

## REVISIÓN

# Los receptores $\beta$ adrenérgicos en la enfermedad cardiovascular

D. Sanz-Rosa

Departamento de Epidemiología, Aterotrombosis e Imagen Cardiovascular, Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III, Madrid, España

Recibido el 12 de noviembre de 2010; aceptado el 20 de enero de 2011

### PALABRAS CLAVE

Receptores  $\beta$  adrenérgicos;  
Bloqueadores beta;  
Sistema beta adrenérgico

**Resumen** La activación del sistema  $\beta$  adrenérgico forma parte de un círculo vicioso que favorece la progresión de la insuficiencia cardíaca. Desde que se descubrieron los bloqueadores beta en los años 60, no han cesado los estudios centrados en descifrar el mecanismo de acción del sistema  $\beta$  adrenérgico, y qué consecuencias tiene el bloqueo de los receptores  $\beta$  adrenérgicos para mejorar los efectos deletéreos de la insuficiencia cardíaca. Actualmente se han descrito 4 isoformas de los  $\beta$  adrenérgicos. Los receptores más importantes en el sistema cardiovascular, debido a su densidad y a sus acciones fisiológicas, son los  $\beta$ 1. Sin embargo, los receptores  $\beta$ 2 y  $\beta$ 3 adrenérgicos han tomado cierto protagonismo en las últimas décadas gracias a sus potenciales acciones cardioprotectoras. En esta revisión se quiere poner al día el sistema beta adrenérgico desde los aspectos moleculares más novedosos, polimorfismos que afectan a los receptores  $\beta$  adrenérgicos, hasta el bloqueo de la señalización  $\beta$  adrenérgica y las implicaciones clínicas que conlleva.

© 2010 SEHLELHA. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### KEYWORDS

$\beta$  adrenergic receptors;  
 $\beta$  blockers;  
Beta adrenergic system

### The $\beta$ Adrenergic Receptors in Cardiovascular Disease

**Summary** Chronic  $\beta$  adrenergic activation is part of a vicious cycle that leads to heart failure. Following the invention of  $\beta$  blockers in the 60's, there have been unending studies focused on deciphering the action mechanism of the  $\beta$  adrenergic system and the consequences of the blockade of the  $\beta$  adrenergic receptors in order to improve the harmful effects of the heart failure. Currently, 4 isoforms of the  $\beta$  adrenoceptors have been described being the  $\beta$ 1 the most important receptors in the cardiovascular system, due to their density and physiological actions. However, the  $\beta$ 2 and  $\beta$ 3 adrenergic receptors have taken on some importance in the last decades thanks to their potential cardioprotective actions. This review will provide updated information on the beta adrenergic system going from the most novel molecular aspects,  $\beta$  adrenergic receptors polymorphisms, up to the blockade of  $\beta$  adrenergic signaling and the clinical implications involved.

© 2010 SEHLELHA. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Correo electrónico: [dsanzr@cnic.es](mailto:dsanzr@cnic.es)

La estimulación del sistema  $\beta$  adrenérgico se ha asociado a la fisiopatología de la insuficiencia cardiaca (IC). En los seres humanos la activación adrenérgica crónica forma parte de un círculo vicioso que favorece la progresión de la insuficiencia cardiaca. Dicho proceso engloba un reducido gasto cardiaco, cambios en la estructura del ventrículo izquierdo y una progresiva disfunción cardiaca<sup>1</sup>. En modelos animales se ha demostrado una situación similar: la activación  $\beta$ -adrenérgica con isoprenalina en ratas induce cambios importantes, alimentando los efectos deletéreos en el miocardio tales como la apoptosis de los cardiomiositos, alteraciones en la transducción de señales y procesos hipertróficos<sup>2</sup>. Este escenario favorece una reducción tanto en el número como en la sensibilidad de los receptores  $\beta$  adrenérgicos cardiacos y un aumento del peso relativo del corazón (relación peso del corazón/peso corporal)<sup>3-9</sup>. Todos estos cambios se han asociado con la IC<sup>10,11</sup>. Además, experimentalmente, la isoprenalina induce cambios estructurales tales como hipertrofia cardiaca, alargamiento de los cardiomiositos y fibrosis cardiaca debido al aumento de la síntesis de colágeno<sup>12</sup>. Por otra parte, estudios en ratas han puesto de manifiesto la estrecha relación entre la estimulación  $\beta$ -adrenérgica y el aumento de citoquinas proinflamatorias en el miocardio tales como IL-1  $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  e IL-18<sup>13,14</sup>. Este estado proinflamatorio se ha acompañado de una reducción de la capacidad antioxidante, debido a una disminución de la superóxido dismutasa y a la glutatión peroxidasa cardiaca en ratas tratadas con isoprenalina<sup>15</sup>.

