

Documento de Consenso de Expertos sobre bloqueadores de los receptores β -adrenérgicos

Grupo de Trabajo sobre Bloqueadores Beta de la Sociedad Europea de Cardiología

Miembros del Grupo de Trabajo: José López-Sendón, Coordinador* (España), Karl Swedberg (Suecia), John McMurray (Reino Unido), Juan Tamargo (España), Aldo P. Maggioni (Italia), Henry Dargie (Reino Unido), Michal Tendera (Polonia), Finn Waagstein (Suecia), Jan Kjekshus (Noruega), Philippe Lechat (Francia), Christian Torp-Pedersen (Dinamarca).

Comité de la ESC para la elaboración de las Guías de Práctica Clínica (GPC): Sivia G. Priori (Presidente, Italia), María Ángeles Alonso García (España), Jean-Jacques Blanc (Francia), Andrzej Budaj (Polonia), Martin Cowie (Reino Unido), Veronica Dean (Francia), Jaap Deckers (Países Bajos), Enrique Fernández Burgos (España), John Lekakis (Grecia), Bertil Lindahl (Suecia), Gianfranco Mazzota (Italia), Keith McGregor (Francia), João Morais (Portugal), Ali Oto (Turquía), Otto A. Smiseth (Noruega).

Revisores del documento: María Ángeles Alonso García (Coordinadora de revisión de las GPC, España), Diego Ardissino (Italia), Cristina Avendaño (España), Carina Blomström-Lundqvist (Suecia), Denis Clément (Bélgica), Helmut Drexler (Alemania), Roberto Ferrari (Italia), Keith A. Fox (Reino Unido), Desmond Julian (Reino Unido), Peter Kearney (Irlanda), Werner Klein (Austria), Lars Köber (Dinamarca), Giuseppe Mancía (Italia), Markku Nieminen (Finlandia), Witold Ruzyllo (Polonia), Maarten Simoons (Países Bajos), Kristian Thygesen (Dinamarca), Gianni Tognoni (Italia), Isabella Tritto (Italia), Lars Wallentin (Suecia).

Con permiso de *The European Society of Cardiology (ESC)*.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

Preámbulo	66
Clases de recomendaciones	66
Grados de evidencia	66
Introducción	66
Farmacología	67
Definición	67
Clasificación de los bloqueadores beta	67
Propiedades farmacocinéticas	68
Fármacos lipofílicos	68
Fármacos hidrofílicos	68
Fármacos de eliminación equilibrada	68
Mecanismo de acción	69
Efectos adversos	69
Cardiovasculares	69
Metabólicos	69
Pulmonares	70
Sobre el sistema nervioso central	70
Disfunción sexual	70
Contraindicaciones	70
Interacciones medicamentosas	70
Dosificación de los bloqueadores beta	70

Eficacia y uso clínico	70
Infarto agudo de miocardio (IAM)	71
Prevención secundaria tras el infarto de miocardio	72
Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST	73
Cardiopatía isquémica crónica y estable	74
Insuficiencia cardíaca	74
Insuficiencia cardíaca con función sistólica conservada	78
Insuficiencia cardíaca aguda	78
Arritmias	78
Taquicardia sinusal	78
Taquicardias supraventriculares	78
Taquicardias en el síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW)	79
Aleteo auricular	79
Fibrilación auricular	79
Arritmias ventriculares	80
Prevención de muerte cardíaca súbita	80
Infarto agudo de miocardio	80
Insuficiencia cardíaca	81
Miocardiopatía dilatada	81
Miocardiopatía hipertrófica	81
Prolapso de válvula mitral	81
Puentes miocárdicos	82
Síndrome del QT largo (SQTL)	82
Taquicardia ventricular polimórfica y catecolaminérgica	82
MCS en el corazón normal	82
Otras situaciones	82

Los comentarios-annotaciones (*) incluidos en esta traducción de las guías han sido realizados por el Dr. José L. López-Sendón (Madrid, España).

*Correspondencia: José López-Sendón.
Servicio de Cardiología. Área 1200. Hospital Universitario Gregorio Marañón.
Dr. Esquerdo, 46. 28007 Madrid. España.
Tel.: +34-91-586-829. Fax: +34-91-586-6672.
Correo electrónico: jlsendon@terra.es (J. López-Sendón)

Hipertensión	82
Diseción aórtica	83
Miocardiopatía hipertrófica	84
Uso profiláctico en cirugía no cardíaca	84
Síncope vasovagal	84
Bloqueadores beta durante el embarazo	85
Bibliografía	85

PREÁMBULO

Las Guías de Práctica Clínica y los Documentos de Consenso de Expertos tienen como objetivo presentar todas las evidencias relevantes sobre un tema particular para ayudar a los médicos a sopesar los riesgos y los beneficios de un diagnóstico o un procedimiento terapéutico. Deberían ser útiles para la toma diaria de decisiones clínicas.

En los últimos años, la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y otras organizaciones y sociedades relacionadas han elaborado un gran número de Guías de Práctica Clínica y Documentos de Consenso de Expertos. Esta gran profusión puede poner en riesgo la autoridad y validez de las guías, que sólo pueden estar garantizadas si se han desarrollado mediante un proceso incuestionable de toma de decisiones. Ésta es una de las razones por las que la ESC y otras sociedades han hecho públicas una serie de recomendaciones para abordar y formular las Guías de Práctica Clínica y los Documentos de Consenso de Expertos.

A pesar de que los estándares para elaborar las Guías de Práctica Clínica y los Documentos de Consenso de Expertos de calidad están bien definidos, algunas evaluaciones recientes publicadas en revistas con evaluación por pares entre 1985 y 1998 han revelado deficiencias en el cumplimiento de los estándares metodológicos en la mayoría de los casos. Por tanto, es de la máxima importancia que las guías y recomendaciones se presenten en formatos que puedan ser fácilmente interpretados. Con posterioridad, sus programas de implementación también deben ser correctamente realizados.

El Comité para las Guías de Práctica Clínica de la ESC supervisa y coordina la preparación de nuevas guías de práctica clínica y documentos de consenso de expertos elaborados por los grupos de trabajo, grupos de expertos o paneles de consenso. Se solicita a los expertos seleccionados para estos paneles que faciliten una declaración sobre todas sus posibles relaciones que puedan ser consideradas como causa de un conflicto de interés real o potencial. Estos formularios se guardan en forma de ficheros en la Casa Europea del Corazón, la oficina central de la ESC. El Comité es responsable también de la aprobación de estas Guías de Práctica Clínica y Documentos de Consenso de Expertos o de sus comunicados.

El Grupo de Trabajo ha clasificado y ordenado la utilidad o eficacia del procedimiento y/o tratamiento

recomendados y el grado de evidencia, tal como se indica en las siguientes tablas:

CLASES DE RECOMENDACIONES

- Clase I Evidencia y/o acuerdo general de que un determinado procedimiento/tratamiento es beneficioso, útil y efectivo.
- Clase II Evidencia conflictiva y/o divergencia de opinión acerca de la utilidad/eficacia del procedimiento/tratamiento.
- Clase IIa El peso de la evidencia/opinión está a favor de la utilidad/eficacia.
- Clase IIb La utilidad/eficacia está menos establecida por la evidencia/opinión.
- Clase III* Evidencia o acuerdo general de que el tratamiento no es útil/efectivo y en algunos casos puede ser perjudicial.

*La ESC desaconseja el uso de la clase III.

GRADOS DE EVIDENCIA

- Grado A de evidencia Datos procedentes de múltiples ensayos clínicos aleatorizados o metaanálisis.
- Grado B de evidencia Datos procedentes de un único ensayo clínico aleatorizado o de estudios no aleatorizados.
- Grado C de evidencia Consenso de opinión de expertos y/o pequeños estudios.

INTRODUCCIÓN

La terapia con bloqueadores beta tiene un papel importante en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares. Durante muchos años se han utilizado estos fármacos por sus propiedades antiisquémicas, antiarrítmicas y antihipertensivas. Más recientemente, se han establecido los beneficios del bloqueo de los receptores adrenérgicos en pacientes con insuficiencia cardíaca. El objetivo de este documento es revisar las justificaciones y la evidencia clínica para el uso de bloqueadores β -adrenérgicos en pacientes con enfermedad cardiovascular.

Los miembros del Grupo de Trabajo sobre Bloqueadores Beta en la Enfermedad Cardiovascular fueron nombrados por el Comité para las Guías de Práctica Clínica (CGPC) de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC). Se llevó a cabo una búsqueda específica de artículos originales aparecidos en publicaciones con revisión por pares incluidos en Medline. Además, se revisaron cuidadosamente las guías de la ESC y de la American Heart Association/American College of Cardiology con referencia al uso de los bloqueadores beta. La mayoría de las recomendaciones hechas con anterioridad se mantiene, algunas se han actualizado y

unas pocas son nuevas, de acuerdo con la evidencia aparecida recientemente en la bibliografía.

La utilización de recomendaciones clasificadas en grados constituye un método sencillo de orientación. Los niveles de recomendación se derivan de estudios clínicos desarrollados con grupos de pacientes seleccionados que pueden no ser representativos de poblaciones más amplias; de hecho, los pacientes con contraindicaciones están excluidos de los estudios clínicos. Además, un mismo grado de evidencia puede expresar distintos beneficios clínicos, tanto en relación con la mortalidad, la morbilidad, los síntomas clínicos o los criterios de evaluación combinados como con unos beneficios importantes (o no tan importantes pero estadísticamente significativos) u otros cuya presencia o desaparición sólo puede verificarse tras varios años de tratamiento. Por último, en casos individuales, el tratamiento recomendado puede ser solamente una opción y puede haber otras alternativas igualmente aceptables o incluso más apropiadas. Se ha realizado un esfuerzo para incluir toda esta información en un documento relativamente corto.

El documento preparado por el Grupo de Trabajo fue enviado a un grupo de revisores designado por la ESC y aprobado por el CGPC. El documento final fue remitido para su revisión por especialistas al *European Heart Journal*.

Este documento de consenso recoge la opinión de la ESC y ha sido elaborado tras un cuidadoso estudio de la evidencia disponible. Se espera que los profesionales de la salud lo tomen en consideración a la hora de

ejercer su juicio clínico. No obstante, este documento de consenso no anula la responsabilidad individual de los profesionales sanitarios en la toma de decisiones en las circunstancias individuales de un paciente, tras consultar a dicho paciente y, cuando sea apropiado o preciso, a su tutor o representante.

FARMACOLOGÍA

Definición

Los antagonistas β -adrenérgicos (bloqueadores beta) se unen selectivamente a los β -adrenoceptores, lo que produce un antagonismo competitivo y reversible de los efectos de la estimulación β -adrenérgica en distintos órganos (tabla 1). Sus efectos farmacológicos se pueden explicar por las respuestas provocadas por estos receptores en los distintos tejidos bajo la actividad del tono simpático^{1,2}. Los bloqueadores beta ejercen un efecto relativamente leve sobre la frecuencia y la contractilidad cardíacas de un individuo en reposo, pero disminuyen el ritmo cardíaco y deprimen la contractilidad cardíaca cuando se activa el sistema nervioso simpático, es decir, durante el ejercicio y el estrés.

Clasificación de los bloqueadores beta

Los bloqueadores beta se pueden clasificar de forma general en: *a)* no selectivos, que son los que producen un bloqueo competitivo de los receptores adrenérgicos β_1 y β_2 , y *b)* los que son más afines a los receptores β_1

TABLA 1. Efectos mediados por receptores adrenérgicos β_1 y β_2

Tejido	Receptor	Efecto
Corazón		
Nodo sinoauricular	β_1, β_2	Aumento de la frecuencia cardíaca
Nodo auriculoventricular	β_1, β_2	Aumento de la velocidad de la conducción
Aurículas	β_1, β_2	Aumento de la contractilidad
Ventrículos	β_1, β_2	Aumento de la contractilidad, de la velocidad de la conducción y de la automaticidad de los marcapasos idioventriculares
Arterias	β_2	Vasodilatación
Venas	β_2	Vasodilatación
Músculo esquelético	β_2	Vasodilatación, aumento de la contractilidad, glucogenólisis, captación de K^+
Hígado	β_2	Glucogenólisis y gluconeogénesis
Páncreas (células β)	β_2	Secreción de insulina y glucagón
Células grasas	β_1	Lipólisis
Bronquios	β_2	Broncodilatación
Riñón	β_1	Liberación de renina
Vesícula y conductos	β_2	Relajación
Vejiga urinaria	β_2	Relajación
Útero	β_2	Relajación
Gastrointestinal	β_2	Relajación
Terminaciones nerviosas	β_2	Promueve la liberación de noradrenalina
Glándulas paratiroides	β_1, β_2	Secreción de hormona paratiroidea
Glándula tiroides	β_2	Conversión de T4 \rightarrow T3

TABLA 2. Clasificación farmacológica de los antagonistas β -adrenérgicos más utilizados (bloqueadores beta)

Bloqueador beta	ASI	Solubilidad lipídica	Vasodilatación periférica	i.v.	Dosis oral diaria media
<i>I. Antagonistas adrenérgicos ($\beta_1 + \beta_2$) no selectivos</i>					
Carteolol	+	Baja			2,5-20 mg 1-2 veces al día
Nadolol	0	Baja			40-320 mg 1 vez al día
Penbutolol	+	Moderada			20-80 mg 1-2 veces al día
Pindolol	++	Alta			10-40 mg 2 veces al día
Propranolol	0	Alta		+	40-180 mg 2 veces al día
Sotalol	0	Baja		+	
Timolol	0	Alta			5-40 mg 2 veces al día
<i>II. Antagonistas adrenérgicos β_1 selectivos</i>					
Acebutolol	+	Moderada			200-800 mg 1-2 veces al día
Atenolol	0	Baja		+	25-100 mg 1 vez al día
Betaxolol	0	Moderada			5-20 mg 1 vez al día
Bisoprolol	0	Moderada			2,5-10 mg 1 vez al día
Celiprolol	+	Moderada	+		200-600 mg 1 vez al día
Esmolol	0	Baja		+	Sólo i.v.
Metoprolol	0	Alta		+	50-100 mg 1-2 veces al día
Nebivolol	0		+		2,5-5 mg 1 vez al día
<i>III. Antagonistas adrenérgicos α_1 y β</i>					
Bucindolol	+	Moderada	+		25-100 mg 2 veces al día
Carvedilol ^a	0	Moderada	+		3,125-50 mg 2 veces al día
Labetalol	+	Baja	+		200-800 mg 2 veces al día

ASI: actividad simpaticomimética intrínseca; i.v.: posibilidad de administración intravenosa; IAM: infarto agudo de miocardio; ICC: insuficiencia cardíaca crónica. Sólo se incluyen bloqueadores beta cuya eficacia ha sido demostrada por resultados clínicos que apoyan las recomendaciones de las guías. ^aEn algunos estudios hubo falta de evidencia del bloqueo periférico del adrenoceptor α_1 durante el tratamiento a largo plazo de la insuficiencia cardíaca con carvedilol²²⁹.

que a los β_2 , llamados normalmente β_1 -selectivos (tabla 2)¹⁻⁴. Sin embargo, la selectividad depende de la dosis y disminuye o desaparece cuando se utilizan dosis mayores. Paradójicamente, algunos bloqueadores beta pueden ejercer una débil respuesta agonista (actividad simpaticomimética intrínseca [ASI]) y estimular y bloquear el β -adrenoceptor. Algunos bloqueadores beta tienen actividad vasodilatadora periférica mediada por el bloqueo del adrenoceptor α_1 (carvedilol, labetalol), por agonismo al receptor β_2 -adrenérgico (celiprolol) o mediante mecanismos independientes del bloqueo del adrenoceptor (bucindolol, nebilolol). Además, los bloqueadores beta se pueden clasificar en lipofílicos o hidrofílicos.

Propiedades farmacocinéticas

Hay importantes diferencias farmacocinéticas entre los bloqueadores beta¹⁻⁴ (tabla 1).

Fármacos lipofílicos

Los fármacos lipofílicos (*metoprolol*, *propranolol*, *timolol*) se absorben por completo y con rapidez en el tracto gastrointestinal, pero son metabolizados extensivamente en la pared intestinal y en el hígado (efecto de primer paso), por lo que su biodisponibilidad oral es baja (10-30%). Estos fármacos se pueden acumular

en pacientes con flujo sanguíneo hepático reducido (p. ej., de edad avanzada, con insuficiencia cardíaca congestiva o cirrosis hepática). Los fármacos lipofílicos presentan una vida media de eliminación corta (1-5 h) y pueden penetrar con facilidad en el sistema nervioso central (SNC), por lo que pueden asociarse con una mayor incidencia de efectos secundarios centrales.

Fármacos hidrofílicos

Los fármacos hidrofílicos (*atenolol*, *esmolol*) se absorben de forma incompleta desde el tracto gastrointestinal y son eliminados por el riñón sin modificación o como metabolitos activos. Presentan una vida media más larga (6-24 h) y no interactúan con otros fármacos metabolizados por el hígado. Raramente cruzan la barrera hematoencefálica. La vida media de eliminación aumenta cuando el índice de filtración glomerular está disminuido (p. ej., en pacientes de edad avanzada o con insuficiencia renal).

