



FUNDAMENTOS DEL USO DE BETOBLOQUEANTES EN EL PACIENTE QUIRÚRGICO

Miguel Ángel Paladino Beninati *, Regina Gualdo **, Sabrina Alejandra Scheffelaar Klotz ***

Los bloqueadores de los receptores beta-adrenérgicos son un grupo de drogas con diversas indicaciones clínicas. Los fármacos de este grupo difieren en características cinéticas de los diferentes órganos, algunos afectan con mayor preponderancia órganos como el corazón o territorios como el bronquio, dependiendo de las características de selectividad. Las interacciones con las drogas que utilizamos durante la anestesia son frecuentes. Así mismo el desarrollo de nuevos fármacos y el mejor conocimiento de la fisiología de los receptores beta han llevado a nuevas indicaciones que el anestesiólogo debe conocer.¹

El bloqueo de los receptores beta-adrenérgicos periféricos puede estar indicado en diversas patologías, como hipertensión arterial, angina de pecho, arritmias cardiacas e insuficiencia cardiaca.

Los efectos terapéuticos de los beta-bloqueadores son debidos a uno o varios de las siguientes acciones fisiológicas:

- Reducción del rendimiento cardíaco.
- Disminución de la liberación de renina.
- Bajada general de la actividad del sistema nervioso simpático (tono simpático).
- Reducción del retorno venoso y del volumen plasmático.
- Aumento del periodo diastólico.
- ¿Antitrombótico?
- ¿Antinflamatorio?

PRIMER CONCEPTO Y EXCLUYENTE

El paciente que consume bloqueadores beta-adrenérgicos no deberá suspender el tratamiento en forma brusca antes de la cirugía o anestesia, ya que puede provocar trastornos del ritmo, infarto miocárdico y/o muerte súbita.

Los receptores beta adrenérgicos (beta-1, beta-2 y beta-3) se unen con proteínas G. En los receptores beta-1 y beta-2 se unen con proteínas G que estimulan a la adenilciclasa, con incremento intracelular de adenosina 3,5 monofosfato cíclico (AMPc) mientras que los beta 3 se unirían a una proteína G inhibidora alfa-1. Los beta-bloqueadores lo que hacen es ocupar esos receptores. Esta ocupación tiene características que vamos a mencionar más adelante.

Existen varias clasificaciones para los mismos. Una de ellas puede ser por su especificidad de acción sobre la población de receptores beta adrenérgicos.

Bloqueo No Selectivo (beta-1, beta-2, beta-3): Alprenolol, Nadolol, Oxprenolol, Propranolol, Pindolol, Timolol, Carvedilol.

Bloqueo Selectivo (beta-1, cardio selectivo): Acebutolol, Practolol, Metoprenolol, Atenolol.

FISIOFARMACOLOGÍA DE LOS RECEPTORES BETA-ADRENÉRGICOS

Los beta-bloqueadores aparecen como uno de los agentes clave terapéuticos que pueden disminuir la morbitmortalidad en las enfermedades cardíacas que llevan a la falla de este órgano. Avances en el conocimiento de la fisiología del receptor cardíaco beta-adrenérgico y su farmacología han suministrado una nueva idea dentro de los efectos beta-bloqueadores en la medicina cardiovascular. Si bien se han realizado significativos avances, muchas cuestiones específicas todavía quedan por responder. (Tabla I).

Los efectos cardiovasculares de los beta-bloqueadores han sido acabadamente demostrados para los receptores beta-1 y beta-2. El bloqueo los mismos conducen a un descenso en la formación de AMPc, con el consecuente declinación de la concentración intracelular de calcio y un depresión de la fuerza de contracción en respuesta a las catecolaminas. Ello produce un ritmo sinusal lento, por efecto sobre el seno aurículo-ventricular con prolongación del tiempo de conducción y del período refractario en el nodo aurículo-ventricular.

Los 3 receptores beta-adrenérgicos (beta-1, beta-2 y beta-3) se unen con proteínas G. Los receptores beta-1 y beta-2 se unen con proteínas G estimuladoras de la adenilciclasa, con incremento intracelular de adenosina 3,5 monofosfato cíclico (AMPc) mientras que los beta-3 se unirían a una proteína G inhibidora alfa-1. En los miocitos cardíacos, el incremento de los niveles de AMPc causa activación de proteína-quinasa A dependiente de AMPc, que conduce a la activación de canales de calcio, con un incremento en la concentración de calcio intracelular, que culmina en la contracción de los miocitos. Los receptores beta-1 juegan un importante papel en la modulación de la contractilidad cardíaca (inotropismo), ritmo cardíaco (cronotropismo) vasodilatación coronaria y liberación de renina.

En el corazón normal, el receptor beta-1 es el subtipo dominante, representando el 70%-80% de la población total de receptores adrenérgicos. En los individuos con falla cardíaca originada por dilatación idiopática miocárdica o cardiomiopatía

* Médico Anestesiólogo Principal Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan, Buenos Aires, Argentina. Profesor Titular de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Morón, Buenos Aires, Argentina. ** Docente de la Cátedra de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad De Morón. *** Becaria de la Facultad de Medicina de la Universidad de Morón, Buenos Aires, Argentina.

Tabla 1. Localización de los receptores beta y función.

ÓRGANO	RECEPTORES BETA 1	RECEPTORES BETA 2	RECEPTOR BETA 3
Músculo liso			
Arterial (muscular, coronarias)			
Venoso		Relajación	
Bronquial		Relajación	
Uterino		Relajación	
Dilatador de iris	Aumento del temblor	Relajación	
Músculo estriado			
Corazón			Disminución de la contractilidad
Beta 1 y Beta 2			
Nodo SA			¿Disminución de la frecuencia?
Tejido de conducción			
Células contráctiles			
Sistema nervioso periférico			
Sistema nervioso central	Inhibición de la actividad de las células de Purkinje		
Adiposito			
Células beta pancreática			
Aparato yuxtaglomerular			
Glándula pineal	Estimulación de la liberación de melatonina		
Neurohipófisis	Estimulación de la liberación de ADH		
Inflamación		Inhibe la apoptosis?	

isquémica, los receptores beta-1 sufren una regulación negativa (down regulation) en beneficio de regulación positiva (up regulation) de los beta-2 y la relación entre ambos receptores beta-1/beta-2 varía llegando al 50%:50%. Los efectos indeseables de los agonista adrenérgicos son mediados por los receptores beta-1.

El receptor beta-2 puede interactuar con proteínas G, y quizás también es capaz de modular la mayoría de las vías independientes de proteína G. Estas incluyen la inhibición de el intercambio de sodio-hidrógeno por factor regulatorio, no proteinquinasa A dependiente de interaccionar con el canal de calcio tipo L.

El papel antiapoptótico del beta-2 ha sido relacionado con unión con la vía fosfatidilinositol-3-quinasa, con el sistema recombinante de la estimulación de fosfolipasa C /proteinquinasa C vía proteína G subunidad alfa. También ha sido demostrado que el beta 2 tiene un papel en la estimulación de la unión al ácido araquidónico, incrementando la activación de la fosfolipasa A2. El receptor beta-2 juega un papel clave en la relajación uniforme del músculo liso vascular y el uterino, y en la regulación metabólica.