La utilización de los antagonistas de los receptores  $\beta$  adrenérgicos ( $\beta$ AR),  $\beta$ 1 principalmente, ha ayudado extensamente a prevenir dichas alteraciones en los humanos, mejorando la función ventricular izquierda, reduciendo el riesgo de sufrir eventos cardiovasculares y la consiguiente hospitalización<sup>1</sup>. No obstante, se ha descrito que la estimulación  $\beta$ 1 adrenérgica aumenta la producción de citoquinas inflamatorias<sup>13</sup>, proteínas de remodelado cardiaco, la proliferación celular y la apoptosis<sup>16,17</sup> en los cardiomiositos de ratas. Por tanto, se podría especular acerca del beneficio del bloqueo de los receptores  $\beta$ 1 ( $\beta$ 1AR) en la prevención de tales procesos en el corazón. Si analizamos uno de los últimos ensayos clínicos con bloqueadores beta, el estudio COMET, en el que más tarde se profundizará, existen posibles evidencias de la participación de los  $\beta$ 1AR en la patología cardiaca.

## Estructura y localización de los receptores beta adrenérgicos

Los receptores beta adrenérgicos pertenecen a la familia de los receptores acoplados a proteínas G con 7 dominios transmembrana de 22 a 28 aminoácidos cada uno. Actualmente hay 4 isoformas de  $\beta$ AR descritas en mamíferos,  $\beta$  1, 2, 3 y 4 (tabla 1). De manera general, se han descrito modificaciones postraduccionales en los  $\beta$ AR, tales como palmitoilaciones que ayudan al anclaje del extremo carboxilo terminal del receptor a la membrana plasmática, y glicosilaciones en el extremo amino terminal que favorecen la unión a los agonistas. Las catecolaminas son el estímulo principal de los receptores beta adrenérgicos. Sin embargo, dicha afinidad varía según el tipo de receptor; así, la noradrenalina (también llamada norepinefrina) tiene una afinidad mucho mayor

por los receptores  $\beta$ 1, mientras que en los receptores  $\beta$ 2 es la adrenalina la que tiene mayor afinidad.

## El receptor $\beta$ 1 adrenérgico

En los seres humanos el gen que codifica para el receptor  $\beta$ 1AR se encuentra en el cromosoma 10. Dicho gen codifica para una proteína que, tras los procesos de transcripción, genera un receptor de 65 KDa. Aunque tanto el  $\beta$ 1 AR como el  $\beta$ 2 AR tienen una secuencia de aminoácidos muy parecida, el  $\beta$ 1AR tiene un mayor peso molecular debido a que posee una región extracelular N-terminal y un dominio L3 citoplasmático mayor<sup>18</sup> (fig. 1). El  $\beta$ 1AR se expresa en múltiples tejidos y células sanguíneas, siendo el corazón el órgano predominante (ver tabla 1).

