

Serie

# Tratamiento para la Hipertensión Arterial con Betabloqueantes



Kucik, «Motor esparcido», óleo sobre tela, 2014.

## Beneficios Terapéuticos y Limitaciones de los Betabloqueantes

Centre Hospitalier Princesse Grace, Mónaco y otros centros participantes

## Eficacia del Tratamiento Prolongado con Bisoprolol en Pacientes con Angina de Pecho

University of Milano Bicocca, Milán, Italia y otros centros participantes

## Elección de Betabloqueantes según la Fisiopatología Cardiopulmonar

Ospedale Riuniti and University of Trieste, Trieste; VerunoInstitute, Veruno; University of Milano, Milán, Italia

## Betabloqueantes en Pacientes Hipertensos con Hipertrofia del Ventrículo Izquierdo

University of Nis; Institute for Treatment and Rehabilitation Niska Banja, Nis; Sremska Kamenica & Medical Faculty Novi Sad, Novi Sad, Serbia



**Fuente:** Vascular Health and Risk Management 17:337-348, Jun 2021

**Autores:** Pathak A, Mrabeti S

**Institución:** Centre Hospitalier Princesse Grace, Mónaco y otros centros participantes

**Título:**  $\beta$ -Blockade for Patients with Hypertension, Ischemic Heart Disease or Heart Failure: Where are We Now?

**Traducción textual:**

Betabloqueantes en Pacientes con Hipertensión, Cardiopatía Isquémica o Insuficiencia Cardíaca: Dónde Estamos Ahora

# Beneficios Terapéuticos y Limitaciones de los Betabloqueantes

El bloqueo selectivo de los receptores adrenérgicos  $\beta_1$  aún es la terapia cardiovascular de referencia, con una base sólida de evidencia para reducir el riesgo de resultados adversos.



## Introducción

Los betabloqueantes (BB) tienen diferente selectividad por los receptores  $\beta_1$  o  $\beta_2$  y actividad simpaticomimética intrínseca (ASI); además, algunos ejercen efectos adicionales sobre los receptores adrenérgicos alfa o promueven la liberación de óxido nítrico (NO). Los BB se utilizan para el tratamiento de la hipertensión arterial, la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) y la cardiopatía isquémica (CI). Según los investigadores, es importante que los médicos, independientemente del ámbito en el que trabajen, estén familiarizados con el inicio y el mantenimiento de la terapia con estos fármacos.

El objetivo de la presente revisión fue analizar los beneficios terapéuticos y las limitaciones de los BB en pacientes con hipertensión, CI o ICC.

## Diferencias farmacológicas entre los betabloqueantes

Los BB más utilizados (metoprolol, carvedilol, propranolol, nebivolol, bisoprolol) son agonistas inversos del adrenoceptor  $\beta_1$ . Las diferencias en agonismo inverso entre los BB afecta sus propiedades farmacodinámicas. Estos agentes se diferencian por su selectividad por los receptores  $\beta_1$  frente a los  $\beta_2$  y si tienen ASI, o no. El bloqueo del receptor  $\beta_1$  induce cambios en la función cardíaca ante la reducción de la demanda de oxígeno. La ASI dirigida contra el receptor  $\beta_1$  tiende a li-

mitar la disminución en la contractilidad y la frecuencia cardíaca, mientras que los agentes con propiedades vasodilatadoras adicionales reducen la presión arterial sin aumentar la frecuencia cardíaca y ejercen menos consecuencias metabólicas adversas, en comparación con los bloqueantes selectivos del receptor  $\beta_1$ .

El bisoprolol es significativamente más selectivo para los receptores  $\beta_1$  frente a los  $\beta_2$  que el atenolol, el acebutolol y el metoprolol. Los agentes no selectivos inducen la vasoconstricción y alteran el metabolismo de la glucosa o los lípidos en mayor medida que los agentes selectivos. Sin embargo, los BB no se asocian con riesgo de diabetes de aparición reciente. Además, los efectos secundarios metabólicos no deben representar una barrera para el tratamiento, especialmente con un fármaco cardiosselectivo. El uso de un agente selectivo  $\beta_1$  reduce el riesgo de broncoespasmo en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o asma. Según estudios previos, el bisoprolol es mejor tolerado que el carvedilol en pacientes con ICC y EPOC.

Algunos BB también ejercen propiedades vasodilatadoras y actúan sobre otros receptores, además de los  $\beta_1$  y  $\beta_2$ . El grado de lipofiliidad de un BB también influye en sus propiedades farmacológicas. La prescripción de BB es baja en los pacientes con afecciones

cardiovasculares y comorbilidades, como EPOC o diabetes, a pesar de que se ha observado que mejoran el pronóstico en estos casos.

### Tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva

En estudios se indicó que el bisoprolol reduce la morbilidad y la mortalidad asociadas con la ICC. También se observó la reducción significativa en la mortalidad en ensayos controlados con placebo que analizaron el metoprolol, el nebivolol y el carvedilol. Además, se informó que el uso de un BB no selectivo con ASI no influyó significativamente en los resultados cardiovasculares, en comparación con el placebo. Los metanálisis previos indicaron que los BB reducen significativamente la mortalidad general, la mortalidad cardiovascular y el riesgo de muerte súbita en pacientes con ICC y fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida (FEVIr), independientemente de la edad y el sexo. También se informó que no existen diferencias clínicamente relevantes entre los BB individuales con respecto al tratamiento de la ICC. El agregado de ASI no mejora los resultados del BB cardioselectivo en la ICC.

Ningún ensayo aleatorizado ha demostrado la superioridad de los BB con mecanismos vasodilatadores adicionales sobre la mortalidad, en comparación con los BB cardioselectivos solos. Las normas internacionales de tratamiento recomiendan el uso de BB en pacientes con ICC sintomática estable.

