



Atención conjunta al paciente cardiaco. Manejo de betabloqueantes



# Documento de Consenso SEMERGEN-SECEX

Documento de Consenso  
SEMERGEN-SECEX

Atención conjunta  
al paciente cardiaco.  
Manejo de  
betabloqueantes



Esta publicación se presenta como un servicio de información científica a la profesión médica. Los contenidos y opiniones elaborados por los diferentes autores son propiedad de éstos, y no son, ni representan necesariamente la opinión de Merck S.L. Algunas de las referencias podrían citar medicamentos no comercializados así como información no acorde en su totalidad con lo contenido en la Ficha Técnica aprobada por las Autoridades Sanitarias, por lo que aconsejamos y recomendamos su consulta.

© Edicomplet 2010

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación podrá ser reproducida, almacenada, o transmitida en cualquier forma ni por cualquier procedimiento electrónico, mecánico, de fotocopia, de registro o de otro tipo sin la autorización por escrito del titular del Copyright.

I.S.B.N.:  
Depósito Legal: M-0000-2010

*Coordinación Técnica y Editorial*

**EDICOMPLET** *Grupo*  
**saned**

Capitán Haya, 60. 28020 Madrid. Tel.: 91 749 95 02  
Anton Fortuny, 14-16 Edif. B, 2º 2ª. 08950 Espluges de Llobregat (Barcelona). Tel.: 93 320 93 30

Fotocomposición y Fotomecánica: Siglo Digital, S.L. • Impresión: Hermanos Gómez, S.L.

## Prólogo

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) constituyen la primera causa de muerte en nuestro país, originando el 31,7% de todas las muertes según datos del Instituto Nacional de Estadística publicados en marzo de 2010. El envejecimiento progresivo de la población, la mejor supervivencia de los problemas cardiovasculares y el escaso control de los factores de riesgo, como la hipertensión arterial, están produciendo una creciente población de pacientes con ECV que precisan de un tratamiento óptimo acorde a las recomendaciones de las guías de práctica clínica (GPC). Se ha demostrado que la calidad de los cuidados médicos que se prestan a los pacientes con ECV (cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca, fibrilación auricular, etc.) tiene un impacto relevante sobre las consecuencias de la enfermedad, al reducir la hospitalización y la mortalidad de los mismos. Por ello, el médico de atención primaria (AP) está llamado a realizar una importante labor en el diagnóstico y tratamiento adecuado de estos pacientes, en colaboración y con el apoyo del especialista en cardiología. Este papel será cada vez más relevante, a medida que la población de pacientes con ECV se vaya incrementando.

La optimización terapéutica constituye uno de los principales objetivos de la atención a pacientes con ECV. Los betabloqueantes (BB) representan un grupo farmacológico muy conocido como antihipertensivos desde hace cuatro décadas y con indicaciones concluyentes para tratar la cardiopatía isquémica (CI), insuficiencia cardiaca (IC) o fibrilación auricular. Sin embargo, en los últimos años han surgido discrepancias en su utilización como antihipertensivos de primera elección sobre la base de que la mayor parte de la evidencia disponible procede de estudios que se han realizado con los BB tradicionales (propranolol, atenolol y metoprolol), existiendo escasa información con los BB de nueva generación (bisoprolol, nebivolol y carvedilol). Cada una de estas moléculas presenta diferencias farmacoló-

gicas, de eficacia clínica y de indicación terapéutica que conviene conocer. Por otra parte el manejo de los BB en la IC o CI, especialmente en el ámbito de la AP, dista mucho de ser el recomendado por las GPC; por ejemplo en la IC es frecuente observar una importante variedad de BB, algunos de los cuales no han demostrado proporcionar beneficios en estos pacientes en estudios de morbi-mortalidad.

La investigación sobre el tratamiento de la ECV ha sido muy dinámica en los últimos años, y ha producido significativos cambios en las estrategias de tratamiento, por lo que es necesario actualizar frecuentemente los conocimientos de los profesionales encargados del cuidado de estos enfermos. Por ello, surge este documento de consenso entre el Grupo de Hipertensión Arterial de la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN) y de la Sección de Cardiología Clínica y Extrahospitalaria de la Sociedad Española de Cardiología (SEC). Se trata de un documento elaborado por facultativos de AP y cardiólogos que pretende ser una puesta al día de las principales recomendaciones de las GPC y de las últimas evidencias procedentes de ensayos clínicos que se han producido en el manejo de los BB en el tratamiento de la ECV.

Queremos agradecer a los compañeros participantes del Grupo HTA de la SEMERGEN y a los miembros de la SEC su colaboración en el desarrollo del proyecto, así como el apoyo de Merck-Serono y la labor editorial de Grupo Saned, gracias a los cuales podemos contar con un documento de excelente calidad, que esperamos sea de utilidad a todos los médicos interesados en la ECV.

Los coordinadores

**Vivencio Barrios**

Cardiólogo. Servicio de Cardiología.

Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

**José Luis Listerri**

Médico de Familia.

CS Joaquín Benlloch. Valencia

## Coordinadores

---

### Vivencio Barrios Alonso

Cardiólogo. Servicio de Cardiología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid

### José Luis Llisterri Caro

Médico de Familia. CS Joaquín Benlloch. Valencia

## Autores

---

### Francisco Javier Alonso Moreno

Médico de Familia. CS Sillería. Toledo

### Vivencio Barrios Alonso

Cardiólogo. Servicio de Cardiología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid

### Alberto Calderón Montero

Médico de Familia. CS Rosa Luxemburgo (Área 5).  
San Sebastián de los Reyes (Madrid)

### Carlos Escobar Cervantes

Cardiólogo. Servicio de Cardiología. Hospital Infanta Sofía.  
San Sebastián de los Reyes (Madrid)

### Juan José Gómez Doblaz

Cardiólogo. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Virgen  
de la Victoria. Málaga

### José Luis Llisterri Caro

Médico de Familia. CS Joaquín Benlloch. Valencia

### Nekane Murga Eizagaechearria

Cardiólogo. Servicio de Cardiología. Hospital de Basurto.  
Osakidetza

### Gustavo C. Rodríguez Roca

Médico Especialista en Medicina familiar y Comunitaria.  
CS de La Puebla de Montalbán (Toledo)

## Coordinador editorial

---

### Federico E. Pérez Agudo

Médico de Familia. Equipo de Atención Primaria Madrid 5. Madrid

# Índice

## CARACTERÍSTICAS FÁRMACO-CLÍNICAS DE LOS BETABLOQUEANTES 7

- Mecanismos de acción de los betabloqueantes ..... 7
- Propiedades farmacológicas de los betabloqueantes ..... 9
- Tolerancia y efectos adversos ..... 11
- Bibliografía ..... 13

## UTILIDAD DE LOS BETABLOQUEANTES EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL 15

- Introducción ..... 15
- Efecto de los betabloqueantes sobre la presión arterial ..... 15
- Efectos adversos de los betabloqueantes..... 16
- Aportación de los grandes ensayos ..... 17
- Utilidad clínica de los betabloqueantes en la HTA asociada a cardiopatía hipertensiva .... 18
- Recomendaciones de la Sociedad Europea de Hipertensión ..... 19
- Conclusiones ..... 20
- Bibliografía ..... 21
- Algoritmos ..... 23

## BETABLOQUEANTES EN LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA CRÓNICA 25

- Introducción ..... 25
- Mecanismo de acción de los betabloqueantes y base fisiopatológica de la cardiopatía isquémica ..... 25

- Farmacología y pautas de utilización .....26
- Aspectos prácticos para el manejo de betabloqueantes en la CIC en Atención Primaria ..... 27
- Bibliografía ..... 28
- Algoritmos ..... 30

## BETABLOQUEANTES EN LA INSUFICIENCIA CADIACA 31

---

- Introducción ..... 31
- Bases fisiopatológicas ..... 31
- Farmacología ..... 32
- Eficacia clínica ..... 32
- Evidencias ..... 32
- Indicaciones ..... 35
- Dosis ..... 36
- Limitaciones ..... 36
- Aspectos prácticos para el manejo de los betabloqueantes en el tratamiento de la IC en Atención Primaria ..... 36
- Conclusiones ..... 37
- Bibliografía ..... 38
- Algoritmo ..... 39

## BETABLOQUEANTES EN OTRAS SITUACIONES CLÍNICAS: CIRUGÍA NO CARDIACA, FIBRILACIÓN AURICULAR Y DIABETES 41

---

- Cirugía no cardiaca ..... 41
- Fibrilación auricular ..... 45
- Diabetes ..... 47
- Bibliografía ..... 48

# Características fármaco-clínicas de los betabloqueantes

Los betabloqueantes (BB) son uno de los subgrupos terapéuticos más antiguos utilizados en el campo de las enfermedades cardiovasculares. Desde que en 1963 se sintetizó el propranolol hasta la actualidad, se han elaborado más de 20 fármacos de esta familia.

Los BB son muy eficaces como antihipertensivos, y a pesar de alguna controversia, siguen considerándose fármacos de primera línea para el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA). Asimismo, han demostrado su utilidad en el campo de la cardiopatía isquémica aguda y crónica, con especial significación en el postinfarto de miocardio, donde tienen un efecto específico. Además, algunos BB reducen la morbimortalidad en la insuficiencia cardíaca y con frecuencia se utilizan como antiarrítmicos en un amplio abanico de arritmias cardíacas.

La diversidad de su acción, la diferente eficacia de algunos de ellos en campos específicos y la variabilidad en las propiedades farmacológicas, confieren a este grupo un carácter heterogéneo, por lo que conviene ser cauteloso a la hora de extrapolar los efectos de unos fármacos a otros (*efecto clase*). El conocimiento de las propiedades fármaco-clínicas es imprescindible para poder individualizar el tratamiento.

## Mecanismos de acción de los betabloqueantes

En la fisiopatología de la HTA esencial, el sistema nervioso autónomo (SNA) es uno de

los mecanismos patogénicos principales junto al sistema renina angiotensina aldosterona y al balance hidroelectrolítico. De forma genérica, los BB actúan modulando el sistema nervioso simpático (SNS) fundamentalmente por su efecto sobre los receptores  $\beta$  y en algunos casos sobre los receptores  $\alpha$ . Estos receptores se encuentran repartidos en diferentes tejidos y órganos y su estímulo da lugar a las acciones que se reflejan en la tabla 1.1.

Los efectos del SNA están mediados por la liberación de noradrenalina (NA) en las terminaciones nerviosas postganglionares y de adrenalina por la glándula suprarrenal. La NA liberada al espacio intersináptico estimula los receptores  $\beta$  y  $\alpha_1$  de la célula efectora postsináptica. Simultáneamente, existe un mecanismo de retroalimentación, de modo que la NA del espacio intersináptico interacciona con receptores  $\beta$  presinápticos que estimulan la liberación adicional de NA y con los receptores  $\alpha_2$  presinápticos que inhiben dicha liberación.

## Mecanismos de acción

A pesar del tiempo transcurrido desde su desarrollo y su extensa utilización, aún no son del todo comprendidos sus mecanismos de acción. Aunque el bloqueo de las catecolaminas adquiere una gran importancia, son múltiples los mecanismos por los que actúa este grupo farmacológico. Es conocido que no todos los BB actúan por las mismas vías y que la intensidad del efecto en un determinado mecanismo de acción puede variar entre los

**Tabla 1.1.** Distribución tisular y efectos del estímulo (agonismo) de los receptores adrenérgicos

LOCALIZACIÓN	RECEPTOR	EFEECTO
<b>Corazón</b>		
Nodo sinusal		Aumento frecuencia
Nodo A-V	$\beta_1 > \beta_2$	Aumento velocidad de conducción Disminución de la refractariedad
Tejido de conducción		Aumento de la velocidad de conducción Aumento del automatismo
Miocardio		Aumento de la contractilidad
Arterias coronarias	$\beta_1, \beta_2$	Vasodilatación
<b>Arterias</b>	$\beta_2$	Vasodilatación
<b>Venas</b>	$\beta_2$	Vasodilatación
<b>Músculo esquelético</b>	$\beta_2$	Aumento contractilidad, glucogenolisis
<b>Bronquios</b>	$\beta_2$	Broncodilatación
<b>Aparato yuxtglomerular</b>	$\beta_2$	Liberación de renina
<b>Células beta páncreas</b>	$\beta_2$	Liberación de insulina
<b>Vía biliar</b>	$\beta_2$	Relajación
<b>Vía urinaria</b>	$\beta_2$	Relajación
<b>Hígado</b>	$\beta_2$	Glucogenolisis y neoglucogénesis
<b>Terminaciones adrenérgicas</b>	$\beta_2$	Liberación de noradrenalina
<b>Tejido adiposo</b>	$\beta_2 > \beta_1$	Lipolisis

distintos fármacos e incluso dependiendo de la dosis utilizada.

Los diferentes mecanismos de acción (tabla 1.2) podemos resumirlos en:

- Bloqueo de los receptores  $\beta_1$  cardiacos que produce una disminución de la frecuencia y contractilidad cardiacas. La reducción consecuente del gasto cardiaco, produce un efecto hipotensor y antiisquémico al reducir el trabajo miocárdico. Además el descenso de la frecuencia cardiaca aumenta el tiempo de llenado durante la diástole aumentando la perfusión coronaria y potenciando el efecto antiisquémico.
- Inhibición del sistema renina angiotensina aldosterona por bloqueo de los receptores  $\beta_1$  del aparato yuxtglomerular.
- Bloqueo de los receptores  $\alpha_2$  presinápticos que aumentan la producción de NA reduciendo la actividad vasomotora central.
- Retardo en la conducción cardiaca, disminución de la activación espontánea de marcapasos ectópicos y aumento del periodo refractario del nodo aurículo-ventricular lo que explica en parte sus efectos antiaritmicos.
- Aumento de la liberación de óxido nítrico por el endotelio que potencia el efecto vasodilatador.

**Tabla 1.2.** Efectos de los betabloqueantes

<b>Bloqueo receptor <math>\beta_1</math></b>	Disminución de la frecuencia cardiaca Disminución de la contractilidad Reducción del gasto cardiaco Disminución conducción AV Aumento del periodo refractario AV Inhibición de la liberación de renina por el aparato yuxtglomerular
<b>Bloqueo de los receptores <math>\alpha_2</math> presinápticos</b>	Liberación de noradrenalina
<b>Bloqueo receptores <math>\alpha_1</math> postsinápticos</b>	Vasodilatación arterial
<b>Liberación de óxido nítrico por el endotelio</b>	Vasodilatación periférica
<b>Inhibición de la apoptosis</b>	Disminución de la muerte celular programada
<b>Inhibición de la agregación plaquetaria</b>	
<b>Inhibición de la síntesis de ácidos grasos</b>	Mejora de la eficiencia energética

AV: aurículo-ventricular.

- Inhibición de la vasoconstricción inducida por el estímulo crónico de los receptores  $\alpha_1$  del endotelio.
- Inhibición de la síntesis de ácidos grasos inducida por las catecolaminas, lo que mejora la eficiencia energética del miocardio.
- Inhibición de la apoptosis de los miocitos mediada por los niveles crónicamente elevados de NA.
- Propiedades antioxidantes.
- Inhibición de la agregación plaquetaria.

## Propiedades farmacológicas de los betabloqueantes

Además de la variabilidad en los mecanismos de acción, los diferentes BB van a diferir también en sus características farmacodinámi-

cas y farmacocinéticas (tablas 1.3 y 1.4). Algunas de ellas son clínicamente relevantes como la selectividad por el bloqueo de los receptores  $\beta$ , la liposolubilidad y el doble bloqueo. Otras, como la actividad simpaticomimética intrínseca (ASI), lo que tiene su importancia clínica (tablas 1.3 y 1.4).

### Cardioselectividad o $\beta_1$ selectividad

Se refiere a la capacidad del BB de inhibir selectivamente a los receptores  $\beta_1$  (figura 1.1). Si bien todos los BB utilizados en la actualidad inhiben los receptores  $\beta_1$ , existe una variabilidad en cuanto al bloqueo de los receptores  $\beta_2$  a nivel extracardiaco.

Esta propiedad no afecta de manera apreciable a su eficacia, pero sí a la tolerabilidad y a los efectos adversos, donde confiere una notable ventaja a los  $\beta_1$ -selectivos. Así, el modesto efecto vasodilatador de la adrenalina circu-

**Tabla 1.3.** Propiedades farmacodinámicas de los betabloqueantes

FÁRMACO	$\beta_1$ -SELECTIVIDAD	LIPOSOLUBILIDAD	ASI	BLOQUEO $\alpha$	FC	I
Acebutolol	+	Baja	+	no	↓→	↓
Atenolol	++	Baja	0	no	↓	↓
Bisoprolol	+++	Moderada	0	no	↓	↓
Carvedilol	0	Moderada	0	sí	↓→	↓→
Labetalol	0	Moderada	+	sí	↓→	↓→
Metoprolol	++	Alta	0	no	↓	↓
Nadolol	0	Baja	0	no	↓	↓→
Nebivolol	++	Moderada	0	no*	↓	↓→
Pindolol	0	Alta	++	no	↓	↓
Propranolol	0	Alta	0	no	↓	↓
Sotalol	0	Baja	0	no	↓	↓

\* produce vasodilatación por medio de la liberación de óxido nítrico.

FC: frecuencia cardiaca en reposo; I: inotropismo (contractilidad) en reposo

**Tabla 1.4.** Propiedades farmacocinéticas de los betabloqueantes

FÁRMACO	VIDA MEDIA PLASMÁTICA (HORAS)	EFEECTO DE PRIMER PASO	UNIÓN A PROTEÍNAS PLASMÁTICAS (%)	ELIMINACIÓN
Acebutolol	8-13	+	11-25	Hígado/riñón
Atenolol	6-9	0	3	Riñón
Bisoprolol	10-12	0	30	Hígado/riñón
Carvedilol	7	++	98	Hígado
Labetalol	6-8	++	90	Hígado/algo por riñón
Metoprolol	3-4	++	12	Hígado
Nebivolol	6-10	++	98	Hígado/riñón
Propranolol	3-4	++	93	Hígado
Sotalol	15	0	0	Riñón

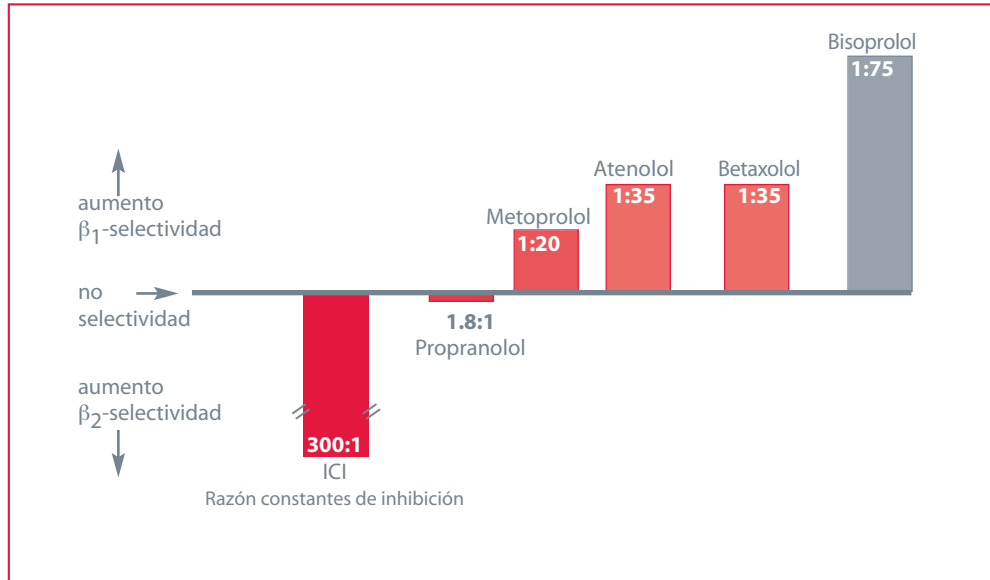


Figura 1.1. Selectividad  $\beta_1$  de distintos betabloqueantes.

lante por la estimulación de los receptores  $\beta_2$  de los vasos no se ve mermado con los BB cardioselectivos. Igualmente el menor bloqueo  $\beta_2$  reduce el incremento de las resistencias vasculares periféricas secundario a la reducción del gasto cardiaco que originan los BB. Además, en aquellas situaciones en las que hay altos niveles de adrenalina circulante, como en la hipoglucemia o el tabaquismo, los BB cardioselectivos permiten que se reduzca la presión arterial inducida por la adrenalina, al contrario de lo que sucede con los no selectivos, en los que ocurre una respuesta hipertensiva como consecuencia del bloqueo de los receptores  $\beta_2$  y la estimulación de los receptores alfa a nivel de los vasos sanguíneos.

