

## Enfoque: Bloqueadores beta y enfermedad cardiovascular (I)

# Papel de los bloqueadores beta en la enfermedad cardiovascular en 2019

Juan Martínez-Milla<sup>a,b</sup>, Sergio Raposeiras-Roubín<sup>c</sup>, Domingo A. Pascual-Figal<sup>a,d,e</sup> y Borja Ibáñez<sup>a,b,e,\*</sup>



<sup>a</sup> Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Madrid, España

<sup>b</sup> Servicio de Cardiología, Instituto de Investigación Sanitaria de la Fundación Jiménez Díaz (IIS-FJD), Madrid, España

<sup>c</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro, Vigo, Pontevedra, España

<sup>d</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMB-Arrixaca), Universidad de Murcia, El Palmar, Murcia, España

<sup>e</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCv), Madrid, España

### Historia del artículo:

On-line el 20 de junio de 2019

### Palabras clave:

Bloqueadores beta  
Infarto agudo de miocardio  
Insuficiencia cardiaca

### RESUMEN

Los bloqueadores beta son una piedra angular del tratamiento de diferentes enfermedades cardiovasculares. Si bien clásicamente se ha considerado que sus efectos se deben a su acción antagonista y competitiva en los receptores adrenérgicos beta, hoy se conoce que su efecto va más allá que el de un mero bloqueo de acción de las catecolaminas en estos receptores. Descubiertos como fármacos antianginosos en la década de los sesenta, hoy se utilizan para diferentes enfermedades cardiovasculares, como la insuficiencia cardiaca, las arritmias y la cardiopatía isquémica. En este artículo se revisan las evidencias de los efectos beneficiosos de los bloqueadores beta en estas diferentes afecciones, así como las recomendaciones actuales de su uso. Sorprendentemente, pese a utilizarse desde hace más de 4 décadas, aún siguen descubriéndose nuevos mecanismos de acción en compartimentos celulares no conocidos previamente, y esto hace que sigan abriéndose nuevos horizontes para el uso de estos fármacos. En conjunto, son uno de los grupos más fascinantes de nuestro arsenal terapéutico.

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

### Role of Beta-blockers in Cardiovascular Disease in 2019

### ABSTRACT

Beta-blockers are the cornerstone of treatment for various cardiovascular conditions. Although their effects have classically been considered to be driven by their antagonistic and competitive action on beta-adrenergic receptors, nowadays it is known that their effect goes beyond that of mere competition with catecholamines on these receptors. Beta-blockers were discovered as antianginal drugs in the 1960s and are currently widely used in heart failure, arrhythmias, and ischemic heart disease. In this article, we review the evidence for the beneficial effects of beta-blockers in these conditions, as well as the current recommendations in clinical practice guidelines for their use. Surprisingly, despite having been prescribed for more than 4 decades, new, previously unnoticed mechanisms of action on cellular compartments are still being discovered, which continues to open up new horizons for their use. All in all, beta-blockers are one of the most fascinating drug groups in our therapeutic armamentarium.

© 2019 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

### Keywords:

Beta-blockers  
Acute myocardial infarction  
Heart failure

## INTRODUCCIÓN

Pocos grupos farmacológicos han sido tan estudiados a lo largo de los años en pacientes con diferentes enfermedades cardiovasculares como los bloqueadores beta (BB). En las últimas 3 décadas han revolucionado la cardiología, y se ha generado extensa evidencia de su eficacia en los 4 grupos de enfermedades cardiovasculares más frecuentes: insuficiencia cardiaca (IC), hiper-

tensión arterial (HTA), arritmias y cardiopatía isquémica. A la vez, aún hoy se sigue encontrando nuevos mecanismos de acción de los BB, lo cual hace que entiendan mejor las causas de este beneficio tan claro<sup>1</sup>. Estos nuevos descubrimientos abren incluso más la posible aplicación de los BB en contextos clínicos aún no explorados.

A continuación se presenta la evidencia existente sobre el beneficio de los BB en diferentes contextos clínicos, el mecanismo de acción por el que se obtiene beneficio y las recomendaciones actuales.

## LOS BLOQUEADORES BETA EN INSUFICIENCIA CARDIACA

Durante muchos años los BB se consideraron contraindicación absoluta para los pacientes con IC por sus propiedades inotrópicas

### VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

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

\* Autor para correspondencia: Departamento de Investigación Clínica, Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Melchor Fernández Almagro 3, 28029 Madrid, España.

Correo electrónico: [bibanez@cnic.es](mailto:bibanez@cnic.es) (B. Ibáñez).

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

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

**Tabla 1**

Diseño y resultados de los principales ensayos clínicos con bloqueadores beta en insuficiencia cardiaca

Estudio (año, pacientes)	Fármaco, media (mg/día)	NYHA	FEVI	Isquémicos	Seguimiento medio, meses	NYHA III-IV	NNT 1 vida 1 año	Reducción de riesgo de muerte			Reducción del riesgo de hospitalización		
								Total	CV	Súbita	Por IC	Total	Por IC
CIBIS-II <sup>6</sup> (1999, n=2.647)	Bisoprolol 7,5 mg/día	III-IV	≤ 35%	50%	15	100%	23	34%	29%	44%	26%	20%	36%
MERIT-HF <sup>7</sup> (1999, n=3.991)	Metoprolol 159 mg/día	II-IV	≤ 40%	65%	12	59%	27	34%	38%	41%	49%	18%	35%
US carvedilol <sup>10</sup> (1996, n=1.094)	Carvedilol 45 mg/día	II-IV	≤ 35%	48%	6	60%	15	65%	65%	55%	79%	27%	—
COPERNICUS <sup>8</sup> (2002, n=2.289)	Carvedilol, 37 mg/día	III-IV	< 25%	67%	10	100%	15	35%	—	—	—	20%	33%
COMET <sup>9</sup> (2003, n=3.029)	Carvedilol 42 mg/día frente a metoprolol 85 mg/día	II-IV	< 35%	51%	58	51%	—	17%	20%	—	—	3%, NS	—
BEST <sup>5</sup> (2001, n=2.708)	Bucindolol 152 mg/día	III-IV	≤ 35%	59%	24	100%	—	10%, NS	14%, NS	12%, NS	15%, NS	8%, NS	22%
SENIORS <sup>4</sup> (2005, n=2.128)	Nebivolol 7,7 mg/día	II-IV	*	68%	21	40%	—	12%, NS	16%, NS	—	—	4%, NS	—

CV: cardiovascular; IC: insuficiencia cardiaca; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; NNT: número de pacientes que es necesario tratar; NS: no significativo; NYHA: *New York Heart Association*.

Todos los estudios analizan los bloqueadores beta frente a placebo, excepto el COMET (carvedilol frente metoprolol tartrato). Todas las reducciones de riesgo son significativas, excepto otra indicación.

