



## Center for Excellence in Healthcare Communication.

**Nota del editor:** La iniciativa colombiana de ideas clínicas, iniciativa de médicos que apoyan a Cleveland Clinic está disponible para proporcionar material clínico de calidad y material gráfico cuando se solicite.

# RESULTADOS CLÍNICOS DEL METOPROLOL ANTIHIPERTENSIVO, ANTIANGINOSO, ANTIARRITMICO (TIPO II).



### DIRECCIÓN CIENTÍFICA POR:

**Dr. Nelson Adolfo López-Garzón**

Departamento de Medicina Interna, Popayán, Colombia. Universidad del Cauca, Facultad de Ciencias de la Salud. Médico Internista, Cardiólogo, Ecocardiografista; Profesor del Departamento de Medicina Interna.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9816-684X>

**Thomas Dresing, MD**

Cardiólogo y director de becas en la Sección de Electrofisiología y Estimulación del Departamento de Medicina Cardiovascular Robert y Suzanne Tomsich de la Clínica Cleveland. Experto en electrofisiología cardíaca, terapia de ablación con catéter y terapia con dispositivos cardíacos. Certificado como Diplomado por la Junta Estadounidense de Medicina Interna en enfermedades cardiovasculares y electrofisiología cardíaca clínica. Es miembro del Colegio Americano de Cardiología.

**Información adicional:**

<https://my.clevelandclinic.org/staff/7187-thomas-dresing>

### RECOPIACIÓN CIENTÍFICA POR:

**Vanessa Perdomo Galviz, MD**

Médica y Cirujana. Universidad de Manizales, Facultad de Ciencias de la Salud, Grupo de Investigación en Salud (GIS). Popayán, Colombia.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7922-1460>

**Beatriz Andrea Rengifo Ordoñez, MD**

Médica y Cirujana. Universidad del Cauca, Facultad de Ciencias de la Salud, Grupo de Investigación en Salud (GIS). Popayán, Colombia.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4360-5352>

**Diana Marcela Pino Terán, MD**

Médica y Cirujana. Universidad del Cauca, Facultad de Ciencias de la Salud, Grupo de Investigación en Salud (GIS). Popayán, Colombia.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8084-2587>

**Diego Fernando Alegría Portilla, MD**

Universidad del Cauca- Médico y Cirujano. Facultad de Ciencias de la Salud, Departamento de Medicina Interna, Grupo de Investigación en Salud (GIS). Popayán, Colombia.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7117-4217>

**Luisa Fernanda Zúñiga Cerón, MD**

Grupo de Investigación en Salud (GIS), Médica y Cirujana. Universidad del Cauca, Facultad de Ciencias de la Salud. Corporación Del Laboratorio al Campo (DLC). Programa de Investigación Humana de la NASA, Grupo de Investigación en Salud (GIS). Popayán, Colombia.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0834-3385>

**Jhan Sebastián Saavedra-Torres, MD**

Universidad del Cauca- Médico y Cirujano. Facultad de Ciencias de la Salud, Departamento de Medicina Interna. Corporación Del Laboratorio al Campo (DLC). Programa de Investigación Humana de la NASA. Grupo de Investigación en Salud (GIS). Popayán, Colombia.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7512-445X>

**Tomas Omar Zamora Bastidas, MD**

Profesor Titular, Neurólogo, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca. Popayán, Colombia.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6909-6918>

Se integra al presente documento, ítems de lectura rápida para médicos y personal de la salud vinculados a los pacientes con insuficiencia cardíaca, creando de forma transversal de las ideas claras que representan las recomendaciones ante el manejo médico.

La Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad del Cauca y la Fundación Cleveland Clinic con apoyo de la Academia Nacional de Medicina de Colombia aportan claramente ítems, que no pueden faltar en el entendimiento médico clínico a la hora de manejar pacientes con betabloqueantes, en especial el metoprolol.

Antihipertensivo, antianginoso, antiarritmico (TIPO II).  
Bloqueante beta-1 adrenérgico (cardioselectivos),  
sin actividad simpaticomimética intrínseca ni  
estabilizadora de membrana.

