



Uso de betabloqueantes en enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). ¿Está formalmente contraindicado?

Dr. Stefano Fabbiani

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una patología pulmonar que se caracteriza por una limitación persistente al flujo aéreo, progresiva e irreversible. Como etiopatogenia se describe una leve inflamación crónica de las vías respiratorias, del parénquima y los vasos pulmonares, que se produce como consecuencia de un desequilibrio entre proteinasas y antiproteinazas, hacia una mayor actividad de las primeras, que son enzimas proteolíticas, determinando una destrucción del parénquima pulmonar. Este desequilibrio es consecuencia de la exposición a una noxa, siendo la más frecuente el tabaco. Cursa con periodos de estabilidad y con exacerbaciones, que se manifiestan por crisis broncoobstructivas.^{1,2} Los pacientes con EPOC tienen mayor riesgo de infecciones respiratorias y además son más susceptibles a las patologías cardiovasculares (CV), siendo este riesgo de 2 a 5 veces mayor con respecto a la población general. Esto se debe tanto al tabaquismo, como a la inflamación sistémica que produce el hábito tabáquico y la EPOC, ambos factores que producen disfunción endotelial.^{3,4}

Los betabloqueantes (BB) fueron desarrollados por Sir James Black en 1960 para el tratamiento de la hipertensión arterial y el angor. Son un grupo heterogéneo conformado por varias generaciones de fármacos, con diferencias farmacodinámicas y farmacocinéticas entre ellas. Algunos han demostrado disminuir la morbimortalidad en la cardiopatía isquémica y la insuficiencia cardíaca, principales patologías cardiovasculares a nivel mundial.⁵ Dado el riesgo de presentar crisis bronco-obstructivas, reducir la eficacia de los broncodilatadores agonistas adrenérgicos beta-2 y de reducir el volumen espiratorio forzado al primer segundo (VEF1), es que su uso se ha mantenido en debate en pacientes con EPOC u otra patología bronco-obstructiva, y la mayoría de los expertos contraindican su uso, particularmente para evitar el broncoespasmo y sus complicaciones.

Los betabloqueantes son fármacos que modulan la neurotransmisión adrenérgica o simpática. El sistema adrenérgico tiene receptores alfa y beta; estando descritos 3 subtipos de receptores beta, 1, 2 y 3. Los receptores beta-1 se encuentran distribuidos fundamentalmente a nivel cardíaco y renal, estimulando la conducción y contractilidad cardíaca y la síntesis y liberación de renina por el aparato yuxtaglomerular. Por su parte, los receptores beta-2 se distribuyen en músculo liso de toda nuestra economía, donde producen su relajación; además producen contracción del músculo estriado esquelético y estimulan la gluconeogénesis y glucogenólisis en el hígado. Los receptores beta-3 se encuentran en el tejido adiposo, donde estimulan la lipólisis.⁶⁻⁹

Desde el punto de vista farmacológico, sería posible utilizar BB en los pacientes con EPOC, considerando la selectividad receptorial de los mismos.



Este uso debe basarse en BB selectivos por el receptor beta 1 (también denominados cardioselectivos; como atenolol, metoprolol, etc), en pacientes estables, evitando el uso de aquellos BB no selectivos. De esta forma, se disminuiría la respuesta adrenérgica a nivel cardíaco mediante el antagonismo de los receptores beta-1 cardíacos, con bajo riesgo de producir broncoespasmo por el bloqueo de los receptores beta-2 distribuidos en la musculatura lisa bronquial.⁶⁻⁹

