

Enfoque: Bloqueadores beta y enfermedad cardiovascular (II)

Bloqueadores beta: perspectiva histórica y mecanismos de acción

Eduardo Oliver^{a,b,*}, Federico Mayor Jr^{b,c,d} y Pilar D'Ocon^{e,f}^a Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Madrid, España^b Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España^c Departamento de Biología Molecular and Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (UAM-CSIC), Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España^d Instituto de Investigación Sanitaria La Princesa, Madrid, España^e Departamento de Farmacología, Universitat de València, Valencia, España^f Estructura de Recerca Interdisciplinaria en Biotecnología i Biomedicina (ERI BIOTECMED), Universitat de València, Valencia, España

Historia del artículo:

On-line el 9 de agosto de 2019

Palabras clave:

Bloqueadores beta

Receptores adrenérgicos beta

Antagonistas adrenérgicos beta

RESUMEN

Los bloqueadores beta son moléculas ampliamente utilizadas y capaces de antagonizar los receptores adrenérgicos (RA) beta, pertenecen a la familia de receptores acoplados a proteínas G y reciben el estímulo de las catecolaminas endógenas. Tras su estimulación, se activan cascadas intracelulares que en última instancia originan la contracción cardíaca o la dilatación vascular, según el subtipo y su ubicación. Se han descrito 3 subtipos, que se expresan de manera diferenciada en el organismo (RA- β_1 , β_2 y β_3), y el subtipo β_1 es el más abundante en el corazón. Desde su descubrimiento, los RA- β se han convertido en diana para combatir las enfermedades cardiovasculares. Desde su invención por James Black a finales de los años cincuenta, los bloqueadores beta han supuesto una revolución en la terapia cardiovascular. Hasta ahora se dispone de 3 generaciones: los bloqueadores beta no selectivos, los bloqueadores beta cardioselectivos (antagonista selectivo de β_1) y los bloqueadores beta vasodilatadores. Estos constituyen la tercera generación y son capaces de bloquear los β_1 además de tener actividad vasodilatadora, bien bloqueando los RA- α_1 o activando los RA- β_3 . Los bloqueadores beta todavía se utilizan ampliamente en la clínica tras más de 50 años desde la introducción del propranolol en el mercado por su capacidad para reducir la frecuencia cardíaca y, por lo tanto, la demanda miocárdica de oxígeno en el caso de una angina. © 2019 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Beta-blockers: Historical Perspective and Mechanisms of Action

ABSTRACT

Beta-blockers are widely used molecules that are able to antagonize β -adrenergic receptors (ARs), which belong to the G protein-coupled receptor family and receive their stimulus from endogenous catecholamines. Upon β -AR stimulation, numerous intracellular cascades are activated, ultimately leading to cardiac contraction or vascular dilation, depending on the relevant subtype and their location. Three subtypes have been described that are differentially expressed in the body (β_1 -, β_2 - and β_3 -ARs), β_1 being the most abundant subtype in the heart. Since their discovery, β -ARs have become an important target to fight cardiovascular disease. In fact, since their discovery by James Black in the late 1950s, β -blockers have revolutionized the field of cardiovascular therapies. To date, 3 generations of drugs have been released: nonselective β -blockers, cardioselective β -blockers (selective β_1 -antagonists), and a third generation of these drugs able to block β_1 together with extra vasodilation activity (also called vasodilating β -blockers) either by blocking α_1 - or by activating β_3 -AR. More than 50 years after propranolol was introduced to the market due to its ability to reduce heart rate and consequently myocardial oxygen demand in the event of an angina attack, β -blockers are still widely used in clinics. © 2019 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:

Beta-blockers

Beta-adrenergic receptors

Beta-adrenergic antagonists

INTRODUCCIÓN

Desde un punto de vista farmacológico clásico, los bloqueadores beta son antagonistas de los receptores adrenérgicos (RA) β , que

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2019.02.024>

* Autor para correspondencia: Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC), Melchor Fernández Almagro 3, 28029 Madrid, España.
Correo electrónico: eoliver@cnic.es (E. Oliver).

desempeñan un papel importante en el control de procesos fisiológicos, tales como la presión arterial, la frecuencia cardíaca y la resistencia de las vías respiratorias o reactividad, así como otros procesos metabólicos y del sistema nervioso central^{1–4}. Tras su descubrimiento por el ganador del premio Nobel sir Henry H. Dale en 1906⁵ (figura 1), los RA se convirtieron en dianas clave en enfermedades cardiovasculares, tales como la hipertensión y la insuficiencia cardíaca (IC), en enfermedades respiratorias como el asma y otras enfermedades no menos importantes, como la

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2019.02.023>

0300-8932/© 2019 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Abreviaturas

AC: adenilil ciclasa
 AMPc: monofosfato de adenosina cíclico
 GPCR: receptor acoplado a proteína G
 IC: insuficiencia cardiaca
 PKA: proteincinasa A
 RA: receptor adrenérgico
 RKG: receptor cinasa acoplado a proteína G

hipertrofia prostática benigna, la congestión nasal, la obesidad y el dolor, entre muchas otras^{1–4}.

No obstante, no fue hasta 1948 que Raymond P. Ahlquist observó 2 vías diferenciadas que inducían respuestas farmacológicas en función del órgano en el que se estudiaban los fármacos. A partir de estos experimentos, Ahlquist dividió los RA en 2 tipos, los RA- α (asociados con funciones mayormente «excitadoras» como la vasoconstricción) y los RA- β (asociados con funciones mayormente «inhibidoras» como la vasodilatación y un efecto «excitador», la estimulación del miocardio)⁶. Más tarde, en 1958, sir James Black introdujo el primer bloqueador beta en la búsqueda de un tratamiento capaz de reducir el consumo de oxígeno en el caso de aparición de una angina de pecho y corroboró la teoría de Ahlquist. Esta invención, considerada uno de los logros más importantes en medicina en el siglo xx, le valió a Black y el mundo de los RA un segundo premio Nobel en 1988⁷ (figura 1).

En 1967, Alonzo M. Lands et al. propusieron dividir los RA- β en 2 subtipos distintos: los RA- β_1 , principalmente presentes en el corazón, y los RA- β_2 , encargados de la relajación vascular y de las vías respiratorias⁸. Esta clasificación fue respaldada por el posterior descubrimiento de los antagonistas selectivos de los RA- β_1 ⁹. En seguida se identificó un tercer subtipo, con tantas semejanzas como diferencias e insensible a los fármacos utilizados con mayor frecuencia, en las células del tejido adiposo pardo de ratas, al que se denominó RA- β_3 ^{10,11}.

El logro más reciente es el conseguido por Robert J. Lefkowitz y Brian K. Kobilka, quienes contribuyeron a identificar la interacción de los RA- β con estructuras celulares, su regulación dinámica y desensibilización y, por último, a solucionar la estructura cristalina tridimensional de los RA- β_2 en 2007 (figura 1). Esta investigación

llevó a Lefkowitz y Kobilka a recibir el tercer premio Nobel a un trabajo sobre los RA en 2012¹².

HISTORIA, DESARROLLO Y CLASIFICACIÓN DE LOS BLOQUEADORES BETA

En 1958, sir James Black tuvo la brillante idea de apuntar a una reducción en la demanda miocárdica de oxígeno, en lugar de a un aumento en su disponibilidad por vasodilatación, en el caso de una angina de pecho. Inspirado por la teoría de Ahlquist, la obsesión de Black fue hallar un fármaco que fuera capaz de bloquear el efecto «excitador» del miocardio atribuido al RA- β , que controlaría así la frecuencia cardiaca. Mientras, los Laboratorios Eli Lilly lanzaron el dicloroisoproterenol, que se creía que era un broncodilatador, pero se vio que tenía cierto efecto antagonista en el corazón¹³. Cuando Black tuvo conocimiento de ello, se le ocurrió la idea de sintetizar análogos del dicloroisoproterenol que pudieran ser más potentes y selectivos en sus propiedades de bloqueo betaadrenérgico. En esta búsqueda, inventó el primer bloqueador beta aprobado para su uso clínico, el propranolol¹⁴. El propranolol es el prototipo de los bloqueadores beta de primera generación, que son fármacos con afinidades parecidas por los RA- β_1 y β_2 (tabla 1)^{15–32}, y por este motivo se los considera «bloqueadores beta no selectivos». Dentro de este grupo, el propranolol es el fármaco con mayor experiencia clínica acumulada y que se ha indicado más veces³³ (tabla 2).

Pocos años más tarde, en 1966, en la búsqueda de derivados capaces de evitar el efecto broncodilatador del propranolol en pacientes con asma (debido a su actividad antagonista β_2), el equipo de Imperial Chemical Industries lanzó el practolol, el primer compuesto representativo de los bloqueadores beta de segunda generación, que son fármacos que muestran una mayor afinidad por el RA- β_1 que por el β_2 y se consideran bloqueadores beta « β_1 selectivos» o «bloqueadores beta cardioselectivos» por la presencia predominante del subtipo β_1 en el corazón. En 1975, el practolol se retiró del mercado y el posterior curso de desarrollo de fármacos dio origen a los nuevos bloqueadores beta cardioselectivos. Los fármacos más representativos de este grupo son el atenolol y el metoprolol^{34,35} (tabla 1 y tabla 2).