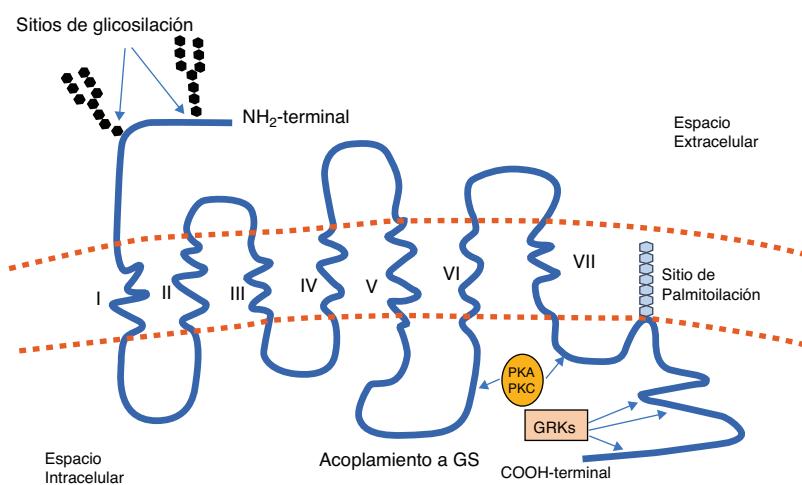
Los  $\beta$ 1AR presentan una modificación en el aminoácido 389, en el que pueden presentar un residuo de glicina o una arginina ( $\beta$ 1Arg389Gly). Dicho residuo está localizado en la zona citoplasmática del receptor, dentro de una  $\alpha$  hélice formada entre el séptimo dominio transmembrana y la cisteína palmitoilada de anclaje a la membrana celular. Se ha descrito que el polimorfismo  $\beta$ 1Arg389Gly en ratones transgénicos provoca un aumento de la señalización beta adrenérgica. Sin embargo, este aumento sólo se da a temprana edad, pues a medida que los ratones envejecen se activan los mecanismos que finalmente desembocan en una disminución de la señalización cardiaca y en insuficiencia cardiaca<sup>19</sup>. Tales polimorfismos se han estudiado en pacientes, encontrándose disparidad en los resultados. Así, no se ha asociado el polimorfismo  $\beta$ 1Arg389Gly con un mayor riesgo de infarto de miocardio en pacientes afroamericanos, a menos que este fuera acompañado por otro polimorfismo de los receptores  $\alpha_{2c}$  adrenérgicos ( $\alpha_{2c}$  Del322-325)<sup>20</sup>. Sin embargo, en otro estudio realizado en pacientes que presentaban la variante  $\beta$ 1Arg389 con miocardiopatía isquémica o dilatada, y una fracción de eyección menor del 35%, se concluyó que dicha variante predispone al individuo a padecer un infarto de miocardio<sup>19</sup>. Recientemente se ha publicado un estudio más riguroso que concluye que ni la variante  $\alpha_{2c}$  Del322-325 aislada ni en combinación con la  $\beta$ 1Arg389Gly se asocian con un aumento del riesgo de los efectos adversos vinculados al infarto de miocardio<sup>21</sup>. En cualquier caso, se requieren más estudios para un mejor entendimiento de los polimorfismos de este receptor  $\beta$ 1 AR.

## El receptor $\beta$ 2 adrenérgico

El cromosoma 5 de los seres humanos alberga el gen del  $\beta$ 2AR. Una vez transcrita y traducida, este gen se transforma en un receptor GPCR de un peso molecular de aproximadamente 55KDa. Al igual que sus homólogos, los  $\beta$ 1AR, es objeto de varias modificaciones postraduccionales tales como glicosilaciones y palmitoilaciones. Aunque su distribución es ubicua, los  $\beta$ 2AR se expresan principalmente en los pulmones, siendo una importante diana biológica para los fármacos broncodilatadores<sup>18</sup>. Sin embargo los  $\beta$ 2AR también se expresan, en menor medida, en el corazón, donde como se verá más adelante poseen una doble función, dependiendo de cómo se activen tales receptores. El principal agonista natural de los  $\beta$ 2AR es la adrenalina y ejerce unos efectos cardiacos similares a los  $\beta$ 1AR en condiciones

**Tabla 1** Características moleculares y funcionales de los  $\beta$ AR

	$\beta$ 1AR	$\beta$ 2AR	$\beta$ 3AR
Localización cromosomal	10	5	8
Tamaño del ARNm (Kb)	2,6	2,2	2,3
Tamaño de la proteína (aminoácidos)	477	413	402
Principal tejido donde se expresa	Cardíaco	Pulmonar	Adiposo
Distribución cardíaca	Todo el corazón	Ventriculos y aurículas	Lecho vascular coronario
Acoplador	Gs	Gs y Gi	Gi
Principal efecto	Adenilato ciclase	Adenilato ciclase	Guanilato ciclase
Preferencia de catecolaminas	Norepinefrina	Epinefrina	Norepinefrina
Agonista selectivo	Xamoterol	Procaterol	CGP12177A CL316243
Antagonista selectivo	CGP20712A	ICI 118,551	Bupranolol
Función general	Vasodepresión	Broncodilatador	Lipólisis. Termorregulación
Función cardíaca	Estimulación	Estimulación	Depresión



**Figura 1** Esquema de la estructura molecular de los  $\beta$ AR, receptores caracterizados con 7 dominios transmembrana acoplados a proteína G que presentan sitios de glicosilación en el extremo amino-terminal y un sitio de palmitoilación de anclaje a la membrana en el extremo carboxilo-terminal. Los dominios transmembrana 3, 4, 5 y 6 contienen los residuos que participan en la unión a catecolaminas. En el dominio intracelular se acoplan las proteínas G y se regulan los  $\beta$ AR a través de la fosforilación mediada por PKA/C y las GRKs.

normales. No obstante, en condiciones de fallo cardíaco la señalización de los receptores  $\beta$ 2AR se ve modificada y entran en escena distintos mensajeros de señalización ampliando el rango de respuesta fisiológica, como se discutirá en la siguiente sección.