Fármacos de eliminación equilibrada

El *bisoprolol* presenta un metabolismo de primer paso bajo, penetra en el SNC y se elimina a partes iguales por las vías hepática y renal. El *carvedilol* tiene una baja biodisponibilidad oral como resultado de un intenso efecto de primer paso. Se liga a las proteí-

nas plasmáticas y se elimina por el metabolismo hepático⁴. El *esmolol* es un fármaco de acción ultracorta. Se administra por vía intravenosa y es rápidamente hidrolizado por las esterasas eritrocitarias (vida media de 9 min)⁵.

Mecanismo de acción

Los mecanismos de acción son diversos, sus causas todavía no se conocen en profundidad y se observan diferencias importantes entre agentes. La prevención de los efectos cardiotóxicos de las catecolaminas tiene un papel muy importante⁶⁻⁸. También se tienen en consideración los siguientes mecanismos:

1. Acción antihipertensiva relacionada con la reducción del gasto cardíaco, la inhibición de la producción de renina y la producción de angiotensina II, el bloqueo de los α -adrenoceptores presinápticos que aumentan la producción de noradrenalina de las terminaciones nerviosas simpáticas y reducen la actividad vasomotora central¹⁻⁹.

2. La acción antiisquémica de los bloqueadores beta disminuye la demanda de oxígeno del miocardio al reducir el ritmo cardíaco, la contractilidad cardíaca y la presión arterial sistólica¹⁰. Además, la prolongación de la diástole asociada a la reducción de la frecuencia cardíaca podría incrementar la perfusión miocárdica.

3. Reducción de la producción de renina y angiotensina II y producción de aldosterona por el bloqueo de los adrenoceptores β_1 en las células yuxtglomerulares renales.

4. Mejoría de la estructura y función del ventrículo izquierdo, al reducir el tamaño del ventrículo y aumentar la fracción de eyección⁶⁻⁸. Los bloqueadores beta pueden mejorar la función cardíaca debido a que: a) disminuyen la frecuencia cardíaca, prolongan el período de llenado diastólico y la duración de la perfusión coronaria diastólica; b) reducen la demanda de oxígeno miocárdica; c) mejoran la utilización energética del miocardio al inhibir la producción de ácidos grasos inducida por la catecolamina de los tejidos adiposos; d) regulan al alza los receptores β -adrenérgicos, y e) reducen el estrés oxidativo del miocardio^{1,11,12}.

5. El efecto antiarrítmico, resultado directo de sus efectos electrofisiológicos (disminución de la frecuencia cardíaca y de la activación espontánea de los marcapasos ectópicos, enlentecimiento de la conducción y aumento del período refractario del nodo auriculoventricular [AV]), reduce el tono simpático y la isquemia miocárdica, mejora la función barorrefleja y previene la hipocaliemia inducida por las catecolaminas¹³.

Entre otros mecanismos se incluyen: la inhibición de la apoptosis cardíaca mediada por la activación de la vía β -adrenérgica¹⁴, la inhibición de la agregación plaquetaria¹, la reducción del estrés mecánico impues-

to a la placa que previene su rotura, la resensibilización de la vía β -adrenérgica y cambios en la expresión de genes miocárdicos, como el aumento de la adenosintrifosfatasa (ATPasa) cálcica del retículo sarcoplasmático, el ARNm y ARNm de la cadena pesada de la α -miosina y la reducción de los valores de ARNm de la cadena pesada de la β -miosina¹⁵. Por último, algunos bloqueadores beta presentan propiedades antioxidantes e inhiben la proliferación de la célula muscular lisa vascular⁴.

Efectos adversos

Por lo general, los inhibidores β -adrenérgicos son bien tolerados, pero pueden aparecer efectos secundarios serios, especialmente cuando se utilizan a dosis altas^{1,2}.

Cardiovasculares

Los bloqueadores beta reducen la frecuencia cardíaca, disminuyen el índice de activación automática de los marcapasos ectópicos cardíacos y enlentecen la conducción y aumentan el período refractario del nodo AV. Como consecuencia, pueden ser causa de bradicardia extrema y bloqueo AV. Estos efectos se observan principalmente en pacientes con disminución de la función del nodo sinusal y de la conducción del nodo AV, y rara vez al administrar bloqueadores beta por vía intravenosa a pacientes con infarto agudo de miocardio¹⁶ o por vía oral a pacientes con insuficiencia cardíaca crónica¹⁷. Los bloqueadores beta disminuyen el flujo sanguíneo tisular debido al bloqueo de los receptores β_2 vasculares y a la estimulación sin oposición de los α -adrenoceptores vasculares. Por consiguiente, pueden producir frialdad en las extremidades, propiciar el fenómeno de Raynaud y empeorar los síntomas en pacientes con enfermedad periférica vascular severa⁴. No obstante, los beneficios clínicos de los antagonistas β -adrenérgicos en pacientes con enfermedad vascular periférica y enfermedad de las arterias coronarias pueden ser muy importantes^{18,19}. Estos efectos secundarios son menos pronunciados con fármacos que presentan efectos vasodilatadores y con agentes β_1 selectivos. Los bloqueadores beta pueden aumentar el tono vasomotor, en parte debido a la vasoconstricción α -adrenérgica no contrarrestada.

Metabólicos

En pacientes con diabetes mellitus tipo 1, los bloqueadores beta no selectivos pueden enmascarar algunos síntomas que alertan de la hipoglucemia (temblor, taquicardia); el resto de los síntomas de la hipoglucemia (como la sudación) se mantienen. Por tanto, es preferible la administración de bloqueadores beta selectivos, al menos en pacientes dependientes de la in-

sulina. En cualquier caso, los beneficios clínicos del tratamiento con bloqueadores beta superan los riesgos, sobre todo tras un infarto de miocardio^{20,21}. En un estudio, el carvedilol disminuyó la diabetes de nueva presentación en pacientes con insuficiencia cardíaca²².

Pulmonares

Los bloqueadores beta pueden poner en riesgo la vida por el aumento de la resistencia de las vías aéreas y están contraindicados en pacientes con asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y broncoespasmo. En algunos pacientes afectados por esta enfermedad, el beneficio potencial de los bloqueadores beta puede superar el riesgo de empeoramiento de la función pulmonar. Sin embargo, aunque los antecedentes de asma deben considerarse como una contraindicación para el uso de cualquier bloqueador beta, la EPOC no constituye una contraindicación, excepto cuando haya un componente reactivo significativo de las vías aéreas²³.

Efectos sobre el sistema nervioso central

Los efectos sobre el SNC (fatiga, dolor de cabeza, alteración del sueño, insomnio y sueños intensos, depresión) son menos habituales con los fármacos hidrofílicos²⁴. En algunos pacientes, la fatiga puede estar relacionada con la reducción de flujo sanguíneo a los músculos esqueléticos; en otros casos puede ser secundaria a un efecto sobre el SNC.

Disfunción sexual

En algunos pacientes, los bloqueadores beta pueden causar o agravar la impotencia o producir pérdida de la libido. La interrupción repentina de los bloqueadores beta tras un tratamiento crónico puede provocar *síntomas de rebote* (p. ej., hipertensión, arritmias, agravamiento de la angina)^{25,26}. Este aumento del riesgo está relacionado con la regulación al alza de los β -adrenocetores durante el tratamiento crónico.

Contraindicaciones

Entre las contraindicaciones para iniciar el tratamiento con bloqueadores beta se encuentran el asma, la hipotensión sintomática o la bradicardia y la insuficiencia cardíaca descompensada severa (ver más adelante). Las contraindicaciones son relativas en pacientes en los que los beneficios de la terapia pueden sobrepasar los riesgos de los efectos adversos. La EPOC sin actividad broncoespástica y la enfermedad vascular periférica no están consideradas contraindicaciones absolutas y los pacientes de alto riesgo pueden beneficiarse significativamente de esta terapia^{27,28}. Los pacientes con insuficiencia cardíaca y bradicardia se-

cundaria a enfermedad del seno o a bloqueo AV de segundo o tercer grado podrían beneficiarse de la implantación previa de un marcapasos que les permita tolerar los bloqueadores beta, aunque esta estrategia no ha sido probada formalmente. La diabetes o la claudicación intermitente de las extremidades inferiores no son contraindicaciones absolutas para el uso de bloqueadores beta^{21,29-31}.

Interacciones medicamentosas

Los bloqueadores beta pueden mostrar interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas con otros fármacos³². Las sales de aluminio, la colestiramina y el colestipol pueden disminuir su absorción. El alcohol, la fenitoína, la rifampicina y el fenobarbital, así como el tabaco, inducen enzimas hepáticas de biotransformación y disminuyen las concentraciones plasmáticas y la vida media de eliminación de los bloqueadores beta lipofílicos. La cimetidina y la hidralazina pueden aumentar la biodisponibilidad del propranolol y del metoprolol al reducir el flujo sanguíneo hepático. Se deben tomar precauciones en los pacientes que están tomando verapamilo, diltiazem o distintos agentes antiarrítmicos que pueden deprimir la función del nodo sinusal o la conducción AV. Con frecuencia se han observado efectos aditivos sobre la presión arterial entre antagonistas de los bloqueadores beta y otros agentes antihipertensivos. La indometacina y otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE) antagonizan los efectos antihipertensivos de los bloqueadores beta.

Dosificación de los bloqueadores beta

La dosificación adecuada de los bloqueadores beta varía según las características clínicas del paciente y el fármaco elegido. En la tabla 2 se pueden consultar las dosis orales diarias medias en pacientes con hipertensión y angina. En la tabla 3 se indica la dosis media recomendada para la administración intravenosa.

EFICACIA Y USO CLÍNICO

Los beneficios e indicaciones clínicas de los bloqueadores beta están claramente definidos en numerosas enfermedades cardiovasculares y su utilidad potencial también ha sido establecida con claridad en numerosas situaciones clínicas. El uso de bloqueadores beta es seguro cuando se han descartado las contraindicaciones y se administra un régimen adecuado. Se debe evitar la interrupción repentina para prevenir los efectos de rebote. En caso de duda, se recomienda consultar con un especialista.

Los beneficios del tratamiento con bloqueadores beta están ampliamente documentados en las siguientes enfermedades:

TABLA 3. Dosis intravenosa de bloqueadores beta

Fármaco	Dosis de inicio	Dosis de mantenimiento
Atenolol	5 + 5 mg	Oral, 50-100 mg/día
Esmolol	0,5 mg/kg en un período de 1-5 min	0,05-0,3 mg/kg/min
Labetalol	20 mg en un período de 2 min	2-10 mg/min
Metoprolol	2,5-5 mg en bolo i.v. en un período de 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

TABLA 4. Pautas para el uso de bloqueadores beta en el infarto agudo de miocardio

Situación/indicación	Clase	Grado	Referencia bibliográfica
<i>Administración intravenosa</i>			
Para aliviar el dolor isquémico	I	B	33, 34
Para controlar la hipertensión, taquicardia sinusal	I	B	33
Prevención primaria de la muerte cardíaca súbita	I	B	35
Taquicardia ventricular sostenida	I	C	33
Taquiarritmias supraventriculares	I	C	33, 34
Para limitar el tamaño del infarto	IIa	A	33
Todos los pacientes que no presenten contraindicaciones	IIb	A	33
<i>Administración oral</i>			
Todos los pacientes que no presenten contraindicaciones	I	A	33, 34

Infarto agudo de miocardio (IAM)

Durante la fase aguda del infarto de miocardio, los bloqueadores beta orales están indicados en todos los pacientes sin contraindicaciones (clase I, grado de evidencia A). Se debe considerar la administración intravenosa en pacientes con dolor isquémico resistente a los opiáceos, con isquemia recurrente y en el control de la hipertensión, la taquicardia y las arritmias (tabla 4)³³⁻³⁵.

Los bloqueadores beta limitan el tamaño del infarto, reducen las arritmias potencialmente mortales, alivian el dolor y reducen la mortalidad, incluida la muerte cardíaca súbita (MCS)³⁶⁻⁴³. En 2 amplios estudios clínicos se demuestra la utilidad de los bloqueadores beta durante las primeras horas del IAM. En el estudio ISIS-1 (First International Study of Infarct Survival)⁴⁰, los pacientes con 12 h de evolución fueron aleatorizados a tratamiento con atenolol intravenoso seguido de administración oral durante 7 días o a tratamiento convencional, y reveló una reducción significativa de la mortalidad a los 7 días (3,7 frente a 4,6%; equivalente a 6 vidas salvadas por 1.000 pacientes tratados). La mejoría se debió principalmente a la disminución del número de casos de rotura cardíaca, que se hizo evidente al final del primer día y se mantuvo al mes y al cabo de 1 año. En otro estudio importante, el MIAMI (Metoprolol in Myocardial Infarction)⁴¹, la administración intravenosa de metoprolol seguida de su uso oral no redujo significativamente la mortalidad a los 15 días comparada con la del grupo placebo (4,3-

4,9%; $p = \text{NS}$). En un metaanálisis de 28 estudios clínicos anteriores sobre el uso de bloqueadores beta intravenosos⁴³ se observó una reducción absoluta de la mortalidad a corto plazo, del 4,3 al 3,7% (7 vidas salvadas/1.000 pacientes tratados). Esta mejoría, pequeña pero significativa, fue demostrada antes de la era de la reperfusión. En un metaanálisis más reciente basado en 52 estudios, en la mayoría de los cuales se incluía un número reducido de pacientes, se obtuvieron los mismos hallazgos⁴⁴.

Tras la generalización de la terapia de reperfusión se llevaron a cabo 2 estudios aleatorizados sobre el uso de bloqueadores beta de administración intravenosa en el IAM^{45,46}, pero el número de complicaciones era demasiado reducido para alcanzar conclusiones claras. En el segundo estudio TIMI-II (Thrombolysis in Myocardial Infarction II)⁴⁵ se aleatorizó a los pacientes tratados con trombólisis para recibir tratamiento con metoprolol intravenoso en fase temprana y metoprolol oral, frente a tratamiento con metoprolol oral después de 6 días. Se observó una frecuencia menor de reinfarcto y de isquemia recurrente en el primer grupo y, cuando el tratamiento se inició durante las primeras 2 h de la aparición de los síntomas, se observó una reducción del criterio de valoración combinado de muerte o reinfarcto. Los datos del Registro Nacional de Estados Unidos sobre Infarto de Miocardio 2 (US National Registry of Myocardial Infarction 2)⁴⁷ mostraron que la administración inmediata de bloqueadores beta en pacientes con IAM tratados con activador tisular del plasminógeno (t-PA) reduce la incidencia de hemorra-

gia intracraneal, aunque la mejoría fue pequeña (0,7 y 1,0%; 3 pacientes/1.000 tratados). Sin embargo, el análisis *post hoc* del estudio GUSTO-I (Global utilization of streptokinase and t-PA for occluded coronary arteries) y el análisis sistemático de todas las experiencias disponibles no apoyan la utilización sistemática y temprana de bloqueadores beta de administración *intravenosa*^{33,44,48}, al menos cuando se administra tratamiento antitrombótico o se realiza una intervención percutánea primaria. Los nuevos datos de los estudios PAMI (Primary Angioplasty in AMI), Stent-PAMI, Air-PAMI y CADILLAC (Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications) apuntan hacia una reducción de la mortalidad cuando se utilizan bloqueadores beta antes de la angioplastia primaria⁴⁹⁻⁵¹.

Prevención secundaria tras el infarto de miocardio

Los bloqueadores beta por vía oral están recomendados en el tratamiento a largo plazo (de forma indefinida) en todos los pacientes que se recuperen del IAM y no presenten contraindicaciones (clase I, grado de evidencia A) (tabla 5)^{33-35,52-58}. Esta indicación de los bloqueadores beta es infrautilizada^{59,60}.

En diversos estudios clínicos amplios, con seguimiento a largo plazo, en los que se incluye a un total de más de 35.000 supervivientes del infarto de miocardio, se ha demostrado que el uso de bloqueadores beta en pacientes en fase de recuperación de un episodio de IAM mejora la supervivencia un 20-25% por medio de la reducción de la mortalidad cardíaca, la MCS y el reinfarcto^{43,44,49,61-66}. Los resultados positivos se obtuvieron en estudios en los que se comparaba el uso de propranolol, metoprolol, timolol, acebutolol y carvedilol con placebo; por el contrario, no se demostraron beneficios en los estudios realizados con alprenolol, atenolol, oxprenolol o xamoterol⁴⁴. En un metaanálisis de 82 estudios aleatorizados (31 de ellos con seguimiento a largo plazo) se han obtenido pruebas convincentes de que el uso a largo plazo de bloqueadores beta reduce la morbilidad y la mortalidad tras el IAM, incluso si se administra a la vez aspirina, fibrinolíticos o inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA)⁴⁴. Se observó una re-

ducción anual de 1,2 muertes por cada 100 pacientes tratados con bloqueadores beta tras el infarto de miocardio, lo que significa que será preciso tratar alrededor de 84 pacientes durante 1 año para evitar 1 muerte⁴⁴. De igual manera, la reducción anual de reinfarcto fue de 0,9 episodios por cada 100 pacientes tratados, lo que quiere decir que es necesario tratar a 107 pacientes durante 1 año para evitar 1 reinfarcto no mortal. En el análisis retrospectivo del Proyecto de Cooperación Cardiovascular (Cooperative Cardiovascular Project), en el que se incluyó a más de 200.000 pacientes con infarto de miocardio, el uso de bloqueadores beta se asoció con una reducción de la mortalidad con independencia de la edad, la raza, la presencia de enfermedad pulmonar, la diabetes, la presión arterial, la fracción de eyección, la frecuencia cardíaca, la función renal y el tratamiento recibido durante la hospitalización, incluida la revascularización miocárdica²¹.