\* La FEVI no era criterio de inclusión, pero el 36% de los pacientes tenían una FEVI > 35%; la edad de los pacientes incluidos era mayor de 70 años.

negativas. Supuso una revolución conceptual en el campo considerar que, contrariamente a lo pensado hasta el momento, los BB podrían ser paradójicamente beneficiosos. En la primera década del siglo XXI se demostró que estos fármacos resultaban en un efecto altamente beneficioso en pacientes con IC y, desde entonces, son una piedra angular para el tratamiento de la IC de pacientes con disfunción sistólica (fracción de eyección del ventrículo izquierdo [FEVI] reducida [FEr], ≤ 40%). Sin embargo, la IC debe entenderse en todo su espectro, desde pacientes asintomáticos pero en riesgo de IC —estadio A del ACC/AHA (*American College of Cardiology/American Heart Association*)<sup>2</sup>— a pacientes sintomáticos con diferentes intervalos de FEVI o incluso pacientes hospitalizados o con síntomas graves de IC.

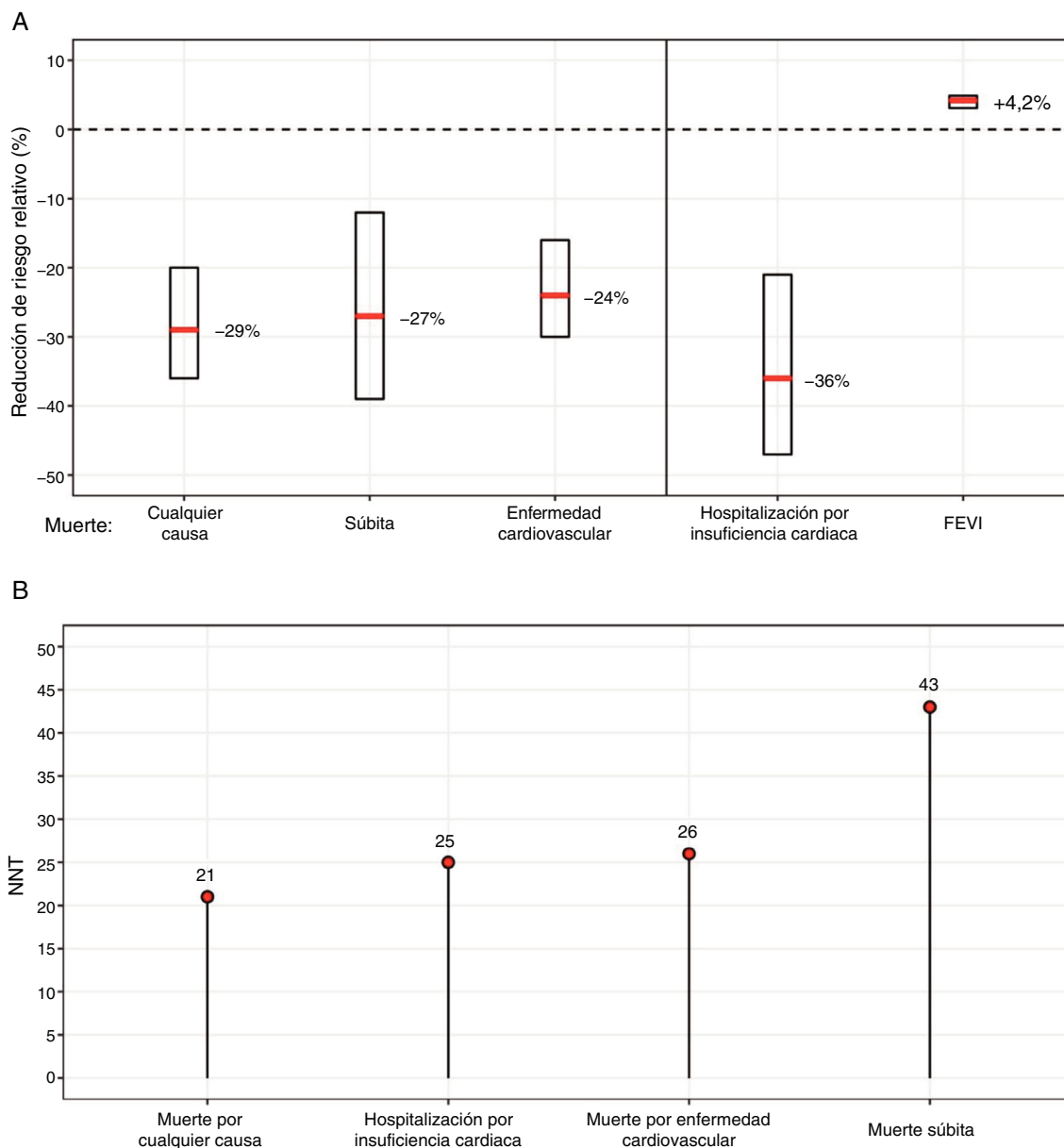
### Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida

Se ha demostrado de manera contundente que los BB reducen el riesgo de muerte de los pacientes con IC-FEr. Su uso está ampliamente reconocido en la reciente guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC)<sup>3</sup>. La tabla 1 muestra los datos de los principales ensayos aleatorizados<sup>4-10</sup> que avalan el uso de los BB, así como su efecto en la reducción de objetivos más relevantes. Puede observarse que el metoprolol, el bisoprolol y el carvedilol se asocian con un efecto beneficioso significativo, mientras que con el bucindolol y el nebivolol la asociación no es tan consistente. En el ensayo SENIORS (edad > 70 años, el 64% con FEr), el nebivolol se asoció con menor riesgo del evento combinado de muerte y hospitalización por causa cardiovascular, pero no de la mortalidad sola o los demás eventos<sup>4</sup>. El bucindolol no mostró reducción de la mortalidad en el estudio BEST, aunque sí redujo las hospitalizaciones por IC<sup>5</sup>. Los 3 BB con evidencia más robusta en esta población (el metoprolol, el bisoprolol y el carvedilol) se asocian con una reducción de la progresión de la enfermedad, como lo demuestra la reducción de los tipos de muerte directamente relacionadas (súbita y por IC) y la menor tasa de hospitalizaciones por IC en los diferentes ensayos<sup>6-8</sup>.

El estudio COMET es el único ensayo que ha comparado directamente 2 BB, el carvedilol frente al metoprolol tartrato, y encontró menor mortalidad con el carvedilol; sin embargo, la formulación del metoprolol no retardada, diferente de la del MERIT-HF<sup>7</sup>, pudo influir en estas diferencias<sup>9</sup>. En un amplio metanálisis basado principalmente en los BB con demostrado beneficio en supervivencia, no se encontraron diferencias entre los diferentes BB, que en conjunto redujeron la mortalidad en un 31% a los 12 meses sin interacciones con subgrupos<sup>11</sup>. La figura 1 muestra la reducción del riesgo relativo y el número de pacientes que es necesario tratar a 1 año para reducir los diferentes eventos, basado en los resultados del metanálisis<sup>11</sup>.