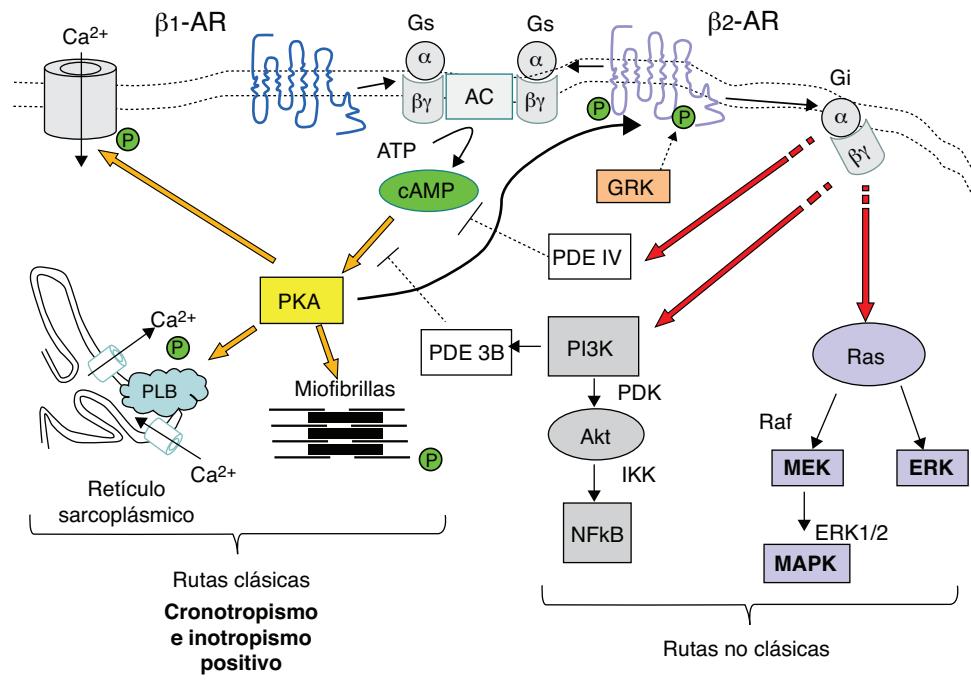
Se ha descrito que los  $\beta$ 2AR también presentan en el gen una serie de polimorfismos asociados al riesgo cardiovascular. El polimorfismo más común que presentan los  $\beta$ 2AR consiste en la sustitución de la isoleucina del aminoácido 164 por una treonina ( $\beta$ 2Ile164Thr) en el cuarto dominio transmembrana del receptor. Tal polimorfismo provoca una disminución en la afinidad del receptor por las catecolaminas y por algunos bloqueadores beta. Asimismo, produce una marcada reducción en la actividad de la adenilato ciclase, causada principalmente por el desacoplamiento a la proteína Gs<sup>22</sup>. Otros polimorfismos que aparecen en los  $\beta$ 2AR son la sustitución de una arginina por una glicina en el aminoácido 16 ( $\beta$ 2Gly16Arg), o la sustitución de una glutamina por un glutámico en el aminoácido 27 ( $\beta$ 2Glu27Gln). Se ha postulado que los pacientes que presentan la variante

$\beta$ 2Ile389 tendrían un riesgo alto de padecer infarto de miocardio.