Sin embargo, es importante tener presente una serie de aspectos:

- No existen en el organismo tejidos que contengan exclusivamente un subtipo de receptores.
- Ningún BB es puramente cardioselectivo.
- La  $\beta_1$ -selectividad depende de la dosis, de modo que a dosis altas prácticamente desaparece por completo.
- El bloque crónico de los receptores  $\beta_1$  aumenta la expresión de los receptores  $\beta_2$ , lo cual puede ser importante en aquellas situaciones clínicas con un elevado nivel de catecolaminas endógenas.

## Liposolubilidad

Los fármacos preferentemente liposolubles (propranolol, metoprolol, carvedilol) son metabolizados ampliamente por el hígado (primer paso hepático) con lo que su biodisponibilidad oral es baja (10-40%) y su vida media corta, por lo que se deben administrar en varias dosis diarias. Asimismo, tienden a traspasar la barrera hemato-encefálica y a producir efectos colaterales centrales.

Los fármacos predominantemente hidrosolubles (atenolol, nadolol, sotalol) se comportan inversamente a los anteriores, de forma que apenas sufren el primer paso hepático, se excretan por vía renal, su vida media es larga y atraviesan en menor medida la barrera hemato-encefálica.

Los fármacos mixtos (bisoprolol, pindolol) tienen una farmacocinética más equilibrada, de modo que se eliminan al 50% por vía renal y hepática. Algunos pueden traspasar la barrera hemato-encefálica.

## Actividad simpaticomimética intrínseca (ASI)

También conocida como agonista parcial, consiste en que cuando la actividad simpaticomimética basal es baja, actúan como agonistas de los receptores  $\beta$  mientras que cuando es alta lo hacen como antagonistas (bloquean).

Esto tiene ciertas ventajas potenciales, como un menor efecto sobre el metabolismo, y que en reposo no disminuyen la frecuencia cardiaca, incluso algunos pueden aumentarla, lo que podría ser beneficioso en pacientes con una baja frecuencia cardiaca basal. No obstante, en general son menos eficaces tanto en el tratamiento de la HTA como en la prevención secundaria del infarto de miocardio. Además, algunos BB con ASI pueden aumentar los efectos proarrítmicos en pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo.

En la actualidad, el pindolol y en menor medida el acebutolol tienen esta propiedad.

### Bloqueo combinado de $\alpha$ y $\beta$ receptores

La modificación estructural de los BB, permitió desarrollar este grupo de fármacos que producen un bloqueo simultáneo de ambos receptores. A este grupo pertenecen el labetalol y carvedilol. El mecanismo de acción es un bloqueo no selectivo de los receptores  $\beta$  y de los receptores  $\alpha_1$  en una relación 4/1 para labetalol y menor para carvedilol. En el caso de carvedilol, produce también una reducción de los radicales libres y del estrés oxidativo del endotelio.

Las consecuencias clínicas son un descenso de la presión arterial debido fundamentalmente al bloqueo  $\alpha$  y una ausencia de taquicardia refleja como consecuencia del bloqueo de los receptores  $\beta$ .

### Tolerabilidad y efectos adversos

En general, los BB utilizados en amplios sectores de población son bien tolerados. Su dosis y forma de empleo se reflejan en la tabla 1.5.

Los principales efectos adversos proceden del bloqueo de los receptores  $\beta$ , en especial de los receptores  $\beta_2$  extracardiacos. Sin embargo, a la hora de valorar la indicación de un BB, es fundamental valorar la relación riesgo/beneficio, ya que en la mayoría de los casos ésta es favorable al uso del BB.

### Efectos colaterales derivados del bloqueo de los receptores $\beta_1$

El efecto cronotrópico e inotrópico negativo puede producir en ocasiones bradicardia extrema y bloqueo aurículo-ventricular, especialmente en pacientes con disfunción del

**Tabla 1.5.** Dosis habituales de los principales betabloqueantes

FÁRMACO	RANGO DE DOSIS RECOMENDADO EN CARDIOPATÍA ISQUÉMICA	RANGO DE DOSIS RECOMENDADO EN HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN MONOTERAPIA
<b>betabloqueantes cardioselectivos</b>		
Acebutolol	400-1.200 mg/día	400-1.200 mg/día
Atenolol	50-200 mg qd.	50-100 mg/día
Bisoprolol	10-20 mg qd.	2,5-20 mg/día
Metoprolol	50-200 mg b.i.d.	100-400 mg/día
<b>betabloqueantes no cardioselectivos</b>		
Propranolol	80 mg b.i.d. (se puede subir hasta 160 mg b.i.d.)	Comenzar con 10-40 mg b.i.d.; media 160-640 mg/día
Sotalol	80-240 mg b.i.d. en arritmias ventriculares graves; hasta 160 mg b.i.d. en fibrilación/flúter auricular	80-320 mg/día
<b>betabloqueantes vasodilatadores cardioselectivos</b>		
Nebivolol	2,5-10 mg qd.	2,5-5 mg qd.
<b>betabloqueantes vasodilatadores no cardioselectivos</b>		
Labetalol	300-600 mg/día t.i.d.	100-800 mg/día t.i.d.
Carvedilol	Dosis máxima 25 mg b.i.d., comenzando con dosis bajas.	12,5-50 mg b.i.d.

b.i.d. 2 veces al día; qd: cada día; t.i.d. 3 veces al día.

nodo sinusal o de la conducción del nodo aurículo-ventricular. Hay que ser cauteloso a la hora de asociar otros fármacos que actúan sobre la conducción aurículo ventricular como los calcioantagonistas no dihidropiridínicos.

## Efectos colaterales derivados del bloqueo de los receptores $\beta_2$

Son los efectos adversos más frecuentes y en la mayoría de los casos pueden minimizarse utilizando BB cardioselectivos.

- A nivel de la circulación periférica reducen el flujo sanguíneo por el desequilibrio vasoconstricción/vasodilatación mediada por los receptores  $\alpha$  que no es contrarrestada por el bloqueo de los receptores  $\beta_2$ . Las consecuencias clínicas son la frialdad de extremidades.
- A nivel pulmonar, pueden desencadenar o agravar el broncoespasmo en especial en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica o asma graves. Es preferible utilizar los BB cardioselectivos, porque en este caso, el uso de los agonistas  $\beta$  adrenérgico inhalados revierte la situación con mayor facilidad. De hecho, la enfermedad pulmonar no es una contraindicación absoluta cuando el BB está claramente indicado.
- A nivel metabólico, el efecto más temido es que pueden enmascarar la respuesta a la hipoglucemia, en especial en pacientes sensibles y con trastornos del sistema nervioso autónomo. Durante el tratamiento crónico, aunque algunos BB producen una mayor incidencia de hiperglucemia y diabetes de novo, otros tienen un comportamiento diferente; así, bisoprolol no empeora el metabolismo hidrocarbonado y carvedilol ha mostrado en un estudio reducir la incidencia de diabetes.
- Disminución de la tolerancia al ejercicio, como consecuencia de la sensación de fatiga y la percepción subjetiva de tolerancia. Este efecto colateral está mediado parcialmente por el bloqueo de los receptores  $\beta_2$  y en mayor medida por mecanismos centrales, por lo que puede ser preferible utilizar los BB más hidrosolubles.

- Disfunción sexual en un 10-15% de los pacientes.
- Síndrome de abstinencia. Como consecuencia del bloqueo de los receptores  $\beta$ , se produce una contra-reacción con sobre-expresión de receptores  $\beta$ . La supresión brusca de los BB, deja expuestos un mayor número de receptores a los efectos de las catecolaminas endógenas.

## Efectos colaterales derivados de la acción central

No son dependientes del bloqueo de los receptores  $\beta$  y pueden expresarse en forma de fatiga, alteraciones del estado de ánimo, alteración del ritmo y de los contenidos del sueño, y cefalea. En estas situaciones, es preferible el uso de BB hidrofílicos.

## Interacciones medicamentosas (tabla 1.6)

- Los inductores enzimáticos como fenobarbital, fenitoina y rifampicina pueden disminuir la concentración plasmática y la vida media de los fármacos liposolubles.
- Los fármacos que reducen el flujo hepático aumentan en cambio la biodisponibilidad de estos fármacos.
- Los antiinflamatorios no esteroideos antagonizan parcialmente el efecto antihipertensivo de los BB.
- La cimetidina, al inhibir el citocromo P450, puede aumentar los niveles plasmáticos de los BB, por lo que se recomienda ajustar a la baja la dosis cuando se utilicen ambos fármacos.

En resumen, aunque los BB son efectivos globalmente en el tratamiento de la enfermedad cardiovascular, son un grupo muy heterogéneo de fármacos. Los resultados de los ensayos clínicos obtenidos acerca de la tolerabilidad y eficacia de un betabloqueante en concreto, no pueden extenderse necesariamente al resto de BB. En el tratamiento del continuo cardiovascular son preferibles aquellos BB cardioselectivos, sin ASI, que puedan ser administrados en una única toma diaria y tengan un aclaramiento equilibrado.

**Tabla 1.6.** Interacciones farmacológicas más frecuentes de los principales betabloqueantes con otros tratamientos

INTERACCIÓN		CONSECUENCIA
Todos betabloqueantes	AINEs	Disminución del efecto antihipertensivo por inhibición de las prostaglandinas vasodilatadoras
	Flecainida	Hipotensión
	Nifedipino, verapamilo, diltiazem	Por hipotensión, riesgo de isquemia miocárdica; por inotropismo negativo, riesgo de insuficiencia cardiaca
	Simpaticomiméticos	Pérdida beneficio clínico de betabloqueantes
	Verapamilo	Por aumento de la inhibición de los nodos SA y AV puede producir bradicardia y bloqueo AV
Carvedilol	Cimetidina	Efecto excesivo de carvedilol por reducción del metabolismo hepático de carvedilol
Labetalol	Cimetidina	Efecto excesivo de labetalol por reducción del metabolismo hepático de labetalol
Metoprolol	Cimetidina	Efecto excesivo de metoprolol por reducción del metabolismo hepático de metoprolol
Metoprolol	Verapamilo	Efecto excesivo de metoprolol por reducción del metabolismo hepático de metoprolol
Propranolol	Cimetidina	Aumento del efecto de propranolol por reducción metabolismo hepático de propranolol
Propranolol	Lidocaína	Efecto excesivo de la lidocaína por reducción del flujo sanguíneo hepático

SA: sinoauricular; AV: aurículoventricular; AINEs: antiinflamatorios no esteroideos.

## Bibliografía

- Abrams J, Schroeder J, Frishman WH, Freedman J. Opciones farmacológicas para el tratamiento de la cardiopatía isquémica. En Antman EM: *Terapéutica cardiovascular. Complemento de Braunwald's Heart Disease*. 3ª Ed. Barcelona: J&C Ediciones Médicas, S.L.;2009.p.91-101.
- Frishman WH. Alpha and b-adrenergic blocking drugs. En Frishman WH, Sonnenblick EH, Sica D (eds.): *Cardiovascular Pharmacotherapeutics*, 2ª Ed. Nueva York: McGraw Hill; 2003.p. 67-97.
- Frishman WH. *Clinical Pharmacology of the  $\beta$ -Adrenoceptor Blocking Drugs*. 2ª ed. Norwalk: Appleton-Century-Crofts;1984.p 15.
- Opie LH, Yusuf S: *B-Blocking Agents*. En Opie LH, Gersh BJ (eds.): *Drugs for the Heart*, 5ª ed. Philadelphia: WB Saunders; 2001.p1-32.
- Frishman WH, Opie LH, Sica DA. Adverse cardiovascular drug interactions and complications. En Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA (eds.): *Hurst's The Heart*, 11ª Ed. Nueva York: McGraw-Hill;2004.p. 2169-88.
- López-Sendón J, Swedberg K, McMurray J, Tamargo J, Maggioni AP, Dargie H, et al. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J*. 2004;25:1341-62.
- Ko DT, Hebert PR, Coffey CS, Sedrakyan A, Curtis JP, Krumholz HM. Beta-blocker therapy and symptoms of depression, fatigue, and sexual dysfunction. *JAMA*. 2002;288:351-7.
- Smith C, Teitler M. Beta-Blocker Selectivity at Cloned Human Beta1- and Beta2-Adrenergic Receptors. *Cardiovasc Drug Ther*. 1999;13:123-6.
- Wellstein A, Palm D, Belz GG. Affinity and selectivity of beta-adrenoceptor antagonists in vitro. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1986;8(Suppl. 11):36-40.
- Wellstein A, Palm D, Belz GG, Butzer R, Polsak R, Pett B. Reduction of exercise tachycardia in man after propranolol, atenolol and bisoprolol in comparison to beta-adrenoceptor occupancy. *Eur Heart J*. 1987;8(Suppl. M):3-8.
- Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta blockade during and after myocardial infarction: An overview of the randomized trials. *Progress Cardiovasc Diseases*. 1985;27:335-71.





# Utilidad de los betabloqueantes en el tratamiento de la hipertensión arterial

## Introducción

Los betabloqueantes (BB) han sido tradicionalmente indicados como fármacos de primera elección para el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA) desde hace más de tres décadas. Sin embargo, en el último lustro, su papel como fármacos de primera línea para el tratamiento de la HTA ha sido cuestionado. En 2004, Carlberg y cols sugirieron que atenolol no era un fármaco de primera elección para el tratamiento de la HTA. Un año después, Lindholm y cols publicaron un metaanálisis en el que proponían eliminar a los BB como fármacos de primera línea en la HTA no complicada, basándose en una menor reducción de la incidencia de ictus en comparación con los otros cuatro subgrupos terapéuticos principales, sus efectos adversos y una menor tolerancia. En 2007, Wiysonge y cols publicaron un nuevo metaanálisis confirmando la menor reducción de ictus en comparación con bloqueadores de los canales del calcio (BCC) e inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), sin que se hallaran diferencias en la incidencia de enfermedad coronaria. Simultáneamente, la Sociedad Británica de Hipertensión y el *Nacional Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) excluyeron a los BB como fármacos de primera elección en el tratamiento de la HTA basándose en que su combinación con diuréticos incrementa el riesgo de aparición de diabetes mellitus (DM), y que en pacientes jóvenes el fármaco antihipertensivo de elec-

ción debería ser un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA).

En los últimos años, se ha reevaluado la información disponible, de modo que la reciente revisión de la guía de la Sociedad Europea de Hipertensión de 2009 sitúa de nuevo a los BB como fármacos de primera línea del tratamiento antihipertensivo. Además, los BB continúan teniendo un papel muy importante y definido en la HTA asociada a cardiopatía hipertensiva. Un aspecto a tener muy en cuenta es la diversidad de los fármacos incluidos en este subgrupo terapéutico de antihipertensivos y, por lo tanto, la posible discrepancia entre los beneficios y los efectos adversos de unos y otros.

Parece por ello procedente, realizar una revisión de la situación actual del problema, así como intentar alcanzar unas líneas comunes de actuación en el manejo de los BB en el campo de la HTA, tanto en la no complicada como en la asociada a enfermedad cardiovascular.

## Efecto de los betabloqueantes sobre la presión arterial

Existe un amplio consenso, y así lo reflejan las diferentes guías, respecto a que la reducción de la presión arterial (PA) *per se* es el principal mecanismo beneficioso del tratamiento

antihipertensivo con independencia del grupo farmacológico utilizado. De igual forma, los efectos adversos y la tolerancia son dos aspectos fundamentales para observar beneficios en el tratamiento de la HTA.

Los BB en su conjunto han demostrado reducir la PA sistólica y diastólica en una magnitud similar al resto de los principales antihipertensivos. En el metaanálisis de Law y cols, publicado en 2003, se demostró que todos los fármacos antihipertensivos principales disminuían la PA de forma similar y que el efecto no variaba cuando se comparaban a mitad de dosis o a dosis plena. Estos resultados han sido confirmados en un metaanálisis de Wald y cols, publicado en 2009, donde no se encontraron diferencias significativas en el descenso de la PA entre los diferentes subgrupos de antihipertensivos, si bien la reducción de la PA sistólica en monoterapia fue ligeramente superior en los BB (9,3 mmHg) que en las tiazidas (7,3 mmHg), IECA (6,8 mmHg) y BCC (8,4 mmHg). Cuando se analizó la eficacia de la asociación de fármacos, se observó que la reducción de la PA sistólica obtenida para cada grupo, combinado con cualquiera de los otros cuatro fue de 14,6, 18,9, 13,9 y 14,3 mmHg para tiazidas, BB, IECA y BCC, respectivamente.

Analizados individualmente, algunos estudios sugieren una menor eficacia de atenolol, basándose en el menor porcentaje de pacientes controlados en monoterapia en comparación con losartán en el estudio LIFE, o en una menor reducción de la PA en comparación con amlodipino (1,7 para la PA sistólica y 2,0 mmHg para la diastólica) en el estudio ASCOT-BPLA. Sin embargo, los nuevos BB han demostrado una eficacia similar al resto de antihipertensivos para disminuir la PA. Bisoprolol ha evidenciado en un ensayo en el que se comparaba con losartán que es efectivo en el tratamiento de pacientes con un diagnóstico reciente de HTA, grados 1-2, manteniéndose con ambos fármacos una buena función renal y cardíaca al cabo de un año de seguimiento. En otro ensayo realizado en esos mismos grados de HTA, se ha puesto de manifiesto que una combinación a bajas dosis de bisoprolol e hidroclorotiazida también tiene efectos beneficiosos en los pacientes con escasos efectos adversos. Con nebivolol se ha observado que dis-

minuye significativamente menos la frecuencia cardíaca que atenolol para una misma reducción de la PA y, debido a la menor bradicardia y a la vasodilatación periférica, logra mejores efectos sobre la PA central; además, nebivolol, comparado con metoprolol, mejora la sensibilidad a la insulina y tiene unos efectos metabólicos sobre los perfiles glucémico y lipídico similares a los de los IECA.