### Tratamiento de la cardiopatía isquémica

La terapia con BB reduce la mortalidad después de un infarto de miocardio. Un análisis informó que los pacientes con CI tratados con BB tienen menor riesgo de mortalidad, independientemente de la naturaleza de la CI o la FEVI. La magnitud del beneficio aumentó a medida que el tratamiento se prolongó. Según un análisis previo, los resultados con BB se suman a los de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina en pacientes con enfermedad cardiovascular. No existen diferencias significativas en la mortalidad entre los BB selectivos y no selectivos en los pacientes con infarto de miocardio previo; asimismo, en estos casos, los BB con ASI no parecen más beneficiosos que aquellos sin esta.

Se han comprobado los efectos beneficiosos de los BB en pacientes con infarto de miocardio previo, y las principales normas de tratamiento recomiendan su administración precoz en ausencia de contraindicaciones. También se recomienda el empleo de BB como tratamiento de primera línea para la enfermedad coronaria estable. Todas las guías terapéuticas recomiendan un tratamiento antiisquémico adecuado o que reduzca el riesgo de infarto de miocardio posterior. La duración de la terapia con BB y las dosis aún son temas de debate.

### BB en el tratamiento de la hipertensión

Los metanálisis previos demostraron que el tratamiento con BB reduce el riesgo de resultados cardiovasculares adversos, en comparación con placebo, en pacientes con hipertensión. La reducción del riesgo es similar a la lograda con otros agentes antihipertensivos. La eficacia de los BB para prevenir los eventos de cardiopatía coronaria en pacientes con hipertensión depende principalmente del logro de la reducción de la presión arterial. Se ha informado que la activación nerviosa simpática elevada puede influir en resultados clínicamente relevantes de los BB individuales o los subtipos de BB en el tratamiento de la hipertensión, particularmente en pacientes obesos jóvenes o en fumadores. Un BB con bloqueo adicional de los receptores alfa adrenérgicos, como el carvedilol, proporciona supresión adicional de la vasoconstricción mediada por el simpático, en comparación con un BB sin esta propiedad. Sin embargo, se han observado grandes variaciones interindividuales en la farmacocinética del carvedilol en comparación con otros BB.

Las recomendaciones de las principales normas internacionales difieren en el uso de los BB para el tratamiento de la hipertensión primaria no complicada. Las guías europeas señalan que los BB son antihipertensivos adecuados para el inicio de la terapia de la hipertensión primaria no complicada, en tanto que las guías norteamericanas no incluyen a estos agentes entre los agentes antihipertensivos de primera línea. Sin embargo, ambas normas recomiendan el uso de BB en el tratamiento de la hipertensión complicada por CI o ICC.

### Potencial de los betabloqueantes en el tratamiento de la fibrilación auricular

La fibrilación auricular es la arritmia cardíaca más frecuente en los países occidentales, y su prevalencia está en aumento en todos los grupos de edad y en ambos sexos. En ausencia de contraindicaciones para este tratamiento, las normas estadounidenses recientes sostienen el uso de BB para disminuir la frecuencia ventricular en pacientes con síndrome coronario agudo que presentan fibrilación auricular. La *European Society of Cardiology* recomienda el uso de un BB (preferiblemente, un agente cardioselectivo) como terapia de primera línea en pacientes con fibrilación auricular y FEVIr estable. Finalmente, las guías acuerdan en el uso de un BB (que no sea sotalol) como terapia inicial para pacientes determinados, para lograr el control de la frecuencia ventricular en la fibrilación auricular.

### Conclusiones

El bloqueo selectivo de los receptores beta<sub>1</sub> adrenérgicos aún constituye la terapia cardiovascular de primera línea, con una sólida evidencia que demuestra que reduce el riesgo de resultados cardiovasculares adversos. Las normas internacionales de tratamiento

aún no acuerdan sobre el lugar de los BB en el tratamiento de primera línea de la hipertensión, aunque en metanálisis recientes se sugirió que la eficacia de los tratamientos antihipertensivos para prevenir los eventos cardiovasculares depende principalmente de la magnitud de la reducción de la presión arterial lograda más que de las propiedades de los agentes antihipertensivos. Además, las guías terapéuticas acuer-

dan en que existe una base sólida de pruebas para el uso de bloqueadores selectivos de los receptores beta<sub>1</sub>, especialmente sin ASI, para el tratamiento de la hipertensión complicada por CI o IC. Por último, aún no hay datos concluyentes de una influencia clínicamente relevante de las diferencias en otras propiedades de los BB, como el grado de agonismo o la lipofilicidad.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2022  
www.siicsalud.com

**Fuente:** Pharmacological Research 139:106-112, Ene 2019

**Autores:** Sabidó M, Thilo H, Guido G

**Institución:** University of Milano Bicocca, Milán, Italia y otros centros participantes

**Título:** Long-term Effectiveness of Bisoprolol in Patients with Angina: A Real-World Evidence Study

**Traducción textual:** Eficacia a Largo Plazo del Bisoprolol en Pacientes con Angina de Pecho: Estudio de Evidencia en la Práctica Asistencial

# Eficacia del Tratamiento Prolongado con Bisoprolol en Pacientes con Angina de Pecho

Los hallazgos avalan el uso de bisoprolol en pacientes con angina de pecho como terapia de primera línea, y confirman la reducción significativa a largo plazo del riesgo de mortalidad y diversos eventos cardiovasculares, en comparación con otros betabloqueantes u otras clases de fármacos.



