



Beta bloqueadores: estado actual

Dr. Chih Hao Chen Ku, FACE
Servicio de Endocrinología, Hospital San Juan de Dios
Departamento de Farmacología y Toxicología Clínica,
Universidad de Costa Rica

www.EndoDrChen.com

Conflictos de interés

- He recibido honorarios por conferencias, advisory board y/o investigación clínica de:
 - Astra Zeneca
 - Novartis Pharma Logistics Inc
 - Novartis Oncology
 - Novo Nordisk
 - Merck Sharp & Dohme
 - Roche
 - Glaxo SmithKline
 - Sanofi Aventis
 - Boehringer
 - Organon
 - Abbott Nutrición

www.EndoDrChen.com

Agenda

- Uso de beta bloqueadores en:
 - Preoperatorio
 - Tratamiento de hipertensión arterial
- Farmacogenómica de beta bloqueadores
- Perspectiva endocrinológica
 - Parámetros metabólicos
 - Niveles hormonales

www.EndoDrChen.com

Clasificación

- I generación: propranolol
- II generación: atenolol, bisoprolol, metoprolol
- III generación: carvedilol, nebivolol

- Pueden clasificarse por selectividad y por ASI

www.EndoDrChen.com

PAPEL EN PERIOPERATORIO

www.EndoDrChen.com

Justificación

- Liberación de catecolaminas en perioperatorio
- Reducir consumo de oxígeno por el miocardio
- Aumentar flujo hacia subendocardio
- Aumentar umbral para fibrilación ventricular
- Estabilización de placa aterosclerótica

www.EndoDrChen.com

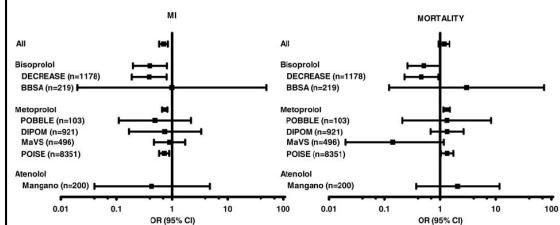
Eur Heart Journal. 2009;30:2769

Resumen de estudios

Study	n	Vascular surgery (%)	β-Blocker				Patient selection according to cardiac risk		30-day mortality (%)		30-day rate of non-fatal MI (%)	
			Type	Onset (before surgery)	Duration (days after surgery)	Dose titration	β-Blocker	Control	β-Blocker	Control		
Mangano et al ⁸	200	40	Atenolol	30 min	7	No	HD or ≥2 risk factors	5/99 (5.1%)	12/101 (11.9%)	-	-	
DECREASE ⁹	112	100	Bisoprolol	7 days	30	Yes	Positive CDE	2/109 (5.4)	9/123 (7.3)	0.59 (0)	9/123 (7.3)	
POBBLE ¹⁰	103	100	Metoprolol tartrate	<24 h	7	No	No	3/155 (5.4)	1/48 (2.1)	3/55 (5.5)	5/48 (10.4)	
MaVS ¹¹	496	100	Metoprolol succinate	2 h	5	No	no	0/246 (0)	4/202 (1.6)	1/204 (0.7)	2/202 (1.0)	
DIPOM ¹²	321	7	Metoprolol succinate	12 h	8	No	diabetes	7/342 (2.0)	2/249 (0.8)	3/262 (1.1)	4/249 (1.6)	
BBSA ¹³	219	5	Bisoprolol	>3 h	10	Yes	HD or ≥2 risk factors	1/110 (0.9)	0/109 (0)	0/110 (0)	0/109 (0)	
POISE ¹⁴	8351	41	Metoprolol succinate	2-4 h	30	No	HD or atherosclerosis or major vascular surgery or ≥3 risk factors	12/9417 (0.3)	10/9477 (0.3)	152/9474 (1.6)	210/9477 (2.2)	

