

BETABLOQUEANTES EN PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR

Enrique Galve Basilio
Servicio de Cardiología
Hospital Vall d'Hebron
Barcelona

Carmen Pérez Bocanegra
Servicio de Medicina Interna
Hospital Vall d'Hebron
Barcelona



***BETABLOQUEANTES
E HIPERTENSIÓN ARTERIAL***

Definición de hipertensión arterial (I)

GUÍAS DE LAS SOCIEDADES EUROPEAS DE HIPERTENSIÓN Y DE CARDIOLOGÍA, 2007

Categoría	PAS		PAD
Óptima	< 120	y	< 80
Normal	120-129	y/o	80-84
Normal alta	130-139	y/o	85-89
Hipertensión de grado 1	140-159	y/o	90-99
Hipertensión de grado 2	160-179	y/o	100-109
Hipertensión de grado 3	≥ 180	y/o	≥ 110
Hipertensión sistólica aislada	≥ 140	y	≤ 90

PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica. El grado de la hipertensión sistólica aislada debe ser calificado (1, 2, 3) en función de los valores de presión arterial sistólica de los límites indicados, siempre que los valores diastólicos sean < 90 mmHg. Los grados 1, 2 y 3 corresponden a la clasificación de hipertensión leve, moderada y grave, respectivamente. Estos términos se han omitido ahora para evitar confusiones con la cuantificación del riesgo cardiovascular total.

Definición de hipertensión arterial (II)

**Guías
europeas
2007**

**Guías
americanas
2003**

Cifras tensionales		Categoría ^a	Categoría ^a
PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	ESC-ESH SEC	JNC-VII
< 120	< 80	Óptima ^b	Normal
120-129	80-84	Normal	Prehipertensión
130-139	85-89	Normal-alta	Prehipertensión
		Hipertensión ^c	Hipertensión ^c
140-159	90-99	Grado 1	Grado 1
160-179	100-109	Grado 2	Grado 2
≥ 180	≥ 110	Grado 3	Grado 2
≥ 140	< 90	HTA sistólica aislada	

El tratamiento de la HTA reduce los eventos cardiovasculares

**Estudios SHEP
(Systolic Hypertension
in the Elderly Program)
y Syst-Eur (Systolic
Hypertension in
Europe)**



El tratamiento activo de la HTA reduce significativamente los eventos cardiovasculares en personas de edad avanzada

	SHEP	Syst-Eur
Eventos no mortales		
Ictus	-37*	-44*
Infarto de miocardio	-33*	-20
Todos los eventos cardíacos	-40*	-33*
Todos los eventos cardiovasculares	-36*	NR
Eventos mortales		
Ictus	-29	-27
Cardíacos	-20**	-27
Todos los eventos cardiovasculares	-20	-27
Todos los eventos no cardiovasculares	+5	-1
Mortalidad global	-13	-14
Todos los eventos (mortales y no mortales)		
Ictus	-36*	-42*
Cardíacos	-27*	-26*
Cardiovasculares	-32*	-31*

Adaptada de ^aSHEP Cooperative Research Group⁴² y ^bStaessen JA, et al⁴³.
*p < 0,05; **enfermedad isquémica del corazón; NR: no reportado.

Estratificación del riesgo cardiovascular

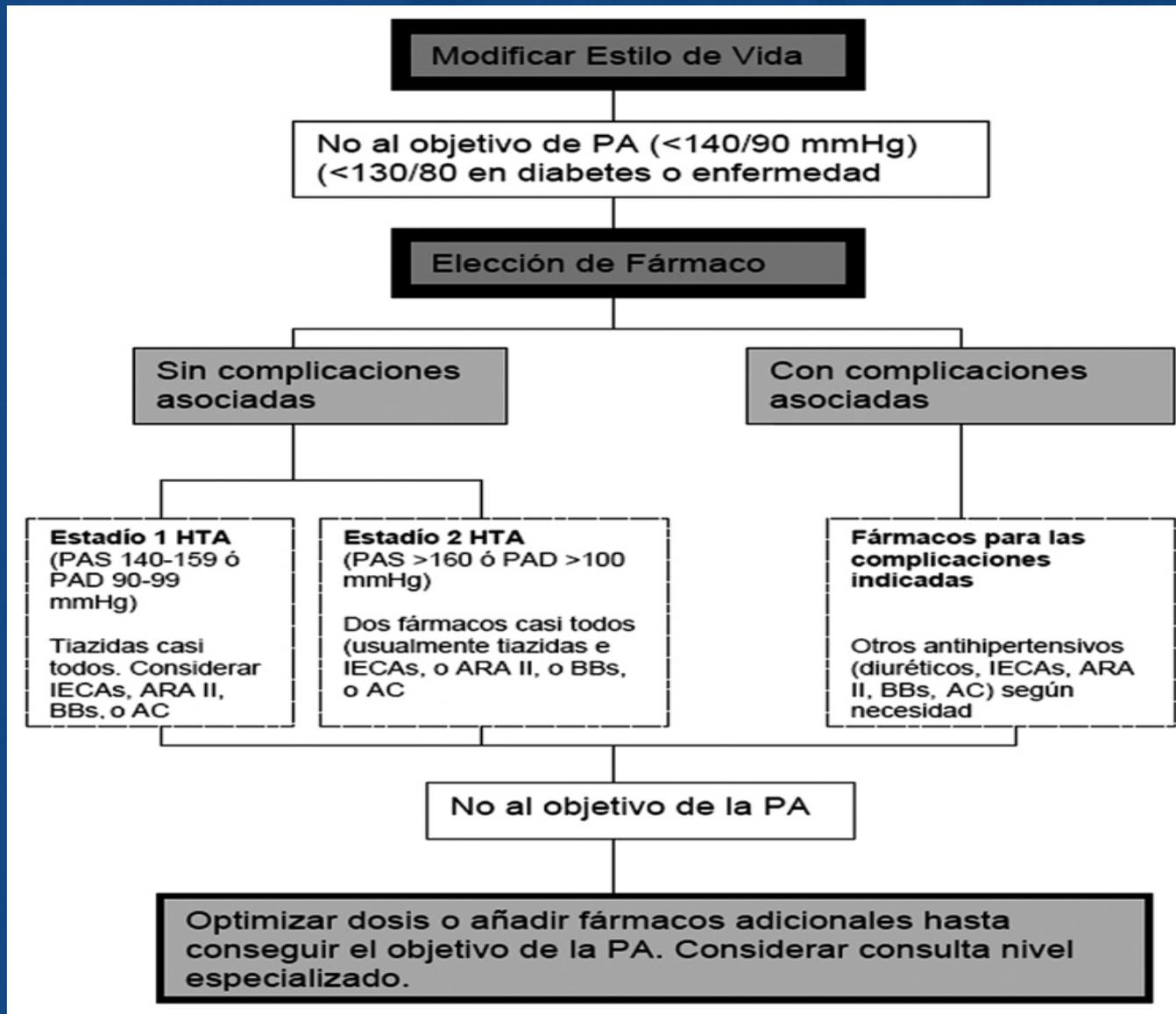
Presión arterial (mmHg)					
Otros factores de riesgo, LO o enfermedad	Normal PAS 120-129 o PAD 80-84	Normal alta PAS 130-139 o PAD 85-89	HT grado 1 PAS 140-159 o PAD 90-99	HT grado 2 PAS 160-179 o PAD 100-109	HT grado 3 PAS \geq 180 o PAD \geq 110
Sin otros factores de riesgo	Riesgo medio	Riesgo medio	Riesgo adicional bajo	Riesgo adicional moderado	Riesgo adicional alto
1-2 factores de riesgo	Riesgo adicional bajo	Riesgo adicional bajo	Riesgo adicional moderado	Riesgo adicional moderado	Riesgo adicional muy alto
3 o más factores de riesgo, SM, LO o diabetes	Riesgo adicional moderado	Riesgo adicional alto	Riesgo adicional alto	Riesgo adicional alto	Riesgo adicional muy alto
Enfermedad cardiovascular o renal establecida	Riesgo adicional muy alto	Riesgo adicional muy alto	Riesgo adicional muy alto	Riesgo adicional muy alto	Riesgo adicional muy alto