Los receptores beta-3 se les relacionaba casi exclusivamente con la regulación del metabolismo graso.

En los neonatos era el posible receptor encargado de aumentar el metabolismo de la grasa parda. Evidencias recientes sugieren que receptor beta 3 probablemente medie una respuesta inotrópica negativa. Esta respuesta inotrópica negativa potencialmente implicaría a una proteína G inhibitoria del subtipo alfa-1 como facilitador de la unión proteica. Esta unión permitiría un aumento final de la producción de óxido nítrico, el cual conduce al incremento en el monofosfato 3, 5 guanosina-ciclasa, que disminuye el calcio citoplasmático. En contraste, para los receptores beta-1 y beta-2, el beta-3 sería refractario a la acción del agonista no permitiendo la regulación negativa del receptor como ocurre con los beta-1. Esto posiblemente explique la relativa abundancia de beta-3 en la falla cardiaca, y con ello el posible papel en la fisiopatología de descenso de la contractilidad cardiaca.²

Algunos beta-bloqueadores en uso tendrían cierta acción sobre los receptores beta-3 menos selectivo que para los otros receptores beta. El atenolol y metoprolol son cinco veces más selectivas para beta-1 que para el beta-2 y el beta-3. El bisoprolol es aproximadamente 15 veces más selectivo para beta-1 que para beta-2, y 31 veces más selectivo para beta-1 que sobre el beta-3.

El carvedilol no sería selectivo para ningún subtipo de receptor beta; es decir, que podría actuar sobre los tres. Estas selectividades han sido mostradas por trabajos sobre membrana aislada. El significado clínico de esta observación necesita futuras investigaciones.

Algunos beta-bloqueadores también poseen propiedades independientes de sus propiedades inhibidoras, como ejemplo el carvedilol y Bisoprolol que tienen propiedades antioxidantes. Asimismo, el carvedilol y metoprolol también disminuyen la quimiotaxis de los neutrófilos y la producción de radicales libres de oxígeno producido por estos glóbulos blancos. El nebivolol causa liberación de óxido nítrico, que contribuye a su efecto antihipertensivo.

APLICACIONES DE LOS BETA-BLOQUEADORES

Bajo el punto de vista de la utilización terapéutica, todos los beta-bloqueadores pueden considerarse igualmente efectivos en el tratamiento de la hipertensión arterial sistémica.

El resto de indicaciones son:

- Profilaxis de la muerte postinfarto.
- Insuficiencia cardiaca.
- Arritmias cardíacas.
- Angina de pecho.
- Varices esofágicas sangrantes.
- Profilaxis de la migraña.
- Hipertiroidismo. Crisis hipertiroides

BETABLOQUEADORES DE PRIMERA GENERACIÓN

Propanolol

Actúa con afinidad preferentemente sobre los receptores cardíacos beta-1, aunque también tiene afinidad para los receptores vasculares periféricos o bronquiales beta-2. Reduce la actividad simpática, a nivel del SNC.

Es utilizado para el tratamiento de la hipertensión arterial sistémica, para el control de los pacientes con angina de pecho, para el tratamiento de arritmias cardíacas, para tratar aquellas personas que han sufrido un infarto cardíaco, y para prevenir la migraña o jaqueca.^{1,2}

Las reacciones adversas más frecuentes son: sedación, habitualmente reversible y leve, bradicardia menor de 50 latidos por minuto, por sobredosis; disminución de la capacidad sexual, diarrea o constipación y mareos, urticaria, ansiedad o nerviosismo paradójico. En algunos casos pueden aparecer frialdad de manos y pies por circulación periférica disminuida, confusión, especialmente en ancianos junto con alucinaciones. Se debe utilizar con cuidado en caso de

alergia, en presencia de insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad arterial coronaria, diabetes mellitus favorece la hipoglucemia y altera la circulación periférica, disfunción hepática, depresión mental (puede exacerbarla) y psoriasis (se puede exacerbar). La suspensión brusca del propanolol puede intensificar los síntomas del hipertiroidismo.

Se debe utilizar con sumo cuidado como todos los bloqueadores beta adrenérgicos en:

1. Asma bronquial.
2. Insuficiencia cardiaca manifiesta. Aunque clásicamente han estado siempre contraindicados, algunos estudios recientes preconizan su uso a dosis muy bajas y de ascenso progresivo. Su eficacia estaría relacionada con el bloqueo de la hiperactividad neurohumoral, desactivando el sistema noradrenérgico y el SRAA, hiperactivos en la insuficiencia cardiaca crónica.
3. Shock cardiogénico.
4. Bloqueo aurículo-ventricular de segundo o tercer grado.
5. Bradicardia sinusal (menos de 45 latidos por minuto).

Durante el embarazo y la lactancia el propanolol no debe usarse a menos que, a juicio del médico, los beneficios esperados superen los riesgos para el feto o el neonato.

BETABLOQUEADORES DE SEGUNDA GENERACIÓN

Atenolol

Esta droga es antagonista selectivo beta-1, casi con exclusiva acción a dosis usuales sobre los receptores beta-1 de actividad cardiaca, no posee actividad simpaticomimética intrínseca ni actividad estabilizante de membrana. Los bloqueadores beta cardio selectivos tienen mayor afinidad por los receptores adrenérgicos beta-1 que por los beta-2 y los beta-3, por lo tanto, sus efectos predominantes son cardíacos. Reducen la velocidad de conducción auriculoventricular y la frecuencia y la contractilidad cardíacas, así como la liberación de renina por el aparato yuxtaglomerular y la lipólisis en los adipositos; que se traducen clínicamente en actividad cronotrópica e inotrópica negativa con bradicardia, disminución de la tensión arterial sistólica y diastólica, hipotensión ortostática y disminución del gasto cardíaco. A dosis elevadas, la selectividad relativa por los receptores beta-1 desaparece, resultando también bloqueados los receptores beta dos con posibilidad de broncoconstricción, vasoconstricción periférica y disminución de la glucógenolisis.

Esmolol

Esmolol es un agente beta-bloqueador con propiedades farmacocinéticas muy especiales, ya que dispone de una

vida media de eliminación muy pequeña de 9 minutos, lo que hace que la duración de sus efectos sea de 20 a 30 minutos. Presenta una clara cardioselectividad. Se administra por vía intravenosa. Es metabolizado rápidamente por las esterasas plasmáticas. Desde el punto de vista estructural, esmolol guarda una evidente similitud con atenolol. Sin embargo, presenta algunas peculiaridades, como son la baja liposolubilidad y la presencia de una función éster en la cadena lateral, la cual es responsable de la rápida hidrólisis que sufre esmolol en la sangre por acción de las esterasas plasmáticas. Tras la hidrólisis, el metabolito ácido carece prácticamente de actividad beta-bloqueadora, de ahí que el efecto terapéutico y los efectos adversos tengan una duración tan breve.³