www.EndoDrChen.com Eur Heart Journal. 2009;30:2769

Eventos a 30 días



www.EndoDrChen.com Eur Heart Journal. 2009;30:2769

Momento del beta bloqueo

Baseline Characteristics	Timing of β-Blocker Initiation Before Surgery			p Value*
	0-1 Week (n = 158)	>1-4 Weeks (n = 393)	>4 Weeks (n = 389)	
Demographic data				
Age, yrs (±SD)	68 (11)	67 (10)	67 (10)	0.920
Median HR at day of surgery, beats/min (±IQR)	74 (17)	70 (16)	66 (15)	<0.001
Male	117 (74)	310 (79)	279 (76)	0.437
Medical history				
Ischemic heart disease	56 (35)	142 (36)	208 (54)	<0.01
Heart failure	12 (8)	35 (9)	50 (13)	0.090
Cerebrovascular disease	69 (44)	118 (30)	137 (35)	0.009
Renal dysfunction	28 (18)	55 (14)	87 (22)	0.010
Diabetes mellitus	48 (30)	100 (26)	126 (33)	0.100
Hypertension	101 (64)	236 (60)	290 (75)	<0.01
Hypercholesterolemia	79 (50)	165 (42)	198 (51)	0.032
Smoker, current	75 (58)	167 (43)	157 (40)	0.313
Chronic obstructive pulmonary disease	42 (27)	136 (35)	134 (34)	0.154

www.EndoDrChen.com Flu W. J Am Coll Cardiol. 2010;56:1922

En qué momento beta bloquear?

Post-Operative Outcome	Timing of β -Blocker Initiation Before Surgery			p Value*
	0-1 Week (n = 158)	>1-4 Weeks (n = 393)	>4 Weeks (n = 389)	
30-day outcome				
Troponin-T release	40 (25)	54 (14)	56 (14)	0.032
Mortality	6 (4)	8 (2)	11 (3)	0.495
Stroke	3 (19)	2 (0.5)	2 (0.5)	0.021
Cardiovascular events	42 (27)	58 (15)	62 (16)	<0.001
Long-term outcome				
Mortality	30 (19)	55 (14)	57 (15)	0.039

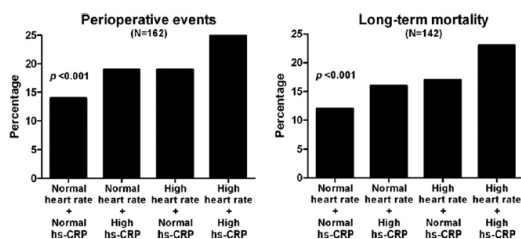
www.EndoDrChen.com Flu W. J Am Coll Cardiol. 2010;56:1922

Tiempo del beta bloqueo

- Dosis bajas crónicas
 - Mayor tiempo para titulación
 - Mayor tiempo para evaluar tolerabilidad
- Dosis altas agudo
 - Titulación más rápida
 - Mayores dosis requeridas
 - Mayor riesgo de efectos adversos

www.EndoDrChen.com Flu W. J Am Coll Cardiol. 2010;56:1922

Metas: hsPCR y FC



www.EndoDrChen.com Flu W. J Am Coll Cardiol. 2010;56:1922

Recommendations	Class ^b	Level ^c
β-Blockers are recommended in patients who have known IHD or myocardial ischaemia according to pre-operative stress testing ^a	I	B
β-Blockers are recommended in patients scheduled for high-risk surgery ^a	I	B
Continuation of β-blockers is recommended in patients previously treated with β-blockers because of IHD, arrhythmias, or hypertension	I	C
β-Blockers should be considered for patients scheduled for intermediate-risk surgery ^a	IIa	B
Continuation in patients previously treated with β-blockers because of chronic heart failure with systolic dysfunction should be considered	IIa	C
β-Blockers may be considered in patients scheduled for low-risk surgery with risk factor(s)	IIb	B
Perioperative high-dose β-blockers without titration are not recommended	III	A
β-Blockers are not recommended in patients scheduled for low-risk surgery without risk factors	III	B

www.EndoDrChen.com Eur Heart Journal. 2009;30:2769

Riesgo según tipo de cirugía

Low-risk <1%	Intermediate-risk 1-5%	High-risk >5%
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Breast ▪ Dental ▪ Endocrine ▪ Eye ▪ Gynaecology ▪ Reconstructive ▪ Orthopaedic—minor (knee surgery) ▪ Urologic—minor 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Abdominal ▪ Carotid ▪ Peripheral arterial angioplasty ▪ Endovascular aneurysm repair ▪ Head and neck surgery ▪ Neurological/orthopaedic—major (hip and spine surgery) ▪ Pulmonary renal/liver transplant ▪ Urologic—major 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aortic and major vascular surgery ▪ Peripheral vascular surgery