## Introducción

La causa principal de isquemia de miocardio, involucrada en los episodios de angina de pecho, es la obstrucción aterosclerótica de una o más arterias coronarias; sin embargo, el desequilibrio entre el aporte y la demanda de oxígeno en el miocardio también puede asociarse con isquemia de miocardio y angina de pecho. La prevalencia de este trastorno varía considerablemente de un país a otro; en el Reino Unido, la frecuencia también se modifica según los grupos de edad y el sexo: entre 3.1% en los hombres y 1.8% en las mujeres. En muchos pacientes, los síntomas de angina de pecho son la primera manifestación clínica de la enfermedad coronaria y los que motivan el inicio del tratamiento farmacológico para su alivio y reducir el riesgo de eventos agudos de isquemia.

En los pacientes con angina de pecho, las normas de Europa y de los EE.UU. recomiendan el uso de betabloqueantes (BB) como tratamiento de primera línea. En el Reino Unido, las guías del *National Institute for Health and Care Excellence* establecen que los pacientes con angina de pecho estable deben recibir BB o bloqueantes de los canales de calcio (BCC); otros fármacos, por ejemplo los nitratos, deben considerarse en los pacientes que no pueden recibir BB o BCC. Estas recomendaciones se basan en diversos estudios clínicos en los cua-

les se refirieron beneficios sustanciales en asociación con el tratamiento con BB en pacientes con angina de pecho. Respecto de placebo, estos fármacos se asociaron con la reducción de los episodios de isquemia y angina; la eficacia clínica de los BB sería superior a la que se logra con los BCC. Los resultados de metanálisis previos también indican que el uso de BB disminuye de manera significativa el riesgo de mortalidad en pacientes con angina de pecho; además, estos fármacos se asocian con menos efectos adversos que los BCC.

Como clase de fármacos, los BB son antagonistas competitivos que reducen los efectos del sistema nervioso simpático por medio del bloqueo de los receptores beta adrenérgicos para las catecolaminas endógenas (adrenalina y noradrenalina). Los efectos principales de los BB consisten en la disminución de la frecuencia cardíaca, la contractilidad del miocardio y la presión arterial; sin embargo, esta clase de fármacos incluye distintos agentes que difieren en la selectividad por los receptores beta adrenérgicos, la actividad simpaticomimética intrínseca y las propiedades farmacocinéticas.

El bisoprolol es un BB beta<sub>1</sub>-selectivo, indicado para el alivio de los síntomas en pacientes con angina de pecho, que parece reducir la morbilidad relacionada con la isquemia, en comparación con la nifedipina (un BCC); asimismo, el biso-

prolol disminuye los episodios de angina y mejora la tolerancia al ejercicio, en comparación con el uso de dinitrato de isosorbide.

Si bien los estudios clínicos previos confirmaron la eficacia de los BB en pacientes con angina de pecho, no se dispone de trabajos de comparación directa de los diferentes agentes de esta clase de fármacos. Además, los estudios de comparación por lo general abarcaron muestras reducidas de pacientes, seguidos a corto o mediano plazo, y los efectos del tratamiento a largo plazo son poco conocidos.

El objetivo del presente estudio fue comparar la incidencia y el riesgo de mortalidad y de eventos cardiovasculares, incluidos infarto agudo de miocardio (IAM), angina de pecho, embolismo, arritmias o accidente cerebrovascular (ACV), en pacientes que reciben monoterapia con bisoprolol, respecto de otros BB u otros fármacos comúnmente indicados en este grupo, en el ámbito asistencial de la práctica diaria.

## Pacientes y métodos

Para el estudio se utilizaron datos proporcionados por la *UK Clinical Practice Research Datalink* (CPRD) para el período entre 2000 y 2014. La CPRD es una base observacional del *British National Health Service* y la fuente principal de información para pacientes asistidos en el entorno de la atención primaria del Reino Unido. Abarca 800 centros que, en total y al momento del presente estudio, atendían a 22 millones de pacientes, con más de 5 millones de pacientes registrados, es decir que representaba aproximadamente el 8.5% de la población general del Reino Unido, similar en edad, sexo y distribución étnica. El seguimiento se prolongó entre 3.4 y 13.9 años (mediana: 9.4 años). Se consideraron todos los pacientes registrados en la CPRD, de 18 años o más, con diagnóstico reciente de angina de pecho; la fecha del primer diagnóstico se consideró la fecha índice. Se identificaron los pacientes tratados con bisoprolol, otros BB u otros fármacos, en monoterapia, en el transcurso de los 6 meses que siguieron al primer diagnóstico de angina de pecho. Cada paciente fue seguido hasta la muerte, el registro de los últimos datos o el cambio de tratamiento.

En función del tratamiento, en el transcurso de los 6 meses que siguieron a la fecha índice, los pacientes se clasificaron en tres cohortes: tratamiento con fumarato de bisoprolol, con otros BB y con otros fármacos (BCC, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, diuréticos, alfa bloqueantes, antagonistas de los receptores de aldosterona y digitálicos). El criterio principal de valoración fue la mortalidad por cualquier causa; los criterios secundarios de valoración incluyeron el IAM no fatal, el ACV no fatal, las arritmias no fatales, los eventos de embolismo y los episodios de angina de pecho. También se consideraron los cambios en la presión arterial sistólica, la presión arterial diastólica y la frecuencia cardíaca.

Se tuvieron en cuenta la edad, el sexo, el índice de masa corporal, los niveles séricos de creatinina, el tabaquismo, las comorbilidades (IAM, insuficiencia cardíaca crónica, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes, enfermedad vascular periférica, fibrilación auricular, enfermedad pulmonar intersticial, disfunción eréctil y dislipidemias), el tratamiento con estatinas y aspirina y el antecedente de revascularización coronaria. También se consideró la adhesión a la terapia.