A la luz de la evidencia actual, los BB son igual de eficaces que el resto de fármacos de primera línea tanto en monoterapia como en combinación, si bien pueden existir pequeñas diferencias intergrupales.

## Efectos adversos de los betabloqueantes

Los BB son fármacos universalmente utilizados desde hace tiempo y en general aceptablemente bien tolerados. En general, los “nuevos” BB presentan menos efectos adversos e incluso han mostrado ser seguros en algunas enfermedades típicamente contraindicadas como el asma o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

### Diabetes y betabloqueantes

Casi todos los ensayos que han analizado el tratamiento antihipertensivo y han utilizado la DM de nueva aparición como variable de valoración, han mostrado una incidencia significativamente superior en los pacientes tratados con diuréticos o BB (casi siempre atenolol) frente a tratamiento con placebo o con IECA, antagonistas de los receptores AT<sub>1</sub> de la angiotensina II o BCC. Así, el estudio SHEP ha descrito recientemente una mayor incidencia de DM en el grupo de pacientes que recibía tratamiento activo con diurético o BB, y el MRC en ancianos, refiere menos casos de DM de nueva aparición en pacientes tratados con placebo que en los que recibían tratamiento activo con diuréticos o BB. Algunos BB, como bisoprolol, carvedilol y nebivolol han mostrado un efecto neutro sobre el metabolismo hidrocárbónico sin aumentar la incidencia de DM ni alterar la hemoglobina glucosilada. En el estudio GEMINI en pa-

cientes diabéticos, carvedilol no modificó los niveles de hemoglobina glucosilada en comparación con metoprolol, lo que pone de manifiesto aún más las diferencias de los BB entre sí. En el estudio SENIORS, realizado en pacientes mayores de 70 años diagnosticados de insuficiencia cardiaca, se observó la misma incidencia de DM con nebivolol que con placebo. Estas características favorables de nebivolol y carvedilol sobre la glucemia, la sensibilidad a la insulina y los lípidos se han observado también con bisoprolol.

En consecuencia, aunque existe una predisposición de los diuréticos y BB a alterar el metabolismo hidrocarbonado, en el caso de los BB esta alteración no es homogénea para todos ellos, de modo que los "nuevos" BB tienen un efecto neutro o incluso beneficioso.

### Incremento de peso

Aunque pocos estudios han analizado la ganancia de peso con BB, en general se estima que se produce un incremento de alrededor de 1,2 kg.

La ganancia de peso aumenta el riesgo de desarrollar DM y eventos cardiovasculares. Todos los BB no se comportan igual respecto al aumento de peso; así, en el estudio GEMINI los pacientes tratados con metoprolol tuvieron una ganancia de peso significativa en comparación con carvedilol, que se mantuvo neutro, lo que apoya aún más las diferencias existentes entre los distintos BB.

### Betabloqueantes y disfunción sexual

Se ha llegado a describir hasta un 20% de disfunción sexual en pacientes tratados con algunos BB. En el estudio MRC, por cada prevención de infarto de miocardio o ictus se produjeron tres abandonos del tratamiento a causa de disfunción sexual en el grupo de pacientes tratados con atenolol. Sin embargo, los resultados del estudio THOMS demostraron una mayor incidencia de disfunción sexual para las tiazidas, pero no para el resto de antihipertensivos, incluidos los BB. Estudios realizados con nebivolol, que actúa incrementando la liberación de óxido nítrico, demuestran una mejora en la disfunción eréctil en comparación con atenolol y metoprolol.

### Otros efectos adversos

La fatiga ha sido atribuida con frecuencia al tratamiento con BB. También han sido descritos con cierta frecuencia depresión, trastornos del sueño, mareo, cefalea, alteraciones visuales, mala tolerancia al ejercicio y aumento de la resistencia de la vía aérea pulmonar. Sin embargo, la incidencia de efectos adversos ha disminuido notablemente con la aparición de los "nuevos" BB. Así, bisoprolol no ha mostrado diferencias significativas respecto a placebo en pacientes con asma moderado, y los abandonos de tratamiento por fatiga, que en pacientes tratados con atenolol pueden llegar al 30-40%, se reducen a menos del 5-10% con carvedilol y bisoprolol. En consecuencia, los "nuevos" BB, como bisoprolol, carvedilol y nebivolol, tienen menos efectos adversos y consecuentemente logran una mejor tolerancia que el resto de BB, de forma que las discontinuaciones del tratamiento pueden variar entre un 60-70% observado en diferentes estudios con atenolol hasta un 3-5% encontrado en otros estudios con nebivolol.

### Aportación de los grandes ensayos

En el metaanálisis de Lindholm y cols el riesgo relativo (RR) de ictus fue un 16% (IC 95%, 4-30%) mayor para los BB en su conjunto en comparación con el resto de antihipertensivos, sin que existiesen diferencias para el infarto de miocardio. Al estratificar en tres subgrupos a los BB, el RR para ictus fue del 26% (IC 95%, 15-38%) en el grupo de pacientes tratados con atenolol, mientras que en el grupo de pacientes tratados con BB distintos al atenolol el RR fue del 1,20% (IC 95%, 0,30-4,70). Es importante reseñar que la incidencia de eventos en los pacientes tratados con BB diferentes a atenolol fue muy baja, por lo que no se pudieron extraer conclusiones definitivas respecto a que el empleo de estos otros BB origine mayor riesgo de ictus.

En el metaanálisis de Wiysonge y cols el riesgo para mortalidad global fue mayor en el grupo de BB en comparación con el de BCC (RR 1,07; IC 95%, 1,00-1,14) y la incidencia de eventos cardiovasculares fue también signifi-

cativamente mayor en el grupo de BB que en el BCC (RR 1,18; IC 95%, 1,08-1,29), fundamentalmente a expensas del ictus (RR 1,24; IC 95%, 1,11-1,40). No se hallaron diferencias entre los diferentes grupos en cuanto a enfermedad coronaria, aunque sí se observó mayor porcentaje de abandonos en el grupo de BB.

En las conclusiones de estos dos metaanálisis ha influido notablemente el "peso" de los resultados observados en los ensayos aleatorizados LIFE y ASCOT, donde el empleo precoz de una combinación de antihipertensivos, originaba que la inmensa mayoría de pacientes asignados a la rama de BB recibieran precozmente una combinación de BB con tiazida. Como contraste, una combinación similar (BB y clortalidona) fue utilizada en el ensayo ALLHAT y no se encontraron diferencias en la prevención del ictus. Además, en los estudios en los que los BB parecen reducir menos la incidencia de ictus no se han realizado análisis sistemáticos del posible papel que podría ejercer una pequeña reducción de PA; en función de estas consideraciones, si se interpolaran los datos relacionados con la reducción de ictus del estudio ASCOT en la regresión del metaanálisis del *Blood Pressure Lowering Treatment Trialist Collaboration*, la *Odds Ratio* se situaría muy cerca del lugar esperado cuando se tienen en cuenta los 2,7 mmHg de diferencia hallada entre la PA sistólica del BB (atenolol) y la del BCC (amlodipino) o el IECA (perindopril). Finalmente, la inferioridad de la combinación de BB y tiazida descrita en el estudio ASCOT podría deberse, al menos parcialmente, al menor grado de reducción de la PA, especialmente de la PA central, observada en este ensayo.

En 2009, Law y cols publicaron el metaanálisis más extenso hasta la fecha, que incluyó 147 estudios (de 1966 a 2007) y 464.000 pacientes para determinar la eficacia de los cinco subgrupos terapéuticos principales de antihipertensivos en la prevención de la enfermedad coronaria y el ictus. La principal conclusión fue que un descenso de 10 mmHg en la PA sistólica y de 5 mmHg en la PA diastólica reducen un 25% y 36% la incidencia de enfermedad coronaria e ictus, respectivamente, independientemente del tipo de fármaco utilizado y este efecto era similar en el grupo de pa-

cientes sin enfermedad cardiovascular o con infarto de miocardio o ictus previos. En cuanto a la incidencia de enfermedad coronaria no se hallaron diferencias entre los cinco antihipertensivos principales analizados, y respecto a la de ictus se confirmó mayor beneficio preventivo con los BCC y un efecto ligeramente inferior con los BB. Una posible explicación es la mayor reducción de la PA central con los BCC y menor con los BB, tal y como sugiere el estudio CAFÉ; sin embargo, esta hipótesis ha de ser confirmada y su repercusión real probablemente sea mínima.

Aún con las limitaciones que conllevan los metaanálisis, se puede concluir que los BB en su conjunto son fármacos con una eficacia similar al resto de antihipertensivos para la prevención de eventos cardiovasculares, con la desventaja de una menor reducción en la incidencia de ictus en comparación con BCC. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que en la mayoría de los ensayos analizados el fármaco comparado fue atenolol y que no existe evidencia suficiente en un sentido u otro con otros BB, dado que, como se ha señalado con anterioridad, no todos los BB se comportan desde el punto de vista farmacológico de igual manera y este hecho puede afectar a la prevención cardiovascular.

## Utilidad clínica de los betabloqueantes en la HTA asociada a cardiopatía hipertensiva

La presencia de alteraciones cardiacas que acompañan a la HTA es una situación frecuente en la práctica clínica. La coexistencia de cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca o fibrilación auricular obligan a replantear el tratamiento farmacológico. En este campo, los BB tienen un papel importante y específico.

Los pacientes hipertensos con un síndrome coronario agudo (SCA) deben ser tratados precozmente con BB para controlar la isquemia y prevenir el infarto. Posteriormente y de forma crónica deben utilizarse los BB como prevención secundaria. En los casos de HTA con cardiopatía coronaria crónica estable, los

diferentes estudios han demostrado los beneficios del control de la PA y la frecuencia cardiaca. En estos pacientes, los BB tienen un nivel de recomendación clase I, ya que controlan la isquemia (nivel de evidencia A), previenen el infarto (nivel de evidencia B) y mejoran la supervivencia (nivel de evidencia C). No existen evidencias de la superioridad de unos BB sobre otros, ni tampoco entre estos y los BCC.

El desarrollo de insuficiencia cardiaca (IC) con disfunción sistólica no suele acompañarse frecuentemente de una PA elevada. Sin embargo, la utilización de BB, IECA, ARA II, y antiadrenérgicos ha demostrado prolongar la supervivencia, disminuir la mortalidad global y cardiovascular y reducir el número de hospitalizaciones. Estos efectos se han observado de forma constante en diferentes subgrupos, por lo que estos pacientes deben ser tratados siempre con un inhibidor del SRAA y con un BB, entre los cuales, sólo bisoprolol, carvedilol y metoprolol han demostrado mejorar la supervivencia. La IC secundaria a cardiopatía hipertensiva suele tener una función ventricular conservada, lo que ha venido a llamarse disfunción diastólica. El tratamiento antihipertensivo en estos casos no está claramente definido, por lo que pueden utilizarse cualquiera de los cinco grupos principales.

Como consecuencia de la mayor supervivencia de la población, es cada vez más frecuente la coexistencia de HTA con fibrilación auricular (FA). La HTA está presente en más del 80% de los casos de FA, cuya prevalencia aumenta con la edad, de modo que supera el 10% en los mayores de 75 años. Algunos estudios sugieren que los BB pueden ser efectivos para la prevención de episodios de FA. Dentro de la estrategia de control de la frecuencia cardiaca, los BB tienen un nivel de recomendación I con un nivel de evidencia B. Los BB pueden estar especialmente indicados en pacientes hipertensos y/o ancianos, en los cuales la estrategia de control de la frecuencia cardiaca puede ser preferible a la estrategia de control del ritmo.

Con frecuencia, aparecen otras arritmias distintas de la FA a lo largo de la evolución de la HTA. La taquicardia sinusal, y los estados relacionados con una hiperactividad del sistema

nervioso simpático responden muy bien al tratamiento con BB. Estos también pueden ser el tratamiento de elección para las extrasístoles supraventriculares y para controlar la frecuencia cardiaca y revertir la taquicardia auricular focal. En cuanto a las arritmias ventriculares, los BB son especialmente eficaces en aquellas relacionadas con la hiperactividad simpática como el estrés, insuficiencia cardiaca, infarto y postoperatorias (clase I, nivel de evidencia A), así como para controlar los latidos ventriculares prematuros.

## Recomendaciones de la Sociedad Europea de Hipertensión

El papel de los BB en el tratamiento de la HTA ha sido comentado igualmente en la reevaluación de la guía de la Sociedad Europea de Hipertensión/Sociedad Europea de Cardiología de 2007, publicada en 2009. Algunos aspectos interesantes comentados en esta reevaluación son:

- Las guías de HTA de la Sociedad Europea de Hipertensión/Sociedad Europea de Cardiología de 2003 y 2007 concluyen que cualquiera de los cinco subgrupos terapéuticos principales puede considerarse válido para el inicio y mantenimiento del tratamiento antihipertensivo, tanto en monoterapia como en terapia de combinación.
- Todos los fármacos tienen consecuencias favorables, efectos adversos y contraindicaciones en situaciones clínicas específicas. Por ello, en la actualidad la elección del antihipertensivo idóneo para el paciente debe hacerse en función de estas evidencias y no en base a la tradicional clasificación en primera, segunda, tercera y siguientes opciones de elección, que debería ser abandonada dada su escasa justificación científica y práctica.
- Los metaanálisis de los ensayos disponibles en DM muestran que todas las clases de antihipertensivos protegen de las complicaciones cardiovasculares, probablemente debido al efecto protector del descenso de PA por sí mismo

y, por tanto, todos pueden ser considerados para el tratamiento. La publicación de los datos del seguimiento a 20 años del estudio UKPDS, donde se compara atenolol y captopril en diabéticos, confirman estos datos, al poner de manifiesto que la incidencia de complicaciones cardiovasculares son similares con BB y con IECA, y la reducción de mortalidad por todas las causas es superior con BB.

- No deben excluirse a los BB de la primera línea terapéutica de la HTA en los ancianos y pueden utilizarse tanto en el inicio como en el mantenimiento del tratamiento.
- En el subgrupo terapéutico de los BB se incluye a un heterogéneo número de fármacos que poseen propiedades farmacológicas diferentes y que, por tanto, pueden originar acciones terapéuticas favorables o desfavorables en los pacientes que los reciben.
- Las principales indicaciones y limitaciones de los BB como fármacos de primera línea en el tratamiento de la HTA no complicada pueden observarse en las tablas 2.1 y 2.2.

## Conclusiones

- A pesar de las últimas publicaciones que los han puesto en entredicho, los BB siguen siendo fármacos útiles en el tratamiento de la HTA y están especialmente indicados en pacientes con cardiopatía isquémica o insuficiencia cardiaca.
- Los BB pueden ser antihipertensivos de elección en pacientes que padecen arritmias auriculares o ventriculares asociadas, tanto por su efecto antiarrítmico como por su acción sobre el control de la frecuencia cardiaca en enfermos que sufren fibrilación auricular.
- El subgrupo terapéutico de los BB es muy heterogéneo y los diferentes fármacos que lo componen no comparten la misma tolerabilidad. Los “nuevos” BB, representados especialmente por carvedilol, bisoprolol y nebivolol, presentan un perfil de seguridad y tolerabilidad muy superior al de los BB clásicos como atenolol, y deberían considerarse los fármacos de elección en las situaciones clínicas en las que esté indicado un BB como tratamiento antihipertensivo.

**Tabla 2.1.** Principales indicaciones de los betabloqueantes en el tratamiento de la hipertensión arterial

- Infarto de miocardio
- Angina de pecho
- Insuficiencia cardiaca
- Fibrilación auricular permanente
- Embarazo
- Glaucoma

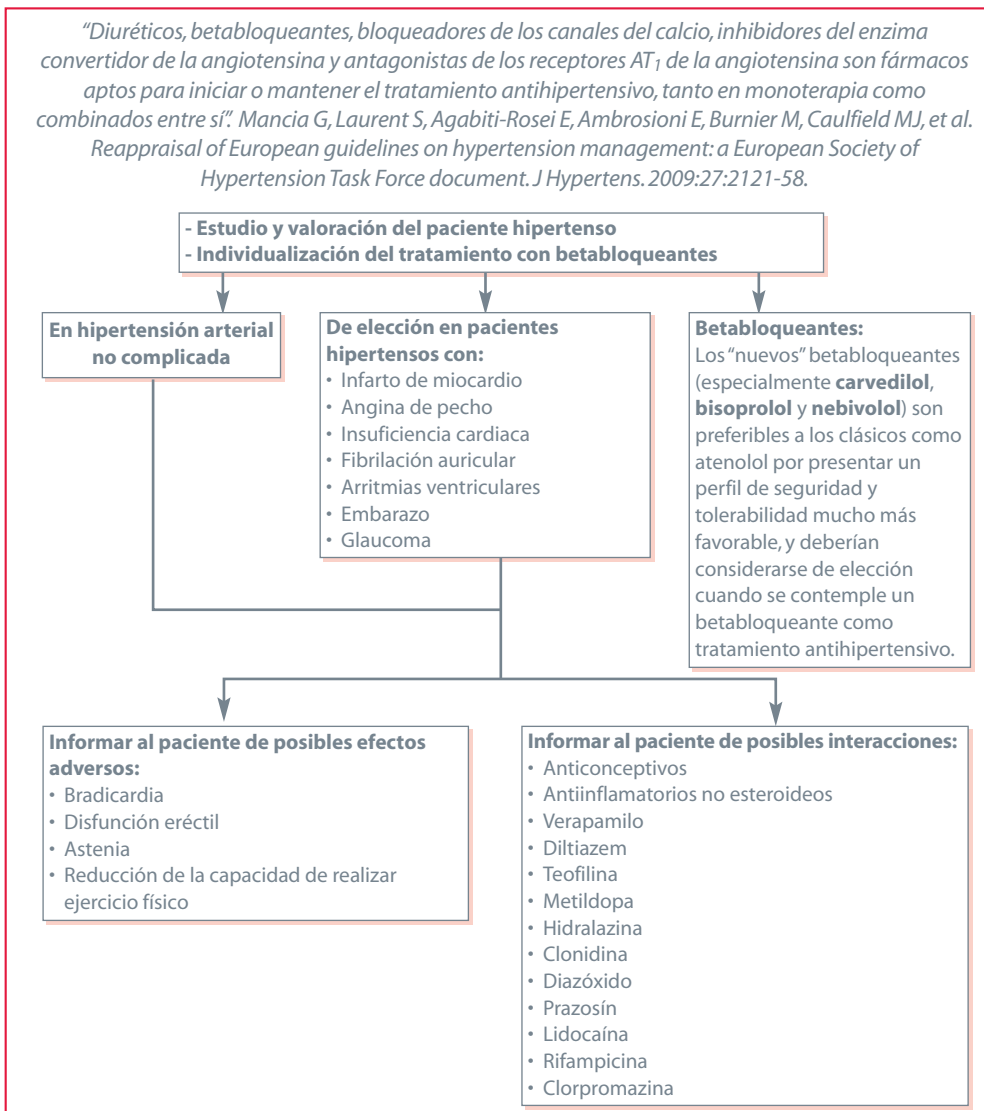
**Tabla 2.2.** Limitaciones al uso de los betabloqueantes

- **Interacciones farmacológicas**
  - Anticonceptivos, antiinflamatorios no esteroideos, verapamilo, diltiazem, teofilina, metildopa, hidralazina, clonidina, diazóxido, hidralazina, prazosín, lidocaína, rifampicina, clorpromazina.
- **Efectos adversos (pueden diferir según el betabloqueante)**
  - Broncoespasmo, bradicardia, alteraciones del perfil glucémico y lipídico, disfunción eréctil, apatía, astenia, trastornos del sueño, empeoramiento de la enfermedad arterial periférica, reducción de la capacidad de realizar ejercicio físico, y disminución del flujo sanguíneo y filtrado glomerular renales.
- **Contraindicaciones**
  - Absolutas (valorar según el BB y la condición clínica): asma bronquial, bloqueo aurículo-ventricular de 2º-3º grado.
  - Relativas: intolerancia a la glucosa, arteriopatía periférica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, disfunción eréctil, síndrome metabólico y en deportistas o pacientes físicamente activos.
  - En general evitar el uso combinado con tiazidas en pacientes con riesgo de diabetes mellitus.