Se usa para la profilaxis de la migraña, tratamiento preventivo de las secuelas de infarto agudo de miocardio, trastornos cardíacos funcionales con palpitaciones. El metoprolol se indica en hipertensión arterial, angina estable crónica, taquicardia supraventricular, hipertiroidismo: como medicamento coadyuvante (1,2).

- **ACCIÓN ANTIANGINOSA:** Inhiben de forma competitiva y reversible las acciones de las catecolaminas mediadas a través de la estimulación de los receptores beta-adrenérgico (2,3).

El aumento del tono simpático produce cardiopatía isquémica, ya que aumenta la contractilidad, la frecuencia y las demandas miocárdicas de O<sub>2</sub> y disminuye el flujo coronario subendocárdico (la taquicardia reduce el intervalo diastólico (2), y el aumento de la contractilidad incrementa la compresión de los vasos coronarios subendocárdicos por el músculo cardíaco) (3,4).

Los beta-bloqueantes disminuyen la frecuencia y la contractilidad cardíacas, la postcarga (disminuyen las resistencias vasculares periféricas) y las demandas miocárdicas de oxígeno.



- **ACCIÓN ANTIHIPERTENSIVA:** la acción antihipertensiva se debe a que reducen el gasto cardíaco (disminuyen la fuerza contráctil del miocardio, así como la frecuencia cardíaca) (2), reducen el volumen sistólico, inhiben la secreción de renina (con la disminución consecuente de la angiotensina II), ejercen un efecto antisimpaticolítico central y estimulan la liberación del péptido natriurético atrial (4,5).

- **ACCIÓN ANTIARRÍTMICA:** Su acción antiarrítmica se debe principalmente a la inhibición de la automaticidad de las células marcapasos y a la prolongación del tiempo de conducción A-V (2). Disminuyen la conducción y prolongan el periodo refractario del nodo AV (tejido Ca<sup>2+</sup>-dependiente). Los beta-bloqueantes aplanan la inclinación de la fase 4 de las células automáticas disminuyendo la frecuencia sinusal y suprimiendo los marcapasos ectópicos (5,6).

La reducción de la frecuencia es tanto más marcada cuanto mayor es el tono simpático (2). Contrarrestan todos los efectos proarritmogénicos de las catecolaminas, que son consecuencia de un aumento de la entrada de Ca<sup>2+</sup> a través de canales tipo L estimulada por el agonismo beta-adrenérgico (6,7).

Se ha demostrado que su administración en las primeras 24 horas postinfarto de miocardio reduce la muerte súbita, el área de infarto y la incidencia de fibrilación ventricular (1,2), por lo que se les considera de elección en la prevención secundaria de la cardiopatía isquémica (7,8).

-**ACCIÓN ANTI FALLA CARDIACA:** nunca olvidar que, sin embargo, la administración de betabloqueantes en pacientes con síndrome cardiorenal tipo 1 se evita hasta que el paciente se haya estabilizado (1).

Los bloqueantes beta-adrenérgicos se han usado con seguridad y eficacia en ancianos. No obstante, estos pacientes suelen ser más susceptibles a los efectos adversos de estos fármacos, especialmente dolor de cabeza, somnolencia, bradicardia, hipotensión e hipotermia, por lo que es importante individualizar la dosis en cada paciente. Los beta-bloqueantes de elección en estos pacientes suelen ser los cardioselctivos y de vida corta (8,9).

Los betabloqueantes son parte esencial del manejo de los pacientes con insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular. En aquellos con insuficiencia cardíaca que venían recibiendo betabloqueantes y se descompensaron, si el grado de descompensación es leve (ausencia de hipoperfusión y presión arterial normal), se indica mantener esta medicación (1).

En los casos muy descompensados o que requieren infusiones de inotrópicos o vasopresores, se hace necesario disminuir la dosis o suspender los betabloqueantes durante la fase aguda del tratamiento (1,2).

En los pacientes con un primer episodio de insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular, una vez que se asegure que se encuentran normovolémicos se puede considerar el inicio de betabloqueador a dosis bajas antes del alta, que se titulará de acuerdo con la respuesta clínica (2,3).

La amiodarona y la lidocafna están contraindicadas y los betabloqueantes son inefectivos en Taquicardia ventricular polimórfica.