Pero, ¿qué dice la evidencia? En el año 2020 fue publicada en la *European Heart Journal* una revisión sistemática y metaanálisis que tuvo como objetivo evaluar el efecto de los BB en la función respiratoria y la supervivencia de los pacientes con EPOC y enfermedad cardiovascular concomitante, así como evaluar la diferencia entre los efectos de los BB cardioselectivos y los no cardioselectivos. Se incluyeron pacientes con EPOC con una o varias patologías CV, que recibieron o no BB tanto cardioselectivos como no cardioselectivos. Se incluyeron estudios de cohortes y casos/controles cuya variable fuera sobrevida y diferencia en la frecuencia cardíaca. Además, se compararon los BB entre sí en ensayos clínicos aleatorizados. Se excluyeron reportes de casos, cartas y actas de reuniones. La variable primaria fue la exacerbación de la EPOC y la mortalidad por todas las causas y mortalidad hospitalaria entre pacientes con EPOC tratados con BB y aquellos tratados sin BB.

Se incluyeron 49 estudios (670.594 pacientes con EPOC) de los cuales 12 fueron ensayos clínicos aleatorizados y 37 fueron estudios observacionales. La mayoría de los pacientes recibían BB de forma diaria, incluyendo tanto BB cardioselectivos como no cardioselectivos. Sobre los resultados, el hazard ratio (HR) de exacerbación de EPOC entre pacientes que fueron tratados con BB en comparación con aquellos que no recibieron BB fue de 0.77 (IC 95%; 0.67 - 0.89; $p = 0.0003$), mientras que en 7 estudios que compararon pacientes tratados con BB cardioselectivos versus aquellos no tratados con BB fue de 0.72 (IC 95%; 0.56 - 0.94; $p = 0.01$). Por otro lado, en 5 estudios se observó que el HR de exacerbación de EPOC en pacientes tratados con BB no cardioselectivos en comparación con no tratados con BB fue de 0.98 (IC 95%; 0.71 - 1.34; $p = 0.89$).

En cuanto a mortalidad, evaluada en 22 estudios incluidos que compararon pacientes con EPOC tratados con BB y aquellos no tratados con BB, el HR de mortalidad por todas las causas fue 0.70 (IC 95%; 0.59 - 0.83; $p < 0.0001$). Al respecto de la selectividad receptorial, evaluado en 7 estudios, los HR de mortalidad por todas las causas de aquellos pacientes tratados con BB cardioselectivos y no cardioselectivos y aquellos no tratados con BB fueron 0.60 (IC 95%; 0.48 - 0.76; $p < 0.0001$) y 0.74 (IC 95%; 0.60 - 0.90; $p = 0.003$), respectivamente. El HR de mortalidad hospitalaria, evaluado en cinco estudios, comparando pacientes tratados con BB y aquellos no tratados fue 0.67 (IC 95%; 0.46 - 0.99; $p = 0.04$). La frecuencia cardíaca fue significativamente menor en pacientes con EPOC tratados con BB, siendo observado en 5 cohortes retrospectivas de pacientes tratados con BB y con otros fármacos respiratorios como agonistas beta-2 adrenérgicos inhalatorios (diferencia media = -7.87; IC 95% -11.12 a -4.62; $p < 0.00001$). A partir de estos resultados, es posible concluir que los BB cardioselectivos no aumentan el riesgo de exacerbaciones y, tanto los selectivos



como los no selectivos, podrían reducir la mortalidad por todas las causas así como la mortalidad intrahospitalaria en cardiopatas con EPOC. La reducción de la mortalidad podría explicarse porque los BB, en particular los cardioselectivos, pueden bloquear los receptores beta-1 cardíacos reduciendo los efectos de la sobreestimulación de las catecolaminas endógenas, reduciendo la demanda miocárdica y finalmente la mortalidad. En cuanto a la reducción del riesgo de exacerbaciones se podría explicar por una mejoría en la hemodinamia pulmonar, una reducción de la inflamación y la secreción pulmonar de moco y una reducción de la hiperreactividad bronquial. Además se ha descrito que la exposición a BB aumenta la expresión de receptores beta-2 a nivel bronquial, lo que podría aumentar el efecto de los broncodilatadores betaadrenérgicos. Estos datos se resumen en la Tabla 1.¹⁰

