

# I. FARMACOLOGÍA DE LOS BLOQUEANTES DE LOS RECEPTORES BETA-ADRENÉRGICOS

J. Tamargo Menéndez, E. Delpón Mosquera

## Introducción

Los bloqueantes de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos (BBA) son un grupo de fármacos que producen un bloqueo competitivo y reversible de aquellas acciones de las catecolaminas mediadas a través de la estimulación de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos. En la actualidad los BBA ocupan un importante papel en el tratamiento de diversos procesos cardiovasculares (hipertensión arterial, angina pectoris, arritmias, cardiomiopatía hipertrófica, prevención secundaria de la cardiopatía isquémica) y no cardiovasculares (ansiedad, glaucoma, migraña, hipertiroidismo, temblor). Sin embargo, y aunque todos los BBA tienen la misma capacidad para bloquear los receptores  $\beta$ -adrenérgicos, existen importantes diferencias en sus propiedades farmacodinámicas (selectividad, actividad simpaticomimética intrínseca) y farmacocinéticas (hidro/liposolubilidad) (**Tabla 1**). Conocer estas diferencias es la base para realizar la elección del BBA más adecuado en un paciente determinado.

## Mecanismo de acción

Las catecolaminas interactúan con dos grandes subtipos de receptores,  $\alpha$  y  $\beta$ -adrenérgicos<sup>1-4</sup>. Se ha demostrado la existencia de, al menos, tres tipos de receptores  $\beta$ -adrenérgicos. Los efectos mediados a través de la estimulación de estos receptores se resumen en la **Tabla 2**. Los receptores  $\beta_1$  y  $\beta_3$  se localizan en la membrana postsináptica de los tejidos inervados, están bajo control neural y responden a la noradrenalina liberada desde los terminales simpáticos (**Fig. 1**). Los receptores  $\beta_2$  con frecuencia se localizan en tejidos o células que reciben una escasa inervación (útero, músculo esquelético, plaquetas, linfocitos), por lo que no están bajo control neural, sino que son estimulados por las catecolaminas circulantes. También se localizan los receptores  $\beta_2$  en la membrana presináptica de

las terminaciones noradrenérgicas, y su estimulación facilita la liberación de noradrenalina, aumentando el tono simpático. Los receptores  $\beta_3$  endoteliales median la vasodilatación producida por el óxido nítrico liberado por el nebulolol.

Los receptores  $\beta$ -adrenérgicos presentan siete segmentos transmembrana con estructura  $\alpha$ -hélice y se encuentran acoplados a proteínas fijadoras de nucleótidos de guanina (proteínas G)<sup>5</sup> (**Fig. 2**). La noradrenalina liberada desde los terminales simpáticos se une a los receptores  $\beta$ -adrenérgicos y activa la adenilato ciclasa, enzima que genera AMPc a partir del ATP. El AMPc activa, a su vez, una serina-treonina cinasa dependiente de AMPc, la proteína cinasa A (PKA), que fosforila diversas proteínas. En el corazón, la fosforilación de los canales de Ca tipo-L aumenta la entrada de Ca a su través, la concentración intracelular de Ca ( $[Ca]_i$ ) y la frecuencia y la contractilidad cardíacas y la conducción a través del nódulo aurículo-ventricular. Además, la PKA aumenta la fosforilación de la troponina I, lo que acelera la interacción entre actina y miocina, y la actividad de la ATPasa del retículo sarcoplásmico (SERCA2a), lo que incrementa la incorporación del Ca en su interior y acelera la velocidad de relajación durante la diástole (efecto lusitrópico positivo). En la célula muscular lisa, la PKA fosforila la cinasa de las cadenas ligeras de la miosina, lo que produce la relajación muscular y el fosfolambano, aumentando la incorporación de Ca en el retículo sarcoplásmico; el resultado es una reducción de  $[Ca]_i$  y la relajación celular. A nivel hepático y muscular esquelético, la fosforilación de la fosforilasa-cinasa activa esta enzima y estimula la glucogenólisis, mientras que la de la glucógeno-sintetasa determina su inhibición; el resultado de ambos efectos es un aumento de la glucemia.

Los BBA se fijan a los receptores  $\beta$ -adrenérgicos e impiden la activación de la vía de señalización proteína Gs-adenilil ciclasa-AMPc-PKA por las catecolaminas<sup>5</sup>. Como consecuencia, reducen los niveles celulares de AMPc e inhiben la activación de la proteína cinasa A y la fosforilación de diversas proteínas celulares.

TABLA 1. Usos clínico de los betabloqueantes

Betabloqueantes	Uso clínico
Atenolol, bisoprolol, carvedilol, celiprolol, labetalol, metoprolol, nadolol, nebivolol, oxprenolol, propranolol	<p>Antihipertensivos</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes con angina, infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca, fibrilación auricular, temblor esencial, migraña, hipertiroidismo o embarazo</li> <li>• Labetalol I.V.: tratamiento de urgencias hipertensivas</li> <li>• Feocromocitoma: propranolol</li> </ul>
Atenolol, bisoprolol, carvedilol, celiprolol, nadolol, oxprenolol, propranolol	<p>Antianginosos</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Angina de esfuerzo, perioperatoria o inestable e isquemia silente</li> </ul>
Atenolol, metoprolol, propranolol	Prevención secundaria del IM
Atenolol, metoprolol, nadolol, oxprenolol, propranolol	<p>Antiarrítmicos</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Taquicardia sinusal</li> <li>• Taquicardias supraventriculares: auricular focal, recíprocas del nódulo A-V, focal de la unión y la no paroxística de la unión</li> <li>• Taquicardias supraventriculares, taquicardia e hipertensión durante el preoperatorio: esmolol</li> <li>• Control de la frecuencia ventricular en taquicardias supraventriculares, flutter y fibrilación auricular</li> <li>• Prevención de la FA en pacientes con IM, hipertensión o tras la cirugía electiva no cardiaca</li> <li>• Arritmias ventriculares inducidas por estrés, IM, perioperatorias o insuficiencia cardiaca</li> <li>• Prevención de las arritmias desencadenantes de la MSC asociadas a cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca y miocardiopatías</li> <li>• Síndrome de QT largo congénito</li> </ul>
Bisoprolol, carvedilol, metoprolol, nebivolol	Insuficiencia Cardiaca
Betabloqueantes	Otros usos cardiacos
Propranolol	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disección de aorta, prolapso mitral, estenosis aórtica, tetralogía de Fallot, cardiomiopatía hipertrófica, síndrome de Marfan y síncope neurocardiogénico</li> </ul>
Betaxolol, carteolol, levobunolol y timolol	Glaucoma de ángulo abierto
Betabloqueantes	Usos no cardiacos
Oxprenolol, propranolol, nadolol, metoprolol	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ansiedad preoperatoria o situacional: oxprenolol, propranolol</li> <li>• Tratamiento sintomático de las manifestaciones vegetativas del estrés: oxprenolol, propranolol</li> <li>• Temblor esencial: propranolol</li> <li>• Profilaxis de la migraña: nadolol, metoprolol, propranolol</li> <li>• Abstinencia al alcohol</li> <li>• Otros: acatisia inducida por anticóaticos, narcolepsia y síndrome de Battler</li> </ul>
Propranolol	Profilaxis de hemorragias gastrointestinales en pacientes con varices esofágicas
Metoprolol y propranolol	Hipertiroidismo

FA: Fibrilación Auricular; IM: Infarto de Miocardio; MSC: Muerte Súbita Cardiaca

## Clasificación de los BBA

Atendiendo al tipo de receptores que bloquean, los BBA se clasifican en (Tabla 3)<sup>1-4</sup>:

- 1) **No selectivos**, que bloquean los receptores  $\beta_1$  y  $\beta_2$ .
- 2) **Selectivos**, que a bajas concentraciones, bloquean principalmente los receptores  $\beta_1$ . La selectividad es un fenómeno dosis-dependiente, que desaparece

al incrementar la dosis del BBA. Sin embargo, a las dosis habituales, estos BBA presentan propiedades antihipertensivas y antianginosas similares a las de los no-selectivos.

- 3) **Mixtos**, que bloquean los receptores  $\alpha$ - y  $\beta$ -adrenérgicos. Algunos BBA presentan propiedades vasodilatadoras directas secundarias al bloqueo de los receptores  $\alpha$ -adrenérgicos (carvedilol, labetalol), a la liberación de óxido nítrico

Figura 1. Localización de receptores  $\beta_1$  y  $\beta_3$

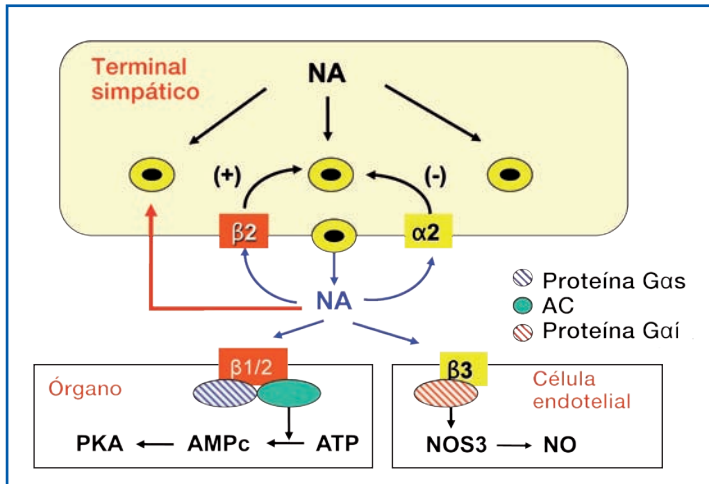


Figura 2. Efectos producidos tras la estimulación beta-adrenérgica en el músculo cardíaco

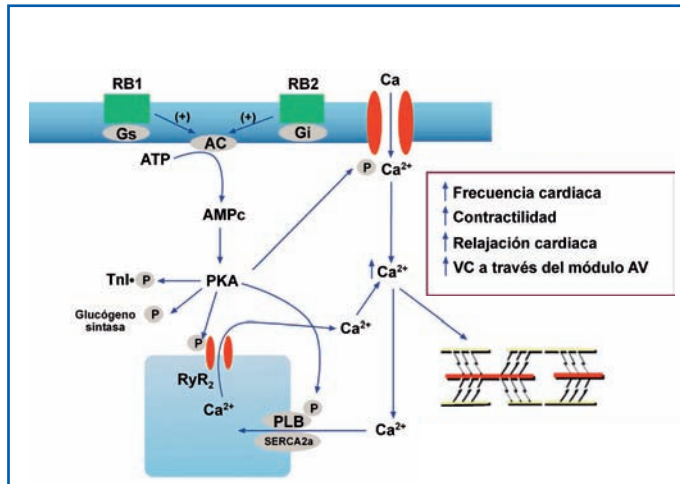


TABLA 2. Efectos mediados a través de la estimulación de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos

$\beta_1$	$\beta_2$	$\beta_3$
<ul style="list-style-type: none"> <li>Inotropismo positivo</li> <li>Cronotropismo positivo</li> <li>Nódulo A-V : acorta el PR, acelera la VC</li> <li>Producción de humor acuoso</li> <li>Secreción de renina</li> <li>Liberación de ADH</li> <li>Estimula la lipólisis</li> <li>Calorigénesis</li> <li>Estimula la apoptosis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vasodilatación arterio-venosa</li> <li>Broncodilatación</li> <li>Relajación intestinal y uterina</li> <li>Relajación del músculo detrusor</li> <li>Estimula la glucogenólisis</li> <li>Estimula la gluconeogénesis</li> <li>Estimula liberación de NA</li> <li>Temblores</li> <li>Hipopotasemia</li> <li>Liberación de insulina y glucagón</li> <li>Inhiben la apoptosis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vasodilatación</li> <li>Liberación de NO</li> <li>Estimula la lipólisis</li> <li>Estimula la glucogenólisis</li> <li>Calorigénesis</li> </ul>

TABLA 3. Clasificación de los bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos

$\beta_1 + \beta_2$	$\beta_1$	$\beta + \alpha_1$
<ul style="list-style-type: none"> <li>Alprenolol*</li> <li>Carteolol*</li> <li>Nadolol</li> <li>Oxprenolol*</li> <li>Propranolol</li> <li>Timolol</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Atenolol</li> <li>Bisoprolol</li> <li>Celiprolol</li> <li>Esmolol</li> <li>Metoprolol</li> <li>Nebivolol</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Carvedilol</li> <li>Labetalol</li> </ul>

NA: Noradrenalina; NO: óxido nítrico; PR: periodo refractario; VC: velocidad de conducción

\* Presentan actividad simpaticomimética intrínseca

a (neбиволol) o a la estimulación de los receptores  $\beta_2$ -adrenérgicos (celiprolol).

Paradójicamente algunos BBA son capaces de unirse y estimular los receptores  $\beta$ -adrenérgicos. Los BBA que se comportan como agonistas-bloqueantes, se dice que presentan Actividad Simpaticomimética Intrínseca (ASI)<sup>1-4</sup>. La ASI viene determinada por:

- El tono simpático. Cuando éste es bajo (sueño, reposo), los BBA con ASI pueden aumentar la frecuencia cardíaca, mientras que cuando es alto (estrés, ejercicio, insuficiencia cardíaca) predomina su efecto  $\beta$ -bloqueante.
- La dosis. La dosis altas la ASI queda enmascarada por la acción  $\beta$ -bloqueante.
- El tejido estudiado. La ASI es más marcada para estimular los  $\beta_2$ -vasculares que los  $\beta_2$ -bronquiales o los  $\beta_1$ -cardíacos.

## Efectos farmacológicos de los BBA

Los efectos de los BBA son consecuencia de su capacidad para bloquear el tono simpático<sup>1-4</sup>, estando determinados por:

- El tono simpático previo a su administración, siendo tanto más manifiestos cuanto mayor sea el tono simpático preexistente (en situaciones de estrés o ejercicio).
- La patología previa, siendo sus acciones cardio-depresoras más marcadas en pacientes con cardiopatías.
- Las propiedades del BBA (selectividad, ASI).

### 1. Efectos cardiovasculares

En pacientes hipertensos en reposo, los BBA no vasodilatadores disminuyen la frecuencia, la contractilidad, el volumen latido y el volumen minuto cardiacos<sup>1-4,6</sup>. Durante el ejercicio, inhiben el aumento de la frecuencia y contractilidad cardiacas, pero apenas si modifican el volumen latido, por lo que la reducción del volumen minuto es consecuencia directa de la disminución de la frecuencia cardíaca. La reducción de la frecuencia cardíaca y del volumen minuto es menos marcada con los BBA con ASI.

En hipertensos la *administración aguda* de BBA no vasodilatador produce una reducción del volumen minuto que no se acompaña durante los primeros días de una disminución paralela de la presión arterial, ya que las resistencias vasculares periféricas aumentan. Este aumento es debido a que la reducción del volumen minuto produce por vía refleja una respuesta vasoconstrictora y a que el bloqueo de los receptores  $\beta_2$ -vasodilatadores produce un predominio del tono  $\alpha$ -vasoconstrictor. Si en estas condiciones administramos un BBA no selectivo, aumentan los niveles plasmáticos de adrenalina (p.ej. estrés mental, tabaquismo, ingesta de café, hipoglucemia insulínica), ésta podría estimular los receptores  $\alpha$ -vasoconstrictores y aumentar las presiones arteriales media y diastólica. Si por el contrario administramos un BBA selectivo, la adrenalina circulante podría estimular los receptores  $\beta_2$  por lo que la presión arterial diastólica no se modificaría o disminuiría. Por idénticos motivos, en pacientes con feocromocitoma, los BBA sólo se utilizarán después de haber administrado un bloqueante  $\alpha$ -adrenérgico. En *tratamientos crónicos* la presión arterial disminuye y este efecto se acompaña de una reducción de las resistencias vasculares periféricas (RVP), mientras que el volumen minuto se normaliza o persiste disminuido<sup>6,7</sup>. Los BBA reducen

los flujos sanguíneos cutáneo, muscular, hepato-esplácnico y renal, mientras que el flujo cerebral no se modifica.

Carvedilol y nebivolol presentan acciones vasodilatadoras directas y reducen las resistencias vasculares periféricas y la presión arterial sistólica y diastólica tanto en reposo como durante el ejercicio desde la primera dosis<sup>4,6,8</sup>.

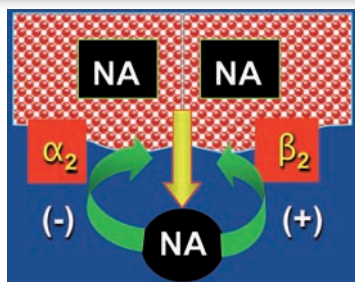
### 2. Acción antihipertensiva

Los BBA reducen la presión arterial en los pacientes hipertensos<sup>4,6,7</sup>. Esta acción está relacionada con el bloqueo de los receptores  $\beta_1$ -adrenérgicos, ya que los bloqueantes específicos de los receptores  $\beta_2$ -adrenérgicos no la disminuyen. Se han propuesto diversos mecanismos para explicar la acción antihipertensiva de los BBA (Fig. 3):

- 1) Una reducción del volumen minuto secundaria a la disminución de la frecuencia y contractilidad cardiacas. Sin embargo, la reducción del volumen minuto aparece de forma inmediata y el efecto antihipertensor aparece al cabo de varios horas-días; además, la depresión del volumen minuto es menos marcada con los BBA  $\beta_1$ -selectivos o con los que presentan ASI y, sin embargo, a dosis equipotentes todos los BBA producen una reducción similar de la presión arterial.
- 2) Una reducción de la actividad de renina plasmática (ARP) secundaria al bloqueo de los receptores  $\beta_1$ -adrenérgicos en las células yuxtglomerulares renales. Sin embargo, esta inhibición es muy variable, no existe correlación entre la magnitud de la respuesta hipotensora y la reducción de la ARP y los BBA producen su acción antihipertensiva en enfermos con ARP baja, normal o alta.
- 3) Un efecto central. Los BBA se acumulan en hipocampo y septum interventricular y la administración intracerebral de propranolol produce una acción antihipertensora inmediata a dosis a las que no modifica la presión arterial por vía oral o I.V. Sin embargo, el bloqueo simpático central se acompaña de hipotensión postural, reacción adversa que no producen los BBA.
- 4) Un reajuste de los barorreceptores, que aparecería tras administración crónica.
- 5) Un aumento de la síntesis y liberación por las células endoteliales de óxido nítrico (NO) y prostaglandina  $I_2$ , que presentan propiedades vasodilatadoras y antiagregantes plaquetarias. La liberación de NO por la células endoteliales parece ser el principal mecanismo responsable del efecto vasodilatador del nebivolol; de hecho, su acción vasodilatadora se antagoniza cuando se bloquea la NO sintasa. Los antiinflamatorios no esteroideos bloquean la síntesis de prostaglandinas e inhiben parcialmente el efecto antihipertensivo de los BBA.

**Figura 3. Mecanismos implicados en el efecto antihipertensivo de los BBA**

1. Reducen el volumen minuto cardíaco ( $PA=VM \times RVP$ )
2. Disminuyen la liberación de renina ( $\beta_1$  - SRAA)
3. Acción simpaticolítica central (septum, hipocampo)
4. Reajuste de barorreceptores
5. Aumentan la liberación de NO y  $PGI_2$
6. Bloquean los receptores  $\beta_2$ -presinápticos disminuyendo la liberación de NA



- 6) Un bloqueo de los receptores  $\beta_2$ -presinápticos, que facilitan la liberación de noradrenalina desde los terminales simpáticos (Fig. 3). Como consecuencia se produce un predominio del tono  $\alpha_2$ -presináptico, que disminuye la liberación de noradrenalina desde el terminal nervioso y reduce el tono simpático y las resistencias vasculares periféricas al cabo de varios días de tratamiento.

Es posible que la acción antihipertensiva de los BBA a sea la suma de varios de estos mecanismos y que su participación varíe de un paciente a otro y quizás con el BBA utilizado. En cualquier caso, a largo plazo, su efecto antihipertensivo sería consecuencia, fundamentalmente, de la reducción de las RVP.

### 2.1. Efectos sobre la hipertrofia cardiovascular y la disfunción endotelial.

Los BBA revierten la Hipertrofia Ventricular Izquierda (HVI) en el paciente hipertenso, aunque existe una marcada variabilidad de efectos<sup>6</sup>. Esta regresión de la HVI podría atribuirse a:

- 1) Su capacidad para inhibir el tono simpático y la liberación de renina y la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), que produce potentes acciones vasoconstrictoras y tróficas.
- 2) Su capacidad para reducir la frecuencia cardíaca y la velocidad del flujo sanguíneo, efectos que podrían ejercer un efecto protector frente a las fuerzas físicas (presión, estiramiento, cizallamiento) que ejercen una acción trófica sobre las células musculares cardíacas.
- 3) A sus propiedades antiaterogénicas y antiagregantes plaquetarias. En modelos animales de hipertensión arterial (HTA), el atenolol no modifica la fibrosis intersticial y perivascular cardíaca; sin embargo, desconocemos si estos resultados pueden extrapolarse a otros BBA.