Los bloqueadores beta de tercera generación son fármacos con propiedades vasodilatadoras adicionales y, por esta característica, se denominaron «bloqueadores beta vasodilatadores». Esta actividad vasodilatadora es beneficiosa porque reduce la resistencia vascular periférica al tiempo que mantiene o mejora el gasto

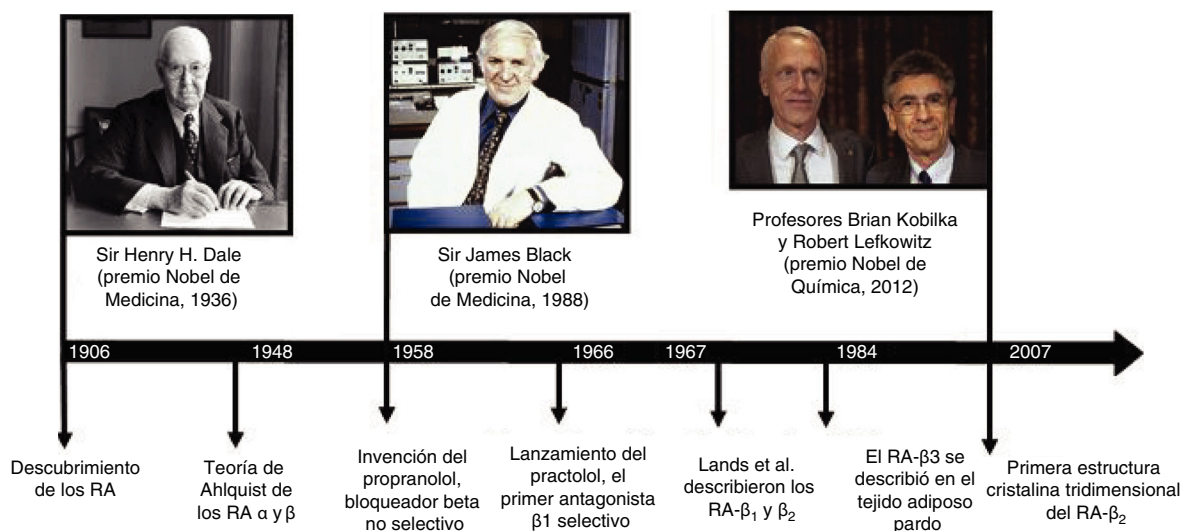


Figura 1. Perspectiva histórica del RA- β y los bloqueadores beta. RA: receptor adrenérgico. Las fotografías proceden del archivo de Wikimedia Commons bajo las licencias de Creative Commons atribución 2.0 genérica y 4.0 internacional.

Tabla 1
Clasificación y mecanismos de acción de los bloqueadores beta

		Receptores betaadrenérgicos									Mecanismos complementarios
		Afinidad (pK _D) ¹⁵⁻¹⁹			Eficacia						
		β ₁	β ₂	β ₃	β ₁		β ₂		β ₃		
					AMPC	ERK	AMPC	ERK	AMPC		
β ₁ -β ₂ selectivos	Sin actividad vasodilatadora	Alprenolol	7,8-8,2	8,9-9,0	6,9-7,4	AI ¹⁶	AP ^{20,a}	AI ²¹ AP ²²	AP ²²	AP ¹⁶	
		Bupranolol	8,5	9,8	7,0	Ant ²³					
		Carazolol	9,7	10,5	8,4	AP ¹⁷		Ant ¹⁵		AP ¹⁵	
		Nadolol	7,2	8,6	6,2			AI ²²			
		Oxprenolol	7,9	8,9	6,3	AP ¹⁷		Ant ¹⁵ AP ²²	AP ²²	AP ¹⁵	
	Pindolol	8,6	8,3-9,2	7,0-7,4	AP ¹⁷ AI ¹⁶		AP ^{15,22} AI ^{16,21}	AP ²²	AP ^{15,16}		
	Propranolol	8,16-8,75	8,44-9,08	6,73-6,93	AI ^{16,24}	AP ²⁴	AI ^{16,21,22,24} Ant ²⁵	AP ^{22,24,26}	Ant ¹⁶		
	Sotalol	5,77	6,85	5,05			AI ²²			Canales K ⁺ ²⁷	
	Timolol	8,27	9,68	6,80			AI ^{21,22,25}	AP ²⁶			
	Con actividad vasodilatadora	Carvedilol	8,75-9,26	8,96-10,06	6,61-8,30	AP ^{23,24,28} AI ¹⁶	AP ^{20,a,23,24,29,b}	Ant ²⁴ AI ²²	AP ^{22,24}	Ant ¹⁶	Antagonismo RA-α ₁ Liberación de NO
Labetalol		7,63-7,99	8,03-8,25	6,18	AP ^{23,24,28}	Ant ²⁴	AP ^{22,24}	AP ^{22,24}		Antagonismo RA-α ₁ ³¹	
β ₁ selectivo	Sin actividad vasodilatadora	Acetobutolol	6,46-6,57	6,08-5,70	4,41	AP ^{23,24,28}		AP ²²	AP ²²		
		Atenolol	6,41-6,66	5,09-5,99	4,11-4,19	Ant ²³ AI ^{16,24}	Ant ²⁴	AI ^{16,24} AP ²²	AI ²⁴ AP ²²	AP ¹⁶	
		Betaxolol	8,21	6,24-7,38	5,97			AI ^{21,22,25}			
	Bisoprolol	7,43-7,98	5,42-6,70	5,04-5,67	AI ^{16,24,28}	Ant ²⁴	AI ^{16,24,24}	AI ²⁴	Ant ¹⁶		
	Metoprolol	7,26-7,36	5,49-6,89	5,00-5,16	AI ^{16,24,28}	Ant ²⁴	AI ^{16,22,24}	AI ²⁴	Ant ¹⁶		
	Xamoterol	7,08-7,22	5,79-6,07	4,45	AP ²⁸						
Con actividad vasodilatadora	Celiprolol	6,92	5,08	ND			AP ¹⁸			RA-α ₂ ¹⁸	
	Nebivolol	8,79-9,17	6,65-7,96	5,66-7,04	Ant ^{17,28}	AP ^{32,a}	Ant ¹⁵		Ant ¹⁵	No hay liberación ¹⁹	

AI: agonismo inverso; AMPC: monofosfato de adenosina cíclico; Ant: antagonismo; AP: agonismo parcial; ERK: cinasa regulada por señales extracelulares; ND: no determinado; pK_D: -log de la concentración del fármaco que se une al 50% de la población de receptores (constante que expresa afinidad); RA: receptor adrenérgico.

^a Transactivación del receptor del factor de crecimiento epidérmico mediada por arrestina β₁-RA-β.

^b Captación y activación de G_{αi} ante la señalización mediada por arrestina β desencadenada por el subtipo RA-β₁.

Tabla 2
Indicaciones más habituales de los bloqueadores beta

	β ₁ -β ₂ selectivos			β ₁ selectivos					
	Sin actividad vasodilatadora		Con actividad vasodilatadora	Sin actividad vasodilatadora		Con actividad vasodilatadora			
Insuficiencia cardiaca			Carvedilol		Bisoprolol	Metoprolol	Nebivolol		
Hipertensión	Propranolol	Nadolol	Carvedilol	Labetalol	Atenolol	Bisoprolol	Metoprolol	Celiprolol	Nebivolol
Hipertensión ocular			Timolol		Betxolol				
Enfermedad cardiaca isquémica	Propranolol	Nadolol	Carvedilol		Atenolol	Bisoprolol	Metoprolol	Celiprolol	
Arritmia	Propranolol	Nadolol	Sotalol		Atenolol		Metoprolol		
Hemorragia portal hipertensiva (profilaxis)	Propranolol		Carvedilol						
Migraña (profilaxis)	Propranolol	Nadolol					Metoprolol		
Tirotoxicosis	Propranolol						Metoprolol		
Feocromocitoma	Propranolol								
Temblor esencial	Propranolol								
Ansiedad	Propranolol								

cardiaco, el volumen sistólico y la función del ventrículo izquierdo. Los compuestos que pertenecen a este grupo pueden ser selectivos o no selectivos para el RA-β₁, pero muestran mecanismos adicionales, como la actividad antagonista del RA-β₁ (carvedilol y labetalol) y la

liberación de óxido nítrico (NO) (nebivolol), que explica su actividad vasodilatadora. Por otra parte, los bloqueadores beta vasodilatadores tienen efectos neutros (labetalol y nebivolol) o beneficiosos (carvedilol) en el metabolismo de la glucosa y los lípidos, mientras

que la mayoría de los estudios clínicos indican que los bloqueadores no vasodilatadores tienden a un efecto negativo en los parámetros de glucosa y lípidos³⁶ (tabla 1 y tabla 2).

Este campo emergente se ha completado con formas farmacéuticas de acción prolongada y acción ultracorta, que han contribuido a la mejora del arsenal terapéutico^{34,35}.

Hoy no hay ninguna duda de que la introducción de los bloqueadores beta hace más de 50 años revolucionó la farmacoterapia humana y tuvo un impacto positivo en la salud de millones de personas con enfermedades cardiovasculares y no cardiovasculares.