El principal mecanismo de acción de los betabloqueantes en el hipertiroidismo es antagonizar los efectos de las catecolaminas mediados por los receptores beta (1,2). Los betabloqueantes son eficaces para tratar los síntomas hipermetabólicos en una variedad de estados de hipertiroidismo. Usados solos, ofrecen un alivio sintomático significativo (1,2).

También son adyuvantes útiles para medicamentos antitiroideos, cirugía y tratamiento con yoduro radiactivo en pacientes con enfermedad de Graves y bocios nodulares tóxicos (2).

-**ACCIÓN ANTI MIGRAÑOSO:** Tratamiento farmacológico para la prevención de la migraña episódica en adultos: El divalproex sódico, el valproato sódico, el topiramato, el metoprolol, el propranolol y el timolol son eficaces para la prevención de la migraña y deben ofrecerse a los pacientes con migraña para reducir la frecuencia y gravedad de los ataques de migraña (10).

El frovatriptán es eficaz para la prevención de la migraña menstrual. La lamotrigina no es eficaz para la prevención de la migraña (10).

-**FIBRILACIÓN AURICULAR:** el control también puede ser con metoprolol; El objetivo del tratamiento en la fibrilación auricular es reducir los síntomas de los pacientes y prevenir tanto la embolia como el deterioro de cualquier enfermedad cardíaca subyacente (11).

La terapia consiste en medicamentos anticoagulantes o antiplaquetarios, tratamiento de cualquier enfermedad cardíaca subyacente y control de la frecuencia cardíaca (11).

La ablación por radiofrecuencia y la estimulación cardíaca combinadas mejoraron los síntomas en algunos pacientes con fibrilación auricular incapacitante que no habían respondido a otros tratamientos. Sin embargo, este enfoque conlleva un riesgo de efectos adversos graves y se desconoce su impacto sobre el riesgo de eventos cardiovasculares y muerte (11).

En la práctica, se debe intentar restaurar el ritmo sinusal con amiodarona y / o cardioversión eléctrica, en fibrilación auricular sintomática, reciente o paroxística en pacientes menores de 65 años que no presentan signos o síntomas de enfermedad coronaria. En otras situaciones, el control de la frecuencia es la opción de primera línea, utilizando digoxina, betabloqueantes (distintos del sotalol) o bloqueadores de los canales de calcio (diltiazem o verapamilo). Cualquiera que sea la opción, el tratamiento debe combinarse con terapia anticoagulante o antiagregante plaquetaria (11).



**ESTUDIOS ANTIGUOS DAN EL VALOR A LOS BETABLOQUEADORES Y AL METOPROLOL:**

Los betabloqueantes son la piedra angular del tratamiento de la angina estable.

En primer lugar, porque sus características fisiopatológicas están especialmente dirigidas a la base de un proceso desencadenado por el ejercicio, el aumento de la frecuencia cardíaca y la presión arterial mediadas por el tono adrenérgico, que el fármaco bloquea (12,13).

Los beneficios clínicos de los BB en la angina estable son muy evidentes, fáciles de comprobar mediante la ergometría, y muy reproducibles. Existen multitud de estudios que avalan estas propiedades y los enfermos los reconocen rápidamente (13,14).

Los primeros usos de los betabloqueantes en el tratamiento de la angina estable datan de 1964-65, cuando Sir James Black, ensayó el pronetolol y demostró su eficacia en cuanto al control de los síntomas (14,15).

Estudios posteriores de Prichard en 1971 y Warren en 1976 probaron el efecto del propranolol y su acción dosis-dependiente en el tratamiento de la angina estable (12,14).

En 1978 el metoprolol demostró, en pacientes con angina estable, un aumento de la tolerancia al ejercicio, una aparición más tardía del descenso del ST en el cicloergómetro y un doble producto menor, comparado con placebo (13,16).

Durante muchos años, el tratamiento de la angina estable se ha modificado poco, y ha sido recientemente cuando nuevos fármacos han aparecido, como la ivabradina y la ranolazina, pero el pilar fundamental de tratamiento, y así lo indican los registros y estudios recientes, sigue siendo el bloqueo farmacológico de los receptores beta-adrenérgicos (16,17).