LO: lesión orgánica subclínica. SM: síndrome metabólico.

Manejo inicial de la hipertensión arterial (I)

Presión arterial (mmHg)					
Otros factores de riesgo, LO o enfermedad	Normal PAS 120-129 o PAD 80-84	Normal alta PAS 130-139 o PAD 85-89	HT grado 1 PAS 140-159 o PAD 90-99	HT grado 2 PAS 160-179 o PAD 100-109	HTA grado 3 PAS \geq 180 o PAD \geq 110
Sin otros factores de riesgo	Ninguna intervención respecto a la PA	Ninguna intervención respecto a la PA	Cambios de estilo de vida durante varios meses, seguido de tratamiento farmacológico si la PA no está controlada	Cambios de estilo de vida durante varias semanas, seguido de tratamiento farmacológico si la PA no está controlada	Cambios de estilo de vida + tratamiento farmacológico inmediato
1-2 factores de riesgo	Cambios de estilo de vida	Cambios de estilo de vida	Cambios de estilo de vida durante varias semanas, seguido de tratamiento farmacológico si la PA no está controlada	Cambios de estilo de vida durante varias semanas, seguido de tratamiento farmacológico si la PA no está controlada	Cambios de estilo de vida + tratamiento farmacológico inmediato
\geq 3 factores de riesgo, SM o LO	Cambios de estilo de vida	Cambios de estilo de vida y considerar tratamiento farmacológico	Cambios de estilo de vida + tratamiento farmacológico	Cambios de estilo de vida + tratamiento farmacológico	Cambios de estilo de vida + tratamiento farmacológico inmediato
Diabetes	Cambios de estilo de vida	Cambios de estilo de vida + tratamiento farmacológico			
Enfermedad cardiovascular o renal establecida	Cambios de estilo de vida + tratamiento farmacológico inmediato	Cambios de estilo de vida + tratamiento farmacológico inmediato	Cambios de estilo de vida + tratamiento farmacológico inmediato	Cambios de estilo de vida + tratamiento farmacológico inmediato	Cambios de estilo de vida + tratamiento farmacológico inmediato

Manejo inicial de la hipertensión arterial (II)



Grupos farmacológicos recomendados en el tratamiento de la HTA

Lesión orgánica subclínica

HVI	IECA, AC, ARA
Aterosclerosis asintomática	AC, IECA
Oligoalbuminuria	IECA, ARA
Disfunción renal	IECA, ARA

Episodio clínico

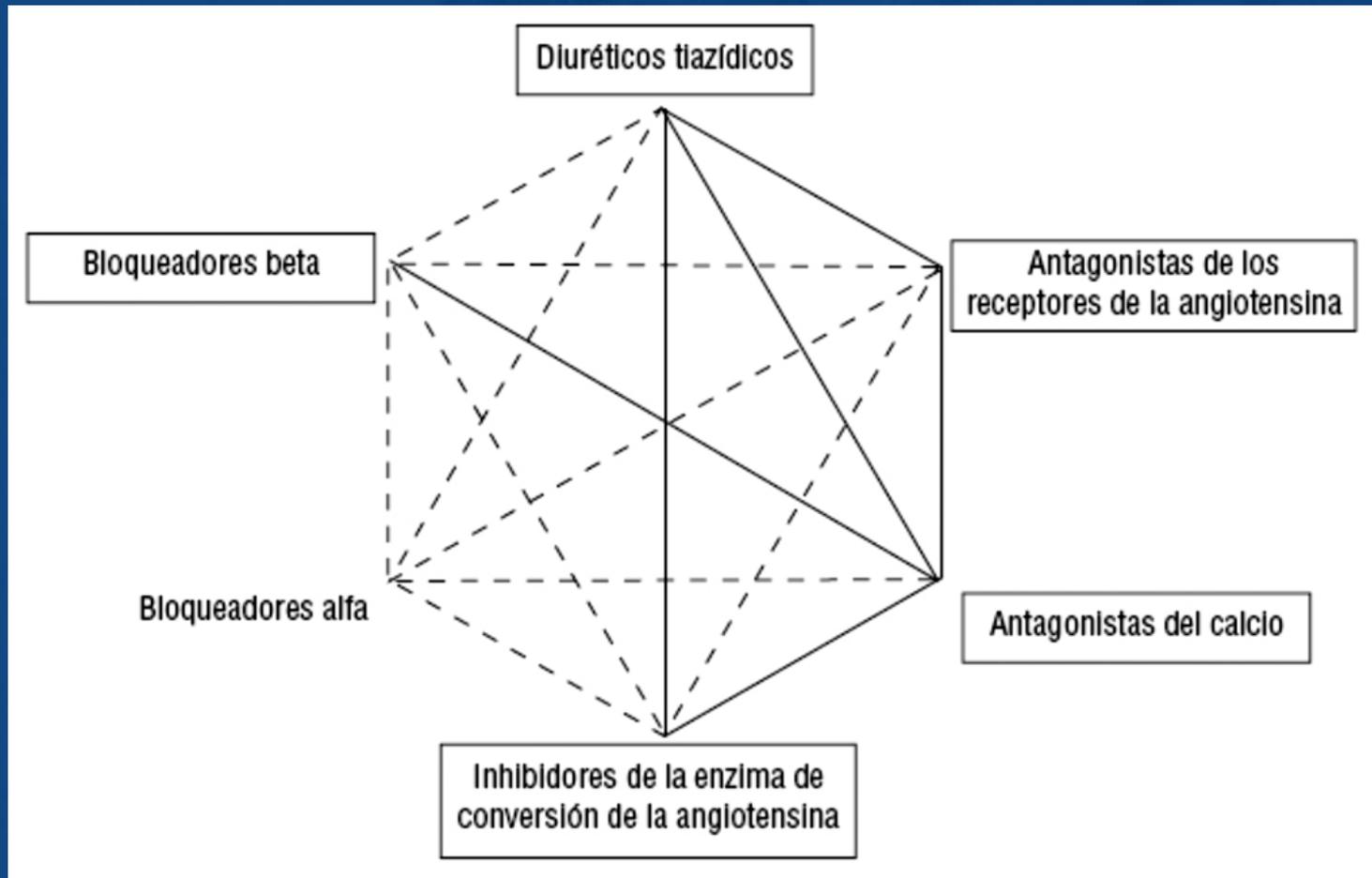
Ictus previo	cualquier antihipertensivo
IM previo	BB, IECA, ARA
Angina de pecho	BB, AC
Insuficiencia cardíaca	diuréticos, BB, IECA, ARA, antialdosterónicos
Fibrilación auricular	
Recidivante	ARA, IECA
Permanente	BB, AC no dihidropiridínicos
IR/proteinuria	IECA, ARA, diuréticos del asa
Arteriopatía periférica	AC