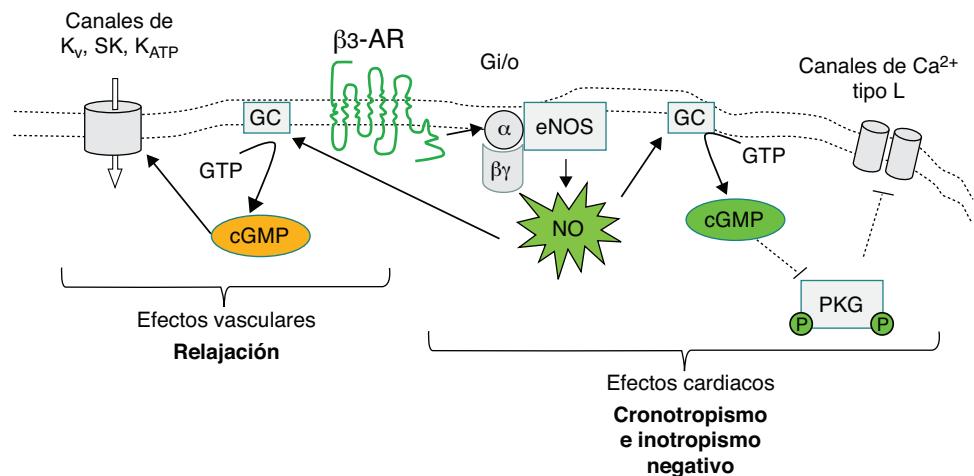
## El receptor $\beta$ 3 adrenérgico

Se encuentra localizado en el cromosoma 8 en humanos. Tiene una homología de secuencia del 51% con el  $\beta$ 1AR y del 46% con  $\beta$ 2AR. A diferencia de los  $\beta$ 1 y  $\beta$ 2, el gen que codifica para el  $\beta$ 3AR contiene intrones, lo que favorecería la presencia de varias isoformas del receptor, tal y como se ha descrito en roedores, donde la existencia de la isoforma A y B del  $\beta$ 3AR presenta una expresión variable dependiendo del tejido donde se exprese.

Respecto a los polimorfismos del  $\beta$ 3AR se ha descrito una variante en el aminoácido 64 en el que se intercambia un triptófano por una arginina ( $\beta$ 3Trp64Arg). Se ha asociado este polimorfismo a una mayor tendencia a desarrollar resistencia a la insulina, obesidad e hipertensión<sup>23</sup>.



**Figura 2** Mecanismos moleculares de los β1 y β2 AR. Las catecolaminas son los agonistas naturales de los βAR y producen un aumento de la actividad de la proteína quinasa A (PKA), mediado principalmente por el acoplamiento de las proteínas Gs a los β AR. Esta es la denominada ruta clásica que ejerce un efecto cronotrópico e inotrópico positivo en el corazón. Sin embargo, la PKA y las GRK pueden fosforilar los β2AR, lo que provoca un cambio de las Gs por las Gi, favoreciendo la señalización a través de las rutas no clásicas de los βAR. Ver el texto para más detalles.



**Figura 3** Señalización molecular a través de los β3 AR. En los cardiomiositos la activación de los β3AR y el acoplamiento a las proteínas Gi va a favorecer la fosforilación de los canales de Ca<sup>2+</sup>, permitiendo la entrada de Ca<sup>2+</sup> al interior de la célula. Además, van a ejercer un efecto cronotrópico e inotrópico negativo. En las arterias los β3AR ejercen un efecto vasodilatador a través de varios canales de potasio.

### Mecanismos moleculares y regulación de los receptores beta adrenérgicos

Los receptores β1 y β2 AR, como ya se ha mencionado, están presentes en el corazón, siendo la población de los β1 AR mayor que los β2 AR, con una relación de 3:1. Sin embargo, se ha demostrado que tras la IC la densidad de los β1AR disminuye a la mitad, mientras que la

densidad de los β2AR permanece igual o incluso llega a aumentar ligeramente<sup>24-26</sup>. En dicha situación, los β2 AR podrían tener una mayor participación en el proceso apoptótico y fibrótico en el corazón infartado, que se ha asociado con un remodelado miocárdico que incluye hipertrofia de los cardiomiositos y fibrosis miocárdica, donde participan múltiples factores como el factor de crecimiento transformante beta (TGF-β), el factor de crecimiento de tejido conjuntivo (CTGF) y la cardiotrofina 1 (CT-1). El TGF-β

actúa como una citoquina profibrótica o como un factor de crecimiento que participa en múltiples procesos fisiopatológicos. El CTGF es un mediador del TGF- $\beta$  en las células del tejido conjuntivo durante el proceso fibrótico<sup>27-29</sup>. En este sentido, se ha descrito un aumento de los niveles de ARN mensajero y proteína del CTGF en los corazones de ratas infartadas y en las aortas de ratas hipertensas<sup>30,31</sup>. Por otro lado, la CT-1 es un miembro de la superfamilia de la interleuquina 6, y es un potente inductor de la hipertrofia del cardiomocito mediante un mecanismo de dirección de los sarcómeros para ensamblarse en serie. Así, un aumento de la expresión miocárdica de CT-1 podría explicar en parte el mecanismo molecular de la hipertrofia patológica y el remodelado en los fenotipos de miocardopatía dilatada<sup>32,33</sup>.