En ratas espontáneamente hipertensas (SHR) o con diabetes tipo I, que presentan disfunción endotelial, los BBA normalizan la presión arterial y la respuesta vasodilatadora inducida por la acetilcolina, pero no la estructura vascular de las pequeñas arterias. Sin embargo, los BBA podrían mejorar la disfunción endotelial por:

- a) Bloquear los receptores  $\beta_2$ -adrenérgicos presinápticos, cuya estimulación aumenta la liberación de noradrenalina desde los terminales simpáticos.
- b) Inhibir la liberación de renina y la SRAA. Ambos mecanismos inhiben la acción vasoconstrictora y la capacidad de la noradrenalina y la angiotensina II para activar la NADPH oxidasa e incrementar la producción de radicales libres que degradan el NO.
- c) Reducir la frecuencia cardíaca y la velocidad del flujo sanguíneo, efectos que ejercerían una acción protectora frente a las fuerzas físicas (presión,

estiramiento, cizallamiento) que lesionan las células endoteliales y musculares lisas vasculares.

- d) Aumentar la liberación endotelial de NO.

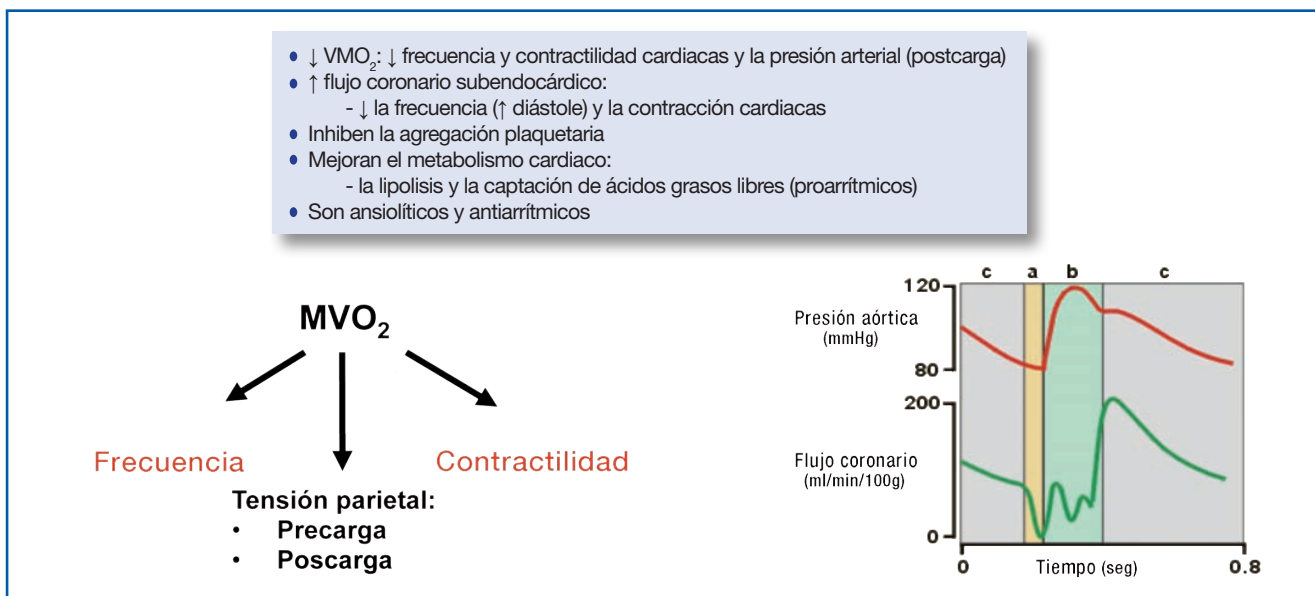
Dos estudios han comparado los efectos del atenolol e inhibidores de la enzima de conversión sobre la estructura y función de las arteriolas obtenidas mediante biopsia glútea en pacientes hipertensos<sup>8-10</sup>. Tras 1-2 años de tratamiento ambos grupos de fármacos producían una reducción similar de la presión arterial, pero en el grupo tratado con atenolol no se observaba una reducción del cociente media/luz vascular, lo que indica que no revierte el remodelado de la pared vascular. Sin embargo, no es posible extrapolar este hallazgo a todos los BBA. De hecho, se ha descrito que el carvedilol inhibe la proliferación de las células musculares lisas vasculares inducida por endotelina-1, angiotensina II, trombina o factores de crecimiento epidérmico y plaquetario.

### 2.2. Utilidad como fármacos antihipertensivos.

Los BBA han perdido su papel como fármacos antihipertensivos de primera elección, ya que son menos efectivos que otros antihipertensivos para reducir la incidencia de eventos cardiovasculares mayores (p.ej. ictus) y aumentan el riesgo de diabetes de reciente comienzo y depresión (estudio INVEST)<sup>6-11</sup>. El estudio CAFÉ demostró que, para un mismo nivel de presión arterial braquial, el atenolol reducía la presión arterial aórtica menos que el amlodipino, lo que podría explicar por qué este fármaco (y algunos otros BBA) reducen menos la incidencia de ictus que otros fármacos antihipertensivos. Otros estudios han demostrado que el atenolol no reduce los eventos coronarios en ancianos hipertensos (*MRC Working Party*) y es inferior a amlodipino en el estudio ASCOT y a losartán en hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda en el estudio LIFE. En hipertensos con cardiopatía isquémica es igual de efectivo que el verapamil, pero a costa de una mayor incidencia de diabetes de reciente comienzo y de depresión. Mujeres, ancianos y pacientes de raza negra responden peor a los BBA.

Los BBA son fármacos de elección en el tratamiento de la HTA que cursa con volumen minuto elevado, angina de esfuerzo, insuficiencia cardíaca (IC), fibrilación auricular (FA), taquiarritmias, posinfarto de miocardio, estrés, glaucoma o embarazo<sup>6</sup>. Por reducir la contractilidad cardíaca y la velocidad de aumento de la presión aórtica, que facilitan la fisurización de la pared, son de elección en pacientes con aneurisma disecante de aorta. Los no-selectivos son de elección en hipertensos con temblor, hipertiroidismo, migraña o HTA portal asociada. En pacientes con feocromocitoma sólo se utilizarán si el paciente está previamente tratado con un bloqueante  $\alpha$ -adrenérgico. También son de elección en la HTA de la embarazada, aunque se ha descrito que pueden producir bradicardia, hipotensión e hipoglucemia fetal, retrasan el tiempo has-

Figura 4. Efectos antianginosos de los BBA



ta la respiración espontánea del feto, prolongan el parto y reducen el peso fetal. El labetalol i.v. es de elección en el tratamiento de urgencias hipertensivas (asociadas a embarazo, angina o infarto de miocardio-IM).

### 3. Acción antianginosa

Los BBA reducen las demandas miocárdicas de  $O_2$  ( $MVO_2$ ) en el miocardio isquémico al disminuir la frecuencia y contractilidad cardíacas y la presión arterial sistólica, particularmente, durante el ejercicio<sup>4,12</sup> (Fig. 4). También reducen el flujo sanguíneo coronario total, ya que disminuyen la presión arterial y las  $MVO_2$  y bloquean los receptores  $\beta_1$  vasodilatadores en los grandes vasos coronarios epicárdicos. Sin embargo, aumentan el flujo coronario subendocárdico y el cociente flujo subendocárdico/flujo epicárdico. Ello es debido a que disminuyen la contractilidad (reducen las resistencias extravasculares coronarias) y la frecuencia cardíaca (aumentan la duración de la diástole y el tiempo de perfusión coronaria efectiva) y producen una desviación preferencial del flujo coronario hacia el subendocardio.

Los BBA exhiben, además, otras propiedades que contribuyen a sus propiedades antianginosas<sup>4,12</sup>

- 1) Inhiben la agregación plaquetaria inducida por ADP, adrenalina, ácido araquidónico o el ejercicio.
- 2) Mejoran el metabolismo en el miocardio isquémico, disminuyendo la lipólisis y la captación cardíaca de ácidos grasos (que incrementan las  $MVO_2$  y el consumo de fosfatos de ATP, disminuyen la contractilidad y facilitan la aparición de arritmias cardíacas), a la vez que aumentan la glucólisis.
- 3) Exhiben propiedades analgésicas y ansiolíticas.

Los BBA han demostrado su efectividad en el tratamiento de:

**a) Angina de esfuerzo crónica estable.** Los BBA son el tratamiento de elección en estos pacientes para controlar la isquemia, prevenir el infarto y mejorar la supervivencia<sup>12</sup>. Los BBA reducen el número de ataques y el consumo de nitroglicerina, aumentan la tolerancia al ejercicio (prolongan el tiempo de ejercicio hasta la aparición de angina y para deprimir el segmento ST 1 mm y el tiempo total de ejercicio), suprimen las arritmias y reducen el área de infarto. Los BBA suprimen, además, el aumento de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial, así como los episodios de angina que se producen en las horas que preceden y siguen al despertar; es decir, que suprimen el ritmo circadiano de la isquemia cardíaca<sup>13</sup>. Los BBA son tratamiento de primera elección en pacientes con angina crónica estable y/o infarto de miocardio (IM) previo o función ventricular deprimida.

Su efectividad es superior a la de los nitratos y similar o superior a la de los calcioantagonistas, aumentando su efectividad cuando se asocian<sup>12-14</sup>. Los BBA inhiben la taquicardia refleja producida por las dihidropiridinas, aunque esta asociación incrementa el riesgo de hipotensión, bradicardia, bloqueo AV y depresión de la contractilidad cardíaca; el riesgo de cardiodepresión es mayor cuando se asocian con verapamilo y diltiazem, por lo que se evitará esta combinación. Los BBA bloquean la taquicardia refleja de los nitratos y éstos, por su acción venodilatadora, atenúan el aumento

Figura 5. Efectos antiarrítmicos de los BBA

- ↓ Frecuencia sinusal
  - Suprimen los marcapasos ectópicos y los postpotenciales tempranos y tardíos
- Nódulo AV: ↓ la VC y prolongan el PRE
- **Miocardio isquémico:**
  - Suprimen el automatismo ectópico
  - Prolongan de forma homogénea la DPA y el PRE - suprimen las arritmias por reentrada
  - ↑ el flujo sanguíneo subendocárdico (acción anti-isquémica)
  - Inhiben la lipólisis y la captación de ácido grasos
  - Aumentan el umbral de fibrilación ventricular
  - Bloquean la hipopotasemia pos-IM

DPA: duración del potencial de acción; IM: Infarto de Miocardio; PRE: periodo refractario efectivo; VC: velocidad de conducción

de la precarga producido por los BBA.

El efecto de los BBA sobre el pronóstico de los pacientes con angina estable no ha sido estudiado de forma específica. Sin embargo, un tercio de los pacientes incluidos en los estudios pos-IM presentaban angina previa y en ellos los BBA reducían la mortalidad (especialmente de la muerte súbita) y el reinfarto, incluso en pacientes sin IM previo.

