

# $\beta$ -BLOQUEANTES EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL: REVISIÓN Y ACTUALIDAD

**Palabras clave:**  $\beta$ -bloqueantes, hipertensión, Farmacocinética, Farmacodinamia.  
**Key words:**  $\beta$ -blockers, hypertension, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics .

El siguiente trabajo tiene como objetivo realizar un análisis de la actualidad de los antihipertensivos bloqueantes del receptor  $\beta$ -adrenérgico, revisando sus características tanto farmacocinéticas como farmacodinámicas, su eficacia y principales desventajas. Estos agentes, otrora herramientas fundamentales en el tratamiento de la hipertensión arterial, hoy han sido relegados a fármacos de segunda línea en las principales guías clínicas, como consecuencia de resultados desfavorables arrojados por los congéneres más antiguos de esta familia heterogénea de fármacos. Sin embargo, la pregunta que surge indefectiblemente es si la inferioridad de aquellos, en términos principalmente de protección cardiovascular y de metabolismo, es extrapolable a los nuevos  $\beta$ -bloqueantes, en especial aquellos vasodilatadores de tercera generación.

The present review aims to analyze the current knowledge of  $\beta$ -blockers in the treatment of hypertension with special focus on their pharmacokinetics and pharmacodynamics, their efficacy and their main drawbacks. Although  $\beta$ -blockers were the cornerstone of management of hypertension in the past, nowadays their use has been downgraded to second and third-line therapy due to unfavorable results associated with oldest  $\beta$ -blockers. Nevertheless, the fact if the lower cardioprotection and the adverse glycemic and lipid profile of conventional  $\beta$ -blockers can be extrapolated to vasodilating third-generation  $\beta$ -blockers is matter of debate.

**Agradecimientos:** Ariel Polizio es miembro de la Carrera de Investigador del CONICET.

## **INTRODUCCIÓN**

La eficacia terapéutica y la seguridad de los  $\beta$ -bloqueantes han sido establecidas durante más de 50 años de experiencia clínica. Diferentes estudios clínicos han documentado su utilidad en el manejo de la angina de pecho, las arritmias cardíacas, la disección aórtica, la cardiomiopatía congestiva y en la reducción del riesgo de muerte y

reinfarto en pacientes que sobreviven a un infarto agudo de miocardio (Frishman, 2016). Aunque los  $\beta$ -bloqueantes han sido indicados durante años como fármacos de primera línea en el tratamiento de la hipertensión arterial, en los últimos años, dos de las principales guías clínicas –Eighth Joint National Committee (JNC 8) (James, 2014) y National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (Krause, 2011)– han dejado de recomendar la toma oral de  $\beta$ -bloqueantes como opción terapéutica inicial en esta indicación. Esta recomendación se basa

en los hallazgos de un meta-análisis de estudios clínicos controlados que evaluó los efectos de  $\beta$ -bloqueantes sobre la morbilidad y mortalidad en hipertensos adultos. Los investigadores reportaron que el inicio del tratamiento con  $\beta$ -bloqueantes sólo aporta una modesta reducción del riesgo de eventos cardiovasculares mayores sin efectos significativos sobre la mortalidad (Wysong, 2012). Inclusive, los  $\beta$ -bloqueantes demostraron ser significativamente inferiores a otros antihipertensivos en términos de protección cardiovascular (Wysong, 2012). En otro

■ **Bertera FM<sup>1,2</sup>, Santander Plantamura Y<sup>1</sup>, Polizio AH<sup>1,3</sup>, Parola L1, Höcht C<sup>1,2\*</sup>**

<sup>1</sup>Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Departamento de Farmacología. Buenos Aires. Argentina.

<sup>2</sup>Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Instituto de Fisiopatología y Bioquímica Clínica (INFIBIOC). Buenos Aires. Argentina.

<sup>3</sup>CONICET - Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Departamento de Farmacología. Buenos Aires. Argentina.

E-mail: chocht@ffyb.uba.ar

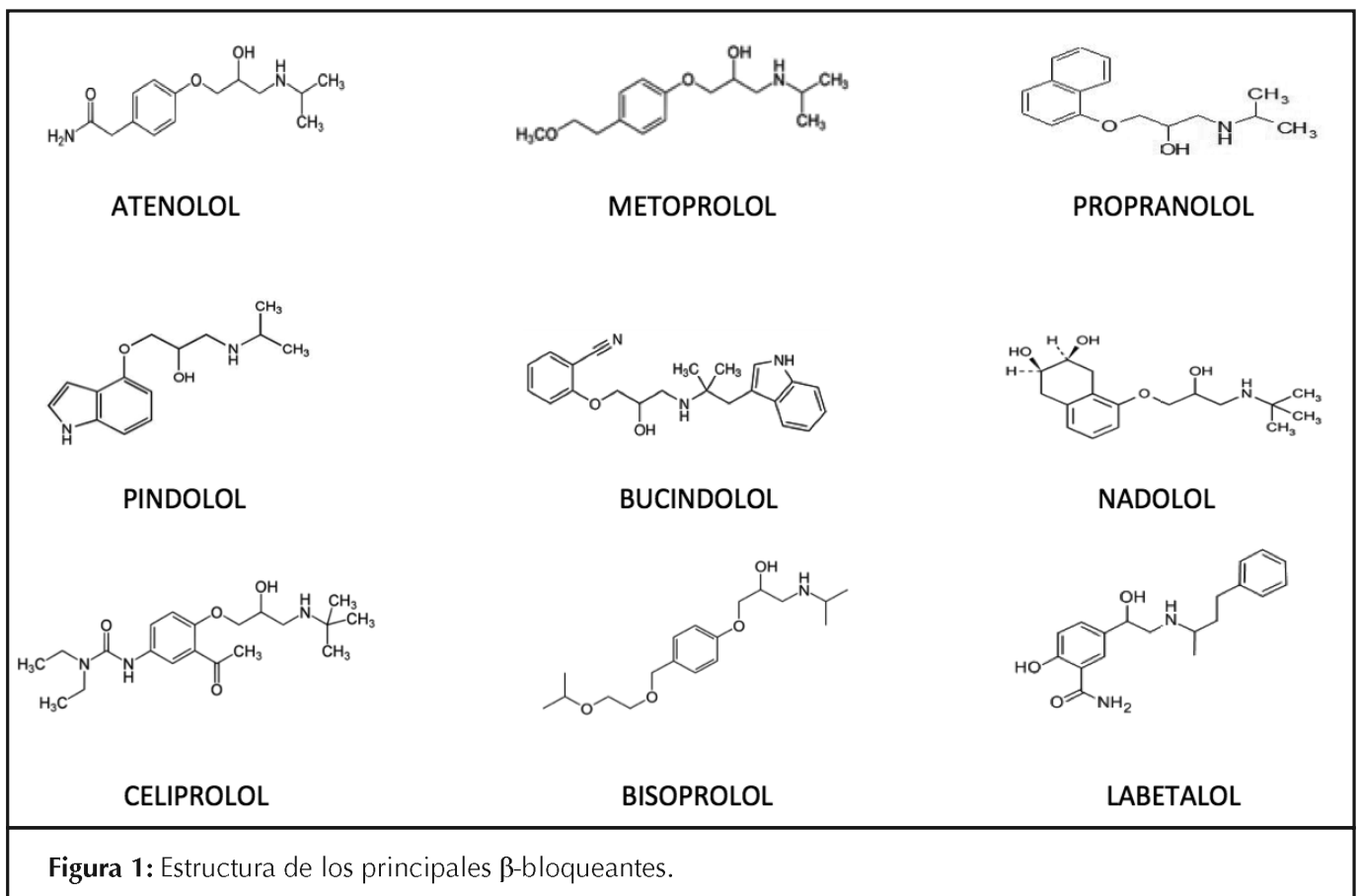
meta-análisis de 13 estudios clínicos controlados que compararon el uso de  $\beta$ -bloqueantes respecto de otros agentes antihipertensivos reveló un incremento de 16% del riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes hipertensos tratados con estos fármacos simpaticolíticos (Lindholm, 2005). De manera adicional los estudios clínicos a gran escala LIFE y ASCOT evidenciaron que el tratamiento de la hipertensión con atenolol en combinación con diuréticos es inferior en términos de prevención de eventos cardiovasculares en comparación con losartan y amlodipina, respectivamente (De Caterina, 2010). Sin embargo, resulta importante mencionar que la mayoría de los resultados que establecen la inferioridad de los  $\beta$ -bloqueantes respecto de otros agentes antihipertensivos surgen de estudios clínicos que evaluaron atenolol como fármaco simpaticolítico. Uno de los grandes interrogantes