Para los análisis se consideró la duración acumulada del tratamiento (< 1 año, < 2 años, < 5 años, < 10 años y la exposición total [ $\leq 14$  años]). Se estimaron los cocientes crudos de incidencia (*incidence rates* [IR]) para cada tratamiento por cada 1000 personas-año de seguimiento (PA), con intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Mediante modelos proporcionales de Cox se estimaron los *hazard ratios* (HR) crudos y con ajuste, según edad y sexo para cada cohorte de tratamiento. La supervivencia se analizó con curvas de Kaplan-Meier.

## Resultados

Se analizaron 7607 pacientes: 987 de ellos (12.9%) tratados con bisoprolol, 1348 (17.7%) asignados a otros BB y 5272 (69.4%) que recibían otros fármacos. La edad promedio de los participantes estuvo entre 63 y 65 años en las tres cohortes; aproximadamente, el 65% de los pacientes de todas las cohortes eran hombres. La enfermedad cerebrovascular y el asma fueron las comorbilidades más frecuentes en todas las cohortes. El porcentaje de pacientes tratados con otros fármacos al inicio fue menor en la cohorte de BB, en comparación con el grupo de bisoprolol y de otros fármacos. Los promedios del índice de masa corporal y la frecuencia cardíaca fueron similares en las tres cohortes; sin embargo, la media de la presión arterial sistólica y diastólica fue menor en el grupo de bisoprolol.

La duración del tratamiento fue inferior en la cohorte de bisoprolol (mediana de 1.5 años; rango intercuartílico [RIC] de 0.3 a 3.6) respecto de los grupos de BB y de otros fármacos (mediana de 2.6, RIC de 0.5 a 6.6, y mediana de 2.5, RIC de 0.6 a 5.9 años, respectivamente). Sin embargo, un menor porcentaje de pacientes tratados con bisoprolol (12.9%), respecto de aquellos asignados a otros fármacos (19% en la cohorte de otros BB y 17.6% en el grupo de otros agentes) interrumpió el tratamiento. El índice de adhesión a la terapia ( $\geq 80\%$  como valor umbral) fue más alto entre los sujetos tratados con bisoprolol (90.6%), en comparación con los pacientes que recibieron otros BB (85.9%) u otros fármacos (63.2%).

Luego de considerar la edad y el sexo, los pacientes tratados con bisoprolol tuvieron mejoras significativas en la supervivencia en el transcurso del tiempo, en comparación con las otras cohortes. En general, en el

grupo de bisoprolol, el índice de mortalidad se redujo en 55%, en comparación con otros BB (HR: 0.45; IC 95%; 0.34 a 0.61), y en 50% respecto de la cohorte asignada a otros fármacos (HR: 0.50; IC 95%: 0.38 a 0.66). Los beneficios del bisoprolol en relación con la mortalidad se mantuvieron significativos durante la totalidad del seguimiento (14 años), respecto de las otras dos cohortes.

El IR para la mortalidad fue menor en el grupo de bisoprolol, en comparación con las otras dos cohortes, de 15.27 (IC 95%: 11.47 a 19.92) muertes por cada 1000 PA en el grupo de bisoprolol, en comparación con 26.64 (IC 95%: 23.26 a 30.37) por cada 1000 PA en la cohorte de otros BB y de 31.80 (IC 95%: 29.76 a 33.94) muertes por cada 1000 PA en la cohorte de otros fármacos.

Los HR ajustados para angina de pecho al cabo de 14 años de seguimiento y para el IAM < 5 años fueron de 0.58 (IC 95%: 0.50 a 0.68) y de 0.45 (IC 95%: 0.27 a 0.75), en ese orden, y significativamente menores en los pacientes tratados con BB, respecto de las otras dos cohortes. No se observaron diferencias significativas en los HR ajustados para las arritmias y el ACV. En comparación con el uso de otros fármacos (no BB), los HR ajustados para el tratamiento con bisoprolol estuvieron significativamente reducidos para la angina secundaria (HR: 0.77; IC 95%: 0.68 a 0.88) y el IAM (HR: 0.34; IC 95%: 0.23 a 0.52) en todos los momentos de valoración, y para las arritmias en la evolución < 5 años (HR: 0.61; IC 95%: 0.40 a 0.93). Si bien se registró una disminución del riesgo de ACV, el efecto solo fue significativo después de 2 años de seguimiento (HR para < 5 años: 0.38; IC 95%: 0.17 a 0.82, y HR a los 10 años: 0.45; IC 95%: 0.21 a 0.97). En cada cohorte de tratamiento, la incidencia de eventos cardiovasculares en el transcurso del tiempo tendió a disminuir. Los IR crudos longitudinales

para las variables de evolución clínica cardiovascular mostraron menor incidencia de angina de pecho y de embolismo en todos los períodos de estudio para los pacientes tratados con bisoprolol, respecto de los sujetos que recibieron otros BB u otros fármacos. Los IR para las arritmias, el IAM y el ACV también fueron más altos en los pacientes tratados con otros fármacos, en comparación con los sujetos que recibieron bisoprolol.

## Conclusión

En el presente estudio, al cabo de 14 años o menos de seguimiento, el HR para la mortalidad en pacientes tratados con bisoprolol, respecto de otros BB y de otros fármacos, fue de 0.45 y 0.50, respectivamente. Los datos en conjunto confirman la reducción significativa a largo plazo del riesgo de mortalidad y de diversos eventos cardiovasculares en pacientes tratados con bisoprolol, en comparación con los sujetos asignados a otros BB o a otras clases de fármacos. Por lo tanto, los hallazgos avalan las recomendaciones vigentes en términos del uso de bisoprolol en pacientes con angina de pecho como terapia de primera línea.