La activación de los receptores  $\beta 1$  y  $\beta 2$  adrenérgicos por las catecolaminas posee un efecto cronotrópico e inotrópico positivo a través de diversos mecanismos, pero principalmente a través de la ruta «clásica» de señalización, favoreciendo un aumento del AMP cíclico y la consiguiente activación de la proteína quinasa A (PKA). Posteriormente, la PKA fosforila múltiples proteínas tales como proteínas contráctiles, canales de calcio, fosfolamban y múltiples factores de transcripción nuclear que van a ejercer las acciones fisiológicas en el corazón<sup>34</sup>. Concretamente, el fosfolamban puede ser fosforilado en tres sitios distintos por la PKA, PKC y las proteínas quinasas dependientes de calcio/calmodulina. Se tiene entendido que las formas no fosforiladas de fosfolamban interaccionan y reducen la actividad de la bomba de ATP dependiente de  $Ca^{2+}$  del sarcómero (SERCA2a), responsable del bombeo de  $Ca^{2+}$  del citoplasma al retículo sarcoplasmático (RS). La inhibición de dicha bomba resulta en un efecto inotrópico y lusitrópico negativo<sup>35,36</sup>. Por otro lado, cuando fosfolamban es fosforilado se forma un pentámero incapaz de inhibir la bomba de  $Ca^{2+}$  y, por tanto, aumentar la contractilidad y relajación del miocardio. La troponina es otro sustrato de la PKA y es capaz de regular la contractilidad cardiaca, aunque de manera menor que el fosfolamban. La troponina está formada por tres subunidades denominadas I, C y T respectivamente, que cuando se unen forman la tropomiosina y determina la posición de esta molécula respecto a las subunidades de actina del filamento delgado del músculo de manera  $Ca^{2+}$  dependiente. La troponina I es fosforilada por la PKA, desensibilizando la respuesta a  $Ca^{2+}$  del complejo actomiosina, y por consiguiente proporcionando otro mecanismo para la relajación cardiaca.

Sin embargo, estudios recientes han demostrado la existencia de rutas alternativas o «no clásicas» de señalización. Tales rutas están mediadas por una fosforilación de los  $\beta 2$ AR, que induce el cambio de la activación de las proteínas Gs («s» de estimuladoras) por las proteínas Gi («i» de inhibidoras)<sup>26,37-39</sup>. Dicho efecto está regulado principalmente por la PKA (fig. 2). Adicionalmente, las quinasas de los receptores acoplados a proteínas G (GRK) desempeñan un papel importante en la regulación de los  $\beta$ AR. Así, la fosforilación del  $\beta$ AR activo y unido al agonista, por parte de las GRK, es un proceso rápido que favorece la desensibilización del receptor. En el corazón se expresan de manera abundante la GRK-2 y la GRK-5, y en menor medida la GRK-3 y GRK-6. El sitio de fosforilación de los  $\beta$ AR en el extremo citoplasmático carboxilo-terminal es distinto de los que

utilizan la PKA o PKC. Una vez fosforilado por la GRK, el  $\beta$ AR se une a  $\beta$ -arrestina, favoreciendo una inhibición estérica de la activación de las proteínas Gs<sup>18</sup>.

Recientemente se ha descrito que las rutas de señalización «no clásicas» también se pueden activar de acuerdo al modelo de los dos estados de activación de los receptores<sup>40</sup>; es decir, que una fracción de los receptores  $\beta 2$  adrenérgicos puede encontrarse en un estado conformacional de actividad espontánea y estar acoplados a las proteínas G en ausencia de agonistas<sup>41,42</sup>. Si nos centramos en lo que ocurre en los cardiomocitos, el acoplamiento de los  $\beta 2$  AR con las proteínas Gi<sup>43</sup> induce la activación de las rutas no clásicas que se resumen en: a) activación de la fosfodiesterasa 4 (PDE4), que bloquea la producción de AMP cíclico<sup>44</sup>; b) activación de la ruta de la PI3K (fosfatidil inositol 3 quinasa) y la expresión del factor de transcripción NF- $\kappa$ B (factor nuclear kappa beta) y la activación de Akt/PKB (una de las rutas de supervivencia e reducción del proceso apoptótico). Hasta el momento hay una extensa información de los efectos de la activación del NF- $\kappa$ B, entre los que destacan el aumento de las citoquinas proinflamatorias (IL-1  $\beta$ , IL-6, IL-18 e IL-13)<sup>13,45,46</sup>, el aumento del factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGF) y de proteínas de remodelado cardiaco que aumentan la actividad de la colagenasa (colágeno, fibronectina y metaloproteínas de la matriz extracelular [MMP]); y c) activación de las rutas de señalización de Ras/Raf/MEK/ERK (quininas reguladas por señales extracelulares)<sup>47</sup> y MAPK (proteínas quinasas activadas por mitógeno). Todas estas rutas participan en los procesos de proliferación celular, apoptosis e hipertrofia cardiaca<sup>48</sup>. *A priori*, la integración de estos mecanismos de señalización sería crítica en la regulación cardiaca, ya que la activación de estas quinasas podría iniciar procesos apoptótico, fibrótico e inflamatorio característicos de los corazones con insuficiencia cardiaca. Sin embargo, otros autores han sugerido que la activación de estas rutas podría conferir un papel cardioprotector y de salvación celular<sup>49</sup> en situaciones patofisiológicas, donde los  $\beta 2$  AR participarían más que en situaciones fisiológicas.