clínicos es si la inferioridad del atenolol en términos de protección cardiovascular es extrapolable a otros  $\beta$ -bloqueantes, en especial aquellos vasodilatadores de tercera generación. La fobia existente hacia los  $\beta$ -bloqueantes es en gran parte debida a los resultados desfavorables de estudios clínicos realizados sobre agentes  $\beta$ -bloqueantes específicos, en especial aquellos de primera y segunda generación (Kim, 2016). Entre las principales razones relacionadas con la falta de protección cardiovascular por  $\beta$ -bloqueantes convencionales se han sugerido el efecto antihipertensivo subóptimo, la inducción de efectos hemodinámicos desfavorables, la reducción del cumplimiento terapéutico debido a eventos adversos, el efecto reducido sobre la hipertrofia ventricular izquierda y los efectos metabólicos desfavorables (Kim, 2016).

## ■ CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS

Los  $\beta$ -bloqueantes conforman un grupo heterogéneo (Figura 1) de agentes que difieren tanto en sus características farmacocinéticas como farmacodinámicas (Tabla 1). En el plano cinético, los fármacos, producto de diferencias en su liposolubilidad, varían en cuanto a la absorción gastrointestinal, el metabolismo de primer paso hepático, la unión a proteínas plasmáticas, la distribución en el sistema nervioso central y la placenta, la concentración en el tejido cardiaco, la velocidad de biotransformación hepática y el aclaramiento renal del fármaco y/o de sus metabolitos (Frishman, 2002).

La biodisponibilidad es una característica crucial y, en ocasiones ignorada, asociada con el uso de algunos  $\beta$ -bloqueantes. El factor determinante en la biodisponibilidad



<b>Tabla 1.</b> Propiedades farmacológicas de β-bloqueantes utilizados en el tratamiento de la hipertensión arterial					
	Selectividad β <sub>1</sub>	Actividad simpaticomimética intrínseca	Efecto vasodilatador	Lipofilicidad	Eliminación
<b>Atenolol</b>	++	0	0	Baja	Renal
<b>Bisoprolol</b>	+++	0	0	Media	Renal/Hepática
<b>Bucindolol</b>	0	+	+ bloqueo α <sub>1</sub>	Media	Hepática
<b>Carvedilol</b>	0	0	++bloqueo α <sub>1</sub>	Media	Hepática
<b>Celiprolol</b>	+++	+	+ agonismo β <sub>2</sub>	Baja	Renal
<b>Labetalol</b>	0	+	++bloqueo α <sub>1</sub>	Baja	Hepática
<b>Metoprolol</b>	++	0	0	Alta	Hepática
<b>Nadolol</b>	0	0	0	Baja	Renal
<b>Nebivolol</b>	+++	0	++aumento de ON	Media	Hepática
<b>Pindolol</b>	0	+	0	Media	Hepática/Renal
<b>Propranolol</b>	0	0	0	Alta	Hepática

0: ausente; +: bajo; ++: moderado; +++: elevado  
 Adaptado de Höcht y cols., 2014

de un fármaco es la liposolubilidad. De esta manera los β-bloqueantes más lipofílicos estarán sujetos al metabolismo de primer paso hepático, el cual depende, en parte, de la dotación enzimática del paciente, principalmente del citocromo P4502D6. (Frishman y Alwarshetty, 2002). El resultado más evidente de este proceso es la aparición de grandes diferencias en cuanto a la biodisponibilidad de un mismo fármaco entre aquellos individuos que son metabolizadores rápidos y lentos. Los metabolizadores lentos alcanzan niveles plasmáticos más altos, con una mayor probabilidad de efectos farmacológicos, tanto deseados como no deseados; en contraste, los metabolizadores rápidos, alcanzan niveles plasmáticos más bajos, pudiendo resultar en falta de eficacia (Mann, 2016). Otra característica relevante en estos agentes y que también se relaciona con la vía metabólica, es la probabilidad de sufrir interacciones medicamento-

sas; la que se incrementa justamente en aquellos que sufren metabolismo de Fase 1 u oxidativo, dada la gran cantidad de fármacos que utilizan esas mismas vías metabólicas y la consecuente posibilidad de inhibición o inducción enzimática.

De la liposolubilidad también depende la penetración al sistema nervioso central y la barrera placentaria. Los β-bloqueantes con mayor liposolubilidad son los que alcanzan mayores niveles en dichos compartimientos, comparados con los de menor lipofilicidad. Cabe destacar que esta distribución diferencial probablemente no afecte el efecto sobre la presión arterial, sin embargo, niveles más altos en el sistema nervioso central podrían contribuir a efectos adversos característicos de estas drogas; como cansancio, insomnio, pesadillas o depresión. (Kendall, 1997; Mann, 2016).

### ■ CARACTERÍSTICAS FARMACODINÁMICAS

Algunas de las propiedades diferenciales más notorias, y la razón por la cual se subdivide al grupo, son la selectividad por el receptor β<sub>1</sub>, el agonismo parcial o inverso, el efecto estabilizador de la membrana y las propiedades vasodilatadoras. Por eso, como se explicó antes, los β-bloqueantes son una familia heterogénea, a punto tal que pueden clasificarse en tres generaciones o subgrupos:

- los de primera generación, bloquean de manera no específica receptores β<sub>1</sub> y β<sub>2</sub> (propranolol, nadolol, pindolol)
- los de segunda generación bloquean con mayor afinidad al receptor β-1 (atenolol, metoprolol, bisoprolol) y

- los  $\beta$ -bloqueantes de tercera generación, capaces de inducir vasodilatación, pudiendo ser no específicos por el receptor  $\beta_1$  (carvedilol, bucindolol, labetalol) o específicos (nebivolol, celiprolol).

Los  $\beta$ -bloqueantes cardioselectivos bloquean predominantemente al receptor  $\beta_1$ , antagonizando los efectos cronotrópicos e inotrópicos positivos, así como la secreción de renina. Los agentes no selectivos bloquean tanto los receptores  $\beta_1$ , como los receptores  $\beta_2$ , que producen vasodilatación y broncodilatación. Por esta razón, es lógico suponer que aquellos agentes no selectivos puedan producir con mayor probabilidad vasoconstricción y broncoconstricción.

Entre los diferentes bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos, propranolol, atenolol, metoprolol, bisoprolol, labetalol, carvedilol y nebivolol son, hoy en día, ampliamente prescritos para el tratamiento de diferentes enfermedades cardiovasculares, incluyendo la hipertensión arterial.

### ■ PROPRANOLOL

El propranolol es un  $\beta$ -bloqueante de primera generación que no tiene actividad agonista en el receptor  $\beta_2$  aunque posee moderada actividad estabilizadora de membrana. Es una mezcla racémica, dentro de la cual su forma activa es el isómero S(-) propranolol, que a su vez presenta una eliminación más lenta que el enantiómero inactivo (Walle, 1989). Posee una vida media de 3 a 6 horas con un metabolismo 90% hepático y un porcentaje de unión a proteínas cercano al 90%. Su alta tasa de metabolismo es la causa de que el propranolol tenga una enorme variación en los niveles plasmáticos alcanzados. Posee una biodisponibi-

lidad del 35% y atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica y placentaria, dada su elevada lipofiliidad (Shand, 1976).