Situación

HSA (ancianos)	diuréticos, AC
Síndrome metabólico	IECA, ARA, AC
Diabetes mellitus	IECA, ARA
Embarazo	AC, metildopa, BB
Raza negra	diuréticos, AC

Abreviaturas: HVI: hipertrofia del ventrículo izquierdo; HSA: hipertensión sistólica aislada; IR: insuficiencia renal; IECA: inhibidores de la ECA; ARA: antagonistas del receptor de la angiotensina; AC: antagonistas del calcio; BB: betabloqueantes.

Tratamiento farmacológico combinado de la HTA



———— Combinaciones de elección



Betabloqueantes (BB) en el tratamiento de la HTA

**Guías NICE (2006): BB 4º escalón terapéutico
en el tratamiento de la HTA en >55 años.**

SEC (Sociedad Europea de Cardiología): El beneficio general del tratamiento de la HTA se debe a la reducción de la PA *per se*; el control de la PA y el beneficio demostrado por los BB avalan su utilización en gran cantidad de pacientes, como los que tienen insuficiencia cardiaca o cardiopatía isquémica, pero no recomienda su utilización en los pacientes con especial riesgo de desarrollar diabetes mellitus.

Indicaciones y contraindicaciones de los betabloqueantes en el tratamiento de la HTA

Situaciones asociadas a HTA en los que los BB serían de 1ª elección:

1. Angina de pecho
2. Tras IAM
3. Insuficiencia cardiaca
4. Taquiarritmias
5. Glaucoma
6. Embarazo

Contraindicaciones para el tratamiento con BB:

- Absolutas
 - Asma
 - Bloqueos AV grados 2-3
- Relativas
 - Enfermedad arterial periférica
 - Síndrome metabólico
 - Intolerancia a la glucosa
 - Deportistas y pacientes físicamente activos
 - EPOC



Efectos adversos de los betabloqueantes

Los BB favorecen el aumento de peso, tienen efectos adversos sobre el metabolismo lipídico y aumentan la DM de reciente aparición.

Algunos estudios (ASCOT, LIFE) revelan una inferioridad de los BB respecto a un antagonista del calcio y un ARA-II, respectivamente, en cuanto a prevención de ictus y de mortalidad.

Los BB vasodilatadores, carvedilol y nebivolol, tienen una acción dismetabólica inferior o nula, y menor incidencia de DM de reciente aparición.

Tolerabilidad y cardioselectividad

NEBIVOLOL:

- Cardioselectivo
- Vasodilatador sin alfabloqueo
- Eliminación hepática

CARVEDILOL:

- No cardioselectivo
- Vasodilatador alfabloqueante
- Eliminación hepática

Los BB cardioselectivos son bien tolerados en EPOC leve-moderada.

En arteriopatía periférica, los BB cardioselectivos o BB vasodilatadores son bien tolerados en caso de claudicación intermitente leve-moderada.

No se ha demostrado incremento de depresión, fatiga ni disfunción sexual.

La predisposición a sufrir efectos metabólicos adversos y diabetes mellitus de nueva aparición es menor o nula con BB vasodilatadores.



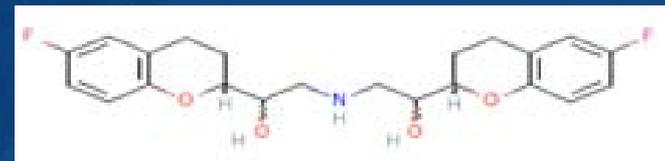
Envejecimiento, HTA y aterogénesis

Impaired Endothelial Nitric Oxide Bioavailability: A Common Link Between Aging, Hypertension, and Atherogenesis?

Thomas Walsh, MB, Teresa Donnelly, MB, and Declan Lyons, MD

El nebivolol revierte la disfunción endotelial en la hipertensión esencial

- La disfunción endotelial precede la aparición de aterosclerosis.
- Los agentes antihipertensivos que además reviertan la disfunción endotelial podrían mejorar el pronóstico de los pacientes hipertensos
- El nebivolol es un bloqueador selectivo de los receptores β_1 con propiedades vasodilatadoras, que se deben a su capacidad para aumentar la bioactividad del óxido nítrico (ON).
- En este ensayo clínico cruzado a doble ciego, en el que se compararon los efectos del nebivolol y el atenolol sobre la bioactividad del ON vascular en pacientes con HTA esencial, se concluyó que, para el mismo grado de control tensional, el atenolol no tuvo efectos sobre la bioactividad de ON, y que el nebivolol aumentó la producción endotelial de ON.





***BETABLOQUEANTES
E INSUFICIENCIA CARDIACA***



Bases para el uso de los betabloqueantes (BB) en la insuficiencia cardiaca (IC) (I)

- Los BB fueron fármacos terminantemente prohibidos y contraindicados en la IC hasta la década de los 90.
- Los BB tienen un efecto inotrope negativo que aparentemente debería perjudicar a los pacientes con IC.
- Los pacientes con IC están sometidos a una hiperactividad neurohormonal: SRAA, SN simpático, S endotelinas, arginina-vasopresina...
- Estos sistemas están intentando –a menudo, de forma equivocada– remontar la homeostasis circulatoria.
- El SN simpático comporta una hiperactividad adrenérgica que bombardea los receptores beta cardiacos, responsables de la contractilidad cardiaca.

Bases para el uso de los betabloqueantes (BB) en la insuficiencia cardiaca (IC) (II)

- Los receptores beta, como consecuencia de esa hiperactividad, se regulan a la baja: *down-regulation* (dejan de responder).
- La falta de respuesta de dichos receptores acaba perjudicando a la contractilidad.
- Los BB, al fijarse sobre los receptores, les protegen de este fenómeno: los pacientes tratados con BB mejoran espectacularmente la fracción de eyección (FE), lo que determina una mejoría de la IC.
- Un aspecto fundamental es que la dosis inicial de los BB debe ser de poca cuantía, para evitar una depresión aguda de la FE, que determinaría un empeoramiento clínico.