En los últimos años, diferentes metanálisis han abordado la relación entre el beneficio de los BB y la frecuencia cardiaca en la FEr. La relación entre mayor frecuencia cardiaca y peor pronóstico se encuentra bien establecida. Sin embargo, un subanálisis del estudio HF-ACTION mostró que el beneficio es mayor en presencia de dosis máximas, independientemente de la frecuencia cardiaca<sup>12</sup>. Por otro lado, otros metanálisis recientes han señalado que el beneficio de los BB relacionado con la reducción de la frecuencia cardiaca podría darse solo en pacientes con ritmo sinusal o al menos sería menor en los pacientes con fibrilación auricular (FA)<sup>13</sup>. Sin embargo, un subanálisis del estudio AF-CHF mostró que también los pacientes con FA y FEr se beneficiaban de los BB en términos de mortalidad<sup>14</sup>.

Un tema particular es el caso de los pacientes con FEr asintomáticos. En estos casos, los BB teóricamente previenen los procesos el remodelado ventricular adverso que participan en la progresión hacia IC sintomática. El estudio REVERT es el único que aleatorizó a pacientes asintomáticos en clase funcional I de la *New York Heart Association* (NYHA) con FEr (estadio B de la ACC/AHA)<sup>1</sup>, y mostró que el metoprolol succinato se asociaba al año con una reducción de los volúmenes y un aumento de la FEVI<sup>15</sup>. El estudio CAPRICORN (FEVI tras un infarto < 40%) mostró una menor progresión a estadios sintomáticos junto con la mejora del remodelado y la función ventricular<sup>16</sup>. En un estudio observacional, el uso de BB redujo en un 60% los episodios de IC sintomática<sup>17</sup>.



**Figura 1.** Beneficio de los bloqueadores beta en pacientes con insuficiencia cardíaca y FEVI reducida. A: reducción del riesgo relativo e intervalo de confianza del 95%. B: NNT a 1 año. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; NNT: número de pacientes que es necesario tratar.

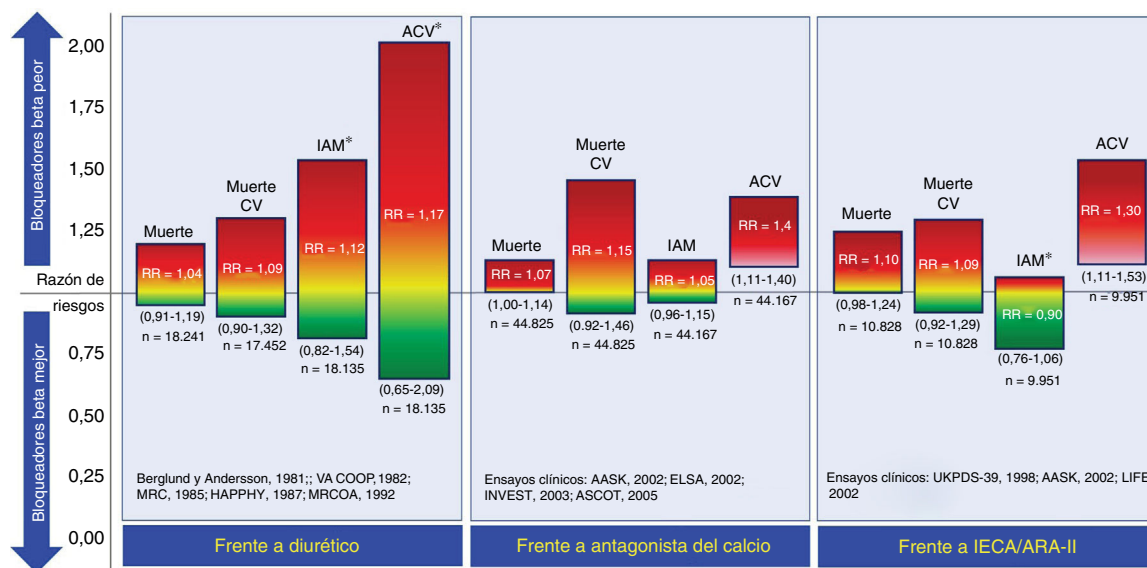
### Insuficiencia cardíaca con función sistólica en rango medio o conservada

Los ensayos clínicos prospectivos son escasos, con objetivos indirectos como parámetros ecocardiográficos o con escaso tamaño muestral que permita estimar el efecto en los eventos clínicos. Un estudio observacional, basado en un ajuste por puntuación de propensión con una amplia población de pacientes hospitalizados, y varios metanálisis indican que los BB podrían reducir la mortalidad de los pacientes con FEVI > 40%<sup>18</sup>. Recientemente, un subestudio del TOPCAT (FEVI > 45%) mostraba que los BB, en particular en ausencia de infarto, se asociaban con un aumento de eventos cardiovasculares adversos<sup>19</sup>. Sin embargo, tras la recomendación en la última guía europeas de considerar como subgrupo aparte a los pacientes con FEVI en rango medio (40-49%), un metanálisis individual que consideró la FEVI de cada

paciente en los ensayos clínicos pivotaes mostró que esos pacientes en ritmo sinusal sí podrían beneficiarse del tratamiento con BB en mortalidad<sup>20</sup>.

### Insuficiencia cardíaca grave aguda o descompensada

Para los pacientes hospitalizados con FER, no suspender los BB durante el ingreso reduce el riesgo de muerte en un 40% e iniciar el tratamiento con BB, si no lo tomaban ya, lo reduce en casi 60%<sup>21</sup>. Por el contrario, retirar los BB durante la hospitalización duplica la mortalidad<sup>22</sup>. El estudio COPERNICUS evaluó a pacientes con IC grave (NYHA III-IV y FEVI < 25%), incluidos pacientes hospitalizados o descompensados que tomaban diuréticos endovenosos. El uso del carvedilol llevó a una reducción del 35% del riesgo total de muerte<sup>7</sup>. Además, iniciarlos durante la hospitalización facilita la



**Figura 2.** Comparación de los bloqueadores beta con otros fármacos utilizados como estrategias de primera línea para el tratamiento de la hipertensión arterial esencial. Se refleja gráficamente la razón de riesgos junto con su intervalo de confianza del 95% (entre paréntesis). ACV: accidente cerebrovascular; ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; CV: cardiovascular; IAM: infarto agudo de miocardio; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; RR: razón de riesgos. \*Eventos cuya razón de riesgo aportada con su intervalo de confianza tiene un nivel de certeza bajo según la clasificación GRADE del grupo de trabajo de grados de evidencia. La información se basa en el metanálisis de Wiysonge et al.<sup>27</sup>.

adherencia a los BB en el seguimiento<sup>23</sup>. En otro subanálisis del MERIT-HF que incluyó a pacientes con mayor deterioro clínico (NYHA III-IV y FEVI < 25%), el beneficio del metoprolol fue claro e incluso mayor<sup>24</sup>.

