrome coronario agudo (*Westfall*).

Otro criterio de suspensión es la aparición de bloqueo AV de 2 o 3 grado.

Se debe tener precaución con el uso de los BB en pacientes que presenten arteriopatía periférica. Los BB aumentan tono alfa y producen aumento de la resistencia periférica que podría empeorar el cuadro clínico y, de hecho, es responsable de algunos de los efectos adversos como acrocianosis y fenómeno de Raynaud. Los BB que tienen efectos bloqueantes alfa, como el carvedilol, serían mejor tolerados (*Westfall*). En síntesis, se considera contraindicación la arteriopatía periférica severa, con dolor en reposo y/o con cambios tróficos (úlceras o necrosis).

En los pacientes diabéticos insulín dependientes cuando presentan labilidad en el control glucémico, los BB pueden enmascarar algunos síntomas de hipoglucemia y podrían retardar su recuperación. Esto implica sólo una precaución en su utilización, pero nunca una contraindicación absoluta.

Como detallamos anteriormente en el ítem de efectos adversos, existe una preocupación con respecto al empeoramiento de los síntomas y cuadros de broncoespasmo en los pacientes asmáticos o EPOC. Cerca de un 20 a 40% de los pacientes con EPOC tienen cardiopatía isquémica asociada, lo cual es explicado porque los factores causales son comunes para ambas entidades. De hecho, se calcula que un tercio de las muertes en individuos que padecen EPOC son de causa cardiovascular. En una revisión de la base de datos COCHRANE no se pudo demostrar

deterioro de la función pulmonar con el uso de BB, aunque la respuesta a los efectos broncodilatadores de los agonistas beta 2 se reducía discretamente. Por ende, en pacientes con EPOC y cardiopatía isquémica se deben emplear los BB, salvo en los casos de EPOC muy severos.

Bibliografía

- A randomized trial of beta-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). CIBIS Investigators and Committees. *Circulation*. 1994 Oct;90(4):1765-73.
- Abrams J. Clinical practice. Chronic stable angina. *N Engl J Med*. 2005 Jun 16;352(24):2524-33.
- Bangalore S Pharmacological management of hypertension in diabetes Beta blockers as fourth line therapy for hypertension *Int J Clin Practice* 2008;62:1643.
- Bangalore S, Makani H, Radford M, et al. Clinical outcomes with beta-blockers for myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *The American journal of medicine*. 2014;127:939-953.
- Bangalore S, Messerli FH. Beta-blockers as fourth-line therapy for hypertension: stay the course. *Int J Clin Pract*. 2008;62(11):1643-1646.
- Bangalore S, Steg G, Deedwania P, Crowley K, Eagle KA, Goto S, Ohman EM, Cannon CP, Smith SC, Zeymer U, Hoffman EB, Messerli FH, Bhatt DL; REACH Registry Investigators. β -Blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. *JAMA*. 2012 Oct 3;308(13):1340-9.
- Bradley HA, Wysong CS, Volmink JA, Mayosi BM, Opie LH. How strong is the evidence for use of beta-blockers as first-line therapy for hypertension? Systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2006 Nov;24(11):2131-41.
- Chatterjee S, Biondi-Zoccai G, Abbate A, D'Ascenzo F, Castagno D, Van Tassell B, Mukherjee D, Lichstein E. Benefits of β blockers in patients with heart failure and reduced ejection fraction: network meta-analysis. *BMJ*. 2013 Jan 16;346:f55.
- Colucci W. Carvedilol heart Failure study *Circulation* 1996;94:2800-2806.
- De Caterina AR, Leone AM. Why beta-blockers should not be used as first choice in uncomplicated hypertension. *Am J Cardiol*. 2010 May 15;105(10):1433-8.
- DiNicolantonio JJ, Fares H, Niazi AK, Chatterjee S, D'Ascenzo F, Cerrato E, Biondi-Zoccai G, Lavie CJ, Bell DS, O'Keefe JH. β -Blockers in hypertension, diabetes, heart failure and acute myocardial infarction: a review of the literature. *Open Heart*. 2015 Mar 21;2(1):e000230.
- Eichorn E. The paradox of beta blockers in heart failure. *Arch Inter. Med*. 1998; 92:527-534..
- Eschenhagen T. Treatment of Ischemic Heart Disease En: Goodman & Gilman. The pharmacologic basis of therapeutics. 13^a ed. 2018. Chap 27 page 489.
- Ferrari R, Pavasini R, Camici PG, et al. Anti-anginal drugs-beliefs and evidence: systematic review covering 50 years of medical treatment. *European heart journal*.2019;40:190-194.
- Frishman WH. Carvedilol. *N Engl J Med*. 1998 Dec 10;339(24):1759-65.