- b) Angina inestable.** Los pacientes con síndromes coronarios agudos (SCA) sin elevación del segmento ST (particularmente si presentan HTA y aumento de la frecuencia cardíaca) deben ser tratados con BBA tan pronto como sea posible, para controlar la isquemia y prevenir el IM/reinfarto y continuar el tratamiento de forma crónica (prevención secundaria)<sup>15</sup>.
- c) Isquemia silente.** Los BBA sin ASI reducen la frecuencia y duración de los episodios, siendo su efectividad es similar o superior a la de nitratos y calcioantagonistas, aunque dicha efectividad aumenta cuando estos fármacos se combinan. Los BBA reducen el pico matutino de isquemia que se asocia a un aumento del tono simpático. Sin embargo, desconocemos si esta reducción de la isquemia silente conlleva un mejor pronóstico de la cardiopatía isquémica.

Los BBA están contraindicados en la angina asociada a vasoespasmo coronario, ya que el bloqueo de los receptores  $\beta$  coronarios facilita el predominio del tono  $\alpha$ -vasoconstrictor coronario.

#### 4. Efectos electrofisiológicos<sup>4,6,17</sup>

Los BBA inhiben el automatismo cardíaco, ya que aplanan la inclinación de la fase 4 de lenta despolarización diastólica de las células automáticas cardíacas y suprimiendo la actividad de los marcapasos ectópicos del nódulo au-

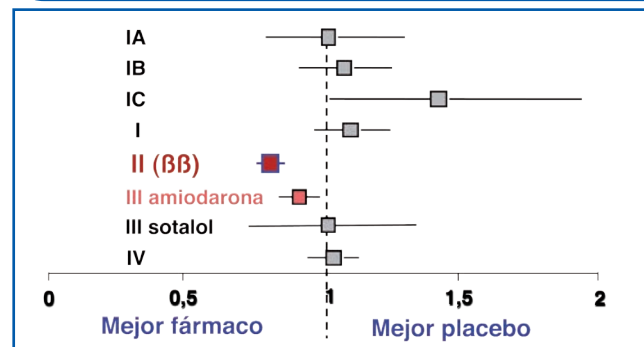
rículo-ventricular (A-V) y del sistema His-Purkinje a dosis a las que reducen la frecuencia sinusal. También suprimen el automatismo anormal que aparece en tejidos cardíacos anormalmente despolarizados (isquemia, fibrosis) y la actividad desencadenada por postpotenciales tempranos y tardíos inducidos por catecolaminas o fármacos que prolongan el intervalo QT del ECG (Fig. 5).

En el miocardio no isquémico, los BBA no modifican la velocidad de conducción o la duración de los potenciales de acción, ni los periodos refractarios auriculares o ventriculares (no modifican el QRS). A nivel del nódulo A-V, los BBA deprimen la velocidad de conducción y prolongan el periodo refractario (prolongan el PR y QT del ECG), pero no modifican la conducción retrógrada a través del nodo A-V o el periodo refractario de las vías accesorias.

En el miocardio isquémico, los BBA (Fig. 5):

- a) Prolongan de forma homogénea la duración del potencial de acción y de los periodos refractarios ventriculares, reducen la dispersión de la repolarización y del QT (un marcador de inestabilidad eléctrica) y suprimen la reentrada del impulso cardíaco.
- b) Suprimen los postpotenciales tardíos y el automatismo anómalo inducidos por las catecolaminas en tejidos isquémicos-despolarizados, que en ocasiones son el desencadenante de taquiarritmias ventriculares de alto riesgo.
- c) Aumentan el umbral de fibrilación ventricular, por disminuir las  $MVO_2$ , mejorar la perfusión subendocárdica e inhibir la agregación plaquetaria, la lipólisis y la captación miocárdica de ácidos grasos.
- d) Disminuyen la frecuencia cardíaca. Existe una correlación entre la bradicardia producida y la reducción de muerte súbita, de tal forma que los BBA con ASI, que son los que menos reducen la frecuencia cardíaca, también son los que menos reducen la muerte súbita.
- e) Los BBA no selectivos suprimen la hipopotasemia inducida por las catecolaminas en las fases tempranas del infarto de miocardio. Todas estas acciones

Figura 6. Disminución de la mortalidad total y muerte súbita en pacientes con IM previo tratados con fármacos antiarrítmicos



facilitan la supresión de las arritmias por reentrada y explican la reducción en la incidencia de taquiarritmias ventriculares y muerte cardiaca súbita en pacientes con infarto de miocardio previo (Fig. 5).

4.1. Efectividad antiarrítmica

Los BBA son útiles en el tratamiento de:

- 1) Taquicardias sinusales sintomáticas asociadas a un aumento del tono simpático (ejercicio, ansiedad, hipertiroidismo, feocromocitoma, anestesia general, IM previo o estados pre/postoperatorios)<sup>4,6,17</sup>.
- 2) Taquicardias supraventriculares: auricular focal, recíprocas del nódulo A-V, paroxísticas precipitadas por emociones o ejercicio, focal de la unión y la taquicardia no paroxística de la unión. Sin embargo, los BBA están contraindicados en las arritmias asociadas al síndrome de Wolff-Parkinson-White pues no modifican la conducción anterógrada a través de la vía accesoria y en pacientes con enfermedad del seno o síndrome bradicardia/taquicardia, ya que se puede precipitar una parada sinusal con síncope<sup>18</sup>.
- 3) Por deprimir la velocidad de conducción y prolongar el periodo refractario del nódulo AV pueden:
  - a) suprimir las taquicardias supraventriculares en las que el nodo AV forma parte del circuito de reentrada, en particular aquellas asociadas a HTA, angina o post-IM y
  - b) controlar la frecuencia ventricular, tanto en reposo como durante el ejercicio, en enfermos con taquiarritmias supraventriculares (taquicardias

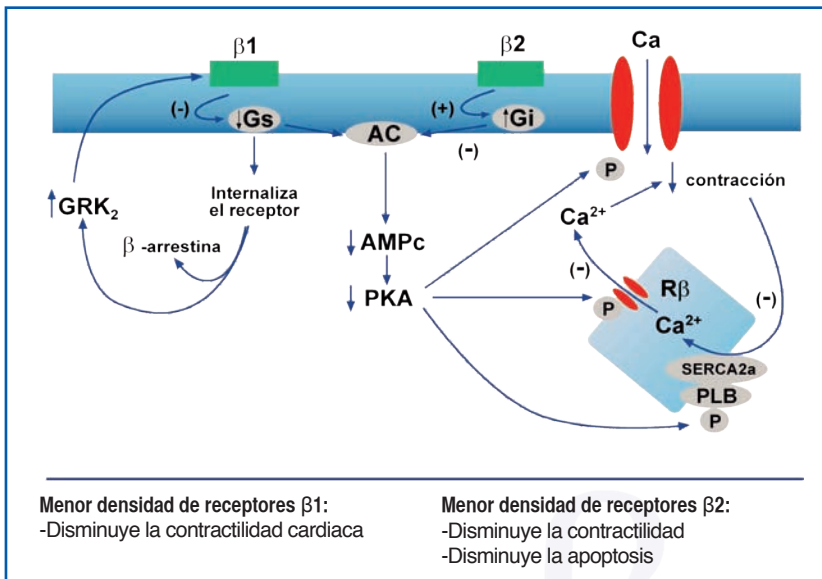
auriculares ectópicas, flutter y fibrilación auricular-FA)<sup>18</sup>.

- 4) También son útiles para mantener el ritmo sinusal tras la cardioversión de FA, particularmente en pacientes con IC, IM previo o HTA, siendo de elección en la profilaxis de la FA perioperatoria.
- 5) Extrasístoles y taquicardias ventriculares (TV) asociadas a un aumento del tono simpático, cardiopatía isquémica o post-IM, prolapso mitral, miocardiopatía hipertrófica, IC, diversas miocardiopatías o la intoxicación digitálica<sup>19</sup>.
- 6) Los BBA también son de elección en las arritmias del síndrome de QT largo congénito (en particular, en los cuadros asociados a mutaciones en los canales de potasio) o inducido por fármacos y en taquicardias ventriculares polimórficas catecolaminérgicas<sup>16,17,19</sup>.

4.2. Prevención de la muerte cardiaca súbita

Los BBA están indicados para prevenir la FV y la muerte súbita cardiaca (MCS) en pacientes con IM agudo, IC congestiva o función ventricular izquierda deprimida. Tras el infarto agudo de miocardio, los BBA reducen la mortalidad total y la MCS, por lo que su uso está recomendado en todos los pacientes para la prevención primaria de la MCS. Un análisis reciente de 31 estudios, los BBA reducían la MCS en 45% comparados con el grupo de control. Los BBA son fármacos de elección para la prevención de la MCS<sup>4,19</sup> en pacientes con prolapso de válvula mitral, miocardiopatía dilatada, síndrome del QT largo, TV polimórfica y catecolaminérgica, fibrilación ventricular idiopática o con marcapasos y desfibriladores implantables.

Figura 7. Cambios en la señalización beta-adrenérgica producida por la insuficiencia cardiaca