En el estudio BHAT (Beta-blocker Heart Attack Trial)⁶¹, los pacientes fueron aleatorizados después de 5-21 días de haber sufrido un IAM a tratamiento con propranolol o placebo. La mortalidad tras un período medio de seguimiento de 2 años se redujo un 25% (7 frente a 9,5%) (25 vidas salvadas/1.000 pacientes tratados). En un estudio noruego⁶², los pacientes fueron asignados a tratamiento con timolol o al grupo placebo tras 7-28 días de haber presentado un IAM. La mortalidad se redujo del 9,8 al 7,2% (26 vidas salvadas/1.000 pacientes tratados) en un período de seguimiento de 25 meses. También se redujeron significativamente la muerte súbita cardíaca y el reinfarcto. Cabe destacar que la acción beneficiosa del timolol sobre la supervivencia se mantuvo durante al menos 6 años⁶³. En el estudio de Hjalmarson et al⁶⁴, la administración de metoprolol, primero por vía intravenosa y después por vía oral, redujo la mortalidad en un 26% a los 90 días. En el estudio de Boissel et al (Acebutolol et Prévention Secondaire de l'Infartus, APSI)⁶⁵, en que se incluía a pacientes de alto riesgo tras 2-22 días del IAM, se observó también una reducción significativa de la mortalidad del 48% asociada al tratamiento con el bloqueador beta. En el estudio CAPRICORN (Carvedilol Post Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction), en el que se incluía a pacientes tras 2-21 días del IAM, con fracción de eyección del ventrículo

TABLA 5. Pautas para el uso de bloqueadores beta en la prevención secundaria tras el infarto

Situación/indicación	Clase	Grado	Referencia bibliográfica
Todos los pacientes que no presenten contraindicaciones, indefinidamente	I	A	33, 34, 52-57
Para mejorar la supervivencia	I	A	33, 52, 53
Para prevenir el reinfarcto	I	A	33, 52, 53
Prevención primaria de la muerte cardíaca súbita	I	A	35
Para prevenir/tratar las arritmias ventriculares tardías	Ila	B	33, 35

TABLA 6. Pautas para el uso de bloqueadores beta en los síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST

Situación/Indicación	Clase	Grado	Referencia bibliográfica
Beneficio precoz, reducción de la isquemia	I	B	70-72
Beneficio precoz, prevención del infarto de miocardio	I	B	70, 71
Prevención secundaria a largo plazo	I	B	70, 71

izquierdo reducida y tratamiento con IECA, la mortalidad por todas las causas fue inferior en el grupo de carvedilol que en el grupo placebo (el 12 frente al 15%)⁶⁶. La reducción significativa de la mortalidad por insuficiencia cardíaca observada con la administración de bloqueadores beta y el resultado del estudio CAPRICORN apoyan el uso de estos agentes en pacientes de alto riesgo, con función ventricular afectada o insuficiencia cardíaca tras el infarto, y demuestran que el beneficio de los bloqueadores beta se observa también en pacientes que reciben tratamientos acordes con la práctica actual, incluida la terapia de reperfusión y los IECA.

Si bien el beneficio de los bloqueadores beta se observa en una amplia población tras el infarto^{21,30,67}, el beneficio de la terapia a largo plazo es mayor en los pacientes de alto riesgo (p. ej., pacientes con evidencia de un infarto importante o anterior), y continúa abierto el debate sobre si los individuos de bajo riesgo (jóvenes, pacientes revascularizados sin infarto previo, con isquemia residual o arritmias ventriculares y función ventricular normal) deberían ser tratados con bloqueadores beta, ya que el pronóstico a largo plazo es favorable. Los pacientes con cardiopatía isquémica crónica estable y los pacientes con aterosclerosis (placas carotídeas) se podrían beneficiar del tratamiento combinado de estatinas y bloqueadores beta⁶⁸. El tratamiento con bloqueadores beta en pacientes diabéticos parece más efectivo que en los no diabéticos y el riesgo de complicaciones es insignificante⁶⁹. Otros subgrupos de alto riesgo, entre los que se incluyen las arritmias ventriculares tardías y la isquemia postinfarto, infartos con y sin ondas Q y pacientes de edad avanzada, también se benefician de la terapia con bloqueadores beta^{21,67}. Aunque hace algún tiempo se consideró la posibilidad de descartar el uso de bloqueadores beta en ciertos subgrupos de pacientes debido a algunas de sus contraindicaciones, nuevas pruebas apuntan a que los beneficios de los bloqueadores beta en la reducción del reinfarcto y de la mortalidad pueden, de hecho, sobrepasar los riesgos, incluso en pacientes con: a) diabetes mellitus tipo 1; b) EPOC; c) enfermedad vascular periférica severa; d) intervalo PR de hasta 0,24 s, y e) fracaso ventricular izquierdo moderado²¹. En cualquier caso, es preciso resaltar que el uso de bloqueadores beta en dichos pacientes requiere un seguimiento riguroso para controlar la aparición de efectos adversos³⁴.

Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST

Los pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) sin elevación del segmento ST deben ser tratados con bloqueadores beta tan pronto como sea posible, para controlar la isquemia y prevenir el IAM/reinfarto (clase I, grado de evidencia B)⁶⁵⁻⁶⁷. Tras la fase aguda, todos los pacientes deben ser tratados con bloqueadores beta durante un período largo para la prevención secundaria (clase I, grado de evidencia A) (tabla 6)^{70,71}.

Hay pocos estudios aleatorizados sobre el uso de bloqueadores beta en pacientes con angina inestable e infarto de miocardio sin ondas Q⁷³⁻⁷⁵, y la nueva terminología de SCA sin elevación del segmento ST hace aún más difícil el análisis de los posibles efectos. Por ello, las recomendaciones se basan en estudios reducidos de angina inestable, en la evidencia sobre el IAM con elevación del segmento ST y en pacientes estables con isquemia e infarto de miocardio previo. De hecho, hay pocos estudios en pacientes con angina inestable que comparen los bloqueadores beta con el placebo. Un metaanálisis sugiere que el tratamiento con bloqueadores beta está asociado a una reducción relativa del 13% del riesgo de progresión a IAM⁷⁶. Aunque en estos estudios reducidos no se ha demostrado un efecto significativo sobre la mortalidad en la angina inestable, en estudios más amplios sobre el uso de bloqueadores beta en pacientes con infarto de miocardio agudo o reciente se ha mostrado un efecto significativo sobre la mortalidad^{43,44}. Además, un análisis retrospectivo del Proyecto de Cooperación Cardiovascular²¹ indica que el riesgo relativo de muerte es inferior en pacientes con infarto de miocardio sin ondas Q tratados con bloqueadores beta. Los datos procedentes de 2.894 pacientes con SCA incluidos en 5 estudios comparativos aleatorizados sobre el uso de abciximab durante el intervencionismo coronario mostraron una reducción de la mortalidad a los 30 y 60 días de seguimiento asociada al uso de bloqueadores beta⁷⁷. No hay pruebas de que un agente bloqueador beta específico sea más efectivo y produzca más efectos beneficiosos en la angina inestable. El tratamiento oral debe pretender alcanzar una frecuencia cardíaca de 50-60 lat/min. En pacientes de alto riesgo, estos fármacos se deben administrar por vía intravenosa (clase II, grado de evidencia B)^{70,71}. Los bloqueadores beta pueden aumentar el tono de las arterias coronarias y están con-

TABLA 7. Pautas para el uso de bloqueadores beta en la cardiopatía isquémica crónica y estable

Situación/indicación	Clase	Grado	Referencia bibliográfica
<i>Infarto previo</i>			
Para mejorar la supervivencia	I	A	33-35, 52, 53
Para reducir el reinfarcto	I	A	33, 72
Para prevenir/controlar la isquemia	I	A	33-35, 52, 53
<i>Sin infarto previo</i>			
Para mejorar la supervivencia	I	C	33-35, 52, 53
Para reducir el reinfarcto	I	B	33, 79
Para prevenir/controlar la isquemia	I	A	33, 52, 53

traindicados en la angina vasoespástica sin lesiones obstructivas⁷⁸.

Cardiopatía isquémica crónica y estable

Todos los pacientes con cardiopatía isquémica crónica estable deben ser tratados con bloqueadores beta a largo plazo para controlar la isquemia, prevenir el infarto y mejorar la supervivencia. Ésta se considera una recomendación de clase I con grado de evidencia A en pacientes con infarto de miocardio previo. Es una recomendación de clase I con niveles de evidencia A, B y C (para controlar la isquemia, prevenir el infarto y mejorar la supervivencia, respectivamente) en ausencia de historia previa de infarto (tabla 7)^{33,34,52,53,57,72,79}. Se deben considerar los bloqueadores beta como tratamiento de primera elección en pacientes con angina o isquemia crónicas e hipertensión, infarto previo o función ventricular deprimida^{53,57,58,79}, ya que parece que son infrautilizados en estas indicaciones⁸⁰.

Los bloqueadores beta son muy efectivos para controlar la angina inducida por el ejercicio, mejorar la capacidad de ejercicio⁸¹⁻⁸⁷ y reducir o suprimir los episodios isquémicos, sintomáticos y asintomáticos^{85,88-91}. No se han observado diferencias clínicas claras entre distintos bloqueadores beta y tampoco se han encontrado diferencias relevantes al comparar los bloqueadores beta con los bloqueadores de los canales del calcio para el control de la isquemia⁹²⁻⁹⁵. La terapia combinada de nitratos y bloqueadores beta puede ser más efectiva que los nitratos o bloqueadores beta por sí solos⁹⁶. También se pueden combinar los bloqueadores beta con hidropiridinas⁹⁷⁻¹⁰¹, pero la combinación con verapamilo y diltiazem aumenta el riesgo de bradicardia y bloqueo AV.

Siempre que sea posible, cuando se programe una ergometría para el diagnóstico y la estratificación de riesgo de pacientes en los que se sospecha una enfermedad coronaria, deberían retirarse los bloqueadores beta (y otros fármacos antiisquémicos) con un período de antelación equivalente a 4 vidas medias (normalmente, alrededor de 48 h)¹⁰².

Los bloqueadores beta deben ser retirados de manera gradual para evitar efectos de rebote^{26,103}. La influencia sobre el pronóstico de los pacientes con angina estable no ha sido estudiada de forma específica en grandes ensayos y la mayor parte de la información procede de estudios realizados en la era pretrombolítica, en un momento en el que la revascularización miocárdica se realizaba de manera más restringida. En cualquier caso, un tercio de los pacientes incluidos en los estudios sobre postinfarto y bloqueadores beta tenían una historia de angina previa. En el β -blockers Pooling Project⁶⁷ se comunicó una reducción altamente significativa de la mortalidad en este subgrupo, y parece razonable asumir que los bloqueadores beta pueden potencialmente prevenir la muerte, en especial la muerte súbita cardíaca, así como el infarto de miocardio incluso en casos en los que no ha habido infarto previo^{53,57,79}.

Los efectos de los bloqueadores beta en pacientes con angina inestable sin IAM previo o hipertensión han sido investigados en algunos estudios aleatorizados controlados. En el estudio TIBET (Total Ischaemic Burden European Trial)¹⁰⁴ no se encontraron diferencias entre el atenolol y el nifedipino, y en el APSIS (Angina Prognosis Study in Stockholm)¹⁰⁵, el resultado clínico fue similar en los grupos tratados con metoprolol y verapamilo. En el estudio ASIST (Atenolol Silent Ischaemia Study)⁹¹, en el que se incluyó a pacientes con angina leve, el atenolol redujo los episodios isquémicos a las 6 semanas comparado con el grupo placebo y al año se observó una mejora en los resultados cardiovasculares combinados. En el TIBBS (Total Ischaemic Burden Bisoprolol Study)¹⁰⁶, el bisoprolol fue más efectivo que el nifedipino en la reducción del número y la duración de los episodios isquémicos en pacientes con angina estable. En el estudio IMAGE (International Multicenter Angina Exercise)¹⁰⁷, el metoprolol fue más efectivo que el nifedipino en el control de la isquemia inducida por ejercicio.

Insuficiencia cardíaca

Todos los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable, leve, moderada o severa producida por

TABLA 8. Pautas para el uso de bloqueadores beta en la insuficiencia cardíaca crónica

Situación/indicación	Clase	Grado	Referencia bibliográfica
Todos los pacientes estables, con insuficiencia cardíaca sintomática y FEVI reducida, clase funcional II-IV (para prolongar la supervivencia)	I	A	55, 108
DSVI asintomática tras el IAM	I	A	55, 108
DSVI asintomática, sin IAM previo	I	B	55
Insuficiencia cardíaca crónica con función sistólica preservada (para disminuir la frecuencia cardíaca)	IIa	C	108
Insuficiencia cardíaca aguda y compensada tras IAM	IIa	B	135
Paciente estable tras descompensación aguda de la insuficiencia cardíaca crónica	I	A	135

IAM: infarto agudo de miocardio; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; DSVI: disfunción sistólica del ventrículo izquierdo.

miocardiopatías isquémicas o no isquémicas y con fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida (clase II-IV de la New York Heart Association [NYHA]) deben ser tratados con bloqueadores beta, excepto cuando haya alguna contraindicación (clase I, grado de evidencia A)^{55,108}. En pacientes con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, con o sin insuficiencia cardíaca sintomática tras un IAM, se recomienda el tratamiento a largo plazo con bloqueadores beta además de IECA para reducir la mortalidad (clase I, grado de evidencia A)^{55,108}. Por último, se recomiendan los bloqueadores beta en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y función ventricular izquierda conservada (clase IIa, grado de evidencia C)¹⁰⁸ (tabla 8). Los bloqueadores beta están infrautilizados en los pacientes con insuficiencia cardíaca¹⁰⁹.

Los beneficios clínicos de los bloqueadores beta en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo fueron demostrados en una serie de pequeños ensayos y en varios ensayos clínicos amplios (prospectivos, aleatorizados y controlados con grupo placebo) en los que se incluyó a un total de 15.000 pacientes¹¹⁰⁻¹²⁵. En los estudios sobre la mortalidad controlados con grupo placebo, el tratamiento con carvedilol^{66,116,119,124,125}, bisoprolol¹²¹ y metoprolol^{122,123} se asoció con una reducción a largo plazo de la mortalidad total, la mortalidad cardiovascular, la MCS y la muerte debida a la progresión de la insuficiencia cardíaca en pacientes con clase funcional II-IV. En estos estudios, el uso de bloqueadores beta también se asoció con una reducción de las hospitalizaciones (de todo tipo, por insuficiencia cardíaca u otras etiologías cardiovasculares) y una mejora de la clase funcional, y evitó el empeoramiento de la insuficiencia cardíaca. Estos efectos beneficiosos se han observado de forma consistente en subgrupos de distintas edades, sexo, clase funcional, fracción de eyección del ventrículo izquierdo y etiología isquémica/no isquémica, en diabéticos y no diabéticos. Los pacientes de raza negra pueden constituir una excepción, ya que en el estudio BEST no se observaron beneficios de la terapia con bloqueadores beta en la insuficiencia cardíaca

ca en este grupo étnico¹²⁶. En pequeños estudios controlados se demostró que los bloqueadores beta mejoraban la función ventricular¹¹⁵⁻¹²⁷. También pueden mejorar la capacidad de ejercicio¹¹⁴, los síntomas y la calidad de vida¹⁷, pero estos efectos son, normalmente, marginales y no han sido demostrados de forma consistente en todos los estudios en los que se comparaba el tratamiento con bloqueadores beta frente a placebo¹²⁸.

En el estudio CIBIS-2 (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study-2)¹²¹, pacientes sintomáticos de clase III o IV de la NYHA, con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo $\leq 35\%$, tratados con terapia convencional a base de diuréticos e IECA, fueron asignados al azar a tratamiento con bisoprolol o al grupo placebo durante una media de 1,3 años. El estudio fue interrumpido prematuramente debido a que el bisoprolol mostró un beneficio significativo en la mortalidad (11,8 frente a 17,3%) (55 vidas salvadas/1.000 pacientes tratados; el número necesario de pacientes tratados [NNT] durante 1,3 años para salvar 1 vida fue de 18). Además, hubo una incidencia significativamente menor de MCS entre los pacientes tratados con bisoprolol comparada con el grupo placebo (3,6 frente a 6,3%). Los efectos del tratamiento fueron independientes de la severidad o la etiología de la insuficiencia cardíaca.