El esmolol desarrolla sus acciones esencialmente a nivel del nódulo sinusal y en la conducción nodal aurículo-ventricular, prolongando el ciclo sinusal y la recuperación de la periodicidad del estímulo de este nódulo, pero sin afectar significativamente a la automaticidad intrínseca, ya que no tiene una influencia apreciable sobre la conducción sino auricular. El esmolol ha sido autorizado por la FDA para su utilización en el tratamiento de las taquiarritmias ventriculares y durante la cirugía para contrarrestar las respuestas a los estímulos quirúrgicos de origen simpático (hipertensión y taquicardia). De igual manera atenúa la respuesta hipertensiva asociada a intervenciones diagnósticas de pequeña duración pero estresantes para el paciente, tales como laringoscopía o intubación endotraqueal. Desarrolla efectos farmacológicos antiarrítmicos y hemodinámicos similares a otros beta-bloqueadores (atenolol, propranolol). Sin embargo, éste es uno de los casos en los que una farmacocinética aparentemente poco favorable se pone de parte de la utilidad clínica durante la anestesia y la cirugía. La brevedad de sus efectos, lejos de ser un problema, permite en las indicaciones citadas un control puntual pero altamente eficaz de la respuesta taquiarritmica, de evidente origen simpático, que suele producirse en los períodos perioperatorios en respuesta a los procedimientos quirúrgicos o exploratorios. Esto supone una clara ventaja sobre otros beta-bloqueadores, al permitir una rápida desaparición de los efectos adversos que, inevitablemente, plantea la terapia con este grupo de medicamentos (bradicardia, cefalea, etc.). En comparación con otros grupos de fármacos, esmolol ha demostrado ser superior a diltiazem en la prevención de taquiarritmias supraventriculares en pacientes sometidos a cirugía. En este sentido, produce una respuesta más rápida y más completa, normalizando el ritmo en el 60% al cabo de dos horas y en el 85% a las 12 horas.

Se han conseguido resultados terapéuticos adecuados en:

1. Control de la respuesta cardiovascular asociada a intoxicaciones por cafeína, teofilina y cocaína.
2. Angina de pecho.
3. Atenuación de la respuesta cardiovascular a la estimulación eléctrica del sistema nervioso central durante la terapia de electroshock.
4. Tratamiento perioperatorio del feocromocitoma.
5. Prevención secundaria del infarto de miocardio.
6. Taquicardia e hipertensión asociada a tétanos.
7. Crisis tirotóxicas.

En los pacientes con asma o EPOC y en presencia de antecedentes de broncoespasmo el esmolol tiene una alta maleabilidad y seguridad de empleo. Se sabe que el riesgo de una emergencia cardiaca perioperatoria grave aumenta con el aumento de la frecuencia cardiaca y/o de la presión arterial. Las situaciones que pueden causar un estrés adrenérgico se pueden presentar antes, durante y después de la intervención quirúrgica. Los numerosos datos de la literatura y el uso en el mundo del esmolol hacen de este fármaco un recurso obligatorio en todas las áreas de emergencia y en sala operatoria.

EL esmolol resulta beneficioso para el manejo de las condiciones hemodinámicas de los pacientes después de cardiocirugía, sin producir depresión miocárdica como el nitroprusiato. En este período la taquiarritmias supraventricular se manifiesta en el 40%. La fibrilación auricular y la hipertensión arterial no tratada aumenta la incidencia de la morbilidad y de la duración de la recuperación postquirúrgica. Más del 70% de los pacientes tratados responden adecuadamente, con una reducción del 20% de la frecuencia cardiaca. La frecuencia de conversión a ritmo sinusal es controlada en cerca de 100 latidos/ minuto manteniéndose el control, por más de 2 horas. Dentro del protocolo para el tratamiento profiláctico de la taquicardia supraventricular la European Resuscitation Council ha incluido al esmolol y la American Heart Association lo considera dentro de su protocolo durante la resucitación cardiopulmonar y emergencia cardiaca. En cirugía vascular la manera más ventajosa para tratar las crisis hipertensivas consiste en la infusión de fármacos de elevada rapidez de acción y con una breve vida media. Muchos de estos fármacos vienen metabolizados en el hígado y eliminados por vía renal; los pacientes que necesitan de esta terapia y que tienen una funcionalidad renal ó hepática alterada, deben ser controlados a causa de la peligrosa acumulación los metabolitos tóxicos de estos fármacos. El esmolol cumple con los requisitos farmacocinéticos ideales para estos pacientes: es metabolizado rápidamente y por consecuencia eliminado velozmente de la circulación periférica cuando el tratamiento es interrumpido.^{3,4}

En cirugía oftalmológica el esmolol logra controlar el desequilibrio hemodinámico inducido de mecanismos reflejos debidos a la manipulación ocular, exacerbado en el paciente anciano.

Durante la hipotensión arterial controlada es fundamental mantener el aporte de oxígeno adecuado a las exigencias metabólicas del miocardio. La hipotensión sistémica progresiva arterial agota gradualmente la reserva de vasodilatación coronaria y disminuye la capacidad del corazón de afrontar el estrés que aumentan la demanda miocárdica de oxígeno. En neurocirugía es comparativamente superior para mantener estable la presión arterial media que es el principal parámetro del cual depende la presión de perfusión cerebral el control de la hipertensión y de la frecuencia cardiaca reduce la incidencia de complicaciones posquirúrgicas. La hipertensión y la arritmia son comunes después de una lesión cerebral acompañada de aumentos significativos de la presión intracraneal. Un deterioro neurológico se registra a continuación del uso de nitroglicerina, nitroprusiato y nifedipina. El esmolol es también el fármaco que ha facilitado el tratamiento de las crisis hipertensivas, en manera particular en aquellos pacientes que reciben terapia crónica con beta-bloqueadores.

El Esmolol no produce taquicardia refleja. La suspensión repentina de la administración de esmolol no provoca efecto de rebote.

Aún cuando puede ser importante interrumpir la suministración de beta-bloqueadores o de calcio-antagonistas en el período preoperatorio, durante la anestesia y en el período postoperatorio inmediato, debe ser mantenida una adecuada perfusión del sistema nervioso central y de las coronarias.

La hipotensión arterial sistémica obtenida con vasodilatadores como el nitroprusiato de sodio y con antagonistas del calcio como la nicardipina, determina frecuentemente taquicardia refleja que aumenta el metabolismo miocárdico y acorta el tiempo de diástole, reduciendo la perfusión miocárdica.