5. BBA en pacientes con Insuficiencia Cardiaca (IC)

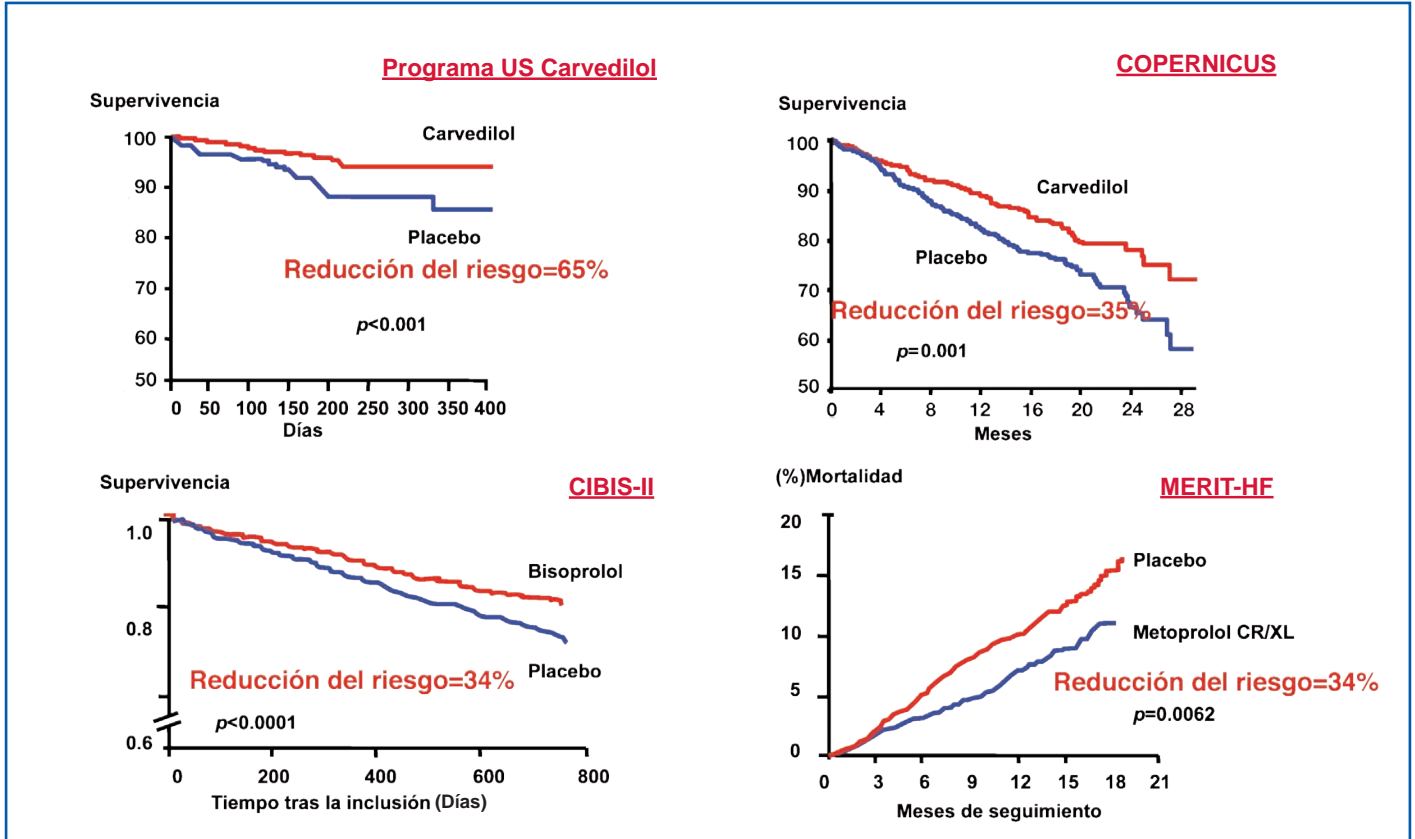
5.1. Papel del tono simpático en la IC<sup>1-4</sup>

El paciente con IC presenta un incremento del tono simpático que:

- 1) Incrementa la contractilidad y la frecuencia cardiacas y las MVO<sub>2</sub>.
- 2) Produce una vasoconstricción periférica, que aumenta la precarga y la poscarga y disminuye la perfusión tisular.
- 3) Disminuye la densidad de los receptores β1-cardiacos.
- 4) Ejerce una acción tóxica directa por aumentar la concentración intracelular de Ca<sup>2+</sup> ([Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>), que facilita la necrosis/apoptosis de las células cardiacas,
- 5) Estimula la liberación de renina y la activación del SRAA, es decir, incrementa la activación neurohumoral.
- 6) Disminuye el umbral de fibrilación ventricular y aumenta la incidencia de arritmias ventriculares y de MCS.



Figura 8. Beta-bloqueantes en pacientes con insuficiencia cardíaca



- 7) Acelera la progresión de la placa de ateroma y
- 8) Facilita la aparición de fenómenos tromboembólicos ya que activa la coagulación y la agregación plaquetarias, a la vez que disminuye la fibrinólisis.

Todos estos efectos aceleran la progresión de la IC y explican la correlación existente entre el aumento de los niveles plasmáticos de catecolaminas y la mortalidad del paciente. Por todo lo anterior, parece lógico pensar que los BBA pudieran ejercer un efecto beneficioso en el tratamiento de la IC.

El aumento en los niveles circulantes de catecolaminas, a su vez, produce cambios importantes en la señalización de los receptores  $\beta$ 1-adrenérgicos<sup>5</sup> (Fig. 7):

- 1) Una disminución en la expresión y/o la internalización de los receptores  $\beta$ 1-adrenérgicos, cambios que, si bien, intentan proteger a los cardiomiocitos del exceso de la activación simpática efectos disminuyen la contractilidad cardíaca. Estos cambios implican la activación de una cinasa acoplada a dichos receptores (GRK2) que fosforila los receptores y permite su unión a unas proteínas intracelulares denominadas  $\beta$ -arrestinas. Éstas desacoplan el receptor  $\beta$ 1-adrenérgico de la proteína Gs, lo que

conduce a una reducción de la contractilidad cardíaca y aumentan la expresión de proteínas Gi, que inhiben la activación de la adenilil ciclasa y disminuyen el número de receptores  $\beta$ 1-adrenérgicos.

- 2) Un aumento en la densidad de receptores  $\beta$ 2 que ejercen un efecto inhibitorio sobre la contractilidad cardíaca mediado a través de una excesiva formación de proteína Gi y la hiperfosforilación de los canales de  $\text{Ca}^{2+}$  del retículo sarcoplásmico (RyR2), que facilita la liberación del Ca almacenado a este nivel. Esta mayor liberación de Ca unido a una menor activación de la SERCA2a incrementa la  $[\text{Ca}^{2+}]$  intracitoplasmático durante la diástole, lo que retrasa la relajación ventricular, aumenta la tensión de la pared ventricular y las  $\text{MVO}_2$  y facilita los procesos de necrosis y apoptosis de los cardiomiocitos.
- 3) Un aumento en la expresión de receptores  $\beta$ 3-adrenérgicos que reduce la contractilidad cardíaca debido a una excesiva producción de óxido nítrico (NO).

### 5.2. Papel de los BBA

Todos los pacientes con IC crónica producida por miocardiopatías, isquémicas o no, con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (VI) reducida (NYHA clase II-IV), con disfunción sistólica del VI, con o sin insuficiencia cardíaca sintomática tras un IM agudo y con insuficiencia cardíaca crónica y función ventricular izquierda conservada deben ser tratados con BBA, so pena que exista alguna contraindicación<sup>4,20</sup>. En pacientes con insuficiencia cardíaca (clase funcional II-III, fracción de eyección < 35%) tratados con digoxina, diuréticos y un IECA, algunos BBA (bisoprolol, carvedilol, metoprolol, nebivolol) reducen los síntomas, producen una mejoría funcional y hemodinámica (disminuyen la poscarga, la frecuencia cardíaca y la presión capilar pulmonar y aumentan la fracción de eyección) y disminuyen las dimensiones ventriculares, las hospitalizaciones, la progresión de la insuficiencia cardíaca y la mortalidad total (**Fig. 8**), cardiovascular o súbita. Estos efectos beneficiosos son independientes de la edad, sexo, clase funcional, fracción de eyección del ventrículo izquierdo y etiología isquémica/no isquémica, en diabéticos y no diabéticos. Los pacientes de raza negra pueden constituir una excepción.

### 5.3. Mecanismo de acción de los BBA

El efecto beneficioso de los BBA sería la resultante de su capacidad para<sup>1-4</sup>:

- 1) Bloquear las acciones cardiotóxicas de las catecolaminas que contribuyen a la progresión de la enfermedad.
- 2) Aumentar la densidad de receptores  $\beta$ -adrenérgicos cardíacos, lo que mejoraría la respuesta hemodinámica a las catecolaminas circulantes y a los  $\beta$ -estimulantes (dopamina, dobutamina). Sin embargo, algunos BBA (carvedilol) no modifican la densidad receptorial, lo que indica que éste no es el único mecanismo implicado.
- 3) Inhibir la activación neurohumoral: disminuyen los niveles plasmáticos de noradrenalina, renina, angiotensina, aldosterona y vasopresina.
- 4) Disminuir la frecuencia cardíaca, lo que aumenta el aporte coronario de  $O_2$  y disminuye las MVO<sub>2</sub>.
- 5) Inhibir el aumento de la  $[Ca^{2+}]_i$  y la apoptosis de los cardiomiocitos inducida por la estimulación  $\beta_1$ -adrenérgica.
- 6) Presentar propiedades antianginosas y antiisquémicas, antiarrítmicas, antihipertensivas y antiagregantes plaquetarias.
- 7) Mejorar la utilización energética del miocardio al inhibir la lipólisis inducida por las catecolaminas y facilitar la glucólisis.
- 8) Inhibir la expresión de GRK2 y aumentar la actividad de la adenilil ciclasa, lo que se traduce en un aumento de la función contráctil.

9) Disminuir la hiperfosforilación del retículo sarcoplásmico y la liberación de  $Ca^{2+}$  desde éste durante la diástole, a la vez que aumentan la actividad de la SERCA2a; ambos efectos reducen la  $[Ca^{2+}]_i$  y mejoran la relajación ventricular.

10) En pacientes con cardiomiopatía dilatada los BBA bloquean los anticuerpos circulantes anti-receptores  $\beta_1$ -adrenérgicos.

### 5.4. Efecto sobre el remodelado ventricular

Los BBA mejoran el remodelado ventricular en pacientes con IM previo o con IC, disminuyendo los volúmenes telesistólicos y telediastólicos, a la vez que aumentan la fracción de eyección y los índices de contractilidad de la pared ventricular<sup>21</sup>. Estos efectos, que se observan incluso en pacientes tratados con inhibidores de la enzima de conversión, contribuyen a la reducción de la mortalidad observada en estos pacientes.

### 5.5. Insuficiencia cardíaca con función sistólica conservada

Debido a la ausencia de datos, la utilización de BBA en estos pacientes es empírica y está basada sobre todo en el posible beneficio obtenido al disminuir la frecuencia cardíaca, controlar la presión arterial y mejorar la isquemia miocárdica.

## 6. $\beta$ -bloqueantes e infarto de miocardio

Los BBA limitan el tamaño del infarto, reducen las taquiarritmias potencialmente mortales, alivian el dolor y reducen el reinfarto y la mortalidad (20-25%) cardíaca y súbita. Por ello, los BBA están recomendados en el tratamiento a largo plazo (de forma indefinida) en todos los pacientes que se recuperen del IM y que no presenten contraindicaciones. La reducción de la mortalidad producida por los BBA era independiente de la edad, raza, frecuencia cardíaca, fracción de eyección, función renal o de la presencia de enfermedad pulmonar, diabetes tipo 1, EPOC o HTA. El beneficio a largo plazo es mayor en los pacientes de alto riesgo, p. ej., pacientes con IM importante o anterior, taquiarritmias ventriculares y ancianos.

En pacientes con diabetes y enfermedad coronaria la administración de BBA durante 3 años reducía la mortalidad total (44%) y cardíaca (42%). En otro estudio realizado en pacientes diabéticos con IM previo, se demostró que los BBA reducían la mortalidad a 1 año (10% vs 23%). Sin embargo, los BBA siguen prescribiéndose menos de lo que se debería en esta población quizás porque se piensa que podrían empeorar la situación metabólica.

