

Los betabloqueantes en la medicina cardiovascular. Una actualización práctica

JESÚS BERJÓN REYERO
SERVICIO DE CARDIOLOGÍA. HOSPITAL DE NAVARRA

En esta revisión se resalta el beneficio que proporcionan los betabloqueantes en pacientes con infarto de miocardio y en la insuficiencia cardiaca por disfunción sistólica. Su infrutilización en estas circunstancias no está justificada, y se debe a una valoración inadecuada de las contraindicaciones y efectos secundarios. Se destaca que muchos de los pacientes con asma bronquial o enfermedad pulmonar obstructiva crónica toleran bien los betabloqueantes cardioselectivos. Que ni la edad ni la presencia de arteriopatía periférica, diabetes o insuficiencia cardiaca previa contraindican su uso. Que la bradicardia y la hipotensión no infrecuentemente son bien toleradas y permiten su utilización. Que la depresión, la fatiga y la disfunción sexual tienen bastante de "leyenda negra". En todas estas circunstancias una titulación paulatina y vigilante de la dosis permite un uso seguro de estos fármacos.

También se describe su utilidad en otras formas de cardiopatía isquémica, en la prevención de la muerte súbita, en el control de la frecuencia cardíaca en la fibrilación auricular y en la reducción del riesgo quirúrgico de algunos pacientes. Se hace también una visión crítica de su indicación como fármaco de primera línea en la hipertensión arterial.

Introducción

Los betabloqueantes (BB) son un grupo farmacológico conocido desde hace ya muchos años que continúa jugando un papel muy importante en el manejo de las enfermedades cardiovasculares. A pesar de ello, son infrautilizados y existe un cierto "temor" a su uso por parte de algunos profesionales. El objetivo de este artículo es realizar una actualización, especialmente respecto a su uso en la hipertensión arterial, la cardiopatía isquémica y la insuficiencia cardíaca, así como poner en evidencia la ausencia de justificación para su infrautilización en patologías que se benefician de forma importante con estos fármacos^{1,2}.

Farmacología

Los BB son un grupo amplio de fármacos con características diversas, algunas de las cuales es importante conocer. Todos ellos se unen a los receptores beta adrenérgicos produciendo un antagonismo competitivo y reversible de la acción beta estimulante.

La característica diferencial más importante desde el punto de vista clínico es la cardioselectividad (tabla 1). Los BB cardioselectivos tienen una afinidad mucho mayor por los receptores beta 1 (que se encuentran principalmente en el corazón, riñón y adipocitos) que por los beta 2 (que se encuentran principalmente a nivel bronquial, arterial, muscular, pancreático, hepático, etc.). Por esto son de elección en caso de patología bronquial, arterial, diabetes, etc. Pero hay que tener presente que su cardioselectividad es dependiente de la dosis y puede perderse a dosis altas.

Otra característica diferenciadora es su lipofilia (tabla 1). Los BB lipofílicos se metabolizan en el hígado, por lo que sufren un metabolismo de primer paso que da lugar a una baja biodisponibilidad. Su vida media es más corta y atraviesan fácilmente la barrera hematoencefálica. Los BB menos lipofílicos escapan al metabolismo hepático y son eliminados por el riñón. Su vida media es más larga y atraviesan con más dificultad la barrera hematoencefálica.

Se infrautilizan en infarto e insuficiencia cardíaca por disfunción sistólica a pesar de los grandes beneficios que aportan

Otra propiedad es la actividad simpaticomimética intrínseca, es decir, la capacidad que tienen algunos BB de producir una respuesta agonista del receptor beta. Ello puede dar lugar a una menor caída de la frecuencia cardíaca y del gasto cardíaco (tabla 1).

Además, algunos BB producen vasodilatación periférica por distintos mecanismos: bloqueo del receptor alfa (labetalol y carvedilol) o independiente de éste (nebivolol y bucindolol).

De todo esto podemos extraer una serie de recomendaciones para el uso de BB según la patología asociada. En la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), diabetes o dislipemia, los cardioselectivos. En la arteriopatía periférica, los cardioselectivos o con acción vasodilatadora. En la cardiopatía isquémica, aquellos sin actividad simpaticomimética intrínseca. Mención aparte merecen el sotalol que, además de su efecto betabloqueante, tiene acción antiarrítmica clase III (tipo amiodarona), y el esmolol, que es un BB para uso intravenoso con acción ultracorta.

Efectos secundarios y contraindicaciones

El tratamiento con BB es generalmente bien tolerado pero existe un riesgo de efectos adversos graves en algunos pacientes. Esto y un algo de "leyenda negra" hace que sean infrautilizados en patologías en las que han demostrado grandes beneficios, como el infarto de miocardio y la insuficiencia cardíaca por disfunción sistólica. A continuación se expone un resumen de los efectos secundarios más destacados:

Cardíacos. La bradicardia no debe considerarse un efecto adverso y no ha de ser motivo de modificación del tratamiento, salvo que sea marcada o sintomática. Pueden dar lugar a bradicardia grave, disfunción sinusal y bloqueo AV, sobre todo en pacientes ancianos o que lleven otros fármacos con acción cronotropa negativa (digitálicos, verapamil, diltiazem). Pueden desencadenar o agravar la insuficiencia cardíaca o provocar hipotensión arterial, y su retirada brusca en el paciente coronario puede dar lugar a problemas graves aunque muy infrecuentes.

Vasculares. Frialdad distal de extremidades, fenómeno de Raynaud y agravamiento de la claudicación intermitente previa.

Bronquiales. Deterioro respiratorio por aumento de la resistencia de la vía aérea en pacientes con EPOC o asma bronquial. Para reducir este riesgo se recomienda utilizar BB cardioselectivos y a dosis más bajas, con vigilancia de la respuesta.

Metabólicos. Peor control de la glucemia en el diabético y enmascaramiento de los síntomas hipoglucémicos. Hiperkalemia. Elevación de los triglicéridos y reducción del colesterol HDL. Todos

Tabla 1. Características farmacológicas de los principales betabloqueantes

Cardioselectividad	Lipofilia	Intervalo dosis (horas)	Actividad simpaticomimética	Vasodilatación
SI				
Acebutolol	Moderada	12-24	Si	No
Atenolol	Baja	12-24	No	No
Bisoprolol	Moderada	24	No	No
Celiprolol	Moderada	24	Si	Si
Metoprolol	Alta	12-24	No	No
Nebivolol	Moderada	24	No	Si
Esmolol	Baja	Uso i.v.	No	No
NO				
Carteolol	Baja	12-24	Si	No
Carvedilol	Moderada	12	No	Si
Labetalol	Baja	12	Si	Si
Nadolol	Baja	24	No	No
Oxprenolol	Moderada	12	Si	No
Pindolol	Alta	12	Si	No
Propranolol	Alta	12	No	No
Sotalol	Baja	12	No	No
Timolol	Alta	12	No	No

estos efectos se dan de forma menos frecuente con los BB cardioselectivos.

Otros. Depresión, fatiga, disfunción sexual, etc.

Interacciones con otros fármacos. En principio no se deben asociar con verapamilo ni con diltiazem. Con los digitálicos hay que vigilar la respuesta. Si se usan con amiodarona hay que tener mucha cautela. Los AINE pueden afectar su eficacia antihipertensiva.

Las contraindicaciones absolutas serían: bradicardia marcada, disfunción sinusal moderada o severa y bloqueo AV de segundo o tercer grado (salvo que se implante un marcapasos), insuficiencia cardíaca descompensada, edema pulmonar, shock o hipotensión arterial marcada, asma o EPOC grave.