### LOS BLOQUEADORES BETA EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Comparados con placebo, con los BB no se ha demostrado una reducción de la mortalidad por cualquier causa o cardiovascular en pacientes con HTA esencial no complicada<sup>25-27</sup>. Sin embargo, sí se ha demostrado beneficio en cuanto a reducción de eventos cardiovasculares, principalmente a expensas de los accidentes cerebrovasculares (ACV). Comparados con los diuréticos, los BB no se asocian con beneficio en los eventos cardiovasculares, e incluso pueden asociarse con mayor incidencia de ACV<sup>28</sup>. Parece que esta alta incidencia de ACV se asocia con la edad, que aumenta el riesgo de los BB en mayores de 60 años<sup>29</sup>. Comparados con los antagonistas del calcio o los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina/antagonistas del receptor de la angiotensina II, los BB se asocian con mayor riesgo de ACV<sup>26,27</sup>. En la **figura 2** pueden observarse los resultados del empleo de los BB como fármacos de primera elección en el tratamiento de la HTA comparados con otros grupos farmacológicos.

Debido a que los BB son un grupo de fármacos heterogéneo, las conclusiones derivadas de los metanálisis en general deben tomarse con cautela. En la **tabla 2** se muestran los resultados de los más importantes ensayos clínicos que han analizado el papel de los distintos BB en el tratamiento de la HTA<sup>30-45</sup>.

La nueva guía europea de HTA<sup>46</sup> excluye los BB como medicamentos de primera línea en la HTA no complicada.

### LOS BLOQUEADORES BETA Y LAS ARRITMIAS CARDIACAS

Los receptores  $\beta_1$  constituyen el 80% de los receptores adrenérgicos del corazón. A través de su bloqueo, los BB contra-

restan el efecto proarrítmico que la actividad simpática ejerce sobre el miocardio<sup>47</sup>. El efecto antiarrítmico de los BB es el resultado, por un lado, de su acción electrofisiológica cardiaca directa, que se lleva a cabo de diferentes formas: por reducción de la frecuencia cardiaca, por disminución de la activación espontánea de marcapasos ectópicos, por enlentecimiento de la conducción de impulsos eléctricos o por aumento del periodo refractario del nódulo auriculoventricular. Pero por otro lado, su efecto antiarrítmico está condicionado por otros mecanismos que, aunque no son de acción electrofisiológica cardiaca directa, sí participan en la prevención de las arritmias cardíacas, por inhibición de la estimulación simpática, reducción de la isquemia miocárdica, su efecto en la función barorrefleja y la reducción del estrés mecánico. Estos efectos diferencian a los BB de los demás antiarrítmicos, que ejercen su efecto mediante la modulación directa de los canales iónicos del cardiomiocito. Los efectos proarrítmicos de los BB son escasos, y ofrecen un perfil de eficacia y seguridad muy alto.

### Fibrilación auricular

Los BB son fármacos de primera línea para el control de la frecuencia cardiaca en el contexto de la FA en ausencia de contraindicaciones<sup>48</sup>. A pesar de que el control de frecuencia es su uso fundamental en la FA, sí que se ha objetivado que la actividad simpática se relaciona tanto con la iniciación como con el mantenimiento de la FA<sup>49</sup>. Pese a ello, su papel en el control del ritmo es secundario, si bien es cierto que, en un estudio aleatorizado frente a placebo, el metoprolol redujo un 11% las recidivas de FA<sup>50</sup>. Asimismo, en pacientes con IC o infarto agudo de miocardio (IAM), se ha demostrado que los BB reducen la incidencia de FA<sup>51</sup>.

### Arritmias ventriculares

Los BB son especialmente útiles en el control de las arritmias ventriculares relacionadas con la activación simpática, como las

**Tabla 2**

Principales estudios clínicos que analizan los bloqueadores beta para el tratamiento de la hipertensión arterial esencial

Estudio	Población	Bloqueador beta	Comparación	Resultado
Berglund y Andersson <sup>30</sup>	47-54 años	Propranolol	Tiacida	Sin diferencia en mortalidad
VA COOP <sup>31</sup>	21-65 años	Propranolol	Tiacida	Sin diferencia en mortalidad, IAM y ACV
MRC <sup>32</sup>	35-64 años	Propranolol	Tiacida Placebo	Menor riesgo de ACV frente a placebo, sin diferencia en IAM y mortalidad Más riesgo de ACV frente a tiacida
Coope y Warrender <sup>33</sup>	60-79 años	Atenolol ± tiacida	Placebo	Menor riesgo de ACV frente a placebo, sin diferencia en IAM y mortalidad
HAPPHY <sup>34</sup>	40-65 años (solo varones)	Metoprolol Atenolol	Tiacida	Tendencia a menos ACV frente a diuréticos Sin diferencia en mortalidad ni IAM
MAPHY <sup>35</sup>	40-64 años (solo varones blancos)	Metoprolol	Tiacida	Reducción de mortalidad total, IAM y ACV
STOP-Hypertension <sup>36</sup>	70-84 años	Pindolol Metoprolol Atenolol	Placebo	Reducción de mortalidad cardiovascular, IAM y ACV
MRCOA <sup>37</sup>	65-74 años	Atenolol Diuréticos	Placebo	Sin diferencia en muerte CV, ACV e IAM comparado con placebo (diurético frente a placebo sí reduce dichos eventos)
UKPDS <sup>38</sup>	Diabéticos	Atenolol	Captopril	Sin diferencia en mortalidad total, IAM y ACV
STOP-2 <sup>39</sup>	70-84 años	Pindolol Metoprolol Atenolol	Enalapril Lisinopril Felodipina Isradipino	Sin diferencia en mortalidad, IAM y ACV
CAPP <sup>40</sup>	20-66 años	Metoprolol Atenolol	Captopril	Tendencia a mayor mortalidad cardiovascular Sin diferencia en IAM Menor riesgo de ACV
ELSA <sup>41</sup>	Aterosclerosis carotídea	Atenolol	Lacidipino	Mayor progresión de placa aterosclerótica
LIFE <sup>42</sup>	55-80 años	Atenolol	Losartán	Misma mortalidad CV Mismo riesgo de IAM Más ACV Más DM
INVEST <sup>43</sup>	≥ 50 años Cardiopatía isquémica	Atenolol ± tiacida	Verapamilo ± trandolapril	Sin diferencia en mortalidad, IAM y ACV
CONVINCE <sup>44</sup>	≥ 55 años con 1 FRCV	Atenolol	Verapamilo	Sin diferencia en mortalidad, IAM y ACV
ASCOT-BPLA <sup>45</sup>	40-79 años Alto riesgo cardiovascular	Atenolol ± tiacida	Amlodipino ± perindopril	Tendencia a mayor riesgo de IAM Mayor riesgo de ACV Mayor mortalidad cardiovascular Mayor riesgo de DM

ACV: accidente cerebrovascular; DM: diabetes mellitus; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; IAM: infarto agudo de miocardio.