RECEPTORES BETAADRENÉRGICOS CARDIACOS: VÍAS DE SEÑALIZACIÓN Y MODULACIÓN

Es fundamental conocer mejor el funcionamiento de las complejas redes de señalización desencadenadas por la estimulación del RA- β y sus alteraciones en situaciones patológicas para comprender los efectos de los bloqueadores beta y para el diseño de estrategias terapéuticas. Hay tres subtipos de RA- β (RA- β_1 , RA- β_2 y RA- β_3) en el tejido cardiaco. Si bien todos los RA- β pertenecen a la superfamilia de los receptores de membrana acoplados a proteínas G (GPCR) y comparten varias características

estructurales y funcionales, los tres subtipos muestran afinidades distintas por determinados ligandos, una expresión celular específica y patrones de localización subcelular también específicos, acoplamiento diferencial en las cascadas de señalización y distintos mecanismos reguladores^{2,3,37} (figura 2).

Ante la unión agonista, los GPCR se acoplan a proteínas G heterotriméricas, lo que facilita así el intercambio de GDP por GTP en las subunidades $G\alpha$, que por consiguiente se disocian de los dímeros $\beta\gamma$. Las subunidades libres $G\alpha$ y $\beta\gamma$ interactúan de forma transitoria con efectores (tales como adenilil ciclasas o fosfolipasas, entre otros) para desencadenar cascadas de transducción de señales⁴. Además, los GPCR activados por agonistas son fosforilados de manera específica en el tercer bucle citoplásmico o en el extremo C-terminal por cinasas de los GPCR (GRK), una familia de 7 proteincinasas de serina/treonina^{38,39}. A continuación, las arrestinas β , proteínas citosólicas, son captadas por el receptor fosforilado, lo que lleva a que no se produzca el acoplamiento con la proteína G, en un proceso llamado desensibilización de los GPCR. Además, las arrestinas β pueden actuar como un armazón para las proteínas de la maquinaria endocítica y para muchos otros componentes asociados en la transducción de señales, lo que desencadena así la interiorización y el reciclaje del receptor mediado por clatrina y una segunda ola de cascadas de transducción independientes de la proteína G⁴⁰. En consecuencia,

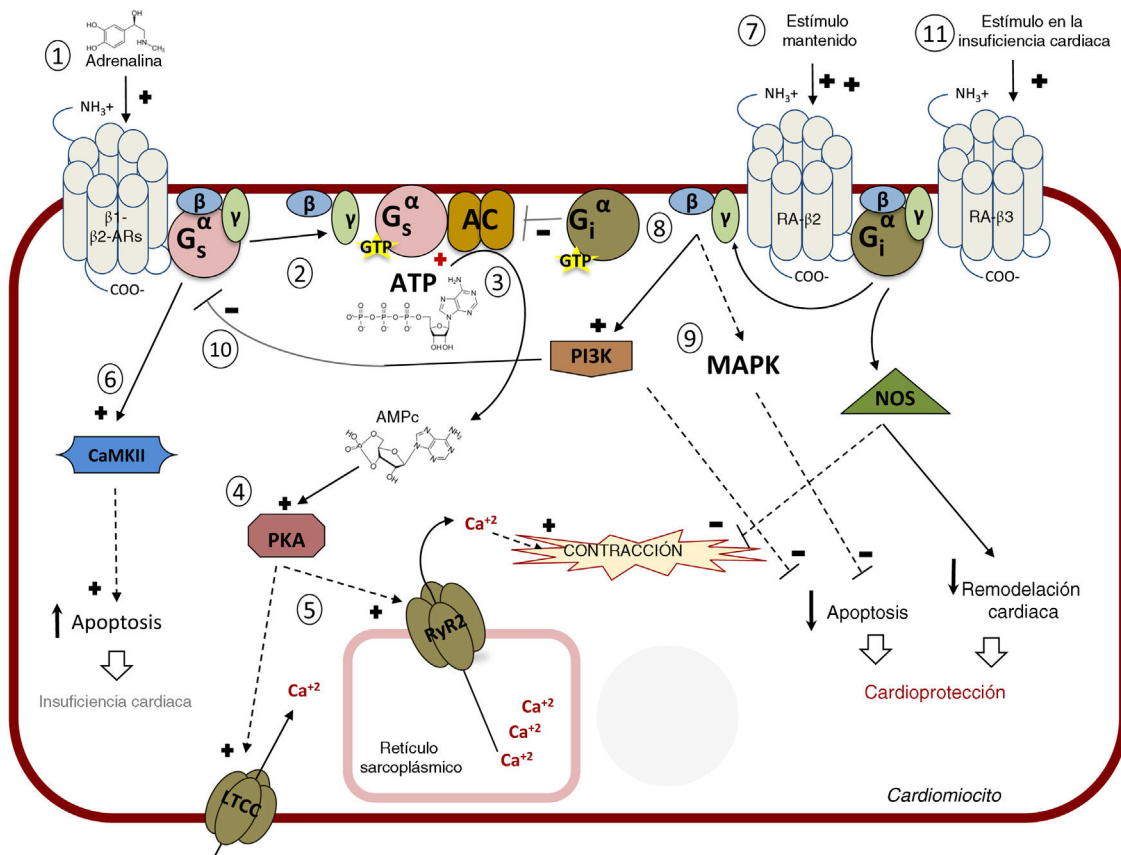


Figura 2. Vía intracelular mediada por receptores adrenérgicos β (RA- β). 1. Vía principal: las catecolaminas se unen a los RA- β e inducen el acoplamiento a la proteína G_s heterotrimérica. 2. Disociación de la subunidad $G_{\alpha s}$ -GTP y activación de la adenilil ciclasa (AC). 3. Síntesis de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc). 4. Activación de la proteincinasa A (PKA). 5. Fosforilación coordinada por la PKA de varias dianas, como el canal de calcio de tipo L (CCTL) de la membrana plasmática o el canal de calcio RyR2 del retículo sarcoplásmico; el resultado es un aumento de la concentración citosólica de Ca^{2+} disponible para la contracción del músculo cardiaco. 6. La estimulación continua (tal como se describe en la insuficiencia cardiaca crónica) del RA- β_1 induce la apoptosis por medio de la proteincinasa II dependiente de Ca^{2+} /calmodulina (CaMKII) causante de apoptosis y afección cardiaca. 7. La estimulación continua de β_2 (aumentada cuando se utilizan bloqueadores β_1 selectivos) induce el acoplamiento a la proteína G_i . 8. La AC es inhibida por la subunidad $G_{\alpha i}$ -GTP de G_i . 9. La subunidad $G\beta\gamma$ de G_i induce tanto la inhibición de la apoptosis (por medio de la estimulación de proteincinasas activadas por mitógenos [MAPK] como la vía del fosfatidilinositol 3-cinasa [PI3K]-proteincinasa B y los efectos deletéreos mediados por G_s (10), que llevan a la cardioprotección. 11. En la insuficiencia cardiaca, la estimulación del RA- β podría conducir a cardioprotección y a una reducción del remodelado cardiaco por medio de la activación de la sintasa del óxido nítrico (NOS). Adaptado con permiso de Watson et al.³⁷.

los efectos generales de la estimulación de los GPCR serían resultado del equilibrio entre las ramas de la señalización de los GPCR dependientes de proteína G y las dependientes de GRK/arrestina β .

Eje de señalización β -adrenérgico/ $G_{\alpha s}$ /PKA

Los RA- β del miocardio modulan la contractilidad y la relajación cardíacas a través de la fosforilación mediada por la proteincinasa A (PKA) de una variedad de proteínas que controlan el Ca^{2+} y elementos miofilamentosos. En condiciones fisiológicas, estos efectos involucran mayormente a los RA- β_1 y los RA- β_2 , ya que estos receptores se expresan predominantemente en los cardiomiocitos humanos sanos (en proporción RA- β_1 :RA- β_2 de 4:1), con escasa expresión del RA- β_3 ^{2,3}. Curiosamente, en miocitos ventriculares de ratones, al parecer los RA- β_1 se hallan presentes en todos los cardiomiocitos, mientras que el RA- β_2 y el RA- β_3 se detectan únicamente en el 5% de los miocitos pero son abundantes en las células del endotelio cardíaco, donde a su vez el RA- β_1 se expresa poco⁴¹, lo que indica una integración heterogénea de la señalización del subtipo de RA- β en distintas células cardíacas (figura 2).