Los datos a largo plazo sugieren que el tratamiento con bisoprolol de la angina de pecho de diagnóstico reciente se asocia con una reducción de al menos un 50% del riesgo de mortalidad y con la disminución significativa del riesgo de otros eventos cardiovasculares, en comparación con otros tratamientos, en pacientes asistidos en el entorno de la atención primaria. Sin embargo, concluyen los autores, se requieren más estudios de comparación directa entre bisoprolol y otros BB. Aunque el bisoprolol es un fármaco poco usado en el Reino Unido, en función de los hallazgos observados en la presente ocasión se recomienda el cambio en el patrón de uso de este BB.

**Fuente:** Pharmacological Research 156:1-11, Jun 2020

**Autores:** Sinagra G, Corrà U, Agostoni P y colaboradores

**Institución:** Ospedali Riuniti and University of Trieste, Trieste; Veruno Institute, Veruno; University of Milano, Milán, Italia

**Título:** Choosing Among  $\beta$ -blockers in Heart Failure Patients According to  $\beta$ -receptors' Location and Functions in the Cardiopulmonary System

**Traducción textual:** Elección de Betabloqueantes en Pacientes con Insuficiencia Cardíaca según la Localización y las Funciones de los Receptores Beta en el Sistema Cardiopulmonar



# Elección de Betabloqueantes según la Fisiopatología Cardiopulmonar

El presente estudio propone un algoritmo para optimizar el tratamiento con betabloqueantes en pacientes con insuficiencia cardíaca de acuerdo con la fisiopatología cardiopulmonar.

## Introducción

Los betabloqueantes (BB) se utilizan en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (IC) crónica, aunque no todos actúan de la misma manera ni tienen los mismos efectos a nivel pulmonar.

El objetivo de la presente revisión fue demostrar de qué manera se utilizan en la actualidad los diferentes BB aprobados para la IC y los criterios para su elección en la práctica clínica, que actualmente son limitados. Esta elección debe basarse en la noción precisa de la ubicación y las funciones de los receptores beta en sujetos sanos y con IC.

## Eficacia de los betabloqueantes en la insuficiencia cardíaca

El uso de BB mejora el pronóstico en pacientes con IC. Según estudios previos, estos agentes reducen la mortalidad general, la mortalidad cardiovascular y la tasa de hospitalización en pacientes con IC. Además, el metoprolol previene el deterioro clínico en pacientes con IC no isquémica. La administración de BB reduce aproximadamente el 30% la mortalidad cardiovascular en pacientes con IC, efecto que sería más pronunciado en aquellos con fracción de eyección (FE) < 40%; no obstante, la terapia con BB no reduce la mortalidad en pacientes con FE > 40%. El tratamiento inicial de la IC puede realizarse en forma segura con bisoprolol. La eficacia del nebivolol es menor que la del resto de los BB, pero se indica particularmente en pacientes con IC mayores de 75 años. El efecto neutral de bucindolol en pacientes con IC se asocia con diferencias

genómicas en la predicción de la respuesta del BB. Además, ejerce actividad intrínseca sustancialmente mayor que la del metoprolol y el carvedilol en el miocardio ventricular. En general, el efecto de los BB parece ser un efecto de clase, aunque todavía no se realizaron estudios exhaustivos que comparen de forma directa el efecto de los BB entre sí. A pesar de los resultados de un estudio previo, el carvedilol no parece superior al metoprolol para reducir la mortalidad por todas las causas. Los BB con actividad simpaticomimética intrínseca ejercen menos beneficios clínicos en pacientes con infarto de miocardio. La diferencia en la actividad intrínseca podría contribuir a las discrepancias en la regulación del adrenergico receptor beta y, posiblemente, a las diferencias en los resultados clínicos.

Los BB también ejercen efectos antiarrítmicos en pacientes con IC. El bisoprolol y el metoprolol son útiles en pacientes con fibrilación auricular (FA) junto con el sotalol, que tiene acción antiarrítmica específica tipo III. Sin embargo, el sotalol debe utilizarse con precaución en la IC, ya que se asocia con aumento de la tasa de muerte súbita en pacientes con infarto de miocardio previo. Los BB aún son el tratamiento de elección en pacientes con IC y FA concomitante, a pesar de que sus efectos se definen de manera menos clara que en la IC con ritmo sinusal (RS), con resultados contradictorios. Según los autores, se necesitan estudios adicionales que evalúen la utilidad pronóstica de los BB en pacientes con IC



y FA. Además, durante el ejercicio, el comportamiento cardiovascular de los pacientes con IC y FA difiere en comparación con aquellos con IC con RS. Los BB son menos eficaces para reducir la frecuencia cardíaca, ya que actúan principalmente en el nodo auriculoventricular en lugar de en el nodo sinusal en pacientes con RS. El empleo de ivabradina permitió mejorar los resultados cardiovasculares.

La magnitud de la reducción de la frecuencia cardíaca por parte de los BB con el agregado de ivabradina determinaría el efecto posterior.

Las comorbilidades afectan significativamente el pronóstico y dificultan el tratamiento del paciente con IC. Se estima que entre el 8% y 52% de los pacientes con IC tienen enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). El uso de BB se recomienda en esta población, ya que mejora el pronóstico a largo plazo. En estudios previos se indicó que los BB cardioselectivos son seguros en pacientes con asma y EPOC. Las normas europeas para el tratamiento de la IC informan que los BB están contraindicados de manera relativa en pacientes con asma, pero deben utilizarse únicamente con estricta supervisión médica. No existen indicaciones claras acerca del uso clínico de BB cardioselectivos para el tratamiento de la IC en pacientes con asma.

Los estudios recientes indican que, en pacientes con IC y EPOC, los BB cardioselectivos son mejor tolerados y eficaces que el carvediol. En pacientes con IC y EPOC se recomienda la utilización de BB cardioselectivos, en dosis bajas al inicio y monitorizando las vías aéreas, especialmente en pacientes ancianos.