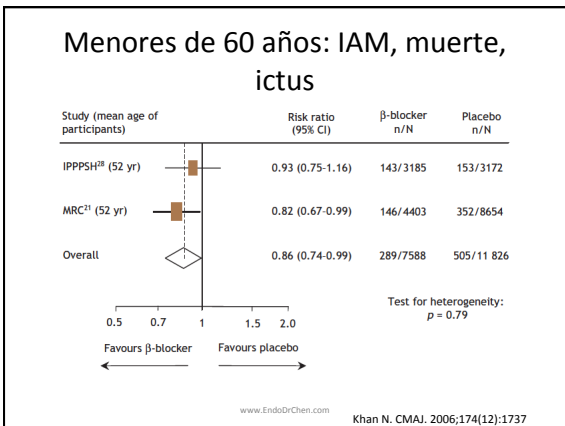
www.EndoDrChen.com Eur Heart Journal. 2009;30:2769

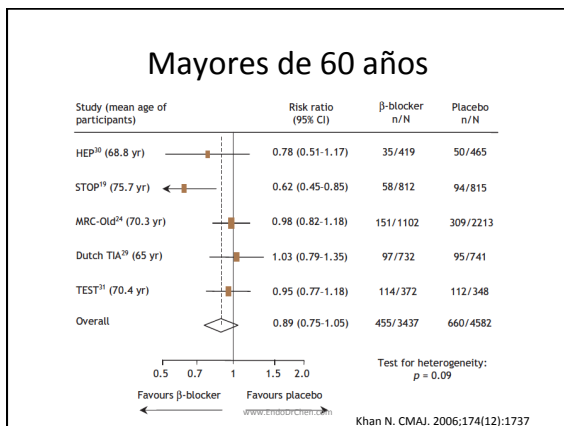
- ### Recomendaciones
- Iniciar con bisoprolol o metoprolol
 - Dosis inicial metoprolol 50 mg
 - Al menos 30 días antes de la cirugía
 - Titular a frecuencia cardíaca en reposo entre 60 y 70 latidos por minuto y PAS mayor a 100 mm Hg
- www.EndoDrChen.com Eur Heart Journal. 2009;30:2769