### ■ NADOLOL

Nadolol también es un agonista  $\beta$  no selectivo, no posee efecto simpaticomimético intrínseco ni efecto estabilizador de membrana. Su característica cinética más relevante es su extensa vida media, lo que permite, a priori, un régimen cómodo de dosificación. Además, posee una muy baja liposolubilidad y una baja absorción, lo que resulta en una biodisponibilidad menor al 40 %. Su eliminación, al ser un fármaco muy poco liposoluble es, principalmente, renal (Dreyfuss, 1977).

### ■ PINDOLOL

Pindolol es un  $\beta$ -bloqueante de primera generación, utilizado principalmente en hipertensión en embarazo, ya que no produce cambios en la tonicidad uterina, en la impedancia vascular umbilicoplacentaria ni en el flujo sanguíneo, por ende, no tiene efecto sobre la hemodinámica fetal y no afecta la función cardíaca fetal. Pindolol se administra como una mezcla racémica de los enantiómeros (-) S y (+) R y posee una cinética enantioselectiva ya que el (-) S pindolol posee una mayor tasa de eliminación. Por otra parte, el (-) S-pindolol muestra una mayor actividad farmacológica que el enantiomérico (+) R (Gonçalves, 2007).

### ■ ATENOLOL

El atenolol es un  $\beta$ -bloqueante de segunda generación sin actividad estabilizadora de membrana ni actividad simpaticomimética intrínseca, que a dosis terapéuticas posee cierta selectividad por el receptor  $\beta_1$ . Dado que la afinidad del atenolol

por el receptor  $\beta_1$  es alrededor de 10 veces mayor respecto al adrenoceptor  $\beta_2$ , la cardioselectividad se pierde con la administración de dosis elevadas (Wang y cols., 1999; Pires de Abreu y cols., 2002). Después de la administración oral, el atenolol se absorbe de forma incompleta en el intestino, por lo que aproximadamente el 50% queda finalmente biodisponible. En plasma sólo alrededor del 3% del atenolol está unido a proteínas. Al ser una molécula hidrofílica, su eliminación es predominantemente renal de manera inalterada y sólo alrededor del 5% del atenolol es metabolizado por el hígado (Rigby, 1985). El atenolol se administra como mezcla racémica (R y S), si bien solamente el enantiómero S posee actividad farmacológica.

### ■ METOPROLOL

Metoprolol es un bloqueante de segunda generación que posee a dosis terapéuticas, al igual que atenolol, cierta selectividad por el receptor  $\beta_1$ . Metoprolol no posee efecto simpaticomimético intrínseco ni efecto estabilizador de membrana. Presenta una muy buena absorción, pero sufre un marcado primer paso hepático, por lo que su biodisponibilidad no supera el 40%. En relación a su metabolismo, el complejo enzimático mayormente comprometido en el mismo es el CYP2D6, por lo que los niveles plasmáticos alcanzados dependerán de la dotación enzimática del paciente, además, alrededor de un 10% del metabolismo oxidativo es producido por el CYP3A4 (Wahlund, 1990). Se presenta como mezcla racémica, R y S metoprolol, de la cual el enantiómero S es aproximadamente 500 veces más afin por el receptor  $\beta_1$  que el enantiómero R y es también el S-metoprolol, el enantiómero que presenta una menor tasa de eliminación (Antunes, 2015).

## ■ **BISOPROLOL**

Al igual que el atenolol, bisoprolol es un  $\beta_1$  bloqueante de segunda generación, con una alta selectividad por el receptor  $\beta_1$  desprovisto de actividad simpaticomimética intrínseca y con escasa o nula actividad estabilizadora de membrana. El mismo posee una moderada lipofili- ciedad, mayor que la de atenolol. Tiene un metabolismo del primer paso cercano al 20% y una baja unión a proteínas plasmáticas, 30% aproximadamente. La vida media es de 9 a 12 horas (Leopold, 1986). En cuanto a la eliminación, la misma se produce alrededor de un 50 % por vía renal y la mitad restante lo hace mediante metabolismo hepático a través del citocromo P450 CYP3A4 y CYP2D6, generándose metabolitos inactivos. Cabe destacar, además, que la aclaración total de bisoprolol se incrementa con la dosis en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, como consecuencia de autoinducción metabólica. (Jankovic, 2014)

Por último, el bisoprolol también se administra como mezcla racémica (R y S), aunque solamente el enantiómero S posee actividad farmacológica. Sin embargo, a diferencia del carvedilol y nebivolol, este agente no presenta una cinética enantioselectiva (Dutta y cols., 1994).

## ■ **BUCINDOLOL**

En cuanto a los congéneres de tercera generación, Bucindolol es un agente que no posee selectividad por el receptor  $\beta$  y presenta un leve antagonismo  $\beta_1$ . Tiene, además, un leve efecto simpaticomimético intrínseco, que podría deberse a un agonismo parcial sobre el receptor  $\beta_1$ . Se postula que este efecto simpaticomimético es el responsable de la ineficacia en cuanto a la reducción de la mortalidad en pacientes

con insuficiencia cardíaca crónica. Bucindolol, es extensamente metabolizado generando un metabolito activo, el 5-hidroxi-bucindolol, que presenta una vida media mayor a la droga madre (Maack 2003).

## ■ **CELIPROLOL**

Otro  $\beta$ -bloqueante de tercera generación es el Celiprolol, aunque en este caso, el mismo antagoniza selectivamente al receptor  $\beta_1$ . Su efecto vasodilatador se produce como consecuencia de un leve agonismo  $\beta_2$ , y tal vez por un antagonismo  $\beta_2$ , que genera un incremento en la síntesis de óxido nítrico. Celiprolol no presenta efecto estabilizador de membrana. Se presenta como mezcla racémica conformada por R-celiprolol y S-celiprolol, sin diferencias farmacocinéticas entre ellos. Tiene una baja liposolubilidad y una absorción moderada, resultando en una biodisponibilidad que ronda el 50%. Al ser muy poco liposoluble su eliminación es predominantemente renal (Jankovic, 2014).

## ■ **CARVEDILOL**

El carvedilol es un  $\beta$ -bloqueante de tercera generación racémico con propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas enantioselectivas (Keating y Jarvis, 2003). Carvedilol está formado por dos enantiómeros (R y S) y es ampliamente metabolizado por el citocromo P-450 CYP2D6 y CYP1A2. En cuanto a la farmacodinamia, este agente posee efectos pleiotrópicos, incluyendo actividad antioxidante, inhibición de la apoptosis, acción antiinflamatoria y protección mitocondrial (Ruffolo, 1990).

Carvedilol provoca vasodilatación principalmente por su antagonismo  $\beta_1$ ; aunque también actúa como agente secuestrador de especies reactivas de oxígeno y es capaz

de inhibir la actividad de la NADPH oxidasa, incrementando con ello la disponibilidad del ON (Vanhoutte y Gao, 2013).

Los enantiómeros de carvedilol muestran un comportamiento farmacocinético diferente teniendo en cuenta que el volumen de distribución y la aclaración del S-carvedilol son mayores a los del enantiómero R (Stahl, 1993; Bertera, 2012). También existen diferencias en cuanto a la afinidad por los receptores adrenérgicos ya que solo el S-carvedilol bloquea tanto al receptor  $\beta_1$  como al  $\beta_2$  adrenérgico de manera inespecífica (Keating y Jarvis, 2003). Por el contrario, ambos muestran propiedades antagonistas similares sobre los receptores  $\beta_1$ -adrenérgicos. Algunos de los metabolitos de carvedilol tienen actividad antagonista-adrenérgica, aunque sólo el metabolito 4-hidroxifenilo es aproximadamente 3 veces más potente que el carvedilol (Frishman, 1998).