Hay una serie de situaciones en la práctica clínica que a menudo llevan a una infrautilización o retirada de forma no justificada de los BB. Esto adquiere gran importancia en el caso de patologías en las que los BB reducen claramente su morbimortalidad, como son la disfunción sistólica ventricular izquierda con o sin insuficiencia cardíaca, y el post infarto de miocardio de riesgo moderado o alto. En estos casos se debe sopesar siempre de forma minuciosa la relación riesgo-beneficio antes de negar el beneficio de estos fármacos. Por su gran interés práctico, enumeramos algunas situaciones en las que los BB han sido tradicionalmente contraindicados.

El paciente con asma bronquial³ o EPOC⁴

El bloqueo beta puede aumentar la resistencia de la vía aérea y tener efectos negativos en estos pacientes. Pero, en un alto porcentaje, toleran sin proble-

mas el uso de BB cardioselectivos, por lo que no se les debe negar su beneficio. Los datos de que disponemos nos permiten afirmar que su utilización crónica en pacientes con afectación leve o moderada es segura sin ocasionar efectos respiratorios adversos clínicamente importantes. No existen datos sobre efectos a largo plazo, especialmente en lo referente a su repercusión en las exacerbaciones agudas. Los aspectos a tener en cuenta para el uso de los BB en esta población son:

- ¿Es correcto el diagnóstico de la patología respiratoria? No es infrecuente el diagnóstico de EPOC sin tener evidencias objetivas de la misma⁵.
- El grado de gravedad de la patología respiratoria. En pacientes con afectación grave o con descompensaciones frecuentes los BB no deben ser utilizados. Una excepción puede ser el paciente con EPOC grave⁴ en el que se espere un gran beneficio de los BB, especialmente si no existe un componente obstructivo reversible, siempre con vigilancia estrecha y utilizando dosis bajas de BB.
- El grado de reversibilidad de la obstrucción bronquial. Si existe un componente obstructivo reversible significativo, el uso de BB ha de ser más cuidadoso. Por ello, en el paciente asmático se ha de ser especialmente cauto.
- La situación clínica del paciente en el momento de iniciar el tratamiento. Durante una descompensación respiratoria o ante la presencia de broncoespasmo evidente no se debe iniciar el tratamiento BB.

Si utilizamos BB en esta población debemos administrar BB cardioselectivos, inicialmente a dosis bajas, con aumento paulatino vigilando la respuesta obtenida. Pero se debe de desterrar el mito de que los BB están contraindicados en esta

población⁶. Los pacientes con EPOC que sufren un infarto de miocardio tienen una mortalidad a los 2 años significativamente menor (17% frente a 28%) si son tratados con BB⁷.

El paciente con arteriopatía periférica

El bloqueo beta da lugar a un predominio del estímulo alfa por lo que puede empeorar la situación clínica de estos pacientes. Pero las evidencias disponibles nos dicen que:

- En la claudicación de grado leve o moderado el uso de BB cardioselectivos no provoca deterioro clínico⁸.
- La presencia de arteriopatía periférica afecta negativamente el pronóstico del paciente con cardiopatía isquémica⁹⁻¹¹, y la administración de BB post infarto de miocardio en pacientes con claudicación intermitente reduce su mortalidad y su riesgo de muerte o reinfarcto de forma muy importante¹².

Por tanto, si existe una indicación clara para el uso de BB, la existencia de arteriopatía periférica no debe contraindicar su uso. Se han de utilizar BB cardioselectivos o con acción vasodilatadora. Solamente en caso de mala tolerancia habrá que considerar su retirada.

El paciente diabético

El tratamiento BB podría tener efectos sobre el control glucémico del diabético y aumentar el riesgo de hipoglucemia. Pero los datos que conocemos son:

- Con los BB cardioselectivos no se ha demostrado un aumento del riesgo de hipoglucemia en ancianos diabéticos tratados con insulina o sulfonilureas¹³. Es probable que el carvedilol tenga algunas ventajas sobre otros BB en el paciente diabético^{14,15}.
- La administración de BB en diabéticos post infarto de miocardio⁷ reduce su mortalidad a 2 años del 26 al 17%, y ello es también así en el diabético anciano¹⁶. Del mismo modo, el diabético con disfunción sistólica ventricular izquierda se beneficia del uso de BB como el no diabético¹⁷.

En resumen, el uso de BB cardioselectivos es seguro y eficaz en el diabético.

El paciente con insuficiencia cardiaca

Tradicionalmente contraindicados, conocemos ahora que los BB, como más adelante veremos, mejoran la mortalidad y reducen las descompensaciones de los pacientes con insuficiencia cardiaca por disfunción sistólica^{18,19}. A pesar de ello continúan siendo infrautilizados en esta población.

El problema de la bradicardia y la hipotensión

La bradicardia es un efecto farmacológico de los BB, y no se debe retirar el fármaco o reducir la dosis salvo en presencia de bradicardia importante (menor de 45-50 lpm) o sintomática. No obstante, hay que poner especial cuidado en el anciano o si se administran fármacos que también pueden producir bradicardia (digitálicos, amiodarona, etc.).

Respecto a la hipotensión ocurre algo similar. Excepto en la fase aguda del infarto de miocardio, en que hay que evitarla, no debe llevar a la retirada del fármaco salvo que sea marcada, sintomática o con repercusión en la función renal. Es relativamente frecuente que pacientes que se benefician de forma importante del tratamiento con BB (infarto de miocardio extenso, miocardiopatía dilatada) estén hipotensos.

El anciano

Es de sobra conocido que en el anciano los efectos adversos de los medicamentos pueden ser más frecuentes e importantes. En el caso de los BB, la presencia de patologías asociadas y trastornos subclínicos (disfunción sinusal, trastorno de la conducción nodal, etc.) pueden dar lugar a efectos secundarios. Por ello, se ha de tener especial cuidado en esta población e individualizar la dosis. Pero el problema principal respecto al uso de BB en el anciano es su infrautilización en patologías como el post infarto de miocardio y la insuficiencia cardiaca por disfunción sistólica. La evidencia disponible nos muestra que en el anciano con infarto de miocardio los BB son eficaces pero se infrautilizan^{7,20}. En el campo de la insuficiencia cardiaca, los BB también han demostrado su eficacia y tolerabilidad²¹⁻²³.

Otros "mitos"

La depresión, la fatiga y la disfunción sexual son argumentos que se han esgrimido contra el uso de BB. Su relación con estos efectos adversos se basaba en una evidencia muy limitada. Un estudio analiza los datos de 15 ensayos que engloban a más de 35.000 pacientes²⁴. El tratamiento BB no se asociaba a un mayor riesgo de depresión. Sí aumentaba ligeramente la aparición de fatiga (un caso más por cada 57 pacientes tratados durante un año) y de disfunción sexual (un caso más por cada 199 pacientes tratados durante un año). El riesgo de fatiga era mayor con los BB de primera generación (propranolol y timolol).