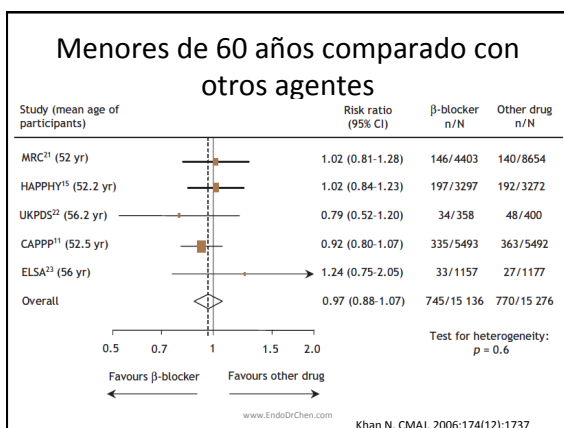
PAPEL EN HIPERTENSION ARTERIAL

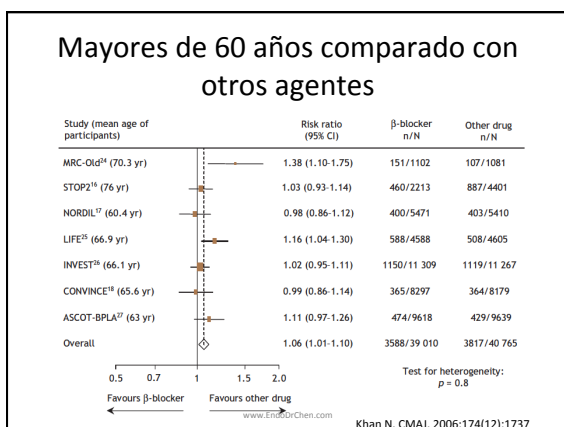
www.EndoDrChen.com

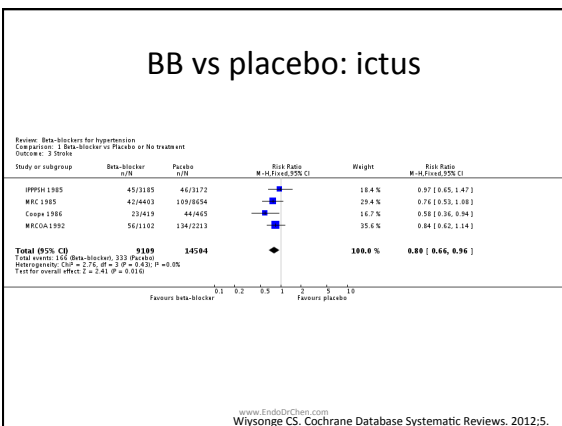
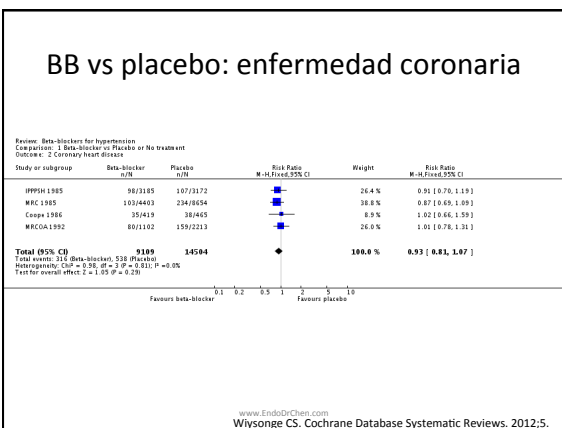
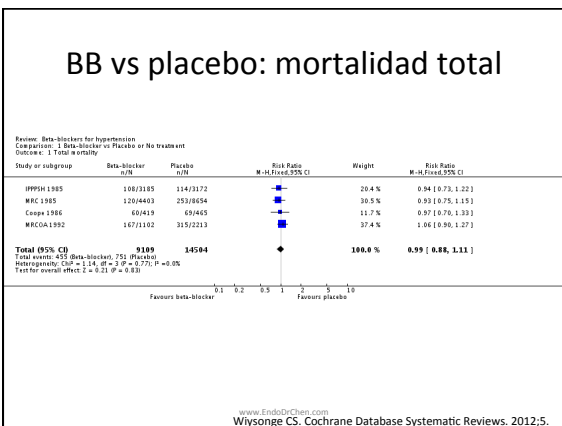
- ### Mecanismos de acción
- HTA en el adulto mayor:
 - Menor gasto cardíaco y mayor resistencia periférica
 - BB reducen aún más el GC y pueden empeorar la resistencia periférica
 - En HT sistólica
 - Reducir FC aumenta volumen de eyección que empeora HAS
- www.EndoDrChen.com
De Caterina AR. Am J Cardiol 2010;105:1433

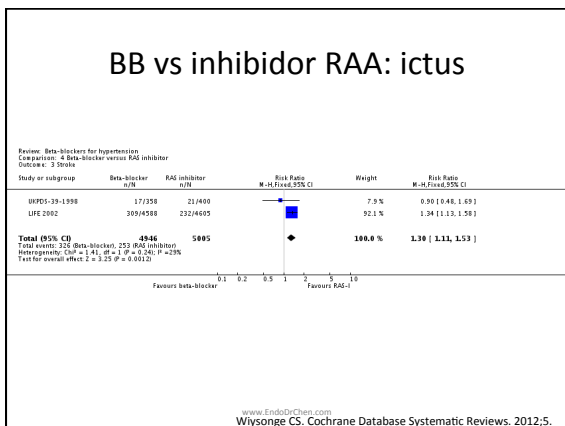


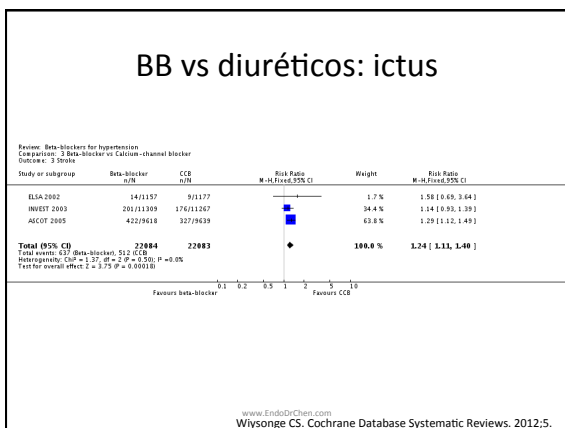












Por qué?

- Estudios iniciales con dosis bajas de atenolol (50 mg)
- No se analizaron efectos separados del uso de diuréticos
- Menor eficacia antihipertensiva?

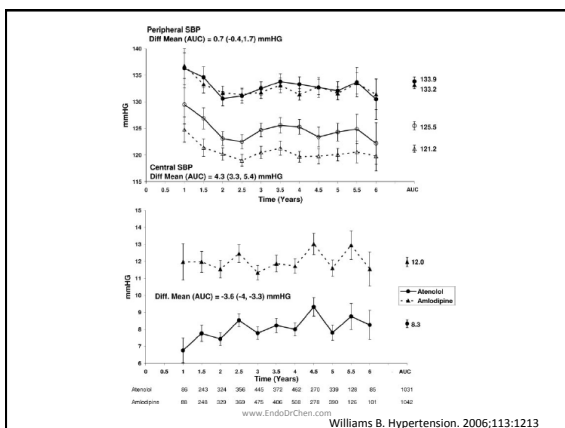
www.EndoDrChen.com
 De Caterina AR. Am J Cardiol 2010;105:1433