arritmias inducidas por estrés, por IAM, perioperatorias y en contexto de IC<sup>52</sup>. Se ha demostrado que previenen la muerte súbita mediante la reducción de arritmias ventriculares malignas en diferentes condiciones, fundamentalmente en situaciones de isquemia aguda, disfunción sistólica y canalopatías. En el contexto de un IAM, los BB aumentan el umbral para fibrilación ventricular durante la isquemia aguda<sup>53,54</sup>. En fase más estable, son especialmente útiles para la prevención de arritmias ventriculares secundarias a cicatrices tras IAM establecidas, que generalmente se presentan como taquicardias ventriculares monomórficas sostenidas. En pacientes con FER, se ha demostrado una reducción absoluta de las tasas de muerte súbita en torno al 2-3% (≈40% de reducción relativa frente a placebo)<sup>55</sup>. En pacientes con canalopatías, especialmente con síndrome de QT largo y taquicardia ventricular catecolaminérgica, los BB son de elección. En este contexto, un estudio retrospectivo en 233 pacientes con QT largo y antecedentes de síncope demostró una marcada reducción de la mortalidad con BB frente a placebo<sup>56</sup>. Para los pacientes con taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica, los BB son de elección, en particular el nadolol<sup>57</sup>. La **figura 3** muestra las situaciones clínicas en las que el uso de BB es beneficioso para la prevención de muerte súbita por arritmias ventriculares.

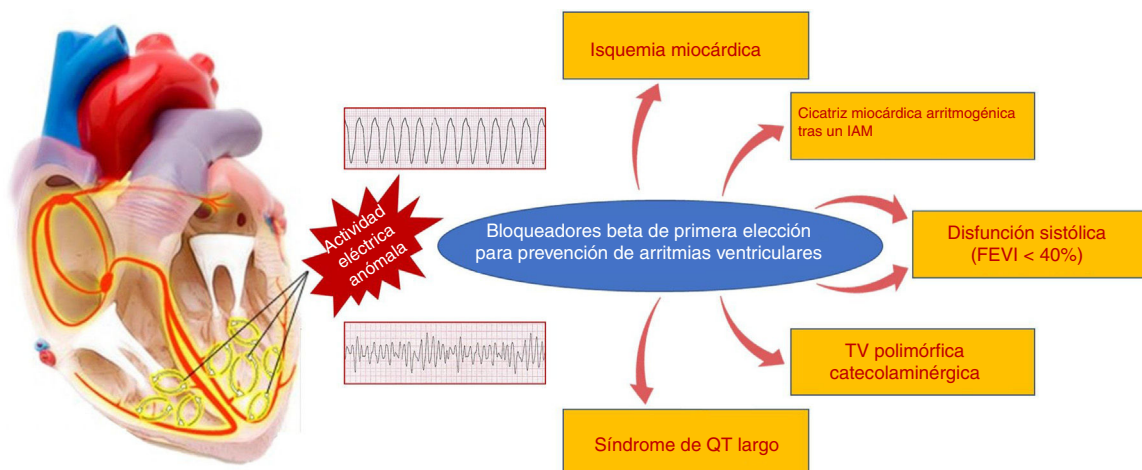
## LOS BLOQUEADORES BETA EN LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

Los BB se han utilizado durante varias décadas para la cardiopatía isquémica en contextos como durante un IAM (administración intravenosa), en toma crónica tras el IAM o para pacientes con enfermedad coronaria que no han sufrido un IAM. Múltiples estudios en la era previa a la reperfusión testaron el efecto beneficioso de los BB en el contexto del IAM, y mostraron un beneficio claro en cuanto a reducción de mortalidad a largo plazo<sup>58</sup>.

### Bloqueadores beta intravenosos en la fase aguda del infarto

Durante el transcurso de un IAM, se produce una activación simpática mediada por catecolaminas en respuesta al dolor, la ansiedad y la disminución del gasto cardiaco. Este aumento del tono simpático tiene consecuencias negativas, como un aumento de la demanda miocárdica de oxígeno que acelera la necrosis miocárdica o un descenso en el umbral de fibrilación ventricular, lo cual aumenta el riesgo de muerte súbita. La actividad simpática aumentada también resulta en una activación de diferentes tipos celulares circulantes, como las plaquetas y los neutrófilos. Esto





**Figura 3.** Situaciones clínicas en las que los bloqueadores beta se han demostrado útiles para la prevención de la muerte súbita por arritmias ventriculares. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IAM: infarto agudo de miocardio; TV: taquicardia ventricular.

último contribuye de manera importante al llamado «daño por reperfusión»<sup>59</sup>.

La mayoría de los ensayos realizados en la era previa a la reperfusión compararon el uso de BB intravenosos inmediatamente tras el diagnóstico del IAM seguidos de BB orales frente a placebo<sup>58</sup>. El inicio tan precoz de los BB intravenosos se probó como una intervención capaz de limitar la extensión de la necrosis, pero los resultados no fueron concluyentes. En ausencia de reperfusión, es difícil encontrar un beneficio en cuanto a limitación de la extensión de la necrosis. En la era de la reperfusión farmacológica (fibrinólisis), el atenolol intravenoso se mostró ineficaz para reducir el tamaño del infarto en un ensayo aleatorizado<sup>60</sup>. Sin embargo, otro estudio no aleatorizado mostró que el metoprolol intravenoso sí se asociaba con un menor tamaño del infarto<sup>61</sup>. El primer estudio clínico al respecto en pacientes reperfundidos mediante angioplastia primaria es el METOCARD-CNIC, realizado en España<sup>62</sup>. En ese ensayo la administración del metoprolol se asoció con menor tamaño del infarto<sup>53</sup> y mayor FEVI a largo plazo<sup>63</sup>. Otro ensayo posterior, el EARLY-BAMI, no corroboró los efectos cardioprotectores de la administración precoz del metoprolol en el IAM sometido a angioplastia primaria<sup>64</sup>. La discrepancia entre ambos ensayos parece deberse al momento en que se administró el metoprolol (mucho más precoz en el METOCARD-CNIC), ya que se ha demostrado que cuanto más tiempo pase entre la administración intravenosa de metoprolol y la reperfusión, mayor es el efecto cardioprotector de este<sup>65</sup>. El mecanismo por el que el metoprolol reduce el tamaño del infarto cuando se administra por vía intravenosa precozmente antes de la reperfusión parece implicar un efecto directo en los neutrófilos circulantes y su agregación con plaquetas, que resulta en un daño por reperfusión reducido y una menor obstrucción microvascular<sup>66</sup>.

El uso precoz de BB intravenosos en el IAM se ha cuestionado por su potencial riesgo de aumentar la incidencia del *shock* cardiogénico. Este temor se basa en los resultados del ensayo COMMIT<sup>54</sup>, en el que la administración precoz de metoprolol a pacientes con IAM se asoció con una reducción significativa de la fibrilación ventricular, pero también con un aumento del *shock*. Es importante reseñar que la población del COMMIT tenía infartos evolucionados y sin reperfusión en la mitad de los casos. Además, los pacientes que sufrieron *shock* cardiogénico tenían signos claros de IC aguda junto con presión arterial baja y taquicardia. Por el contrario, un metanálisis que incluía todos los ensayos en los que se administraron precozmente BB intravenosos, lo cual sumó más de 73.000 pacientes, demostró que esta estrategia es segura si se

aplica a pacientes sin signos de IC y además reduce de manera significativa la frecuencia de fibrilación ventricular<sup>67</sup>.