BETA-BLOQUEADORES DE TERCERA GENERACIÓN

Los agentes de tercera generación (carvedilol, bucindolol, nebivolol) tienen la ventaja de que producen reducción de la poscarga y tiene efecto vasodilatador.⁷

Carvedilol

El carvedilol es frecuentemente usado como mezcla racémica, carvedilol R-S, consistiendo en igual cantidad de carvedilol R, un alfa-bloqueador, y carvedilol S, un alfa y beta-bloqueador. El carvedilol R aumenta la frecuencia cardiaca durante el ejercicio y el carvedilol S la disminuye, mientras el carvedilol R-S disminuye la frecuencia cardiaca durante el ejercicio y la presión arterial sistólica en el resto y durante el ejercicio. Este fármaco bloquea: el receptor adrenérgico beta-1 y beta-2. También tiene otros efectos como el bloqueo del

receptor adrenérgico vascular alfa-1 y su acción antioxidante. Asimismo disminuyen la quimiotaxis de los neutrófilos y la producción de radicales libres de oxígeno producido por estos glóbulos blancos. Tiene una vida media beta (semivida) prolongada que permite administrarlo 1 vez al día, y esto a sido aplicado en el tratamiento de la hipertensión arterial. Los diferentes ensayos clínicos que utilizaron el carvedilol, metoprolol, o bisoprolol concluyeron que los beta-bloqueadores disminuyen significativamente la morbimortalidad y podría deberse a un efecto de clase. El carvedilol es un antagonista alfa y beta adrenérgico no selectivo. Se encuentra dentro de la familia de los fármacos simpaticolíticos postsinápticos. El carvedilol es más cardioselectivo que el labetalol. La prominente acción vasodilatadora del carvedilol administrado por vía oral, provoca síntomas ortostáticos al iniciar la terapia, la mayoría de los cuales son autolimitados o pueden ser manejados con pequeñas dosis de diuréticos. El carvedilol provee beneficios hemodinámicos a través de un balance en el bloqueo de los receptores beta, que tienen un efecto dual, por un lado reducen el trabajo cardiaco y por el otro producen una vasodilatación periférica. Esta droga asegura una protección cardiovascular a través de sus acciones antiproliferativas, antiaterogénica, antiisquémica, antihipertrófica y antiarrítmica. Estas acciones son una consecuencia de sus potentes efectos antioxidantes, disminución del metabolismo lipídico, glucosa, modulación de los factores neurohormonales y modulación de las propiedades electrofisiológicas cardíacas. Estos síntomas ortostáticos no ocurren con el bucindolol porque es solo un ligero vasodilatador.⁸

Al reducir la frecuencia cardiaca disminuyen el metabolismo miocárdico, prolongan el llenado diastólico y de esa manera el tiempo de perfusión, aumentando el flujo coronario efectivo, y también se hace más eficiente la relación fuerza-frecuencia del músculo cardíaco.⁷

Nebivolol

El nebivolol es un nuevo medicamento vasodilatador de acción prolongada, bloqueador adrenérgico selectivo de los receptores beta-1 cuya indicación es el tratamiento de la hipertensión arterial esencial; se encuentra dentro de los denominados cardioselectivos, como el atenolol, betaxolol, bisoprolol, celiprolol y metoprolol. El nebivolol a diferencia de éstos, parecería no afectar la función ventricular izquierda en hipertensos, e incluso se ha observado una mejoría de esta función en algunos de los pacientes tratados.

El nebivolol es cardioselectivo que no posee acción estabilizante de membrana ni presenta actividad simpático mimética intrínseca. A diferencia del atenolol, reduce la resistencia vascular periférica, por un mecanismo de relajación endotelial, que parece mediado

por el ácido nítrico. El nebivolol también presenta propiedades vasodilatadoras que contribuyen al efecto antihipertensivo.⁹

Tras su administración oral, el nebivolol alcanza un efecto antihipertensivo máximo pasadas unas 6 horas. El medicamento es metabolizado en el hígado, habiéndose identificado personas en las que se metaboliza de forma intensiva, mientras que en otras, sufre una metabolización escasa; siendo la vida media variable de unas 8 y 27 horas, en unos y otros pacientes. Entre los efectos adversos descritos del nebivolol se incluyen náuseas, vértigo, fatiga, dolor de cabeza y palpitaciones; con menor frecuencia se han descrito bradicardia, mialgia e impotencia. A diferencia de otros beta-bloqueadores, no se han observado efectos de rebote o abstinencia tras la retirada del tratamiento en pacientes hipertensos, si bien aun es necesaria una mayor experiencia sobre este aspecto. El nebivolol es un antihipertensivo beta-bloqueador selectivo de los I, que presenta algunas diferencias respecto a los (receptores beta- medicamentos de este grupo disponibles con anterioridad, como por ejemplo no afectar negativamente la función ventricular izquierda (efecto beta 3?). No obstante, sería precisa una mayor experiencia clínica publicada para establecer la significación clínica real que esto representa, así como para identificar los pacientes seleccionados que pueden beneficiarse de este nuevo tratamiento. Sería también deseable un mayor número de ensayos clínicos comparativos frente a otras alternativas que han sido mejor estudiadas y que son considerablemente más baratas.¹⁰

Labetalol

Es un fármaco bloqueador competitivo beta-adrenérgico no selectivo y bloqueador selectivo de los receptores alfa-1 postsinápticos. La actividad bloqueadores beta es unas 3-7 veces mayor que la alfa-1.

Los receptores beta que bloquea son:

1. Beta-1 del corazón.
2. Beta-2 del músculo liso vascular.
3. Beta-2 del músculo liso bronquial.
4. Beta-3 cardíaco (?)
5. Alfa-1 del músculo liso vascular.

Determina vasodilatación y disminución de las resistencias periféricas totales, con disminución de la presión arterial, sin una disminución sustancial de la frecuencia cardíaca basal, gasto cardíaco ni volumen sistólico. En contraste con otros beta-bloqueadores como el propanolol, el labetalol no disminuye el flujo sanguíneo renal ni la filtración glomerular. A dosis altas posee un efecto estabilizador de membrana similar a la quinidina. También inhibe la captación neuronal de noradrenalina. El labetalol produce reducción en la presión arterial sin haber taquicardia compensatoria o refleja y sin presentar bradicardia. El flujo sanguíneo cerebral y la

presión intracraniana permanecen inalterados. Tras su administración endovenosa, el efecto se inicia a los 2-5 minutos, con pico a los 5-15 minutos. Su acción dura entre 2 a 4 horas. La vida media de eliminación por esta vía es entre 2.5 a 8 horas. Atraviesa la placenta y se secreta en la leche materna. Su metabolismo es hepático. Se elimina en las heces 30% y orina el 60%.

El labetalol se puede utilizar en la hipertensión arterial sistémica y particularmente en algunas crisis hipertensivas del feocromocitoma. Puede producir bradicardia y bloqueo aurículo-ventricular, por depresión de la conducción en el nódulo A-V, que puede requerir simpático miméticos o marcapasos temporal. Asimismo puede desencadenar una insuficiencia cardiaca congestiva, generalmente en pacientes con disfunción ventricular preexistente.

Sus contraindicaciones y precauciones superan a las de los beta-bloqueadores. No se debe utilizar -obviamente- en pacientes portadores de bradicardia, bloqueos A-V, insuficiencia cardiaca aguda, choque cardiogénico. En pacientes con asma bronquial o historia de hiperreactividad bronquial, puede provocar broncoespasmo severo. En diabéticos, puede enmascarar los síntomas de hipoglucemias, así como interferir la glucógenolisis provocando hiperglucemias. Puede ser necesario ajustar las dosis del fármaco en pacientes con insuficiencia hepática o renal. Es efectivo en el control de la hipertensión en el feocromocitoma, pero puede producir una hipertensión paradójica. En la administración intravenosa puede causar hipotensión ortostática y pérdida de conciencia. Alteración de la contractibilidad miocárdica en enfermedad cardiaca o hepática preexistente. Los anestésicos potencian su acción cardiaca y debe suprimirse en lo posible en cirugía programada, cambiándolo por otro hipotensor. Es conveniente no retirarlo bruscamente; posibilidad de angina, infarto agudo de miocardio, hipertensión por regulación de receptores.