Debemos desterrar el mito de que los BB están contraindicados en pacientes con EPOC o arteriopatía periférica

Tabla 2. Uso de betabloqueantes en la insuficiencia cardiaca

Fármaco	Dosis inicial (mg)	Incrementos (mg)	Dosis final (mg)
Carvedilol*	3,125	6,25-12,5-25-50	25 / 50
Metoprolol succinato	12,5 / 25	25-50-100-200	200
Bisoprolol	1,25	2,5-3,75-5-7,5-10	10
Nebivolol	1,25	2,5-5-10	10

(*) Dosis cada 12 horas

Betabloqueantes e hipertensión

Los BB son fármacos clásicos en el tratamiento de la HTA y, tanto en las recomendaciones de las guías europeas²⁵ como americanas²⁶, continúan figurando como fármacos antihipertensivos importantes. Sin embargo, recientemente se ha puesto en entredicho su papel como fármacos de primera línea en el tratamiento inicial de la HTA no complicada. Un metanálisis²⁷ muestra un comportamiento inferior respecto a otros antihipertensivos, con un incremento en la aparición de ictus del 16%.

Otra revisión de la eficacia de los BB respecto a los diuréticos en hipertensos de 60 ó más años²⁸ muestra que la eficacia antihipertensiva es menor con los BB y que los diuréticos son superiores a los BB en la prevención de ictus, enfermedad coronaria, mortalidad cardiovascular y mortalidad total. El estudio LIFE²⁹, realizado en hipertensos con hipertrofia ventricular, muestra la superioridad de una pauta basada en losartán y diurético sobre otra basada en atenolol y diurético, sobre todo debido a una menor incidencia de ictus. Hay que reseñar que la media de edad en este estudio era de 67 años.

El estudio ASCOT-BLPA³⁰, realizado en hipertensos con al menos tres factores de riesgo asociados, muestra que la estrategia basada en amlodipino más IECA da mejores resultados que la basada en atenolol y diurético, si bien estas diferencias pueden atribuirse a una tensión arterial ligeramente más baja y a la presencia de otras variables distribuidas más favorablemente en el grupo de amlodipino³¹. En este estudio casi las dos terceras partes de los pacientes eran mayores de 60 años.

En conclusión, se puede decir que los BB no son fármacos de primera elección para ser usados en pacientes de 60 o más años. Su lugar como fármaco de primera elección sería el paciente joven con datos de hiperactividad adrenérgica. También hay que tener presente que el tratamiento BB puede favorecer la aparición de diabetes, por lo que parece aconsejable restringir su uso en pacientes con síndrome metabólico o hiperglucemia basal en ayunas. Continúan siendo fármacos de primera línea en presencia de cardiopatía isquémica, trastornos del ritmo o disfunción sistólica.

Betabloqueantes y cardiopatía isquémica

Los BB son fármacos de primera elección en esta población, como vemos en los siguientes apartados.

Fase aguda del infarto de miocardio

El estudio ISIS 132, realizado antes de la era fibrinolítica, mostró que la administración de atenolol iv en la fase aguda del infarto, seguido de tratamiento por vía oral, reducía la mortalidad a la semana y al año. En base a estos datos se ha recomendado la administración rutinaria de BB⁴, salvo contraindicación, en esta población.

Sin embargo, algunos estudios realizados en la era de la reperfusión no demuestran beneficio con la administración precoz de BB intravenoso^{33,34}. Un metanálisis posterior tampoco evidencia que la administración precoz, a corto plazo de BB sea útil en el infarto agudo de miocardio³⁵. Recientemente el estudio COMMIT/CCS-2, realizado en China³⁶, aporta información muy útil sobre este tema. Estudian a más de 45.000 pacientes con IAM alaetorizados a tratamiento betabloqueante iniciado en las primeras 24 horas (metoprolol intravenoso, seguido de metoprolol oral) o placebo. El 87% eran IAM con elevación del ST y la mitad recibían fibrinólisis intravenosa. No hubo diferencia en ninguno de los dos objetivos principales (mortalidad total y el objetivo combinado de muerte, reinfarto o parada cardíaca). El betabloqueante disminuía la muerte arritmica y el reinfarto, pero este beneficio se veía contrarrestado por un aumento de la muerte debida a shock cardiogénico. En base a estos datos podemos recomendar^{37,38}:

- No utilizar de rutina BB⁴ en la fase aguda del IAM. Una excepción podría ser el paciente hemodinámicamente estable con taquicardia, HTA o dolor isquémico persistente.

*El uso de BB
cardioselectivos es
seguro y eficaz en el
diabético*

- Utilizar BB vía oral precozmente (por ejemplo en las primeras 24-48 horas), pero una vez que esté clara la estabilidad hemodinámica del paciente, y siempre con vistas a continuar el tratamiento a largo plazo.
- El uso de BB estaría contraindicado en esta fase en pacientes con frecuencia cardíaca menor de 60, TA sistólica menor de 100 mm Hg, segmento PR del ECG mayor de 0,24 segundos, bloqueo aurículoventricular de segundo o tercer grado, insuficiencia cardíaca, asma o EPOC que precisa tratamiento e infarto desencadenado por el uso de cocaína³⁷.

Prevención secundaria post infarto de miocardio

El beneficio de los BB en este contexto está firmemente establecido desde hace años. Disponemos de claras evidencias que demuestran que el uso de BB a largo plazo en pacientes no seleccionados que han presentado un IAM es efectivo y bien tolerado, con importante reducción de la morbimortalidad^{7,35,39,40}. Su uso proporciona una reducción tanto de la mortalidad como del reinfarcto del 20-25%. El número necesario de pacientes a tratar (NNT) durante un año es de 84 para evitar una muerte y de 107 para evitar un reinfarcto, beneficio mayor que el obtenido con antiagregantes o con estatinas.

Este beneficio, inicialmente demostrado en la era anterior a la fibrinólisis, no se ha perdido con los avances habidos en el manejo de IAM, incluyendo la fibrinólisis³⁵, la revascularización¹⁶ y el uso de inhibidores de la ECA^{41,42}. En nuestro medio se ha demostrado que la administración de BB e inhibidores de la ECA tiene un efecto beneficioso aditivo sobre la mortalidad al año del IAM⁴³. Los más beneficiados son los pacientes de más riesgo, como son los que han presentado insuficiencia cardíaca⁴⁴ o aquellos con angina o infarcto previo o complicaciones mecánicas o eléctricas durante el IAM⁴⁰. Precisamente es en este grupo de población en el que con frecuencia no se usan los BB en la práctica clínica.

Mención especial merece el grupo de pacientes que cursan con insuficiencia cardíaca durante el IAM. En el estudio AIRE, que demostró el beneficio del ramiprilo en los pacientes con insuficiencia

cardíaca leve o moderada post IAM, el tratamiento asociado con BB reducía la mortalidad total un 34% y el desarrollo de insuficiencia cardíaca posterior un 42%. Se beneficiaban tanto los pacientes con insuficiencia cardíaca transitoria post IAM como aquellos con insuficiencia cardíaca que precisaban continuar con tratamiento diurético⁴¹. En el estudio CAPRICORN⁴², realizado en pacientes post IAM con fracción de eyección igual o inferior al 40%, con o sin síntomas de insuficiencia cardíaca, el carvedilol redujo significativamente la mortalidad total del 15% al 12% (seguimiento medio de 1,3 años). Por otro lado, y como veremos más adelante, el uso de BB ha demostrado reducir la morbimortalidad de la insuficiencia cardíaca por disfunción sistólica en un amplio abanico de pacientes^{18,19}.

Se ha discutido si se debe administrar BB a los pacientes post IAM de bajo riesgo. Un análisis de múltiples estudios⁷ y las guías actuales de manejo^{37,38} recomiendan su administración salvo que existan contraindicaciones. En el futuro es posible que, conociendo el genotipo de cada paciente, podamos identificar a un grupo que no se beneficiaría del tratamiento BB⁴⁵.