Al igual que los  $\beta 2$ , los receptores  $\beta 3$ AR pueden acoplarse a proteínas Gs y Gi, y dependiendo del tejido donde estén presentes van a ejercer efectos diferentes. Así, los  $\beta 3$ AR de los adipocitos a través de las proteínas Gs van a favorecer los procesos de termogénesis vía activación de p38 $\alpha$  por parte de la PKA, y finalmente la activación de factores de transcripción incluyendo el ATF2. Alternativamente la activación de la ruta de las ERK va a mediar la fosforilación de la hormona sensible a lipasa (HSL), que va a ser la mediadora de la lipólisis. En los cardiomocitos la activación de los  $\beta 3$ AR va a favorecer la fosforilación de los canales de  $Ca^{2+}$ , y por tanto aumentar la I<sub>Ca</sub> (fig. 3). Además, van a ejercer un efecto cronotrópico e inotrópico negativo que está relacionado con el acoplamiento a las proteínas Gi y la producción de óxido nítrico (NO). Dicho aumento del NO va a favorecer la síntesis de cGMP y, por consiguiente, la inhibición de la fosfodiesterasa 3 (PDE3), reduciéndose así la fuerza de contracción que normalmente está estimulada a través de la ruta del cAMP. En las arterias los  $\beta 3$ AR son mediadores de la relajación vascular, principalmente a través de varios canales de potasio. Tal efecto se ha descrito también en el lecho vascular pulmonar y en la vena porta de ratas<sup>23</sup>.

**Tabla 2** Clasificación de los principales bloqueadores beta

No selectivos
Propranolol, alprenolol, nadolol, sotalol
Oxiprenolol, pindolol (agonistas parciales)
$\beta_1$ selectivos
Metoprolol, atenolol, bisoprolol, esmolol
CGP20712
Acebutolol (agonista parcial)
Cellprolol(agonista $\beta_2$ )
$\beta_2$ selectivos
ICI 118,551
Butoxamina
No selectivos con propiedades $\alpha_1$ antagonista
Carvedilol, Bucindolol, Labetalol (agonistas parciales de los $\beta_2$ )

## Fármacos bloqueadores de los $\beta$ AR e implicaciones clínicas

Desde que se descubrieron los bloqueadores beta en los años 60, gracias a los trabajos del recientemente fallecido premio Nobel Sir James W. Black, la industria farmacéutica ha trabajado incesantemente para mejorar la selectividad de dichos fármacos. Fruto de este trabajo existe hoy día una gran variedad de antagonistas de los  $\beta$ AR. La tabla 2 muestra una relación de los bloqueadores beta más representativos que se utilizan en la práctica clínica. Así se han clasificado como bloqueadores beta no selectivos los fármacos más antiguos, como propranolol, alprenolol o pindolol. En cuanto a los  $\beta_1$  selectivos destacan metoprolol, atenolol, bisoprolol y esmolol, este último caracterizado por su vida media extremadamente corta. Los fármacos  $\beta_2$  selectivos no son tan numerosos debido a su poca utilidad en la clínica; así destacamos butoxamina y ICI118551, que es el típico  $\beta_2$  agonista inverso, favorecedor del acoplamiento del receptor a la  $G_i$ <sup>50</sup>. Está establecido que los beta bloqueantes utilizados en la práctica clínica no son únicamente antagonistas de los  $\beta_1$ AR, sino también agonistas de los  $\beta_2$ AR y la ruta mediada por  $G_i$ . Así, se postula que los efectos beneficiosos podrían ser atribuidos a dicha señalización, mediadora de un efecto anti apoptótico. Los bloqueadores beta más recientes son carvedilol y bucindolol, que se clasifican como beta antagonistas no selectivos con capacidad bloqueadora beta.