Tanto el RA- β_1 como el RA- β_2 pueden acoplarse a la proteína $G_{\alpha s}$. La activación de la subunidad $G_{\alpha s}$ lleva a la activación de la adenilil ciclasa (AC), que a su vez cataliza la formación de monofosfato de adenosina cíclico (AMPC) a partir de trifosfato de adenosina (ATP). Las AC 5 y 6, que pueden activarse por medio de la $G_{\alpha s}$ y desactivarse por medio de la $G_{\alpha i}$ y calcio, son las isoformas predominantes de la AC en el corazón⁴². El aumento local de AMPC desencadena la activación de PKA por la unión de sus subunidades reguladoras, con lo que se libera la subunidad catalítica funcional, que fosforila de forma coordinada una variedad de sustratos en distintas localizaciones celulares. La fosforilación del canal de calcio de tipo L (CCTL) de la membrana plasmática aumenta la entrada de Ca^{2+} , que a su vez activa el receptor de rianodina 2 (RyR2) en la membrana del retículo sarcoplásmico (RS) a través de un mecanismo denominado liberación de Ca^{2+} inducida por Ca^{2+} , que resulta en un aumento de la concentración citosólica de Ca^{2+} disponible para la contracción (figura 2). Este proceso de liberación diastólica de Ca^{2+} en el RS se refuerza después bien por la fosforilación directa de RYR2 mediada por PKA, bien por la estimulación indirecta de la calcio-calmodulina cinasa II (CaMKII) de este canal del RS. Al mismo tiempo, la fosforilación de la troponina cardíaca I y de la proteína C de unión a la miosina cardíaca facilita el acoplamiento excitación-contracción. Por otro lado, la PKA fosforila e inhibe el fosfolambán, un inhibidor de la ATPasa de Ca^{2+} del RS, lo que acelera la reabsorción de Ca^{2+} citoplásmico en el RS y da cuenta de la relajación. Además de estos efectos inotrópicos y lusitrópicos, la estimulación adrenérgica también fomenta la modulación directa del AMPC de los canales regulados por nucleótidos cíclicos activados por hiperpolarización que transportan la corriente de marcapasos, que eleva la frecuencia cardíaca (efecto cronotrópico)⁴²⁻⁴⁴.

Merece la pena observar que los RA- β y sus vías efectoras dirigidas a las proteínas que controlan el Ca^{2+} se hallan muy compartimentalizadas en los cardiomiocitos. La señalización del RA- β_2 tiene una localización más local, ya que estos receptores se encuentran preferentemente en los túbulos T, donde se ubican junto con el CCTL en caveolas, mientras que el RA- β_1 se distribuye de manera generalizada por los túbulos T y el sarcolema y genera señales de AMPC que se propagan por toda la célula⁴⁵. Asimismo, las proteínas del armazón denominadas proteínas de anclaje a la cinasa A contribuyen a unir complejos proteínicos tales como AC, PKA, sustratos y fosfodiesterasas en compartimentos subcelulares

concretos que permiten la regulación espaciotemporal de la señalización por AMPC⁴².

Junto a estos efectos generales, otras dianas del eje RA- β /AMPC/PKA pueden contribuir a la respuesta celular generalizada. La activación adrenérgica de la PKA desencadena mecanismos inhibidores de retroalimentación⁴. Tanto los RA- β_1 como los RA- β_2 comprenden secuencias de consenso para la fosforilación de la PKA, y ello disminuye la afinidad de estos receptores por la $G_{\alpha s}$, lo que lleva a la desensibilización. La fosforilación mediada por PKA de los RA- β cardíacos también induce la captación de fosfodiesterasa 4 del AMPC en las proximidades de los receptores, lo que fomenta la degradación local del AMPC en estimulación prolongada del receptor. Por otro lado, la fosforilación de la PKA del RA- β_2 favorece el acoplamiento del receptor a $G_{\alpha i}$, que contribuye a inhibir posteriormente la producción de AMPC a través de la AC y que también desencadena vías de señalización alternativas, tales como la cascada $G\beta\gamma$ /PI3K/proteincinasa B (Akt)³. Además de controlar la homeostasis equilibrada del AMPC, la fosforilación del RA- β_1 por parte de la PKA facilita su interacción con 14-3-3 ϵ y, por lo tanto, aleja esta proteína de los canales Kv11.1, reguladores fundamentales de la repolarización y la refractariedad cardíacas⁴⁶, mientras que la PKA también puede estimular la cascada Akt/sintasa del NO endotelial (eNOS)/monofosfato de guanosina cíclico (GMPC)/proteincinasa G (PKG), lo cual conduce a la inactivación del CCTL y a una entrada reducida de Ca^{2+} extracelular⁴⁴.

Vías dependientes de la arrestina β

Las GRK y la arrestina desempeñan un papel muy importante en la regulación y la señalización del RA- β cardíaco. La GRK2 y la GRK5 se expresan en la mayoría de las células cardíacas, mientras que la GRK3 solo se encuentra en los cardiomiocitos. La estimulación agonista fomenta de modo secuencial la fosforilación mediada por GRK de los RA- β y la captación de arrestinas β (en el corazón humano la arrestina β_1 es más abundante que la arrestina β_2), lo que lleva a la finalización de la señalización de proteína G, a la interiorización del receptor y a la regulación por disminución^{47,48}. Además, las arrestinas β inician cascadas de señalización independientemente de la activación de las proteínas G, tal como la activación de la cascada de cinasas regulada por señales extracelulares (ERK) vía interacción con c-Src o transactivación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) en la fosforilación del RA- β_1 por parte de la GRK5^{3,49}. Se ha señalado que esta última vía es cardioprotectora, tal como indicaban la apoptosis aumentada y la dilatación cardíaca en ratones transgénicos que sobreexpresan un RA- β_1 mutante que carece de sitios de fosforilación GRK y, en consecuencia, incapaces de captar arrestina β y transactivar el EGFR⁴⁹. Un módulo de señalización RA- β_1 /arrestina β también estimula el procesamiento de micro-ARN cardíacos protectores tales como los miR-150 y otros, que protegen el corazón del ratón de una lesión isquémica⁵⁰. Curiosamente, se ha visto que el bloqueador beta carvedilol, además de bloquear la hiperactivación perjudicial de proteína G, actúa como un ligando del RA- β sesgado para la arrestina β , capaz de desencadenar tales vías adaptativas mediadas por la arrestina β ^{20,29,50}, cosa que abre vías interesantes de investigación en relación con mecanismos de acción diferenciales de los bloqueadores beta.

Cascadas de transducción dependientes de proteínas Epac desencadenadas por los RA- β cardíacos

Además de la PKA, hay nuevas pruebas que indican que otro efector del AMPC, la proteína de intercambio activada por AMPC denominada Epac, también desempeña un papel importante en la función y la enfermedad cardíacas relacionadas con los RA- β . La

formación de AMPc mediada por el RA- β_1 activa la Epac1, que a su vez activa las sintasas neuronales de NO y CaMKII a través de PI3K y Akt, lo que favorece así la fuga de calcio del RS por medio de la fosforilación de RYR^{44,51}. El «señaloma» Epac1 se halla muy compartimentalizado, lo que puede contribuir a las diferencias funcionales entre los subtipos cardíacos de RA- β .

Características alteradas de la señalización del RA- β en situaciones patológicas

La hiperactividad del sistema nervioso simpático y la concentración aumentada de catecolaminas circulantes son mecanismos compensatorios tempranos desencadenados en respuesta a la afección miocárdica y la disfunción para mantener el gasto cardíaco a través de efectos de mediación betaadrenérgica en la contractilidad. No obstante, tal activación crónica de los RA- β fomenta una serie de alteraciones en las redes de señalización cardíaca (como la desregulación y la desensibilización excesiva del RA- β y la funcionalidad/expresión alterada de las GRK, las arrestinas β y las proteínas Epac), que contribuyen en última instancia a que se produzca una remodelación cardíaca patológica, hipertrofia ventricular, fibrosis, arritmia e IC^{2,3}.

La estimulación crónica del RA- β está asociada a apoptosis celular y a pérdida de funcionalidad de la bomba. La regulación por disminución selectiva de la expresión de RA- β_1 altera la ratio fisiológica entre el RA- β_1 y el RA- β_2 , que se convierte en el principal subtipo de RA- β durante la evolución de la IC⁵². Además, en este contexto, la localización del RA- β_2 normal se redistribuye desde los túbulos transversos hasta una cresta celular global y gana una amplia distribución, que lleva a una señal más difusa del AMPc⁵³. En los cardiomiocitos deteriorados, la activación persistente del RA- β_2 también fomenta cascadas dependientes de CaMKII causantes de la aparición de hipertrofia, apoptosis, disfunción cardíaca y arritmias por medio de la sobrecarga de Ca²⁺ del RS⁵⁴ (figura 2). La inactivación redox del RA- β_1 ⁵⁵, la dosis aumentada de Epac1 prohipertrofica⁵¹ o de G α_i , las concentraciones alteradas o el estado de S-nitrosilación de las arrestinas β ⁵⁶ también pueden contribuir a la alteración en la señalización del RA- β_1 y el RA- β_2 en contextos patológicos, así como los autoanticuerpos anti-RA- β_1 presentes en algunos pacientes con miocardiopatía dilatada idiopática⁵⁷. Por otro lado, parecería que el RA- β_3 (que es menos susceptible a la desensibilización, puede acoplarse a ambas proteínas Gs y Gi y también fomenta la estimulación del eje eNOS/NO/GMPc/PKG) no se ha modificado o incluso que se halla regulado por aumento en contextos patológicos. Se ha señalado que el bloqueo del RA- β_1 por parte del metoprolol regula por aumento los RA- β_3 , lo cual provoca la activación de la señalización cardioprotectora de la esfingosina-1-fosfato⁵⁸, aunque existen datos contradictorios sobre el papel beneficioso de los agonistas del RA- β_3 en la IC².