Perfiles farmacológicos de los diferentes betabloqueantes estudiados en la IC

	Bloqueo β_{1-}	Bloqueo β_{2-}	Bloqueo α_{1-}	ASI	Propiedades auxiliares
Propranolol	+++	+++	0	0	0
Metoprolol	+++	0	0	0	0
Bisoprolol	+++	0	0	0	0
Bucindolol	+++	+++	+(0)	+(0)	0
Carvedilol	+++	+++	+++	0	+++(*)
Nebivolol	+++	0	0	0	+++(**)

* Antioxidante y antiproliferativo

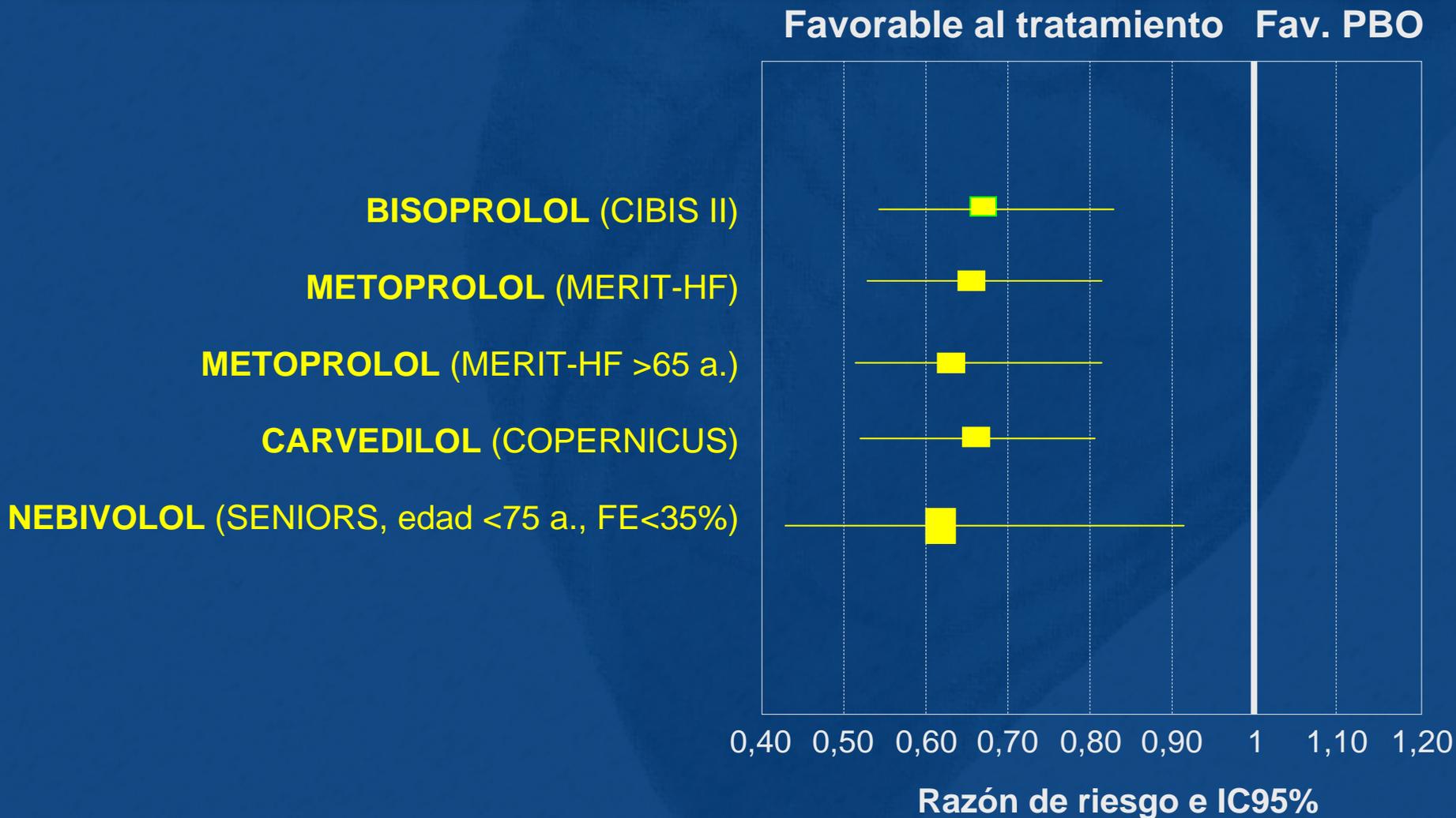
** Vasodilatación mediada por el óxido nítrico

No todos los betabloqueantes han demostrado la misma eficacia en el tratamiento de la IC

Bisoprolol¹	Beneficioso
Bucindolol²	No efecto
Carvedilol³⁻⁵	Beneficioso
Metoprolol tartrato⁶	No efecto
Metoprolol CR/XL⁷	Beneficioso
Nebivolol⁸	Beneficioso
Xamoterol⁹	Perjudicial

1. CIBIS II Investigators and Committees. *Lancet*. 1999;353:9–13.
2. The BEST Investigators. *N Engl J Med*. 2001;344:1659–1667.
3. Colucci WS et al. *Circulation*. 1996;94:2800–2806.
4. Packer M et al. *N Engl J Med*. 2001;344:1651–1658.
5. The CAPRICORN Investigators. *Lancet* 2001;357:1385–1390.
6. Waagstein F et al. *Lancet* 1993;342:1441–1446.
7. MERIT-HF Study Group. *Lancet* 1999;353:2001–2007
8. SENIORS Flathers et al. *Eur Heart J* 2005;26:215-225.
9. The Xamoterol in Severe Heart Failure Study Group. *Lancet*. 1990;336:1–6.