## Receptores beta e interacción corazón-pulmón

En pacientes con IC y EPOC se utilizan BB y beta estimulantes con efectos opuestos, pero deseables. La proximidad anatómica y fisiología determina que cualquier trastorno pulmonar afecta al corazón y viceversa. En la IC y, particularmente, en la IC grave, con frecuencia se observan enfermedades pulmonares restrictivas y deterioro de la difusión de gases alveolares-capilares.

En el sistema respiratorio predominan los receptores beta<sub>2</sub>, localizados principalmente en las células alveolares, donde regulan la depuración del fluido alveolar. Los receptores beta<sub>2</sub> restantes se encuentran en las vías respiratorias y regulan el tono muscular liso. Además, la estimulación o el bloqueo de los receptores beta modula la función pulmonar y la capacidad de difusión, la respuesta ventilatoria al ejercicio y la respuesta quimiorreceptora.

La reducción de la difusión de gas alveolar-capilar en la IC tiene diversos componentes que incluyen cambios funcionales, anatómicos y los efectos del tratamiento farmacológico. En pacientes con IC que realizan ejercicio activo, la difusión total de gas gene-

ralmente está conservada, pero en la fase de recuperación disminuye la difusión capilar-alveolar.

Los pacientes con IC ventilan de forma ineficiente y necesitan ventilar más que los sujetos sanos para obtener la misma cantidad de oxígeno (VO<sub>2</sub>). En la IC, la ventilación se caracteriza por la disminución del volumen corriente y el aumento de la frecuencia respiratoria durante el ejercicio. Se considera que la ventilación está controlada y regulada por los receptores beta. En la IC, la reducción de la distensibilidad pulmonar y el aumento progresivo de la capacidad residual funcional impide el aumento de la ventilación. La mejora de la función cardíaca y la consecuente reducción del exceso de fluidos pulmonares mejoran la mecánica pulmonar, pero no la difusión de gases alveolares-capilares. En la IC, la difusión de la membrana alveolar-capilar se altera principalmente debido a los cambios anatómicos en la membrana. Los tratamientos que afectan de manera directa la función de la membrana alveolar-capilar son los únicos que mejoran la capacidad de difusión de monóxido de carbono (CDC<sub>o</sub>) en la IC.

La estimulación de los receptores beta<sub>2</sub> facilita la eliminación de fluido alveolar. En estudios previos se indicó que estos receptores cumplen un papel clave en la resolución del edema alveolar. Además, la estimulación de este receptor ejerce efectos protectores sobre la función de la barrera alveolar-capilar.

También se ha observado que la estimulación de los receptores beta<sub>2</sub> alveolares mediante agonistas del receptor beta<sub>2</sub> específicos y no específicos incrementa la depuración del fluido alveolar. Además, el bloqueo del receptor beta<sub>2</sub>, mediante BB, afecta la capacidad de difusión pulmonar en sujetos sanos, con algunas diferencias entre los BB selectivos y no selectivos.

Las investigaciones previas respaldan el uso de BB no selectivos en caso de signos clínicos, radiológicos o ambos de acumulación de líquido pulmonar. En sujetos sanos, la inhalación preventiva de salmeterol reduce la incidencia de edema pulmonar asociada con la altura. Sin embargo, en un entorno normóxico, el tratamiento con BB disminuye la capacidad de ejercicio en individuos sanos. La capacidad de ejercicio a gran altitud en sujetos sanos está influenciada por el tipo de BB utilizado. Esto destaca la importancia de seleccionar el tipo de agente de acuerdo con la fisiopatología.

Los efectos farmacológicos de los BB en la IC se relacionan con el bloqueo de los receptores beta<sub>1</sub> y beta<sub>2</sub> localizados en el miocardio y los vasos. En la IC, el bloqueo crónico de los receptores beta aumenta la contractilidad miocárdica. El efecto de los BB en la IC depende de su acción sobre el sistema cardiovascular y pulmonar. Estos agentes ejercen efectos nulos o no significativos sobre la mecánica pulmonar en la IC. El bloqueo de los receptores alveolares beta<sub>2</sub> reduce la

$CDC_{O_2}$  principalmente debido a la difusión de la membrana. En pacientes con IC, el tratamiento con BB mejora la eficacia ventilatoria durante el ejercicio. El efecto de amortiguación sobre la hiperpnea del ejercicio no parece ser un efecto de clase de los BB, dado que solo se observó con el carvedilol.

## Conclusiones

Se ha consensuado que la IC debe tratarse con BB aun en presencia de comorbilidades respiratorias, con la única excepción del asma grave. A pesar de esto, los pacientes con IC y EPOC no suelen recibir el tratamiento correspondiente. Aún no está claro si la elección del BB de acuerdo con las características de los pacientes es útil. Los autores del presente estudio proponen un algoritmo para optimizar el tratamien-

to con BB considerando dos tipos: los bloqueantes beta<sub>1</sub> selectivos y los bloqueantes beta<sub>1</sub> y beta<sub>2</sub>. En caso de disminución de la  $CDC_{O_2}$ , se prefiere un bloqueante beta<sub>1</sub> selectivo, que también debe elegirse en pacientes con IC con  $CDC_{O_2}$  conservada, pero con EPOC grave concomitante, hipoxia o exposición programada a hipoxia. En pacientes con IC, la elección del BB debe basarse en la fisiopatología. El algoritmo propuesto en el presente estudio no se aplicó aún en entornos clínicos ni tuvo en cuenta numerosos factores que se ven afectados de manera diferente por los BB. Tampoco consideró el efecto que tienen estos fármacos sobre diversas comorbilidades presentes frecuentemente en pacientes con IC crónica, factores que deben tenerse en cuenta para elegir entre los agentes disponibles.