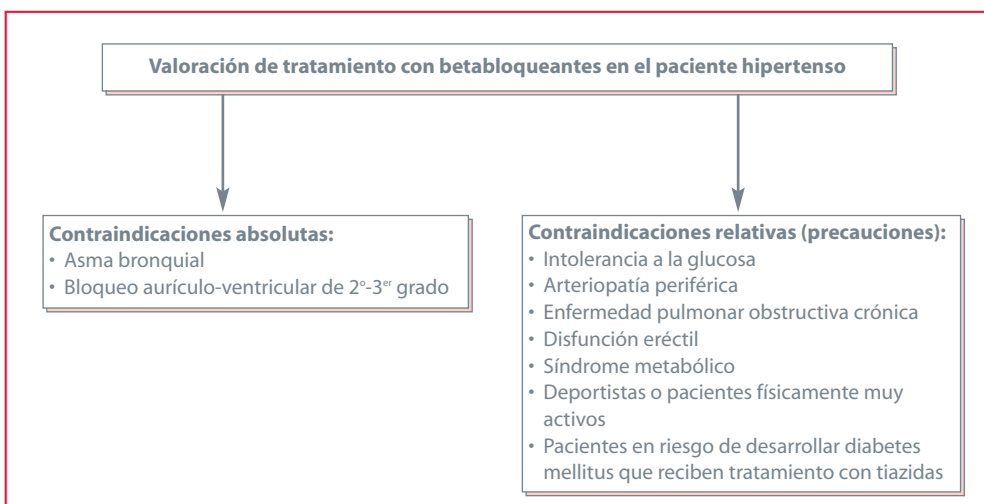
## Bibliografía

- Agabiti Rosei E, Rizzoni D. Metabolic profile of nebivolol, a beta-adrenoceptor antagonist with unique characteristics. *Drugs*. 2007;67:1097-107.
- Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, McGill JB, Messerli FH, Phillips RA, et al; GEMINI Investigators. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;292:2227-36.
- Blackburn DF, Lamb DA, Eurich DT, Johnson JA, Wilson TW, Dobson RT, et al. Atenolol as initial antihypertensive therapy: an observational study comparing first-line agents. *J Hypertens*. 2007;25:1499-505.
- Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet*. 2003;362:1527-35.
- Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: Is it a wise choice? *Lancet*. 2004;364:1684-9.
- Celik T, Iyisoy A, Kursaklioglu H, Kardesoglu E, Kilic S, Turhan H, et al. Comparative effects of nebivolol and metoprolol on oxidative stress, insulin resistance, plasma adiponectin and soluble P-selectin levels in hypertensive patients. *J Hypertens*. 2006;24:591-6.
- Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet*. 1990;335:827-38.
- Cruickshank JM. Beta-blockers and hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:2105-6.
- Chen JMH, Heran BS, Pérez MI, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of beta-blockers as secondline therapy for primary hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 1. Art. No.: CD007185. DOI: 10.1002/14651858.CD007185.pub2.
- Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, De Faire U, et al; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For End-point reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359:995-1003.
- Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendoflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet*. 2005;366:895-906.
- Dhakam Z, Yasmin, McEniery CM, Burton T, Brown MJ, Wilkinson IB. A comparison of atenolol and nebivolol in isolated systolic hypertension. *J Hypertens*. 2008;26:351-6.
- Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole Wilson PA, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail*. 2008;10:933-89.
- Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006 114(7):e257-354.
- Galderisi M, D'Enrico A, Sidiropulos M, Innelli P, deDivitiis O, de Simone G. Nebivolol induces parallel improvement of left ventricular filling pressure and coronary flow reserve in uncomplicated arterial hypertension. *J Hypertens*. 2009;27:2106-13.
- Hypertension: management of hypertension in adults in primary care NICE/BHS. June 2006. [www.nice.org.uk/CG034](http://www.nice.org.uk/CG034)
- Kaiser T, Heise T, Nosek L, Eckers U, Sawicki PT. Influence of nebivolol and enalapril on metabolic parameters and arterial stiffness in hypertensive type 2 diabetic patients. *J Hypertens*. 2006;24:1397-403.
- Kostis JB, Wilson AC, Freudenberger RS, Cosgrove NM, Pressel SL, Davis BR. SHEP Collaborative Research Group. Longterm effect of diuretic-based therapy on fatal outcomes in subjects with isolated systolic hypertension with and without diabetes. *Am J Cardiol*. 2005;95:29-35.

- Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009;338:1665-83.
- Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Beta blockers in primary hypertension: Do age and type of beta-blocker matter? *J Hypertens*. 2006;24:2143-5.
- Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet*. 2005;366:1545-53.
- López-Sendón J, Swedberg K, McMurray J, Tarmago J, Maggioni AP, Dargie H, et al. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J*. 2004 Aug;25(15):1341-62.
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2007;25:1105-87.
- Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens*. 2009;27:2121-58.
- MRC Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *BMJ*. 1992;304:405-12.
- Nasr IA, Bouzamondo A, Hulot JS, Dubourg O, Le Heuzey JY, Lechat P. Prevention of atrial fibrillation onset by beta-blocker treatment in heart failure: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2007;28:457-62.
- Papadopoulos DP, Papademetriou V. Low-dose fixed combination of bisoprolol/hydrochlorothiazide as first line for hypertension: a review of the rationale and clinical evidence. *Angiology*. 2009;60:601-7.
- Parrinello G, Paterna S, Torres D, Di Pasquale P, Mezzero M, La Rocca G, et al. One-year renal and cardiac effects of bisoprolol versus losartan in recently diagnosed hypertensive patients: a randomized, double-blind study. *Clin Drug Investig*. 2009;29:591-600.
- Paterna S, Parrinello G, Di Pasquale P, Torres D, La Rocca G, Antona R, et al. Medium-term effects of bisoprolol administration on renal hemodynamics and function in mild to moderate essential hypertension. *Adv Ther*. 2007;24:1260-70.
- Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, et al; INVEST Investigators. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease: the International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomised controlled trial. *JAMA*. 2003;290:2805-16.
- Suonsyrjä T, Hannila-Handelberg T, Paavonen KJ, Miettinen HE, Donner K, Strandberg T, et al. Laboratory tests as predictors of the antihypertensive effects of amlodipine, bisoprolol, hydrochlorothiazide and losartan in men: results from the randomized, double-blind, crossover GENRES Study. *J Hypertens*. 2008;26:1250-6.
- The ALLHAT Officers, Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002;288:2981-97.
- Torp-Pedersen C, Metra M, Charlesworth A, Spark P, Lukas MA, Poole-Wilson PA, et al; COMET investigators. Effects of metoprolol and carvedilol on preexisting and new onset diabetes in patients with chronic heart failure: data from the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET). *Heart*. 2007;93:968-73.
- Tsvetkova OA, Veselovskaia MV. Efficacy of a cardioselective beta1-adrenoblocker bisoprolol in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with ischemic heart disease. *Ter Arkh*. 2007;79:25-9.
- Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med*. 2009;122:290-300.
- Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, et al. CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee, Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation*. 2006;113:1213-25.
- Zanchetti A. Clinical pharmacodynamics of nebivolol: new evidence of nitric oxide-mediated vasodilating activity and peculiar haemodynamic properties in hypertensive patients. *Blood Press*. 2004;13 (Suppl 1):17-32.



Algoritmo 1. Empleo de betabloqueantes en el tratamiento de la hipertensión arterial: indicaciones



Algoritmo 2. Empleo de betabloqueantes en el tratamiento de la hipertensión arterial: contraindicaciones y precauciones.





# Betabloqueantes en la cardiopatía isquémica crónica

## Introducción

En la actualidad, la cardiopatía isquémica crónica (CIC) constituye un problema sanitario de magnitud creciente, debido al envejecimiento de la población y al mejor pronóstico a corto y medio plazo de los pacientes que sufren eventos coronarios agudos. Los datos sobre la angina estable en España muestran una prevalencia global en la población comprendida entre los 45 y los 74 años, del 7,5 por 100, junto a una gran variabilidad según las zonas geográficas. Aproximadamente, en un tercio de los pacientes que acuden a consultas externas de Cardiología, el motivo de la visita es la revisión de una angina de esfuerzo estable, posterior a un síndrome coronario agudo o por un procedimiento de revascularización (percutáneo o quirúrgico).

La detección de isquemia asintomática en pacientes con enfermedad coronaria se ha asociado a un incremento del riesgo de sufrir eventos adversos, pero el tratamiento de la isquemia silente es controvertido.

En los próximos años, los límites actuales de la CIC serán cuestionados, identificando individuos con alto riesgo de padecer un evento coronario agudo o determinando formas preclínicas de la enfermedad coronaria, (por ejemplo, mediante estudios genéticos y nuevas técnicas de imagen).

Desde el punto de vista del tratamiento farmacológico, en la CIC podemos retrasar la evolución de la enfermedad ateromatosa, me-

jorar la calidad de vida reduciendo los episodios de angor, evitar eventos agudos isquémicos o arrítmicos y prolongar la supervivencia.

Los betabloqueantes (BB) son el grupo farmacológico de acción anti-isquémica de elección en la CIC en cualquiera de sus formas clínicas o asintomáticas. A continuación, exponemos el mecanismo por el que actúan, analizamos las evidencias que justifican su utilización y damos recomendaciones para incrementar su uso en la práctica clínica.

## Mecanismo de acción de los betabloqueantes y base fisiopatológica de la cardiopatía isquémica

Los BB disminuyen el consumo miocárdico de oxígeno mediante una disminución de la frecuencia cardiaca tanto en reposo como en el ejercicio, bajando la presión arterial y reduciendo la contractilidad. Asimismo, reducen la tensión de la pared miocárdica, prolongando la diástole, periodo en el que se realiza la perfusión miocárdica.

La isquemia ocurre cuando el aporte de oxígeno al corazón no es suficiente para cubrir las necesidades de su metabolismo. Este desequilibrio entre la oferta y las demandas metabólicas, generalmente es debido a una disminución en el aporte de oxígeno al corazón por parte de las arterias coronarias, a un aumento

de las necesidades de oxígeno por parte de los miocitos o a ambas.

Por una parte, las arterias coronarias pueden presentar estenosis crónicas, por placas ateroscleróticas estables, que reducen la luz del vaso, que junto a situaciones que incrementen las necesidades metabólicas de las células miocárdicas, determinen la aparición de angina crónica estable.

Las situaciones que más frecuentemente incrementan las necesidades miocárdicas de oxígeno en el corazón son aquellas que provocan taquicardia o elevación de la presión arterial, como la presencia de fiebre, las situaciones de estrés o por la realización de ejercicio. La menor aportación de oxígeno por una arteria coronaria estenótica puede verse potenciada por la aparición de anemia. Los BB consiguen mejorar el desbalance entre necesidades y aportación de oxígeno que se produce en la CIC.

A partir de lesiones aterosclerosas no estenóticas o formas leves que no comprometen la luz vascular, y por lo tanto asintomáticas, se puede evolucionar en periodos cortos de tiempo hacia placas complicadas, por un fenómeno de rotura y trombosis, lo que provoca un síndrome coronario agudo (SCA).

Posterior a un SCA o por una hipoperfusión miocárdica aguda, puede quedar una zona del tejido cardíaco disfuncionante desde el punto de vista de contracción, pero de forma transitoria (aturdimiento miocárdico), que se recuperará en un periodo variable.

En la CIC, la hipoperfusión crónica provoca disfunción de los miocitos que puede ser reversible (tejido hibernado), que se recuperaría reduciendo la isquemia. El daño definitivo del tejido cardíaco y de forma irreversible, se corresponde con una zona necrosada o infartada, generalmente posterior a un SCA. Los BB reducen la extensión y severidad de los daños provocados por la isquemia en los tejidos y el tamaño del infarto en los pacientes que sufren un SCA.

El grado de disfunción ventricular marca el pronóstico de los pacientes, y puede provocar la aparición de insuficiencia cardíaca. Los BB reducen la mortalidad, mejoran la calidad de vida y los reingresos en los pacientes que sufren disfunción ventricular secundaria a isquemia miocárdica.

Tanto la isquemia aguda miocárdica, como las zonas necrosadas pueden ser el origen de arritmias ventriculares, que pueden llegar a ser potencialmente mortales. Los BB son excelentes antiarrítmicos de los tejidos isquémicos.

## Farmacología y pautas de utilización

La dosificación de BB debe individualizarse. Valorar la desaparición de la sintomatología si el paciente tuviera angina sintomática, así como la aparición de efectos secundarios, la repercusión sobre la frecuencia cardíaca y la presión arterial.

La dosis inicial de BB debe ser baja. Sin embargo, es necesario realizar una elevación progresiva de la misma, intentando conseguir la posología de mantenimiento que evite la angina en la actividad habitual, pero siendo bien tolerada por el paciente.

En cardiopatía isquémica crónica las dosis de bisoprolol recomendadas van desde 5 mg/24 h hasta 20 mg/24 h, las dosis de carvedilol recomendadas oscilan entre 12,5 mg/12 horas hasta 50 mg/12 h, y en el caso de metoprolol el rango de dosis recomendado oscila entre 100 mg/24 h hasta 400 mg/12 horas.

Se deben evitar retiradas o cambios de dosis bruscas por un efecto rebote que provocaría incremento de frecuencia cardíaca y de presión arterial, con una reaparición o agravamiento de los síntomas.

## Precauciones y reacciones adversas

Evitar su inicio en pacientes con datos de insuficiencia cardíaca descompensada, hipotensión, bradicardia sinusal (frecuencia cardíaca menor de 50 lpm) o bloqueo aurículoventricular sin marcapasos, broncoespasmo, claudicación severa, raynaud o diabetes descompensada.

Como efectos secundarios pueden provocar hipotensión, síncope, bloqueo aurículoventricular, confusión o depresión, disfunción eréctil y broncoespasmo.

## Evidencias

En un estudio realizado en 1.620 pacientes, a los que se había realizado intervencionis-

mo coronario percutáneo, publicado en el año 2002, el 26% de los pacientes referían episodios sintomáticos en el seguimiento anual, por lo que la calidad de vida se ve mermada y el tratamiento farmacológico no debe ser infravalorado en los pacientes que han sido sometidos a procedimientos de revascularización.

En pacientes en los que se observa isquemia miocárdica mediante la valoración de cambios en el segmento ST en Holter electrocardiográfico de 24 horas, en ausencia de síntomas, el tratamiento con BB ha mostrado reducir los episodios de isquemia cotidiana y asociarse a un menor riesgo de eventos adversos comparados con placebo.

Los resultados de un estudio que muestra la relación entre la frecuencia cardíaca y los episodios de isquemia y la relación con la utilización de dos tratamientos antiisquémicos clásicos como el diltiazem (calcioantagonista que reduce frecuencia cardíaca en menor medida que un BB) y el propranolol, se muestran en la figura 3.1.

Un estudio que compara los efectos a largo plazo de metoprolol o verapamilo sobre variables cardiovasculares y psicológicas en pacientes estables indica que ambas drogas son bien toleradas mejorando la mortalidad, los eventos cardiovasculares y las medidas de calidad de vida.

En el estudio VALIANT los BB redujeron el riesgo de muerte y los eventos cardiovasculares no fatales en pacientes con insuficiencia cardíaca o disfunción sistólica del ventrículo iz-

quierdo después de un infarto de miocardio. No se encontró evidencia de interacciones adversas entre el bloqueador de los receptores de la angiotensina II valsartán y los BB, tampoco se observó un efecto negativo en la asociación con captopril, y BB.

Según un meta-análisis de 147 estudios randomizados publicado en el año 2009, los BB tienen un efecto beneficioso tras un infarto de miocardio frente a los bloqueadores de los canales del calcio, con un menor efecto adicional en la prevención del accidente cerebrovascular.

## Aspectos prácticos para el manejo de betabloqueantes en la CIC en Atención Primaria

- Se recomienda el uso de BB en todos los pacientes con angina de esfuerzo estable crónica.
- Se recomienda el uso de BB en los pacientes con infarto previo.
- Se recomienda el uso de BB en los pacientes con disfunción ventricular de origen isquémico, pero para su inicio no deben existir indicios de congestión pulmonar.
- Se debe ajustar la dosis del fármaco individualmente, para reducir la frecuencia cardíaca en reposo a 55-60 lpm, pero si el

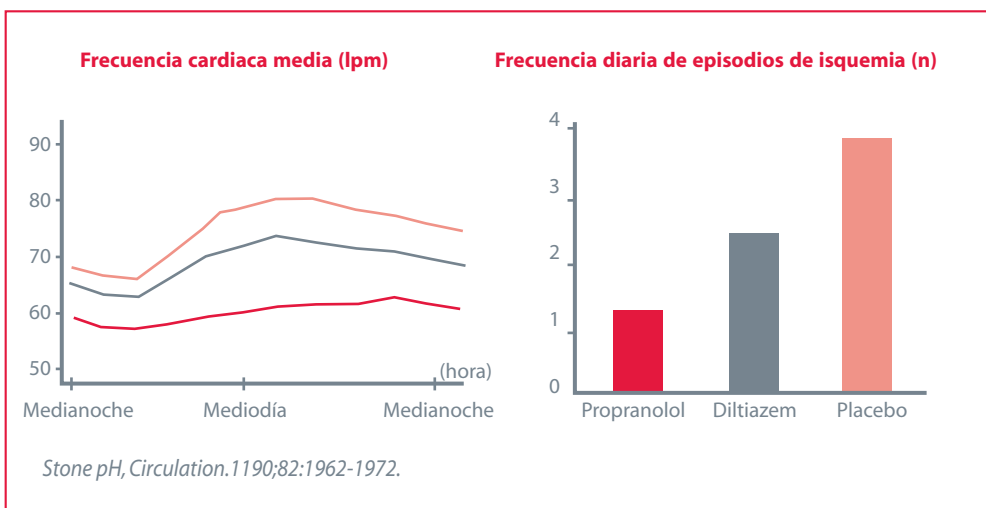


Figura 3.1. Relación entre la frecuencia cardíaca y los episodios de isquemia.

paciente está sintomático podría subirse hasta alcanzar valores de 45-50 lpm.