Su efecto es potenciado por otros hipotensores y diuréticos. Puede suprimir la taquicardia refleja inducida por la nitroglicerina, pero incrementa su efecto hipotensor. Produce sinergismo con algunas drogas utilizadas por el anestesiólogo. Potencia la bradicardia de los inhalatorios en general, en particular del halotano, dexmedetomidina, clonidina, opioides y neostigmina; la administración de atropina u otros anticolinérgicos antes de la inducción anestésica para evitar la bradicardia e hipotensión grave, es recomendada por algunos autores, nosotros consideramos que hay que usarla cuando realmente se necesite. Es más útil la administración cuidadosa de los fármacos anestésicos que la atropinización profiláctica. Pueden ser necesarias dosis mayores que las habituales y aun puede ser necesario administrar un goteo con isoproterenol para controlar la bradicardia.

La administración conjunta con bloqueadores del calcio como el verapamilo o diltiazem, simultáneamente con un beta-bloqueador, puede facilitar cierto grado de bloqueo A-V. Inhibe la acción de los agonistas adrenérgicos, pudiendo requerir los pacientes asmáticos un aumento de su terapia broncodilatadora. Potencia a los antidepresivos tricíclicos clásicos y los inhibidores de la IMAO. Puede interferir con tests de laboratorio en el diagnóstico del feocromocitoma. No se recomienda mezclarlo en solución con ninguna otra droga en la perfusión intravenosa.

Para su uso en la embarazada esta en la categoría C: Se debe usar cuando esté claramente indicado y los beneficios superen a los riesgos. Precaución durante la lactancia, ya que se secreta en la leche.^{5,10}

INTERACCIONES

El concepto de interacciones medicamentosas involucra cualquier efecto que aparezca con la administración de más de un fármaco. Estos efectos pueden ser benéficos o adversos. Los mecanismos pueden ser farmacéuticos, farmacodinámicos o farmacocinéticos.

Algunos podrán trascender la clínica y otros no. El tema es muy amplio y se encuentra desarrollado en forma excelente en libros especializados. Aquí nos referimos sólo en forma general, sugiriendo algunas conductas al respecto.

El anestesiólogo se enfrenta en su práctica clínica habitual con pacientes que vienen recibiendo medicamentos para diferentes patologías y debe resolver:

- Si continúa con ellos.
- Si los suspende.
- Si modifica la pauta de administración.

Para ello deberá pensar cómo repercutirá esta decisión en el paciente.

De suspender o no con la medicación, predecir las interacciones que pueden surgir durante el acto anestésico - quirúrgico.

Tres preguntas son necesarias hacerse:

- ¿Qué importancia tiene la misma la interacción para el paciente y para anestesiólogo?
- ¿Cómo puede presentarse, como puede evitarse, diagnosticarse y tratarla si necesario?
- ¿Qué significa que pueda existir una interacción?

Entre las muchas indicaciones de los bloqueantes beta se encuentran las esencialmente cardiológicas, que son las más relevantes como la cardiopatía isquémica, la estenosis subaórtica hipertrófica dinámica, la toxicidad por digital, la hipertensión esencial, etc.

Normalmente el corazón tiene una capacidad de reserva para realizar su trabajo. Esta capacidad (respuesta ino y cronotrópica) está disminuida en presencia de bloqueo de los receptores beta. Si la droga utilizada es beta I selectiva, la vasodilatación periférica mediada por receptores beta 2 no se ve alterada, y por ende, la respuesta a las catecolaminas permanece intacta. Esto, que en sí es una ventaja, debe manejarse con cuidado en circunstancias como el trans-operatorio, en el cual factores como el temor o la ansiedad, hemorragia, dolor, laringoscopia e intubación, dolor post-operatorio, etc., producen descargas simpáticas sobre los receptores alfa y beta. Como los beta están bloqueados y los alfa libres, la vasoconstricción sumada al beta bloqueo puede causar sobrecarga cardiaca.

La supresión del betabloqueante facilita:

- Una arritmia ventricular.
- Un empeoramiento de la angina.
- Infarto de miocardio,
- Crisis hipertensiva.
- Muerte súbita.

El anestesiólogo, tiene el concepto de que anestesiar pacientes que reciben beta antagonista implica un riesgo aumentado. Esto es también un mito médico.

Hay razones pragmáticas empíricas y teóricas:

- Un problema sería el desbalance del sistema nervioso simpático durante el beta bloqueo, ya enunciado antes.
- La imposibilidad de revertir el beta bloqueo.
- El concepto erróneo que los betabloqueadores causan depresión miocárdica por estabilización de membrana a dosis clínicas.
- Los bloqueantes de los receptores beta deprimen el miocardio y pueden ejercer sinergismo con la acción de los anestésicos, especialmente en pacientes con función ventricular comprometida.
- El beta bloqueo encubrirá las respuestas simpáticas homeostáticas naturales frente a hemorragia, hipoxia, hipercapnia, etc.

Para analizar las interacciones entre betas bloqueadores y anestésicos generales cabe cuestionarse:

I) ¿Son realmente aditivos los efectos depresores de los anestésicos generales y los antagonistas de los receptores beta?

Los anestésicos generales modernos, son bien tolerados en presencia de antagonistas beta. Hay evidencias clínicas que demuestran que el beta bloqueante junto con un anestésico general puede mejorar el rendimiento cardíaco, si existe un territorio suprido por una coronaria estenosada en un corazón

con isquemia aguda. El uso simultáneo con halotano y otros inhalatorios en menor medida puede aumentar el riesgo de depresión miocárdica e hipotensión durante la anestesia general o peridural y raquídea.

Los anestésicos inhalatorios causan disminución de la entrada de Ca^{++} al citoplasma del miocito. En concentraciones inadecuadas producen depresión miocárdica y vasodilatación. Su administración debe ser progresiva en pacientes betabloqueados adecuando las concentraciones a los efectos observados. Los anestésicos modernos de bajo coeficiente de partición sangre/gas como el sevoflurano y el desflurano permiten una rápida reversión de estos efectos indeseables.

Los beta bloqueadores también tienen efectos aditivos con los antagonistas del calcio. Al asociarlos en el tratamiento de la angina de pecho, se logra un mejor control de síntomas; pero las dosis de cada fármaco deben disminuirse sensiblemente. Las hipotensiones en pacientes que toman ambas drogas pueden ser importantes.

El atenolol y el propanolol desplazan a los bloqueantes cárnicos de su unión con las proteínas plasmáticas y aumentan su fracción biodisponible. Esto explica sólo la farmacocinética de la interacción entre las drogas, y es lógico suponer que si administramos bloqueantes cárnicos a un paciente en terapia con beta bloqueantes, también aparecerán los efectos aditivos; pues las proteínas plasmáticas estarán ocupadas por el beta antagonista. Esto se extrae al transoperatorio en situaciones en que pacientes bajo tratamiento con alguna de las drogas de referencia, desarrolla episodios de arritmia, hipertensión o isquemia que requieran tratamiento con fármacos de acción cardiovascular. En tales casos, tanto el atenolol por vía IV o la nifedipina por vía sublingual, deben ser cuidadosamente tituladas en virtud de lo antedicho.