Tabla 1. Resultados del metaanálisis de Yang et al, expresado en *hazard ratio*.¹⁰

Exacerbación de EPOC	
BB vs no BB	0.77 (0.67 - 0.89)
BB selectivos vs no BB	0.72 (0.56 - 0.94)
BB no selectivos vs no BB	0.98 (0.71 - 1.34)
Mortalidad por todas las causas	
BB vs no BB	0.70 (0.59 - 0.83)
BB selectivos vs no BB	0.60 (0.48 - 0.76)
BB no selectivos vs no BB	0.74 (0.60 - 0.90)
Mortalidad hospitalaria	
BB vs no BB	0.67 (0.46 - 0,99)
Reducción de la frecuencia cardíaca (diferencia media)	
BB vs no BB	-7.87-7.87 (-11.12 a -4.62)

Más recientemente, otra revisión sistemática y metaanálisis publicada en 2021 en la revista *Respiratory Research* incluyó 23 estudios observacionales y 14 ensayos clínicos aleatorizados, con el objetivo de evaluar los efectos de los BB versus no utilizarlos o placebo, en pacientes con EPOC, con o sin patología cardiovascular. Se incluyeron estudios cuya variable primaria fuera mortalidad por todas las causas, exacerbación aguda de la EPOC, VEF1, hospitalización por todas las causas, resultados de calidad de vida medida mediante el cuestionario respiratorio de St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ),



prueba de caminata a los 6 y 12 minutos (6MWT y 12MWT) y la encuesta de salud de SF-36. Los datos observacionales mostraron que el tratamiento con BB se asoció con una reducción del riesgo de exacerbaciones de la EPOC versus no utilizar BB (HR 0.77; IC 95%: 0.70 a 0.85). Solo el propranolol se asoció con una reducción relativa en el VEF1 versus placebo, entre 199 pacientes evaluados en ensayos clínicos.

Los datos sobre mortalidad, hospitalización por todas las causas y resultados de calidad de vida presentaban un alto grado de heterogeneidad pero el estudio no sugirió efectos perjudiciales por el tratamiento con BB. En cuanto a mortalidad, evaluada en 17 de 21 estudios, el tratamiento con BB se asoció con un menor riesgo de muerte en comparación con aquellos pacientes con EPOC que no los recibían, que es una evidencia de baja calidad según la evaluación GRADE, sin poder cuantificar el efecto de los betabloqueantes sobre la mortalidad debido a la considerable heterogeneidad ($I^2 > 75\%$). Al respecto de la hospitalización por cualquier causa, reportado en tres estudios observacionales, no se encontraron diferencias significativas. Sobre la calidad de vida, el cuestionario SGRQ fue evaluado en tres ensayos clínicos; dos de ellos no informaron los cambios en el mencionado *score*, mientras que el tercero comparó metoprolol versus placebo, y un estudio observacional evaluó cualquier betabloqueante en comparación con no utilizarlos; no mostrando estos dos estudios mencionados diferencias significativas al año de seguimiento. La 12MWT se investigó en dos estudios clínicos (uno de ellos comparó atenolol y metoprolol frente a placebo, que no informó un cambio medio en la puntuación a las cuatro semanas de seguimiento; mientras que el segundo no encontró diferencias significativas entre pacientes que recibieron metoprolol vs. propranolol seis horas después de la administración del tratamiento). Al respecto de 6MTW se informaron en dos ensayos clínicos: uno que evaluó el efecto de bisoprolol en comparación con carvedilol y el segundo comparó el metoprolol versus placebo; ambos no encontraron diferencias estadísticamente significativas. El SF-36 se evaluó en un único estudio observacional, que no tenía disponibles las puntuaciones generales por grupo de tratamiento, pero los autores no informaron una diferencia significativa entre el tratamiento con betabloqueantes al inicio o a los 6.4 años de seguimiento.