En el estudio MERIT-HF (Metoprolol Randomised Intervention Trial)¹²² se incluyó a pacientes con insuficiencia cardíaca crónica en clase funcional II-IV de la NYHA y una fracción de eyección $\leq 40\%$, estabilizados con una terapia óptima convencional, que fueron asignados al azar a tratamiento con metoprolol CR/XL o placebo. Este estudio también fue interrumpido de forma prematura por recomendación del comité independiente de seguridad tras un seguimiento medio de 1 año. La mortalidad de todo tipo fue menor en el grupo de metoprolol que en el grupo placebo (7,2%, por paciente-año de seguimiento, frente a 11,0%) (38 vidas salvadas/1.000 tratados; el NNT durante 1 año para salvar 1 vida fue de 28). También se observó una reducción en la MCS del 41% y una disminución de la

mortalidad por empeoramiento de la insuficiencia cardíaca del 49%.

En el estudio COPENICUS (Carvedilol Prospective Randomised Cumulative Survival)¹²⁴ se incluyó a pacientes que habían presentado síntomas de insuficiencia cardíaca en reposo o con mínimo esfuerzo, clínicamente eurolémicos y con una fracción de eyección < 25%, que fueron asignados al azar a tratamiento con carvedilol o a placebo durante un período medio de 10,4 meses. Este estudio también se dio por terminado antes de tiempo tras observar una reducción significativa de la mortalidad: el riesgo acumulativo de muerte al año fue del 18,5% en el grupo placebo y del 11,4% en el grupo tratado con carvedilol (71 vidas salvadas/1.000 tratados; el NNT durante 10,4 meses para salvar 1 vida fue de 18). Al igual que en estudios previos, se observó una reducción de las hospitalizaciones y de las muertes cardíacas súbitas. En un análisis *post hoc* de los estudios CIBIS II y MERIT-HF, en los que se incluyó a los pacientes de alto riesgo con una fracción de eyección < 25% y clase funcional III y IV de la NYHA, se obtuvieron resultados similares^{121,129}.

El estudio CAPRICORN⁶⁶ se realizó en pacientes con una fracción de eyección < 40% poco después de un episodio de IAM que fueron aleatorizados a tratamiento con carvedilol o placebo. Tras un seguimiento medio de 1,3 años, la mortalidad de todo tipo considerada de forma aislada fue inferior en el grupo de bloqueadores beta (12 frente a 15%), mientras que no se observaron diferencias en el índice de rehospitalización.

En el estudio BEST (Beta-blocker Evaluation of Survival Trial)¹³⁰, pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y una fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida fueron asignados a tratamiento con bucindolol o placebo. El estudio fue interrumpido prematuramente debido a la ausencia de diferencias en la mortalidad total tras 2 años de seguimiento (33 frente a 30% en los grupos placebo y bucindolol, respectivamente; $p = 0,16$). Sin embargo, el riesgo del parámetro de valoración secundario de muerte por causas cardiovasculares fue inferior en el grupo de bucindolol (HR = 0,86; 0,74-0,99), así como la rehospitalización secundaria al empeoramiento de la insuficiencia cardíaca. En un análisis de subgrupos se observó una supervivencia mayor en pacientes de raza distinta de la negra.

En términos generales, el NNT durante aproximadamente 1 año con bloqueadores beta en la insuficiencia cardíaca (ICC) de clase II/III de la NYHA (leve-moderada) es de 28 pacientes para prevenir 1 muerte u hospitalización (datos basados en el estudio MERIT-HF) y en la ICC moderada o severa (fundamentalmente de clase III/IV) el NNT es de 18 y 13, respectivamente (datos basados en el estudio COPENICUS).

A pesar de que se ha demostrado una reducción de la mortalidad y de las hospitalizaciones con varios bloque-

adores beta en la insuficiencia cardíaca crónica, todavía no se ha demostrado un efecto de clase. No se ha observado una mejora de la supervivencia con el bucindolol (BEST)¹³⁰, aunque la utilización de este fármaco se asoció con una reducción del infarto de miocardio y de la mortalidad por causas cardiovasculares¹³¹. En el estudio COMET (Carvedilol Or Metoprolol European Trial)¹³² se compararon directamente 2 bloqueadores beta distintos (metoprolol frente a carvedilol). En el estudio se incluyó a pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y una fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida que fueron tratados con carvedilol (dosis a alcanzar: 25 mg, 2 veces al día) o metoprolol tartrato (dosis a alcanzar: 50 mg, 2 veces al día). Tras un seguimiento medio de 58 meses, la mortalidad de todo tipo fue inferior en el grupo de carvedilol (34 frente a 40%) (HR = 0,83; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,74-0,93), equivalente a un NNT para salvar una vida de 59, y este hallazgo fue consistente en todos los grupos predefinidos. No se observaron diferencias en la rehospitalización entre los grupos. Los resultados de este estudio sugieren que el carvedilol es mejor que el metoprolol para prolongar la vida de los pacientes con insuficiencia cardíaca. No obstante, en este estudio, la formulación del metoprolol era diferente de la utilizada en el estudio MERIT-HF (tartrato frente a succinato de liberación lenta) y la dosis a alcanzar era inferior (50 mg/12 h frente a 100 mg/12 h, equivalente a 130 mg/día de tartrato). De cualquier modo, el estudio COMET pone de manifiesto que la selección de un bloqueador beta y la dosis utilizada puede tener un impacto significativo en el resultado de los pacientes con ICC. En consecuencia, sólo se recomiendan el bisoprolol, el metoprolol con la formulación y dosificación utilizadas en el estudio MERIT-HF y el carvedilol para el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca.

Se necesitan más datos para establecer los efectos de los agentes bloqueadores beta sobre determinados grupos demográficos, como individuos de edad avanzada (> 75 años), algunos subgrupos raciales y pacientes con fibrilación auricular. En el ensayo SENIORS se investiga el efecto de un bloqueador beta (nebibolol) en los pacientes ancianos con insuficiencia cardíaca. En otro estudio, el CIBIS-3, se utiliza inicialmente el bisoprolol seguido de IECA.

Debido a que la acción de los bloqueadores beta puede ser bifásica, con mejoría a largo plazo pero con un posible empeoramiento inicial, el tratamiento se debe iniciar bajo un control minucioso. La dosis de inicio debe ser pequeña, para aumentarla lenta y progresivamente hasta llegar a la «dosis a alcanzar» utilizada en los grandes ensayos clínicos. El aumento de la dosis se debe adaptar a cada caso individual. Los bloqueadores beta pueden reducir excesivamente la presión arterial y la frecuencia cardíaca, pueden provocar una depresión miocárdica temporal y precipitar una insuficiencia cardíaca. Además, pueden iniciar o agravar

TABLA 9. Guía práctica para el uso de bloqueadores β -adrenérgicos en la insuficiencia cardíaca**Quién debe recibir terapia con bloqueadores beta**

- Todos los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y estable
- Sin contraindicaciones (hipotensión sintomática o bradicardia, asma)

Qué se puede prometer

- El tratamiento es fundamentalmente profiláctico para prevenir la muerte y nuevas hospitalizaciones por causas cardiovasculares. Algunos pacientes experimentarán mejoría de los síntomas

Cuándo comenzar

- Ausencia de evidencia en la exploración de retención de líquidos (utilizar diuréticos)
- Iniciar tratamiento con IECA si no hay contraindicaciones
- En pacientes estables, en el hospital o en consulta externa
- Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva severa (clase IV de la NYHA) deben ser remitidos a la consulta del especialista
- Revisar el tratamiento. Evite verapamilo, diltiazem, antiarrítmicos, antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

Bloqueadores beta

- Bisoprolol, carvedilol o metoprolol

Dosis

- Comenzar con una dosis baja
- Aumentar la dosis paulatinamente. Doble la dosis en intervalos no inferiores a 2 semanas
- Intentar alcanzar la dosis objetivo (v. antes) o, en caso de intolerancia, la dosis más alta tolerada

	Dosis de inicio, mg	Dosis a alcanzar, mg
Bisoprolol	1,25 una vez al día	10 una vez al día
Carvedilol	3,125 dos veces al día	25-50 dos veces al día
Metoprolol CR/XL	12,5-25 una vez al día	200 una vez al día

Monitorización

- Monitorización en busca de evidencia de síntomas de insuficiencia cardíaca, retención de líquidos, hipotensión y bradicardia
- Instruir a los pacientes para que se pesen diariamente e incrementen la dosis de diurético en caso de aumento de peso

Resolución de problemas

- Reducir/interrumpir el bloqueador beta sólo en caso de que otras acciones sean inefectivas para controlar los síntomas/efectos secundarios
- Considerar en todo momento la reintroducción y/o el aumento de la dosis del bloqueador beta cuando el paciente se estabilice
- En caso de duda consultar al especialista

Hipotensión sintomática (mareo, inestabilidad y/o confusión)

- Reconsiderar el uso de nitratos, bloqueadores de los canales de calcio y otros vasodilatadores
- En ausencia de signos/síntomas de congestión considerar la reducción de la dosis de diuréticos

Empeoramiento de los síntomas/signos (aumento de disnea, fatiga, edema, peso)

- Doblar la dosis de diuréticos y/o IECA
- Reducir la dosis de bloqueadores beta si el aumento de la dosis de diuréticos no da resultado
- Controlar al paciente en 1-2 semanas; si no hay mejoría consultar al especialista
- En caso de deterioro serio reducir a la mitad la dosis de bloqueador beta
- Interrumpir el bloqueador beta (rara vez necesario; consultar al especialista)

Bradicardia

- Descartar con ECG la presencia de bloqueo cardíaco
- Considerar la implantación de marcapasos si se produce bradicardia severa, bloqueo auriculoventricular o seno enfermo poco después del inicio del tratamiento con bloqueadores beta
- Valorar la necesidad de reducir o interrumpir tratamiento con otros fármacos bradicardizantes, como digoxina, amiodarona o diltiazem
- Reducción del bloqueador beta. Rara vez es necesario

Insuficiencia cardíaca severamente descompensada, edema pulmonar, shock

- Ingresar al paciente en el hospital
- Interrumpir el bloqueador beta; si es preciso, apoyo inotrópico o si se observa hipotensión sintomática/bradicardia
- Si se requiere apoyo inotrópico es preferible el levosimendan

ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; NYHC: New York Heart Association; ECG: electrocardiograma; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina. Modificada de MacMurray et al¹⁹³.

el asma e inducir vasoconstricción periférica. En la tabla 9 se indica el procedimiento recomendado para el uso de bloqueadores beta en la práctica clínica y sus contraindicaciones. En una reciente revisión puede encontrarse una guía práctica detallada sobre el uso de bloqueadores beta en la ICC¹³³.

Insuficiencia cardíaca con función sistólica conservada

Debido a la escasez de datos sobre los posibles beneficios de los bloqueadores beta en pacientes con insuficiencia cardíaca con función sistólica del ventrículo izquierdo conservada, la recomendación de su uso en estos pacientes es empírica y está basada sobre todo en el posible beneficio obtenido al disminuir la frecuencia cardíaca y mejorar la isquemia miocárdica.

Insuficiencia cardíaca aguda

Hasta el momento no se han desarrollado ensayos clínicos aleatorizados con bloqueadores beta en la insuficiencia cardíaca aguda con el objetivo de mejorar la condición aguda. En el estudio de Goteborg se administró metoprolol intravenoso o placebo poco tiempo después del IAM, seguido de su administración oral durante 3 meses. En el grupo tratado con metoprolol hubo menos pacientes con nuevos síntomas de insuficiencia cardíaca y en los pacientes con signos de congestión pulmonar con crepitantes basales y/o furosemida intravenosa, el tratamiento con metoprolol redujo la mortalidad y la morbilidad¹³⁴. En el estudio COPERNICUS, la terapia con bloqueadores beta iniciada poco después de la descompensación aguda de una insuficiencia cardíaca crónica se asoció con una reducción de la mortalidad a largo plazo¹²⁴. En el estudio CAPRICORN también se observaron los beneficios del tratamiento con bloqueadores beta en los pacientes con insuficiencia cardíaca o disfunción ventricular izquierda aleatorizados poco después de presentar un IAM⁶⁶. Como recomienda la ESC en su Guía de Práctica Clínica sobre la insuficiencia cardíaca¹³⁵, en los pacientes con insuficiencia cardíaca manifiesta que presenten más que crepitantes basales se utilizarán los bloqueadores beta con precaución. En estos pacientes, y ante la presencia de isquemia y taquicardia, se considerará el metoprolol intravenoso (clase IIb, grado de evidencia C). Sin embargo, en los que hayan presentado un IAM y estén estabilizados tras la insuficiencia cardíaca aguda, se iniciará pronto la terapia con bloqueadores beta (clase IIa, grado de evidencia B). En pacientes con insuficiencia cardíaca crónica se administrarán bloqueadores beta cuando se hayan estabilizado tras el episodio agudo (normalmente, 4 días después) (clase I, grado de evidencia A). La dosis oral de inicio del bisoprolol, carvedilol o metoprolol debe ser reducida y se aumentará de ma-

nera lenta y progresiva hasta llegar a la «dosis a alcanzar» utilizada en los grandes ensayos clínicos. El incremento de la dosis se adaptará a cada caso individual. Los pacientes que reciban bloqueadores beta y se encuentren ingresados por el agravamiento de la insuficiencia cardíaca deben, en general, continuar con el tratamiento, excepto si requieren apoyo inotrópico; sin embargo, cabe la posibilidad de reducir la dosis si hay sospecha de signos de dosis excesiva (bradicardia e hipotensión).

Arritmias (tabla 10)

Taquicardia sinusal

La taquicardia sinusal no se considera una enfermedad primaria y el tratamiento debe estar dirigido a la causa subyacente. En algunos individuos se pueden utilizar bloqueadores beta para reducir la frecuencia cardíaca^{136,137} (clase I, grado de evidencia C) (p. ej., si la frecuencia cardíaca rápida produce síntomas) y están especialmente indicados en situaciones de ansiedad, tras el infarto de miocardio, en pacientes con insuficiencia cardíaca, hipertiroidismo y estado β -adrenérgico hiperdinámico^{137,138}. En pacientes con feocromocitoma, los bloqueadores beta también son efectivos para controlar la taquicardia sinusal, pero si se administran solos puede presentarse una crisis hipertensiva secundaria a la constricción mediada por α -receptores sin oposición¹³⁹.

Taquicardias supraventriculares

Los bloqueadores beta son efectivos para eliminar los latidos auriculares prematuros, controlar la frecuencia cardíaca y revertir la *taquicardia auricular focal*, así como para prevenir su recurrencia, que en muchos casos es el resultado del aumento del tono simpático¹⁴⁰, como ocurre tras la cirugía (clase I, grado de evidencia C) (tabla 10)¹³⁷. Por el contrario, la *taquicardia auricular multifocal* con frecuencia está asociada a la enfermedad pulmonar obstructiva severa, en la que los bloqueadores beta son inefectivos y están contraindicados. Las *taquicardias recíprocas del nodo AV*, la forma más común de la taquicardia supraventricular paroxística, también responde favorablemente a la administración intravenosa de propranolol, metoprolol, atenolol, sotalol o timolol, con una disminución de la frecuencia cardíaca, la conversión a ritmo sinusal o facilitando el éxito de las maniobras vagales^{137,141-145} (clase I, grado de evidencia C). Los bloqueadores beta también son útiles para la prevención de episodios recurrentes. Asimismo, son muy efectivos en la prevención de las taquicardias paroxísticas precipitadas por emociones o ejercicio¹⁴⁶. Se ha demostrado que la administración oral de propranolol, atenolol, nadolol y

TABLA 10. Pautas para el uso de bloqueadores beta en la arritmia

Situación/indicación	Clase	Grado	Referencia bibliográfica
<i>Arritmias supraventriculares</i>			
Taquicardia sinusal	I	C	137
Taquicardia auricular focal, para cardioversión	IIa	C	137
Taquicardia auricular focal, para la prevención de recurrencias	I	B	137
Taquicardia recíproca del nodo auriculoventricular	I	C	137
Taquicardias focales de la unión	IIa	C	137
Taquicardia de la unión no paroxística	IIa	C	137
WPW con arritmias sintomáticas	IIa	C	137
<i>Aleteo auricular</i>			
Control de la frecuencia del aleteo auricular, mal tolerado	IIa	C	137
Control de la frecuencia del aleteo auricular, bien tolerado	I	C	137
<i>Fibrilación auricular (ESC/AHA/ACC)</i>			
Prevención (después de IAM, IC, HTA, cirugía, conversión a ritmo sinusal)	I	A	136
Control crónico de la frecuencia cardíaca	I	B	136
Control agudo de la frecuencia cardíaca	I	A	136
Conversión a ritmo sinusal	IIa	B	136
Combinación con digoxina, para el control de la frecuencia cardíaca	IIa	A	136
Control agudo de la frecuencia cardíaca en la insuficiencia cardíaca	IIb	C	136
<i>Arritmias ventriculares</i>			
Control de las arritmias en fase temprana tras IAM (i.v.)	I	A	33
Control de las arritmias pasado un período de tiempo tras IAM	I	A	33, 35, 52, 56, 57
Prevención de la muerte cardíaca súbita en la insuficiencia cardíaca y tras infarto de miocardio	I	A	137

WPW: síndrome de Wolff-Parkinson-White; IAM: infarto agudo de miocardio; IC: insuficiencia cardíaca; HTA: hipertensión arterial; i.v.: intravenoso.

sotalol es efectiva en el tratamiento profiláctico a largo plazo de los pacientes con taquicardias supraventriculares paroxísticas¹⁴⁵ (clase I, grado de evidencia C)¹³⁷. También se recomienda el uso de bloqueadores beta para el tratamiento de otras formas de taquicardias supraventriculares, incluida la *taquicardia focal de la unión* y la *taquicardia no paroxística de la unión*¹³⁷ (tabla 10).