El nebivolol presenta un perfil de interacciones similar a las demás drogas beta-bloqueadores por lo que podría interaccionar de forma clínicamente significativa con calcio antagonistas (verapamilo), antiarrítmicos, clonidina, digital, insulina y antidiabéticos orales, anestésicos y antidepresivos.

La administración conjunta de hipoglucemiantes orales o insulina puede aumentar el riesgo de hipoglucemia o hiperglucemia; los analgésicos antiinflamatorios no esteroides pueden reducir los efectos antihipertensivos del propanolol; el uso simultáneo con cimetidina aumenta el efecto beta-bloqueadores por el incremento de la concentración sanguínea, resultante de la inhibición de las enzimas hepáticas, no así con otros bloqueadores H_2 .

El uso, junto con aminas simpaticomiméticas, que tengan actividad estimulante beta-adrenérgica puede dar lugar a una mutua inhibición de los efectos terapéuticos; algo similar puede ocurrir si se administran en forma simultánea xantinas y propanolol.

BETA BLOQUEANTES E INSUFICIENCIA CARDIACA

Existen todavía muchas incógnitas acerca de su etiología y fisiopatología, lo cual en ciertos casos dificulta su tratamiento y empeora el pronóstico. En general, se debe considerar como factor etiopatogénico cualquier enfermedad causante de daño metabólico, mecánico o miocárdico y de alteraciones del ritmo o de la conducción cardiaca, o cualquier anomalía que someta el corazón a una sobrecarga aguda o crónica de presión o volumen. El síndrome de falla cardiaca congestiva representa los efectos combinados de una serie de mecanismos de retroalimentación ("feedback") que involucran el corazón, la circulación periférica y un gran número de órganos vitales. Dentro de límites fisiológicos, a mayor volumen diastólico del corazón mayor fuerza de contracción. Cuando se exceden estos límites sobreviene la descompensación cardiaca. Cualquiera que sea el mecanismo implicado en la producción de la falla cardiaca, este síndrome resulta de un estado fisiopatológico en el cual el corazón no es capaz de mantener una circulación adecuada ante los requerimientos tisulares, a pesar de una presión de llenado satisfactoria.

El corazón insuficiente se caracteriza por una serie de alteraciones en el aparato contráctil, el sistema de receptores- β y cambios en los subsistemas de extracción y utilización de energía a nivel bioquímico. Lowes et al demostraron alteraciones en la expresión genética de isoformas de las cadenas pesadas de miosina, en las que hay regulación decreciente selectiva del 67%-84% de la proporción de isoformas de cadenas pesadas de miosina. En un modelo de transplante heterotópico en ratas, Geenen et al estudiaron el rol de la estimulación β adrenérgica intermitente en la expresión de las cadenas pesadas de la miosina y en la hipertrofia celular y demostraron una elevación del 70% en los niveles de cadenas pesadas de la miosina. Esto sugiere que el tipo de miocito puede cambiar a un subtipo con movimiento de alta velocidad como resultado de la estimulación catecolaminérgica intermitente. Estudios de Bristow et al (demostraron una disminución en la capacidad contráctil del corazón desfalleciente en respuesta a β agonistas, lo que se acompaña de una disminución en la expresión y en la función de receptores cardíacos β . Pero más recientemente, Unverferth et al encontraron que la morfología de la mitocondria y sus niveles energéticos mejoraron con la infusión de dobutamina en comparación con el reposo o con la infusión de solución salina.

Como vimos diferentes enfermedades pueden amplificar o facilitar la insuficiencia cardiaca en el paciente crítico y lo pueden hacer de diversas formas, esto activa diversos sistemas de compensación que resultan

beneficiosos en la insuficiencia cardiaca aguda, sin embargo, su activación crónica induce injuria miocárdica adicional y depresión de la función cardiaca causando hiperplasia de los miocitos, apoptosis, así como remodelamiento y fibrosis de los ventrículos.

Los elementos básicos del círculo vicioso de los eventos en el síndrome de la insuficiencia cardiaca son:

1. Contractilidad dañada que causa una reducción del gasto cardiaco que conduce a un aumento de la actividad del sistema nervioso simpático.
2. Aumento de la impedancia a la eyección ventricular izquierda.
3. Reducción de la perfusión renal que lleva a la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, que causa retención de sal y agua, con el consiguiente aumento de las presiones de llenado cardiaco, congestión o edema y; aumento de la vasoconstricción arteriolar.
4. La alteración del volumen, masa y forma del miocardio (remodelado) se inicia de forma precoz y se manifiesta en la dilatación ventricular y en la hipertrofia de los miocitos en diversos grados.

El mecanismo de respuesta orgánica, si bien es compensador en un comienzo, al prolongarse en el tiempo se convierte en una causa que perpetua la falla miocárdica. Para entender mejor este nuevo e importante concepto describiremos la respuesta biológica de los receptores adrenérgicos a la disfunción multiorgánica a nivel cardiovascular. Esos conceptos nos permitirán entender asimismo la utilidad actual de algunos betabloqueantes en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica.^{15,16}

En el fallo cardíaco se produce activación del sistema nervioso simpático y depleción del sistema nervioso parasimpático lo cual ayuda a mantener el rendimiento cardíaco durante corto tiempo por aumento de la Contractilidad y frecuencia cardiaca. Sin embargo en estado de reposo, no es necesario un soporte adrenérgico para el normal funcionamiento del corazón. Múltiples líneas evidencian que este aumento de la estimulación adrenérgica cardiaca produce además un aumento de noradrenalina en la circulación lo cual es inicialmente beneficioso pero, en las últimas etapas, es dañino. Hay distintos tipos de receptores adrenérgicos (alfa 1, beta 1, beta 2 y beta 3) en los miocitos humanos que actúan en el inotropismo y crecimiento celular. Los receptores beta 1 y 2 adrenérgicos son estimulados a través de una proteína G, cuyo efecto es la enzima adenilciclasa, la cual convierte el ATP en AMPc. El receptor beta 3 puede estar presente en el corazón humano como contra regulador al estimular una proteína G inhibidora (Gi).

El AMPc es un segundo mensajero inotrópico y cronotrópico positivo y promueve fuertemente el crecimiento celular. En ventrículos izquierdos o derechos

normales la razón de receptores beta 1/beta2 es de 80/20, pero en ventrículos con fallo cardíaco el 35 a 40 % del total de receptores beta es beta 2 por una regulación en menos selectiva para los beta 1. Los receptores alfa 1 son activados a través de una proteína G diferente y el efecto es la enzima fosforilasa, la cual a través del segundo mensajero diacilglicerol, activa una familia de proteininasas C. Estos receptores alfa 1 son regulados en más en la insuficiencia cardiaca. Los receptores beta 2 están también presentes en las terminales nerviosas adrenérgicas en el corazón, donde facilitan la liberación de noradrenalina.