- Gagliardino J, Doval H. Tratamiento de la enfermedad coronaria crónica estable. "Evidencias en cardiología" VII edición. páginas 193-215
- Ge PS, Runyon BA. The changing role of beta-blocker therapy in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 2014 Mar;60(3):643-53.
- Go AS, Yang J, Gurwitz JH, Hsu J, Lane K, Platt R. Comparative effectiveness of different beta-adrenergic antagonists on mortality among adults with heart failure in clinical practice. *Arch Intern Med.* 2008 Dec 8;168(22):2415-21.
- Guo QH, Zhu ZM, Feng YQ, Lin JX, Wang JG. Blood pressure lowering effects of β -blockers as add-on or combination therapy: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2023 Mar;25(3):227-237.
- Gupta A Beta blockers in myocardial infarction *JAMA* 2018;359:1269.
- Heidenreich PA, McDonald KM, Hastie T, Fadel B, Hagan V, Lee BK, Hlatky MA. Meta-analysis of trials comparing beta-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina. *JAMA.* 1999 May 26;281(20):1927-36.
- Heinderech P. Meta-analysis of trial comparing beta blockers, Calcium antagonist and Nitrates for Stable angina. *JAMA* 1999;281:20/1927-35.
- Hjlamarshon A. Effects of Controlled release Metoprolol on total mortality, Hospitalizations and wellbeing in patients with Heart Failure. MERIT HF. *JAMA* 2000; 283:1295-1301.
- Husted SE, Ohman EM. Pharmacological and emerging therapies in the treatment of chronic angina. *Lancet.* 2015 Aug 15;386(9994):691-701.
- Kasiske B Effects off Antihypertensive Therapy on serum lipids *Ann Int Med* 1995;122:133
- Ko DT, Hebert PR, Coffey CS, Curtis JP, Foody JM, Sedrakyan A, Krumholz HM. Adverse effects of beta-blocker therapy for patients with heart failure: a quantitative overview of randomized trials. *Arch Intern Med.* 2004 Jul 12;164(13):1389-94.
- Kramer J. Comparative Effectiveness of Different of B Blockers in elderly patients Heart Failure *Arch. Int. Med.* 2008; 168: 2422
- Krum H Effects of initiating carvedilol in patients with severe heart Failure *JAMA* 2003;289:712.
- Lindholm L should Beta blockers first choice in the treatment of primary hypertension *Lancet* 2005;366:1545-53.
- Mehta RH, Eagle KA. Secondary prevention in acute myocardial infarction. *BMJ.* 1998 Mar 14;316(7134):838-42.
- Messerly F. Are Beta blockers efficacious as first line therapy in the elderly *JAMA* 1998; 279:23/1903-1908.
- Messerly F. Body weight changes with beta blockers use *Am J Med* 2007; 120: 610.
- Packer M. Effect of Carvedilol on survival in severe heart failure *N Engl J Med* 2001; 344:1651.
- Philip M Short Effect of β blockers in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study Cite this as: *BMJ* 2011;342:d2549.
- Riccardi M, Sammartino AM, Piepoli M, Adamo M, Pagnesi M, Rosano G, Metra M, von Haehling S, Tomasoni D. Heart failure: an update from the last years and a look at the near future. *ESC Heart Fail.* 2022 Dec;9(6):3667-3693..

- Runyon BA. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Practice. Guidelines Management of adult patients with ascitis due to cirrosis 2012. *Hepatology* 2013; 57 (4): 1651-3.
- Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Oct 19;2005(4):CD003566.
- The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*. 1999 Jan 2;353(9146):9-13.
- The North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrosis of the liver and esophageal varices. A prospective multi-center study. *NEJM* 1996; 4; 101-104.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction; Katus HA, Lindahl B, Morrow DA, Clemmensen PM, Johanson P, Hod H, Underwood R, Bax JJ, Bonow RO, Pinto F, Gibbons RJ, Fox KA, Atar D, Newby LK, Galvani M, Hamm CW, Uretsky BF, Steg PG, Wijns W, Bassand JP, Menasché P, Ravkilde J, Ohman EM, Antman EM, Wallentin LC, Armstrong PW, Simoons ML, Januzzi JL, Nieminen MS, Gheorghiade M, Filippatos G, Luepker RV, Fortmann SP, Rosamond WD, Levy D, Wood D, Smith SC, Hu D, Lopez-Sendon JL, Robertson RM, Weaver D, Tendera M, Bove AA, Parkhomenko AN, Vasilieva EJ, Mendis S. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2012 Oct 16;126(16):2020-35.
- Turco L, Villanueva C, La Mura V, García-Pagán JC, Reiberger T, Genescà J, Groszmann RJ, Sharma BC, Merkel C, Bureau C, Alvarado E, Abrales JG, Albillos A, Bañares R, Peck-Radosavljevic M, Augustin S, Sarin SK, Bosch J, García-Tsao G. Lowering Portal Pressure Improves Outcomes of Patients With Cirrhosis, With or Without Ascites: A Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020 Feb;18(2):313-327.e6.
- 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.
- Westfall T, Westfall D. Adrenergic Agonists and Antagonists. En: Goodman & Gilman The pharmacologic basis of therapeutics. 13^a ed. 2018. Chap 12, page 191.
- Wilson P Comparison of carvedilol and metoprolol in Heart Failure *Lancet* 2003;362:7.
- Yusuf S, Peto R, Lewis J Collins R y col. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog cardiovasc Dis*. 1985; 27:335-43.
- Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease:treatment following myocardial infarction. *JAMA* 1988, 260:2088-93.