Taquicardias en el síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW)

Los bloqueadores beta pueden ser efectivos en algunos pacientes con arritmias supraventriculares en presencia del síndrome de WPW en aquellos casos en los que un estudio electrofisiológico haya demostrado que la vía accesoria no permite la conducción anterógrada rápida^{137,145}. Pese a ello, pueden causar complicaciones muy serias. Los bloqueadores beta, al igual que la digital y los bloqueadores de los canales de calcio, no bloquean la vía accesoria y pueden incluso aumentar la conducción, dando como resultado una rápida respuesta ventricular que puede desembocar en hipotensión o parada cardíaca^{136,147-149}. Por ello, los bloqueadores beta están contraindicados en las arritmias asociadas al síndrome de WPW. También están con-

traindicados en pacientes con enfermedad del seno o síndrome bradicardia/taquicardia, ya que se puede precipitar una parada sinusal con síncope¹⁴⁵.

Aleteo auricular

Los bloqueadores beta no son efectivos en la conversión del aleteo auricular a ritmo sinusal, pero pueden serlo para controlar la frecuencia ventricular, por lo que están indicados en pacientes estables (clase I, grado de evidencia C)¹³⁷.

Fibrilación auricular

Los bloqueadores beta pueden ser efectivos en la prevención de episodios de fibrilación auricular (FA), para controlar la frecuencia cardíaca, revertir la fibrilación auricular a ritmo sinusal y mantenerlo tras su restauración (tabla 10)¹³⁶:

Prevención. La incidencia de FA es menor en pacientes en tratamiento con bloqueadores beta. Este efecto ha sido observado en estudios aleatorizados en pacientes con insuficiencia cardíaca, durante la prevención secundaria tras el IAM, en la hipertensión y tras la cirugía electiva no cardíaca¹³⁶.

Control de la frecuencia cardíaca. Se puede administrar propranolol, atenolol, metoprolol o esmolol por vía intravenosa para controlar de forma aguda la respuesta ventricular en la fibrilación auricular en situaciones clínicas específicas, especialmente en estados de tono adrenérgico elevado (p. ej., en períodos postoperatorios), mientras que no se recomienda la administración intravenosa en la insuficiencia cardíaca. También se ha probado la efectividad de los bloqueadores beta en pacientes con FA como complicación de una tirotoxicosis, un IAM, una cardiopatía isquémica crónica estable^{150,151} y durante el embarazo¹⁵². El esmolol por vía intravenosa es el agente recomendado para el control agudo de la frecuencia cardíaca^{136,153}.

Para el tratamiento a largo plazo, los bloqueadores beta constituyen una terapia segura en pacientes con FA: permiten controlar la frecuencia cardíaca y antagonizar los efectos del incremento del tono simpático. En 7 de 12 comparaciones con placebo, los bloqueadores beta fueron efectivos en el control de la frecuencia cardíaca en reposo. El efecto fue específico del fármaco utilizado y se observó que sotalol, nadolol y atenolol eran los más eficaces¹⁵⁰. El atenolol proporcionó un mejor control de la taquicardia inducida por el ejercicio que la digoxina sola¹⁵⁴. En algunas ocasiones será preciso combinar varios agentes para alcanzar un control adecuado de la frecuencia cardíaca y siempre se tomarán precauciones para evitar un enlentecimiento excesivo. En términos generales, la combinación de digoxina y bloqueadores beta parece ser más efectiva que la digoxina o los bloqueadores beta por sí solos y es mejor que la combinación de digoxina y bloqueadores de los canales de calcio¹⁵⁵⁻¹⁵⁸.

Conversión a ritmo sinusal. Hay pocos estudios aleatorizados que exploren la eficacia de los bloqueadores beta para revertir la FA a ritmo sinusal o para mantenerlo. En un estudio aleatorizado, abierto y cruzado se demostró que el atenolol es tan eficaz como el sotalol y mejor que el placebo en la supresión de episodios de FA, al reducir su duración y los síntomas asociados¹⁵⁰. En la FA posterior a una cirugía no cardíaca, el esmolol intravenoso produjo una conversión más rápida a ritmo sinusal que el diltiazem intravenoso¹⁵¹, pero se prefiere utilizar otros fármacos antiarrítmicos para la cardioversión a ritmo sinusal¹³⁶. Los bloqueadores beta pueden reducir las recurrencias subagudas tras la conversión a ritmo sinusal¹⁵¹, y el bisoprolol es tan eficaz como el sotalol¹⁵⁹ y el carvedilol¹⁶⁰ para mantener el ritmo sinusal tras la FA.

Arritmias ventriculares

Los bloqueadores beta son eficaces en el control de las arritmias ventriculares relacionadas con la activación simpática, incluidas las arritmias inducidas por el estrés, el IAM, las perioperatorias y la insuficiencia cardíaca, así como en la prevención de la MCS (clase I, grado de

evidencia A)^{33,35,52,56,57} (tabla 10). La mayoría de los bloqueadores beta han mostrado su eficacia en la reducción del número de latidos ventriculares prematuros. En la taquicardia ventricular sostenida, los bloqueadores beta como propranolol, sotalol, metoprolol y atenolol oral han sido efectivos para revertir la taquicardia, pero la experiencia disponible es limitada por la escasez de estudios controlados. La efectividad de los bloqueadores beta en el tratamiento de la fibrilación ventricular es anecdótica¹⁶¹. Por el contrario, los bloqueadores beta son muy eficaces en la prevención de las arritmias potencialmente desencadenantes de la MCS en diferentes condiciones, incluidas la isquemia miocárdica aguda y crónica, la insuficiencia cardíaca y las miocardiopatías.

Prevención de la muerte cardíaca súbita

Se dispone de pruebas determinantes sobre el beneficio derivado del tratamiento con bloqueadores beta, en parte como consecuencia de la reducción de la incidencia de la MCS. En consecuencia, están claramente indicados en la prevención primaria y secundaria de la MCS en diferentes situaciones clínicas, recogidas en distintas Guías de Práctica Clínica^{33,35,162,163} (tabla 11). Sin embargo, es preciso resaltar que en la prevención secundaria de la MCS y particularmente en presencia de disfunción ventricular izquierda severa, el uso de bloqueadores beta no es óbice para la identificación y el tratamiento apropiado de la isquemia y el uso de desfibriladores implantables^{35,163}.

Infarto agudo de miocardio

En esta guía ya hemos mencionado con anterioridad el uso de bloqueadores beta en el IAM. Para la prevención de la FV, los bloqueadores beta intravenosos están indicados en pacientes con arritmias ventriculares³³ (clase I, grado de evidencia A) (tabla 11). La MCS secundaria a la FV es muy frecuente tras una oclusión coronaria aguda¹⁶⁴⁻¹⁶⁷. Los bloqueadores beta aumentan el umbral para la FV durante la isquemia aguda y en varios estudios controlados con placebo se ha demostrado una disminución de FV con el metoprolol, atenolol y propranolol poco después de la aparición de los síntomas^{39,168,169}. En un estudio aleatorizado en el que se incluyó a 735 pacientes durante las primeras 4 h de la aparición del dolor torácico, tratados con propranolol intravenoso seguido de su administración oral, la incidencia de FV fue de 2 casos en el grupo de bloqueadores beta y de 14 en el grupo de control ($p < 0,06$)³⁹. Además, el metoprolol intravenoso en pacientes con IAM redujo significativamente el número de episodios de FV³⁹. Sin embargo, en otros estudios amplios, como el ISIS-2 y el MIAMI^{40,41}, no se observó una reducción significativa de la incidencia de FV. Por otra parte, en la era trombolítica hay una carencia de estudios controlados que valoren el efecto del trata-

TABLA 11. Pautas para el uso de bloqueadores beta en la prevención de la muerte cardíaca súbita

Enfermedad/situación	Indicación	Clase	Grado	Referencia bibliográfica
IAM	Prevención primaria	I	A	33
Post-IM	Prevención primaria, en presencia de insuficiencia cardíaca o disfunción del ventrículo izquierdo	I	A	35, 163
Post-IM	Prevención primaria, durante y después de IM	I	A	35, 163
Post-IM	TV/FV reanimadas, TV espontánea y sostenida	IIa	C	33, 35, 163
Insuficiencia cardíaca	Prevención primaria o secundaria	I	A	35
Miocardiopatía dilatada	Prevención primaria o secundaria	I	B	35, 163
Puentes miocárdicos	Prevención primaria	IIa	C	35
Síndrome del QT largo	Prevención primaria: sintomática	I	B	35
Síndrome del QT largo	Prevención secundaria: bloqueadores beta + DAI	I	C	35
Síndrome del QT largo	Prevención primaria: asintomática	IIa	C	35
TV catecolaminérgica	Prevención primaria o secundaria	IIa	C	35
Miocardiopatía del ventrículo derecho	Prevención primaria	IIb	C	35
Pacientes con desfibriladores implantables	Prevención secundaria	IIa	C	35, 163

VI: ventrículo izquierdo; IM: infarto de miocardio; VD: ventrículo derecho; TV: taquicardia ventricular.

miento precoz con bloqueadores beta sobre la incidencia de la FV y el beneficio de la administración intravenosa precoz para prevenir la FV sigue siendo cuestionable en pacientes con terapia de reperfusión³³.

Tras el infarto agudo de miocardio, la eficacia de los bloqueadores beta está relacionada con la reducción de la mortalidad de todo tipo y de la MCS; su uso está recomendado en todos los pacientes para la prevención primaria de la MCS (clase I, grado de evidencia A)^{33,35,163} (tabla 11). Un análisis reciente de 31 estudios sobre bloqueadores beta¹⁷⁰ reveló que en 13 se comunicaron datos sobre la reducción de la MCS, con una disminución del 51 al 43% en pacientes tratados con bloqueadores beta comparados con el grupo de control. En el estudio CAPRICORN, realizado en pacientes con disfunción ventricular izquierda tras un IAM, se observó una tendencia hacia la reducción de la MCS en el grupo de carvedilol⁶⁶.

Insuficiencia cardíaca

Los pacientes con historia de insuficiencia cardíaca congestiva⁶⁷ o función ventricular izquierda deprimida¹⁷¹ obtienen el mayor beneficio del tratamiento con bloqueadores beta en la reducción de la mortalidad, incluida la MCS; los bloqueadores beta están indicados en todos los pacientes con insuficiencia cardíaca para la prevención de la MCS (clase I, grado de evidencia A)³⁵ (tabla 11). Una de las contribuciones más consistentes de estos fármacos en la mejora de los resultados es la reducción sustancial de la tasa de MCS (entre el 40 y el 55%)^{115,122,172}. La reciente introducción de nuevos tratamientos con trombolíticos, IECA y bloqueadores de los receptores de la aldosterona, además de la revascularización concomitante o la aspirina, no parece limitar el beneficio independiente de los bloqueadores

beta en los resultados clínicos, como sugiere una reducción probada de riesgo del 30-50%²¹.

Miocardiopatía dilatada

No hay estudios específicos que demuestren el beneficio de los bloqueadores beta para la prevención de la MCS en la miocardiopatía dilatada, pero la reducción de la mortalidad fue similar en pacientes con insuficiencia cardíaca isquémica o no isquémica¹¹⁵; en consecuencia, se recomienda el uso de bloqueadores beta para la prevención de la MCS en este grupo de población (clase I, grado de evidencia B)^{35,163} (tabla 11).

Miocardiopatía hipertrófica

La MCS secundaria a las arritmias ventriculares es frecuente en los pacientes con miocardiopatía hipertrófica, especialmente durante el ejercicio y en presencia de obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo¹⁶³. A pesar de que los bloqueadores beta pueden mejorar los síntomas, por el momento, los datos disponibles no apoyan su uso sistemático para la prevención de la MCS en estos pacientes^{21,35,173-176}.

Prolapso de válvula mitral

El prolapso de válvula mitral es una afección generalmente benigna; aunque se ha intentado establecer una relación con la MCS, esta relación no ha sido probada de forma concluyente³⁵. Hasta el momento no se han desarrollado estudios prospectivos en esta enfermedad con bloqueadores beta u otros fármacos antiarrítmicos. En consecuencia, no se dispone de datos para determinar si su administración profiláctica puede

reducir el riesgo de MCS. Sin embargo, los agentes bloqueadores beta están considerados generalmente como la terapia de primera elección en pacientes sintomáticos. Por el momento, todavía no se recomienda el tratamiento con bloqueadores beta, sistemático o selectivo, para la prevención de la MCS en los pacientes con prolapso de válvula mitral³⁵.

Puentes miocárdicos

A pesar de que es considerada como una afectación benigna, los pacientes con puentes miocárdicos pueden presentar isquemia y, en algunos casos, arritmias ventriculares y MCS¹⁷⁷. En general, los síntomas mejoran con la administración de bloqueadores beta¹⁷⁸. Esta información está basada en un número reducido de pequeños ensayos observacionales (clase IIa, grado de evidencia C)³⁵.

Síndrome del QT largo (SQTL)

La prolongación del intervalo QT no secundaria a la isquemia o a fármacos está asociada a arritmias ventriculares potencialmente mortales, en ocasiones precipitadas por el ejercicio o el estrés^{179,180}. Con frecuencia se considera que los bloqueadores beta están indicados, pero se precisarían más estudios prospectivos y controlados para establecer conclusiones. En el análisis retrospectivo más importante realizado con los datos de 233 pacientes con SQTL, todos sintomáticos por síncope o parada cardíaca, la mortalidad a los 15 años del primer síncope fue del 9% en los pacientes que recibieron tratamiento antiadrenérgico (bloqueadores beta y/o denervación simpática del corazón izquierdo) y cercana al 60% en el grupo de pacientes no tratado o que recibió diversas terapias¹⁸¹. Estos datos apoyan los efectos beneficiosos de los bloqueadores beta, aunque éstos no proporcionan una protección total y, sobre todo en los pacientes con historia de parada cardíaca, el riesgo de MCS continúa siendo inaceptablemente alto. El uso de bloqueadores beta en pacientes sintomáticos se considera una recomendación de clase I y grado de evidencia B; en pacientes asintomáticos, se considera una recomendación de clase IIa y grado de evidencia C³⁵ (tabla 11).

Taquicardia ventricular polimórfica y catecolaminérgica

Esta enfermedad se caracteriza por la inducción adrenérgica de taquicardias ventriculares polimórficas en ausencia de anomalías estructurales cardíacas y antecedentes familiares de síncope, y por presentar una incidencia de MCS en un tercio de los casos^{182,183}. Las arritmias son reproducibles durante la ergometría o una infusión de isoproterenol¹⁸³. Por el

momento, los bloqueadores beta parecen ser la única terapia efectiva¹⁸³. Un análisis retrospectivo de los pocos casos publicados muestra una incidencia de MCS del 10,5 y del 48% en pacientes con y sin tratamiento con bloqueadores beta, respectivamente¹⁸³. A pesar de que estos hallazgos no son concluyentes debido a la ausencia de estudios comparativos, se recomienda el uso de bloqueadores beta para la prevención primaria y secundaria de la MCS (clase IIa, grado de evidencia C)³⁵.

MCS en el corazón normal

La FV idiopática ocurre en el 8% de los casos con MCS¹⁸⁴. De acuerdo con el registro europeo UCARE, la prevención de las recurrencias con agentes antiarrítmicos y bloqueadores beta ha fallado¹⁸⁵. El *síndrome de Brugada*¹⁸⁶ es una alteración arritmogénica asociada con un alto riesgo de MCS, causada por arritmias ventriculares polimórficas rápidas que se presentan sobre todo en reposo o durante el sueño en individuos con un corazón estructuralmente normal. La incidencia de parada cardíaca en el seguimiento a los 3 años puede ser de hasta un 30%. Esta enfermedad se caracteriza por el bloqueo transitorio de la rama derecha y la elevación del segmento ST en las derivaciones V1-V3. Todavía no se ha estudiado la eficacia de los bloqueadores beta en este síndrome. Por tanto, por el momento no se recomienda su uso en esta enfermedad³⁵.

Otras situaciones

Los bloqueadores beta están indicados en pacientes con marcapasos y desfibriladores implantables para la prevención secundaria (clase IIb y IIa, respectivamente, grado de evidencia C)³⁵.