Es posible afirmar a partir de estos datos, que ningún BB, a excepción de propranolol, afecta significativamente la función pulmonar evaluada mediante el VEF1 ni la calidad de vida evaluada por los cuestionarios y *scores* mencionados en pacientes con EPOC, con o sin patología CV asociada, así como también reducirían las exacerbaciones y podrían disminuir la mortalidad por todas las causas en estos pacientes.¹¹

En suma, en la actualidad todavía existen limitaciones "injustificadas" a la prescripción de BB en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Los argumentos detrás de esta práctica son la posible reducción de la función pulmonar basal, la disminución de la eficacia de los broncodilatadores beta-agonistas y mayor riesgo de exacerbaciones en esta población. Estas características atribuidas por el colectivo médico a los BB, ha llevado a que médicas y médicos generales y la mayoría de las y los



especialistas en cardiología, no prescriban este grupo terapéutico en pacientes con EPOC con indicación de su uso por patologías cardiovasculares.

A partir de la reciente evidencia analizada, los betabloqueantes (tanto cardioselectivos como no-cardioselectivos) podrían reducir el riesgo de exacerbaciones de la EPOC, además de la mortalidad hospitalaria, en pacientes con EPOC y patología cardiovascular. Cuando se emplean asociados a broncodilatadores agonistas adrenérgicos, los betabloqueantes no reducen los índices respiratorios ni disminuyen los efectos de estos fármacos.

La interrogante sobre el uso de BB parecería estar saldada, habiendo mostrado beneficio en aquellos pacientes con EPOC y patología CV, más allá de la insuficiencia cardíaca o cardiopatía isquémica, donde el beneficio es claro.

No existen diferencias estadísticamente significativas entre utilizar BB cardioselectivos y no cardioselectivos en riesgo de exacerbaciones de la EPOC. Es necesario destacar que el uso de BB no cardioselectivos, que son aquellos que podrían generar mayores dudas, no deberían estar contraindicados en pacientes con EPOC. En todo caso se podrían considerar los cardioselectivos sobre los no cardioselectivos para aumentar el margen de seguridad pero no debería tomarse como una contraindicación sino como una precaución. Las precauciones de uso y la monitorización de los efectos adversos debe asegurarse como para el resto de los tratamientos.

Bibliografía

1. Robbins & Cotran. (2010). Patología estructural y funcional. Barcelona, España. Elsevier.
2. Farreras & Rozman. (2012). Medicina Interna. Barcelona, España. Elsevier.
3. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, FitzGerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2015;3:631–639.
4. Sin DD, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003;107:1514–1519.
5. Baker, J. G., & Wilcox, R. G. (2017). β -Blockers, heart disease and COPD: current controversies and uncertainties. *Thorax*, 72(3), 271–276. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-208412>.
6. Goodman & Gilman. Neurotransmisión: sistema nervioso motor autónomo y somático. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 13ª edición; McGraw-Hill; p 33.
7. Goodman & Gilman. Agonistas y antagonistas adrenérgicos. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 13ª edición; McGraw-Hill; p 34.



8. Jesús Flórez. Farmacología general del sistema nervioso autónomo. Farmacología humana. 6ª edición; Elsevier Masson; p 5.
9. Jesús Flórez. Fármacos que modifican la actividad simpática. Farmacología humana. 6ª edición; Elsevier Masson; p 13.
10. Y.-L. Yang et al. Association of b-blocker use with survival and pulmonary function in patients with chronic obstructive pulmonary and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* 2020 Dec 7;41(46):4415-4422. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa793.
11. Gulea, C., Zakeri, R., Alderman, V., Morgan, A., Ross, J., & Quint, J. K. (2021). Beta-blocker therapy in patients with COPD: a systematic literature review and meta-analysis with multiple treatment comparison. *Respir Res.* 2021 Feb 23;22(1):64. doi: 10.1186/s12931-021-01661-8.