- Se deben iniciar los BB con dosis bajas, de forma creciente (consultas cada 2-4 semanas) hasta alcanzar las dosis objetivo, vigilando la posible existencia de hipotensión, bradicardia y bloqueos.
- No debe aumentarse la dosis en presencia de signos de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca, hipotensión sinto-

mática (ortostática, mareos) o bradicardia excesiva.

- Los médicos de familia deben estar adiestrados en el manejo de los BB y en estrecha coordinación con atención especializada.

En las tablas 3.1 y 3.2 se presentan las pautas para el uso de BB en prevención secundaria tras el infarto agudo de miocardio, y en CIC y estable.

**Tabla 3.1.** Pautas para el uso de bloqueadores beta en la prevención secundaria tras el infarto

SITUACIÓN/INDICACIÓN	CLASE	GRADO
Todos los pacientes que no presenten contraindicaciones indefinidamente	I	A
Para mejorar la supervivencia	I	A
Para prevenir el reinfarto	I	A
Prevención primaria de la muerte cardiaca súbita	I	A
Para prevenir/tratar las arritmias ventriculares tardías	Ila	B

Modificada de:

Grupo de Trabajo sobre bloqueadores beta de la Sociedad Europea de Cardiología. Documento de Consenso de Expertos sobre bloqueadores de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos. Rev Esp Cardiol. 2005;58(1):65-90.

**Tabla 3.2.** Pautas para el uso de bloqueadores beta en la cardiopatía isquémica crónica y estable

SITUACIÓN/INDICACIÓN	CLASE	GRADO
<b>Infarto previo</b>		
Para mejorar la supervivencia	I	A
Para reducir el reinfarto	I	A
Para prevenir/controlar la isquemia	I	A
<b>Sin infarto previo</b>		
Para mejorar la supervivencia	I	C
Para reducir el reinfarto	I	B
Para prevenir/controlar la isquemia	I	A

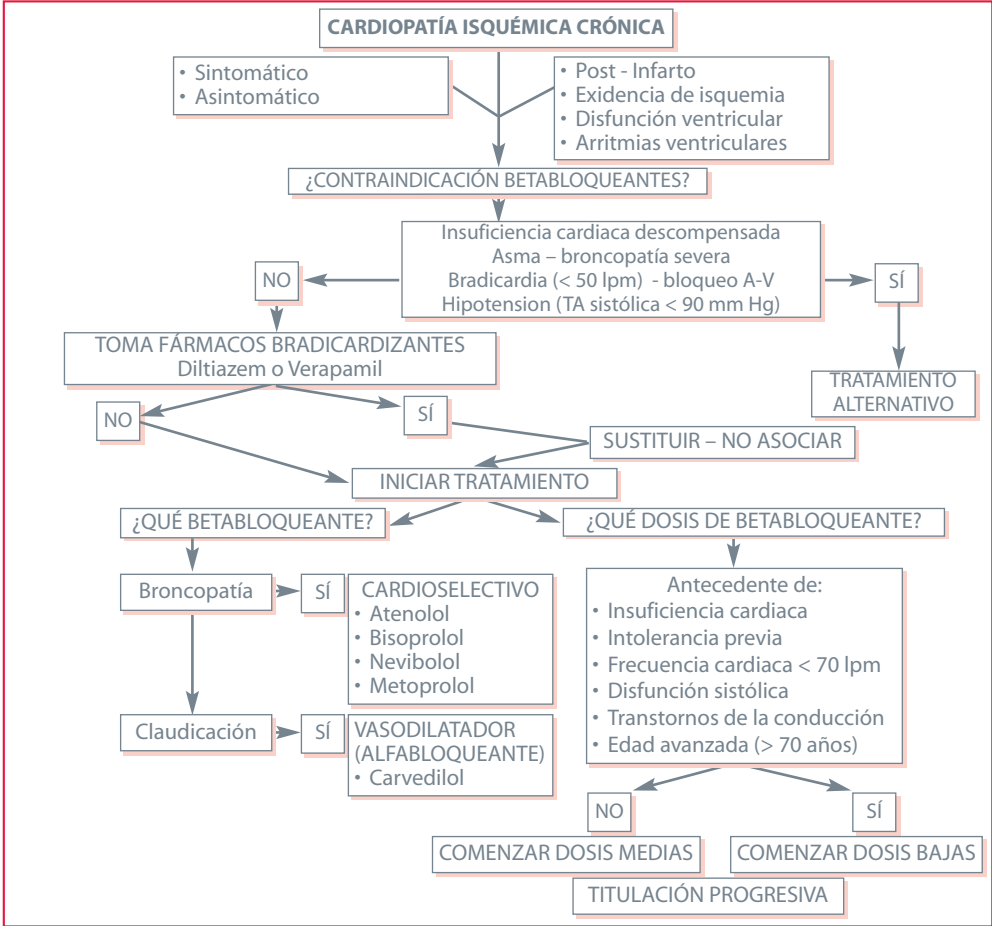
Modificada de:

Grupo de Trabajo sobre bloqueadores beta de la Sociedad Europea de Cardiología. Documento de Consenso de Expertos sobre bloqueadores de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos. Rev Esp Cardiol. 2005;58(1):65-90.

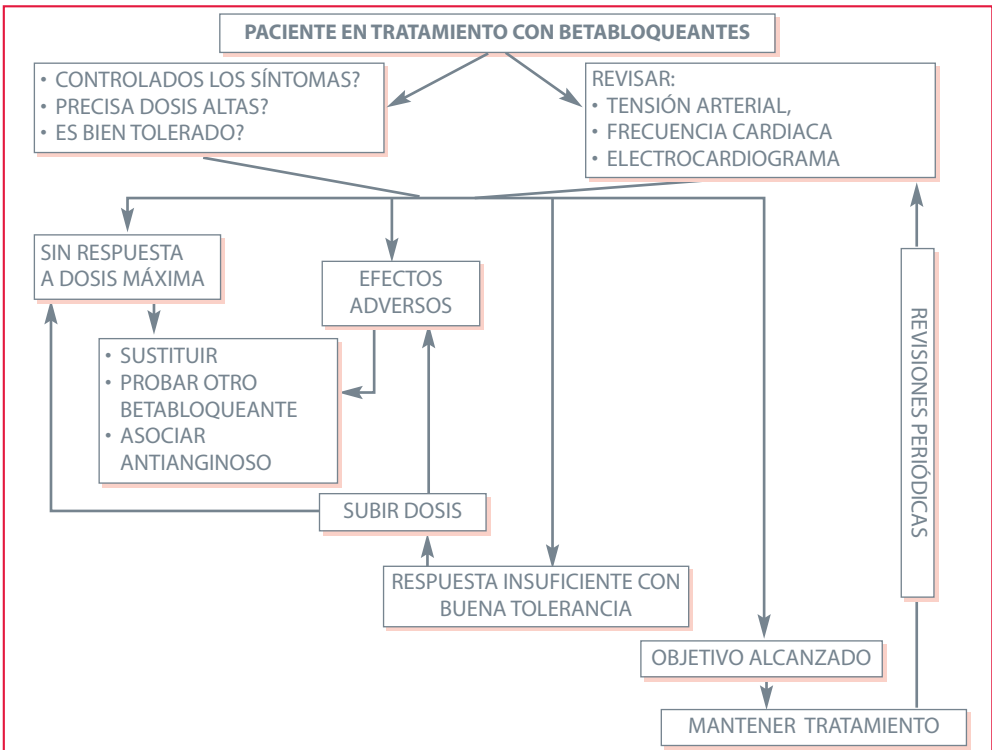
## Bibliografía

- Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Keith AA, et al. for The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J. 2003;24:28-66.
- Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, Bossaert L, Breithard G, Brugada P, et al. Task Force on Sudden Death of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2001;22:1374-450.
- Rydén L, Ariniago R, Arnman K, Herlitz J, Hjalmarson A, Holmberg S, et al. A double-blind trial of metoprolol in acute myocar-

- dial infarction. Effects on ventricular tachyarrhythmias. *N Engl J Med.* 1983 Mar 17;308(11):614-8.
- Yusuf S, Lessem J, Jha P, Lonn E. Primary and secondary prevention of myocardial infarction and strokes. An update of randomly allocated controlled trials. *J Hypertens.* 1993;11 Suppl. 4:S61-73.
  - Smith SC Jr, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Cerqueira MD, Dracup K, et al. HA/ACC guidelines for preventing heart attack and death in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: 2001 update. *Circulation.* 2001;104:1577-9.
  - De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al; Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Executive Summary: European Guidelines on Cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2003;24:1601-10.
  - Soumerai SB, McLaughlin TJ, Spiegelman D, Hertzmark E, Thibault G, Goldman L. Adverse outcomes of underuse of  $\beta$ -blockers in elderly survivors of acute myocardial infarction. *JAMA.* 1997;277:115-21.
  - Hasdai D, Behar S, Wallentin L, Danchin N, Gitt AK, Boersma E, et al. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin. The Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *Eur Heart J* 2002;23:1190-201.
  - Boissel JP, Leizorovicz A, Picolet H, Peyrieux JC. Secondary prevention after high-risk acute myocardial infarction with low-dose acebutolol. *Am J Cardiol* 1990;66:251-60.
  - The CAPRICORN investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. The CAPRICORN randomised trial. *Lancet.* 2001;357:1385-90.
  - Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, Wallentin LC, Hamm CW, Fadden E, et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without ST-segment elevation. The Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2002;23:1809-40.
  - Gottlieb S, Weisfeldt ML, Ouyang P, et al. Effect of the addition of propranolol to therapy with nifedipine for unstable angina pectoris: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Circulation.* 1986;3:331-7.
  - Smith SC, Blair SN, Bonow RO, et al. AHA/ACC Guidelines for preventing heart attack and death in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: 2001 update. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation.* 2001;104:1577-9.
  - Management of stable angina pectoris. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 1997;18:394-413.
  - Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, Douglas JS, Fihn SD, Gardin JM, et al. ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol.* 1999;33:2092-197.
  - Wang TJ, Stafford RS. National patterns and predictors of beta-blocker use in patients with coronary artery disease. *Arch Int Med.* 1998;158:1901-6.
  - Holubkov R, Laskey W, Haviland A, Slater J, Bourasa M, Aslandou H, et al. NHLBI Dynamic registry. *Am Heart J.* 2002;144:826-33.



Algoritmo 1. Cardiopatía isquémica crónica.



Algoritmo 2. Paciente en tratamiento con betabloqueantes.

# Betabloqueantes en la insuficiencia cardiaca

## Introducción

La insuficiencia cardiaca (IC) constituye un problema sanitario de magnitud creciente debido al envejecimiento de la población en el mundo desarrollado y a la mejoría pronóstica de la cardiopatía isquémica, así como al mejor control de la hipertensión arterial. A pesar del aumento de su prevalencia, su mortalidad y su incidencia disminuyen de forma modesta, probablemente debido a la dificultad de trasladar los nuevos conocimientos fisiopatológicos y terapéuticos de los ensayos clínicos al «mundo real», especialmente en pacientes mayores. En los países desarrollados, la IC es la tercera causa de muerte por enfermedades cardiovasculares tras la enfermedad isquémica del corazón y la enfermedad cerebrovascular, es una importante causa de morbilidad y genera un gasto sanitario importante que está ocasionado fundamentalmente por las hospitalizaciones que provoca.

Desde el punto de vista del tratamiento farmacológico, la mayor parte de la evidencia

científica proviene de grandes ensayos clínicos realizados en pacientes diagnosticados de IC por disfunción sistólica. Analizamos a continuación las evidencias al respecto del uso de betabloqueantes (BB) en pacientes con IC.

## Bases fisiopatológicas

Los BB han estado contraindicados hasta hace unas décadas en pacientes con IC por temor a la acción inotrópica negativa que pudiese provocar un deterioro clínico importante. Actualmente, está bien establecido que la hiperactividad crónica del sistema nervioso simpático juega un papel importante en la fisiopatología de la enfermedad. En la tabla 4.1 se recogen los efectos adversos de las catecolaminas circulantes y del aumento de la estimulación adrenérgica cardiaca y sobre los que teóricamente el efecto de los BB podría explicar su beneficio en la reducción de morbimortalidad en insuficiencia cardiaca (figura 4.1).

**Tabla 4.1.** Efectos adversos de las catecolaminas circulantes y del aumento de la estimulación adrenérgica cardiaca

- Hipertrofia miocárdica, fibrosis y apoptosis que provocan remodelado ventricular
- Regulación a la baja de los receptores beta
- Arritmias ventriculares y auriculares
- Isquemia miocárdica
- Alteración de la excreción renal de sodio
- Vasoconstricción periférica



Figura 4.1. Efecto de los betabloqueantes sobre las alteraciones neurohormonales en la insuficiencia cardíaca.

## Farmacología

Se dispone de tres clases de BB para uso clínico. Los fármacos de primera generación, como propranolol y timolol, son BB no selectivos con una afinidad similar por los receptores  $\beta_1$  y  $\beta_2$ . Los BB de segunda generación, como metoprolol y bisoprolol, inhiben selectivamente los receptores  $\beta_1$ . Los fármacos de tercera generación, como carvedilol y bucindolol, aportan otras propiedades farmacológicas además del bloqueo  $\beta$ , especialmente la vasodilatación. Nebivolol es un bloqueante  $\beta_1$  con propiedades vasodilatadoras relacionadas con la mayor biodisponibilidad de óxido nítrico.

## Eficacia clínica

En las guías de práctica clínica (GPC) se recomiendan 4 fármacos: bisoprolol, succinato de metoprolol, carvedilol y nebivolol. La eficacia relativa de los 4 fármacos no se conoce, pero la evidencia disponible sugiere que los BB pueden diferir en sus efectos sobre la supervivencia. El tratamiento con BB ha sido evaluado en más de 20.000 pacientes con IC que han participado en más de 20 estudios publicados, mejora los síntomas y la calidad de vida, y en combinación con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) reducen el riesgo de muerte y de hospitalización en todos los grados funcionales. Los

BB son fármacos seguros en el tratamiento de la IC con disfunción sistólica cuando se inician antes de pautar un IECA.

Debido a los efectos favorables sobre la supervivencia y la progresión del daño estructural, el tratamiento con BB debe iniciarse tan pronto como se diagnostique la disfunción ventricular. Debe considerarse su uso en pacientes con enfermedad pulmonar o bradicardia asintomática, pero con cautela y, en caso de que aparezcan síntomas, se suspenderán. Se pueden iniciar antes del alta hospitalaria, una vez que el tratamiento intravenoso ya no es preciso y se han conseguido controlar los síntomas congestivos.

El tratamiento con BB proporciona una reducción de la mortalidad total de un 35%. Esto significa un total de 3,8 vidas salvadas y 4 hospitalizaciones evitadas por cada 100 pacientes tratados en el primer año de tratamiento (NNT de 26 y 25, respectivamente).

En la figura 4.2 se puede observar el beneficio adicional que supone añadir BB a la terapia estándar con diuréticos, IECA y digoxina.

## Evidencias

Disponemos de un amplio cuerpo de evidencias que sustenta el uso de BB en la IC por disfunción sistólica. Existen, sin embargo, muy pocos datos, y de escasa relevancia, del valor de los betabloqueantes en IC con disfunción diastólica. Los ensayos clínicos más relevantes son:

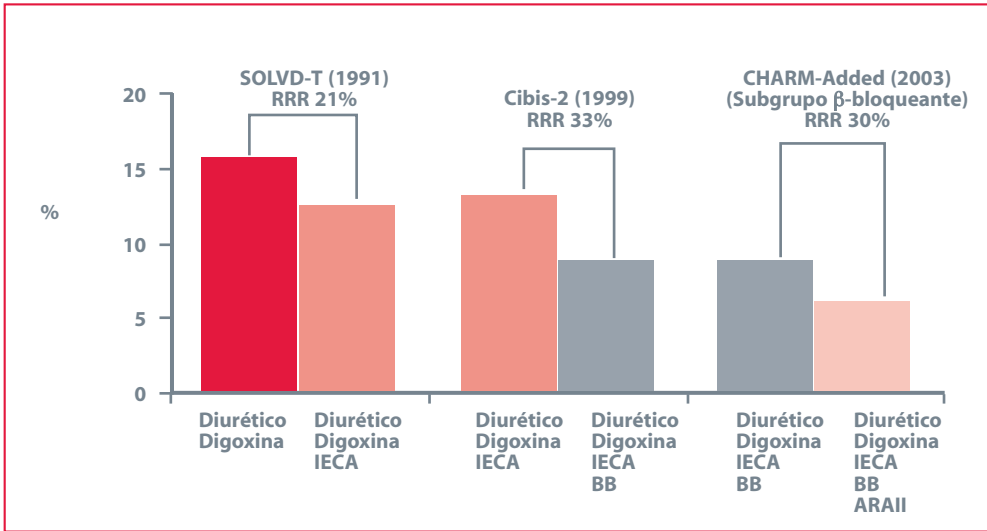


Figura 4.2. Beneficio pronóstico incremental en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca sistólica.

### Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II

En el estudio CIBIS II, ensayo clínico doble ciego randomizado donde se incluyeron pacientes ambulatorios de la clase funcional III o IV de la NYHA (bisoprolol 1,25 hasta 10 mg/día frente a placebo), se incluyeron a 2.647 pacientes (18-80 años) que fueron sometidos a seguimiento durante 1,4 años. Los pacientes estaban en situación estable en tratamiento con diuréticos y IECA, con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) igual o inferior al 35%. Este estudio fue suspendido prematuramente por una reducción altamente significativa de la mortalidad favorable a bisoprolol. El bisoprolol redujo la mortalidad por todas las causas un 34% (12% en comparación con

17%), las muertes súbitas en un 44% (4% frente a 6%), y las hospitalizaciones por ICC un 36% (12% en el grupo bisoprolol frente a 18% en el grupo placebo) (figura 4.3). Recientemente un subanálisis de este estudio ha demostrado que el efecto del bisoprolol sobre la mortalidad en IC no se ve modificado por la alteración de la función renal basal, con lo que se deduce que la insuficiencia renal no debería evitar el uso de bisoprolol en esta población.