Hipertensión

Los bloqueadores beta están indicados en el tratamiento de la hipertensión (clase I, grado de evidencia A)^{46,52,53} (tabla 12). Se puede utilizar bloqueadores beta por vía intravenosa para tratar las crisis hipertensivas. Las Guías de Práctica Clínica actuales recomiendan fuertemente el control de la presión arterial en distintos niveles de acuerdo con el perfil de riesgo del paciente (cuanto más alto es el riesgo, menor es la presión arterial óptima)^{52,56-58,187-189} y, en la mayoría de los casos, para el control adecuado de la presión arterial se requiere el uso combinado de 2 o más fármacos antihipertensivos. Aunque el objetivo primario en los pacientes hipertensos es el control de los valores de presión arterial, el tratamiento farmacológico debe reducir también la morbilidad y la mortalidad, y la selección de un fármaco específico debe estar basada en el perfil del paciente⁵⁸. Por tanto, los bloqueadores beta

TABLA 12. Pautas para el uso de bloqueadores beta en el tratamiento de la hipertensión

Situación/indicación	Clase	Grado	Referencia bibliográfica
Para controlar la presión arterial	I	A	52, 56, 57
Tras el IM, en isquemia, taquiarritmias, insuficiencia cardíaca	I	A	52, 57, 188

IM: infarto de miocardio.

TABLA 13. Pautas para el uso de bloqueadores beta en la disección aórtica

Situación/indicación	Clase	Grado	Referencia bibliográfica
Para bajar la presión arterial	I	C	202

deben ser considerados como el tratamiento de primera elección, solos o combinados, en pacientes con infarto de miocardio previo, cardiopatía isquémica, arritmias o insuficiencia cardíaca, disfunción ventricular izquierda asintomática, diabetes o riesgo elevado de enfermedad coronaria, sobre la base de la eficacia de estos fármacos en estos grupos de población (clase I, grado de evidencia A)^{52,56,57,188}.

En ensayos clínicos anteriores, el tratamiento de la hipertensión con bloqueadores beta estaba asociado con una mejoría de los resultados a largo plazo, incluida una reducción de la mortalidad¹⁹⁰⁻¹⁹², los accidentes cerebrovasculares¹⁹³⁻¹⁹⁵ y la insuficiencia cardíaca¹⁹³. En el estudio STOP-Hypertension (Swedish Trial in Old Patients with hypertension)¹⁹⁰, la mortalidad de todo tipo y la MCS fueron menores en el grupo de bloqueadores beta (metoprolol, pindolol o atenolol) que en el grupo placebo. En el estudio MAPHY¹⁹², en el que se comparaba el metoprolol con las tiacidas, la reducción de la presión arterial fue similar en ambos grupos, pero la mortalidad fue inferior en el grupo de metoprolol. En otros ensayos clínicos no se observó este beneficio de los bloqueadores beta frente a los diuréticos. En el estudio MRC (Medical Research Council)¹⁹¹ no se observó una reducción de las complicaciones cardiovasculares en el grupo tratado con atenolol comparado con placebo o diuréticos en pacientes hipertensos sin historia previa de infarto de miocardio, angina e insuficiencia cardíaca. En el estudio HAPPHY¹⁹⁴, los bloqueadores beta (metoprolol, atenolol o propranolol) no mejoraron el resultado clínico en comparación con los diuréticos. En un metaanálisis¹⁹³, los bloqueadores beta fueron efectivos en la prevención de accidentes cerebrovasculares e insuficiencia cardíaca, comparados con el grupo placebo pero no con el grupo de diuréticos.

En ensayos clínicos más recientes, los bloqueadores beta comparados con los bloqueadores de los canales de calcio¹⁹⁶ y los IECA¹⁹⁶⁻¹⁹⁹ fueron igualmente efectivos para reducir la presión arterial y los riesgos cardiovasculares. En un metaanálisis en el que se incluían los estudios UKPDS (UK Prospective Diabetes Study, atenolol frente a captopril), STOP-Hypertension-2

(diuréticos o bloqueadores beta frente a IECA y frente a bloqueadores de los canales de calcio tipo dihidropiridina), CAPP (diuréticos o bloqueadores beta frente al captopril) y NORDIL (tiacida o bloqueadores beta frente a diltiazem), se observó que los IECA ofrecían la misma protección cardiovascular que los diuréticos o los bloqueadores beta, y que los bloqueadores de los canales de calcio proporcionaban una reducción adicional de un 13% en el riesgo de accidentes cerebrovasculares, si bien el riesgo de infarto era un 19% superior que con bloqueadores beta o diuréticos²⁰⁰.

En el estudio LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) se comparaba el inhibidor de la angiotensina II losartán con el atenolol en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda pero sin infarto de miocardio o accidente cerebrovascular durante los 6 meses previos, angina con necesidad de tratamiento con bloqueadores beta, e insuficiencia cardíaca o una fracción de eyección del ventrículo izquierdo $\leq 40\%$. El losartán se asoció con una mayor reducción de accidentes cerebrovasculares que el atenolol (el 5 frente al 6,7%) durante un seguimiento medio de 8,4 años. Las tasas de mortalidad y de infarto de miocardio fueron similares en ambos grupos²⁰¹.

Disección aórtica

Los bloqueadores beta están indicados en los pacientes con sospecha o diagnóstico de disección aórtica para disminuir la presión arterial (clase I, grado de evidencia C) (tabla 13)²⁰². Los bloqueadores beta reducen la presión arterial y la presión diferencial (diferencia de presión sistólica/diastólica), que refleja la fuerza ejercida sobre la pared aórtica. Por esta razón, los bloqueadores beta están considerados los fármacos de elección en pacientes con disección aórtica, aunque esta estrategia terapéutica no ha sido probada en ensayos clínicos aleatorizados. Se dará preferencia a la administración intravenosa de los bloqueadores beta (propranolol, metoprolol, atenolol, labetalol y esmolol) con el objeto de obtener un rápido control de la presión arterial, pero bajo un estricto control de ésta,

TABLA 14. Pautas para el uso de bloqueadores beta en cirugía no cardíaca

Situación/indicación	Clase	Grado	Referencia bibliográfica
Riesgo cardíaco alto (historia de isquemia, arritmias, hipertensión o isquemia inducida por estrés, para reducir eventos isquémicos y arritmias)	I	A	54
Uso preoperatorio para controlar la isquemia, hipertensión, arritmias	I	A	54
Tratamiento de la isquemia peroperatoria, hipertensión y arritmias	Ila	B	54

de la frecuencia cardíaca y de la perfusión de los órganos terminales. En la tabla 3 se indican las dosis recomendadas, que se deberán ajustar de acuerdo con la respuesta obtenida^{193,194,203}. Mientras que los agentes bloqueadores beta son suficientes para la mayoría de los pacientes, en los que presentan hipertensión severa puede ser necesaria su combinación con nitroprusiato sódico intravenoso.

Miocardopatía hipertrófica

La miocardopatía hipertrófica es una enfermedad compleja con un amplio espectro de manifestaciones y un dilatado perfil de riesgo. A pesar de que los bloqueadores beta (incluidos el propranolol, atenolol, metoprolol, sotalol o nadolol) han sido utilizados con éxito para aliviar los síntomas, mejorar la capacidad física, controlar la frecuencia cardíaca, tratar las arritmias, tratar la insuficiencia cardíaca y prevenir la MCS en pacientes con/sin evidencia de obstrucción en el tracto de salida del ventrículo izquierdo, su uso no ha sido claramente establecido¹⁷⁶. Además, no se ha probado que el tratamiento profiláctico con estos fármacos en pacientes asintomáticos sea efectivo para prevenir o retrasar la progresión de los síntomas congestivos y mejorar el pronóstico.

Uso profiláctico en cirugía no cardíaca

Los bloqueadores beta están indicados en los pacientes con alto riesgo cardíaco, con historia actual o previa de isquemia, arritmias o hipertensión controlada con bloqueadores beta y en pacientes con isquemia en pruebas perioperatorias antes de una cirugía electiva no cardíaca (especialmente cirugía vascular), para prevenir eventos isquémicos y arritmias (clase I, grado de evidencia A). Además, están indicados en el tratamiento de la hipertensión perioperatoria, la isquemia y las arritmias identificadas en el preoperatorio y sin tratamiento previo (clase IIa, grado de evidencia B) (tabla 14)⁵⁴. El tratamiento perioperatorio con bloqueadores beta en pacientes de alto riesgo está infrutilizado²⁰⁵.

En algunos estudios se ha asociado la administración preoperatoria de bloqueadores beta con un mejor control de la presión arterial^{206,207} y con una reducción de la isquemia perioperatoria^{204,206-212} y de las arritmias^{213,214}. También hay pruebas de que los pacientes

con alto riesgo de enfermedad coronaria obtienen mejores resultados si son tratados con bloqueadores beta durante la hospitalización para una intervención quirúrgica no cardíaca, incluida una reducción de la mortalidad y de las complicaciones cardiovasculares durante un período de 2 años tras la cirugía^{215,216}. En un reducido ensayo clínico en el que se seleccionó a 112 pacientes con factores de riesgo por cardiopatía isquémica y resultados positivos en la ergometría con dobutamina, se comparó el bisoprolol administrado antes de la cirugía vascular con placebo²¹⁶. La mortalidad cardíaca (3,4 frente a 17%) y el infarto no mortal (0 frente a 17%) fueron inferiores en el grupo de bisoprolol. Boersma et al²¹⁷ volvieron a analizar la cohorte de 1.351 pacientes consecutivos incluida en este estudio. Los pacientes tratados con bloqueadores beta presentaron un menor riesgo de complicaciones cardíacas que los que no recibieron este tratamiento. En otro estudio^{215,218}, el atenolol administrado antes de la cirugía general redujo los episodios de isquemia durante la monitorización electrocardiográfica y mejoró los resultados en el seguimiento a los 6 meses en comparación con el grupo placebo. Aunque estos estudios son reducidos y no ofrecen respuestas definitivas, los resultados sugieren una mejoría de los resultados, especialmente en pacientes de alto riesgo.

Síncope vasovagal

Se ha considerado que, en el síncope vasovagal, los bloqueadores beta reducían el grado de activación mecanorreceptora, asociada a un descenso brusco del retorno venoso, y bloqueaban los efectos de unos niveles altos de adrenalina circulante. Sin embargo, este efecto no pudo ser demostrado en los 5 amplios estudios clínicos controlados con seguimiento a largo plazo²¹⁹⁻²²³, y en los estudios controlados realizados a corto plazo se han comunicado resultados contradictorios^{224,225}. No hay justificación para el uso de bloqueadores beta en otras formas de síncope de mediación neurológica e incluso su utilización puede ser perjudicial en síndromes disautonómicos. Los bloqueadores beta pueden potenciar la bradicardia en el síndrome del seno carotídeo y en todas las formas cardioinhibidoras de síncope de mediación neurológica. Por tanto, de momento no se dispone de ninguna evidencia que apoye el uso de bloqueadores beta en el síncope vasovagal (grado de evidencia A)²²⁶.

Bloqueadores beta durante el embarazo

Se han utilizado bloqueadores beta durante el embarazo sin evidencia de efectos teratogénicos. Aunque la experiencia es muy limitada, los bloqueadores beta están considerados como la terapia indicada para las mujeres embarazadas que presenten hipertensión, estenosis mitral con hipertensión pulmonar, coartación de la aorta, cardiopatía isquémica y arritmias ventriculares y supraventriculares; el tratamiento se puede mantener durante el parto^{152,227,228}. Los agentes selectivos, sin efectos sobre la contracción del útero, son los preferidos.

(*) Los documentos de consenso sobre fármacos cardiovasculares tienen como objetivo proporcionar una información simple, comprensible y de interés práctico para los médicos que pueden utilizar un grupo de fármacos determinado. Por consiguiente, el objetivo no es revisar de manera detallada y en profundidad un grupo de fármacos o una enfermedad concreta.

El documento de la European Society of Cardiology (ESC) sobre bloqueadores β -adrenérgicos se basa fundamentalmente en guías de actuación previas de la ESC, de la American Heart Association y del American College of Cardiology. Las diversas recomendaciones se revisaron con detalle y en caso necesario fueron modificadas de acuerdo con la información científica actual disponible en la bibliografía.

No todos los bloqueadores beta son iguales. Hay diferencias muy importantes en cuanto a su perfil farmacológico que deben ser consideradas en cada situación clínica. Como norma general, el bloqueador beta de elección es el que tiene un beneficio demostrado en una situación clínica concreta.

Los bloqueadores β -adrenérgicos desempeñan un papel crucial en las enfermedades cardiovasculares, desde la hipertensión a la isquemia, las arritmias y la insuficiencia cardíaca.

Durante los últimos años se ha acumulado una importantísima cantidad de información que ha tenido como resultado la expansión de sus indicaciones y la restricción de las contraindicaciones. Sin embargo, los bloqueadores beta se emplean menos de lo esperado, especialmente en España y otros países del área mediterránea, en comparación con los países del norte de Europa, Estados Unidos y Canadá. En España, el empleo de bloqueadores beta ha aumentado de forma progresiva en los últimos años, pero todavía hay una oportunidad para mejorar el tratamiento de los pacientes con enfermedades cardiovasculares mediante el mayor y más racional empleo de fármacos bloqueadores beta.

BIBLIOGRAFÍA

- Cruickshank JM, Prichard BNC. Beta-adrenoceptors. En: Cruickshank JM, Prichard BNC, editors. Beta-blockers in clinical practice. London: Churchill Livingstone; 1996. p. 9-86.
- Tamargo JL, Delpón E. Optimisation of β -blockers pharmacology. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1990;16 Suppl. 5:S8-10.
- Frishman WH, Lazar EJ, Gorodokin G. Pharmacokinetic optimisation of therapy with beta-adrenergic-blocking agents. *Clin Pharmacokinet.* 1991;20:311-8.
- Frishman WH. Carvedilol. *N Engl J Med.* 1998;339:1759-65.
- Benfield P, Sorkin EM. Esmolol. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs.* 1987;33:392-412.
- Bristow MR. Pathophysiologic and pharmacologic rationale for clinical management of chronic heart failure with beta-blocking agents. *Am J Cardiol.* 1993;71:C12-22.
- Bouzamondo A, Hulot JS, Sánchez P, et al. Beta-blocker treatment in heart failure. *Fundam Clin Pharmacol.* 2001;15:95-109.
- Waagstein F. Beta-blockers in congestive heart failure: the evolution of a new treatment concept-mechanism of action and clinical implications. *J Clin Basic Cardiol.* 2002;5:215-23.

- Man in't Veld AJ, Van der Meiracker A, Schalekamp MA. The effect of beta-adrenoceptor antagonists on total peripheral resistance. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1986;8 Suppl. 4:S49-60.
- Frishman WH. Multifactorial actions of beta-adrenergic-blocking drugs in ischemic heart disease: current concepts. *Circulation.* 1983;67 Suppl. I:I11-8.
- Opie LH. Effect of beta-adrenergic blockade on biochemical and metabolic response to exercise. *Am J Cardiol.* 1985;55:D95.
- Kukin ML, Kalman J, Charney R, et al. Prospective, randomized comparison of effect of long-term treatment with metoprolol or carvedilol on symptoms, exercise, ejection fraction, and oxidative stress in heart failure. *Circulation.* 1999;102:2646-51.
- Cleland JG, Dargie HJ. Arrhythmias, catecholamines and electrolytes. *Am J Coll Cardiol.* 1988;62:55-9.
- Shizukuda Y, Buttrick PM, Geenen D, et al. Beta-adrenergic stimulation causes cardiocyte apoptosis: influence of tachycardia and hypertrophy. *Am J Physiol.* 1998;275:961-8.
- Lowes BD, Gilbert EM, Abraham WT, et al. Myocardial gene expression in dilated cardiomyopathy treated with beta-blocking agents. *N Engl J Med.* 2002;346:1357-65.
- Hjalmarson A, Elmfeldt D, Herlitz J, et al. Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction. A double-blind randomised trial. *Lancet.* 1981;ii:823-87.
- Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, et al. for the MERIT-HF Study Group: Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure. The metoprolol CR/XI randomized intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *JAMA.* 2000;283:1293-302.
- Thadani U, Whitsett TL. Beta-adrenergic-blockers and intermittent claudication: time for reappraisal. *Arch Int Med.* 1991;151:1705-7.
- Radack K, Deck C. β -adrenergic blocker therapy does not worsen intermittent claudication in subjects with peripheral arterial disease. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Int Med.* 1991;151:1769-76.
- Kjekshus J, Gilpin E, Gali G, et al. Diabetic patients and beta blockers after acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 1990;11:43-50.
- Gottlieb S, McCarter R, Vogel R. Effect of beta-blockade on mortality among high risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1998;338:489-97.
- Poole-Wilson P. COMET study. European Congress of Cardiology. Vienna, September 2003.
- Chen J, Radford MJ, Wang Y, et al. Effectiveness of beta-blocker therapy after acute myocardial infarction in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:1950-6.
- Salem S, McDevitt D. Central effects of beta-adrenoceptor antagonists. *Clin Pharmacol Ther.* 1983;33:52-7.
- Houston MC, Hodge R. Beta-adrenergic blocker withdrawal syndromes in hypertension and other cardiovascular diseases. *Am Heart J.* 1988;116:515-23.
- Psaty BM, Koepsell TD, Wagner EH, et al. The relative risk of incident coronary heart disease associated with recently stopping the use of beta-blockers. *JAMA.* 1990;263:1653-7.
- Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE, et al. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Respir Med.* 2003;97:1094-101.
- Andrus MR, Holloway KP, Clark DB. Use of beta-blockers in patients with COPD. *Ann Pharmacother.* 2004;38:142-5.
- Heintzen MP, Strauer BE. Peripheral vascular effects of beta-blockers. *Eur Heart J.* 1994;15:2-7.
- Gheorghade M, Goldstein S. Blockers in the post-myocardial infarction patient. *Circulation.* 2002;106:394-8.
- Haas SJ, Vos T, Gilbert RE, et al. 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 largescale clinical trials. *Am Heart J.* 2003;146:848-53.
- Blaufarb I, Pfeifer TM, Frishman WH. Beta-blockers: drug interactions of clinical significance. *Drug Safety.* 1995;13:359-70.
- Van de Werf F, et al, for the task force of the management of acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology.

- Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2003;24:28-66.
34. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction) ACC/AHA. Guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction American College of Cardiology [consultado 9/99]. Disponible en: www.acc.org
 35. Priori SG, Aliot E, Blomström-Lundqvist C, et al. for the Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2001;22:1374-450.
 36. Waagstein F, Hjalmarson AC, Wasir HS. Apex cardiogram and systolic time intervals in acute myocardial infarction and effect of practolol. *Br Heart J*. 1974;1109-21.
 37. Hjalmarson A, Elmfeldt D, Herlitz J, et al. Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction. A double-blind randomised trial. *Lancet*. 1981;ii:823-7.
 38. Richterova A, Herlitz J, Holmberg S, et al. The Goeteborg Metoprolol Trial in Acute Myocardial Infarction. Effects on chest pain. *Am J Cardiol*. 1984;53:D32-6.
 39. Norris RM, Brown MA, Clarke ED, et al. Prevention of ventricular fibrillation during acute myocardial infarction by intravenous propranolol. *Lancet*. 1984;2:883-6.
 40. ISIS-1 (First International Study of Infarct Survival) collaborative group. Randomised trial of intravenous atenolol among 16027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. *Lancet*. 1986;ii:57-66.
 41. The MIAMI Trial Research Group: Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI). *Am J Cardiol*. 1985;56:G1-57.
 42. Rydén L, Ariniego R, Arman K, et al. A double-blind trial of metoprolol in acute myocardial infarction. Effects on ventricular tachyarrhythmias. *N Engl J Med*. 1983;308:614-8.
 43. Yusuf S, Lessem J, Pet J, et al. Primary and secondary prevention of myocardial infarction and strokes. An update of randomly allocated controlled trials. *J Hypertens*. 1993;11 Suppl. 4:S61-73.
 44. Freemantle N, Cleland J, Young P, et al. Beta blockade after myocardial infarction. Systematic review and meta regression analysis. *BMJ*. 1999;1730-7.
 45. Roberts R, Rogers WJ, et al. Immediate versus deferred beta-blockade following thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction (TIMI) IIB study. *Circulation*. 1991;83:422-37.
 46. Van de Werf F, Janssens L, Brzostek T, et al. Short term effect of early intravenous treatment with beta-adrenergic blocking agents or a specific bradycardia agent in patients with acute myocardial infarction receiving thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22:407-16.
 47. Barron HV, Rundle AC, Gore JM, et al, for the participants in the National Registry of Myocardial Infarction-2. Intracranial hemorrhage rates and effect of immediate beta-blocker use in patients with acute myocardial infarction treated with tissue plasminogen activator. *Am J Cardiol*. 2000;85:294-8.
 48. Pfisterer M, Cox JL, Granger CG, et al. 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;32:634-40.
 49. Harjai KJ, Stone GW, Boura J, et al. Effects of prior beta-blocker therapy on clinical outcomes after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2003;91:655-60.
 50. Halkin A, Nikolsky E, Aymong E, et al. The survival benefit of periprocedural beta-blockers in patients with acute myocardial infarction undergoing primary angioplasty is determined by use of these drugs before admission. *Am J Cardiol*. 2003;92 Suppl. L:L228.
 51. Kernis SJ, Arguya KJ, Boura J, et al. Does beta-blocker therapy improve clinical outcomes of acute myocardial infarction after successful primary angioplasty? A pooled analysis from the primary angioplasty in myocardial infarction-2 (PAMI-2). No surgery on-site (noSOS), stent PAMI and Air PAMI trials. *Circulation*. 2003;108 Suppl. IV:416-7.
 52. Wood D, De Backer G, Faergeman O, et al, for the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention: European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society, European Society of Hypertension, International Society of Behavioural Medicine, European Society of General Practice/Family Medicine, European Network. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. *Eur Heart J*. 1998;19:1434-503.
 53. Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, et al, for the task force on practice guidelines, ACC/AHA/ACP-ASIM. Guidelines for the management of patients with chronic stable angina. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:2092-197.
 54. Eagle KA, Berger PB, Calkins H, et al, for the task force. ACC/AHA guideline update on perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2002;105:1257-67.
 55. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure) ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult 2002. Disponible en: <http://www.acc.org>
 56. Grundy SM, Ivor J, Benjamin IJ, et al. Diabetes and cardiovascular disease. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 1999;100:1134-46.
 57. Smith SC, Blair SN, Bonow RO, et al. AHA/ACC Guidelines for preventing heart attack and death in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: 2001 update. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation*. 2001;104:1577-9.
 58. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al, for the Third Joint Task Force of the European and other Societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2003;24:1601-10.
 59. Soumerai SB, McLaughlin TJ, Spiegelman D, et al. Adverse outcomes of underuse of beta-blockers in elderly survivors of acute myocardial infarction. *JAMA*. 1997;277:115-21.
 60. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin: The Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *Eur Heart J*. 2002;23:1190-201.
 61. The beta-blocker heart attack study group. The beta-blocker heart attack trial. *JAMA*. 1981;246:2073-4.
 62. Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1981;304:801-7.
 63. Pedersen TR. Six-year follow-up of the Norwegian Multicenter Study on Timolol after Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 1985;313:1055-8.
 64. Hjalmarson A, Elmfeldt D, Herlitz J, et al. Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction: a double-blind randomised trial. *Lancet*. 1981;2:823-7.
 65. Boissel JP, Leizorovicz A, Picolet H, et al. Secondary prevention after high-risk acute myocardial infarction with low dose acebutolol. *Am J Cardiol*. 1990;66:251-60.
 66. The CAPRICORN investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. The CAPRICORN randomised trial. *Lancet*. 2001;357:1385-90.
 67. The beta-blocker pooling project research group. The beta-blocker pooling project. Subgroup findings from randomized trials in postinfarction patients. *Eur Heart J*. 1988;9:8-16.
 68. Hedblad J, Wikstrand L, Janzon H, et al. Low-dose metoprolol CR/XL and fluvastatin slow progression of carotid intima-media thickness: main results from the beta-blocker cholesterol-lowering asymptomatic plaque study (BCAPS). *Circulation*. 2001;103:1721-6.
 69. Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction.

- tion in patients with diabetes mellitus. DIGAMI study group. *BMJ*. 1997;314:1512-5.
70. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KAA, et al. for the task force of the European Society of Cardiology. Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2000;21:1406-32.
 71. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KAA, et al. for the 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;23:1809-40.
 72. 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) ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non ST-segment elevation myocardial infarction. American Heart Association; 2002. Disponible en: www.americanheart.org
 73. Gottlieb S, Weisfeldt ML, Ouyang P, et al. Effect of the addition of propranolol to therapy with nifedipine for unstable angina pectoris: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Circulation*. 1986;3:331-7.
 74. Telford A, Wilson C. Trial of heparin versus atenolol in prevention of myocardial infarction in intermediate coronary syndrome. *Lancet*. 1981;1:1225-8.
 75. Lubsen JTT. Efficacy of nifedipine and metoprolol in the early treatment of unstable angina in the coronary care unit: findings from the Holland Interuniversity Nifedipine/metoprolol Trial (HINT). *Am J Cardiol*. 1987;60:A18-25.
 76. Yusuf S, Witte J, Friedman L. Overview of results of randomized trials in heart disease: unstable angina, heart failure, primary prevention with aspirin and risk factor modifications. *JAMA*. 1988;260:2259-63.
 77. Ellis K, Tchong JE, Sapp S, et al. 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: 299-305.
 78. Tilmant PY, Lablanche JM, Thieuleux FA, et al. Detrimental effect of propranolol in patients with coronary arterial spasm countered by combination with diltiazem. *Am J Cardiol*. 1983; 52:230-3.
 79. Task Force of the European Society of Cardiology. Management of stable angina pectoris. *Eur Heart J*. 1997;18:394-413.
 80. Wang TJ, Stafford RS. National patterns and predictors of beta-blocker use in patients with coronary artery disease. *Arch Int Med*. 1998;158:1901-6.
 81. Rydén L. Efficacy of epanolol versus metoprolol in angina pectoris: report from a Swedish multicentre study of exercise tolerance. *J Int Med*. 1992;231:7-11.
 82. Boberg J, Larsen FF, Pehrsson SK. The effects of beta blockade with (epanolol) and without (atenolol) intrinsic sympathomimetic activity in stable angina pectoris. The Visacor Study Group. *Clin Cardiol*. 1992;15:591-5.
 83. Frishman WH, Heiman M, Soberman J, et al. Comparison of celiprolol and propranolol in stable angina pectoris. Celiprolol International Angina Study Group. *Am J Cardiol*. 1991;67: 665-70.
 84. Cruickshank JM, Prichard BNC. Arrhythmias. En: Cruickshank JM, Prichard BNC, editors. Beta-blockers in clinical practice. London: Churchill Livingstone; 1996. p. 631-704.
 85. Gruppo italiano per lo studio della sopravvivenza nell'infarto miocardico. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet*. 1994;343:1115-22.
 86. Prida XE, Hill JA, Feldman RL. Systemic and coronary hemodynamic effects of combined alpha- and beta-adrenergic blockade (labetalol) in normotensive patients with stable angina pectoris and positive exercise stress test responses. *Am J Cardiol*. 1987;59:1084-8.
 87. Capone P, Mayol R. Celiprolol in the treatment of exercise induced angina pectoris. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1986;8 Suppl. 4:S135-7.
 88. Mulcahy D, Cunningham D, Crean P, et al. Circadian variations of total ischemic burden and its alterations with anti-anginal agents. *Lancet*. 1988;i:755-88.
 89. Hauf-Zachariou U, Blackwood RA, Gunawardena KA, et al. Carvedilol versus verapamil in chronic stable angina: a multicentre trial. *Eur J Clin Pharmacol*. 1997;52:95-100.
 90. McLenachan JM, Findlay IN, Wilson JT, et al. Twenty-four hour betablockade in stable angina pectoris: a study of atenolol and betaxolol. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1992;20:311-5.
 91. Pepine CJ, Cohn PF, Deedwania PC, et al. Effects of treatment on outcome in mildly symptomatic patients with ischemia during daily life. The Atenolol Silent Ischemia Study (ASIST). *Circulation*. 1994;90:762-8.
 92. Wallace WA, Wellington KL, Chess MA, et al. Comparison of nifedipine gastrointestinal therapeutic system and atenolol on antianginal efficacies and exercise hemodynamic responses in stable angina pectoris. *Am J Cardiol*. 1994;73:23-8.
 93. De Vries RJ, Van den Heuvel AF, Lok DJ, et al. Nifedipine gastrointestinal therapeutic system versus atenolol in stable angina pectoris. The Netherlands Working Group on Cardiovascular Research (WCN). *Int J Cardiol*. 1996;57:143-50.
 94. Fox KM, Mulcahy D, Findlay I, et al. The total ischaemic burden european trial (TIBET). Effects of atenolol, nifedipine SR and their combination on the exercise test and the total ischaemic burden in 608 patients with stable angina. The TIBET Group. *Eur Heart J*. 1996;17:96-103.
 95. Van de Ven LL, Vermeulen A, Tans JG, et al. Which drug to choose for stable angina pectoris: a comparative study between bisoprolol and nitrates. *Int J Cardiol*. 1995;47:217-23.
 96. Waysbort J, Meshulam N, Brunner D. Isosorbide-5-mononitrate and atenolol in the treatment of stable exertional angina. *Cardiology*. 1991;79 Suppl. 2:19-26.
 97. Kawanishi DT, Reid CL, Morrison EC, et al. Response of angina and ischemia to long-term treatment in patients with chronic stable angina: a double-blind randomized individualized dosing trial of nifedipine, propranolol and their combination. *J Am Coll Cardiol*. 1992;19:409-17.
 98. Meyer TE, Adanms C, Commerford P. Comparison of the efficacy of atenolol and its combination with slow-release nifedipine in chronic stable angina. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1993;7: 909-13.
 99. Steffensen R, Grande P, Pedersen F, et al. Effects of atenolol and diltiazem on exercise tolerance and ambulatory ischaemia. *Int J Cardiol*. 1993;40:143-53.
 100. Parameshwar J, Keegan J, Mulcahy D, et al. Atenolol or nicardipine alone is as efficacious in stable angina as their combination: a double blind randomised trial. *Int J Cardiol*. 1993;40:135-41.
 101. Foale RA. Atenolol versus the fixed combination of atenolol and nifedipine in stable angina pectoris. *Eur Heart J*. 1993; 14:1369-74.
 102. Rouleau JL, Talajic M, Sussex B, et al. Myocardial infarction patients in the 1990s: their risk factors, stratification and survival in Canada. The Canadian assessment of myocardial infarction (CAMI) Study. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27:1119-27.
 103. Egstrup K. Transient myocardial ischemia after abrupt withdrawal of antianginal therapy in chronic stable angina. *Am J Cardiol*. 1988;61:1219-22.
 104. Dargie HJ, Ford I, Fox KM. Total ischaemic burden european trial (TIBET). Effects of ischaemia and treatment with atenolol, nifedipine SR and their combination on outcome in patients with chronic stable angina. The TIBET Study Group. *Eur Heart J*. 1996;17:104-12.
 105. Rehnqvist N, Hjemdahl P, Billing E, et al. Treatment of stable angina pectoris with calcium antagonists and beta-blockers. The APSIS study. Angina prognosis study in Stockholm. *Cardiologia*. 1995;40 Suppl. 1:301.
 106. Von Arnim T. Medical treatment to reduce total ischemic burden: total ischemic burden bisoprolol study (TIBBS), a multicenter trial comparing bisoprolol and nifedipine. The TIBBS Investigators. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25:231-8.
 107. Savonitto S, Ardissino D, Egstrup K, et al. 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;27:311-6.