## ■ **NEBIVOLOL**

El  $\beta$  también es un bloqueante  $\beta$ -adrenérgico de tercera generación, capaz de antagonizar de manera altamente selectiva y prolongada al receptor  $\beta_1$ -adrenérgico y de ejercer propiedades vasodilatadoras debido a la estimulación de la actividad de la óxido nítrico sintasa (Howlett, 2014). Nebivolol es administrado como mezcla racémica conformada por los isómeros *d* y *l*, ambos con propiedades farmacológicas diferentes (Gao y Vanhoutte, 2012). Mientras que *d*-nebivolol presenta actividad  $\beta_1$ -bloqueante, ambos estereoisómeros son responsables de la estimulación de la síntesis de óxido nítrico (Gao y Vanhoutte, 2012). El aspecto farmacodinámico de mayor interés clínico de nebivolol es su capacidad de inducir vasodilatación dependiente del ON. Además, al igual que carvedilol, actúa como

secuestrador de especies reactivas de oxígeno inhibiendo la actividad de la NADPH oxidasa y mejorando la disponibilidad del ON (Vanhoutte y Gao, 2013). En el plano farmacocinético, este agente muestra un perfil enantioselectivo considerando que la aclaración y el volumen de distribución del *l*-nebivolol son significativamente mayores a los del *d*-nebivolol (Gao y Vanhoutte, 2012). Como consecuencia de su elevada lipofilia, es rápidamente absorbido luego de su administración oral y es sometido a metabolismo hepático extenso por reacciones de glucuronidación y, en menor medida, por oxidación a través de la isoenzima CYP2D6 (Gao y Vanhoutte, 2012).

### ■ LABETALOL

Otro  $\beta$ -bloqueante de tercera generación con uso moderado en clínica es el labetalol. El mismo es tanto antagonista  $\beta_1$  como  $\alpha_1$  y posee cierta acción agonista  $\beta_2$ . Este complejo juego de afinidades se produce como consecuencia de la naturaleza múltiple del agente, que se presenta como una mezcla racémica compuesta por cuatro enantiómeros, es decir, la molécula posee dos centros quirales. Cada uno de los enantiómeros tiene diferentes afinidades por el receptor  $\beta$  y por el receptor  $\alpha_1$ . Así, el (R,R) labetalol, es el que mayor afinidad por el receptor  $\beta_1$  posee, razón por la cual es el que mayor actividad bloqueante  $\beta$  presenta. El isómero (R,S) presenta una escasa actividad bloqueante tanto  $\beta_1$  como  $\alpha_1$ , mientras que el (S,R) labetalol es el de mayor afinidad por el receptor  $\alpha_1$ , sin actividad por el receptor  $\beta_1$ . Algo similar ocurre con el (S,S), que es apenas afín al receptor  $\beta_1$  y con una modesta afinidad por el  $\alpha_1$  (menor que la del S,R) (Carvalho, 2009). Por último, es importante destacar que sólo el (R,R) labetalol es el que presenta propiedades de agonista parcial sobre el

receptor  $\beta_2$ , lo que dota al agente de actividad vasodilatadora, convirtiéndolo en un  $\beta$ -bloqueante de tercera generación. Otra característica cinética relevante del labetalol es su rápido comienzo de acción (alrededor de 15 minutos), luego de su administración I.V y su corta vida media (menor a 4 horas), por tal razón este agente es un gran candidato para uso en crisis hipertensivas. En cuanto a su biodisponibilidad, la misma oscila entre el 20% y el 40%, debido al extenso metabolismo de primer paso que sufre, principalmente mediante glucuronización (Fischer, 2014).

### ■ EFICACIA CLÍNICA DE B-BLOQUEANTES EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Las diferencias en el perfil farmacocinético y farmacodinámico de los b-bloqueantes impactan de manera notable en su perfil clínico, en especial en los efectos hemodinámicos y metabólicos. Un número sustancial de estudios clínicos han establecido consistentemente que los b-bloqueantes con acción vasodilatadora ejercen acciones más favorables que aquellos agentes convencionales, aspecto que sugiere una mayor capacidad cardioprotectora.

### ■ EFECTOS DE $\beta$ -BLOQUEANTES SOBRE LA PRESIÓN ARTERIAL CENTRAL

Se ha sugerido que los  $\beta$ -bloqueantes presentan un efecto limitado sobre la presión arterial central, que representa un predictor independiente de eventos cardiovasculares (Ripley, 2014). La evidencia clínica sugiere que la presión arterial central se correlaciona en mayor medida con el daño de órgano blanco en comparación con la tensión medida periféricamente a nivel braquial (Ripley, 2014). Una de las razones que explica el escaso

efecto de los  $\beta$ -bloqueantes sobre la presión arterial a nivel aórtico es la reducción de la frecuencia cardíaca que favorece el desajuste ventricular-vascular (Messerli, 2016). Los hallazgos clínicos han revelado que el tratamiento con atenolol no reduce la presión arterial central en la misma medida que otros agentes antihipertensivos, entre ellos los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, los bloqueantes cálcicos y los diuréticos tiazídicos. Un subanálisis del estudio *Conduit Artery Function Evaluation* (CAFE) ha revelado que el régimen antihipertensivo basado en atenolol + diurético tiazídico presenta menor capacidad de reducción de la presión arterial central de pacientes hipertensos en comparación con amlodipina + perindopril, a pesar de tener una eficacia similar en términos de reducción de la presión arterial braquial. Inclusive, la presión central se asoció de manera significativa con la incidencia de eventos cardiovasculares totales y con el desarrollo de falla renal, sugiriendo que la menor capacidad del atenolol en la reducción de la presión arterial a nivel aórtico contribuye a su escaso efecto cardioprotector (Williams, 2006).

En relación a los diferentes fármacos  $\beta$ -bloqueantes, los resultados de estudios clínicos comparativos revelan ciertas diferencias en su capacidad de reducción de la presión arterial central. El estudio CARTaGENE demostró que diferentes  $\beta$ -bloqueantes cardiosselectivos -atenolol, metoprolol y bisoprolol- presentan un perfil hemodinámico central desfavorable debido a la reducción de la frecuencia cardíaca y a efectos vasoconstrictores leves en vasos de resistencia (Goupil, 2006). En cambio, los  $\beta$ -bloqueantes vasodilatadores -nebivolol, carvedilol y celiprolol-, a diferencia de los agentes de primera y segunda generación, presentan efectos favo-

rables en términos de reducción de la presión arterial central. En este contexto, el grupo de investigación de Eguchi y colaboradores comparó el efecto del tratamiento durante 3 meses con celiprolol 100-200 mg o bisoprolol 2.5-5 mg sobre la presión arterial braquial y central en 102 pacientes hipertensos (2015). Aunque ambos  $\beta$ -bloqueantes fueron efectivos en la reducción de la presión arterial periférica evaluada mediante MAPA o ambulatoria, solo celiprolol fue capaz de atenuar la elevación de la presión arterial central en la población de pacientes hipertensos.