Mortalidad por cualquier causa registrada en ensayos con betabloqueantes en IC



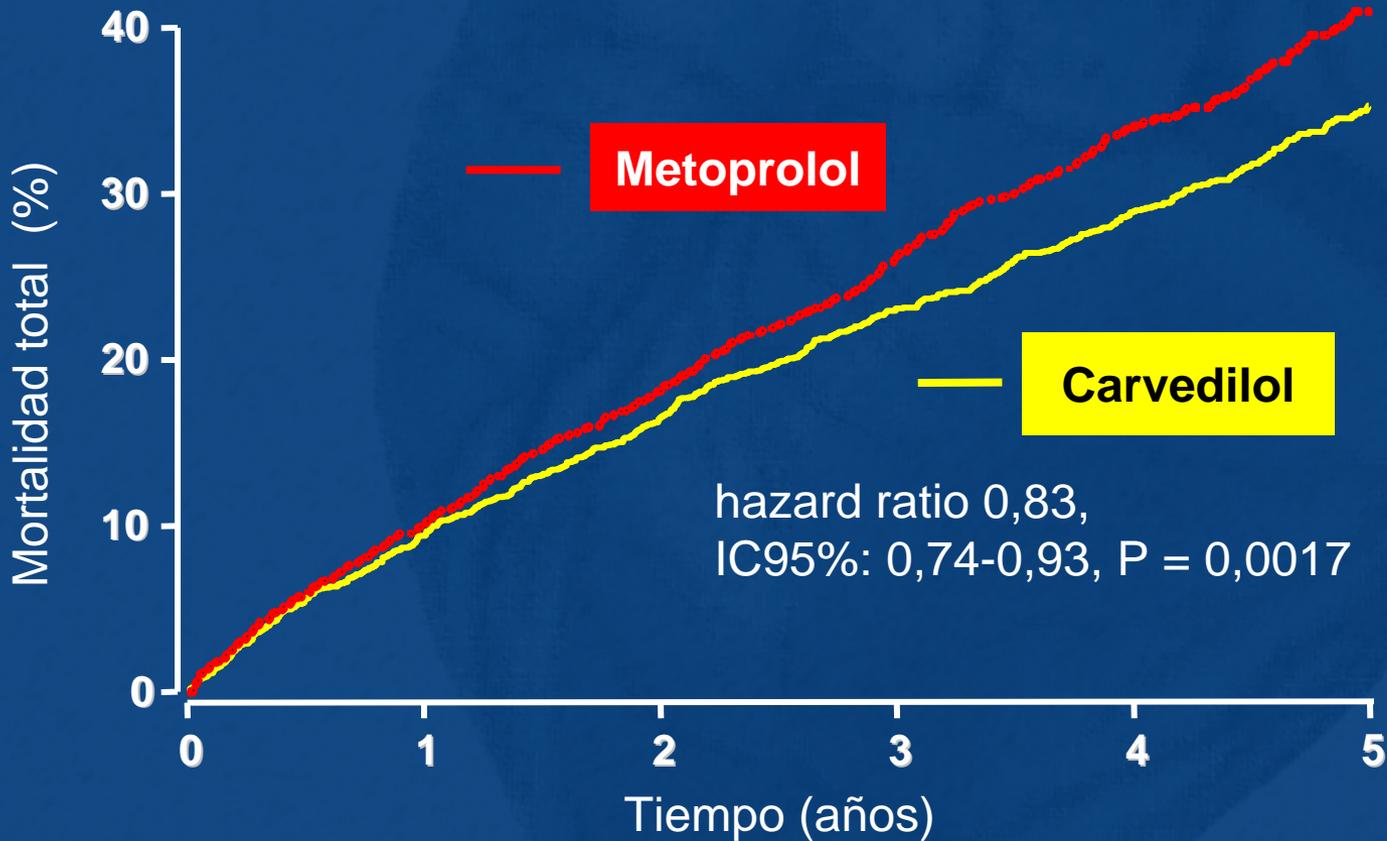
Metaanálisis con betabloqueantes en IC

39 estudios: 22 ensayos seleccionados (no incluye ni MERIT ni BEST). 5.862 pacientes.

- Los betabloqueantes disminuyen la mortalidad total en un 36% (OR: 0,64; CI: 0,55-0,76).
- Los betabloqueantes disminuyen los ingresos en general (OR: 0,72) y los ingresos por IC (OR: 0,62)

- | | |
|--------------------------------------|----------|
| • Betabloqueantes vasodilatadores | OR: 0,51 |
| • Betabloqueantes no vasodilatadores | OR: 0,67 |
| • Cardiopatía isquémica | OR: 0,51 |
| • No cardiopatía isquémica | OR: 0,51 |

Estudio COMET: carvedilol vs. metoprolol

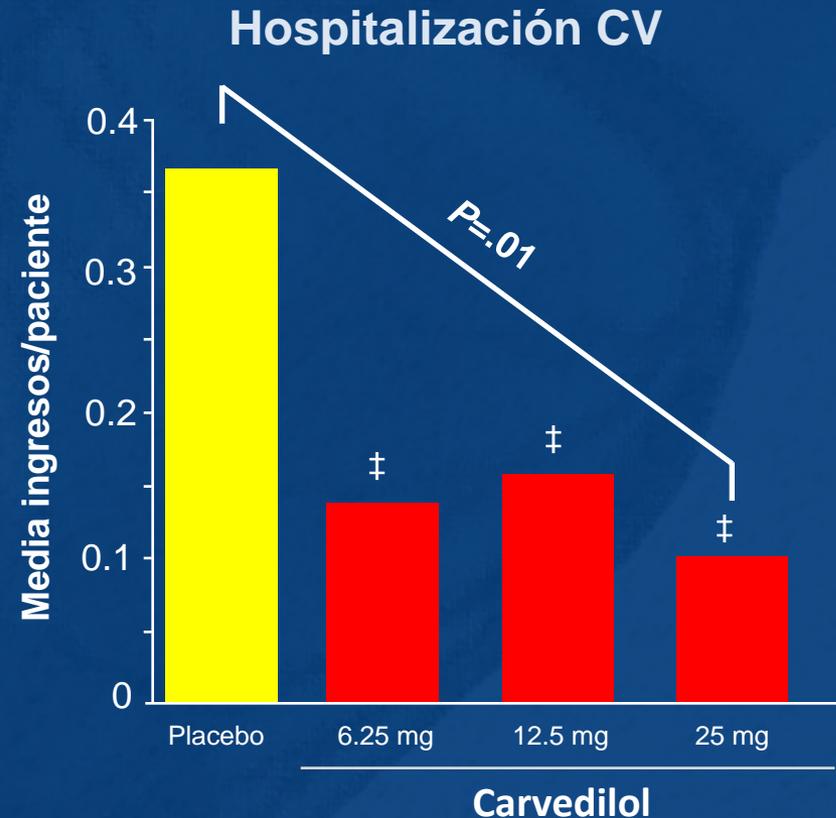
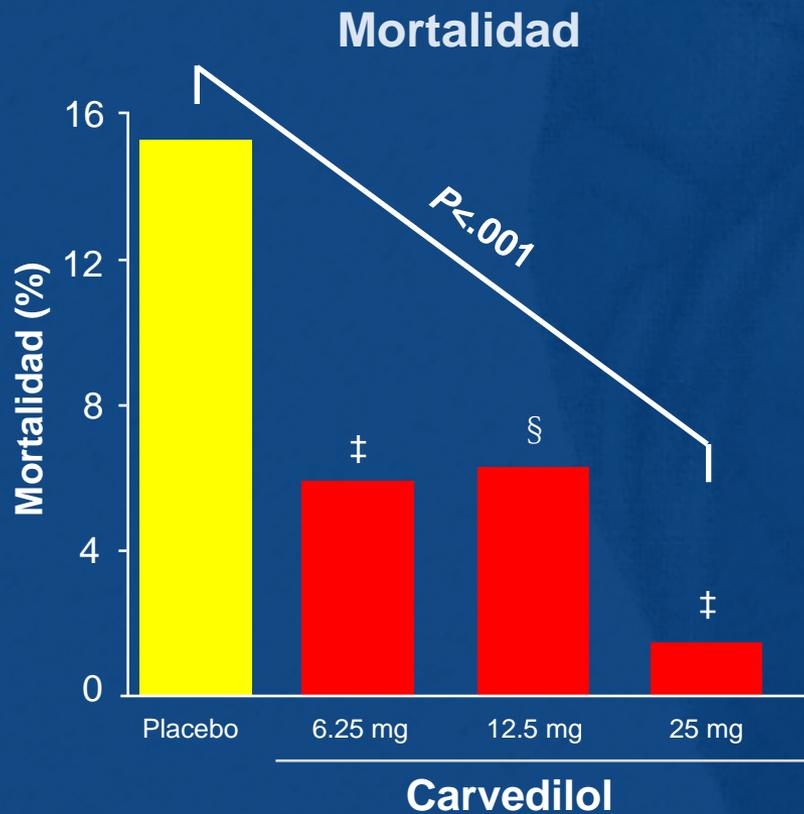