La noradrenalina es, excepcionalmente, una sustancia cardiotóxica que produce injuria en los miocitos en altas concentraciones en el fallo cardíaco. Es ligeramente selectiva para el receptor beta 1 y la citotoxicidad aparece mediada más por los receptores beta que por los alfa. Los receptores beta 1 inducen apoptosis de los miocitos mientras que los beta 2 originan el efecto contrario.

Altos niveles de sustancias adrenergicas al estimular los receptores beta 2 en el corazón humano producen cardiomiopatía y depresión de la función sistólica y, altos niveles de estimulación de receptores alfa 1 producen hipertrofia concéntrica. Estos datos obtenidos de modelos experimentales, indican que la hiperfunción adrenérgica crónica es un mecanismo compensatorio perjudicial en el fallo cardíaco humano. En estadios finales del fallo cardíaco las señales beta adrenérgicas son reducidas debido a una desensibilización de los receptores beta 1 y 2, esta es una reacción del corazón a estas señales maladaptativas que consiste en disminución de la densidad de receptores beta 1, del acoplamiento de la proteína G a ambos receptores (beta 1 y 2), de la actividad de la enzima adenilciclasa y de la concentración intracelular de AMPc. La fosforilación de los receptores beta 1 por la quinasa I del receptor beta adrenérgico, una enzima que se encuentra aumentada en el fallo cardíaco, ha sido demostrado como un importante mecanismo de desensibilización de el 1 y 2, esta es una reacción del corazón a estas señales maladaptativas que consiste en disminución de la densidad de receptores beta 1, del acoplamiento de la proteína G a ambos receptores (beta 1 y 2), de la actividad de la enzima adenilciclasa y de la concentración intracelular de AMPc.¹⁵

La fosforilación de los receptores beta 1 por la quinasa I del receptor beta adrenérgico, una enzima que se encuentra aumentada en el fallo cardíaco, ha sido demostrado como un importante mecanismo de desensibilización de los receptores Beta 1 y 2, esta es una reacción del corazón a estas señales maladaptativas que consiste en disminución de la densidad de receptores beta 1, del acoplamiento de la proteína G a ambos receptores (beta 1 y 2), de la actividad de la

estimulación crónica beta adrenérgica ha demostrado que induce expresión de citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa, interleuquina 1 e interleuquina 6, las cuales pueden dañar la contracción cardiaca, promover agrandamiento de la cámara y jugar así un rol significante en el desarrollo de miocardiopatía dilatada.

El factor de necrosis tumoral alfa es producido como consecuencia de una sobrecarga de volumen y provoca respuestas inflamatorias sistémicas y cardíacas. Estas incluyen miopatía del músculo esquelético característica del fallo cardíaco, y más tarde causa inflamación miocárdica, proliferación celular y apoptosis intensificando de ese modo el fallo cardíaco. El factor de necrosis tumoral alfa también activa la transcripción de factores y enzimas involucradas en señales de transducción e inducción de un número de genes, incluidos el programa fetal genético y aquellos que codifican factores de crecimiento y receptores. La liberación en el corazón del factor de necrosis tumoral alfa y otras citoquinas puede activar a la óxido nítrico sintetasa, una enzima que aumenta la producción de óxido nítrico el cual es un potente vasodilatador, pero la respuesta de esta sustancia está disminuida en el fallo cardíaco, contribuyendo a la vasoconstricción característica de esta condición.¹⁷

Estos y otros datos sugieren que los cambios de desensibilización de los receptores beta presentes en el fallo cardíaco son cambios adaptativos y potencialmente efectivos como estrategia terapéutica sumada a la estrategia antiadrenérgica endógena por inhibición de la señal de transducción del receptor. Esta es la base fundamental para el uso de agentes beta bloqueantes en la insuficiencia cardíaca. Se están realizando diversos estudios para comprobar si existen diferencias clínicamente relevantes entre los diversos fármacos que componen la familia de los β bloqueantes.^{18,19}

Estas acciones son una consecuencia de sus potentes efectos antioxidantes, disminución del metabolismo lipídico, glucosa, modulación de los factores neurohormonales y modulación de las propiedades electrofisiológicas cardíacas.

Uso de betabloqueantes en la insuficiencia cardíaca, debido a que el fallo cardíaco es dependiente de un soporte adrenérgico, la administración de algunos agentes beta bloqueantes está sujeto a algunos grados de fallo cardíaco con disfunción sistólica. La administración aguda de compuestos de primera generación no selectivos como el propanolol causa una disminución del estado de contracción y un aumento concomitante de la resistencia vascular sistémica lo que produce una profunda disminución en el rendimiento cardíaco.^{18,19} Por otra parte, compuestos de segunda generación selectivos para receptores beta 1 (metoprolol, bisoprolol) pueden ser administrados a bajas dosis a

sujetos con leve a moderado fallo cardíaco y moderada a severa disfunción ventricular.

Adicionalmente hay un menor reflejo vasoconstrictor con los agentes beta 1 selectivos porque no bloquean los receptores beta 2 periféricos por lo que pueden producir vasodilatación. El efecto final es que el rendimiento cardíaco y la perfusión de órganos son reducidas en menor medida que con los agentes de primera generación. Los agentes de tercera generación (carvedilol, bucindolol, nebivolol) tienen la ventaja de que producen reducción de la poscarga y tiene efecto vasodilatador.

En los ensayos clínicos contribuyen a la reducción del infarto.²⁰

La reducción de las arritmias supraventriculares y ventriculares a consecuencia de la disminución simpática y de la isquemia miocárdica, como también una mejoría de la función barorrefleja, podría contribuir a la reducción de la muerte súbita en la insuficiencia cardíaca crónica.

La utilidad terapéutica del carvedilol en la insuficiencia cardíaca congestiva está basada en una combinación de beneficios hemodinámicos y protección cardiovascular.

Al iniciar el tratamiento con bloqueadores β puede haber una caída aguda de la fracción de eyección. Recién luego de varios meses se puede evidenciar la reducción de los volúmenes ventriculares y la mejoría de la fracción de eyección. La función ventricular puede seguir mejorando aún después del año de iniciada la terapia.

Se podría pensar que el aumento en la fracción de eyección no se debe a un mejor rendimiento del ventrículo izquierdo, sino a la reducción de la frecuencia cardíaca, con aumento del volumen ventricular de fin de diástole, y puesta en marcha el mecanismo de Frank-Starling. Es posible que el bloqueo selectivo de los receptores β 1, al dejar libre los receptores β 2, permitan que estos contribuyan al aumento de la frecuencia cardíaca durante el ejercicio. La vasodilatación periférica durante el ejercicio es mediada por los receptores β 2, y esto quizás es importante en el beneficio de las drogas β 1 selectivas.^{23,24}

CONCLUSIONES TEMPORARIAS

Los beneficios clínicos de la terapia con betabloqueantes en el periodo perioperatorio incluyen disminución de la mortalidad, reducción de la morbilidad, disminución de la hospitalización y evitan los efectos deletéreos de la estimulación simpática en el corazón enfermo. Su administración no se debe suspender antes de la anestesia. Sus beneficios superan con creces las posibles desventajas.