La superioridad del carvedilol respecto de  $\beta$ -bloqueantes de segunda generación en relación a efectos hemodinámicos centrales también fue documentada en estudios clínicos controlados. En pacientes hipertensos, la toma oral de carvedilol promueve una amplificación más favorable de la presión de pulso que del índice de aumentación como resultado de un incremento de la distensibilidad arterial y de la reducción de la magnitud de la reflexión de onda en comparación con el atenolol (Shah, 2011). En un segundo estudio, de diseño retrospectivo, Polonia et al compararon la presión arterial central y el índice de aumentación de pacientes hipertensos bajo tratamiento con atenolol,  $\beta$ -bloqueantes vasodilatadores (carvedilol o nebivolol) o un antagonista del receptor de angiotensina  $AT_1$ . A pesar de exhibir similar presión arterial braquial y rigidez aórtica, los pacientes tratados con nebivolol/carvedilol o un antagonista del receptor  $AT_1$  evidenciaron una menor presión arterial central e índice de aumentación en comparación con aquellos que recibieron atenolol (Polonia, 2010). El efecto del tratamiento antihipertensivo con carvedilol sobre la hemodinamia central de pacientes hipertensos también fue comparado con losartan en un estudio clínico

multicéntrico prospectivo. El ensayo clínico, de diseño multicéntrico y abierto, estableció que la toma oral de carvedilol durante 24 semanas induce una reducción de la presión arterial central sistólica y diastólica equiparable a la aportada por losartan (Kim, 2014).

En el caso de nebivolol, numerosos estudios clínicos han evidenciado la capacidad de este bloqueante  $\beta$ -adrenérgico de tercera generación de atenuar la presión arterial central en diferentes estadios de hipertensión. El grupo de investigación de Jason Davis evaluó el efecto del tratamiento durante 8 semanas con nebivolol 5 mg o placebo sobre la hemodinamia central de 50 pacientes con prehipertensión. El análisis de la onda de pulso estableció que el tratamiento con nebivolol es capaz de reducir de manera significativa la presión arterial aórtica sistólica ( $112.7 \pm 2.5$  a  $106.2 \pm 2.4$  mmHg;  $P=0.011$ ) y diastólica ( $79.1 \pm 2.1$  mmHg a  $71.3 \pm 1.9$  mmHg;  $P=0.009$ ) (Davis, 2013). En un segundo estudio de cohorte de único brazo, la toma oral de nebivolol durante 3 meses indujo un descenso de la presión arterial central desde un valor inicial de  $129.9 \pm 12.3$  mmHg a  $122.3 \pm 10.3$  mmHg ( $P=0.0083$ ) en pacientes con estadio I de hipertensión arterial (Vaz-de-Melo, 2014).

Estudios clínicos controlados han documentado además la superioridad de nebivolol respecto de  $\beta$ -bloqueantes de segunda generación en relación al efecto sobre la hemodinamia central de pacientes con hipertensión arterial. Kampus y colaboradores llevaron a cabo un estudio controlado y doble ciego que comparó la toma oral de nebivolol 5 mg o metoprolol succinato 50-100 mg a lo largo de 1 año en 80 pacientes hipertensos. Si bien ambos  $\beta$ -bloqueantes fueron igual de efectivos en la reducción de la

frecuencia cardíaca y de la presión arterial braquial, el tratamiento con nebivolol redujo en mayor medida la presión arterial central y el espesor de la pared del ventrículo izquierdo en comparación con metoprolol (Kampus, 2011). Estos hallazgos establecen que  $\beta$ -bloqueantes con propiedades vasodilatadoras ofrecen ventajas sobre agentes convencionales en la reducción del daño de órgano blanco asociado a la hipertensión arterial (Kampus, 2011). En un segundo estudio comparativo respecto de atenolol, el tratamiento con nebivolol promovió una reducción significativamente superior de la presión de pulso aórtica en 40 pacientes con hipertensión esencial no tratada (Dhakam, 2008).

#### ■ EFECTOS DE $\beta$ -BLOQUEANTES SOBRE LA VARIABILIDAD DE LA PRESIÓN ARTERIAL

Otra hipótesis para explicar la menor eficacia clínica de los  $\beta$ -bloqueantes en términos de prevención de eventos adversos cardiovasculares en pacientes con hipertensión arterial es la menor capacidad de estos agentes de atenuar la variabilidad de la presión arterial (Höcht, 2015). Hallazgos del estudio clínico ASCOT-BLPA han establecido que la terapia con atenolol previene en menor medida la incidencia de eventos cerebrovasculares en comparación con la terapia con el bloqueante cálcico amlodipina (Rothwell, 2010). Recientemente, un subanálisis de este estudio demostró que el beneficio de amlodipina por sobre el atenolol se explica por su mayor capacidad de controlar la variabilidad de la presión arterial a corto y largo plazo (Rothwell, 2010). La falta de capacidad de atenuar la variabilidad a largo plazo de la presión arterial por parte del atenolol fue confirmada en un análisis del estudio MRC, el cual documentó un incremento de la variabilidad

visita-a-visita de la presión arterial sistólica en pacientes tratados con el b-bloqueante de segunda generación en comparación con aquellos que recibieron tratamiento placebo o diuréticos tiazídicos. Inclusive, los investigadores detectaron una correlación entre el riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes que recibieron atenolol y la tendencia temporal de la variabilidad visita-a-visita (Rothwell, 2010).

Aunque al día de hoy no se cuenta con estudios clínicos que hayan comparado el efecto de diferentes  $\beta$ -bloqueantes sobre la variabilidad de la presión arterial, estudios preclínicos y datos clínicos aislados sugieren que los  $\beta$ -bloqueantes vasodilatadores de tercera generación son más efectivos que  $\beta$ -bloqueantes convencionales, incluyendo atenolol, en la atenuación de la variabilidad de la presión arterial en pacientes hipertensos. En este contexto, en el modelo experimental de labilidad de presión arterial inducido por desnervación sinoaórtica se ha demostrado que la administración de una única dosis de carvedilol o nebivolol induce una reducción de la variabilidad de la presión arterial de corto plazo superior a atenolol y equiparable a la de un bloqueante cálcico (Bertera, 2013). En un estudio posterior, la toma oral crónica de carvedilol se asoció con una atenuación sostenida de la variabilidad de la presión arterial en ratas sometidas a desnervación sinoaórtica. A su vez, los animales con desnervación que recibieron tratamiento con carvedilol mostraron una reducción del grado de fibrosis del ventrículo izquierdo conjuntamente con una menor expresión del factor de crecimiento transformante  $\beta$ .

En el caso del nebivolol, si bien no se han realizado estudios clínicos comparativos respecto de  $\beta$ -bloqueantes convencionales que

hayan evaluado el efecto sobre la variabilidad de la presión arterial, el grupo de investigación de Guido Grassi ha evidenciado la capacidad de este  $\beta$ -bloqueante de tercera generación de atenuar las fluctuaciones exageradas en pacientes hipertensos ancianos (Grassi, 2017). Específicamente, el estudio NEHS, de diseño multicéntrico, doble ciego y aleatorio, comparó los efectos del tratamiento con nebivolol más hidroclorotiazida o irbesartán  $\beta$ -hidroclorotiazida sobre la presión arterial y su variabilidad en 124 pacientes de edad promedio 69 años con hipertensión sistólica aislada. Si bien ambos regímenes antihipertensivos mostraron una eficacia equiparable en términos de reducción de la presión arterial ambulatoria de 24 horas, nebivolol/hidroclorotiazida fue más efectivo en la disminución de la presión arterial de consultorio y en la atenuación de la variabilidad de la presión arterial sistólica y diastólica de corto plazo (Grassi, 2017).