Número de Pacientes

Carvedilol	1,511	1,367	1,259	1,155	1,002	383
Metoprolol	1,518	1,359	1,234	1,105	933	352

La importancia de intentar alcanzar la dosis objetivo

Experiencia con la dosis-respuesta en el ensayo MOCHA con Carvedilol



§ $P=.07$ vs placebo; ‡ $P=.05$ vs placebo

Las dosis de Carvedilol son siempre dos veces al día.
Adaptado de Bristow MR et al. *Circulation*. 1996;94:2807-2816.



Dosificación y titulación de los diferentes betabloqueantes estudiados en la IC

	Dosis inicial	Dosis objetivo
Metoprolol CR/XL	12,5-25 mg/24 h	200 mg/24 h
Bisoprolol	1,25 mg/24 h	10 mg/24 h
Carvedilol	6,25 mg/12 h	25 mg/12 h
Nebivolol	1,25 mg/24 h	10 mg/24 h

¿Qué pacientes con IC deberían recibir BB?

- Pacientes con FE <40%.
- Pacientes con IC ligera-moderada-severa (CF NYHA II-III-IV). También se recomienda a los sujetos con disfunción sistólica postinfarto, aun estando asintomáticos.
- Pacientes que están recibiendo dosis óptimas de IECA (o ARA-II), así como antialdosterónicos, si estuviesen indicados.
- Los pacientes deben estar clínicamente estables (p.e., sin un cambio reciente en la dosis de diuréticos), sin retención hidrosalina manifiesta y sin estar recibiendo fármacos inotrópicos por vía intravenosa.
- Si el paciente sale de una descompensación, es recomendable que inicie el BB antes del alta hospitalaria.



Contraindicaciones para el uso de BB en la IC

- Asma bronquial (la EPOC no es una contraindicación).
- Bloqueo AV de 2º o 3º grado. Un bloqueo AV de primer grado no es una contraindicación.
- Enfermedad del seno (a menos que se implante un marcapasos).
- Bradicardia sinusal (FC <50 lpm).
- La hipotensión asintomática no es una contraindicación.



Efectos adversos potenciales de los BB

- Hipotensión sintomática. Suele mejorar con el tiempo. Intentar reducir otros fármacos (excepto los IECA o los ARA-II), especialmente los diuréticos, o los nitratos.
- Empeoramiento de la IC. Aumentar dosis de diuréticos (a veces sólo es necesario de forma temporal) y mantener los BB (a veces a dosis inferiores) siempre que sea posible. Retirar los BB en caso de necesitar tratamiento inotrópico intravenoso.
- Bradicardia excesiva. Realizar ECG de control (e incluso Holter) para descartar bloqueo AV avanzado. Valorar la retirada de digital en el caso de que se esté coadministrando. La dosis de BB puede tener que ser reducida e incluso retirada.



El empleo de betabloqueantes en la insuficiencia cardíaca constituye para todas las guías de manejo clínico:

Clase de recomendación I

Nivel de evidencia A

***BETABLOQUEANTES
Y CARDIOPATÍA ISQUÉMICA***



Propiedades antiisquémicas de los betabloqueantes

Los BB disminuyen las demandas de oxígeno miocárdico a través de los siguientes mecanismos:

- Reducción de la FC.
- Disminución de la contractilidad.
- Descenso de la PA.
- Adicionalmente, el alargamiento de la diástole al descender la FC, mejora la perfusión miocárdica.