### US Carvedilol Heart Failure Trials

Este programa de ensayos reclutó a 1.094 pacientes con IC en clase funcional II-IV de la NYHA y una FEVI < 35% tratados con IECAS y diuréticos. El *Prospective Randomized Evaluation of Carvedilol on Symptoms and Exercise*

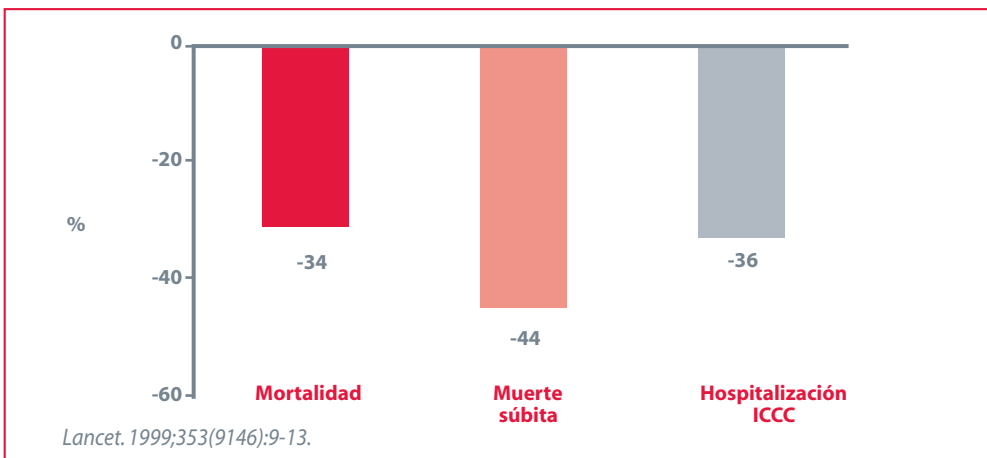


Figura 4.3. Reducción de mortalidad, muerte súbita y hospitalizaciones en estudio CIBIS II (*The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II*)

(PRECISE) asignó 278 pacientes con IC moderada-severa a carvedilol o placebo durante 6-8 meses. Carvedilol no tuvo ningún efecto sobre el objetivo principal de tolerancia al ejercicio, pero redujo el objetivo combinado de muerte o ingresos cardiovasculares un 37%. El estudio *Multicenter Oral Carvedilol in Heart Failure Assessment* (MOCHA) asignó a 345 pacientes con IC moderada-severa a una de las tres dosis de carvedilol (12,5, 25 ó 50 mg) o placebo; carvedilol no tuvo ningún efecto sobre el objetivo principal de tolerancia al ejercicio, pero redujo el objetivo de muerte total un 73% y los ingresos hospitalarios cardiovasculares un 45%. El estudio *Mild Carvedilol Heart Failure* analizó a 366 pacientes asignados a carvedilol (50 a 100 mg) o placebo durante 12 meses; de igual forma, se redujo la mortalidad total en 77%. En el estudio sobre IC severa, carvedilol no tuvo efecto sobre la calidad de vida, pero aumentó la FEVI. El programa global *US Carvedilol Heart Failure Trials* fue suspendido a los 6,5 meses por observarse una reducción de la mortalidad con carvedilol frente a placebo del 65%. Este estudio fue inicialmente criticado por la brevedad del periodo de seguimiento (< 7 meses), por el bajo número de muertes (53) y por ser un conglomerado de cuatro estudios, sin embargo los resultados de otros estudios realizados posteriormente confirmaron sus resultados.

### ***Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF)***

Este estudio reclutó a 3.991 pacientes con IC leve-moderada y FEVI < 40%. Su objetivo fue determinar el efecto sobre la mortalidad de una dosis diaria de hasta 200 mg de succinato de metoprolol de liberación controlada/liberación extendida asociado al tratamiento estándar de la IC. Los resultados mostraron que el metoprolol produjo una reducción de la mortalidad por todas las causas del 34%, por lo que se suspendió precozmente el estudio al año de seguimiento.

### ***Betablocker Evaluation and Survival Trial (BEST)***

Se incluyeron a 2.708 pacientes con IC en clase funcional III-IV de la NYHA y FEVI < 35%

aleatorizados a placebo o bucindolol. En este estudio, no se observó una reducción significativa de la mortalidad en pacientes con IC sistólica severa tratados con bucindolol, aunque sí se registró una tendencia favorable (33% de mortalidad en el grupo placebo versus 30% en el grupo del bucindolol,  $p=0.13$ ). Se detectó una reducción significativa de la mortalidad en el grupo de raza no negra y en las tasas de hospitalización por IC y de muerte cardiovascular.

### ***Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Trial (COPERNICUS)***

En este estudio, los pacientes con IC clase funcional IV (síntomas en reposo o con mínimo esfuerzo) y FEVI < 25% fueron asignados de forma aleatoria a carvedilol o placebo. Tras un seguimiento medio de 10,4 meses se observó una reducción significativa de la tasa de mortalidad total de un 35% ( $p=0,0014$ ); también se redujo de forma significativa la tasa de muerte u hospitalización, concluyéndose que carvedilol mejora la supervivencia en los pacientes con IC sistólica en clase funcional IV.

### ***Carvedilol and Metoprolol European Trial (COMET)***

Este estudio comparó los efectos de carvedilol y metoprolol sobre la mortalidad y morbilidad en 3.029 pacientes con IC en clase funcional NYHA II-IV y FEVI < 35%. Ambos fármacos habían mostrado un importante beneficio sobre la mortalidad, al compararse con placebo, en pacientes con IC. Tras un seguimiento de 58 meses la mortalidad global fue del 34% para carvedilol y del 40% para metoprolol. Este estudio sugiere que carvedilol aporta un mayor beneficio sobre la supervivencia que metoprolol en pacientes con IC (NYHA II-IV) tratados con diuréticos e IECA, incrementando la supervivencia carvedilol una mediana de 1,4 años (IC al 95%: 0,5-2,3) con respecto a metoprolol. Los resultados de este estudio han sido criticados porque las dosis alcanzadas con metoprolol no serían equivalentes a las del MERIT-HF. El resultado favorable a carvedilol puede ser atribuido al bloqueo de los receptores  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  y  $\alpha$  adrenérgicos, un mayor efecto

anti-isquémico, inhibición de la apoptosis, acción antioxidante, eliminación de radicales libres o a un efecto electrofisiológico.

### *Carvedilol Post-Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction (CAPRICORN)*

En este estudio se observó que en pacientes con infarto de miocardio (IM) complicado con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, el tratamiento con carvedilol, iniciado en fase estable, produjo una reducción significativa en la mortalidad por todas las causas, así como en la recurrencia del IM tras un seguimiento medio de 1,3 años; siendo este beneficio adicional al obtenido con los IECA en este grupo de pacientes. No se observaron, sin embargo, beneficios en cuanto a los objetivos de muerte súbita e ingresos por fallo cardiaco. Con los resultados de este estudio se comprueba que carvedilol es también beneficioso en el grupo de pacientes isquémicos que tienen peor pronóstico por poseer una mala función ventricular, dado que en ellos mejora la supervivencia.

### *Study of the effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors with Heart Failure*

En este estudio, realizado en 2.128 pacientes de 70 o más años, la mayoría en clase

funcional II-III NYHA (64% con FEVI < 35%), nebivolol demostró una reducción del 14% en la incidencia del combinado de mortalidad por cualquier causa o ingreso hospitalario de causa cardiovascular, en comparación con placebo. Este efecto aparece tras 6 meses de tratamiento y se mantiene posteriormente. Nebivolol fue bien tolerado y la mayoría de los pacientes alcanzaron la dosis objetivo de 10 mg al día de mantenimiento. El efecto beneficioso de nebivolol se mantuvo en distintos subgrupos de (edad, sexo, FEVI, diabetes o antecedentes de IM). El estudio SENIORS amplía la evidencia del beneficio de los BB a pacientes de más edad con IC.

En la tabla 4.2 se resumen las principales características y la magnitud del beneficio en términos de reducción de la mortalidad de los principales ensayos clínicos realizados con BB en la IC.

## Indicaciones

Las GPC de la Sociedad Española de Cardiología (SEC) y de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) indican el uso de BB en IC con un grado de recomendación I, nivel de evidencia A (excepto cuando estén contraindicados o no se toleren), en pacientes con IC sintomática y una FEVI  $\leq$  40%. En pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda asintomática tras el IM, también está indicado el tratamiento con

**Tabla 4.2.** Principales ensayos clínicos realizados con betabloqueantes en pacientes diagnosticados de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección ventricular izquierda deprimida

ESTUDIO	N	NYHA	FÁRMACO	DISMINUCIÓN MORTALIDAD (%)
CIBIS	641	III-IV	Bisoprolol	20% (NS)
US Carvedilol	1.094	II-IV	Carvedilol	65% (p<0,001)
ANZ HF	415	I-III	Carvedilol	24% (NS)
CIBIS II	2.647	III-IV	Bisoprolol	34% (p<0,0001)
MERIT HF	3.991	II-IV	Metoprolol	34% (p<0,0001)
BEST	2.708	III-IV	Bucindolol	10% (NS)
COPERNICUS	2.289	IV	Carvedilol	35% (p<0,0001)
CAPRICORN	1.959	I (post-IM)	Carvedilol	23% (p=0,031)
SENIORS	2.128	II-III	Nebivolol	14% (p=0,39)

BB. Los BB mejoran la función ventricular y el bienestar del paciente, reducen el número de ingresos por empeoramiento de la IC y aumentan la supervivencia.

Los BB –bisoprolol, carvedilol, metoprolol y nebivolol– deben ser introducidos en la práctica clínica con precaución, pero sin duda ocupan un lugar importante en el tratamiento de la IC, dados los resultados observados en los estudios realizados con estos fármacos en esta enfermedad.

## Dosis

La dosis inicial y la dosis óptima de mantenimiento de los principales BB usados en el tratamiento de la IC pueden observarse en la tabla 4.3.

En términos generales, debe instaurarse el tratamiento con BB en pacientes estables; en pacientes recientemente descompensados se tomarán precauciones especiales (preferiblemente se instaurará el tratamiento en el hospital). En pacientes ingresados por un empeoramiento de la IC podría ser necesario reducir la dosis de los mismos. En situaciones graves, se considerará la interrupción temporal del tratamiento; tan pronto como lo permita el estado del paciente y preferiblemente antes del alta, se reiniciará el tratamiento a dosis bajas, aumentándolas progresivamente.

La dosis inicial de BB debe ser baja. Sin embargo, la elevación progresiva de la misma y una actuación prudente pueden, y deben, conseguir la posología de mantenimiento recomendada, que suele ser elevada aunque perfectamente tolerada por el paciente.

## Limitaciones

Entre las limitaciones al uso de los BB están las relacionadas con sus contraindicaciones

formales o sus eventos adversos potenciales que hagan necesaria la suspensión del tratamiento. Sus contraindicaciones específicas en la IC son el asma (padecer enfermedad pulmonar obstructiva crónica no es una contraindicación), los bloqueos cardiacos de segundo o tercer grado, el síndrome del seno enfermo (en ausencia de un marcapasos permanente) y la bradicardia sinusal (< 50 latidos/minuto).

## Aspectos prácticos para el manejo de los betabloqueantes en el tratamiento de la IC en Atención Primaria

- Cuando se inicia el tratamiento con BB los pacientes deben estar estables, con un tratamiento que incluya un bloqueante del sistema renina angiotensina y, eventualmente, diuréticos y digoxina.
- No deben existir indicios de congestión pulmonar.
- Se debe iniciar con dosis bajas, que se irán aumentando de forma creciente y lenta (visitas cada 2-4 semanas) hasta alcanzar las dosis objetivo, vigilando la posible aparición de efectos adversos como hipotensión, bradicardia y bloqueos.
- No debe aumentarse la dosis en presencia de signos de empeoramiento de la IC, ni en el caso de que se observe hipotensión sintomática (como mareos) o bradicardia excesiva (frecuencia cardiaca < 50/min).
- En ausencia de estos problemas se aumentará al doble la dosis de BB en cada visita hasta alcanzar la dosis óptima — bisoprolol 10 mg/día, carvedilol 25-50 mg

**Tabla 4.3.** Dosis de los fármacos betabloqueantes recomendados en la insuficiencia cardiaca

	DOSIS INICIAL	DOSIS ÓPTIMA DE MANTENIMIENTO
<b>Bisoprolol</b>	1,25 mg/24 horas	10 mg/24 horas
<b>Carvedilol</b>	3,125 mg/12 horas	25-50 mg/12 horas
<b>Metoprolol</b>	12,5 mg/24 horas	200 mg/24 horas
<b>Nebivolol</b>	1,25 mg/24 horas	10 mg/24 horas

cada 12 h, metoprolol CR/XL 200 mg/día o nebivolol 10 mg/día— o la dosis máxima tolerada.

- Los médicos de familia deben estar adiestrados en el manejo de los BB y en estrecha coordinación con atención especializada.

### Pauta de actuación ante la aparición de efectos adversos

- Hipotensión sintomática: por lo general mejora con el tiempo; debe considerarse la reducción de las dosis de otros agentes hipotensores como diuréticos o nitratos, intentando siempre que sea posible mantener las dosis de IECA o antagonistas de los receptores AT1 de la angiotensina II. La hipotensión asintomática no requiere ninguna intervención.
- Empeoramiento de la IC: se debe aumentar la dosis de diuréticos (sólo temporalmente), continuando, siempre que sea posible, el tratamiento con BB (normalmente a una dosis menor).
- Bradicardia excesiva: se debe realizar un electrocardiograma para descartar un bloqueo cardiaco. Ha de considerarse la interrupción del tratamiento con glucósidos digitálicos, si se estuvieran administrando, y podría ser necesario reducir la dosis de BB o la interrupción del tratamiento.

- Debería advertirse a los pacientes que los beneficios clínicos de los BB pueden ser inaparentes durante semanas o meses, que antes de que observen mejoría pueden empeorar, y que los objetivos del tratamiento son reducir la progresión de la enfermedad y prolongar la supervivencia.

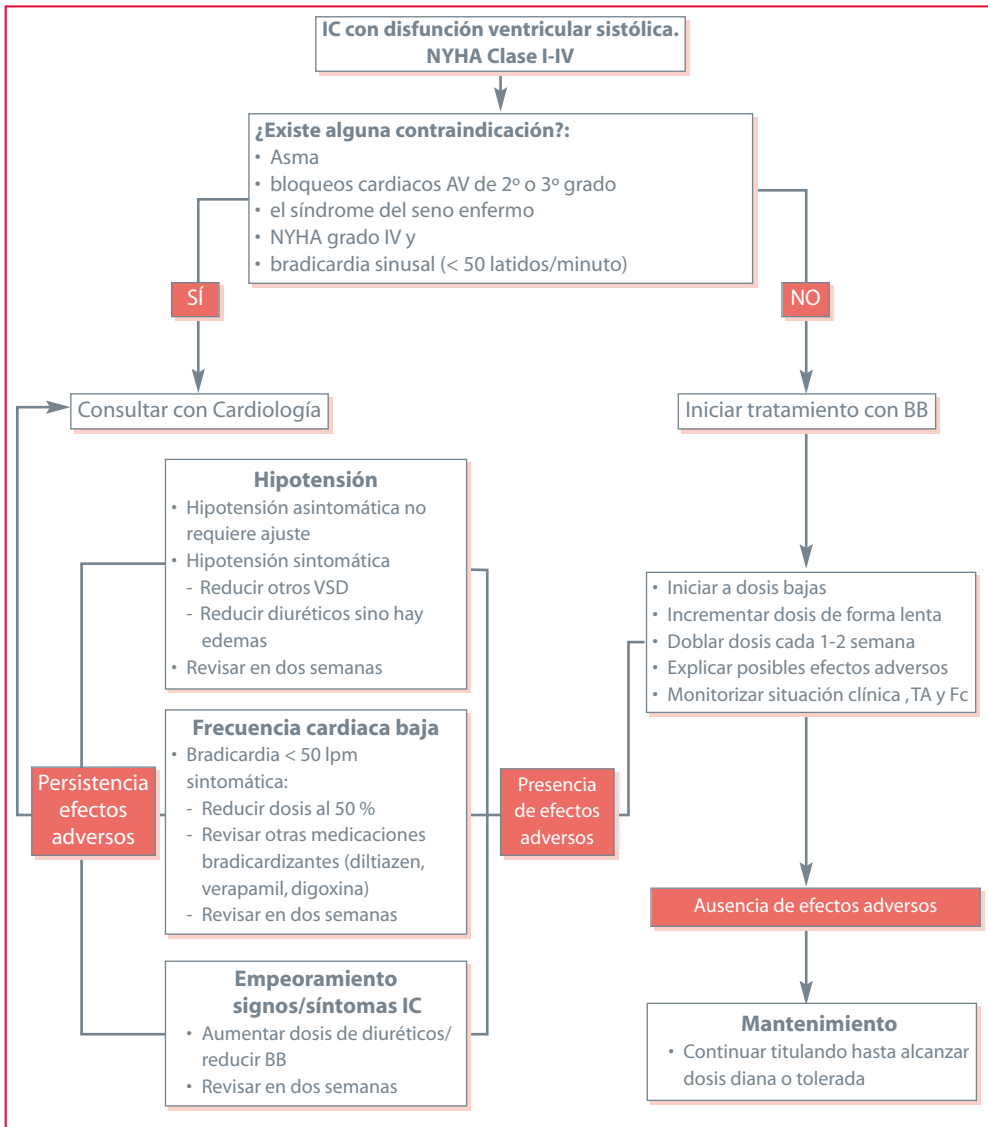
### Conclusiones

Aunque en la práctica clínica es frecuente observar una importante variedad de prescripciones de BB en el tratamiento de la IC, los únicos que han demostrado proporcionar beneficios en estos enfermos son bisoprolol (incrementa la capacidad funcional del ventrículo izquierdo, la supervivencia en la IC estable y reduce el número de hospitalizaciones), carvedilol (reduce la progresión de la IC y el número de hospitalizaciones), metoprolol (mejora la supervivencia en las clases funcionales II-IV de la NYHA tratados con IECA, diuréticos y digoxina) y nebivolol (disminuye la mortalidad y los ingresos hospitalarios en mayores de 70 años con cualquier tipo de disfunción).

En base a la evidencia disponible, no existen motivos para no indicar BB en los pacientes con IC, salvo contraindicaciones absolutas claras o mala tolerabilidad. Es preferible el uso de bajas dosis de BB tolerables por el paciente que no utilizarlos.