También cabe señalar que se ha observado que la expresión aumentada de GRK2 en pacientes y modelos de experimentación de IC debida a hipertensión o isquemia crónicas y se ha visto que su ablación genética o inhibición son cardioprotectoras en modelos animales⁵². El aumento de GRK2 puede ayudar en un inicio al miocardio a contrarrestar el sobreimpulso del RA- β y reducir el riesgo de taquiarritmia, pero a la larga no se produce un buen ajuste, lo que resulta en la desensibilización y regulación por disminución del RA- β y la contractilidad defectuosa. La dosis aumentada de GRK2 cardíaco también altera la función mitocondrial, compromete la biodisponibilidad del NO y fomenta la resistencia de la insulina cardíaca, que favorece en última instancia la remodelación del miocardio deteriorado y la evolución a IC^{39,59,60}.

La GRK2 también emerge como un elemento clave para conectar la insulina cardíaca con las cascadas de RA- β en condiciones patológicas, puesto que esta cinasa puede regularse por aumento ya sea mediante catecolaminas o con una dieta rica en grasas, y puede modular tanto la señalización del RA- β como de la insulina^{59,61-64}. Curiosamente, se ha visto que algunos bloqueadores beta, así como el ejercicio, reducen la concentración de GRK2 en el miocardio^{2,47}, lo cual puede contribuir a los efectos beneficiosos de estos fármacos.

Señalización del RA- β en otros tipos de células cardíacas

Aunque la mayoría de los estudios se han centrado en el papel de la señalización adrenérgica en los cardiomiocitos, esta también puede desempeñar un papel fisiopatológico muy importante en otros tipos de células cardíacas³. En fibroblastos, la activación de los RA- β_2 , pero no de los RA- β_1 , fomenta la degradación de colágeno, la autofagia, la activación de ERK y la proliferación celular a través de la transactivación del EGFR^{65,66}. En las células endoteliales, la estimulación del RA- β_2 activa la eNOS y la vasodilatación. Por último, el RA- β_1 y otros RA- β también se presentan como moduladores relevantes del tránsito de leucocitos hasta el corazón lesionado, un proceso clave para la remodelación y la reparación cardíacas posteriores a una lesión cardíaca⁶⁷. El impacto funcional integrado de los RA- β y los bloqueadores beta en los distintos tipos de células es fundamental para la investigación futura.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS BLOQUEADORES BETA

La afinidad es la capacidad de un fármaco para unirse al receptor, y la eficacia es la capacidad de inducir una respuesta. Los fármacos se clasifican como agonistas o antagonistas dependiendo de si son eficaces o no.

Todos los bloqueadores beta comparten un mismo mecanismo, que es su afinidad para unirse a los RA- β aunque, al contrario que los agonistas de los RA- β , no son eficaces a la hora de producir respuestas fisiológicas. Los bloqueadores beta compiten con agonistas por el sitio de unión al RA- β y la consecuencia es la inhibición de la actividad agonista. Por este motivo, clásicamente se han considerado antagonistas competitivos y sus efectos pueden contrarrestarse aumentando la concentración del agonista¹⁵.

A pesar de este mecanismo común, en estudios clínicos, los bloqueadores beta no se comportan como una clase única de fármacos. Por ejemplo, se ha probado que el bisoprolol, el carvedilol, el metoprolol y el nebivolol son útiles en el tratamiento de la IC, el bucindolol no tuvo ningún efecto positivo y el xamoterol aumentó la mortalidad¹⁵. Así pues, se requiere un análisis más riguroso del mecanismo de acción para comprender la utilidad clínica de este grupo.

Hay algunos aspectos que marcan la diferencia:

- **Afinidad selectiva por los subtipos de RA- β .** Los subtipos de RA- β no son entidades intercambiables y los bloqueadores beta muestran una *afinidad* distinta por cada uno de los subtipos de RA- β , lo que resulta en un perfil farmacológico concreto.

Las consecuencias funcionales del bloqueo del RA- β_1 en el corazón son bradicardia y mejora del tiempo de llenado coronario durante la diástole, disminución de la demanda de oxígeno y reducción de la renina; todos estos efectos son beneficiosos en la IC y la isquemia miocárdica⁶⁸. No obstante, las consecuencias del bloqueo de los RA- β_2 o β_3 no son positivas, ya que se impide la broncodilatación mediada por el subtipo β_2 , así como los

mecanismos cardioprotector y vasodilatador desencadenados por ambos subtipos. De hecho, en los vasos, estos se hallan presentes en las células vasculares del músculo liso, así como en el endotelio, donde se acoplan a la vía eNOS/NO-GMPc/PKG, que facilita la vasodilatación⁶⁹.

El primer grupo de bloqueadores beta clínicamente disponibles mostraba mayor afinidad por los subtipos β_1 y β_2 que por el subtipo β_3 (tabla 1), por lo que, a dosis clínicas, su actividad terapéutica se relacionaría principalmente con el bloqueo del RA- β_1 y el RA- β_2 (tabla 2).

Los bloqueadores beta «cardioselectivos» tienen mayor afinidad por el subtipo β_1 que por los subtipos β_2 y β_3 . Cuando se administran a dosis bajas, inhiben los RA- β_1 cardiacos, pero no la vasodilatación o broncodilatación mediada por el RA- β_2 . Sin embargo, la selectividad del RA- β_1 es relativa (tabla 1) y se pierde a dosis más altas y, en consecuencia, el uso de bloqueadores β_1 selectivos debería considerarse con precaución en pacientes con enfermedades de las vías respiratorias.

También cabe destacar que, entre los bloqueadores beta aprobados para el tratamiento de la IC, el bisoprolol y el nebivolol son los más β_1 selectivos, el metoprolol muestra selectividad β_1 moderada y el carvedilol, selectividad β_2 escasa (tabla 1). Así pues, no es posible determinar si la selectividad β_1 es esencial para unos resultados positivos máximos en la IC.

- **Agonismo inverso.** La teoría tradicional sobre la interacción entre receptor y fármaco se basa en una población quiescente de receptores que solo actúan cuando se unen a un ligando con eficacia (agonista). No obstante, se sabe que los RA- β , en ausencia de agonistas, pueden adoptar de forma espontánea conformaciones activas capaces de regular sistemas de señalización⁷⁰ y acoplamiento a distintos mecanismos transductores³. En consecuencia, hay que revisar la interpretación simplista de que los bloqueadores beta son fármacos sin eficacia para activar el receptor.

La evidencia de esta «actividad constitutiva» de los RA- β en ausencia de agonistas llevó al descubrimiento de fármacos que podían reducirla. Puesto que los efectos de estos fármacos eran opuestos a los de los agonistas, se los consideró «agonistas inversos»⁷¹, es decir, en lugar de ocupar únicamente el sitio de unión y bloquear así las acciones de los agonistas, estabilizan las conformaciones del receptor que no están acopladas a proteínas G y evitan las vías de señalización activadas de forma constitutiva. Aunque inicialmente esta idea se vio con escepticismo, hoy día se acepta que todos los receptores pueden señalar en ausencia de agonistas y la mayor parte de bloqueadores beta caracterizados anteriormente como antagonistas se consideran ahora agonistas inversos^{16,21,23}. ¿Cuál es la importancia de esta observación? En un sistema con actividad constitutiva cuantificable, un agonista inverso reducirá la respuesta del receptor, mientras que un antagonista no lo hará, aunque ambos impiden la actividad agonista.

Además, la actividad constitutiva del receptor resulta en la activación de los mecanismos de desensibilización que provocan la regulación por disminución de los receptores⁷⁰. El tratamiento con un agonista inverso detiene esta regulación por disminución, lo cual aumenta la expresión de los receptores y mejora la sensibilidad a la estimulación agonista⁷¹. La exposición sostenida del RA- β_2 humano a agonistas inversos hizo que se duplicara (aproximadamente) en la membrana la concentración del receptor, mientras que el tratamiento equivalente con un antagonista no sirvió para producir este efecto⁷².

Los estudios con modelos humanos y animales muestran regulación por aumento de los RA- β_1 y β_2 en el corazón o de los RA- β_2 en los linfocitos con el tratamiento crónico con propranolol, lo que explica la hipersensibilidad observada del RA- β tras la retirada

súbita de propranolol¹⁵. Por otro lado, bloqueadores β_1 selectivos tales como el atenolol, el metoprolol y el bisoprolol aumentan la densidad del RA- β_1 , pero no la del β_2 ¹⁵. Puesto que una característica general de los pacientes con IC es una disminución de la densidad del RA- β_1 cardiaco^{52,73}, la regulación por aumento debería servir para restablecer las respuestas contráctiles máximas. No obstante, el carvedilol no sirvió para regular por aumento los RA- β cardiacos en pacientes con IC, pero fue tan efectivo como el metoprolol y el bisoprolol en la mejora del funcionamiento cardiaco¹⁵. Así pues, es aún objeto de debate si la regulación por aumento del RA- β por parte de los bloqueadores beta podría ser una propiedad beneficiosa.

En la tabla 1 se sintetizan los datos sobre la actividad agonista inversa de los bloqueadores beta.