El mecanismo responsable de su efecto beneficioso es desconocido, aunque se ha atribuido a su capacidad para revertir los efectos deletéreos de aumento del tono simpático, así como a sus propiedades antihipertensivas, antianginosas y/o antiarrítmicas. Estos efectos parecen ser más manifiestos con los BBA que no presentan ASI, a pesar de que son los que producen los mayores cambios en el perfil lipídico.

### 7. Otras aplicaciones cardíacas

Los BBA están indicados en los pacientes con sospecha o diagnóstico de disección aórtica para obtener un rápido control de la presión arterial. En pacientes con miocardiopatía hipertrófica los BBA (propranolol, atenolol, metoprolol, sotalol o nadolol) han sido utilizados para aliviar los síntomas, mejorar la capacidad funcional, controlar la frecuencia cardíaca y las arritmias y son útiles para tratar la insuficiencia cardíaca y prevenir la MCS. También están indicados en el tratamiento de la HTA perioperatoria, la isquemia y las arritmias identificadas en el pre/postoperatorio.

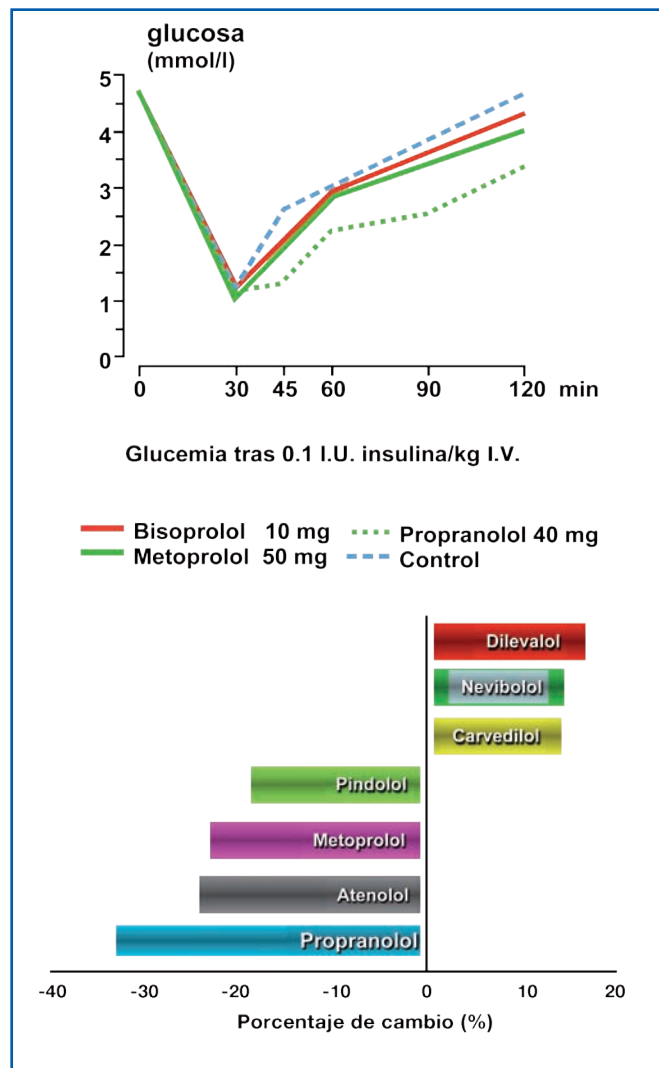
### 8. Efectos metabólicos

Los BBA no modifican los niveles plasmáticos de glucosa o insulina en pacientes no diabéticos en ayunas, ni aumentan la incidencia de hipoglucemia en pacientes diabéticos tratados con insulina o hipoglucemiantes orales. Sin embargo, los BBA no selectivos inhiben los síntomas de hipoglucemia (temblor, ansiedad y palpitaciones; la sudoración puede aumentar) y retrasan la recuperación de la glucemia tras la administración de insulina. Ello es debido a que inhiben la glucogenólisis y la liberación de ácido láctico y glicerol desde el músculo esquelético, que constituyen el sustrato para la gluconeogénesis hepática. Por tanto, en diabéticos se prefieren los BBA  $\beta_1$ -selectivos, que al no modificar las respuestas  $\beta_2$ -metabólicas (ver **Tabla 1**), no retrasan de forma importante la recuperación de la glucemia (**Fig. 9**). Además, los BBA clásicos (atenolol y metoprolol) aumentan la incidencia de diabetes de reciente comienzo, algo que no ha sido demostrado con nebivolol o carvedilol, que incluso pueden mejorar la resistencia a la insulina. Los BBA son los únicos fármacos que disminuyen la mortalidad (23% vs. 10%) en diabéticos con infarto de miocardio previo.

Los BBA, en particular los no-selectivos, disminuyen la tolerancia al ejercicio. Ello es debido a que el bloqueo de los receptores  $\beta_2$  disminuye el aumento del flujo muscular esquelético e inhibe las respuestas (gluconeogénesis, glucogenólisis), mientras que el bloqueo de los receptores  $\beta_1$  disminuye el volumen minuto e inhibe la lipólisis y la liberación de ácidos grasos libres producidas por las catecolaminas durante el ejercicio. Los  $\beta_1$ -selectivos no inhiben las respuestas metabólicas y disminuyen menos la vasodilatación de la musculatura esquelética durante el ejercicio submáximo, por lo que producen menos fatiga y disminuyen menos la tolerancia al ejercicio que los no selectivos.

Los BBA incrementan los niveles plasmáticos de triglicéridos y VLDL-colesterol y disminuyen los de HDL-colesterol (en particular de la subfracción HDL2) y el cociente HDL/(LDL + VLDL); los niveles de colesterol total y LDL-colesterol habitualmente no se modifican o aumentan. Los BBA  $\beta_1$ -selectivos y el carvedilol no modifican los niveles plasmáticos de triglicéridos y colesterol e incluso pueden incrementar los de HDL-colesterol, siendo de elec-

**Figura 9. Efecto de los BBA sobre la glucemia y la sensibilidad a la insulina**



ción en hipertensos con hiperlipidemia. La importancia de estos cambios del perfil lipídico se desconoce, ya que a pesar de los cambios que producen en el perfil lipídico, los BBA reducen la progresión de las placas ateroscleróticas en modelos animales y en pacientes con infarto de miocardio previo, propranolol y metoprolol no sólo reducen el reinfarcto, sino también el número de complicaciones ateroscleróticas en cerebro y extremidades inferiores.

Los BBA podrían retrasar la progresión de la aterosclerosis y prevenir la rotura de la placa porque:

- Reducen el estrés de la pared vascular al disminuir la frecuencia y contractilidad cardíacas y la presión arterial sistólica.
- Reducen la permeabilidad endotelial para las lipoproteínas y el acúmulo de LDL-colesterol en la pared vascular.

- c) Inhiben la proliferación de la musculatura lisa vascular y el acúmulo de Ca intravascular,
- d) Inhiben la agregación plaquetaria que las catecolaminas producen en pacientes diabéticos, con infarto de miocardio, angina inestable o accidentes cerebrovasculares.

En situaciones de estrés, politraumatismos, hipotermia o en la fase temprana pos-IM, el aumento de catecolaminas circulantes estimula los receptores  $\beta_2$  y la actividad ATPasa- $\text{Na}^+/\text{K}^+$  - dependiente, de la membrana de las células musculares esqueléticas, favoreciendo la captación de K por las mismas. El resultado es una hipopotasemia que aumenta la incidencia de arritmias ventriculares y de muerte súbita en enfermos con IM previo. El bloqueo de la hipopotasemia podría ser otro mecanismo por el que, los BBA no selectivos, podrían reducir la mortalidad post-IM.

## 9. Otros efectos

### 9.1. Hormonales

El propranolol inhibe la conversión periférica de tiroxina en triyodotirosina y disminuye los niveles de ésta, a la vez que aumenta los de tiroxina y T3r. Además, bloquea los signos del hipertiroidismo secundarios a la hiperactividad adrenérgica (taquicardia, ansiedad, temblor, nerviosismo), lo que explica su utilización en pacientes con crisis tirotoxicas.

### 9.2. Oftalmológicos

Los receptores  $\beta_1$  regulan la producción del humor acuoso, por lo que los BBA (betaxolol, carteolol, levobunolol y timolol), son fármacos de elección en el tratamiento del glaucoma de ángulo abierto. En forma de colirio, los BBA pasan a través del canal lacrimo-nasal y se absorben a través de las mucosas nasal y gastrointestinal.

### 9.3. Respiratorios

En pacientes con asma o Enfermedad Obstructiva Pulmonar Crónica (EPOC) los BBA aumentan la resistencia de las vías aéreas y disminuyen el volumen máximo espiratorio expulsado en 1 seg (FEV1) y la capacidad vital. El riesgo de broncoconstricción es menor con los BBA  $\beta_1$ -selectivos y sus efectos pueden revertirse más fácilmente con agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos (terbutalina, salbutamol). Por ello, en pacientes fumadores crónicos, con broncoespasmo o enfermedades pulmonares crónicas, los BBA de elección son los  $\beta_1$ -selectivos a dosis bajas. Sin embargo, todos los BBA están contraindicados en pacientes asmáticos.

### 9.4. Efectos renales

Los BBA aumentan las resistencias vasculares renales (disminuyen la presión arterial y el volumen minuto y facilitan el predominio del tono  $\alpha$ -adrenérgico vasoconstrictor) y disminuyen el flujo sanguíneo renal y la velocidad de filtración glomerular, pero no modifican la fracción de filtración. Estos efectos (que no aparecen con nadolol o carvedilol) no tienen trascendencia clínica en hipertensos con función

renal normal o deprimida, ya que no modifican los niveles plasmáticos de creatinina. El bloqueo de los receptores  $\beta_1$ -adrenérgicos reduce tanto la secreción basal de renina como la inducida tras deplección de volumen (hemorragia, diuréticos), por vasodilatadores o una dieta hiposódica.

### 9.5. Aplicaciones neuropsiquiátricas

Los BBA no-selectivos suprimen los síntomas somáticos (palpitaciones, temblor, hipertensión arterial, sudoración, diarrea) y psíquicos de ansiedad (tensión, miedo, dificultad de concentración, etc.). Los BBA son muy efectivos para suprimir la ansiedad pre/postoperatoria o situacional (hablar en público, realizar exámenes, conducir coches, tocar un instrumento, etc.) y, a diferencia de las benzodiazepinas, no producen sedación, somnolencia, alteraciones del comportamiento, dependencia o abuso. Los BBA no-selectivos también son útiles en pacientes con temblor esencial o sintomático (asociado a ansiedad, hipertiroidismo, agonistas  $\beta$ -adrenérgicos, litio, metilxantinas, Párkinson, morfina o alcohol) y en el mioclonos esencial familiar. La supresión del temblor es consecuencia del bloqueo de los receptores  $\beta_2$  localizados en la musculatura esquelética. El propranolol mejora los síntomas del síndrome de retirada de narcóticos y alcohol.