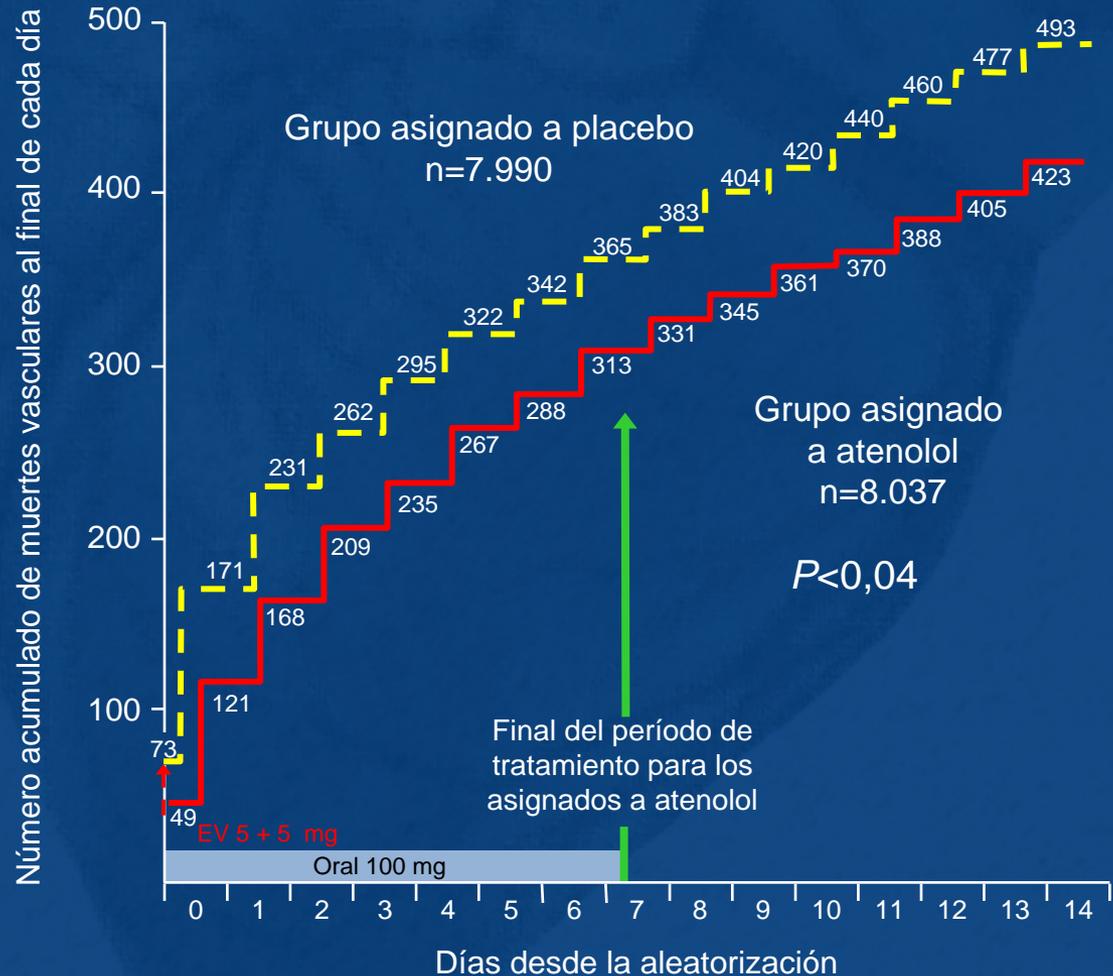


Eficacia clínica y uso de los betabloqueantes en la cardiopatía isquémica

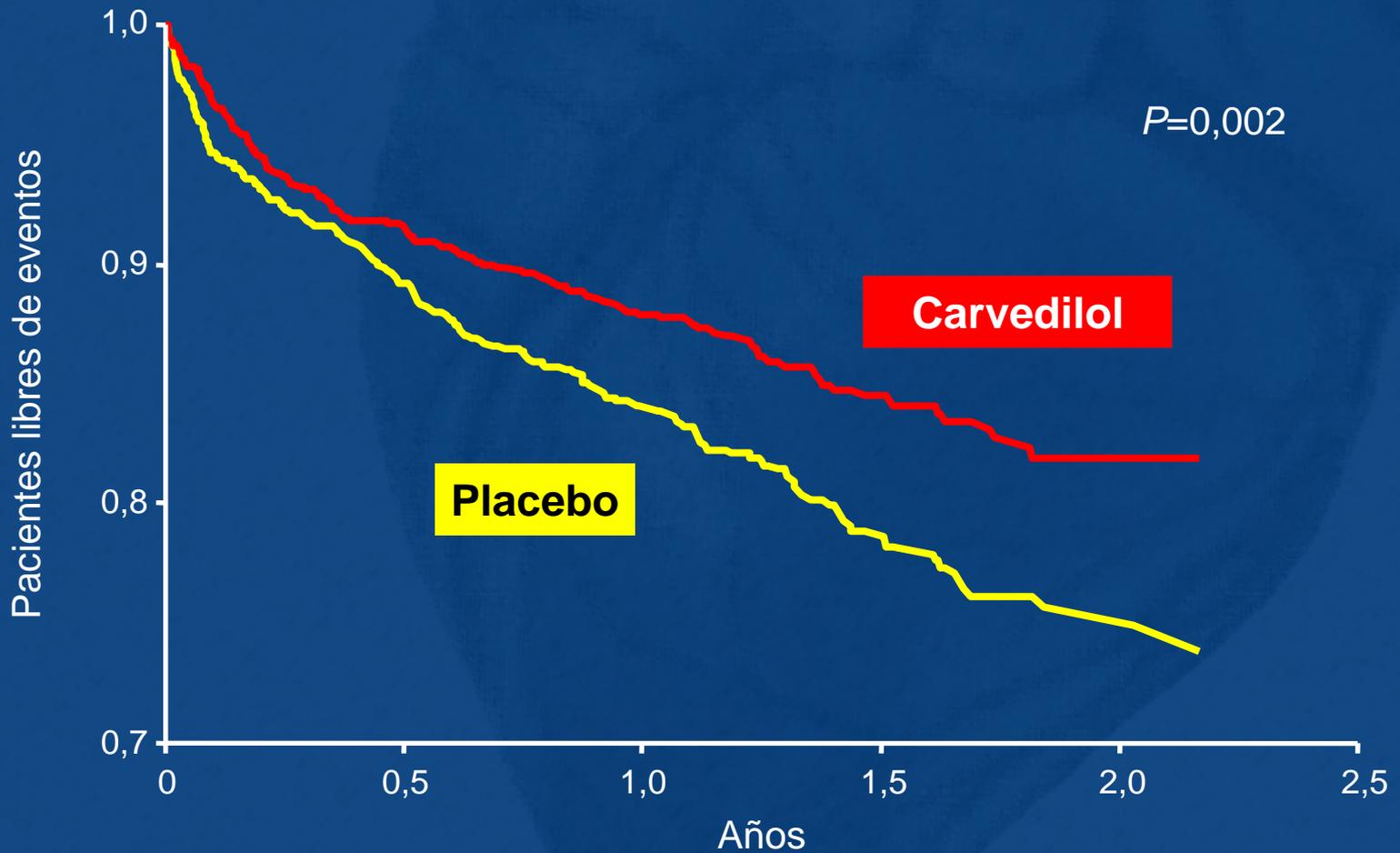
- Infarto agudo de miocardio
- Prevención secundaria postinfarto
- Síndrome coronario agudo sin ascenso de ST
- Cardiopatía isquémica crónica: angina estable

ISIS-1: International Study of Infarct Survival

- 15% de reducción en mortalidad vascular (días 0-7)
 - 313 muertes con atenolol
 - 365 muertes con placebo
- Al año de seguimiento no hubo beneficio adicional en mortalidad



CAPRICORN: muerte o reinfarto



Empleo de los betabloqueantes en el infarto agudo de miocardio (IAM)

- En la fase aguda del IAM, los BB están indicados por vía oral en todos los casos en que no existan contraindicaciones (clase I; nivel de evidencia A).
- Se debería considerar su uso por vía intravenosa en los siguientes casos:
 - Dolor isquémico resistente a los opiáceos.
 - Isquemia recurrente.
 - Para el control de la HTA, taquicardia y las arritmias.
- Se ha demostrado que los BB limitan el tamaño del infarto, reducen las arritmias graves, mejoran el dolor y disminuyen la mortalidad, inclusive la muerte súbita.