- **Agonismo parcial.** Tradicionalmente, se ha considerado que algunos bloqueadores beta tienen actividad simpaticomimética intrínseca. Esta actividad aparece si el fármaco tiene actividad antagonista en el subtipo de RA- β_1 , pero se comporta como un agonista en otro u otros subtipos, o si el fármaco puede fomentar una respuesta parcial de 1, 2 o los 3 subtipos (agonista parcial). La consecuencia de la activación parcial de los RA- β es el bloqueo de la actividad estimuladora de agonistas de alta eficacia, tales como las catecolaminas, pero la estimulación de un bajo nivel de respuesta del RA- β en ausencia de un agonista. Esta acción combinada podría ser beneficiosa, ya que se manifiesta únicamente cuando el sistema simpático se activa⁷⁴. No obstante, los bloqueadores beta con actividad agonista parcial en los RA- β_1 son al parecer menos beneficiosos en el tratamiento de la IC²⁸. Por otro lado, una actividad antagonista en el RA- β_1 junto con una actividad agonista en los RA- β_2 o β_3 produce vasodilatación y un efecto cardioprotector que podría representar un beneficio adicional⁷⁵.

Estudios anteriores con bloqueadores beta que detectan actividad simpaticomimética intrínseca no diferencian entre estos mecanismos o el subtipo involucrado. Más recientemente, la actividad agonista parcial en cada subtipo de RA- β se ha estudiado de manera exhaustiva a nivel celular y tisular^{17,74}. Los estudios con subtipos humanos de RA- β muestran diferencias que dependen de los bloqueadores beta y del subtipo estudiado: el oxprenolol, el carazolol, el pindolol y el nadolol tienen efectos agonistas parciales muy claros sobre los RA- β_1 y β_3 , pero carecen de actividad intrínseca significativa sobre los RA- β_2 ¹⁷. El celiprolol se ha descrito como un antagonista del subtipo β_1 , pero como agonista parcial sobre los RA- β_2 y β_3 ⁷⁶.

En la tabla 1 se sintetizan algunos de los datos disponibles y en algunos casos se muestran resultados contradictorios. El nebivolol no facilita la acumulación de AMPc en células que expresan los subtipos humanos de RA- β ^{17,18,28} y no relaja la vejiga urinaria en ratas, una respuesta típica mediada por el RA- β_3 ¹⁸, de modo que en estas condiciones no se comporta como un agonista parcial o total. No obstante, el nebivolol, a través de la activación del RA- β_3 , induce la vasodilatación mediada por NO⁷⁷⁻⁷⁹ con un efecto inotrópico negativo⁸⁰ y protege contra la lesión por infarto de miocardio⁸¹. Además, reduce la resistencia vascular pulmonar y mejora el funcionamiento del ventrículo derecho en un modelo porcino de hipertensión pulmonar crónica⁸². Estos resultados contradictorios podrían resolverse si se supone que, dependiendo del tipo de célula donde se exprese el RA- β_3 , se activaron distintas vías de señalización. Esta hipótesis enlaza con el siguiente apartado, donde se trata el concepto de «agonismo sesgado».

- **Agonismo sesgado.** Un RA- β puede acoplarse no únicamente a una sino a distintas proteínas G, lo que lleva a complejos perfiles de

señalización, tales como la acumulación de AMPc y la activación de proteincinasas activadas por mitógeno². Por otro lado, en el caso de los subtipos β_1 y β_2 , también se ha observado señalización independiente de proteína G principalmente a través de arrestinas β , que se encargan de la maquinaria de desensibilización/endocitosis y de la señalización no canónica a través de vías intracelulares como la vía mediada por ERK1/2^{2,28}.

Se han identificado ligandos que se unen a los RA- β y activan subgrupos diferenciados y específicos de estas vías de señalización. Se ha hecho referencia a este fenómeno como «propagación de estímulo dirigido por ligandos», «selectividad funcional» y «agonismo sesgado»^{70,83}. Particularmente sorprendentes son los estudios que observan que algunos bloqueadores beta tienen eficacias opuestas hacia 2 vías de señalización distintas, lo que indica que la eficacia es un parámetro más complejo de lo que en un inicio se creía. De hecho, en teoría son posibles múltiples combinaciones de eficacia. Los compuestos podrían ser agonistas para las 2 vías, agonistas inversos para las 2 vías o tener eficacias opuestas en cada una. Por ejemplo, el propranolol, que actúa como agonista inverso sobre el RA- β_2 con la vía $G_s/AC/AMPc/PKA$, se vio que era un agonista parcial cuando se probaba sobre la actividad de ERK²⁴.

Y lo que es más curioso, entre un amplio grupo de bloqueadores beta, solo el carvedilol²² y el nebivolol³² indujeron la interiorización del RA- β_2 y la activación de ERK1/2 independiente de proteína G, pero dependiente de arrestina β . Se han descrito resultados similares para el carvedilol, el alprenolol²⁰ y el nebivolol³² en la transactivación del EGFR mediada por arrestina β y RA- β_1 . Puesto que esta transactivación del EGFR mediada por RA- β_1 y arrestina β puede conferir cardioprotección⁴⁹, los bloqueadores beta que activan esta vía podrían tener una eficacia superior en el tratamiento de los trastornos cardiovasculares²⁰. Asimismo, el carvedilol fomenta de manera selectiva la captación y activación de $G_{\alpha i}$ en el subtipo de RA- β_1 desencadenando la señalización mediada por arrestina β ²⁹.

No obstante, se recomienda precaución porque la célula o el estado fisiológico pueden llevar a resultados e interpretaciones distintos de los sistemas de señalización. Así pues, otros investigadores⁸⁴ no fueron capaces de hallar pruebas de la captación de arrestina β por parte de estos bloqueadores beta que actúan sobre los RA- β_2 (tabla 1).

- **Mecanismos adicionales.** Las propiedades de algunos bloqueadores beta son independientes de sus propiedades de bloqueo beta, pero contribuyen a su eficacia terapéutica. Se resumen en la tabla 1 e incluyen:
 - **Bloqueo del canal de K^+** , ejercido por el sotalol. Esta característica confiere al sotalol una actividad antiarrítmica adicional que se caracteriza por la ralentización de la repolarización y el potencial de acción prolongado en los tejidos cardiacos²⁷.
 - **Actividad antagonista del RA- β_1** , ejercida por el carvedilol³⁰ y el labetalol³¹. Esta acción adicional de bloqueo adrenérgico β_1 conduce a vasodilatación con una reducción de la resistencia vascular periférica que actúa para mantener un mayor rendimiento del gasto cardiaco. Por contra, los bloqueadores beta no vasodilatadores tienden a aumentar la resistencia vascular periférica y reducir el gasto cardiaco y el funcionamiento del ventrículo izquierdo.
 - **Actividad de liberación de NO**, en la que se halla implicado un efecto vasodilatador adicional. Esta propiedad se observó en el caso del nebivolol y podría estar mediada por una actividad agonista parcial, principalmente sobre el RA- β_3 , aunque no pueden descartarse otros mecanismos bien determinados⁸⁵. La liberación aumentada de NO, acompañada de menor estrés oxidativo, lleva a un aumento de la biodisponibilidad de NO¹⁹

que participa en la actividad antihipertensora del nebivolol. De igual modo, el carvedilol aumenta considerablemente las concentraciones plasmáticas de NO por estimulación de la NOS⁸⁶ y mejora la disponibilidad de NO derivada de sus propiedades antioxidantes. Sin embargo, no parece que estas acciones estén mediadas por una actividad agonista parcial sobre el RA- β_3 ⁸⁵.

CONCLUSIONES

Desde su invención hace más de 50 años, los bloqueadores beta siguen siendo uno de los grupos de fármacos más útiles en la práctica clínica. Siguen utilizándose para su propósito original en el tratamiento de la enfermedad cardiaca isquémica, pero paradójicamente también son efectivos en la IC congestiva. Además, los bloqueadores beta también se utilizan como fármacos antihipertensores y en el tratamiento de las arritmias cardiacas, la hemorragia por varices esofágicas y la hipertensión pulmonar. Por otro lado, los bloqueadores beta tienen otras aplicaciones, como el tratamiento del glaucoma, los temblores, la migraña, la ansiedad y el hipertiroidismo. Cuanto más se conoce sobre sus mecanismos de acción intracelular específicos, mayor es el número de aplicaciones terapéuticas. Las nuevas vías de investigación deberían centrarse en el estudio detallado del mecanismo no explorado, específico del tipo de célula, de los bloqueadores beta a los que hay que considerar como moléculas individuales más que como un grupo homogéneo de fármacos. Medio siglo más tarde, los bloqueadores beta siguen sorprendiendo a la comunidad científica con nuevas aplicaciones terapéuticas que James Black nunca habría imaginado.

FINANCIACIÓN

F. Mayor cuenta con financiación del Ministerio de Economía, Industria y Competitividad (MINECO) de España (subvención SAF2017-84125-R), del CIBERCV-Instituto de Salud Carlos III, España (subvención CB16/11/00278, cofinanciada con la contribución del Fondo Europeo de Desarrollo Regional) y del Programa de Actividades en Biomedicina de la Comunidad de Madrid-B2017/BMD-3671-INFLAMUNE. E. Oliver es receptor de una Ayuda del Programa de Atracción de Talento (2017-T1/BMD-5185) de la Comunidad de Madrid. El Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC) está financiado por el Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades y la Fundación Pro CNIC, y es un Centro de Excelencia Severo Ochoa (SEV-2015-0505). También se agradece el apoyo institucional del Centro de Biología Molecular Severo Ochoa de la Fundación Ramón Areces.