Presión aórtica central: estudio CAFE

- Efecto pseudoantihipertensivo

Parameter	Atenolol	Amlodipine	Difference (Atenolol-Amlodipine)	Statistics t Test (P)
Peripheral SBP, mm Hg	133.9 (133, 134.7)	133.2 (132.5, 133.8)	0.7 (-0.4, 1.7)	0.2
Peripheral DBP, mm Hg	78.6 (78.1, 79.1)	76.9 (76.4, 77.4)	1.6 (0.9, 2.4)	<0.0001
Peripheral PP, mm Hg	55.3 (54.6, 56)	56.2 (55.6, 56.9)	-0.9 (-1.9, 0)	0.06
Heart rate, BPM	58.6 (58, 59.2)	69.3 (68.6, 69.9)	-10.7 (-11.5, -9.8)	<0.0001
Central SBP, mm Hg	125.5 (124.7, 126.3)	121.2 (120.5, 121.9)	4.3 (3.3, 5.4)	<0.0001
Central DBP, mm Hg	79.1 (78.6, 79.6)	77.8 (77.3, 78.3)	1.4 (0.6, 2.1)	0.0002
Central PP, mm Hg	46.4 (45.7, 47.1)	43.4 (42.8, 44)	3.0 (2.1, 3.9)	<0.0001

www.EndoDrChen.com Williams B. Hypertension. 2006;113:1213



www.EndoDrChen.com Williams B. Hypertension. 2006;113:1213

CENTRAL: carvedilol vs atenolol

	Week 2		P Value Between Treatment	Week 4		P Value Between Treatment
	Atenolol 50 mg (n=18)	Carvedilol 40 mg (n=22)		Atenolol 100 mg (n=17)	Carvedilol 80 mg (n=22)	
Brachial systolic blood pressure, mm Hg	-15.7±13.0	-14.1±12	.67	-19.5±17.6	-17.6±11.3	.68
Brachial diastolic blood pressure, mm Hg	-15.2±10.2	-8.1±9.1	.02	-15.1±10.4	-13.1±7.9	.51
Brachial pulse pressure, mm Hg	-0.5±7.2	-3.9±9.0	.04	-4.6±11.3	-4.5±10.8	.99
Central systolic blood pressure, mm Hg	-13.1±14.3	-12.6±11.2	.87	-16.0±18.7	-15.1±10.4	.88
Central diastolic blood pressure, mm Hg	-15.5±10.2	-8.1±9.3	.02	-15.4±10.1	-13.2±8.1	.46
Central pulse pressure, mm Hg	2.4±6.4	-4.2±7.1	.004	-0.7±11.7	-2.9±9.8	.51
Heart rate, bpm	-11.7±7.8	-8.6±7.8	.21	-12.6±7.1	-10.4±10.0	.45
Pulse pressure amplification, mm Hg	-0.09±0.11	-0.02±0.09	.05	-0.1±0.11	-0.02±0.11	.02
Central augmentation pressure, mm Hg	2.1±4.0	-1.5±3.1	.0035	1.1±6.0	-1.1±5.3	.23
Central augmentation pressure ₇₅ , mm Hg	-0.7±3.8	-3.0±2.8	.04	-1.2±4.0	-3.1±4.1	.18
Central augmentation index, %	4.4±6.9	0.0±5.9	.03	4.5±7.7	-0.2±7.4	.04
Central augmentation index ₇₅ , %	-1.3±8.7	-4.1±5.8	.15	-1.6±6.4	-5.4±6.1	.05

Abbreviations: bpm, beats per minute; central augmentation index₇₅, central augmentation index adjusted at a heart rate of 75 bpm; central augmentation pressure₇₅, central augmentation pressure adjusted at a heart rate of 75 bpm. Values are expressed as mean ± standard error of the mean.

www.EndoDrChen.com Shah NK. Clin Hypertens. 2011;13:917.