## Bibliografía

- Redfield MM. Heart failure: an epidemic of uncertain proportions. *N Engl J Med.* 2002;347:1442-4.
- Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, Benjamin EJ, Kupka MJ, Ho KK, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med.* 2002;347:1397-402.
- Rodríguez-Artalejo F, Banegas B Jr. Insuficiencia cardiaca: de los ensayos clínicos a la práctica clínica habitual. *Rev Esp Cardiol.* 2002;55:563-4.
- Muñoz García AJ, Sánchez GC, Jiménez Navarro MF, De Teresa GE. Aplicabilidad de los resultados de los ensayos clínicos de insuficiencia cardiaca a los pacientes mayores. *Med Clin (Barc).* 2005;124:558.
- Rodríguez-Artalejo F, Banegas B Jr, Guallar-Castillón P. Epidemiología de la insuficiencia cardiaca. *Rev Esp Cardiol.* 2004;57:163-70.
- Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet.* 2003;362:7-13.
- Shibata MC, Flather MD, Wang D. Systematic review of the impact of beta blockers on mortality and hospital admissions in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2001;3:351-7.
- Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacs P, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001;344:1651-8.
- Willenheimer R, Van Veldhuisen DJ, Silke B, Erdmann E, Follath F, Krum H, et al. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation.* 2005;112:2426-35.
- Gattis WA, O'Connor CM, Gallup DS, Hasselblad V, Gheorghiu M. Predischage initiation of carvedilol in patients hospitalized for decompensated heart failure: results of the Initiation Management Predischage: Process for Assessment of Carvedilol Therapy in Heart Failure (IMPACT-HF) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:1534-41.
- CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet.* 1999;353:9-13.
- Packer M, Bristow M, Cohn J, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure (US-Carvedilol). *N Engl J Med.* 1996;334:1349-55.
- Pfeffer MA. Beta-adrenergic blockers and survival in heart failure. *N Engl J Med.* 1996;334:1396-7.
- MERIT-HF study group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL randomised intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *Lancet.* 1999;353:2001-7.
- Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial Investigators. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced CHF. *N Engl J Med.* 2001;344:1659-67.
- Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation.* 2002;106:2194-9.
- Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet.* 2003;362:7-13.
- Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet.* 2001; 357:1385-90.
- Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J.* 2005;26:215-25.
- Guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica (2008). *Rev Esp Cardiol.* 2008;61:1329.e1-1329.e70.



Algoritmo 1. Inicio de betabloqueantes en pacientes con IC en Atención Primaria



# Betabloqueantes en otras situaciones clínicas: cirugía no cardíaca, fibrilación auricular y diabetes

## Cirugía no cardíaca

El periodo perioperatorio supone un estrés para el paciente, con una descarga catecolamiérgica importante, lo que se traduce clínicamente en un aumento de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial, lo que secundariamente produce un aumento de la contractilidad y del consumo de oxígeno del miocardio. En consecuencia, teóricamente, el empleo de los betabloqueantes (BB) en este contexto, sobre todo en los pacientes de más alto riesgo, va a tener beneficios significativos, ya que son capaces de reducir el consumo de oxígeno miocárdico al disminuir la frecuencia cardíaca. Además, se han descrito otros beneficios adicionales del empleo de los BB en el perioperatorio, como son la redistribución del flujo cardíaco al subendocardio, la estabilización de la placa aterosclerótica y el aumento del umbral de fibrilación ventricular.

A la hora de valorar la necesidad de tomar BB en el perioperatorio es necesario tener en cuenta tanto el riesgo quirúrgico como el del paciente, identificando aquellas condiciones cardiológicas que requieran un manejo específico. Los factores de riesgo clínicos que se deben valorar a la hora de considerar el riesgo quirúrgico incluyen los antecedentes de cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, enfermedad cerebrovascular, diabetes mellitus e insuficiencia renal, definida ésta como una creatinina sérica en el preoperatorio > 2 mg/dl.

En cuanto al tipo de cirugía, son muy escasos los datos que indiquen cómo se deben manejar los BB conforme a cada intervención quirúrgica. Por otra parte, la información que existe actualmente sobre cómo emplear los BB y en qué pacientes es limitada. Hasta la fecha hay varios ensayos clínicos publicados acerca de los beneficios que tiene el empleo de BB en la prevención de eventos cardiovasculares en el perioperatorio. Sin embargo, lo primero que hay que decir es que los resultados de estos estudios son en ocasiones contradictorios (tabla 5.1).

En el ensayo clínico realizado por Mangano y colaboradores se incluyeron 200 pacientes con al menos 2 factores de riesgo para cardiopatía isquémica o con enfermedad coronaria establecida a los que se iba a realizar de manera programada una cirugía no cardíaca con anestesia general. El empleo de atenolol se asoció con un descenso significativo de la mortalidad total así como con un aumento en la supervivencia libre de eventos a los 6 meses. Este beneficio se mantuvo a los 2 años. Es importante destacar que aproximadamente el 40% de los procedimientos fueron cirugías vasculares mayores.

En el estudio DECREASE (*Dutch Echographic Cardiac Risk Evaluating Applying Stress Echo*) se incluyeron 112 pacientes a los que se iba a realizar cirugía vascular con al menos un factor de riesgo clínico y un ecocardiograma de estrés con dobutamina positiva, si bien se excluyeron aquellos con alteraciones extensas de la motilidad cardíaca. Los pacientes fueron

**Tabla 5.1.** Resultados de los principales ensayos clínicos que analizan el empleo de los beta bloqueantes en el perioperatorio (modificado de Eur Heart J. 2009;30:2769-812)

ESTUDIO	POBLACIÓN (N; CRITERIOS DE SELECCIÓN DE ACUERDO CON CRITERIOS DE RIESGO CARDIACO; % PACIENTES CON CIRUGÍA VASCULAR)	BETABLOQUEANTE (TIPO, INICIO, DURACIÓN Y TITULACIÓN)	MORTALIDAD A LOS 30 DÍAS; BETA BLOQUEANTE FRENTE A PLACEBO (%)	TASAS DE INFARTO DE MIOCARDIO NO FATALES A LOS 30 DÍAS; BETA BLOQUEANTE FRENTE A PLACEBO (%)
Mangano	N=200; CI o $\geq$ 2 factores de riesgo; 40% cirugía vascular	Atenolol: inicio 30 minutos antes de intervención; duración 7 días tras cirugía; no se tituló.	A los 6 meses: 5,1 frente a 11,9	---
DECREASE	N=112; eco dobutamina positiva; 100% cirugía vascular	Bisoprolol: inicio 7 días antes de intervención; duración 30 días tras cirugía; se tituló.	3,4 frente a 17,0	0 frente a 17,0
DECREASE IV	N=1.066; Riesgo cardiaco intermedio; cirugía no cardiovascular	Bisoprolol: inicio 7 días antes de intervención; duración 30 días tras cirugía; se tituló.	1,1 frente a 3,4	1,9 frente a 6,7
POBBLE	N=103; no criterios; 100% cirugía vascular	Metoprolol tartrato: inicio <24 horas antes de intervención; duración 7 días tras cirugía; no se tituló.	5,4 frente a 2,1	5,5 frente a 10,4
MaVS	N=496; no criterios; 100% cirugía vascular	Metoprolol succinato: inicio 2 horas antes de intervención; duración 5 días tras cirugía; no se tituló.	0 frente a 1,6	7,7 frente a 8,4
DIPOM	N=921; diabetes; 7% cirugía vascular	Metoprolol succinato: inicio 12 horas antes de intervención; duración 8 días tras cirugía; no se tituló.	16,0 frente a 15,7	0,6 frente a 0,9
BBSA	N=219; CI o $\geq$ 2 factores de riesgo; 5% cirugía vascular	Bisoprolol: inicio > 3 horas antes de intervención; duración 10 días tras cirugía; se tituló.	0,9 frente a 0	0 frente a 0
POISE	N=8.351; CI o aterosclerosis o cirugía vascular mayor o $\geq$ 3 factores de riesgo; 41% cirugía vascular	Metoprolol succinato: inicio 2-4 horas antes de intervención; duración 30 días tras cirugía; no se tituló.	3,1 frente a 2,3	3,6 frente a 5,1

CI: cardiopatía isquémica

Modificado de Eur Heart J. 2009;30:2769-812.

aleatorizados a recibir bisoprolol o tratamiento habitual. El tratamiento se comenzó por lo menos una semana antes de la cirugía y se tituló según la frecuencia cardiaca. Los resultados principales de este estudio mostraron que aquellos pacientes tratados con bisoprolol presentaron una reducción del 89% en la mortalidad cardiaca y/o infarto de miocardio. El

beneficio se mantuvo hasta los 3 años de seguimiento.

En el estudio DECREASE-IV se evaluaron los efectos de bisoprolol y de fluvastatina en la prevención de eventos cardiovasculares en pacientes con un riesgo intermedio que iban a ser sometidos a cirugía no vascular mediante un diseño factorial 2 x 2. Se incluyeron un total

de 1.066 pacientes con un riesgo cardíaco intermedio. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir bisoprolol, fluvastatina, la combinación de ambos o placebo antes de la cirugía (media 34 días). La dosis inicial de bisoprolol fue de 2,5 mg/día, titulándose para obtener una frecuencia cardíaca perioperatoria entre 50 y 70 lpm. Fluvastatina se administró a una dosis fija de 80 mg. Los resultados principales del estudio mostraron que el tratamiento con bisoprolol se asoció con una reducción significativa del 66% en la incidencia de muerte cardíaca e infarto de miocardio no fatal a los 30 días, mientras que fluvastatina sólo mostró una tendencia a mejorar la variable combinada.

En el POBBLE (*PeriOperative Beta-Blockade*) se incluyeron a 103 pacientes de bajo riesgo, de hecho, aquéllos con antecedentes de infarto de miocardio en los 2 años previos fueron excluidos, y a los que se iba a realizar de manera programada cirugía vascular infrarrenal. Los pacientes fueron aleatorizados a metoprolol tartrato o a placebo. En este caso, la incidencia de muerte, infarto de miocardio o ictus a los 30 días fue similar en ambos grupos. En el MaVS (*Metoprolol after Vascular Surgery*), casi 500 pacientes a los que se les iba a realizar cirugía vascular abdominal o infrainguinal fueron aleatorizados a metoprolol succinato o placebo. Tampoco hubo diferencias significativas entre ambos grupos en la variable combinada de muerte, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, arritmias o ictus a los 30 días. Al igual que en el POBBLE, los pacientes no tenían un riesgo cardíaco basal elevado, como lo demuestra el hecho de que prácticamente el 90 y el 60% de los pacientes tenían un índice de Lee  $\leq 2$  y  $\leq 1$ , respectivamente. En el DIPOM (*The Diabetes Postoperative Mortality and Morbidity*) casi 1.000 diabéticos, de más de 39 años de edad y que iban a ser sometidos a cirugías de más de 1 hora de duración fueron aleatorizados a recibir metoprolol succinato o placebo. Tampoco hubo diferencias en la variable combinada muerte, infarto de miocardio, angina inestable o insuficiencia cardíaca a los 30 días. No obstante, hay que tener en cuenta varias circunstancias. De una parte, prácticamente el 40% de las cirugías eran de bajo riesgo, y de otra, sólo el 54% de los sujetos incluidos tenían antecedentes de cardiopatía isquémica o un factor de riesgo cardíaco adicional.

En el POISE (*PeriOperative Ischemic Evaluation*), más de 8.000 pacientes de al menos 45 años de edad y antecedentes de enfermedad cardiovascular conocida, con al menos 3 de 7 factores de riesgo clínico o que se les fuese a realizar cirugía vascular mayor fueron aleatorizados a metoprolol succinato o placebo. Hubo una reducción del 16% en la variable primaria consistente en muerte, infarto de miocardio o parada cardíaca no fatal a los 30 días, en aquellos tratados con metoprolol (5,8% frente a 6,9%; *hazard ratio* [HR] 0,84, IC95% 0,70-0,99;  $p=0,0399$ ). Asimismo, aquellos tratados con metoprolol tuvieron menos infartos de miocardio (4,2% frente a 5,7%; HR 0,73, IC95% 0,60-0,89;  $p=0,0017$ ). Sin embargo, hubo más muertes en el grupo de metoprolol (3,1% frente a 2,3%; HR 1,33, 1,03-1,74;  $p=0,0317$ ) e ictus (1,0% frente a 0,5%; HR 2,17, IC 95% 1,26-3,74;  $p=0,0053$ ). Parece que fue la hipotensión generada por el metoprolol la causante del mayor riesgo de ictus y muerte.

Se han realizado distintos metaanálisis que han analizado el efecto de los BB en el perioperatorio en la prevención de eventos. En el más reciente se analizaron 33 ensayos clínicos con un total de 12.306 pacientes. El empleo de los BB no se asoció con una reducción significativa de la mortalidad por cualquier causa, mortalidad cardiovascular o insuficiencia cardíaca, si bien sí se asoció con un descenso en los casos de infarto de miocardio no fatal (*odds ratio* [OR] 0,65, IC95% 0,54-0,79, número necesario de pacientes a tratar [NNT] 63) y un descenso de la isquemia miocárdica (OR 0,36, IC95% 0,26-0,50; NNT 16), pero a expensas de un aumento de los ictus no fatales (OR 2,01, IC95% 1,27-3,68; número necesario de pacientes para tener un ictus 293). El uso de BB también se relacionó con un aumento en la incidencia de bradicardia e hipotensión. Es interesante destacar que no se registró un riesgo incrementado de broncoespasmo.

Tras el análisis de los estudios más importantes sobre la utilización de los BB en la prevención de eventos durante la cirugía, se puede observar que existen importantes discrepancias sobre el papel protector de los BB en este contexto. Aunque parte de estas diferencias se deben a las distintas características clínicas de los pacientes, así como al tipo de ci-

**Tabla 5.2.** Recomendaciones para el uso de betabloqueantes en el perioperatorio según *American College of Cardiology Foundation/American Heart Association*

Se debería continuar con el tratamiento con BB en los pacientes a los que se vaya a realizar una cirugía y estén tomando BB para aquellas indicaciones que son clase I según ACCF/AHA	Clase I Nivel de evidencia C
Los BB titulados según frecuencia cardiaca y presión arterial se recomiendan probablemente en pacientes a los que se va a realizar cirugía vascular y que tienen un elevado riesgo cardiaco debido a enfermedad arterial coronaria o a isquemia cardiaca en los tests preoperatorios	Clase IIa Nivel de evidencia B
El uso de los BB titulados según frecuencia cardiaca y presión arterial es razonable para pacientes en cuya valoración preoperatoria para cirugía vascular se identifica a pacientes con un riesgo cardiaco elevado definido por la presencia de más de 1 factor de riesgo clínico*	Clase IIa Nivel de evidencia C
El uso de BB titulados según frecuencia cardiaca y presión arterial es razonable en pacientes en cuya valoración del riesgo preoperatorio se identifica enfermedad arterial coronaria o un elevado riesgo cardiaco definido por la presencia de más de 1 factor de riesgo clínico* a los que se les va a realizar una cirugía con un riesgo intermedio	Clase IIa Nivel de evidencia B
La utilidad de los BB es incierta para pacientes para los que se va a realizar tanto procedimientos con un riesgo intermedio como cirugía vascular en los que la valoración preoperatoria identifica un único factor de riesgo clínico en ausencia de enfermedad arterial coronaria	Clase IIb Nivel de evidencia C
La utilidad de los BB es incierta en pacientes a los que se va a realizar cirugía vascular sin factores de riesgo clínicos* que no están actualmente tomando BB	Clase IIb Nivel de evidencia B
Los BB no deberían tomarse en pacientes a los que se va a realizar una cirugía y que tienen contraindicaciones absolutas para los BB	Clase III Nivel de evidencia C
La administración rutinaria de altas dosis de BB en ausencia de titulación de la dosis no es útil y puede ser perjudicial en el paciente que no está tomando BB y al que se le va a realizar una cirugía no cardiaca	Clase III Nivel de evidencia B

BB: betabloqueantes; ACCF: *American College of Cardiology Foundation*; AHA: *American Heart Association*

\*Factores de riesgo clínicos: historia de enfermedad arterial coronaria, insuficiencia cardiaca previa, enfermedad cerebrovascular, diabetes mellitus, e insuficiencia renal, definida como una creatinina sérica perioperatoria > 2 mg/dL.

Adaptado de J Am Coll Cardiol. 2009;54:e13-e118.

rugía analizada, lo más importante son las diferencias farmacológicas que existen entre los BB, el tiempo en el que se comenzó el tratamiento, la duración del mismo, la dosis de los BB, así como si se tituló o no la medicación, ya que aquellos BB que fueron titulados, como el bisoprolol, son los que obtuvieron un mayor beneficio.

Con estos y otros datos, tanto la *American College of Cardiology Foundation/American Heart Association* y la *European Society of Cardiology* han realizado una serie de recomendaciones sobre el manejo de los BB en el perioperatorio, que se resumen en las tablas 5.2 y 5.3, respectivamente. No sólo es importante saber a qué pacientes se debe iniciar el tratamiento con BB, sino que también lo es saber

cómo hacerlo. Uno de los problemas principales de los estudios en los que se observaba un riesgo incrementado de ictus, es que había más hipotensión en aquellos tratados con BB, probablemente porque, o la dosis de BB era excesiva, o no se había titulado de manera adecuada, o bien se comenzó el tratamiento con los BB muy próximo a la cirugía. La dosis de los BB debe ser titulada. Para ello el tratamiento debería iniciarse óptimamente entre 30 días y una semana antes de la cirugía. Se recomienda comenzar con una dosis diaria de 2,5 mg de bisoprolol o 50 mg de metoprolol succinato y luego ajustar la dosis con el objetivo de obtener una frecuencia cardiaca en reposo de 60-70 lpm, con una presión arterial sistólica > 100 mmHg. El objetivo de la fre-

**Tabla 5.3.** Recomendaciones para el uso de betabloqueantes en el perioperatorio según la *European Society of Cardiology*

Se recomienda el uso de BB en pacientes que tienen enfermedad arterial coronaria o isquemia miocárdica de acuerdo a los tests de estrés preoperatorios	Clase I Nivel de evidencia B
Se recomienda el uso de BB en los que se programa la realización de cirugías de alto riesgo*	Clase I Nivel de evidencia B
Se recomienda el uso de BB en pacientes previamente tratados con BB por cardiopatía isquémica, arritmias o hipertensión	Clase I Nivel de evidencia C
Se debería considerar el uso de BB en los pacientes con cirugía programada de riesgo intermedio*	Clase IIa Nivel de evidencia B
Se debería considerar la continuación del tratamiento en pacientes previamente tratados con BB por insuficiencia cardíaca crónica con disfunción sistólica	Clase IIa Nivel de evidencia C
Se debería considerar el tratamiento con BB en pacientes en los que se programa cirugía de bajo riesgo con factores de riesgo	Clase IIb Nivel de evidencia B
No se recomienda el uso de altas dosis de BB sin titulación	Clase III Nivel de evidencia A
No se recomienda el uso de BB en pacientes en los que se programa cirugía de bajo riesgo sin factores de riesgo	Clase III Nivel de evidencia B

BB: betabloqueantes

\*Se debería iniciar el tratamiento óptimamente entre 30 días y al menos 1 semana antes de la cirugía. Objetivo: frecuencia cardíaca 60–70 latidos/min, presión arterial sistólica > 100 mmHg.

Adaptado de Eur Heart J. 2009;30:2769-812.

cuencia cardíaca es el mismo durante el periodo perioperatorio, empleando incluso la administración intravenosa de BB cuando la vía oral no sea posible. La duración óptima del tratamiento perioperatorio con BB no se conoce con certeza. Dado que pueden ocurrir eventos cardíacos tardíos, es posible que haya que continuar con el tratamiento con BB durante algunos meses. Las actuales recomendaciones aconsejan el empleo de BB  $\beta$ 1 selectivos, sin actividad simpaticomimética intrínseca y con una vida media prolongada, como el bisoprolol.