CONFLICTO DE INTERESES

No se declara ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Guimaraes S, Moura D. Vascular adrenoceptors: an update. *Pharmacol Rev*. 2001;53:319-356.
2. De Lucia C, Eguchi A, Koch WJ. New Insights in Cardiac beta-Adrenergic Signaling During Heart Failure and Aging. *Front Pharmacol*. 2018;9:904.
3. Wang J, Gareri C, Rockman HA. G-Protein-Coupled Receptors in Heart Disease. *Circ Res*. 2018;123:716-735.
4. Rockman HA, Koch WJ, Lefkowitz RJ. Seven-transmembrane-spanning receptors and heart function. *Nature*. 2002;415:206-212.
5. Dale HH. On some physiological actions of ergot. *J Physiol*. 1906;34:163-206.
6. Ahlquist RP. A study of the adrenergic receptors. *Am J Physiol*. 1948;153:586-600.

7. Black J. Pioneers in cardiology: Sir James Black, MB, ChB, FRS, FRCP. Interview by Mark Nicholls. *Circulation*. 2008;117:f47–f48.
8. Lands AM, Arnold A, McAuliff JP, Luduena FP, Brown Jr TG. Differentiation of receptor systems activated by sympathomimetic amines. *Nature*. 1967;214:597–598.
9. Bylund DB, Eikelenboom DC, Hieble JP, et al. International Union of Pharmacology nomenclature of adrenoceptors. *Pharmacol Rev*. 1994;46:121–136.
10. Emorine LJ, Marullo S, Briand-Sutren MM, et al. Molecular characterization of the human beta 3-adrenergic receptor. *Science*. 1989;245:1118–1121.
11. Arch JR, Ainsworth AT, Cawthorne MA, et al. Atypical beta-adrenoceptor on brown adipocytes as target for anti-obesity drugs. *Nature*. 1984;309:163–165.
12. Benovic JL. G-protein-coupled receptors signal victory. *Cell*. 2012;151:1148–1150.
13. Moran NC, Perkins ME. Adrenergic blockade of the mammalian heart by a dichloro analogue of isoproterenol. *J Pharm Exp Ther*. 1958;124:223–237.
14. Quirk V. Putting Theory into Practice: James Black, Receptor Theory and the Development of the Beta-Blockers at ICI, 1958–1978. *Medical History*. 2006;50:69–92.
15. Baker JG, Hill SJ, Summers RJ. Evolution of β -blockers: from anti-anginal drugs to ligand-directed signalling. *Trends Pharmacol Sci*. 2011;32:227–234.
16. Hoffmann C, Leitz MR, Oberdorf-Maass S, Lohse MJ, Klotz KN. Comparative pharmacology of human beta-adrenergic receptor subtypes-characterization of stably transfected receptors in CHO cells. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2004;369:151–159.
17. Baker JG. The selectivity of beta-adrenoceptor agonists at human beta1-, beta2- and beta3-adrenoceptors. *Br J Pharmacol*. 2010;160:1048–1061.
18. Frazier EP, Michel-Reher MB, Van Loenen P, et al. Lack of evidence that nebivolol is a β 3-adrenoceptor agonist. *Eur J Pharmacol*. 2011;654:86–91.
19. Gupta S, Wright HM. Nebivolol: a highly selective beta1-adrenergic receptor blocker that causes vasodilation by increasing nitric oxide. *Cardiovasc Ther*. 2008;26:189–202.
20. Kim IM, Tilley DG, Chen J, et al. Beta-blockers alprenolol and carvedilol stimulate beta-arrestin-mediated EGFR transactivation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105:14555–14560.
21. Chidiac P, Hebert TE, Valiquette M, Dennis M, Bouvier M. Inverse agonist activity of beta-adrenergic antagonists. *Mol Pharmacol*. 1994;45:490–499.
22. Wisler JW, DeWire SM, Whalen EJ, et al. A unique mechanism of beta-blocker action: carvedilol stimulates beta-arrestin signalling. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104:16657–16662.
23. Baker JG, Hall IP, Hill SJ. Agonist and inverse agonist actions of beta-blockers at the human beta 2-adrenoceptor provide evidence for agonist-directed signalling. *Mol Pharmacol*. 2003;64:1357–1369.
24. Galandrin S, Bouvier M. Distinct signaling profiles of beta1 and beta2 adrenergic receptor ligands toward adenylyl cyclase and mitogen-activated protein kinase reveals the pluridimensionality of efficacy. *Mol Pharmacol*. 2006;70:1575–1584.
25. Stevens PA, Milligan G. Efficacy of inverse agonists in cells overexpressing a constitutively active beta2-adrenoceptor and type II adenylyl cyclase. *Br J Pharmacol*. 1998;123:335–343.
26. Azzi M, Charest PG, Angers S, et al. Beta-arrestin-mediated activation of MAPK by inverse agonists reveals distinct active conformations for G protein-coupled receptors. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100:11406–11411.
27. Manoach M, Tribulova N, Sotalol: the mechanism of its antiarrhythmic-defibrillating effect. *Cardiovasc Drug Rev*. 2001;19:172–182.
28. Baker JG, Kemp P, March J, Fretwell L, Hill SJ, Gardiner SM. Predicting in vivo cardiovascular properties of β -blockers from cellular assays: a quantitative comparison of cellular and cardiovascular pharmacological responses. *FASEB J*. 2011;25:4486–4497.
29. Wang J, Hanada K, Staus DP, et al. Galphai is required for carvedilol-induced beta1 adrenergic receptor beta-arrestin biased signaling. *Nat Commun*. 2017;8:1706.
30. Dulin B, Abraham WT. Pharmacology of carvedilol. *Am J Cardiol*. 2004;93(9A):3B–6B.
31. Riva E, Mennini T, Latini R. The alpha- and beta-adrenoceptor blocking activities of labetalol and its RR-SR (50:50) stereoisomers. *Br J Pharmacol*. 1991;104:823–828.
32. Erickson CE, Gul R, Blessing CP, et al. The β -blocker nebivolol is a GRK/ β -arrestin biased agonist. *PLoS One*. 2013;8:e71980.
33. Brodde OE. β -adrenoceptor blocker treatment and the cardiac β -adrenoceptor-G-protein(s)-adenylyl cyclase system in chronic heart failure. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2007;374:361–372.
34. Frishman WH. Fifty years of beta-adrenergic blockade: a golden era in clinical medicine and molecular pharmacology. *Am J Med*. 2008;121:933–934.
35. Do Vale GT, Ceron CS, Gonzaga NA, Simplicio JA, Padovan JC. Three generations of β -blockers: history, class differences and clinical applicability. *Curr Hypertens Rev*. 2019;15:22–31.
36. Fonseca VA. Effects of β -blockers on glucose and lipid metabolism. *Curr Med Res Opin*. 2010;26:615–629.
37. Watson G, Oliver E, Zhao L, Wilkins MR. Pulmonary hypertension: old targets revisited (statins, PPARs, beta-blockers). *Handb Exp Pharmacol*. 2013;218:531–548.
38. Penela P, Murga C, Ribas C, Lafarga V, Mayor Jr F. The complex G protein-coupled receptor kinase 2 (GRK2) intracrine unveils new physiopathological targets. *Br J Pharmacol*. 2010;160:821–832.
39. Mayor Jr F, Cruces-Sande M, Arcones AC, et al. G protein-coupled receptor kinase 2 (GRK2) as an integrative signalling node in the regulation of cardiovascular function and metabolic homeostasis. *Cell Signal*. 2018;41:25–32.
40. Smith JS, Rajagopal S. The beta-Arrestins: Multifunctional Regulators of G Protein-coupled Receptors. *J Biol Chem*. 2016;291:8969–8977.
41. Myagmar BE, Flynn JM, Cowley PM, et al. Adrenergic Receptors in Individual Ventricular Myocytes: The Beta-1 and Alpha-1B Are in All Cells, the Alpha-1A Is in a Subpopulation, and the Beta-2 and Beta-3 Are Mostly Absent. *Circ Res*. 2017;120:1103–1115.
42. Boullan C, Gales C. Cardiac cAMP: production, hydrolysis, modulation and detection. *Front Pharmacol*. 2015;6:203.
43. Dries ESantiago DJ, Johnson DM, et al. Calcium/calmodulin-dependent kinase II and nitric oxide synthase 1-dependent modulation of ryanodine receptors during beta-adrenergic stimulation is restricted to the dyadic cleft. *J Physiol*. 2016;594:5923–5939.
44. Johnson DM, Antoons G. Arrhythmogenic Mechanisms in Heart Failure: Linking β -Adrenergic Stimulation. *Stretch and Calcium Front Physiol*. 2018;9:1453.
45. Nikolaev VO, Moshkov A, Lyon AR, et al. Beta2-adrenergic receptor redistribution in heart failure changes cAMP compartmentation. *Science*. 2010;327:1653–1657.
46. Tutor AS, Delpón E, Caballero R, et al. Association of 14-3-3 proteins to beta1-adrenergic receptors modulates Kv11.1 K⁺ channel activity in recombinant systems. *Mol Biol Cell*. 2006;17:4666–4674.
47. Penela P, Murga C, Ribas C, Tutor AS, Peregrin S, Mayor Jr F. Mechanisms of regulation of G protein-coupled receptor kinases (GRKs) and cardiovascular disease. *Cardiovasc Res*. 2006;69:46–56.
48. Mangmool S, Parichatikanond W, Kurose H. Therapeutic Targets for Treatment of Heart Failure: Focus on GRKs and beta-Arrestins Affecting betaAR Signaling. *Front Pharmacol*. 2018;9:1336.
49. Noma T, Lemaire A, Naga Prasad SV, et al. Beta arrestin-mediated β 1 adrenergic receptor transactivation of the EGFR confers cardioprotection. *J Clin Invest*. 2007;117:2445–2458.
50. Kim IM, Wang Y, Park KM, et al. Beta-arrestin1-biased beta1-adrenergic receptor signaling regulates microRNA processing. *Circ Res*. 2014;114:833–844.
51. Laudette M, Zuo H, Lezoualc'h F, Schmidt M. Epac Function and cAMP Scaffolds in the Heart and Lung. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2018. <http://dx.doi.org/10.3390/jcdd5010009>.
52. Monto F, Oliver E, Vicente D, et al. Different expression of adrenoceptors and GRKs in the human myocardium depends on heart failure etiology and correlates to clinical variables. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012;303:H368–H376.
53. Nikolaev VO, Bunemann M, Schmitteckert E, Lohse MJ, Engelhardt S. Cyclic AMP imaging in adult cardiac myocytes reveals far-reaching beta1-adrenergic but locally confined beta2-adrenergic receptor-mediated signaling. *Circ Res*. 2006;99:1084–1091.
54. Anderson ME, Brown JH, Bers DM. CaMKII in myocardial hypertrophy and heart failure. *J Mol Cell Cardiol*. 2011;51:468–473.
55. Park M, Steinberg SF. Carvedilol Prevents Redox Inactivation of Cardiomyocyte Beta1-Adrenergic Receptors. *JACC Basic Transl Sci*. 2018;3:521–532.
56. Hayashi H, Hess DT, Zhang R, et al. S-Nitrosylation of beta-Arrestins Biases Receptor Signaling and Confers Ligand Independence. *Mol Cell*. 2018;70:473–487e476.
57. Tutor AS, Penela P, Mayor Jr F. Anti-beta1-adrenergic receptor autoantibodies are potent stimulators of the ERK1/2 pathway in cardiac cells. *Cardiovasc Res*. 2007;76:51–60.
58. Cannavo A, Rengo G, Liccardo D, et al. Beta1-Blockade Prevents Post-Ischemic Myocardial Decomensation Via beta3AR-Dependent Protective Sphingosine-1 Phosphate Signaling. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:182–192.
59. Ciccarelli M, Chuprun JK, Rengo G, et al. G protein-coupled receptor kinase 2 activity impairs cardiac glucose uptake and promotes insulin resistance after myocardial ischemia. *Circulation*. 2011;123:1953–1962.
60. Nogue L, Palacios-García J, Reglero C, et al. G protein-coupled receptor kinases (GRKs) in tumorigenesis and cancer progression: GPCR regulators and signaling hubs. *Semin Cancer Biol*. 2018;48:78–90.
61. Lucas E, Jurado-Pueyo M, Fortuno MA, et al. Downregulation of G protein-coupled receptor kinase 2 levels enhances cardiac insulin sensitivity and switches on cardioprotective gene expression patterns. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1842(12 Pt A):2448–2456.
62. Vila-Bedmar R, Cruces-Sande M, Lucas E, et al. Reversal of diet-induced obesity and insulin resistance by inducible genetic ablation of GRK2. *Sci Signal*. 2015;8:ra73.
63. Lucas E, Vila-Bedmar R, Arcones AC, et al. Obesity-induced cardiac lipid accumulation in adult mice is modulated by G protein-coupled receptor kinase 2 levels. *Cardiovasc Diabetol*. 2016;15:155.
64. Fu Q, Wang Q, Xiang YK. Insulin and beta Adrenergic Receptor Signaling: Crosstalk in Heart. *Trends Endocrinol Metab*. 2017;28:416–427.
65. Kim J, Eckhart AD, Eguchi S, Koch WJ. Beta-adrenergic receptor-mediated DNA synthesis in cardiac fibroblasts is dependent on transactivation of the epidermal growth factor receptor and subsequent activation of extracellular signal-regulated kinases. *J Biol Chem*. 2002;277:32116–32123.
66. Aranguiz-Urroz P, Canales J, Copaja M, et al. Beta(2)-adrenergic receptor regulates cardiac fibroblast autophagy and collagen degradation. *Biochim Biophys Acta*. 2011;1812:23–31.
67. Garcia-Prieto J, Villena-Gutierrez R, Gomez M, et al. Neutrophil stunning by metoprolol reduces infarct size. *Nat Commun*. 2017;8:14780.
68. Poirier L, Tobe SW. Contemporary use of β -blockers: clinical relevance of subclassification. *Can J Cardiol*. 2014;30(5 Suppl):S9–S15.
69. Flacco N, Segura V, Perez-Aso M, et al. Different β -adrenoceptor subtypes coupling to cAMP or NO/cGMP pathways: implications in the relaxant response of rat conductance and resistance vessels. *Br J Pharmacol*. 2013;169:413–425.
70. Berg KA, Clarke WP. Making Sense of Pharmacology: Inverse Agonism and Functional Selectivity. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2018;21:962–977.