Niveles de BNP: estudio REGAAL

Neurohormone	Concentration (pmol/l)				P*
	Losartan group		Atenolol group		
	Baseline	Change at week 36 (%) [†]	Baseline	Change at week 36 (%) [†]	
ANP	12.5 ± 6.8 (n = 39)	-3.4 ± 5.0*** (n = 39)	12.1 ± 0.5 (n = 36)	0.6 ± 8.1 (n = 36)	0.01
BNP	6.9 ± 5.8 (n = 41)	-2.2 ± 4.0** (n = 41)	6.7 ± 4.8 (n = 38)	1.5 ± 6.7 (n = 38)	0.01
NTBNP	23.9 ± 39.3 (n = 41)	-12.2 ± 33.2*** (n = 41)	22.7 ± 24.8 (n = 38)	0.6 ± 41.1 (n = 38)	0.01
Endothelin-1	1.5 ± 0.4 (n = 39)	0.0 ± 0.3 (n = 39)	1.4 ± 0.4 (n = 35)	0.1 ± 0.3 (n = 35)	NS
Adrenomedullin	6.9 ± 3.7 (n = 43)	-0.4 ± 3.0 (n = 43)	6.4 ± 1.7 (n = 38)	1.5 ± 2.3*** (n = 38)	< 0.001
Andosterone	175.7 ± 98.8 (n = 43)	2.6 ± 98.3 (n = 43)	185.4 ± 95.0 (n = 39)	-3.9 ± 122.3 (n = 39)	NS
Norepinephrine	22.2 ± 1.3 (n = 43)	0.1 ± 0.9 (n = 43)	2.4 ± 1.7 (n = 40)	0.2 ± 1.4 (n = 40)	NS
Adrenaline	144.3 ± 140.3 (n = 42)	3.5 ± 86.5 (n = 42)	140.1 ± 80.6 (n = 40)	-16.0 ± 77.8 (n = 40)	NS

Values are mean ± SD. n, number of patients; ANP, atrial natriuretic peptide; BNP, brain natriuretic peptide; NT-BNP, immunoreactive amino-terminal pro-brain natriuretic peptide. [†]Percent change from baseline at week 36; ^{*}Losartan compared with atenolol. ***P<0.001 compared with baseline.

www.EndoDrChen.com

Dahlof B. J Hypertens. 2002;20:1855

Otras razones

- Menor adherencia por efectos adversos
- Menor regresión en HVI
 - Incapacidad para reducir el contenido de colágeno en miocardio
- Efectos metabólicos deletéreos
 - Efecto en glucosa
 - Efecto en perfil de lípidos
 - Aumento de peso: hasta 1.2 kg
 - Menor tolerancia al ejercicio
- Menor efecto vascular

www.EndoDrChen.com

De Caterina AR. Am J Cardiol 2010;105:1433

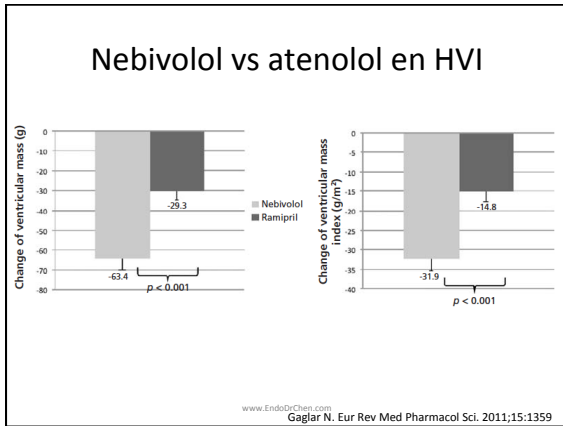
Losartan vs atenolol: HVI

Measurement	Losartan		Atenolol	
	Baseline	Change at week 36 [†]	Baseline	Change at week 36 [†]
LVMi (g/m ²) ITT [‡] analysis (n = 114/105)	150 ± 30	-6.6 ± 20***	148 ± 30	-3.7 ± 21
LVMi (g/m ²) PP [§] analysis (n = 96/87)	154 ± 29	-7.4 ± 20***	149 ± 26	-4.5 ± 21
LVM (g)	276 ± 68	-12 ± 37***	272 ± 62	-6 ± 38
LVEF	0.8 ± 0.8	0.2 ± 0.9*	0.6 ± 0.9	0.3 ± 0.8**
LVIDd (mm)	50 ± 5	-0.2 ± 3.6	50 ± 6	-0.2 ± 4.9
LVIDs (mm)	32 ± 5	-0.9 ± 3.9*	32 ± 6	1.3 ± 4.6**
IVSTd (mm)	14 ± 2	-0.3 ± 1.9	14 ± 2	-0.1 ± 1.7
LVPWTd (mm)	13 ± 2	-0.4 ± 1.4**	13 ± 2	-0.2 ± 1.8
Mitral inflow A wave maximal velocity (m/s)	0.7 ± 0.2	0.00 ± 0.2	0.7 ± 0.2	-0.01 ± 0.13
Mitral inflow E wave maximal velocity (m/s)	0.7 ± 0.2	-0.02 ± 0.1	0.7 ± 0.1	0.03 ± 0.2
Peak E/A ratio	1.0 ± 0.3	-0.03 ± 0.3	1.0 ± 0.3	0.06 ± 0.3*