La administración profiláctica de BBA sin ASI reduce la intensidad, duración y frecuencia de los ataques de migraña. Sin embargo, no son útiles cuando el ataque ya ha comenzado. El mecanismo responsable implicaría la supresión de la fase de vasodilatación de los vasos extracraneales, la inhibición de la liberación de 5-HT o una acción estabilizadora de membrana que reduciría la sensación dolorosa.

### 9.6. BBA en la hipertensión portal

Los BBA no selectivos reducen el flujo sanguíneo esplácnico y la presión portal. Ello es debido a que el bloqueo de los receptores  $\beta_1$  reduce el volumen minuto y el de los receptores  $\beta_2$  produce una vasoconstricción esplácnica a la que también colabora el aumento del tono  $\alpha$ -vasoconstrictor. El propranolol reduce también el flujo a través de las colaterales portosistémicas y disminuye el gradiente de presión portal y la presión de las varices esofágicas. La respuesta al propranolol es muy variable, respondiendo peor los pacientes con episodios previos de hemorragia por varices o con ascitis. La ausencia de respuesta al propranolol es posiblemente debida a un aumento de la resistencia de los vasos portocolaterales que atenúa la reducción de la presión portal que acompaña el descenso del flujo esplácnico.

## Farmacocinética

Existen importantes diferencias en las propiedades farmacocinéticas de los BBA que vienen determinadas por el grado de liposolubilidad de su molécula (**Tabla 4**):

**1. BBA liposolubles.** Estos fármacos (alprenolol, labetalol, metoprolol, oxprenolol, propranolol y timolol) se absorben de forma rápida y completa por vía oral, pero se biotransforman en la pared intestinal y en el hígado (efecto de primer paso), por lo que su biodisponibilidad oral es baja (10-30%). El efecto de primer paso es un fenómeno muy variable, lo que explica las marcadas diferencias interindividuales en los niveles plasmáticos (de hasta 10-20 veces), efectividad y duración de sus acciones, porque se precisan dosis menores cuando se administran por vía I.V. que por vía oral y la necesidad de ajustar de forma individual la dosis para alcanzar la respuesta terapéutica deseada. Se unen en una alta proporción a

proteínas plasmáticas y se difunden ampliamente, atravesando las barreras placentaria y hematoencefálica. Ello explica la alta incidencia de reacciones adversas centrales que producen; por ello, en pacientes con historia previa de depresión se deben utilizar BBA hidrosolubles. Se biotransforman casi en su totalidad en el hígado (a través del citocromo CYP2D6), eliminándose, el fármaco y sus metabolitos, por vía renal. Por ello, es necesario reducir la dosis en pacientes con hepatopatías graves o con reducción del flujo hepático (insuficiencia cardíaca, ancianos, cirrosis). La rápida y marcada biotransformación explica su corta semivida (1-5 h); sin embargo, tras 2-4 semanas de tratamiento el sistema de biotransformación hepática se satura, lo que unido a la disminución del volumen minuto y del flujo sanguíneo hepático aumentan su biodisponibilidad oral hasta un 25-70%. Este aumento, unido a que se acumulan en los terminales nervioso simpáticos, explica por qué en tratamientos crónicos, la duración del efecto  $\beta$ -bloqueante (determinada por el tiempo en que la taquicardia inducida por el ejercicio está bloqueada) es muy superior a la semivida farmacocinética del fármaco.

**TABLA 4. Propiedades farmacocinéticas de los BBA**

Fármaco	F (%)	T <sub>max</sub> (h)	U.P.P. (%)	Semivida (h)	Vd (L/kg)	Vía de eliminación	Fr (%)
Alprenolol (a)	10	2	85	3-4	3.3	H	15
Atenolol (c)	55	2-4	<5	6-9	0.7-1.2	R	100
Betaxolol (b)	85	2-4	50	18	8	H	15
Bisoprolol (b)	85	1-4	33	9-12	3	H/R	50
Carteolol (c)	85	1-4	20-30	3-7	2.5/7	H/R	50-70
Carvedilol (b)	25	1-3	95	6-10	1.5-2	H	1
Celiprolol (b)	50	1-3	22	4-6	--	H/R	40
Esmolol (c)	--	0.15	55	0.13	3.5	EP	<1
Labetalol (c)	20-40	2-4	50	4-8	3.2-13.5	H/R	<5
Metoprolol (a)	50	0.5-3	12	3-5	5.5	H	3
Nadolol (c)	30	1-4	30	14-24	2.1	R	75
Nebivolol (b)	12-96	1-3	98	24	1.5	H	<1
Oxprenolol (b)	25-60	0.5-1.5	80-90	1-3	1.3	H	<5
Propranolol (a)	30	1-3	90-95	3-6	3.6	H	<1
Timolol (b)	50-75	0.4-3	10	3-5	1.8-3.5	H/R	20

Liposolubilidad: (a) alta, (b) moderada y (c) baja;

F: biodisponibilidad oral; Fr: Fracción de fármaco que se elimina sin biotransformar por vía renal; UPP: unión a proteínas plasmáticas; T<sub>max</sub>: tiempo hasta alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas; Vd: volumen de distribución; H: hepática; R: renal; EP: esterasas plasmáticas.

**2. BBA hidrosolubles** (acebutolol, atenolol, carteolol, nadolol, sotalol). Se absorben de forma incompleta (50%) por vía oral, pero apenas sufren efecto de primer paso, por lo que sus niveles plasmáticos presentan pocas variaciones interindividuales. Se unen poco a proteínas plasmáticas, atraviesan mal la barrera hematoencefálica, razón por la que presentan menos efectos indeseables centrales y una semivida más prolongada (nadolol). Se eliminan por vía renal sin apenas biotransformarse, por lo que su excreción depende directamente de la velocidad de filtración glomerular. Por tanto, en ancianos y en enfermos con insuficiencia renal debe reducirse la dosis administrada o administrarse un BBA liposoluble.

**3. BBA lipo-hidrosolubles.** Bisoprolol y celiprolol presentan propiedades comunes a los dos grupos: buena disponibilidad oral (80-90%), atraviesan mal la barrera hematoencefálica y presentan una semivida prolongada (11-18 h). Se eliminan en un 50% por biotransformación hepática y el resto por vía renal sin biotransformar, lo que permite su uso en pacientes con insuficiencia hepática y/o renal.

**4. BBA de acción ultracorta.** El esmolol es un BBA que se metaboliza rápidamente por esterases eritrocitarias, siendo su semivida es de 9 minutos, razón por lo que sus efectos terapéuticos o adversos, desaparecen al cabo de 30 minutos. Por vía I.V. es un fármaco útil para controlar taquicardias supraventriculares y la taquicardia e hipertensión perioperatorias (asociada a laringoscopia, intubación traqueal o intervenciones quirúrgicas), la cardiotoxicidad por cocaína, las crisis tiorotóxicas o para predecir la tolerancia oral a los BBA en pacientes con cardiopatía isquémica.

Los BBA más cardioselectivos (bisoprolol, nebivolol), los vasodilatadores (carvedilol, nebivolol), los que presentan una semivida más prolongada (nadolol, carvedilol, bisoprolol) y las formulaciones de liberación retardada son de elección en el tratamiento de los pacientes hipertensos o con angina de pecho.

## Reacciones adversas

Los BBA producen reacciones adversas que son predecibles, por lo que podemos de antemano excluir aquellos pacientes en los que estén contraindicados. Las principales reacciones adversas son:

- **Cardiovasculares:** pueden producir hipotensión, bradicardia, bloqueo A-V, disfunción sinusal e insuficiencia cardíaca. Estos efectos se observan principalmente en pacientes con disminución de la función del nodo sinusal y de la conducción a través del nódulo A-V y rara vez al administrar un BBA por vía I.V. a pacientes con IM o por vía oral a pacientes con IC crónica. Los BBA selectivos o con ASI deprimen menos la frecuencia sinusal, por lo que serían de elección en hipertensos con bradicardia en reposo o en ancianos; sin embargo, pueden incrementar la frecuencia cardíaca cuando el tono simpático es bajo (en reposo, durante el sueño), estando contraindicados en pacientes con angina nocturna y en hipertiroideos. En el síndrome de *Wolff-Parkinson-White*, los BBA deprimen el nodo AV, pero apenas si modifican la vía accesoria; por ello, si el cuadro se asocia a fibrilación auricular, los BBA podrían aumentar la conducción anterógrada a través de la vía accesoria y, por tanto, la frecuencia ventricular.

Los BBA pueden producir calambres, sensación de frío o cansancio en las extremidades, propiciar el fenómeno de Raynaud y empeorar los síntomas en pacientes con enfermedad periférica vascular grave. Este aumento del tono vascular es más marcado con los BBA no selectivos, que bloquean los receptores  $\beta_2$ -vasodilatadores y  $\beta_1$ -cardíacos (disminuyen el volumen minuto), y producen un predominio del tono  $\alpha$ -vasoconstrictor, que con los  $\beta_1$ -selectivos. La reducción de los flujos regionales es mínima con los BBA que presentan propiedades vasodilatadoras (carvedilol, nebivolol).

- **Nerviosos:** insomnio, parestesias, cefaleas, fatiga, depresión, cansancio, mareos y pesadillas nocturnas. Estas reacciones adversas son más marcadas con los BBA liposolubles, y menos frecuentes con los hidrosolubles, evitando administrarlos por la tarde. En algunos pacientes, la fatiga puede estar relacionada con la reducción de flujo sanguíneo en la musculatura esquelética; en otros casos puede ser secundaria a un efecto sobre el SNC.

- **Digestivos:** náuseas, estreñimiento o diarrea. El labetalol produce hepatopatías e incluso necrosis hepática.

- **Respiratorios:** los BBA producen una intensa broncoconstricción que contraindica su utilización en pacientes asmáticos. Estos efectos son más marcados con los BBA no-selectivos, que pueden producir una grave broncoconstricción que responde sólo a la administración de altas dosis de agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos o de teofilina.

- **Metabólicos:** los BBA no selectivos pueden aumentar los niveles plasmáticos de triglicéridos y VLDL-colesterol y disminuyen los niveles de HDL-colesterol. También aumentan los niveles plasmáticos de ácido úrico. Estos cambios no aparecen con los BBA  $\beta_1$ -selectivos y con carvedilol o nebivolol. Sin embargo, desconocemos la repercusión clínica de estos cambios.

- **Impotencia:** su incidencia es muy variable, siendo menor con los BBA selectivos o carvedilol y no aparece con nebivolol.

- **Otras reacciones:** erupciones cutáneas.