71. Milligan G, Bond RA. Inverse agonism and the regulation of receptor number. *Trends Pharmacol Sci.* 1997;18:468–474.
72. MacEwan DJ, Milligan G. Inverse agonist-induced up-regulation of the human beta2-adrenoceptor in transfected neuroblastoma X glioma hybrid cells. *Mol Pharmacol.* 1996;50:1479–1486.
73. Engelhardt S, Böhm M, Erdmann E, Lohse MJ. Analysis of beta-adrenergic receptor mRNA levels in human ventricular biopsy specimens by quantitative polymerase chain reactions: progressive reduction of beta 1-adrenergic receptor mRNA in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1996;27:146–154.
74. Frishman WH, Saunders E. Beta-Adrenergic Blockers. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2011;13:649–653.
75. Woo AY, Song Y, Xiao RP, Zhu W. Biased β 2-adrenoceptor signalling in heart failure: pathophysiology and drug discovery. *Br J Pharmacol.* 2015;172:5444–5456.
76. Nawarskas JJ, Cheng-Lai A, Frishman WH. *Celiprolol a unique selective adrenoceptor modulator* *Cardiol Rev.* 2017;25:247–253.
77. Rozec B, Gauthier C. Beta3-adrenoceptors in the cardiovascular system: putative roles in human pathologies. *Pharmacol Ther.* 2006;111:652–673.
78. Tran Quang T, Rozec B, Audigane L, Gauthier C. Investigation of the different adrenoceptor targets of nebivolol enantiomers in rat thoracic aorta. *Br J Pharmacol.* 2009;156:601–608.
79. Wang Y, Dong X. Nebivolol ameliorates asymmetric dimethylarginine-induced vascular response in rat aorta via β 3 adrenoceptor-mediated mechanism. *Clin Exp Hypertens.* 2016;38:252–259.
80. Rozec B, Erfanian M, Laurent K, Trochu JN, Gauthier C. Nebivolol, a vasodilating selective beta(1)-blocker, is a beta(3)-adrenoceptor agonist in the nonfailing transplanted human heart. *J Am Coll Cardiol.* 2008;53:1532–1538.
81. Zhang Z, Ding L, Jin Z, Gao G, et al. Nebivolol Protects against myocardial Infarction Injury via Stimulation of Beta 3-Adrenergic Receptors and Nitric Oxide Signaling. *PLoS One.* 2014;9:e98179.
82. García-Álvarez A, Pereda D, García-Lunar I, et al. Beta-3 adrenergic agonists reduce pulmonary vascular resistance and improve right ventricular performance in a porcine model of chronic pulmonary hypertension. *Basic Res Cardiol.* 2016;111:49.
83. Galandrin S, Onfroy L, Poirot MC, Sénard JM, Galés C. Delineating biased ligand efficacy at 7 TM receptors from an experimental perspective. *Int J Biochem Cell Biol.* 2016;77(Pt B):251–263.
84. Littmann T, Göttle M, Reinartz MT, et al. Recruitment of β -arrestin 1 and 2 to the β 2-adrenoceptor: analysis of 65 ligands. *J Pharmacol Exp Ther.* 2015;355:183–190.
85. Vanhoutte PM, Gao Y. Beta blockers, nitric oxide and cardiovascular disease. *Curr Opin Pharmacol.* 2013;13:265–273.
86. Afonso RA, Patarrao RS, Macedo MP, Carmo MM. Carvedilol action is dependent on endogenous production of nitric oxide. *Am J Hypertens.* 2006;19:419–425.