El estudio IMAGE comparó nifedipino (20 mg/12h) vs. metoprolol CR (200 mg/24h) durante 6 semanas, con 140 pacientes en cada brazo de tratamiento (17).

Los dos fármacos demostraron mayor tolerancia al ejercicio y prolongación del tiempo de ejercicio, aunque el cambio fue significativamente mayor en el grupo tratado con metoprolol (16).

Se puede concluir diciendo que los betabloqueantes siguen siendo, 50 años después de su aparición, base incontrovertible del tratamiento de la angina crónica estable; fármacos de aparición posterior y, aparentemente con menos efectos secundarios, no los han conseguido desplazar, y el enorme cúmulo de conocimientos acumulado a lo largo de las décadas los hacen pieza sólida y esencial en el manejo de esta modalidad de cardiopatía (13,15).

**EL METOPROLOL EN EL INFARTO DE MIOCARDIO CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST:**

Se desconoce el efecto de los  $\beta$ -bloqueantes sobre el tamaño del infarto cuando se utilizan junto con la intervención coronaria percutánea primaria (18).

La angioplastia primaria es la mejor estrategia terapéutica para el infarto con elevación del segmento ST (18), y su uso generalizado ha reducido significativamente la mortalidad.

El riesgo de complicaciones posteriores como la insuficiencia cardíaca congestiva, arritmias y muerte súbita dependen entre otros factores de la extensión de la necrosis miocárdica tras el infarto, por lo tanto (18), las estrategias para limitar el tamaño del infarto son importantes.

El potencial de los betabloqueantes para limitar la necrosis miocárdica fue propuesto hace mucho tiempo, pero la mayoría de los análisis de sus efectos han obtenido resultados contradictorios (18).

En la era de la angioplastia primaria como tratamiento de elección, hasta el momento ningún ensayo aleatorio con el objetivo de evaluar el efecto de los betabloqueantes sobre el tamaño del infarto se había publicado (18).

El estudio METOCARD-CNIC investiga el efecto del tratamiento intravenoso con metoprolol en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) que van a ser tratados con angioplastia primaria.

El presente estudio investigó si el metoprolol reducía el tamaño del infarto cuando era administrado de manera precoz (intravenosamente antes de la reperfusión) en pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST (siglas en inglés, STEMI) clase Killip II o menor, sometidos a intervención coronaria percutánea dentro de las 6 horas siguientes al inicio de los síntomas. Se aleatorizó a los pacientes a recibir metoprolol intravenoso (n=131) o nada (control, n=139) antes de la reperfusión (18).

El efecto del tratamiento betabloqueante en el tamaño del infarto cuando se utiliza en el contexto de la angioplastia primaria en el paciente con infarto agudo de miocardio es desconocido (18).

Todos los pacientes sin contraindicaciones recibieron metoprolol oral en las 24 horas después del inicio de los síntomas (18).

El criterio de valoración principal fue el tamaño del infarto evaluado con imágenes por resonancia magnética a los 5-7 días del STEMI (evaluación realizada en 220 pacientes, 81%) (18).

Se observó que el tamaño medio fue menor después del metoprolol intravenoso en comparación con el de los controles (25,6  $\pm$  15,3 vs 32,0  $\pm$  22,2 g; diferencia ajustada -6,52; 95% IC -11,39 a -1,78; p=0,012) (18).

En todos los pacientes se midió el tamaño del infarto estimado por el pico y el área bajo la curva de la liberación de creatina fosfoquinasa, que se redujo significativamente con el metoprolol intravenoso. La fracción de eyección ventricular izquierda fue mayor en el grupo tratado con metoprolol precoz (diferencia ajustada 2,67%; 95% IC 0,09-5,21; p=0,045) (18).



El resultado compuesto por muerte, arritmia ventricular maligna, choque cardiogénico, bloqueo auriculoventricular y reinfarcto a las 24 horas en el grupo con metoprolol intravenoso y el grupo control se produjo en el 7,1% y el 12,3%, respectivamente (p=0,21) (18).

Se concluye que, en pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST clase Killip II o menor sometidos a intervención coronaria percutánea primaria, la administración precoz de metoprolol intravenoso antes de la reperfusión reduce el tamaño del infarto e incrementa la fracción de eyección ventricular izquierda, sin aumento de los acontecimientos adversos en las primeras 24 horas después del STEMI (18).