108. Remme WJ, Swedberg K, et al, for the task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure, European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2001;22:1527-60.
109. Komajda M, Follath F, Swedberg K, et al, for the study group of diagnosis of the working group on heart failure of the European Society of Cardiology. The Euro heart failure survey programme: a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 2: treatment. *Eur Heart J*. 2003;24:464-74.
110. Waagstein F, Hjalmarson AA, Varnauskas E, et al. Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J*. 1975;37:1022-36.
111. Swedberg K, Hjalmarson A, Waagstein F, et al. Beneficial effects of long-term beta-blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J*. 1980;44:117-33.
112. Anderson J, Lutz JR, Gilbert EM, et al. A randomized trial of low-dose betablockade therapy for idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1985;55:471-5.
113. Engelmeier RS, O'Connell JB, Walsh R, et al. Improvement in symptoms and exercise tolerance by metoprolol in patients with dilated cardiomyopathy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Circulation*. 1985;72:536-46.
114. Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, et al, for the MDC Trial Study Group. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet*. 1993;342:1441-6.
115. CIBIS investigators and committees. A randomized trial of beta-blockade in heart failure. The cardiac insufficiency bisoprolol study (CIBIS). *Circulation*. 1994;90:1765-73.
116. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. 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;334:1349-55.
117. Colucci WS, Packer M, Bristow MR, et al, for the US carvedilol heart failure study group. Carvedilol inhibits clinical progression in patients with mild symptoms of heart failure. *Circulation*. 1996;94:2800-6.
118. Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, et al, for the MOCHA Investigators. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. *Circulation*. 1996;94:2807-16.
119. Australia/New Zealand heart failure research collaborative group. Randomised, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease. *Lancet*. 1997;349:375-80.
120. Lechat P, Packer M, Chalon S, et al. Clinical effects of betaadrenergic blockade in chronic heart failure: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled, randomized trials. *Circulation*. 1998;98:1184-91.
121. CIBIS-II investigators and committees. The cardiac insufficiency bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*. 1999;353:9-13.
122. MERIT-HF study group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure. Metoprolol CR/XL randomised intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999;353:2001-7.
123. The RESOLVD Investigators. Effects of metoprolol CR in patients with ischemic and dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 2000;101:378-84.
124. Packer M, Coats AJS, Fowler MB, et al, for the carvedilol prospective randomized cumulative survival study group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;344:1651-8.
125. Doughty RN, Whalley GA, Gamble G, et al, on behalf of the Australia-New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Left ventricular remodeling with carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29:1060-6.
126. Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, et al. 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;41:1529-38.
127. Metra M, Giubbini R, Nodari S, et al. Differential effects of betablockers in patients with heart failure: a prospective, randomized, double-blind comparison of the long-term effects of metoprolol versus carvedilol. *Circulation*. 2000;102:546-51.
128. Bolger AP, Al-Nasser F. Beta-blockers for chronic heart failure: surviving longer but feeling better. *Int J Cardiol*. 2003;92:1-8.
129. Goldstein S, Fagerberg B, Hjalmarson A, et al. 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;38:932-8.
130. The 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;344:1659-67.
131. Torp-Pedersen C, Køber L, Ball S, et al. The incomplete bucindolol evaluation in acute myocardial infarction trial (BEAT). *Eur J Heart Fail*. 2002;4:495.
132. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JCF, et al, for the COMET 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;362:7-13.
133. MacMurray J, Cohen-Solal A, Dietz R, et al. Practical recommendations for the use of ACE inhibitors, beta-blockers and spironolactone in heart failure: putting guidelines into practice. *Eur J Heart Failure*. 2001;3:495-502.
134. Herlitz J, Waagstein F, Lindqvist J, Swedberg K, Hjalmarson A. Effect of metoprolol on the prognosis for patients with suspected acute myocardial infarction and indirect signs of congestive heart failure (a subgroup analysis of the Goteborg Metoprolol Trial). *Am J Cardiol*. 1997;80:J40-4.
135. Nieminen M, Beohm M, Drexler H, et al, for the European Society of Cardiology Task Force on Acute Heart Failure. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute heart failure. *Eur Heart J* (will be submitted to the European Heart Journal in 2004).
136. Fuster V, Rydén LE, Asinger RW, et al, for the ACC/AHA/ESC task force. 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;1852-923.
137. Blomström-Lundqvist C, Scheinman MM, Aliot EM, et al. ACCC/AHA/ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias. 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 (committee to develop guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias) developed in collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J*. 2003;24:1857-97.
138. Turner P, Granville-Grosman KL, Smart JV. Effect of adrenergic receptor blockade on the tachycardia of toritoxicosis and anxiety state. *Lancet*. 1965;2:1316-8.
139. Delarue NC, Morrow JD, Kerr JH, Colapinto RF. Phaeocromocytoma in the modern context. *Can J Surg*. 1978;21:387-94.
140. Singh BN. Clinical aspects of the antiarrhythmic action of beta-receptor blocking drugs. Part 1. Pattern of response of common arrhythmias. *NZ Med J*. 1973;78:482-6.
141. Rehnqvist N. Clinical experience with intravenous metoprolol in supraventricular tachyarrhythmias. A multicentre study. *Ann Clin Res*. 1981;13 Suppl. 30:68-72.
142. Sweany AE, Moncloa F, Vickers FF, et al. Antiarrhythmic effects of intravenous timolol in supraventricular arrhythmias. *Clin Pharmacol Ther*. 1985;37:124-7.
143. McBride JW, McCoy HG, Goldenberg IF. Supraventricular tachycardia treated with continuous infusion of propranolol. *Clin Pharmacol Ther*. 1988;44:93-9.
144. Jordaens L, Gorgels A, Stroobandt R, et al. Efficacy and safety of intravenous sotalol for the termination of paroxysmal supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol*. 1991;68:35-40.

145. Cruickshank JM, Prichard BNC. Arrhythmias. En: Cruickshank JM, Prichard BNC, editors. *Beta-blockers in clinical practice*. London: Churchill Livingstone; 1996. p. 705-63.
146. Gibson DG, Sowton E. The use of beta-adrenergic receptor blocking drugs in dysrhythmias. *Prog Cardiovasc Dis*. 1969; 12:16-39.
147. Klein GJ, Bashore TM, Sellers T, et al. Ventricular fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *N Engl J Med*. 1979; 301:1080-5.
148. Dreifus LS, Haiat R, Watanabe Y, et al. Ventricular fibrillation: a possible mechanism of sudden cardiac death in patients and Wolff-Parkinson-White syndrome. *Circulation*. 1971;43: 520-7.
149. Prystowsky EN, Benson Jr DW, Fuster V, et al. Management of patients with atrial fibrillation: a statement for healthcare professionals from the Subcommittee on Electrocardiography and Electrophysiology, American Heart Association. *Circulation*. 1996;93:1262-77.
150. Steeds RP, Birchall AS, Smith M, et al. An open label, randomised, crossover study comparing sotalol and atenolol in the treatment of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation. *Heart*. 1999;82:170-5.
151. Kuhlkamp V, Schirdewan A, Stangl K, et al. Use of metoprolol CR/XL to maintain sinus rhythm after conversion from persistent atrial fibrillation: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:139-46.
152. National High Blood Pressure Education Program. Report of the national high blood pressure education program working group on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183:S1-22.
153. Platia EV, Michelson EL, Porterfeld JK, et al. Esmolol versus verapamil in the acute treatment of atrial fibrillation or atrial flutter. *Am J Cardiol*. 1989;63:925-9.
154. Lewis RV, McMurray J, McDevitt DG. Effects of atenolol, verapamil, and xamoterol on heart rate and exercise tolerance in digitalised patients with chronic atrial fibrillation. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1989;13:1-6.
155. Farshi R, Kistner D, Sarma JS, et al. Ventricular rate control in chronic atrial fibrillation during daily activity and programmed exercise: a crossover open label of five drug regimens. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:304-10.
156. Gulamhusein S, Ko P, Klein GJ. Ventricular fibrillation following verapamil in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Am Heart J*. 1983;106:145-7.
157. Khand AU, Rankin AC, Martin W, et al. Carvedilol alone or in combination with digoxin for the management of atrial fibrillation in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1944-51.
158. Balser JR, Martinez EA, Winters BD, et al. Beta-adrenergic blockade accelerates conversion of postoperative supraventricular tachyarrhythmias. *Anesthesiology*. 1998;89:1052-9.
159. Plewan A, Lehmann G, Ndrepepa G, et al. Maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation; sotalol vs bisoprolol. *Eur Heart J*. 2001;22:1504-10.
160. Katritsis D, Panagiotakos DB, Karvouni E, et al. Comparison of effectiveness of carvedilol versus bisoprolol for maintenance of sinus rhythm after cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2003;92:1116-9.
161. Singh BN, Jewitt DE. Beta-adrenoreceptor blocking drugs in cardiac arrhythmias. *Cardiovasc Drugs*. 1997;2:119-59.
162. Mosca L, Scott M, Grundy SM, et al. Guide to preventive cardiology for women. AHA/ACC scientific statement. *Circulation*. 1999;99:2480-4.
163. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, et al. Update of the guidelines on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2003;24:13-5.
164. Meltzer LE, Kitchell JR. The development and current status of coronary care. En: *Textbook of coronary care*. Excerpta Medica (Amsterdam). 1972:3-25.
165. Milner PG, Platia EV, Reid PR, et al. Ambulatory electrocardiographic recordings at the time of fatal cardiac arrest. *Am J Cardiol*. 1985;56:588-92.
166. Marcus FI, Cobb LA, Edwards JE, et al. Mechanism of death and prevalence of myocardial ischemic symptoms in the terminal event after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1988;61:8-15.
167. Farb A, Tang AL, Burke AP, et al. Sudden coronary death. Frequency of active coronary lesions, inactive coronary lesions, and myocardial infarction. *Circulation*. 1995;92:1701-9.
168. Rydén L, Ariniego R, Arnman K, et al. A double blind trial of metoprolol in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1983;308:614-8.
169. Rossi PR, Yusuf S, Ramsdale D, et al. Reduction of ventricular arrhythmias by early intravenous atenolol in suspected acute myocardial infarction. *Br Med J*. 1983;286:506-10.
170. Nuttal SL, Toescu V, Kendall MJ. Beta-blockade after myocardial infarction. *BMJ*. 2000;320:581-8.
171. Held P. Effects of beta blockers on ventricular dysfunction after myocardial infarction: tolerability and survival effects. *Am J Cardiol*. 1993;71:C39-44.
172. Kendall MJ, Lynch KP, Hjalmarson A, et al. Beta-blockers and sudden cardiac death. *Ann Int Med*. 1995;123:358-67.
173. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet*. 1997;350: 127-33.
174. Spirito P, Seidman CE, McKenna WJ, et al. The management of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 1997;336:775-85.
175. McKenna W, Deanfeld J, Faruqi A, et al. Prognosis in hypertrophic cardiomyopathy: role of age and clinical, electrocardiographic and haemodynamic features. *Am J Cardiol*. 1981;47: 532-8.
176. Maron BJ, McKenna W, Danielson GK, et al, for the American College of Cardiology/European Society of Cardiology clinical expert task force. Hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2003;24:1965-91.
177. Desseigne P, Tabib A, Loire R. Myocardial bridging on the left anterior descending coronary artery and sudden cardiac death. Apropos of 19 cases with autopsy. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1991;84:511-6.
178. Schwarz ER, Klues HG, Vom DJ, et al. Functional, angiographic and intracoronary Doppler flow characteristics in symptomatic patients with myocardial bridging: effect of short-term intravenous betablocker medication. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27:1637-45.
179. Schwartz PJ, Priori SG, Napolitano C. The long QT syndrome. En: Zipes DP, Jalife J, editors. *Cardiac electrophysiology from cell to bedside*. Philadelphia: WB Saunders; 2000. p. 597-615.
180. Moss AJ, Schwartz PJ, Crampton RS, et al. The long QT syndrome. Prospective longitudinal study of 328 families. *Circulation*. 1991;84:1136-44.
181. Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, et al. Genotype phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation* (online). 2001;103:89-95.
182. Coumel P, Fidelle J, Lucet V, et al. Catecholaminergic-induced severe ventricular arrhythmias with Adams-Stokes syndrome in children: report of four cases. *Br Heart J*. 1978;40:28-37.
183. Leenhardt A, Lucet V, Denjoy I, et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children. A 7-year follow-up of 21 patients. *Circulation*. 1995;91:1512-9.
184. Myerburg RJ, Kessler KM, Zaman, et al. Survivors of prehospital cardiac arrest. *JAMA*. 1982;247:1485-90.
185. Priori SG, Crotti L. Idiopathic ventricular fibrillation. *Cardiac Electrophysiol Rev*. 1999;3:198-201.
186. Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20:1391-6.
187. Thakkar RB, Oparil S. What do international guidelines say about therapy. *Hypertension*. 2001;19 Suppl. 3:S23-31.
188. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *JAMA*. 2003; 289:2560-72.
189. Guidelines subcommittee. 1999 World Health Organization-international Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens*. 1999;17:151-8.
190. Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L, et al. Morbidity and mortality in the swedish trial in old patients with hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991;338:1281-5.

191. Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. *Br Med J*. 1985; 291:97-104.
192. Olsson G, Tuomilehto J, Berglund G, et al. Primary prevention of sudden cardiovascular death in hypertensive patients. Mortality results from the MAPHY study. *Am J Hypertens*. 1991;4: 151-8.
193. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 1997; 277:739-45.
194. Maphy and the two arms of Happy. *JAMA* 1989;262:3272-4.
195. Goldstein LB, Adams R, Becker K, et al. Primary prevention of ischemic stroke. A statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Circulation*. 2001;103:163-82.
196. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood pressure lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet*. 2000;355:1955-64.
197. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, et al. for the Captopril Prevention Project (CAPPP) study group. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet*. 1999;353:611-6.
198. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, et al, for the STOP-Hypertension-2 study group. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial. *Lancet*. 1999;354: 1751-6.
199. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type-2 diabetes-UKPDS-38. *BMJ*. 1998;317:703-13.
200. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction. A meta-analysis. *Lancet*. 2001;358: 1305-15.
201. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al, for the 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: 995-1003.
202. Erbel R, Alfonso F, Boileau C, et al, for the task force of the European Society of Cardiology: diagnosis and management of aortic dissection. Recommendations of the task force on aortic dissection, European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2001; 22:1642-81.
203. DeSanctis RW, Doroghazi RM, Austen WG, et al. Aortic dissection. *N Engl J Med*. 1987;317:1060-7.
204. Isselbacher EM. Diseases of the aorta. En: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, editors. *Heart disease*. Philadelphia: WB Saunders; 2001. p. 1422-56.
205. Siddiqui AK, Ahmed S, Delbeau H, Conner D, Mattana J. Lack of physician concordance with guidelines on the perioperative use of beta-blockers. *Arch Int Med*. 2004;164:664-7.
206. Magnusson J, Thulin T, Werner O, et al. Haemodynamic effects of pretreatment with metoprolol in hypertensive patients undergoing surgery. *Br J Anaesth*. 1986;58:251-60.
207. Stone JG, Foex P, Sear JW, et al. Risk of myocardial ischaemia during anaesthesia in treated and untreated hypertensive patients. *Br J Anaesth*. 1988;61:675-9.
208. Stone JG, Foex P, Sear JW, et al. Myocardial ischaemia in untreated hypertensive patients: effect of a single small oral dose of a betaadrenergic blocking agent. *Anesthesiology*. 1988;68: 495-500.
209. Pasternack PF, Grossi EA, Baumann FG, et al. Beta-blockade to decrease silent myocardial ischaemia during peripheral vascular surgery. *Am J Surg*. 1989;158:113-6.
210. Pasternack PF, Imparato AM, Baumann FG, et al. The hemodynamics of beta-blockade in patients undergoing abdominal aortic aneurysm repair. *Circulation*. 1987;76 Suppl. 3:III1-7.
211. Yeager RA, Moneta GL, Edwards JM, et al. Reducing perioperative myocardial infarction following vascular surgery: the potential role of beta-blockade. *Arch Surg*. 1995;130:869-72.
212. Raby KE, Brull SJ, Timimi F, et al. The effect of heart rate control on myocardial ischemia among high-risk patients after vascular surgery. *Anesth Analg*. 1999;88:477-82.
213. Jakobsen CJ, Bille S, Ahlburg P, et al. Perioperative metoprolol reduces the frequency of atrial fibrillation after thoracotomy for lung resection. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1997; 11:746-51.
214. Bayliff CD, Massel DR, Incelet RI, et al. Propranolol for the prevention of postoperative arrhythmias in general thoracic surgery. *Ann Thorac Surg*. 1999;67:182-6.
215. Mangano DT, Layug EL, Wallace A, et al. Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *N Engl J Med*. 1996;335:1713-20.
216. Poldermans D, Boersma E, Bax JJ, et al. for the Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group. The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. *N Engl J Med*. 1999; 341:1789-94.
217. Boersma E, Poldermans D, Bax JJ, et al. Predictors of cardiac events after major vascular surgery: role of clinical characteristics, dobutamine echocardiography, and beta-blocker therapy. *JAMA*. 2001;285:1865-73.
218. Wallace A, Layug B, Tateo I, et al, for the McSPI Research Group. Prophylactic atenolol reduces postoperative myocardial ischaemia. *Anesthesiology*. 1998;88:7-17.
219. Brignole M, Menozzi C, et al. A controlled trial of acute and long-term medical therapy in tilt-induced neurally mediated syncope. *Am J Cardiol* 1992;70:339-42.
220. Sheldon R, Rose S, Flanagan P, et al. Effects of beta blockers on the time to first syncope recurrence in patients after a positive isoproterenol tilt table test. *Am J Cardiol*. 1996;78:536-9.
221. Di Gerolamo E, Di Iorio C, Sabatini P, et al. Effects of different treatments vs no treatment on neurocardiogenic syncope. *Cardiologia*. 1998;43:833-7.
222. Flevari P, Livanis E, Theodorakis G, et al. Neurocardiogenic syncope: prospective, randomized, cross-over evaluation of the effects of propranolol, nadolol and placebo on syncope recurrence and patients' well-being [abstract]. *PACE* 2000;23:666.
223. Madrid A, Ortega I, Rebollo GJ, et al. Lack of efficacy of atenolol for the prevention of neurally-mediated syncope in highly symptomatic population: a prospective double-blind, randomized and placebocontrolled study. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37: 554-7.
224. Fitzpatrick AP, Ahmed R, Williams S, et al. A randomized trial of medical therapy in malignant vasovagal syndrome or neurallymediated bradycardia/hypotension syndrome. *Eur J Cardiac Pacing Electrophysiol*. 1991;1:191-202.
225. Mahanonda N, Bhuripanyo K, Kangkagate C, et al. Randomized double-blind, placebo-controlled trial of oral atenolol in patients with unexplained syncope and positive upright tilt table test results. *Am Heart J*. 1995;130:1250-3.
226. Brignole M, Alboni P, Benditt D, et al, for the Task Force on Syncope, European Society of Cardiology. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope. *Eur Heart J*. 2001; 22:1256-306.
227. Oakley C, Child A, Iung B, et al, for the Task Force on the management of Cardiovascular diseases during pregnancy of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J*. 2003;24:761-81.
228. Bloomfield TH, Howkins DF. The effect of drugs on human fetus. En: Stechll, Ginsberg, editors. *Scientific foundations of obstetric and gynecology*. Oxford: Butterworth/Heinemann; 1991. p. 320-36.
229. Kubo T, Eduardo R, Azevedo, et al. Lack of evidence for peripheral alpha-1 adrenoceptor blockade during long-term treatment of heart failure with carvedilol. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38: 1463-9.