Con base en los nuevos ensayos realizados en pacientes sometidos a angioplastia primaria, la guía de la ESC para el tratamiento de pacientes con IAM y elevación del segmento ST recomienda el uso precoz de BB intravenosos (clase IIa A) en ausencia de signos de IC o hipotensión arterial sistólica (< 120 mmHg)<sup>68</sup>.

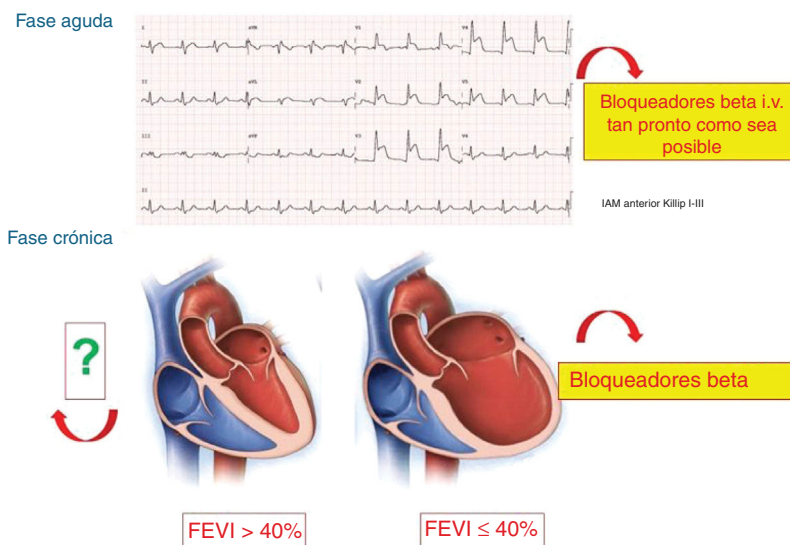
### Bloqueadores beta de mantenimiento tras el infarto

El uso de BB tras el IAM se probó de manera exhaustiva en la era previa a la reperfusión<sup>58</sup>. Aparte del COMMIT<sup>54</sup>, cuyo seguimiento fue de solo 1 mes, el único ensayo clínico sobre el papel de los BB orales de mantenimiento tras un IAM es el CAPRICORN<sup>16</sup>. En este ensayo, se aleatorizó a carvedilol o placebo a 1.950 pacientes tras un IAM y con FEVI ≤ 40%. El uso de BB se asoció con una reducción de la mortalidad total<sup>16</sup>. Debido a que muchos de los ensayos enfocados en IC-Fer (tabla 1) incluyeron a pacientes tras un IAM, se considera establecido que todo paciente que haya sufrido un IAM con FEVI ≤ 40% tiene indicación de BB. Sin embargo, falta evidencia sobre los beneficios de los BB para los pacientes tras un IAM con FEVI > 40%. Hay multitud de estudios observacionales que han tratado de arrojar luz sobre esta cuestión, pero todos tienen muy serias limitaciones, por lo que no aportan información definitiva (aspecto revisado por Ibáñez et al.<sup>1</sup>).

Por todo lo anterior, la guía de práctica clínica de la ESC para pacientes con IAM recomienda enérgicamente (clase IA) el uso de BB siempre que la FEVI sea ≤ 40%, independientemente de que el IAM sea con o sin elevación del ST. Sin embargo, la recomendación para los pacientes que han sufrido un IAM con FEVI > 40% es menos fuerte<sup>1</sup>.

En la figura 4 quedan reflejadas las situaciones clínicas en el contexto de un IAM donde los BB han mostrado beneficio.

Debido a esta ausencia de evidencia en un aspecto tan relevante de la asistencia clínica diaria, en este momento hay en marcha 3 grandes ensayos clínicos pragmáticos en Europa para probar el papel de los BB en pacientes que han sufrido un IAM sin FEVI reducida. El ensayo clínico REBOOT (NCT03596385) se dirige desde el Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC) en España y participan más de 70 centros españoles e italianos. Aproximadamente, se incluirá en este gran ensayo español a 8.500 pacientes tras un IAM con FEVI > 40%. Además, se están realizando los ensayos REDUCE-SWEDEHEART (NCT03278509) y el BETAMI



**Figura 4.** Situación actual de los bloqueadores beta en las distintas fases del síndrome coronario agudo. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IAM: infarto agudo de miocardio; i.v.: intravenosos.

**Tabla 3**  
Principales ensayos sobre el empleo de los bloqueadores beta en el síndrome coronario agudo

Estudio (año)	Reperusión	Fármaco	N	Criterios	Resultados
<i>Administración intravenosa en fase aguda</i>					
ISIS-1 <sup>69</sup> (1986)*	No	Atenolol	16.027	Sospecha de IAM de cualquier localización	Reducción del 15% en la mortalidad
MIAMI <sup>70</sup> (1985)*	No	Metoprolol	5.778	Sospecha de IAM de cualquier localización	Reducción del 29% en la mortalidad
MILIS <sup>71</sup> (1986)	No	Propranolol	269	Sospecha de IAM de cualquier localización	Sin reducción de la mortalidad ni del tamaño del IAM
Van de Werf et al. <sup>60</sup> (1993)	Sí (fibrinólisis)	Atenolol	292	Sospecha de IAM de cualquier localización	Sin reducción de la mortalidad ni del tamaño del IAM
METOCARD-CNIC <sup>53</sup> (2013)*	Sí (angioplastia)	Metoprolol	270	Sospecha de IAM anterior	Reducción en el tamaño del IAM y aumento posterior de la FEVI
EARLY-BAMI <sup>64</sup> (2016)	Sí (angioplastia)	Metoprolol	683	Sospecha de IAM de cualquier localización	Sin reducción del tamaño del infarto
<i>Administración crónica tras infarto</i>					
BHAT <sup>72</sup> (1982)*	No	Propranolol	3.837	Infarto de cualquier localización	Reducción de un 26% en la mortalidad
CAPRICORN <sup>16</sup> (2001)*	Sí (fibrinólisis)	Carvedilol	1.959	Infarto de cualquier localización y FEVI ≤ 40%	Reducción del 23% en la mortalidad
COMMIT <sup>54</sup> (2005)	El 54% de la muestra, fibrinólisis; el 46% no reperfundidos	Metoprolol	45.852	Infarto de cualquier localización sin restricción de FEVI	Sin reducción de la mortalidad. Reducción de reinfarcto y FV

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; FV: fibrilación ventricular; IAM: infarto agudo de miocardio.

\* Estudios con resultados positivos (favorables) para los bloqueadores beta.

(NCT03646357), en Suecia y Noruega respectivamente, con diseños similares al REBOOT. Estos grandes ensayos clínicos tendrán un impacto claro en la práctica clínica en este contexto.