Values are mean ± SD. LVMi, left ventricular mass index; LVM, left ventricular mass; LVEF, left ventricular ejection fraction; LVIDd, LVIDs, left ventricular internal diameter at end systole and end diastole; IVSTd, interventricular septal thickness at end diastole; LVPWTd, left ventricular posterior wall thickness at end diastole; Peak E/A ratio, ratio of mitral inflow E/A maximal velocities. [†]Change from baseline at week 36; negative value indicates larger decrease in losartan group; [‡]ITT, intention-to-treat analysis (for all parameters unless otherwise indicated, n = 114/105); [§]PP, per procedure analysis. *P < 0.05, **P < 0.01, ***P < 0.001 compared with baseline.

www.EndoDrChen.com

Dahlof B. J Hypertens. 2002;20:1855



BETA BLOQUEADORES DE TERCERA GENERACIÓN: POR QUÉ LA DIFERENCIA?

www.EndoDrChen.com

Otros BB

- Carvedilol: bloqueo α_1 , β_1 , β_2
 - Mecanismo principal por disminución de resistencia periférica sin afectar GC
 - Mejor perfil metabólico
 - GEMINI

www.EndoDrChen.com
De Caterina AR. Am J Cardiol 2010;105:1433

Nebivolol

- Bloqueador β puro
- Efecto vasodilatador por liberación de NO
- Mediado por receptores β_3 ?
 - Efecto agonista mediado por G_i
- Efecto neutro metabólico

www.EndoDrChen.com De Caterina AR. Am J Cardiol 2010;105:1433

FARMACOGENÓMICA

www.EndoDrChen.com

Farmacogenómica

- Desde hace mucho tiempo se conoce que la población negra tiene peor respuesta a BB
- Una de las posibles explicaciones son polimorfismos en el receptor B1-AR
- Población asiática es más sensible a BB

www.EndoDrChen.com Chan SW. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2012;8(7):767

CYP2D6

- Altamente polimórfico
- Más de 120 variantes, muchos llevan a función reducida o ausente
- 5-10% de caucásicos son pobres metabolizadores, sin actividad de CYP2D6
 - Ocurre sólo en 1-2% asiáticos
- Algunos son metabolizadores ultrarápidos
- Produce variaciones muy grandes en farmacocinética y potencialmente farmacodinámica

www.EndoDrChen.com
Chan SW. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2012;8(7):767

Interacciones

- Inhibidores de CYP2D6
 - Fluoxetina
 - Paroxetina
 - Amiodarona
- Inhibición del transportador Glicoproteína-P
 - Verapamilo
 - Diltiazem
 - Carvedilol (toxicidad por digoxina)

www.EndoDrChen.com
Chan SW. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2012;8(7):767

Propranolol y metoprolol

- Metabolizado por CYP2D6
- Variante CYP2D6*10 en población asiática está asociado a menor actividad metabólica y por lo tanto menores requerimientos de dosis
 - Niveles séricos casi 2x

www.EndoDrChen.com
Chan SW. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2012;8(7):767

Carvedilol

- Efecto beta es más mediado por el isómero S
- Efecto alfa mediado por ambos isómeros
- Metabolizadores pobres acumulan más isómero R y por lo tanto el efecto alfa es más variable

www.EndoDrChen.com
Chan SW. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2012;8(7):767

Polimorfismos del receptor

- ADRB1 Arg 389
 - Mayor respuesta a metoprolol
- Gly 389
 - Menor respuesta
 - Más frecuente en población negra

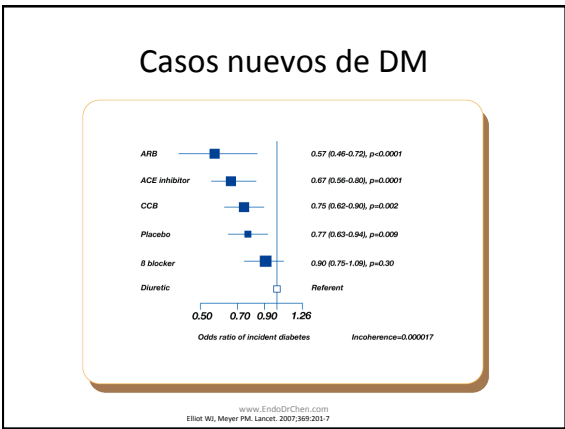
www.EndoDrChen.com
Chan SW. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2012;8(7):767