Los resultados son relevantes, pero el estudio tiene una serie de limitaciones. En primer lugar, el tamaño del infarto es un predictor de riesgo, pero es una medida subrogada y no puede equipararse a otros eventos más duros como la mortalidad (18).

Además, los resultados se limitan a pacientes con infarto de localización anterior, por lo que su efecto en pacientes con infarto inferior, con mayor tendencia a las bradiarritmias, no puede ser extrapolado (18).

#### BETA-BLOQUEANTES SOBRE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA (IC) EN PACIENTES CON DISPOSITIVOS IMPLANTADOS.

No se ha investigado el impacto de los fármacos beta-bloqueantes sobre la insuficiencia cardíaca (IC) en pacientes con dispositivos implantados.

Este trabajo trató de comparar los efectos del metoprolol y el carvedilol en el estudio Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial With Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT) (19).

Para ello, se identificó y comparó a todos los pacientes que recibían metoprolol o carvedilol dentro del estudio, y se realizaron análisis de regresión de Cox tiempo-dependientes para evaluar diferencias en hospitalización por IC o muerte y arritmias ventriculares (19).

El tratamiento con carvedilol se asoció con una disminución del riesgo de hospitalización por IC o muerte comparado con el metoprolol (hazard ratio: 0,70; 95% IC 0,57-0,87; p=0,001) (19).

Esta reducción del riesgo se acentuó en el subgrupo de pacientes con terapia de resincronización cardíaca con desfibrilador cardioversor implantable (TRC-D) (HR: 0,61; 95% IC 0,46-0,82); p=0,001) y en pacientes con TCR-D con bloqueo completo de la rama izquierda (BCRI) (HR: 0,51; 95% IC 0,35-0,76; p<0,001) (19).

Ocurrieron arritmias ventriculares en el 26% y el 22%, respectivamente, de los pacientes que recibían metoprolol y carvedilol (HR: 0,80; 95% IC 0,63-1,00; p=0,05) (19).

El uso general de beta-bloqueantes y la adherencia fueron altos en este estudio, y se encontró una clara relación dosis-dependiente con carvedilol, pero no con metoprolol (19).

Se concluye que en los pacientes con IC clase funcional I y II y con complejos QRS anchos, carvedilol se asoció con una reducción del 30% en hospitalizaciones por IC o muerte, comparado con metoprolol. Se encontró un nuevo efecto beneficioso y sinérgico del carvedilol en pacientes con TRC-D y BCRI (19).

Además, se encontró una pronunciada relación dosis-dependiente con carvedilol, pero no con metoprolol (19).

#### BETABLOQUEANTES PARA EL TRATAMIENTO DEL PARO CARDÍACO.

La fibrilación ventricular (FV) refractaria o la taquicardia ventricular (TV) sin pulso suponen casos que no responden a las medidas tradicionales de soporte vital avanzado cardíaco y se asocian con tasas de supervivencia significativamente más bajas (20).

El bloqueo beta puede mejorar los resultados al proteger contra los efectos nocivos asociados con el receptor beta de adrenalina (20).

Esta revisión sistemática y metaanálisis tuvieron como objetivo evaluar si el bloqueo beta en comparación con el control mejora los resultados entre los pacientes con paro cardíaco debido a FV/TV refractaria. Se analizó el retorno temporal y sostenido de la circulación espontánea (siglas en inglés, ROSC), la supervivencia al ingreso, la supervivencia al alta y la supervivencia con un resultado neurológico favorable (20).

Se incluyeron tres estudios (n=115 pacientes) en el metaanálisis. El bloqueo beta se asoció con una mayor tasa de ROSC temporal (odds ratio 14,46; IC 95% 3,63-57,57), ROSC sostenido (OR 5,76; IC 95% 1,79-18,52), supervivencia hasta el ingreso (OR 5,76; IC 95% 1,79-18,52), supervivencia hasta el alta (OR 7,92; IC 95% 1,85-33,89) y supervivencia con un resultado neurológico favorable (OR 4,42; IC 95% 1,05-18,56) (20).