Uso de los betabloqueantes en el IAM: guías clínicas

Situación clínica/indicación	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
Administración i.v.		
Para mitigar el dolor anginoso	I	B
Control de la HTA y de la taquicardia sinusal	I	B
Prevención 1ª de la muerte súbita	I	B
TV sostenida	I	C
TPSV	I	C
Para limitar el tamaño del infarto	IIa	A
Todos los pacientes sin contraindicaciones	IIb	A
Administración oral		
Todos los pacientes sin contraindicaciones	I	A

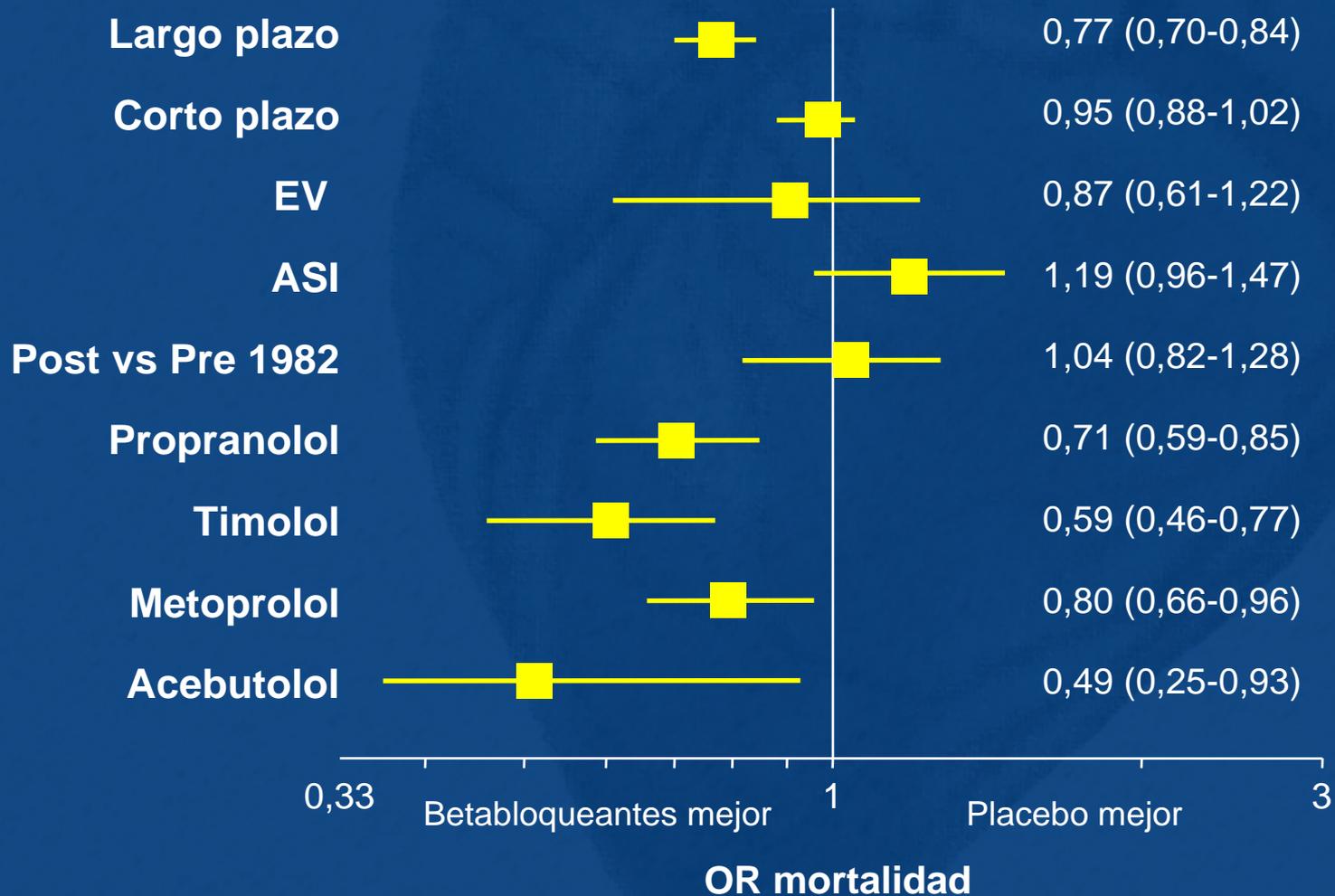
Dosis intravenosa de los betabloqueantes

Fármaco	Dosis de carga	Dosis de mantenimiento
Atenolol	5+5 mg	Oral, 50-100 mg/día
Esmolol	0,5 mg/kg en 1-5 min	0,05-0,3 mg/kg/min
Labetalol	20 mg en 2 min	2-10 mg/min
Metoprolol	2,5-5 mg i.v. en bolus en 2 min; hasta 3 dosis	Oral, 25-100 mg/12 h
Propranolol	0,15 mg/kg	0,10-0,20 mg/kg/min oral, 80-240 mg/día

Prevención secundaria postinfarto

- Los BB son recomendados en todos los pacientes que han presentado un IAM, siempre que no tengan contraindicaciones para su uso, y de modo permanente (indefinidamente): clase de recomendación I, nivel de evidencia A.
- Se ha puesto en evidencia que los BB son infrautilizados en esta indicación.
- Más de 35.000 pacientes han sido incluidos en estudios postinfarto con BB.
- Se ha demostrado una reducción de la mortalidad total, muerte súbita y reinfarto del orden del 20-25%.

Betabloqueantes post IAM: revisión sistemática y metanálisis



Uso de los betabloqueantes en prevención secundaria postinfarto

Situación clínica/indicación	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
Todos los pacientes sin contraindicaciones, indefinidamente		
Para mejorar supervivencia	I	A
Para prevenir reinfarto	I	A
Prevención primaria de la muerte súbita	I	A
Prevención/tratamiento de arritmias ventriculares tardías	IIb	B



Uso de los betabloqueantes en el síndrome coronario agudo sin elevación de ST

Situación clínica/indicación	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
Beneficio precoz, reducción de la isquemia	I	B
Beneficio precoz, prevención del IAM	I	B
Prevención secundaria a largo plazo	I	B

Uso de los betabloqueantes en la cardiopatía isquémica crónica y estable

Situación clínica/indicación	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
Con historia de IAM previo		
En la mejora de la supervivencia	I	A
En la prevención del reinfarto	I	A
Para prevenir/controlar la isquemia	I	A
Sin historia de IAM previo		
En la mejora de la supervivencia	I	C
En la prevención del reinfarto	I	B
Para prevenir/controlar la isquemia	I	A

CONCLUSIONES

- Los BB siguen estando indicados en el tratamiento de la HTA, aunque existen críticas a su empleo en el primer escalón. Pese a ello, son sin duda de primera elección si el/la paciente presenta angina, cardiopatía isquémica en general, insuficiencia cardíaca, taquiarritmias, glaucoma o embarazo.
- Los BB son fármacos de primera elección en la insuficiencia cardíaca con disfunción sistólica. Sólo el carvedilol, el bisoprolol o el nebivolol son BB que puedan ser empleados a las dosis disponibles en nuestro medio para dicho tratamiento.
- Todos los pacientes sin contraindicaciones deben recibir BB si presentan cardiopatía isquémica y, muy especialmente, si existe angina o han presentado un IAM.