- **Síndrome de retirada:** la supresión brusca del tratamiento con BBA puede producir un síndrome de retirada que en hipertensos cursa con HTA, taquicardia, diaforesis, ansiedad y temblor y en pacientes con cardiopatía isquémica puede producir angina o infarto de miocardio. Este cuadro, que se ha atribuido a un aumento en el número de receptores  $\beta$  y de la agregación plaquetaria durante el tratamiento con un BBA, es menos marcado con los que presentan una semivida más prolongada. Por tanto, el tratamiento antihipertensivo o antianginoso con un BBA se discontinuará siempre de forma gradual, recomendando al paciente restringir el ejercicio físico durante ese periodo.

## Contraindicaciones

Los BBA están contraindicados en enfermos con asma o EPOC y broncoespasmo, bradicardia ( $\leq 45$  lpm), enfermedad del seno, bloqueo seno-auricular, bloqueo A-V de segundo o tercer grado (PQ > 0.24 seg), insuficiencia cardíaca descompensada (que requiere la administración I.V. de fármacos inotrópicos positivos), hipotensión (PAS < 90 mm Hg), choque cardiogénico o estenosis aórtica.

La dosis de BBA debe reducirse 24 horas antes de realizar cirugía mayor pues bloquean los reflejos cardiovasculares simpáticos y deprimen la contractilidad y frecuencia cardíaca, a la vez que potencian las acciones cardiodepresoras de los anestésicos generales. Se utilizarán con precaución en pacientes con EPOC sin actividad broncoespástica, diabetes insulino-dependiente, vasculopatías periféricas o bloqueo AV de primer grado.

## Interacciones farmacológicas

### 1. Farmacocinéticas

La biodisponibilidad oral de propranolol y metoprolol disminuye cuando se asocian a antiácidos que contienen sales de aluminio o a colestiramina. La biodisponibilidad, los niveles plasmáticos y la semivida de los BBA liposolubles aumenta cuando disminuye el flujo sanguíneo hepático (IC, ancianos, cirrosis) o se administran fármacos que inhiben su biotransformación hepática (cimetidina, hidralazina, anticonceptivos orales, verapamilo). Por el contrario, los inductores enzimáticos (tabaco, barbitúricos, alcohol, rifampicina) disminuyen la biodisponibilidad, los niveles plasmáticos y la semivida de estos BBA. En estas situaciones deben utilizarse BBA hidrosolubles, que apenas sufren biotransformación hepática. La biodisponibilidad de los BBA hidrosolubles disminuye en presencia de ampicilina y de antiinflamatorios no esteroideos.

Propranolol y metoprolol reducen el volumen minuto y el flujo sanguíneo hepático y retrasan su biotransformación hepática y la de otros fármacos que se biotransforman en el hígado (teofilina, lidocaína, verapamilo), aumentando sus niveles plasmáticos y la incidencia de reacciones adversas. Los niveles plasmáticos de propranolol aumentan cuando se asocia a diltiazem, clorpromazina o furosemida y disminuyen en hipertiroideos. Los BBA reducen la excreción urinaria de digoxina; esta interacción no se observa con el nadolol y el carvedilol, que aumentan el flujo renal.

### 2. Farmacodinámicas

Los BBA potencian los efectos de otros fármacos antihipertensivos y la reducción de la presión arterial producida por nitratos, fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos y anestésicos generales (halotano, flutano) e inhiben la taquicardia refleja inducida por diversos vasodilatadores. También potencian las acciones cardiodepresoras de los anestésicos generales. La asociación de BBA y antagonistas del Ca o antiarrítmicos del grupo I incrementa el riesgo de hipotensión, bradicardia, bloqueo A-V y depresión de la contractilidad cardíaca. La digoxina aumenta el riesgo de bradicardia y bloqueo A-V. Los BBA no selectivos potencian la hipoglucemia inducida por antidiabéticos orales o insulina y el efecto hipotensor de la primera dosis producido por los bloqueantes  $\alpha$ -adrenérgicos, así como la respuesta vasoconstrictora e hipertensora de los agonistas

$\alpha$ -adrenérgicos (ergotamina, fenilefrina), incluidos en numerosos preparados antigripales. Los antiinflamatorios no esteroideos, en particular la indometacina, reducen el efecto antihipertensivo de los BBA por inhibir la síntesis de prostaciclina ( $\text{PGI}_2$ ) y producir retención de Na. El esmolol aumenta la digoxinemia y retrasa la recuperación del bloqueo neuromuscular producido por la succinilcolina, mientras que la morfina aumenta hasta en un 50% los niveles plasmáticos de esmolol.

## Perspectivas futuras de los BBA

Desde su introducción hace ya 50 años, los BBA han ocupado un importante papel en el tratamiento de diversas enfermedades cardiovasculares, tales como la hipertensión arterial, la cardiopatía isquémica, las arritmias y la insuficiencia cardíaca. Sin embargo, los BBA son una familia de fármacos que presentan importantes diferencias entre sí que deben ser consideradas en cada situación clínica. Como norma general, el BBA de elección es el que tiene un beneficio demostrado en una situación clínica concreta. En los últimos años, el atenolol y los BBA de primera generación han perdido su papel como primer escalón de tratamiento de la HTA, pero siguen ocupando un papel muy importante en el tratamiento de los pacientes con cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca o arritmias cardíacas, así como en la prevención secundaria del infarto de miocardio. A pesar de que en los últimos años ha aumentado de forma progresiva su utilización, en nuestro medio, los BBA se utilizan menos de lo esperado y pensamos que este curso podría facilitar el uso racional de los BBA en la práctica clínica.

## Bibliografía

1. Cruickshank JM, Prichard BNC. Beta-adrenoceptors. En: Cruickshank JM, Prichard BNC, editors. Beta-blockers in clinical practice. London: Churchill Livingstone; 1996.
2. Tamargo JL, Delpón E. Optimisation of  $\beta$ -blockers pharmacology. J Cardiovasc Pharmacol. 1990;16 Suppl. 5:S8
3. Tamargo J. Farmacología de los bloqueantes beta-adrenérgicos. Rev. Esp. Cardiol. 1997; 50 (supl 3): 30.
4. López-Sendón J, Swedberg K, McMurray J, et al. Documento de Consenso de Expertos sobre bloqueadores de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos. Rev Esp Cardiol. 2005;58:65.
5. Brodde OE: Beta-adrenoceptor blocker treatment and the cardiac beta-adrenoceptor-G-protein(s)-adenylyl cyclase system in chronic heart failure. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 2007; 374:361-372.
6. Mancia G, De Kacker G, Dominiczak A, et al. Guías de práctica clínica para el tratamiento de la hipertensión arterial 2007. Rev Esp Cardiol 2007;60: 968.e1-968.e94.
7. Cockcroft J, Chowienzyk P, Brett S, et al. Nebivolol vasodilates human forearm vasculatures: evidence for an L-arginine/NO dependent mechanism. J Pharmacol Exp Ther 1995; 274: 1067.

8. Man in't Veld AJ, van der Meiracker A, Schalekamp MADH. The effect of  $\beta$  blockers on total peripheral resistance. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986; 8 (suppl 4): S49
9. Schiffrin E, Deng L. Comparison of effects of angiotensin I-converting enzyme inhibition and  $\beta$  blockade for 2 years on function of small arteries from hypertensive patients. *Hypertension* 1995; 25: 699.
10. Schiffrin EL. Correction of remodeling and function of small arteries in human hypertension by cilazapril, an angiotensin I-converting enzyme inhibitor. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1996;27 Suppl 2:S13-8
11. Williams B. Beta-blockers and the treatment of hypertension. *J Hypertens* 2007; 25:1351.
12. Fox K, Alonso MA, Ardissino D et al. Guía sobre el manejo de la angina estable. Versión resumida. *Rev Esp Cardiol* 2006;59:919-70.
13. von Arnim T. Medical treatment to reduce total ischemic burden: total ischemic burden bisoprolol study (TIBBS), a multicenter trial comparing bisoprolol and nifedipine. The TIBBS Investigators. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25:231.
14. Heidenreich PA, et al:  $\beta$ -Blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina. *JAMA* 1999; 281:1927.
15. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D et al. Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol* 2007;60:1070.e1.
16. Delpón E, Caballero R, Tamargo J. Fármacos antiarrítmicos. En: Manual de arritmias y electrofisiología cardíaca. Pulso Ediciones, S.L.. Barcelona 2010:477-496.
17. Tamargo J, Caballero R, Delpón E. Fármacos antiarrítmicos. En: *Cardiomecum*. Eds. Guindo J, Bertomeu V, González-Juanatey JR. Publicaciones Permanyer. Barcelona. 2007: 227-252.
18. Camm J, Kirchhof P, Lip G et al. Guías de práctica clínica para el manejo de la fibrilación auricular. *Rev Esp Cardiol*. 2010; 63 :1483.e1-e83.
19. Zipes DP, Camm J, Borggrefe M et al. Guías de Práctica Clínica del ACC/AHA/ESC 2006 sobre el manejo de pacientes con arritmias ventriculares y la prevención de la muerte cardíaca súbita. *Rev Esp Cardiol* 2006;59:1328.e1.
20. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G et al. Guías europeas de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica (2008). *Rev Esp Cardiol* 2008;61:1329.e1-1329.e70
21. Udelson JE. Ventricular remodeling in heart failure and the effect of beta-blockade. *Am J Cardiol* 2004;93(9A):43B.
22. Teo KK, et al: Effects of prophylactic antiarrhythmic drug therapy in acute myocardial infarction: an overview of results from randomized controlled trials. *JAMA* 1993; 270:1589.
23. Freemantle N, et al:  $\beta$ -Blockade after myocardial infarction: systemic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999; 318:173
24. Van de Werf F, Bax J, Betriu A et al. Guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC). Manejo del infarto agudo de miocardio en pacientes con elevación persistente del segmento ST. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:e1.
25. Gottlieb S, McCarter R, Vogel R. Effect of beta-blockade on mortality among high risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998;338:489.
26. Leopold G, Ungethüm W, Pabst J, Simane Z, Bühring KU, Wiemann H. Pharmacodynamic profile of bisoprolol, a new beta 1-selective adrenoceptor antagonist. *Br J Clin Pharmacol* 1986; 22:293-300.
27. Kjekshus J, Gilpin E, Gali G, et al. Diabetic patients and beta blockers after acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 1990; 11:43.
28. Frishman WH, Lazar EJ, Gorodokin G. Pharmacokinetic optimisation of therapy with beta-adrenergic-blocking agents. *Clin Pharmacokinet*. 1991;20:311.
29. Tamargo J, Delpón E, Cogolludo A, Caballero R, Gómez R, Núñez L, Vaquero M. Interacciones de los fármacos cardiovasculares. Ed. Momento Médico Iberoamericana, S.L. Madrid. 2007: 1-247