Estos resultados sugieren que el bloqueo beta puede estar asociado con mejores resultados que van desde el ROSC a la supervivencia con un resultado neurológico favorable. Se necesitan ensayos controlados y aleatorizados para evaluar más a fondo esta intervención en la FV/TV refractaria (20).

#### TERAPIA BETABLOQUEANTE EN LA INFLAMACIÓN SISTÉMICA EN LA ENFERMEDAD HEPÁTICA CRÓNICA AVANZADA

La inflamación sistémica promueve el desarrollo de eventos clínicos en pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada (siglas en inglés, ACLD) (21).

En este estudio se evaluó si: 1) el inicio del tratamiento con betabloqueantes no selectivos (NSBB) impacta en los biomarcadores de inflamación sistémica (21); y 2) si estos cambios en la inflamación predicen complicaciones y mortalidad.

Se determinaron los biomarcadores de inflamación sistémica, es decir, recuento de glóbulos blancos (WBC), proteína C reactiva (PCR), interleucina-6 (IL-6) y procalcitonina (PCT) en mediciones secuenciales del gradiente de presión venosa hepática (HVPG) sin NSBB y bajo ingesta estable de NSBB (21).



Se analizó la influencia de los cambios relacionados con los NSBB en la inflamación sistémica sobre el riesgo de descompensación y muerte relacionada con el hígado mediante regresión de riesgos competitivos (21).

El estudio incluyó a 307 pacientes estables con ACLD (Child-A: 77 (25,1%), Child-B: 161 (52,4%), Child-C: 69 (22,5%), mediana de HVPG: 20 (RIC 17-24) mmHg, y 231 (75,2%) con enfermedad descompensada (21).

El WBC disminuyó significativamente al inicio de la terapia con NSBB (mediana: -2 (RIC -19; +13) %;  $p=0,011$ ) en la cohorte general. La reducción de WBC relacionada con los NSBB (Child-C: -16 (-30; +3) % vs. Child-B: -2 (-16; +16)% vs. Child-A: +3 (-7; +13)%;  $p < 0,001$ ) y de PCR (Child-C: -26 (-56; +8)% vs. Child-B: -16 (-46; +13)% vs. Child-A:  $\pm 0$  (-33; +33)%;  $p < 0,001$ ) fueron más pronunciados en las etapas avanzadas de la cirrosis (21).

Los cambios asociados con los NSBB en WBC se correlacionaron con cambios en CRP ( $\rho$  de Spearman = 0,228;  $p < 0,001$ ), PCT ( $\rho=0,470$ ;  $p=0,002$ ) e IL-6 ( $\rho=0,501$ ;  $p=0,001$ ), pero no con cambios en HVPG ( $\rho=0,097$ ;  $p=0,088$ ).

Noventa y un (29,6%) pacientes lograron una disminución de la inflamación sistémica relacionada con los SNBB (es decir, reducción de leucocitos  $\geq 15\%$ ) y se encontró que era un factor protector independiente de descompensación adicional (hazard ratio 0,694 (0,49- 0,98);  $p=0,038$ ) en pacientes descompensados, y de mortalidad relacionada con el hígado en la cohorte global de pacientes (HR 0,561 (0,356-0,883);  $p=0,013$ ).

Por lo tanto, la terapia con NSBB parece ejercer una actividad antiinflamatoria sistémica, como lo demuestran las reducciones de los niveles de leucocitos y PCR. Curiosamente, este efecto fue más pronunciado en Child-C e independiente de la respuesta de HVPG. Una reducción de WBC relacionada con NSBB  $\geq 15\%$  se asoció con un menor riesgo de descompensación adicional y muerte (21).

### Conclusión:

Los betabloqueantes se utilizan para tratar la presión arterial alta (hipertensión), la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), el ritmo cardíaco anormal (arritmia) y el dolor en el pecho (angina de pecho). Otra propiedad es la actividad simpaticomimética intrínseca, es decir, la capacidad que tienen algunos BB de producir una respuesta agonista del receptor beta. Ello puede dar lugar a una menor caída de la frecuencia cardíaca y del gasto cardíaco. El uso general de beta-bloqueantes y la adherencia fueron altos en este estudio, y se encontró una clara relación dosis-dependiente.