Resumidamente, en la **tabla 3** se puede observar el resultado de los distintos ensayos clínicos<sup>16,53,54,60,64,69-72</sup> que han analizado el papel de los BB, ya sea en la fase aguda del IAM como en el mantenimiento tras el evento agudo.

### Cardiopatía isquémica estable

El efecto antianginoso de los BB se encuentra bien establecido y se recoge en las guías de práctica clínica<sup>73</sup>. Comparados con los

antagonistas del calcio, los BB reducen los episodios de angina y el tiempo hasta la aparición de isquemia en un test de esfuerzo<sup>74</sup>. Sin embargo, ningún ensayo clínico ha estudiado de manera aleatorizada y con suficiente potencia estadística si los BB aumentan la supervivencia de los pacientes con enfermedad coronaria estable en ausencia de IAM o FEr. En una revisión sistemática y metanálisis, su uso no redujo la mortalidad<sup>75</sup>. El registro REACH, que incluyó a más de 40.000 pacientes suecos, tras un ajuste por puntuación de propensión, no encontró beneficio en los pacientes con enfermedad coronaria establecida pero sin IAM previo. Diferentes estudios respaldan que, en presencia de enfermedad coronaria estable y sin IAM previo, el uso de BB no obtiene beneficio en mortalidad y eventos cardiovasculares adversos<sup>76</sup>.

## CONCLUSIONES

Los BB son un grupo de fármacos que forman parte del arsenal habitual para el tratamiento de diferentes enfermedades cardiovascular. Su beneficio para los pacientes con IC y disfunción ventricular está muy claramente establecido, así como su efecto antiarrítmico. En el contexto del IAM, la administración precoz de BB intravenosos reduce la incidencia de fibrilación ventricular y puede reducir el tamaño del infarto, aunque aún es necesario demostrar si esto se traduce en una reducción de la morbimortalidad a largo plazo. El beneficio de los BB crónicos para los pacientes sin disfunción ventricular que han sufrido un IAM no está establecido. Si bien se utilizaron mucho en el pasado, el papel de los BB en la HTA sin otras comorbilidades ha perdido protagonismo. Pese a más de 4 décadas de uso de los BB, aún quedan cuestiones clínicas y experimentales por resolver, lo que convierte este grupo de fármacos en uno de los más fascinantes a nuestra disposición.

## FINANCIACIÓN

B. Ibáñez lidera proyectos relacionados con el tema de esta revisión de la Sociedad Española de Cardiología (Proyecto de Investigación Traslacional 2017), del MICINN (Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades) a través de Instituto de Salud Carlos III-Fondo de Investigación Sanitaria (PI16/02110) y el Fondo Europeo Regional de Desarrollo (ERDF: SAF2013-49663-EXP). El CNIC (Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares) está financiado por el MICINN, el ISCIII y la Fundación proCNIC, y es Centro de Excelencia Severo Ochoa (SEV-2015-0505).

## CONFLICTO DE INTERESES

No se declara ninguno.

## BIBLIOGRAFÍA

- Ibáñez B, Raposeiras-Roubin S, García-Ruiz JM. The swing of  $\beta$ -blockers. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:2721–2724.
- Writing Committee Members, Yancy CW, Jessup M, et al.; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A report of the American college of cardiology foundation/american heart association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:e147–239.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37:2129–2200.
- Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J*. 2005;26:215–225.
- Beta-Blocker Evaluation of Survival trial investigators; Eichhorn EJ, Domanski MJ, Krause-Steinrauf H, Bristow MR, Lavori PW. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;344:1659–1667.
- Dargie HJ, Lechat P. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): A randomised trial. *Lancet*. 1999;353:9–13.
- Hjalmarson Årn, Goldstein S, Fagerberg B, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure. *JAMA*. 2000;283:1295–1302.
- Packer M, Fowler MB, Roecker EB, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: Results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation*. 2002;106:2194–2199.
- Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JGF, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): Randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;362:7–13.
- Packer M, Coats AJS, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;344:1651–1658.
- Chatterjee S, Biondi-Zoccai G, Abbate A, et al. Benefits of blockers in patients with heart failure and reduced ejection fraction: Network meta-analysis. *BMJ*. 2013;346:1–10.
- Fiuzat M, Wojdyla D, Pina I, Adams K, Whellan D, O'Connor CM. Heart rate or beta-blocker dose? Association with outcomes in ambulatory heart failure patients with systolic dysfunction. *JACC Heart Fail*. 2016;4:109–115.
- Kotecha D, Flather MD, Altman DG, et al. Heart rate and rhythm and the benefit of beta-blockers in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:2885–2896.
- Cadrin-Tourigny J, Shohoudi A, Roy D, et al. Decreased mortality with beta-blockers in patients with heart failure and coexisting atrial fibrillation: An AF-CHF substudy. *JACC Heart Fail*. 2017;5:99–106.
- Colucci WS, Koliás TJ, Adams KF, et al. Metoprolol reverses left ventricular remodeling in patients with asymptomatic systolic dysfunction: the REversal of VEntricular Remodeling with Toprol-XL (REVERT) trial. *Circulation*. 2007;116:49–56.
- Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet*. 2001;357:1385–1390.
- Aronow WS, Ahn C, Kronzon I. Effect of beta blockers alone, of angiotensin-converting enzyme inhibitors alone, and of beta blockers plus angiotensin-converting enzyme inhibitors on new coronary events and on congestive heart failure in older persons with healed myocardial infarcts and asymptomatic left ventricular systolic dysfunction. *Am J Cardiol*. 2001;88:1298–1300.
- Lund LH, Benson L, Dahlström U, Edner M, Friberg L. Association between use of  $\beta$ -blockers and outcomes in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *JAMA*. 2014;312:2008–2018.
- Tsujiimoto T, Kajio H. Beta-blocker use and cardiovascular event risk in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Sci Rep*. 2018;8:1–9.
- Yamamoto K, Origasa H, Hori M. J-DHF Investigators. Effects of carvedilol on heart failure with preserved ejection fraction: the Japanese Diastolic Heart Failure Study (J-DHF). *Eur J Heart Fail*. 2013;15:110–118.
- Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, et al. OPTIMIZE-HF Investigators and Coordinators. Influence of beta-blocker continuation or withdrawal on outcomes in patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:190–199.
- Prins KW, Neill JM, Tyler JO, Eckman PM, Duval S. Effects of beta-blocker withdrawal in acute decompensated heart failure. *JACC Heart Fail*. 2015;3:647–653.
- Gattis WA, O'Connor CM, Gallup DS, Hasselblad V, Gheorghiadu M. IMPACT-HF Investigators and Coordinators. Predischarge initiation of carvedilol in patients hospitalized for decompensated heart failure: results of the Initiation Management Predischarge: Process for Assessment of carvedilol Therapy in Heart Failure (IMPACT-HF) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1534–1541.
- Goldstein S, Fagerberg B, Hjalmarson A, et al. Metoprolol controlled release/extended release in patients with severe heart failure: analysis of the experience in the MERIT-HF study. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:932–938.
- Khan N, McAlister FA. Re-examining the efficacy of beta-blockers for the treatment of hypertension: a meta-analysis. *CMAJ*. 2006;174:1737–1742.
- Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet*. 2005;366:1545–1553.
- Wiysonge CS, Bradley HA, Volmink J, Mayosi BM, Opie LH. Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017. CD002003.
- Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet*. 2004;364:1684–1689.
- Kuyper LM, Khan NA. Atenolol vs nonatenolol beta-blockers for the treatment of hypertension: a meta-analysis. *Can J Cardiol*. 2014;30(5 Suppl):S47–S53.
- Berglund G, Andersson O. Beta-blockers or diuretics in hypertension? A six year follow-up of blood pressure and metabolic side effects. *Lancet*. 1981;1:744–747.
- Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. *JAMA*. 1970;213:1143–1152.
- Greenberg G. MRC trial of treatment of mild hypertension: Principal results. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985;291:97–104.
- Coope J, Warrender TS. Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986;293:1145–1151.
- Wilhelmsen L, Berglund G, Elmfeldt D, et al. Beta-blockers versus diuretics in hypertensive men: Main results from the happy trial. *J Hypertens*. 1987;5:561–572.
- Wikstrand J, Warnold I, Tuomilehto J, et al. Metoprolol versus thiazide diuretics in hypertension: Morbidity results from the MAPHY study. *Hypertension*. 1991;17:579–588.
- Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L, Scherstén B, Ekblom T, Wester PO. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet*. 1991;338:1281–1285.
- MRC Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *BMJ*. 1992;304:405–412.
- Efficacy of atenolol, captopril in reducing risk of macrovascular, microvascular complications in type 2 diabetes., UKPDS., 39., UK., Prospective Diabetes Study Group. *BMJ*. 1998;317:713–720.
- Hansson L. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet*. 1999;354:1751–1756.
- Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet*. 1999;353:611–616.
- Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, et al. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: Principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation*. 2002;106:2422–2427.
- Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): A randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359:995–1003.



43. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease—the International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): A randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290:2805–2816.
44. Black HR, Elliott WJ, Grandits G, et al. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial. *JAMA*. 2003;289:2073–2082.
45. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multi-centre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:895–906.
46. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39:3021–3104.
47. Niwa N, Nerbonne JM. Molecular determinants of cardiac transient outward potassium current (I<sub>to</sub>) expression and regulation. *J Mol Cell Cardiol*. 2010;48:12–25.
48. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37:2893–2962.
49. Plewan A, Lehmann G, Ndrepepa G, et al. Maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation; sotalol vs bisoprolol. *Eur Heart J*. 2001;22:1504–1510.
50. Kuhlkamp V, Schirdewan A, Stangl K, Homberg M, Ploch M, Beck OA. Use of metoprolol CR/XL to maintain sinus rhythm after conversion from persistent atrial fibrillation: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:139–146.
51. Miller LM, Hopman WM, Garland JS, Yeates KE, Pilkey RM. Cardioprotective medication use in hemodialysis patients. *Can J Cardiol*. 2006;22:755–760.
52. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the Europe. *Eur Heart J*. 2015;36:2793–2867.
53. Ibanez B, Macaya C, Sanchez-Brunete V, et al. Effect of early metoprolol on infarct size in ST-segment-elevation myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: the Effect of Metoprolol in Cardioprotection During an Acute Myocardial Infarction (METOCARD-CNIC) trial. *Circulation*. 2013;128:1495–1503.
54. Chen ZM, Pan HC, Chen YP, et al. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1622–1632.
55. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, et al. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999;353:2001–2007.
56. Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, et al. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation*. 2001;103:89–95.
57. Ackerman MJ, Priori SG, Dubin AM, et al. Beta-blocker therapy for long QT syndrome and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: Are all beta-blockers equivalent? *Heart Rhythm*. 2017;14:e41–e44.
58. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ*. 1999;318:1730–1737.
59. Davidson SM, Ferdinandy P, Andreadou I, et al. Multitarget strategies to reduce myocardial ischemia/reperfusion injury: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:89–99.
60. Van de Werf F, Janssens L, Brzostek T, et al. Short-term effects of early intravenous treatment with a beta-adrenergic blocking agent or a specific bradycardiac agent in patients with acute myocardial infarction receiving thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22:407–416.
61. Risenfors M, Herlitz J, Berg CH, et al. Early treatment with thrombolysis and beta-blockade in suspected acute myocardial infarction: results from the TEAHAT Study. *J Intern Med Suppl*. 1991;734:35–42.
62. Ibanez B, Fuster V, Macaya C, et al. Study design for the “effect of METOprolol in CARDioprotection during an acute myocardial Infarction” (METOCARD-CNIC): A randomized, controlled parallel-group, observer-blinded clinical trial of early pre-perfusion metoprolol administration in ST-segment. *Am Heart J*. 2012;164:473–480.
63. Pizarro G, Fernández-Friera L, Fuster V, et al. Long-term benefit of early pre-perfusion metoprolol administration in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2356–2362.
64. Roolvink V, Ibanez B, Ottervanger JP, et al. Early intravenous beta-blockers in patients with ST-segment elevation myocardial infarction before primary percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:2705–2715.
65. García-Ruiz JM, Fernández-Jiménez R, García-Alvarez A, et al. Impact of the timing of metoprolol administration during STEMI on infarct size and ventricular function. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:2093–2104.
66. García-Prieto J, Villena-Gutiérrez R, Gómez M, et al. Neutrophil stunning by metoprolol reduces infarct size. *Nat Commun*. 2017;8:14780.
67. Chatterjee S, Chaudhuri D, Vedanthan R, et al. Early intravenous beta-blockers in patients with acute coronary syndrome—A meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol*. 2013;168:915–921.
68. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society. *Eur Heart J*. 2018;39:119–177.
69. ISIS-1 (First International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous atenolol among 16027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. *Lancet*. 1986;328:57–66.
70. Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI). A randomised placebo-controlled international trial. The MIAMI Trial Research Group. *Eur Heart J*. 1985;6:199–226.
71. Rude RE, Buja LM, Willerson JT. Propranolol in acute myocardial infarction: the MILIS experience. *Am J Cardiol*. 1986;57:38F–42F.
72. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. I. Mortality results. *JAMA*. 1982;247:1707–1714.
73. Task Force Members. Montalescot G, Sechtem U, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34:2949–3003.
74. von Arnim T. Medical treatment to reduce total ischemic burden: total ischemic burden bisoprolol study (TIBBS), a multicenter trial comparing bisoprolol and nifedipine. The TIBBS Investigators. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25:231–238.
75. Shu DF, Dong BR, Lin XF, Wu TX, Liu GJ. Long-term beta blockers for stable angina: systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2012;19:330–341.
76. Sorbets E, Steg PG, Young R, et al. B-blockers, calcium antagonists, and mortality in stable coronary artery disease: an international cohort study. *Eur Heart J*. 2018;1–10.