A pesar de toda la evidencia disponible, los BB son infrutilizados⁴⁶⁻⁴⁸. Una razón importante para ello es el considerarlos en principio contraindicados en amplios grupos de pacientes a los que se les niega su beneficio. Como describimos en el apartado de efectos secundarios y contraindicaciones, no se debe negar su utilización en pacientes ancianos o en patologías asociadas como asma o EPOC, arteriopatía periférica, diabetes, insuficiencia cardíaca. En estos pacientes no obstante, se debe ser cauto e iniciar el tratamiento con dosis bajas en aumento paulatino y con estrecho control.

Respecto a qué BB utilizar³⁵, la evidencia más robusta la tenemos con propranolol, timolol y metoprolol. No hay evidencia de que la efectividad de los BB cardiosselectivos sea inferior, pero si datos sugestivos de que los BB con actividad simpaticomimética intrínseca pueden ser menos efectivos, por lo que éstos no se deben utilizar. En base a la información disponible se recomienda su uso indefinido^{37,38,49,50}.

Síndrome coronario agudo sin elevación del ST

Las guías recomiendan el uso rutinario de las BB en esta población^{51,52}. Aunque los estudios específicos que tenemos son pocos y pequeños, esta recomendación se basa fundamentalmente en:

- Un metanálisis que sugiere que los BB reducen el riesgo de desarrollar infarcto de miocardio⁵³.
- Un análisis de múltiples estudios en el IAM que muestra igual beneficio de los BB en la mortalidad a largo plazo del IAM sea o no con onda Q⁷.

Los pacientes que más se benefician de los BB (infarcto extenso, miocardiopatía dilatada) suelen estar hipotensos

- El análisis de varios estudios de intervencionismo coronario en pacientes con síndrome coronario agudo que muestra una reducción de la mortalidad en los pacientes que son tratados con BB. El beneficio era similar en el grupo de angina inestable y en el de infarto de miocardio⁵⁴.
- La evidencia existente con el uso de BB en el infarto de miocardio.

Angina estable

Las guías también recomiendan el uso rutinario de las BB en esta población^{55,56}, pero no se ha estudiado específicamente el efecto de los BB en el paciente con angina estable. En el paciente con mayor riesgo, como el que presenta infarto de miocardio previo o fracción de eyección deprimida, los BB están claramente indicados ya que mejoran el pronóstico, como se describe en otros apartados de esta revisión. En el resto se usan en base a:

- Control clínico y de la isquemia provocada por el esfuerzo. Todos los BB se han mostrado útiles para ello. Se administran con el objetivo de mantener una frecuencia cardíaca entre 50 y 60 latidos por minuto. En algún estudio han demostrado ser más eficaces que nifedipino^{57,58}.
- La asunción, basada en los estudios de pacientes con infarto de miocardio, de que podrían ser útiles en la prevención de la muerte, especialmente la muerte súbita, y del infarto de miocardio. En un análisis de varios estudios con BB en el post IAM⁴⁰, una tercera parte tenían historia de angina y en ellos los BB reducían de forma importante la mortalidad.

Betabloqueantes en la insuficiencia cardíaca por disfunción sistólica

El uso de los BB en esta población es uno de los avances más importantes de los últimos años. Han pasado de estar contraindicados, por su efecto inotropeo negativo, a ser un pilar básico del tratamiento, junto con los inhibidores de la ECA^{18,19,59-61}. Están indicados en todos los pacientes en grado funcional II-IV de la NYHA (no disponemos de datos en pacientes asintomáticos), con insuficiencia cardíaca estable, de causa isquémica o no isquémica, con fracción de eyección igual o inferior al 40%, y bajo tratamiento concomitante con inhibidores de la ECA.

La evidencia que respalda su uso es extensa, ya que en el tratamiento a largo plazo⁶²⁻⁶⁷ han demostrado una reducción de la mortalidad total, la mortalidad cardiovascular, la muerte súbita y la muerte debida a progresión de la insuficiencia cardíaca. También disminuyen las hospitalizaciones y pueden mejorar la capacidad funcional. El NNT en un año para evitar una muerte es de 28 (en grado funcional II-III) a 18 (GF III-IV) y, para evitar una muerte

u hospitalización, de 16 a 13. Además, su eficacia se ha demostrado en distintos subgrupos, algunos clásicamente considerados como malos candidatos para el tratamiento con BB⁶⁸, incluidos los ancianos²¹⁻²³, las mujeres¹⁷ y los diabéticos⁶⁹. Mención especial merecen los pacientes con insuficiencia cardíaca severa (grado funcional III-IV), en los que el uso de BB se ha demostrado igualmente útil^{64,68,70}, con una reducción absoluta de la mortalidad al año de en torno al 7%. En este grupo se ha de ser especialmente cuidadoso, iniciando el tratamiento una vez que el paciente está relativamente estable (sin apoyo de inotropos intravenosos y sin retención líquida importante), pero antes de ser dado de alta hospitalaria, con vigilancia estrecha para detectar precozmente datos de descompensación de la insuficiencia cardíaca que puede ocurrir al inicio del tratamiento.

A pesar de toda la evidencia disponible, los BB, como demuestra un estudio realizado en 24 países europeos⁷¹, son llamativamente infrutilizados y, cuando se prescriben, se usan dosis más bajas de las recomendadas. Su utilización es aún menor en mujeres, mayores de 70 años, pacientes sin cardiopatía isquémica, pacientes con enfermedad respiratoria y por médicos no cardiólogos. La infrutilización e infradosificación de los BB también se observa en pacientes que cumplen los criterios de entrada en los estudios que han demostrado su beneficio⁷². Un estudio reciente demuestra que la adherencia a las guías se asocia a una mejor evolución de estos pacientes⁷³.

Por tanto, es importante hacer esfuerzos para lograr un mayor uso de los BB en esta población. Se debe superar el temor a los efectos adversos de estos fármacos puesto que, usados de forma apropiada, son bien tolerados. Aunque se asocian a una frecuencia mayor de hipotensión, bradicardia y mareo, el incremento absoluto de estos efectos es pequeño, y en los estudios realizados en insuficiencia cardíaca es mayor el número de pacientes que tienen que abandonar el placebo que el fármaco activo⁷⁴.

A continuación exponemos algunas recomendaciones prácticas⁷⁵:

- ¿Quiénes son los candidatos al tratamiento? Todos los pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática (grado funcional II-IV) actual o pasada, que presenten fracción de eyección de ventrículo izquierdo igual o inferior al 40%.
- ¿Qué BB utilizar? Los datos disponibles no nos permiten hablar de un efecto clase. El bucindolol⁷⁶, un BB de tercera generación, no cardiose-

El uso de BB no se asocia a un mayor riesgo de depresión

lectivo, con actividad simpaticomimética intrínseca y con acción vasodilatadora, no ha demostrado mejorar la supervivencia.

En un estudio comparativo del metoprolol tartrato con el carvedilol⁷⁷, la supervivencia era significativamente mejor con el carvedilol. El estudio SENIORS²², realizado con nebivolol en pacientes con 70 o más años, muestra unos beneficios menores que los demostrados en otros estudios, sin poder saber si es debido al propio fármaco, a una mayor frecuencia de abandonos, al tipo de pacientes incluidos (también disfunción ventricular asintomática y pacientes con FE mayor del 35%) o a otras causas⁷⁸.