### ■ EFECTOS METABÓLICOS DE $\beta$ -BLOQUEANTES

Los  $\beta$ -bloqueantes convencionales inducen efectos adversos metabólicos, entre los que se destaca el empeoramiento del control glucémico en pacientes con diabetes mellitus, el desarrollo de diabetes mellitus de reciente inicio y las alteraciones lipídicas (Ripley, 2014), los cuales podrían explicar la menor eficacia cardioprotectora en comparación con otros grupos de agentes antihipertensivos. Dos meta-análisis han establecido que el tratamiento antihipertensivo con  $\beta$ -bloqueantes se asocia con mayor riesgo de diabetes de nuevo diagnóstico en comparación con IECA, ARA y bloqueantes cálcicos (Bangalore, 2007; Elliott, 2007). Diferentes mecanismos parecen contribuir en los efectos deletéreos de los  $\beta$ -bloqueantes sobre el metabolismo de la glucosa, entre

ellos la inhibición de la liberación pancreática de insulina y el desarrollo de insulinoresistencia como resultado de la vasoconstricción periférica debido al bloqueo de receptores  $\beta$ -2 adrenérgicos vasculares. Así, se postula que la vasoconstricción periférica reduce el flujo sanguíneo en el músculo esquelético disminuyendo la captación tisular de glucosa (Ripley, 2014). A su vez, los agentes  $\beta$ -bloqueantes han demostrado reducir el gasto energético total en 5-10%, lo que corresponde a una merma de 100 a 200 kcal/día en la energía utilizada. Como resultado, los pacientes con hipertensión tratados con b-bloqueantes exhiben una ganancia del peso corporal, efecto que contribuye en la resistencia a la insulina (Ripley, 2014).

Además, los  $\beta$ -bloqueantes pueden afectar de manera adversa el perfil lipídico en pacientes con hipertensión llevando a un incremento de la trigliceridemia y una reducción del colesterol HDL. Estas alteraciones lipídicas son generadas por una disminución del metabolismo de lípidos por la reducción de la actividad de la lipoproteinlipasa muscular y la generación de disfunción endotelial (Ripley, 2014).

La experiencia clínica ha establecido que los efectos metabólicos adversos no son propios de todos los  $\beta$ -bloqueantes, teniendo en cuenta que aquellos con propiedades pleiotrópicas muestran un perfil neutral. El carvedilol ha demostrado mejorar el perfil lipídico y glucémico en pacientes con hipertensión o insuficiencia cardíaca en comparación con el  $\beta$ -bloqueante cardioselectivo metoprolol. En este contexto, Fonarow y colaboradores compararon el efecto del tratamiento durante 24 semanas con carvedilol o nebivolol, ambos administrados en formulación de liberación extendida, sobre el nivel sérico de triglicéridos



y colesterol HDL en 568 pacientes hipertensos no diabéticos (Fonarow, 2009). Mientras que la toma oral de carvedilol no afectó el perfil lipídico en pacientes hipertensos, el metoprolol de liberación extendida indujo un incremento de la trigliceridemia. Por otro lado, el grupo asignado a carvedilol se benefició de un descenso significativo del nivel plasmático de insulina y del péptido C en comparación con aquellos que recibieron metoprolol (Fonarow, 2009). Por su parte, el estudio clínico controlado GEMINI comparó los efectos de carvedilol o metoprolol sobre el perfil metabólico de pacientes con hipertensión y diabetes mellitus tipo 2. Los participantes que recibieron metoprolol experimentaron un incremento leve pero significativo del nivel de hemoglobina glicosilada en comparación con aquellos tratados con carvedilol (Diferencia entre tratamientos = 0.13%; 95% CI = 0.04-0.22%; P=0.004). Por otro lado, el tratamiento con metoprolol se asoció con un incremento superior del colesterol total y de los triglicéridos en relación a carvedilol (13% vs. 4%, P =0.001) (Bakris, 2004). Un análisis secundario del estudio GEMINI evaluó el efecto de ambos  $\beta$ -bloqueantes sobre el peso corporal luego de 5 meses de tratamiento. Mientras que los pacientes que recibieron metoprolol reportaron un incremento significativo del peso corporal en 1.19 kg (P<0.001), aquellos que fueron tratados con carvedilol mantuvieron el peso (0.17 kg) (Messerli, 2007). La superioridad del carvedilol respecto del metoprolol en términos de efectos metabólicos fue confirmada por el estudio clínico controlado COMET, que comparó la eficacia y seguridad de ambos  $\beta$ -bloqueantes en una población de pacientes con insuficiencia cardíaca (Torp-Pedersen, 2007). Durante un período de seguimiento de 5 años, el grupo de pacientes que recibió carvedilol reportó menor inciden-

cia de eventos adversos relacionados con la diabetes en comparación con aquellos asignados a metoprolol (10.6% vs. 13.0%; Riesgo relativo: 0.78; Intervalo de confianza de 95%: 0.61-0.99; P=0.039). A su vez, el diagnóstico de nuevos casos de diabetes fue significativamente inferior en pacientes tratados con carvedilol que con metoprolol (10.3% vs. 12.6%; Riesgo relativo: 0.78; Intervalo de confianza de 95%: 0.61-0.99; P=0.048).

Al igual que el carvedilol, el  $\beta$ -bloqueante de tercera generación nebivolol ha demostrado efectos metabólicos neutrales en pacientes con hipertensión arterial. En este contexto, el grupo de investigación de Deedwania y colaboradores evaluó el efecto del agregado de nebivolol, hidroclorotiazida o placebo en pacientes hipertensos y con pre-diabetes bajo tratamiento con lisinapril o losartan. Luego de 12 semanas de tratamiento, los pacientes asignados a nebivolol o placebo no reportaron cambios en la prueba oral de la tolerancia a la glucosa, mientras que aquellos que recibieron hidroclorotiazida documentaron un aumento de la glucemia posterior a la sobrecarga de glucosa (Deedwania, 2013). En un segundo estudio clínico controlado, Ayers y cols. (2012) compararon el efecto de nebivolol o metoprolol sobre la sensibilidad a la insulina en 46 pacientes con síndrome metabólico. Si bien ninguno de los  $\beta$ -bloqueantes evaluados afectó la función de las células beta pancreáticas, el índice de disposición o la respuesta aguda de la insulina a la glucosa, metoprolol disminuyó de manera significativa la sensibilidad a la insulina mientras que nebivolol no mostró efectos deletéreos sobre este parámetro.

Los datos de un estudio post-comercialización establecen además que el tratamiento con nebivolol

es efectivo, bien tolerado y aporta beneficios glucémicos en pacientes con hipertensión arterial y diabetes mellitus asociada. Específicamente, se realizó el seguimiento de 510 pacientes tratados con nebivolol en la práctica clínica diaria por 52 cardiólogos, evaluándose el efecto del tratamiento sobre la presión arterial, la glucemia y el perfil lipídico. A lo largo del período de seguimiento de 6 meses, los pacientes con hipertensión y diabetes que iniciaron nebivolol se beneficiaron de una reducción de la presión arterial sistólica y diastólica en comparación con los valores basales. Por otro lado, nebivolol aportó un descenso significativo de la glucemia, y una mejoría del perfil lipídico evidenciada por la reducción de la trigliceridemia, del colesterol LDL y de la relación colesterol LDL/HDL (Van Bortel, 2010).

El mejor perfil metabólico de los  $\beta$ -bloqueantes de tercera generación fue confirmado por un estudio clínico reciente, de diseño prospectivo, abierto y aleatorio, que comparó el efecto del tratamiento con carvedilol o nebivolol sobre la resistencia a la insulina y el perfil lipídico en 80 pacientes con hipertensión esencial (Ozyildiz, 2017). Durante el período de seguimiento de 4 meses, los pacientes tratados con carvedilol o nebivolol se beneficiaron de un descenso significativo del peso corporal, de la circunferencia de cintura, de la glucemia en ayunas, de la insulina y de la resistencia a la insulina establecida mediante el índice HOMA-IR. Así, el porcentaje de pacientes con resistencia a la insulina se redujo de manera significativa luego de 4 meses de tratamiento con nebivolol o carvedilol. En relación al perfil lipídico, los investigadores revelaron que la toma oral de ambos  $\beta$ -bloqueantes de tercera generación promueve una disminución de la trigliceridemia y del colesterol LDL y HDL, sin diferencias significativas entre nebivolol o carvedilol.