### REFERENCIAS:

1. NHFA CSANZ Heart Failure Guidelines Working Group; Atherton JJ, Sindone A, De Pasquale CG, Driscoll A, MacDonald PS, Hopper I, et al. National Heart Foundation of Australia and Cardiac Society of Australia and New Zealand: Guidelines for the Prevention, Detection, and Management of Heart Failure in Australia 2018. *Heart Lung Circ.* 2018 Oct;27(10):1123-208. doi: 10.1016/j.hlc.2018.06.1042.
2. Geffner, D. L., & Hershman, J. M. (1992). Beta-adrenergic blockade for the treatment of hyperthyroidism. *The American journal of medicine*, 93(1), 61-68. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(92\)90681-z](https://doi.org/10.1016/0002-9343(92)90681-z)
3. Kontos MC, Garg R, Anderson FP, Tatum JL, Ornato JP, Jesse RL. Outcomes in patients admitted for chest pain with renal failure and troponin I elevations. *Am Heart J.* 2005; 150: 674-80.
4. Nieminen MS, Böhm M, Cowie MR, et al. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2005; 26: 384-416.
5. Cuffe MS, Califf RM, Adams KF Jr, et al. Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure: a randomized controlled trial. Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (OPTIME-CHF) Investigators. *JAMA.* 2002; 287: 1541-7.
6. Merlo J, Östergren PO, Broms K, Björck-Linné A, Liedholm H. Survival after initial hospitalisation for heart failure: a multilevel analysis of patients in Swedish acute care hospitals. *J Epidemiol Community Health.* 2001; 55: 323-9.
7. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Eur Heart J.* 2008; 29 (19): 2388-442.
8. Duong MH, MacKenzie TA, Malenka DJ. N-acetylcysteine prophylaxis significantly reduces the risk of radiocontrast-induced nephropathy: comprehensive meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2005; 64: 471-9.
9. Moscucci M, Fox KA, Cannon CP, Klein W, Lopez-Sendón J, Montalescot G, et al. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J.* 2003; 24: 1815-23.
10. Silberstein SD, Holland S, Freitag F, et al. *Neurology.* 2012 Apr 24;78(17):1337-45.
11. Atrial fibrillation: rate control often better than rhythm control. (2004). *Prescrire international*, 13(70), 64-69.
12. Black JW, Stephenson JS. Pharmacology of a new adrenergic betareceptor-blocking compound (Nethalide). *Lancet* 1962;2:311-4.
13. Fox K, Alonso-Garcia MA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, Crea F, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: full text. *Eur Heart J* 2006;27:1341-81.
14. Warren SG, Brewer DL, Orgain ES. Long-term propranolol therapy for angina pectoris. *Am J Cardiol* 1976;37:420-6.
15. Prichard BN. Propranolol in the treatment of angina: a Review. *Postgrad Med J* 1976;52 Suppl 4:35-41.



16. Tomei G, Mosti G, Veltri M, Giusti C. Effect of metoprolol on the exercise tolerance in patients with stable angina pectoris. *G Ital Cardiol* 1978;8:1286-92.
17. Savonitto S, Ardissio D, Egstrup K, Rasmussen K, Bae EA, 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.
18. Ibanez B, Macaya C, Sánchez-Brunete V, et al. *Circulation*. 2013 Oct 1; 128(14):1495-1503.
19. Moss, A. J., Brown, M. W., Cannom, D. S., Daubert, J. P., Estes, M., Foster, E., Greenberg, H. M., Hall, W. J., Higgins, S. L., Klein, H., Pfeffer, M., Wilber, D., & Zareba, W. (2005). Multicenter automatic defibrillator implantation trial-cardiac resynchronization therapy (MADIT-CRT): design and clinical protocol. *Annals of noninvasive electrocardiology : the official journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc*, 10(4 Suppl), 34-43. <https://doi.org/10.1111/j.1542-474X.2005.00073.x>
20. Gottlieb M, Dyer S, Peksa GD. *Resuscitation*. 2020 Jan; 146: 118-125.
21. Jachs M, Hartl L, Schaufler D, et al. *Gut*. 2021 Sep; 70(9): 1758-1767.