REFERENCIAS

1. Akhtar S, Barash P. Significance of beta blockers in the perioperative period. *Current opinion in Anaesthesiology* 2002; 15:27- 35.
2. Sabbah HN. The cellular and physiologic effects of beta blockers in heart failure. *Clin Cardiol* 1999, 22: 16-20.
3. Sheppard S et al. A bolus dose of esmolol attenuates tachycardia and hypertension after tracheal intubation. *Can J anaesth*, 1990; 39:202-05.
4. Tobias J et al. Pulmonary reactivity to methacholine during beta-adrenergic blockade: propanolol vs esmolol. *Anaesthesiology*, 1990;73:132-36.
5. De Nicola & MJ Sucre, Esmolol: en De Nicola A, Sucre MJ. II Desflurane nelle specialità chirurgiche in: Desflurane nella moderna anestesia. Mosby Italia, Milano 2000 pag. 56 - 74.
6. Fita G et al. Esmolol in anesthesiology: pharmacology and indications. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 1999;34: 404-14.
7. Stoschitzky J, Koshucharova G, Lercher P, Maier R, Sakotnik A, Klein WV, Liebmann PM, Lindner WV. Stereoselective effects of (R) - and (S) - carvedilol in humans. *Chirality* 2001, 13: 342-6.
8. Cheng J, Kamiya K, Kodama I. Carvedilol: molecular and cellular basis for its multifaceted therapeutic potential. *Cardiovasc Drug Rev* 2001, 19: 152-71.
9. Eichhorn Ej. Experience with beta blockers in heart failure mortality trials. *Clin Cardiol* 1999, 22: 21-29
10. Van Bortel LM et al. Pharmacological properties of nebivolol in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 51:379-84.
11. Lowes BD, Minobe W, Abraham WT, et al. Changes in gene expression in the intact human heart. Down regulation of alpha-myosin heavy chain in hypertrophied, failing myocardium. *J Clin Invest*.1997; 100: 2315-2324.
12. Geenem DL, Malhotra A, Schever J, et al. Repeated catecholamine surges after cardiac isomyosin expression but not protein synthesis in the rat heart. *J Mol Cell Cardiol*. 1997; 29: 2711-2716.
13. Bristow MR, Ginsburg R, Minobe W, et al. Decreased catecholamine sensitivity and beta adrenergic receptor density in failing human hearts. *N Engl J Med*. 1982; 307: 205-211.
14. Unvarferth DV, Leier CV, Magorien RD, et al. Improvement of human myocardial mitochondria after dobutamine: A quantitative ultrastructural study. *J Pharmacol Exp Ther*. 1980; 215: 527-532.
15. Adamopoulos S, Pieoli M, Qiang F, et al. Effects of pulsed b stimulant therapy on beta-adrenoceptors and chronotropic responsiveness in chronic heart failure. *Lancet*. 1995; 345: 344-349.
16. Braunwald E, Bristow M R. Congestive heart failure: fifty years of progress. *Circulation* 2000; 102:14-23.
17. Bristow M R. Beta adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. *Circulation* 2000; 101:558-569.
18. Stoschitzky J, Koshucharova G, Lercher P, Maier R, Sakotnik A, Klein WV, Liebmann PM, Lindner WV. Stereoselective effects of (R) - and (S) - carvedilol in humans. *Chirality* 2001, 13: 342-6.
19. Sweborg K. Bloqueo adrenérgico en la insuficiencia cardiaca: de las primeras esperanzas al estudio COPERNICUS. *Revista del 27º congreso argentino de cardiología* 2000; 12-15.
20. Cheng J, Kamiya K, Kodama I. Carvedilol: molecular and cellular basis for its multifaceted therapeutic potential. *Cardiovasc Drug Rev* 2001, 19: 152-71.
21. Di Lenarda A, Sabbadini G, Sínagra G. Benefits of beta-blockers in heart failure: a class specific effect? *Ital Heart J* 2001, 2: 326-32.
22. Hjalmarson A. Prevention of sudden cardiac death with beta blockers. *Clin Cardiol* 1999, 22: 11-15.
23. Makris R. And Coriat P. Interactions Between Cardiovascular Treatments And Anaesthesia Currents Opinions In Anesthesiology 2001; 14:33-39.
24. Tavazzi L. Recomendación práctica para el tratamiento beta bloqueante en la insuficiencia cardiaca, una propuesta de la asociación italiana de cardiólogos de hospital. *Revista del colegio argentino de cardiología* 1999; 3:19-20.

OTRAS REFERENCIAS CONSULTADAS

1. Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353: 9-13.
2. CIBIS Investigators and Committees. A randomized trial of beta-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *Circulation* 1994, 90: 1765-73.
3. Eichhorn Ej. Experience with beta blockers in heart failure mortality trials. *Clin Cardiol* 1999, 22: 21-29
4. Hoffman B, Curruthers S Hipertensión En Melmom K And Morrelli R Clinical Pharmacology. 4ºEd.2001,Mc Graw-Hill New York Cap 2 .
5. Marrel D, Rodriguez A, Paladino M.;Que Hacemos Con Las Drogas Que Esta Tomando El Paciente? En Paladino M. Farmacología Para Anestesiólogos E Intensivistas. Editorial. Fundación Rosarina De Anestesiología 2001 Capítulo 48 Pág. 577-592.
6. Martínez Martínez JA. Beta bloqueantes en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica ¿son útiles en pacientes estables, pero muy graves?. *Medicina* 2000, 60: 665.
7. Martínez Martínez JA. Los beta bloqueantes y el tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica. *Medicina* 1999, 59: 793-7.
8. Mehra MR, Ventura HO. Advanced Heart Failure. *Critical Care* (Civetta JM, Taylor RW, Kirby RR, editors, 3rd edition). 1997].B. Lippincott Company, Philadelphia, 1749-1767.
9. Mehra MR. Are the costs of outpatient intermittent inotropic therapy in severe heart failure justified? A randomized controlled clinical trial of dobutamine and milrinone. *Am Heart J*. 1998: 135: 172-173.
10. Montenegro S., Díaz H Ramos M. : Tratamiento de la insuficiencia cardiaca con beta-bloqueantes *Revista de Postgrado de la Vla Cátedra de Medicina* 2002; 112 - Febrero: 27-31.
11. Ogunyankin KO, Singh BN. Mortality reduction by antiadrenergic modulation of arrhythmogenic substrate: significance of combining beta blockers and amiodarone. *Am J Cardiol* 1999, 4; 76-82.
12. Packer M, Bristow M R, Cohn J N et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patient with chronic heart failure. *The new england journal of medicine* 1996; 334:1349-1354.
13. Paladino M. Farmacología para anestesiólogos e intensivistas. Editorial. Fundación Rosarina de Anestesiología 2001 . CIBIS II Investigators and Committees. The Rang H, Dale M Y Ritter J. Farmacología 4º Edición Arcourt Madrid 2000 Pág. 296-320.
14. Stoelting R, Pharmacacology And Physiology In Anesthetic Practice; Second Ed. 1994 Lippincott Company New.