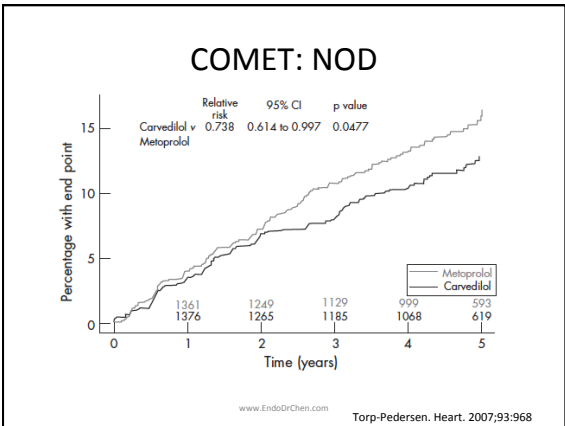
PERSPECTIVA ENDOCRINOLÓGICA: PARÁMETROS METABÓLICOS Y HORMONALES

www.EndoDrChen.com

DIFERENTES EFECTOS METABOLICOS

www.EndoDrChen.com





Impacto en calidad de vida

- El impacto en calidad de vida de los BB se debe a:
 - Disminución de capacidad de hacer ejercicio
 - Distrés emocional
 - Alteraciones en función sexual
 - Cansancio
 - Depresión
 - insomnio

www.EndoDrChen.com

BB y función sexual

	Screening	Placebo	8 weeks	16 weeks
SBP (mmHg)				
Atenolol	164 ± 12	162 ± 13	146 ± 10**	143 ± 9**
Valsartan	164 ± 13	161 ± 12	145 ± 11**	141 ± 9**
DBP (mmHg)				
Atenolol	102 ± 6	101 ± 6	92 ± 4**	88 ± 4**
Valsartan	103 ± 6	102 ± 6	91 ± 5**	87 ± 4**
Intercourse/month				
Atenolol	6.2 ± 3.1	5.9 ± 2.9	5.0 ± 3.1	4.2 ± 1.8* ^b
Valsartan	6.1 ± 2.7	5.8 ± 2.6	6.5 ± 3.7	7.3 ± 3.5
Testosterone (nmol)				
Atenolol	18.2 ± 5.2	17.6 ± 5.6	15.2 ± 4.2*	13.8 ± 3.6***
Valsartan	17.6 ± 5.1	17.9 ± 5.5	17.0 ± 5.2	18.3 ± 5.4

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs placebo

^a $P < 0.01$ vs valsartan at both 8 weeks and 16 weeks

^b $P < 0.01$ vs valsartan at 16 weeks

www.EndoDrChen.com

Fogari R. Eur J Clin Pharmacol. 2002;58:177

BB y testosterona

Table 5. Mean value of 24-h hormone profiles, after placebo and metoprolol treatment

	Placebo	Metoprolol	<i>P</i> -value
S-testosterone (nmol L ⁻¹)	51.6 ± 16.3	56.5 ± 18.8	NS
S-DHEA-SO ₄ (μmol L ⁻¹)	2.5 ± 0.3	2.8 ± 0.4	NS
S-Cortisol (nmol L ⁻¹)	221 ± 22	197 ± 18	NS
Noradrenaline (nmol L ⁻¹)	1.1 ± 0.1	1.3 ± 0.1	<0.05
Adrenaline (nmol L ⁻¹)	0.1 ± 0.1	0.3 ± 0.1	<0.05

www.EndoDrChen.com

Gudbjornsdottir S. Eur J Clin Invest. 1997;27:29

Melatonina

- Bisoprolol vs carvedilol vs nebivolol
- Sólo bisoprolol mostró reducciones en los niveles nocturnos de melatonina (44%)
- Carvedilol estuvo asociado a reducción en QOL

www.EndoDrChen.com Stoschitzky K. Cardiology. 2006;106(4):199

Conclusiones

- En pacientes mayores, no está justificado usar atenolol como terapia de primera línea
- Beta bloqueadores más nuevos tipo carvedilol y nebivolol tienen un perfil farmacológico diferente
- Uso seleccionado en preoperatorio, iniciar por lo menos 1 semana antes
- Diferente perfil de efectos adversos metabólicos y hormonales

www.EndoDrChen.com

PREGUNTAS...
CHENKU2409@GMAIL.COM

www.EndoDrChen.com