**Fuente:** Journal of Human Hypertension 35:564-576, Mar 2021

**Autores:** Koracevic G, Stojanovic M, Sakac D y colaboradores

**Institución:** University of Nis; Institute for Treatment and Rehabilitation Niska Banja, Nis; Sremska Kamenica & Medical Faculty Novi Sad, Novi Sad, Serbia

**Título:** Certain Beta Blockers (e.g., Bisoprolol) may be Reevaluated in Hypertension Guidelines for Patients with Left Ventricular Hypertrophy to Diminish the Ventricular Arrhythmic Risk

**Traducción textual:** Ciertos Betabloqueantes (por ejemplo, Bisoprolol) Deben Reevaluarse en las Pautas de Hipertensión para Pacientes con Hipertrofia Ventricular Izquierda para Disminuir el Riesgo de Arritmia Ventricular



# Betabloqueantes en Pacientes Hipertensos con Hipertrofia del Ventrículo Izquierdo

Los betabloqueantes, como el bisoprolol, podrían incorporarse en las normas de tratamiento de la hipertensión para prevenir el riesgo de taquicardia ventricular/fibrilación ventricular en pacientes hipertensos con hipertrofia del ventrículo izquierdo.

## Introducción

La hipertensión arterial (HTA) es un trastorno que afecta a millones de personas en todo el mundo y se asocia con enfermedades cardiovasculares, eventos cardiovasculares adversos y muerte. Se estima que un porcentaje importante de pacientes con HTA presenta hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI), que aumenta significativamente el riesgo de taquicardia ventricular (TV)/fibrilación ventricular (FV) y muerte súbita cardíaca (MSC). Si bien las normas actuales de tratamiento de la HTA no recomiendan los betabloqueantes (BB), estos pueden desempeñar un papel clave en la prevención primaria de la TV/FV y la MSC en pacientes con HTA y HVI.

El objetivo de la presente revisión fue analizar la asociación de la HTA con HVI y sus consecuencias, analizar los fármacos antihipertensivos para el tratamiento de ambos trastornos recomendados en las pautas de HTA y los criterios para su selección, estudiar las indicaciones de BB en diversas guías terapéuticas de HTA y sugerir un consenso de expertos sobre el tema y estudios adecuados para guiar la prevención primaria de la TV/FV y la MSC en pacientes con HTA e HVI.

Se realizó una búsqueda bibliográfica en bases de datos electrónicas para identificar pautas sobre la HTA publicadas entre 2000 y 2020, en idioma inglés. Se analizaron 24 guías relevantes.

## Riesgo de muerte súbita cardíaca

La HTA se considera un factor de riesgo de MSC. La mayoría de los estudios coincidieron en que, a medida que aumenta la presión arterial, también se incrementa el riesgo de MSC. La asociación entre la presión arterial y la MSC se ha confirmado en diversos estudios a gran escala.

Las contracciones ventriculares prematuras (CVP) aumentan significativamente el riesgo de MSC en la población general, y en pacientes con enfermedades cardiovasculares se relacionan con TV/FV que, a su vez, son factores de riesgo de MSC. Los estudios previos indicaron que las arritmias ventriculares complejas se asocian con mayor riesgo de mortalidad en pacientes hipertensos. También se ha informado que los pacientes con HTA e HVI tienen mayor incidencia de arritmia ventricular entre las 6.00 y las 12.00 horas, período en el que también se produce la mayoría de las MSC.

La HVI es un factor de riesgo de MSC y TV/FV. Los estudios anteriores indicaron que la TV/FV es más frecuente en pacientes con HTA con HVI que en aquellos sin HVI. Además, la relación cuantitativa de la HVI con la arritmia ventricular es gradual y continua. También se ha informado que los pacientes con HTA e HVI con TV tienen mayor mortalidad y morbilidad cardiovascular que aquellos sin esta. El vínculo entre la

HVI y la MSC se ha confirmado en diversos estudios. Los pacientes con HTA e HVI tienen mayor riesgo de MSC que aquellos con HTA sin HVI, riesgo que aumenta con el incremento de la masa del ventrículo izquierdo. La HVI es un marcador confiable de mayor riesgo arrítmico y de mortalidad. También es importante señalar que la HTA y la HTA con HVI pueden predecir en forma independiente la MSC. Los efectos proarrítmicos de la HVI no se relacionan con la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Si la terapia antihipertensiva es eficaz en la remodelación inversa del ventrículo izquierdo, también reduce las tasas de incidencia de eventos cardiovasculares y MSC.

### Arritmogénesis de la hipertrofia del ventrículo izquierdo

Los aspectos fisiopatológicos de la arritmogénesis de la HVI incluyen alteraciones en el corazón o todo el organismo, denominados factores extrínsecos, y a nivel celular. Dentro de los primeros se encuentran la fibrosis, la isquemia, los factores neuroendocrinos, la tensión de la pared ventricular y las alteraciones electrolíticas. A nivel celular, el factor más frecuente que contribuye en la arritmogénesis es la duración del potencial de acción (DPA) prolongado. En la génesis de la HVI, la fibrosis intersticial desempeña un papel importante. El intervalo entre el pico T y el extremo T se considera un marcador independiente de MSC en pacientes con HTA.