Por tanto, los BB a utilizar son los que han demostrado su eficacia: carvedilol, metoprolol succinato de liberación prolongada, bisoprolol y nebivolol en el anciano (este último con ciertas reservas).

Titulación de la dosis

Se debe empezar siempre por dosis muy bajas que se incrementan de forma paulatina cada 7-14 días, hasta la dosis máxima tolerada o hasta llegar a la dosis final recomendada (Tabla 2).

Hay que vigilar estrechamente los datos de insuficiencia cardíaca y la aparición de efectos secundarios, monitorizando datos de retención líquida (peso diario, con incremento del diurético si es preciso), hipotensión o bradicardia sintomáticas. Si empeora la insuficiencia cardíaca, antes que modificar el tratamiento BB se aumentará la pauta de diurético y/o inhibidor de la ECA. Si aparece hipotensión o bradicardia sintomática, antes que modificar el tratamiento BB, se intentará modificar los fármacos asociados que pueden colaborar a ello. Si se modifica el tratamiento con BB, se debe posteriormente reintroducirlo o aumentar la dosis, una vez que el paciente haya mejorado de la circunstancia que provocó la modificación.

Contraindicaciones

Dado el beneficio que aportan los BB, las contraindicaciones se deben sopesar bien. No se deben administrar a pacientes con asma o patología respiratoria grave, ni ante la presencia de bradicardia o hipotensión sintomáticas. Se utilizarán con sumo cuidado y preferentemente bajo control por personal especializado en caso de insuficien-

cia cardíaca severa (grado funcional III-IV), bradicardia o hipotensión asintomática, mala tolerancia a dosis bajas de BB o necesidad de retirada previa de los BB.

Otros aspectos

Evitar la administración de verapamilo, diltiazem, antiarrítmicos y AINE. Salvo contraindicación, el paciente debe estar bajo tratamiento con IECA, tal y como se ha realizado en los ensayos clínicos, pues sabemos que tienen efectos aditivos⁷⁹⁻⁸⁰. En caso de descompensación severa, se deben de retirar los BB. Si precisa inotropos, utilizar levosimendán o inhibidores de la fosfodiesterasa (milrinona), todos ellos fármacos de uso hospitalario.

Betabloqueantes en la prevención de la muerte súbita

El beneficio que los BB han demostrado en reducir la mortalidad en diversas situaciones, como anteriormente hemos descrito, se estima que es debido de forma importante a una reducción de la muerte súbita, fundamentalmente en pacientes post infarto o con insuficiencia cardíaca por disfunción sistólica⁸¹. El análisis concreto de la reducción de la muerte súbita no es fácil, debido, entre otras cosas, a dificultades en su definición. Se estima que aproximadamente la mitad de las muertes son súbitas.

Infarto de miocardio

Es cuestionable que el uso de BB i.v. en la fase aguda sea de utilidad en la era de la reperfusión¹. Tal como describimos anteriormente, se recomienda el uso precoz de BB orales una vez que el paciente está hemodinámicamente estable. En el periodo post infarto, como ya señalamos, es muy evidente el beneficio de los BB administrados crónicamente con clara reducción de la mortalidad total y del reinfarto.

Respecto a la muerte súbita propiamente dicha, algunos estudios de la era previa a la fibrinólisis⁸² muestran una reducción de la muerte súbita del 32-50%. Los datos extraídos de 13 ensayos sugieren también una reducción de la muerte súbita con los BB⁸³.

Insuficiencia cardíaca por disfunción sistólica

El beneficio claramente demostrado en la reducción de la mortalidad total por los BB en esta población se debe a la reducción en la muerte súbita y en la muerte por progresión de la insuficiencia cardíaca. La reducción de la muerte súbita⁸¹ es superior al 40%. En la miocardiopatía dilatada no hay estudios específicos al respecto, pero la evidencia disponible muestra un beneficio en la mor-

En hipertensión esencial, los BB no son de elección en mayores de 60 años

talidad independiente de que la disfunción sistólica sea de origen isquémico o no⁶⁵.

Miocardiopatía hipertrófica

Aunque útiles para mejorar la sintomatología, no hay datos que apoyen el uso de los BB para disminuir el riesgo de muerte súbita.

Síndrome de QT largo congénito

No hay estudios aleatorizados prospectivos pero sí registros con largo tiempo de seguimiento⁸¹. De ellos conocemos que los BB son eficaces en esta población en prevención primaria y secundaria, pero con claras limitaciones en el paciente sintomático⁸⁴. Por ello en el paciente de riesgo deben plantearse otras opciones terapéuticas como el desfibrilador automático implantable.

Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica

Se ve en jóvenes, a veces con carácter familiar, en relación con estrés y con riesgo alto de muerte súbita. Los BB, aunque eficaces, parecen no estar exentos de limitaciones, por lo que el desfibrilador juega cada vez más un papel importante en prevención secundaria^{81,85}.

Betabloqueantes como antiarrítmicos

El Sotalol tiene unas propiedades peculiares debido a su acción antiarrítmica tipo III, fuera del objetivo de la presente revisión.

Fibrilación auricular⁸⁶

Vía intravenosa u oral, los BB son fármacos de primera elección para el control de la frecuencia cardíaca en la fase aguda. Para el control crónico de la frecuencia son también fármacos de primera elección y permiten un mejor control durante el esfuerzo que otros fármacos como la digoxina. Aunque no son los más eficaces, también tienen cierta utilidad para prevenir las recurrencias, y en algunos contextos, como situaciones catecolaminérgicas, pueden ser útiles para la conversión a ritmo sinusal. Son los fármacos de elección para prevenir la fibrilación auricular que con frecuencia aparece en el postoperatorio de cirugía cardíaca⁸⁷.

Arritmias ventriculares

Son útiles para el control de arritmias que aparecen en el contexto de la activación simpática¹ (estrés, infarto agudo de miocardio, cirugía, etc.). Su papel en la prevención de la muerte súbita se ha comentado previamente. En cuanto al tratamiento del paciente con taquicardia o fibrilación ventricular, su papel es más secundario, pudiéndose asociar a otro tipo de medidas^{88,89}.

Profilaxis en cirugía no cardíaca⁹⁰

Aunque la evidencia disponible es limitada, los estudios disponibles sobre cómo reducir el riesgo de complicaciones cardíacas perioperatorias apoyan la utilidad de los BB, especialmente en los pacientes de alto riesgo, en los que pueden reducir la isquemia perioperatoria y el riesgo de infarto de miocardio y muerte.

La pauta recomendada es iniciar el tratamiento unos días o semanas antes de la cirugía, titulando la dosis para lograr una frecuencia cardíaca entre 50 y 60 latidos por minuto. Intra y postoperatoriamente, se debe seguir el tratamiento con el objetivo de mantener una frecuencia menor de 80. Los pacientes que más se benefician son los sometidos a cirugía vascular que presentan una serie de predictores clínicos, enfermedad coronaria o en los que se induce isquemia en los estudios preoperatorios.

Es importante estratificar el riesgo ya que los BB pueden ser ineficaces en pacientes de muy alto riesgo y perjudiciales en los de bajo riesgo^{91,92}. Por otra parte, en los pacientes que llevan tratamiento crónico con BB por cualquier motivo, se recomienda continuar con el mismo¹.

Agradecimientos

Al Dr. Miguel Ángel Imízcoz, del Servicio de Cardiología del Hospital de Navarra, por la revisión del artículo.