## Fibrilación auricular

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más frecuente en la práctica clínica habitual. Se estima que la prevalencia de la FA varía entre el 0,4% y el 1% en la población general y que alcanza el 8% en los sujetos mayores de 80 años. Sin embargo, estas cifras se irán incre-

mentando en los próximos años, ya que la FA tiene una estrecha relación con la edad, de tal forma que como consecuencia del envejecimiento de la población es previsible que estas cifras se dupliquen en los próximos 30 años.

Además de la prevención de las complicaciones embólicas, en el tratamiento a largo plazo de la FA se plantean 2 estrategias fundamentales: control del ritmo, tratar de mantener al paciente en ritmo sinusal; frente a control de la frecuencia cardíaca, dejar al paciente en FA, controlando farmacológicamente la frecuencia cardíaca para el alivio de los síntomas. El estudio AFFIRM (*Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management*) demostró en más de 4.000 pacientes con una edad media de prácticamente 70 años, 71% con hipertensión arterial y 38% con cardiopatía isquémica, que ambas estrategias eran similares en cuanto a la supervivencia. Sin embargo, un subestudio del AFFIRM demostró que aquellos pacientes que se mantenían en ritmo sinusal

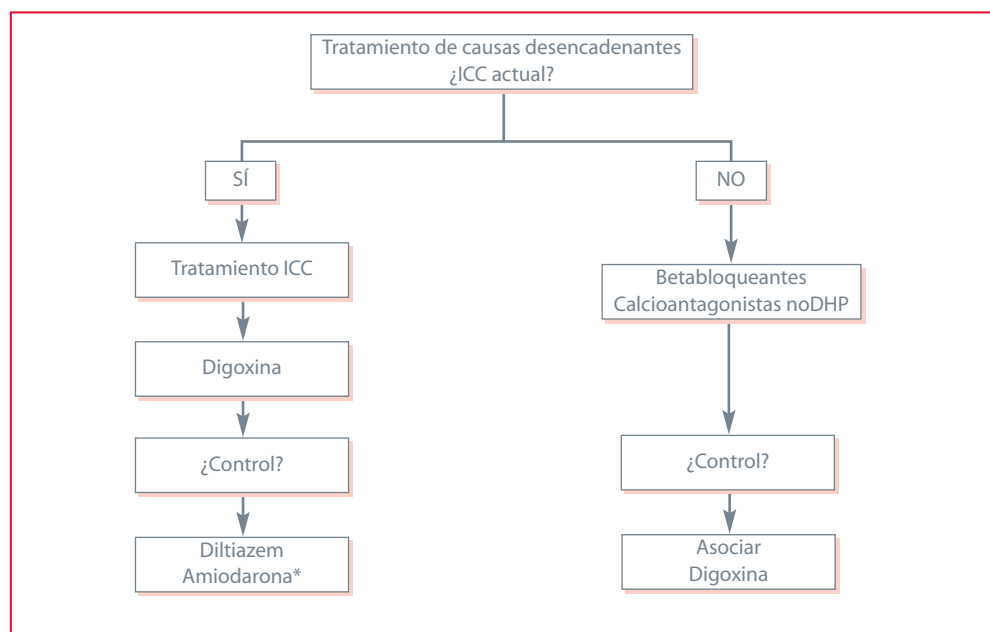


Figura 5.1. Control de la frecuencia cardiaca en pacientes con fibrilación auricular.

DHP: dihidropiridínicos; ICC: insuficiencia cardiaca congestiva.

\*La amiodarona intravenosa, dada su capacidad para revertir a ritmo sinusal y que el paciente puede no estar adecuadamente anticoagulado, es preferible dejarla como última opción, tras el fracaso de las medidas convencionales, en pacientes en los que la frecuencia cardiaca elevada sea la causa de la inestabilidad.

Adaptado de Rev Esp Cardiol. 2003;56:801-16.

tenían una menor mortalidad, lo que indica que los efectos adversos de los antiarrítmicos de alguna manera compensaban el beneficio de mantener al paciente en ritmo sinusal. Lo que nos indican estos datos es que la decisión de seguir una estrategia de control de ritmo o de control de la frecuencia cardiaca debe individualizarse en cada paciente. Sin embargo, dado que la incidencia de la FA se relaciona directamente con la edad, el envejecimiento progresivo de la población, y que, en general, en esta población se prefiere la estrategia de control de frecuencia, frente a control de ritmo, resulta interesante conocer cuáles son los fármacos actuales con los que contamos para el control de la frecuencia cardiaca.

En la figura 5.1 se resume la estrategia general para el control de la frecuencia en pacientes con FA según el documento consenso sobre el tratamiento de la FA en los servicios de urgencias hospitalarios. Cuando el objetivo de un paciente con FA es controlar la frecuencia cardiaca y ésta se encuentra incrementada, lo primero que hay que descartar es que esta frecuencia elevada se deba a una causa secun-

daria como una infección, o hipertiroidismo, que requieran un tratamiento específico. En el caso de que no sea así, lo siguiente que hay que descartar es la presencia de insuficiencia cardiaca. Sin embargo, no hay que olvidar que en la insuficiencia cardiaca, la elevación de la frecuencia cardiaca puede ser simplemente una respuesta adaptativa y lo que hay que tratar es la insuficiencia cardiaca en sí misma. Si a pesar de ello, se considera que hay que reducir la frecuencia cardiaca, se administrará digoxina intravenosa, además del tratamiento para la insuficiencia cardiaca. Si aún así no se consigue controlar la frecuencia cardiaca, se puede añadir diltiazem, y en último caso amiodarona intravenosa, teniendo en cuenta en esta última situación el riesgo que conlleva la reversión a ritmo sinusal en pacientes que no estén adecuadamente anticoagulados. Es preferible dejar la amiodarona intravenosa como última opción, tras el fracaso de las medidas convencionales, en pacientes en los que la frecuencia cardiaca elevada sea la causa de la inestabilidad. Si el paciente no presenta insuficiencia cardiaca, las mejores opciones son los betablo-

queantes o los calcioantagonistas no dihidropiridínicos tipo diltiazem o verapamilo. En ausencia de preexcitación se pueden emplear BB intravenosos (esmolol, metoprolol, o propranolol) para el control agudo de la frecuencia cardíaca. En el caso de que no se controle con cualquiera de estos fármacos en monoterapia, se podría añadir digoxina al tratamiento.

En el control a largo plazo de la frecuencia cardíaca en los pacientes con FA, los betabloqueantes son los fármacos de primera elección, ya que además de permitir controlar la frecuencia cardíaca, tanto en reposo como durante el ejercicio, permiten antagonizar los efectos del incremento del tono simpático. No sólo han demostrado ser eficaces en la FA en general, sino en circunstancias específicas como la FA relacionada con la tirotoxicosis, el síndrome coronario agudo, la cardiopatía isquémica crónica o incluso el embarazo. En ocasiones no es suficiente el control de la frecuencia cardíaca con los betabloqueantes en monoterapia, pudiéndose asociar digoxina en este caso. Se ha visto que cuando es necesario combinar 2 fármacos para controlar la frecuencia cardíaca, es mejor combinar un betablo-

queante con digoxina que un calcioantagonista no dihidropiridínico con digoxina.

Por otra parte, se ha observado que en aquellos pacientes que están siendo tratados con betabloqueantes, la incidencia de nuevos episodios de FA es menor. Esto se ha demostrado en diversas situaciones clínicas como en la insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica crónica, hipertensión arterial e incluso en cirugía cardíaca no electiva. También se ha demostrado que los betabloqueantes pueden reducir las recurrencias subagudas de FA tras la conversión a ritmo sinusal. Así, se ha observado que bisoprolol es tan eficaz como sotalol y carvedilol para mantener al paciente en ritmo sinusal tras la FA.

## Diabetes

En pacientes con diabetes mellitus, los BB no selectivos pueden enmascarar algunos síntomas que alertan de la hipoglucemia (temblor, taquicardia), pero no otros, como la sudoración. Por tanto, es preferible la administración de BB selectivos, fundamentalmente en pacientes dependientes de la insulina (tabla

**Tabla 5.4.** Clasificación farmacológica de los antagonistas beta-adrenérgicos más utilizados

### I. ANTAGONISTAS ADRENÉRGICOS ( $\beta_1 + \beta_2$ ) NO SELECTIVOS

- Carteolol
- Nadolol
- Penbutolol
- Pindolol
- Propranolol
- Sotalol
- Timolol

(Pueden enmascarar los síntomas de diabetes: temblor, taquicardia)

### II. ANTAGONISTAS ADRENÉRGICOS $\beta_1$ SELECTIVOS

- Acebutolol
- Atenolol
- Betaxolol
- Bisoprolol
- Celiprolol
- Esmolol
- Metoprolol
- Nebivolol

(Menor influencia en los síntomas de diabetes)

### III. ANTAGONISTAS ADRENÉRGICOS ( $\alpha_1$ Y $\beta$ )

- Bucindolol
- Carvedilol
- Labetalol

(Menor influencia en los síntomas de diabetes)

Adaptado de Eur Heart J. 2004;25:1341-62.

5.4). En cualquier caso, los beneficios clínicos del tratamiento con BB superan los riesgos, sobre todo tras un infarto de miocardio.

La reciente publicación de un seguimiento de 20 años del UKPDS, comparando atenolol y captopril en diabéticos, ha encontrado que la incidencia de eventos cardiovasculares es similar en ambos grupos, con una reducción de mortalidad por todas las causas a favor de los BB. Esto concuerda con observaciones retrospectivas de un amplio número de pacientes con diferentes regímenes terapéuticos durante largos periodos de tiempo, que muestran que la incidencia de consecuencias cardiovasculares no fue mayor en los tratados con atenolol que con otros antihipertensivos.

Los BB y los diuréticos (especialmente cuando se combinan juntos) tienen efectos adversos metabólicos y facilitan la aparición de nueva diabetes en pacientes predispuestos y en los que tienen síndrome metabólico o empeoramiento de la tolerancia a la glucosa. La importancia de este fenómeno, sin embargo, puede haber sido exagerada por la mayoría de los estudios prospectivos que han sido analizados; esto es, por la limitación de los cambios en plasma de la glucosa o en la prescripción de antidiabéticos en pacientes inicialmente libres de diabetes o con una glucosa por debajo de 7,0 mmol/l (126 mg/dl).

Además, no todos los betabloqueantes son iguales en este sentido, ya que algunos han

mostrado no tener efectos deletéreos en este contexto. En el estudio GEMINI, carvedilol tuvo menos efectos adversos en hemoglobina glicosilada, colesterol total y triglicéridos que metoprolol, y nebivolol. A diferencia del metoprolol, ha mostrado mejorar la sensibilidad a la insulina y tener los mismos efectos metabólicos que un IECA. En el estudio COMET, el tratamiento con carvedilol se acompañó de menos diabetes de nuevo comienzo que metoprolol, y en el estudio SENIORS, esta diabetes tuvo la misma incidencia en nebivolol que placebo. Cuando comparamos con metoprolol, carvedilol tuvo significativamente menos casos de microalbuminuria y progresión a proteinuria en hipertensos diabéticos, y nebivolol ha demostrado recientemente que mejora la reserva de flujo coronario y la presión ventricular izquierda en el corazón del hipertenso. Finalmente, bisoprolol ha demostrado no tener un efecto perjudicial del metabolismo de la glucosa en pacientes con diabetes tipo 2.

En consecuencia, los BB, preferiblemente los cardioselectivos, pueden ser usados en pacientes diabéticos tras un infarto de miocardio, ya que los beneficios superan claramente a los riesgos. Algunos BB también han demostrado ser beneficiosos en pacientes con insuficiencia cardiaca y riesgo de desarrollar diabetes. Así, carvedilol disminuyó la incidencia de diabetes de nueva presentación en pacientes con insuficiencia cardiaca.

## Bibliografía

- Agabiti Rosei E, Rizzoni D. Metabolic profile of nebivolol, a beta-adrenoceptor antagonist with unique characteristics. *Drugs*. 2007;67:1097-107.
- Blackburn DF, Lamb DA, Eurich DT, Johnson JA, Wilson TW, Dobson RT, et al. Atenolol as initial antihypertensive therapy: an observational study comparing first-line agents. *J Hypertens*. 2007;25:1499-505.
- Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, McGill JB, Messerli FH, Phillips RA, et al, GEMINI Investigators. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;292:2227-36.
- Bangalore S, Parkar S, Grossman E, Messerli FH. A meta-analysis of 94,492 patients with hypertension treated with beta blockers to determine the risk of new-onset diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2007;100:1254-62.
- Bangalore S, Wetterslev J, Pranesh S, Sahney S, Gluud C, Messerli FH. Perioperative beta blockers in patients having non-cardiac surgery: a meta-analysis. *Lancet*. 2008;372: 1962-76.
- Brady AR, Gibbs JS, Greenhalgh RM, Powell JT, Sydes MR. Perioperative betablockade (POBBLE) for patients undergoing infrarenal vascular surgery: results of a randomized double-blind controlled trial. *J Vasc Surg*. 2005;41:602-9.

- Celik T, Iyisoy A, Kursaklioglu H, Kardesoglu E, Kilic S, Turhan H, et al. Comparative effects of nebivolol and metoprolol on oxidative stress, insulin resistance, plasma adiponectin and soluble P-selectin levels in hypertensive patients. *J Hypertens*. 2006;24:591-6.
- Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP, Domanski MJ, Geller N, Greene HL, et al. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation*. 2004;109:1509-13.
- Cruickshank JM. Are we misunderstanding beta-blockers. *Int J Cardiol*. 2007;120:10-27.
- Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, Guyatt G, Leslie K, Villar JC, et al. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371:1839-47.
- Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet*. 2007;369:201-7.
- Dunkelgrun M, Boersma E, Schouten O, Koopman-van Gemert AW, van Poorten F, et al. Bisoprolol and fluvastatin for the reduction of perioperative cardiac mortality and myocardial infarction in intermediate-risk patients undergoing noncardiovascular surgery: a randomized controlled trial (DECREASE-IV). *Ann Surg*. 2009;249:921-6.
- Farshi R, Kistner D, Sarma JS, Longmate JA, Singh BN. Ventricular rate control in chronic atrial fibrillation during daily activity and programmed exercise: a crossover open label of five drug regimens. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:304-10.
- Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, Calkins H, Chaikof EL, Fleischmann KE et al. 2009 ACCF/AHA focused update on perioperative beta blockade incorporated into the ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for non-cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:e13-e118.
- Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM, Smith VE, Rautaharju. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol*. 1994;74:236-41.
- Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenboeyn KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2006;114:e257-354.
- Galderisi M, D'Enrico A, Sidiropoulos M, Innelly P, de Divitiis O, de Simone G. Nebivolol induces parallel improvement of left ventricular filling pressure and coronary flow reserve in uncomplicated arterial hypertension. *J Hypertens*. 2009;27:2106-13.
- Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henau Hle, Selby JV, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001;285:2370-5.
- Gottlieb S, McCarter R, Vogel R. Effect of beta-blockade on mortality among high risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998;338:489-97.
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Neil HA, Matthews DR. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359:1565-76.
- Janka HU, Ziegler AG, Disselhoff G, Mehnert H. Influence of bisoprolol on blood glucose, glucosuria, and haemoglobin A1 in noninsulin-dependent diabetics. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1986;8 Suppl 11:S96-9.
- Juul AB, Wetterslev J, Gluud C, Kofoed-Enevoldsen A, Jensen G, Callesen T, et al. Effect of perioperative beta blockade in patients with diabetes undergoing major non-cardiac surgery: randomised placebo controlled, blinded multicentre trial. *BMJ*. 2006;332:1482.
- Kaiser T, Heise T, Nosek L, Eckers U, Sawicki PT. Influence of nebivolol and enalapril on metabolic parameters and arterial stiffness in hypertensive type 2 diabetic patients. *J Hypertens*. 2006;24:1397-403.
- Katritsis D, Panagiotakos DB, Karvouni E, Giatzoglou E, Korovesis S, Paxinos G, et al. Comparison of effectiveness of carvedilol versus bisoprolol for maintenance of sinus rhythm after cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2003;92:1116-9.
- Kjekshus J, Gilpin E, Gali G, Blackey PR, Henning, Ross Jr. Diabetic patients and beta

- blockers after acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 1990;11:43-50.
- Kuhlkamp V, Schirdewan A, Stangl K, Homberg M, Ploch M, Beck OA. Use of metoprolol CR/XL to maintain sinus rhythm after conversion from persistent atrial fibrillation: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:139-46.
  - López-Sendón J, Swedberg K, McMurray J, Tamargo J, Maggioni AP, Dargie H, et al. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J.* 2004;25:1341-62.
  - Mancía G, Grassi G, Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. *J Hypertens.* 2006;24:3-10.
  - Mangano DT, Layug EL, Wallace A, Tateo I. Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *N Engl J Med.* 1996;335:1713-20.
  - Martín A, Merino JL, del Arco C, Martínez Alday J, Laguna P, Arribas F et al. Documento de consenso sobre el tratamiento de la fibrilación auricular en los servicios de urgencias hospitalarios. *Rev Esp Cardiol.* 2003;56:801-16.
  - National High Blood Pressure Education Program. Report of the national high blood pressure education program working group on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183:S1-22.
  - Plewan A, Lehmann G, Ndrepepa G, Schrieck J, Alt EU, Schömig A, et al. Maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation; sotalol vs bisoprolol. *Eur Heart J.* 2001;22:1504-10.
  - Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, De Hert S, Eeckhout E, Fowkes G, et al. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery: the Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J.* 2009;30:2769-812.
  - Poldermans D, Boersma E, Bax JJ, Thomson IR, van de Ven LL, Blankensteijn JD, et al. The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group. *N Engl J Med.* 1999;341:1789-94.
  - Steeds RP, Birchall AS, Smith M, Channer KS. An open label, randomised, crossover study comparing sotalol and atenolol in the treatment of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation. *Heart.* 1999;82:170-5.
  - Torp-Pedersen C, Metra M, Charlesworth A, Spark P, Lukas MA, Poole-Wilson PA, et al, COMET investigators. Effects of metoprolol and carvedilol on preexisting and new onset diabetes in patients with chronic heart failure: data from the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET). *Heart* 2007; 93:968-73.
  - Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2002;347:1825-33.
  - Yang H, Raymer K, Butler R, Parlow J, Roberts R. The effects of perioperative beta-blockade: results of the Metoprolol after Vascular Surgery (MaVS) study, a randomized controlled trial. *Am Heart J.* 2006;152:983-90.
  - Zaugg M, Bestmann L, Wacker J, Lucchinetti E, Boltres A, Schulz C, et al. Adrenergic receptor genotype but not perioperative bisoprolol therapy may determine cardiovascular outcome in at-risk patients undergoing surgery with spinal block: the Swiss Beta Blocker in Spinal Anesthesia (BBSA) study: a double-blinded, placebo-controlled, multicenter trial with 1-year follow-up. *Anesthesiology* 2007;107:33-44.
  - Zanchetti A, Hennig M, Baurecht H, Tang R, Cuspidi C, Carugo S, Mancía G. Prevalence and incidence of the metabolic syndrome in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA) and its relation with carotid intima-media thickness. *J Hypertens.* 2007;25:2463-70.