### Betabloqueantes como antiarrítmicos

El lugar específico de los BB en la terapia de las arritmias ventriculares en la HTA y la HVI se relaciona con que las arritmias ventriculares pueden ser la activación simpática en sí misma. La hiperactividad simpática puede ser perjudicial en la arritmogénesis ventricular. Es importante destacar que la estimulación de los receptores beta adrenérgicos aumenta la DPA, lo que conduce a posdespolarizaciones tempranas y la estimulación intensiva de estos receptores que, a su vez, puede conducir a la degradación de TV en FV. Por lo tanto, bloquear la hiperactividad del sistema nervioso simpático es útil en la prevención de arritmias ventriculares complejas y MSC. Los BB disminuyen la arritmogénesis en la HTA con HVI mediante un efecto antiarrítmico directo, una vía indirecta a través de la acción antiisquémica (siempre que el paciente tenga isquemia) y un efecto antiarrítmico indirecto crónico por remodelado inverso de la HVI. Esto permite señalar que los BB son adecuados para prevenir el riesgo de TV/FV y MSC en pacientes con HTA e HVI. De acuerdo con las directrices de 2017 del *American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the Heart Rhythm Society*, y debido a su eficacia y seguridad comprobadas para reducir las arritmias ventriculares y la mortalidad cardíaca, estos agentes se consideran antiarrítmicos de primera línea.

Además, un grupo de expertos no niega la utilidad de los BB en pacientes con HTA e HVI.

### Betabloqueantes como antihipertensivos

En estudios previos se comprobó que los BB son los mejores antiarrítmicos (contra la TV/FV) entre los fármacos antihipertensivos. Según los investigadores, son los únicos agentes que han demostrado ejercer efectos antiarrítmicos directos. Una alternativa es la amiodarona, pero causa numerosos efectos adversos. Por lo tanto, la relación riesgo/beneficio sugiere que los BB son útiles para la prevención de la TV/FV y la MSC en pacientes con HTA e HVI de alto riesgo.

### Normas de hipertensión arterial y recomendaciones

La gran mayoría de las pautas de HTA disponibles recomiendan a los bloqueantes del sistema renina-angiotensina y a los bloqueantes de los canales de calcio (BCC) para el tratamiento de la HTA con HVI. El objetivo es lograr el remodelado inverso de la HVI. Sin embargo, esta no es la única meta de tratamiento, también debe prevenirse la TV/FV y la MSC. Los BB, como clase, no se recomiendan en la HTA con HVI debido a su incapacidad para revertir la remodelación del ventrículo izquierdo. En estudios se indicó que los BB ejercen la mitad del efecto de los bloqueantes del receptor de angiotensina para la remodelación inversa de la HVI.

En la actualidad, los BB no se recomiendan para el tratamiento de la HTA e HVI en las normas relevantes de HTA.

### Tratamiento con betabloqueantes y prevención primaria

Ante la presencia de insuficiencia cardíaca o enfermedad coronaria se indican BB. Los mejores candidatos para recibir estos fármacos para la prevención primaria de la TV/FV y la MSC son los pacientes con HTA e HVI con TV comprobada; los pacientes con bigeminismo ventricular, pares de CVP, elevado número de CVP aisladas, o todas estas; los pacientes con HVI grave; aquellos con HVI moderada y marcador adicional de riesgo de TV, y los pacientes con HVI moderada e isquemia miocárdica; en conclusión, en pacientes con riesgo elevado de TV/FV y MSC.

### Discusión

Los BB se recomiendan en la prevención primaria de la TV/FV y la MSC en pacientes con desfibrilador automático implantable o después de un episodio de paro cardiorrespiratorio, pero no en aquellos con HTA e HVI. No hay razón que explique esta discrepancia. Los pacientes con HTA e HVI tienen riesgo significativamente más alto de TV/FV y MSC que aquellos sin HTA o con HTA, pero sin HVI. Sin embargo, las normas actuales de tratamiento de la HTA no recomiendan el

uso de BB como primera línea para prevenir la TV/FV y la MSC en la HTA e HVI. Los autores del presente estudio destacan que estos agentes son adecuados para la prevención primaria de la TV/FV y la MSC en la HTA y la HVI, y sugieren realizar estudios bien diseñados para confirmar esta indicación.

El hecho de que los diuréticos utilizados en el tratamiento de la HTA puedan provocar hipopotasemia, con mayor riesgo de TV/FV, puede ser una razón adicional para administrar BB en pacientes con HTA e HVI y alto riesgo de MSC. Ciertos BB, como el bisoprolol, el metoprolol, el carvedilol y el propranolol, proporcionan la remodelación inversa de la HVI y acción antiarrítmica, mientras que otros antihipertensivos solo ofrecen la primera. Por lo tanto, los BB parecen más beneficiosos que otros antihipertensivos para los pacientes con HTA e HVI y un riesgo de TV/FV y MSC. Es probable que la terapia antihipertensiva para la HTA y la HVI grave se base en al menos tres

antihipertensivos y que uno de estos sea un BB para la prevención primaria de la TV/FV y la MSC.

## Conclusiones

Las guías de tratamiento de la HTA recomiendan a los fármacos antihipertensivos para los pacientes con HTA e HVI según la capacidad del fármaco para inducir la remodelación inversa del ventrículo izquierdo, sin tener en cuenta la disminución del riesgo de TV/FV y MSC. Los BB ejercen efectos antiarrítmicos directos e indirectamente inducen la remodelación inversa del ventrículo izquierdo. Por lo tanto, este efecto combinado los hace más adecuados y eficaces que otros antihipertensivos para los pacientes con HTA e HVI con mayor riesgo de TV/FV y MSC. Los autores del presente estudio proponen efectuar estudios amplios y bien diseñados que analicen los BB para la prevención primaria de la TV/FV y la MSC en pacientes con HTA e HVI.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2022  
www.siicsalud.com



Los textos de Acontecimientos Terapéuticos (AT) fueron seleccionados de la base de datos SIIC *Data Bases*. Los artículos fueron resumidos objetivamente por el Comité de Redacción Científica de SIIC. El contenido es responsabilidad de los autores que escribieron los textos originales. Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben. Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de SIIC. Impreso en la República Argentina, enero de 2022. Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11723.