Conclusiones

Los BB son unos fármacos seguros y eficaces, infrautilizados entre otras razones por una sobrevaloración de sus efectos secundarios y contraindicaciones.

Juegan un papel básico en el tratamiento del paciente que ha tenido un infarto de miocardio y en la insuficiencia cardíaca por disfunción sistólica, con efectos beneficiosos en la mortalidad y morbilidad. Las posibles contraindicaciones deben valorarse cuidadosamente para no negar el beneficio que proporcionan en estos procesos.

En el hipertenso de 60 ó más años no deben utilizarse como fármacos de primera línea.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J, Tamargo J, Maggioni AP, Dargie H, Tendera M, Waagstein F, Kjekshus J, Lechat P, Torp-Pedersen C; Task Force On Beta-Blockers of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J*. 2004;25(15):1341-62.
2. Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, editors. *Braunwald's Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine*. 7th Edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005.
3. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardioselective beta-blockers in patients with reactive airway disease: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2002;137(9):715-25.
4. Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Oct 19;(4):CD003566.
5. Eged M, Shaw S, Mohammad B, Waitt P, Rodrigues E. Under-use of beta-blockers in patients with ischaemic heart disease and concomitant chronic obstructive pulmonary disease. *QJM*. 2005;98(7):493-7.
6. Shelton RJ, Rigby AS, Cleland JG, Clark AL. Effect of a community heart failure clinic on uptake of beta blockers by patients with obstructive airways disease and heart failure. *Heart*. 2006;92(3):331-6.
7. Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998;339(8):489-97.
8. Radack K, Deck C. Beta-adrenergic blocker therapy does not worsen intermittent claudication in subjects with peripheral arterial disease. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 1991;151(9):1769-76.
9. Eagle KA, Rihal CS, Foster ED, Mickel MC, Gersh BJ. Long-term survival in patients with coronary artery disease: importance of peripheral vascular disease. The Coronary Artery Surgery Study (CASS) Investigators. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23(5):1091-5.
10. Krumholz HM, Chen J, Chen YT, Wang Y, Radford MJ. Predicting one-year mortality among elderly survivors of hospitalization for an acute myocardial infarction: results from the Cooperative Cardiovascular Project. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(2):453-9.
11. Magovern JA, Sakert T, Magovern GJ, Benckart DH, Burkholder JA, Liebler GA, Magovern GJ Sr. A model that predicts morbidity and mortality after coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28(5):1147-53.
12. Narins CR, Zareba W, Moss AJ, Marder VJ, Ridker PM, Krone RJ, Lichstein E. Relationship between intermittent claudication, inflammation, thrombosis, and recurrent cardiac events among survivors of myocardial infarction. *Arch Intern Med*. 2004;164(4):440-6.
13. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Antihypertensives and the risk of serious hypoglycemia in older persons using insulin or sulfonylureas. *JAMA*. 1997;278(1):40-3.
14. Giugliano D, Acampora R, Marfella R, De Rosa N, Ziccardi P, Ragone R, De Angelis L, D'Onofrio F. Metabolic and cardiovascular effects of carvedilol and atenolol in non-insulin-dependent diabetes mellitus and hypertension. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 1997;126(12):955-9.
15. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, McGill JB, Messerli FH, Phillips RA, Raskin P, Wright JT Jr, Oakes R, Lukas MA, Anderson KM, Bell DS; GEMINI Investigators. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;292(18):2227-36.
16. Chen J, Marciniak TA, Radford MJ, Wang Y, Krumholz HM. Beta-blocker therapy for secondary prevention of myocardial infarction in elderly diabetic patients. Results from the National Cooperative Cardiovascular Project. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34(5):1388-94.
17. Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, Atkinson CS, Tu W, Maglione M, Rhodes S, Barrett M, Fonarow GC, Greenberg B, Heidenreich PA, Knabel T, Konstam MA, Steimle A, Warner Stevenson L. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status: a meta-analysis of major clinical trials. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(9):1529-38.
18. Brophy JM, Joseph L, Rouleau JL. Beta-blockers in congestive heart failure. A Bayesian meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2001;134(7):550-60.
19. Foody JM, Farrell MH, Krumholz HM. beta-Blocker therapy in heart failure: scientific review. *JAMA*. 2002;287(7):883-9.
20. Krumholz HM; Radford MJ; Wang Y; Chen J; Heiat A; Marciniak TA. National use and effectiveness of beta-blockers for the treatment of elderly patients after acute myocardial infarction: National Cooperative Cardiovascular Project. *JAMA* 1998;280(7):623-9.
21. Deedwania PC; Gottlieb S; Ghali JK; Waagstein F; Wikstrand JC. Efficacy, safety and tolerability of beta-adrenergic blockade with metoprolol CR/XL in elderly patients with heart failure. *Eur Heart J* 2004; 25(15):1300-9.
22. Flather MD; Shibata MC; Coats AJ; Van Veldhuisen DJ; Parkhomenko A; Borbola J; Cohen-Solal A; Dumitrascu D; Ferrari R; Lechat P; Soler-Soler J; Tavazzi L; Spinarova L; Toman J; Bohm M; Anker SD; Thompson SG; Poole-Wilson PA. 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(3):215-25.
23. Sin DD; McAlister FA. The effects of beta-blockers on morbidity and mortality in a population-based cohort of 11,942 elderly patients with heart failure. *Am J Med* 2002;113(8):650-6.
24. 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(3):351-7.
25. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2003;21(6):1011-53.
26. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ; Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the

Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension. 2003; 42(6):1206-52.

27. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet*. 2005; 366(9496):1545-53.

28. Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U. Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review. *JAMA*. 1998; 279(23):1903-7.

29. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359(9311): 995-1003.

30. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9489):895-906.

31. Poulter NR, Wedel H, Dahlöf B, Sever PS, Beevers DG, Caulfield M, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J, Pocock S; ASCOT Investigators. Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular event rates noted in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). *Lancet*. 2005; 366(9489):907-13.

32. Randomised trial of intravenous atenolol among 16 027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. First International Study of Infarct Survival Collaborative Group. *Lancet*. 1986; 2(8498):57-66.

33. Roberts R, Rogers WJ, Mueller HS, Lambrew CT, Diver DJ, Smith HC, Willerson JT, Knatterud GL, Forman S, Passamani E, et al. Immediate versus deferred beta-blockade following thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) II-B Study. *Circulation*. 1991;83(2):422-37.

34. Pfisterer M, Cox JL, Granger CB, Brener SJ, Naylor CD, Califf RM, van de Werf F, Stebbins AL, Lee KL, Topol EJ, Armstrong PW. Atenolol use and clinical outcomes after thrombolysis for acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience. Global Utilization of Streptokinase and TPA (alteplase) for Occluded Coronary Arteries. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32(3):634-40.

35. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ*. 1999;318(7200):1730-7.

36. Chen ZM, Pan HC, Chen YP, Peto R, Collins R, Jiang LX, Xie JX, Liu LS; COMMIT (CIOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9497):1622-32.

37. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, Hochman JS, Krumholz HM, Kus-

hner FG, Lamas GA, Mullany CJ, Ornato JP, Pearle DL, Sloan MA, Smith SC Jr, Alpert JS, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Gibbons RJ, Gregoratos G, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Jacobs AK; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Canadian Cardiovascular Society. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). *Circulation*. 2004;110(9): e82-292.

38. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox KA, Julian D, Lengyel M, Neumann FJ, Ruzyllo W, Thygesen C, Underwood SR, Vahanian A, Verheugt FW, Wijns W; 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. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2003; 24(1):28-66.

39. Gheorghide M, Goldstein S. Beta-blockers in the post-myocardial infarction patient. *Circulation*. 2002; 106(4):394-8.

40. The Beta-Blocker Pooling Project (BBPP): subgroup findings from randomized trials in post infarction patients. The Beta-Blocker Pooling Project Research Group. *Eur Heart J*. 1988;9(1):8-16.

41. Spargias KS, Hall AS, Greenwood DC, Ball SG. beta blocker treatment and other prognostic variables in patients with clinical evidence of heart failure after acute myocardial infarction: evidence from the AIRE study. *Heart*. 1999;81(1):25-32.

42. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet*. 2001;357(9266):1385-90.

43. Aros F, Loma-Osorio A, Vila J, Lopez-Bescos L, Cunat J, Rodriguez E, San Jose JM, Heras M, Marrugat J. Efecto de la asociación de bloqueadores beta e inhibidores de la enzima de conversión en la supervivencia al año tras un infarto agudo de miocardio. Resultados del registro PRIAMHO II *Rev Esp Cardiol*. 2006;59(4):313-320.

44. Chadda K, Goldstein S, Byington R, Curb JD. Effect of propranolol after acute myocardial infarction in patients with congestive heart failure. *Circulation*. 1986; 73(3):503-10.

45. Lanfear DE, Jones PG, Marsh S, Cresci S, McLeod HL, Spertus JA. Beta2-adrenergic receptor genotype and survival among patients receiving beta-blocker therapy after an acute coronary syndrome. *JAMA* 2005; 294(12):1526-1533.

46. Steg PG, Goldberg RJ, Gore JM, Fox KA, Eagle KA, Flather MD, Sadiq I, Kasper R, Rushton-Mellor SK, Anderson FA; GRACE Investigators. Baseline characteristics, management practices, and in-hospital outcomes of patients hospitalized with acute coronary syndromes in the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am J Cardiol*. 2002;90(4):358-63.

47. Hasdai D, Behar S, Wallentin L, Danchin N, Gitt AK, Boersma E, Fioretti PM, Simoons ML, Battler A. 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(15):1190-201.
48. Aros F, Cunat J, Loma-Osorio A, Torrado E, Bosch X, Rodriguez JJ, Lopez Bescos L, Ancillo P, Pabon P, Heras M, Marrugat J. Tratamiento del infarto agudo de miocardio en España en el año 2000. El estudio PRIAMHO II *Rev Esp Cardiol*. 2003;56(12):1165-73.
49. Pedersen TR. Six-year follow-up of the Norwegian Multicenter Study on Timolol after Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 1985;313(17):1055-8.
50. Olsson G, Oden A, Johansson L, Sjogren A, Rehnqvist N. Prognosis after withdrawal of chronic postinfarction metoprolol treatment: a 2-7 year follow-up. *Eur Heart J*. 1988;9(4):365-72.
51. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E, De Feyter PJ, Specchia G, Ruzyllo W; Task Force on the Management of Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2002;23(23):1809-40.
52. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, Jones RH, Kereiakes D, Kupersmith J, Levin TN, Pepine CJ, Schaeffer JW, Smith EE 3rd, Steward DE, Theroux P, Gibbons RJ, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gregoratos G, Hiratzka LF, Jacobs AK, Smith SC Jr; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction-2002: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *Circulation*. 2002;106(14):1893-900.
53. Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. II. Unstable angina, heart failure, primary prevention with aspirin, and risk factor modification. *JAMA*. 1988;260(15):2259-63.
54. Ellis K, Tcheng JE, Sapp S, Topol EJ, Lincoff AM. Mortality benefit of beta blockade in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary intervention: pooled results from the Epic, Epilog, Epistent, Capture and Rapport Trials. *J Interv Cardiol*. 2003;16(4):299-305.
55. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS, Ferguson TB Jr, Fihn SD, Fraker TD Jr, Gardin JM, O'Rourke RA, Pasternak RC, Williams SV, Gibbons RJ, Alpert JS, Antman EM, Hiratzka LF, Fuster V, Faxon DP, Gregoratos G, Jacobs AK, Smith SC Jr; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina-summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *Circulation*. 2003;107(1):149-58.
56. Management of stable angina pectoris. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 1997;18(3):394-413.
57. von Arnim T. Medical treatment to reduce total ischemic burden: total ischemic burden bisoprolol study (TIBBS), a multicenter trial comparing bisoprolol and nifedipine. The TIBBS Investigators. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25(1):231-8.
58. Savonitto S, Ardissino D, Egstrup K, Rasmussen K, Bae EA, Omland T, Schjelderup-Mathiesen PM, Marracini P, Wahlqvist I, Merlini PA, Rehnqvist N. Combination therapy with metoprolol and nifedipine versus monotherapy in patients with stable angina pectoris. Results of the International Multicenter Angina Exercise (IMAGE) Study. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27(2):311-6.
59. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Jessup M, Konstam MA, Mancini DM, Michl K, Oates JA, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW, Antman EM, Smith SC Jr, Adams CD, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Jacobs AK, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American College of Chest Physicians; International Society for Heart and Lung Transplantation; Heart Rhythm Society. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2005;112(12):e154-235.
60. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, Tavazzi L, Smiseth OA, Gavazzi A, Haverich A, Hoes A, Jaarsma T, Korewicki J, Levy S, Linde C, Lopez-Sendon JL, Nieminen MS, Pierard L, Remme WJ; Grupo de Trabajo de Diagnostico y Tratamiento de la Insuficiencia Cardiaca Cronica de la Sociedad Europea de Cardiologia; Comite de la ESC para la elaboracion de las Guias de Practica Clinica. [Guias de Practica Clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica. Versión resumida (actualización 2005)] *Rev Esp Cardiol*. 2005;58(9):1062-92.
61. Heart Failure Society Of America. Executive summary: HFSA 2006 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *J Card Fail*. 2006;12(1):10-38.
62. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med*. 1996;334(21):1349-55.
63. Randomised, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease. Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. *Lancet*. 1997;349(9049):375-80.
64. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Roecker EB, Schultz MK, DeMets DL; Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001; 344(22):1651-8.
65. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*. 1999; 353(9146):9-13.
66. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999;353(9169):2001-7.
67. Effects of metoprolol CR in patients with ischemic and dilated cardiomyopathy : the randomized evalua-