## ■ CONCLUSIONES

Los  $\beta$ -bloqueantes representan un grupo farmacológico heterogéneo con diferencias sustanciales en el perfil farmacocinético y farmacodinámico. En especial, la acción vasodilatadora y los efectos pleiotrópicos de  $\beta$ -bloqueantes de tercera generación, entre los que se destaca nebivolol y carvedilol, asegura un mejor perfil hemodinámico y metabólico en el tratamiento de la hipertensión arterial (Tabla 2). Diferentes estudios clínicos han revelado que los efectos deletéreos sobre la glucemia y el perfil lipídico y la baja eficacia en la reducción de la presión arterial central y de la variabilidad de la presión arterial propios de los  $\beta$ -bloqueantes de primera y segunda generación no se evidencian con el tratamiento con nebivolol o carvedilol. Estos hallazgos sugieren que la exclusión de los  $\beta$ -bloqueantes como terapia de primera línea de la hipertensión arterial no complicada no debería extrapolarse hacia los agentes terapéuticos más nuevos con acción vasodilatadora.

## ■ REFERENCIAS

Antunes N de J, Cavalli RC, Marques MP, Moisés EC, Lanchote VL. (2015) Influence of gestational diabetes on the stereoselective pharmacokinetics and placental distribution of metoprolol and its metabolites in parturients. *Br J Clin Pharmacol*. 7: 605-616.

Ayers K, Byrne LM, DeMatteo A, Brown NJ. (2012) Differential effects of nebivolol and metoprolol on insulin sensitivity and plasminogen activator inhibitor in the metabolic syndrome. *Hypertension*. 59: 893-898.

Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, McGill JB, Messerli FH, Phillips RA, Raskin P, Wright JT Jr, Oakes R, Lukas MA, Anderson KM, Bell DS; GEMINI Investigators. (2004) Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA*. 292 :2227-2236.

Bangalore S, Parkar S, Grossman E, Messerli FH. (2007) A meta-analysis of 94,492 patients with

hypertension treated with beta blockers to determine the risk of new-onset of diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 100: 1254-1262.

Bertera F, Di Verniero CA, Mayer MA, Chiappetta D, Buontempo F, Polizio AH, Taira CA, Höcht C. (2012) Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of carvedilol in fructose hypertensive rats. *Xenobiotica*. 42: 206-219.

Bertera FM, Del Mauro JS, Lovera V, Chiappetta D, Polizio AH, Taira CA, Höcht C. (2013) Acute effects of third generation  $\beta$ -blockers on short-term and beat-to-beat blood pressure variability in sinoaortic-denervated rats. *Hypertens Res*. 36: 349-355.

Carvalho TM, Cavalli R. de C, Marques MP, Da Cunha SP, Baraldi C. de O, Lanchote VL. (2009) Stereoselective analysis of labetalol in human plasma by LC-MS/MS: application to pharmacokinetics. *Chirality*. 21: 738-744.

Davis JT, Pasha DN, Khandrika S, Fung MM, Milic M, O'Connor

**Tabla 2.**

Efectos hemodinámicos y metabólicos de los principales  $\beta$ -bloqueantes vasodilatadores y no vasodilatadores

$\beta$ -bloqueantes no-vasodilatadores (atenolol, metoprolol, etc)	Parámetros	$\beta$ -bloqueantes vasodilatadores (carvedilol o nebivolol)
↓↓	Presión arterial braquial	↓↓
↓↓	Frecuencia cardíaca	↓
=/↓	Presión arterial central	↓↓
=/↓	Variabilidad de la presión arterial	↓↓
=/↑	Glucemia	=/↓
=/↑	Lípidos	=/↓
=/↑	Peso corporal	=/↓
=	Efectos antioxidantes	↑

- DT. (2013) Central hemodynamics in prehypertension: effect of the β-adrenergic antagonist nebivolol. *J Clin Hypertens.* 15: 69-74.
- De Caterina AR, Leone AM. (2010) Why beta-blockers should not be used as first choice in uncomplicated hypertension. *Am J Cardiol.* 105: 1433-1438.
- Deedwania P, Shea J, Chen W, Brenner L. (2013) Effects of add-on nebivolol on blood pressure and glucose parameters in hypertensive patients with prediabetes. *J Clin Hypertens.* 15: 270-278.
- Dhakam Z, Yasmin, McEniery CM, Burton T, Brown MJ, Wilkinson IB. (2008) A comparison of atenolol and nebivolol in isolated systolic hypertension. *J Hypertens.* 26: 351-356.
- Dreyfuss J, Brannick LJ, Vukovich RA, Shaw JM, Willard DA. (1977) Metabolic studies in patients with nadolol: oral and intravenous administration. *J Clin Pharmacol.* 17: 300-307.
- Dutta A, Lanc R, Begg E, Robson R, Sia L, Dukart G, Desjardins R, Yacobi A. (1994) Dose proportionality of bisoprolol enantiomers in humans after oral administration of the racemate. *J Clin Pharmacol.* 34: 829-836.
- Eguchi K, Hoshida S, Kario K. (2015) Effects of Celiprolol and Bisoprolol on Blood Pressure, Vascular Stiffness, and Baroreflex Sensitivity. *Am J Hypertens.* 28:858-867.
- Elliott WJ, Meyer PM. (2007) Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet.* 369: 201-207.
- Fischer JH1, Sarto GE, Hardman J, Endres L, Jenkins TM, Kilpatrick SJ, Jeong H, Geller S, Deyo K, Fischer PA, Rodvold KA. (2014) Influence of gestational age and body weight on the pharmacokinetics of labetalol in pregnancy. *Clin Pharmacokinet.* 53: 373-383.
- Fonarow GC, Deedwania P, Fonseca V, Nesto RW, Watson K, Tarka E, Lukas MA, Madan A, Shabbout M. (2009) Differential effects of extended-release carvedilol and extended-release metoprolol on lipid profiles in patients with hypertension: results of the Extended-Release Carvedilol Lipid Trial. *J Am Soc Hypertens.* 3: 210-220.
- Frishman WH, Alwarshetty M. (2002) Beta-adrenergic blockers in systemic hypertension: pharmacokinetic considerations related to the current guidelines. *Clin Pharmacokinet.* 41: 505-516.
- Frishman WH. (2002) Beta blockers as cardioprotective agents: Part I-Insights into mechanisms of action. *Am J Manag Care.* 8: 13-17.
- Frishman WH. (2016) Beta-Adrenergic Receptor Blockers in Hypertension: Alive and Well. *Prog Cardiovasc Dis.* 59: 247-252.
- Gao Y, Vanhoutte PM. (2012) Nebivolol: an endothelium-friendly selective β<sub>1</sub>-adrenoceptor blocker. *J Cardiovasc Pharmacol.* 59: 16-21.
- Gonçalves PV, Cavalli RC, da Cunha SP, Lanchote VL. (2007) Determination of pindolol enantiomers in amniotic fluid and breast milk by high-performance liquid chromatography: applications to pharmacokinetics in pregnant and lactating women. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 852: 640-645.
- Goupil R, Dupuis D, Troyanov S, Madore F, Agharazii M. (2016) Heart rate dependent and independent effects of beta-blockers on central hemodynamic parameters: a propensity score analysis. *J Hypertens.* 34: 1535-1543.
- Grassi G, Seravalle G, Brambilla G, Dell'Oro R, Trevano FQ, Fici F, van Bortel L, Mancina G. (2017) Multicenter Randomized Double-Blind Comparison of Nebivolol plus HCTZ and Irbesartan plus HCTZ in the Treatment of Isolated Systolic Hypertension in Elderly Patients: Results of the NEHIS Study. *Adv Ther.* 33: 2173-2187.
- Höcht C, Bertera FM, Del Mauro JS, Taira CA. (2014) Models for evaluating the pharmacokinetics and pharmacodynamics for β-blockers. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 10: 525-541.
- Hocht C, Del Mauro JS, Bertera FM, Taira CA. (2015) Drugs affecting blood pressure variability: an update. *Curr Pharm Des.* 21: 744-755.
- Howlett JG. (2014) Nebivolol: vasodilator properties and evidence for relevance in treatment of cardiovascular disease. *Can J Cardiol.* 30: 29-37.
- James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J et al (2014). 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults. Report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 311: 507-520.
- Jankovic SM. (2014) Pharmacoki-

- netics of selective  $\beta_1$ -adrenergic blocking agents: prescribing implications. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 10: 1221-1229.
- Kampus P, Serg M, Kals J, Zagura M, Muda P, Karu K, Zilmer M, Eha J. (2011) Differential effects of nebivolol and metoprolol on central aortic pressure and left ventricular wall thickness. *Hypertension.* 57: 1122-1128.
- Keating GM, Jarvis B. (2003) Carvedilol: a review of its use in chronic heart failure. *Drugs.* 63: 1697-1674.
- Kendall MJ. (1997) Clinical relevance of pharmacokinetic differences between beta blockers. *Am J Cardiol.* 80:15J-19J.
- Kim CH, Abelardo N, Buranakitjaroen P, Krittayaphong R, Lim CH, Park SH, Pham NV, Rogelio G, Wong B, Low LP. (2016) Hypertension treatment in the Asia-Pacific: the role of and treatment strategies with nebivolol. *Heart Asia.* 8: 22-26.
- Kim EJ, Song WH, Lee JU, Shin MS, Lee S, Kim BO, Hong KS, Han SW, Park CG, Seo HS. (2014) Efficacy of losartan and carvedilol on central hemodynamics in hypertensives: a prospective, randomized, open, blinded end point, multicenter study. *Hypertens Res.* 37: 50-56.
- Kirchheiner J, Heesch C, Bauer S, Meisel C, Seringer A, Goldammer M, et al. (2004) Impact of the ultrarapid metabolizer genotype of cytochrome P450 2D6 on metoprolol pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacol Ther.* 76: 302-312.
- Krause T, Lovibond K, Caufield M, McCormack T, Williams B. (2011) Management of hypertension: summary of NICE guidelines. *BMJ.* 343: d4891.
- Leopold G. Balanced pharmacokinetics and metabolism of bisoprolol. (1986) *J Cardiovasc Pharmacol.* 11: S16-S20.
- Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. (2005) Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet.* 366: 1545-1553.
- Maack C1, Böhm M, Vlaskin L, Dabew E, Lorenz K, Schäfers HJ, Lohse MJ, Engelhardt S. (2003) Partial agonist activity of bucindolol is dependent on the activation state of the human beta1-adrenergic receptor. *Circulation.* 108: 348-353.
- Mann SJ. (2017) Redefining beta-blocker use in hypertension: selecting the right beta-blocker and the right patient. *J Am Soc Hypertens.* 11: 54-65.
- Messerli FH, Bell DS, Fonseca V, Katholi RE, McGill JB, Phillips RA, Raskin P, Wright JT Jr, Bangalore S, Holdbrook FK, Lukas MA, Anderson KM, Bakris GL; GEMINI Investigators. (2007) Body weight changes with beta-blocker use: results from GEMINI. *Am J Med.* 120: 610-615.
- Messerli FH, Rimoldi SF, Bangalore S, Bavishi C, Laurent S. (2016) When an Increase in Central Systolic Pressure Overrides the Benefits of Heart Rate Lowering. *J Am Coll Cardiol* 68: 754-762.
- Ozyıldız AG, Eroglu S, Bal U, Atar I, Okyay K, Muderrisoglu H. (2017) Effects of Carvedilol Compared to Nebivolol on Insulin Resistance and Lipid Profile in Patients With Essential Hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 22: 65-70.
- Pires de Abreu LR, de Castro SA, Pedrazzoli J Jr. (2003) Atenolol quantification in human plasma by high-performance liquid chromatography: application to bioequivalence study. *AAPS PharmSci.* 5: E21.
- Polónia J, Barbosa L, Silva JA, Ber-toquini S. (2010) Different patterns of peripheral versus central blood pressure in hypertensive patients treated with  $\beta$ -blockers either with or without vasodilator properties or with angiotensin receptor blockers. *Blood Press Monit.* 15: 235-239.
- Rigby JW, Scott AK, Hawksworth GM, Petrie JC. (1985) A comparison of the pharmacokinetics of atenolol, metoprolol, oxprenolol and propranolol in elderly hypertensive and young healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 20: 327-331.
- Ripley TL, Saseen JJ. (2014)  $\beta$ -blockers: a review of their pharmacological and physiological diversity in hypertension. *Ann Pharmacother.* 48: 723-733.
- Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlöf B, Poulter NR, Sever PS; ASCOT-BPLA and MRC Trial Investigators. (2010) Effects of beta blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurol.* 9: 469-480.
- Shah NK, Smith SM, Nichols WW, Lo MC, Ashfaq U, Satish P, Johnson JA, Epstein BJ. (2011) Carvedilol reduces aortic wave reflection and improves left ventricular/

- vascular coupling: a comparison with atenolol (CENTRAL Study). *J Clin Hypertens*. 13: 917-924.
- Shand DG. (1976) Pharmacokinetics of propranolol: a review. *Postgrad Med J*. 52: 22-25.
- Stahl E, Mutschler E, Baumgartner U, Spahn-Langguth H. (1993) Carvedilol stereopharmacokinetics in rats: affinities to blood constituents and tissues. *Arch Pharm (Weinheim)*. 326: 529-533.
- Torp-Pedersen C, Metra M, Charlesworth A, Spark P, Lukas MA, Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Remme WJ, Scherhag A; COMET investigators. (2007) Effects of metoprolol and carvedilol on pre-existing and new onset diabetes in patients with chronic heart failure: data from the Carvedilol or Metoprolol European Trial (COMET). *Heart*. 93: 968-973.
- Van Bortel LM. (2010) Efficacy, tolerability and safety of nebivolol in patients with hypertension and diabetes: a post-marketing surveillance study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 14: 749-758.
- Vanhoutte PM, Gao Y. (2013) Beta blockers, nitric oxide, and cardiovascular disease. *Curr Opin Pharmacol*. 13: 265-273.
- Vaz-de-Melo RO, Giollo-Júnior LT, Martinelli DD, Moreno-Júnior H, Mota-Gomes MA, Cipullo JP, Yugar-Toledo JC, Vilela-Martin JF. (2014) Nebivolol reduces central blood pressure in stage I hypertensive patients: experimental single cohort study. *Sao Paulo Med J*. 132: 290-296.
- Wahlund G, Nerme V, Abrahamsson T, Sjoquist P-O. (1990) The  $\beta_1$  and  $\beta_2$ -adrenoceptor affinity and  $\beta_1$ -blocking potency of Sand R-metoprolol. *Br J Pharmacol*. 99: 592-596.
- Walle UK, Thibodeaux H, Privitera PJ, Walle T. (1989) Stereochemistry of tissue distribution of racemic propranolol in the dog. *Chirality*. 1: 192-196.
- Wang XM, Yu XY, Lin SG. (1999) Pharmacokinetics of atenolol enantiomers in 12 Chinese healthy men. *Zhongguo Yao Li Xue Bao*. 20: 367-370.
- Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, Hughes AD, Thurston H, O'Rourke M; CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee. (2006) Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation*. 113: 1213-1225.
- Wiysonge CS, Bradley HA, Volmink J, Mayosi BM, Mbewu A, Opie LH. (2012) Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 11: CD002003.