- tion of strategies for left ventricular dysfunction pilot study. *Circulation*. 2000;101(4): 378-84.
68. Erdmann E, Lechat P, Verkenne P, Wiemann H. Results from post-hoc analyses of the CIBIS II trial: effect of bisoprolol in high-risk patient groups with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2001; 3(4):469-79.
69. Haas SJ, Vos T, Gilbert RE, Krum H. Are beta-blockers as efficacious in patients with diabetes mellitus as in patients without diabetes mellitus who have chronic heart failure? A meta-analysis of large-scale clinical trials. *Am Heart J*. 2003;146(5): 848-53.
70. Goldstein S, Fagerberg B, Hjalmarson A, Kjekshus J, Waagstein F, Wedel H, Wikstrand J; MERIT-HF Study Group. Metoprolol controlled release/extended release in patients with severe heart failure: analysis of the experience in the MERIT-HF study. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(4):932-8.
71. Komajda M, Follath F, Swedberg K, Cleland J, Aguilar JC, Cohen-Solal A, Dietz R, Gavazzi A, Van Gilst WH, Hobbs R, Korewicki J, Madeira HC, Moiseyev VS, Preda I, Widimsky J, Freemantle N, Eastaugh J, Mason J; Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. The EuroHeart Failure Survey programme-a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 2: treatment. *Eur Heart J*. 2003;24(5):464-74.
72. Lenzen MJ, Boersma E, Reimer WJ, Balk AH, Komajda M, Swedberg K, Follath F, Jimenez-Navarro M, Simoons ML, Cleland JG. Under-utilization of evidence-based drug treatment in patients with heart failure is only partially explained by dissimilarity to patients enrolled in landmark trials: a report from the Euro Heart Survey on Heart Failure. *Eur Heart J*. 2005;26(24):2706-13.
73. Komajda M, Lapuerta P, Hermans N, Gonzalez-Juanatey JR, van Veldhuisen DJ, Erdmann E, Tavazzi L, Poole-Wilson P, Le Pen C. Adherence to guidelines is a predictor of outcome in chronic heart failure: the MAHLER survey. *Eur Heart J*. 2005;26(16):1653-9.
74. Ko DT, Hebert PR, Coffey CS, Curtis JP, Foody JM, Sedrakyan A, Krumholz HM. Adverse effects of beta-blocker therapy for patients with heart failure: a quantitative overview of randomized trials. *Arch Intern Med*. 2004;164(13):1389-94.
75. McMurray J, Cohen-Solal A, Dietz R, Eichhorn E, Erhardt L, Hobbs FD, Krum H, Maggioni A, McKelvie RS, Pina IL, Soler-Soler J, Swedberg K. Practical recommendations for the use of ACE inhibitors, beta-blockers, aldosterone antagonists and angiotensin receptor blockers in heart failure: putting guidelines into practice. *Eur J Heart Fail*. 2005;7(5):710-21.
76. Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial Investigators. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;344(22):1659-67.
77. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, Lubsen J, Lutiger B, Metra M, Remme WJ, Torp-Pedersen C, Scherhag A, Skene A; Carvedilol Or Metoprolol European Trial Investigators. 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(9377):7-13.
78. McMurray J. Making sense of SENIORS. *Eur Heart J*. 2005;26(3):203-6.
79. Vantrimpont P, Rouleau JL, Wun CC, Ciampi A, Klein M, Sussex B, Arnold JM, Moye L, Pfeffer M. Additive beneficial effects of beta-blockers to angiotensin-converting enzyme inhibitors in the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) Study. SAVE Investigators. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29(2): 229-36.
80. Exner DV, Dries DL, Waclawiw MA, Shelton B, Domanski MJ. Beta-adrenergic blocking agent use and mortality in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a post hoc analysis of the Studies of Left Ventricular Dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33(4): 916-23.
81. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, Bossaert L, Breithardt G, Brugada P, Camm AJ, Cappato R, Cobbe SM, Di Mario C, Maron BJ, McKenna WJ, Pedersen AK, Ravens U, Schwartz PJ, Trusz-Gluza M, Vardas P, Wellens HJ, Zipes DP. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2001;22(16):1374-450.
82. Kendall MJ, Lynch KP, Hjalmarson A, Kjekshus J. Beta-blockers and sudden cardiac death. *Ann Intern Med*. 1995;123(5):358-67.
83. Nuttall SL, Toescu V, Kendall MJ. beta Blockade after myocardial infarction. Beta blockers have key role in reducing morbidity and mortality after infarction. *BMJ*. 2000;320(7234):581.
84. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Schwartz PJ, Crampton RS, Benhorin J, Vincent GM, Locati EH, Priori SG, Napolitano C, Medina A, Zhang L, Robinson JL, Timothy K, Towbin JA, Andrews ML. Effectiveness and limitations of beta-blocker therapy in congenital long-QT syndrome. *Circulation*. 2000; 101(6):616-23.
85. Francis J, Sankar V, Nair VK, Priori SG. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm*. 2005;2(5):550-4.
86. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, Cannon DS, Crijns HJ, Frye RL, Halperin JL, Kay GN, Klein WW, Levy S, McNamara RL, Prystowsky EN, Wann LS, Wyse DG; American College of Cardiology; American Heart Association; European Society of Cardiology; North American Society of Pacing and Electrophysiology. ACC/AHA/ESC 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 and Policy Conferences (Committee to develop guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J*. 2001;22(20):1852-923.
87. Bradley D, Creswell LL, Hogue CW Jr, Epstein AE, Prystowsky EN, Daoud EG; American College of Chest Physicians. Pharmacologic prophylaxis: American College of Chest Physicians guidelines for the prevention and management of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. *Chest*. 2005; 128(2 Suppl):39S-47S.
88. Ellison KE, Hafley GE, Hickey K, Kellen J, Coromilas J, Stein KM, Lee KL, Buxton AE; Multicenter UnSustained Tachycardia Trial Investigators. Effect of beta-blocking therapy on outcome in the Multicenter UnSustained Tachycardia Trial (MUSTT). *Circulation*. 2002;106(21):2694-9.
89. Exner DV, Reiffel JA, Epstein AE, Ledingham R, Reiter MJ, Yao Q, Duff HJ, Follmann D, Schron E, Greene HL, Carlson MD, Brodsky MA, Akiyama T, Baessler C, Anderson JL. Beta-blocker use and survival in patients with ventricular fibrillation or symptomatic ventricular tachycardia: the Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID) trial. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34(2): 325-33.

90. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, Calkins H, Chaikof E, Fleischmann KE, Freeman WK, Froehlich JB, Kasper EK, Kersten JR, Riegel B, Robb JF. ACC/AHA 2006 Guideline Update on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery: Focused Update on Perioperative Beta-Blocker Therapy. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). American College of Cardiology Web site. Available at: http://www.acc.org/clinical/guidelines/perio_betablocker.pdf.

91. Poldermans D, Boersma E, Bax JJ, Thomson IR, van de Ven LL, Blankensteijn JD, Baars HF, Yo TI, Trocino G,

Vigna C, Roelandt JR, van Urk H. 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(24):1789-94.

92. Boersma E, Poldermans D, Bax JJ, Steyerberg EW, Thomson IR, Banga JD, van De Ven LL, van Urk H, Roelandt JR; DECREASE Study Group (Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography). Predictors of cardiac events after major vascular surgery: Role of clinical characteristics, dobutamine echocardiography, and beta-blocker therapy. *JAMA*. 2001;285(14):1865-73.



Servicio Navarro de Salud
Osasunbidea

ISSN
1138-1043

DEPÓSITO LEGAL
NA-1263/1997

INFORMACIÓN Y SUSCRIPCIONES
Servicio Navarro de Salud / Osasunbidea
Plaza de la Paz, s/n
31002 Pamplona
T 848429047
F 848429010
www.cfnavarra.es/salud/publicaciones

COMITÉ DE REDACCIÓN

Presidenta

Isabel Martín Montaner

Vocales

Cristina Agudo Pascual
M^a José Ariz Arnedo
Jesús Berjón Reyero
Juan Manuel Casas Fernández de Tejerina
Idoia Gaminde Inda
Maite Hermoso de Mendoza
Rodolfo Montoya Barquet
Lourdes Muruzábal Sitges
Mercedes Noceda Urarte
Tomás Rubio Vela
Cristina Ibarrola Guillén

Coordinador

Juan Erviti López