Hasta el momento se han llevado a cabo 5 ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, utilizando bloqueadores beta para valorar la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica y cardiopatía isquémica. Los bloqueadores beta fueron seleccionados basándose más en criterios comerciales que en criterios derivados de su mecanismo de acción. Dichos ensayos agruparon varios miles de pacientes, cada uno con un coste económico muy elevado. Dos de estos ensayos, el MERIT-HF (*Metoprolol Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure*)<sup>51</sup> y el CIBIS-II (*Cardiac Insufficiency Bisoprolol Trial II*)<sup>52</sup> utilizaron los  $\beta_1$  selectivos metoprolol y bisoprolol, respectivamente. Estos estudios, en los que la mayoría de los pacientes fueron reclutados en

Europa, demostraron que el tratamiento con bloqueadores beta aumenta significativamente la supervivencia en pacientes que han sufrido un infarto de miocardio. El ensayo clínico COPERNICUS (*Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study*)<sup>53</sup> demostró que el tratamiento con un bloqueador beta no selectivo, con capacidad bloqueadora beta —carvedilol— aumenta no sólo la supervivencia, sino que atenúa la severidad del infarto de miocardio y reduce el riesgo de deterioro clínico, hospitalización y los eventos clínicos adversos en pacientes con síntomas en reposo o realizando un ejercicio mínimo. Alternativamente se llevó a cabo el estudio BEST (*Beta-blocker Evaluation of Survival Trial*)<sup>54</sup>, donde se examinó el efecto que tenía un bloqueador beta no selectivo, como bucindolol, en la supervivencia de los pacientes que han sufrido un infarto agudo de miocardio. Aunque el estudio BEST mostró una tendencia no significativa en la reducción de la mortalidad en la rama de bucindolol frente al grupo placebo, no se pudo demostrar la efectividad del tratamiento en pacientes con fallo cardíaco. Sin embargo, hay que tener en cuenta que un tercio de los pacientes eran afroamericanos, y es bien sabida la ineeficacia de los bloqueadores beta en estos pacientes debido a los polimorfismos genéticos en los  $\beta$ AR asociados a la raza. Por otro lado, el análisis de los dos tercios restantes de pacientes mostró que bucindolol era más efectivo que carvedilol. Finalmente, en el estudio COMET se trataron dos grupos de pacientes con insuficiencia cardiaca clase funcional II-IV según la clasificación de la *New York Heart Association* (NYHA) con carvedilol y metoprolol respectivamente. Los resultados primarios y secundarios del estudio mostraban una mayor supervivencia, reducción en la muerte cardiovascular y muerte por ictus en los pacientes tratados con carvedilol frente aquellos tratados con metoprolol<sup>55</sup>. Estos resultados obtenidos en la rama de pacientes tratados con carvedilol podrían ser debidos a la selectividad del fármaco, ya que a diferencia del  $\beta_1$  selectivo metoprolol, carvedilol bloquea los receptores  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  y en menor medida los  $\alpha_1$ , lo que podría otorgar cierto protagonismo a los  $\beta_2$ AR. Teniendo en cuenta que los fármacos utilizados en estos ensayos producen un bloqueo  $\alpha_1$  significativo, y que esta característica es común para dichos fármacos, la pregunta emergente es si el beneficio es debido al bloqueo de los  $\alpha_1$ AR. Es decir, ¿es este efecto una «acción de clase farmacológica» que cualquier bloqueador beta va a realizar excepto aquellos selectivos para  $\beta_1$ AR y  $\beta_2$ AR? Para responder a estas preguntas se necesitarán otros abordajes experimentales y más ensayos clínicos. Por ejemplo, Ibáñez et al demostraron en un modelo porcino de infarto de miocardio que la administración intravenosa de metoprolol durante la oclusión de la arteria coronaria aumentaba significativamente el miocardio salvado, reduciéndose el área infartada<sup>56</sup>. Además se ha observado que la administración del beta bloqueante de manera intravenosa, y antes de la reperfusión, es significativamente más efectiva que la administración oral justo después de la reperfusión<sup>57</sup>. Si estos hallazgos experimentales se confirmasen en el humano mediante ensayos clínicos se deberían revisar las guías de actuación clínicas en cuanto a qué fármaco administrar, cuándo se debe utilizar y de qué manera se administran los bloqueadores beta en el contexto del infarto agudo de miocardio.

## Conclusiones

La activación beta adrenérgica participa en la progresión de la IC. A pesar de la vasta información existente de la farmacología de los  $\beta$ AR, se han descrito nuevos conceptos y mediadores implicados en la fisiopatología cardiovascular que deben ser objeto de estudio. En este contexto el paradigma del bloqueo farmacológico del sistema beta adrenérgico tiene que ir adaptándose a las nuevas ideas emergentes, como por ejemplo la participación de los  $\beta$ AR en los procesos fibrótico, inflamatorio y apoptótico asociados a la IC, las consecuencias clínicas de los polimorfismos de los  $\beta$ AR y «cuál, cuándo y cómo» de la administración de los bloqueadores beta. Por consiguiente, serían necesarios más estudios que faciliten información acerca de la modulación del sistema beta adrenérgico.

## Conflictos de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

## Agradecimientos

Me gustaría dedicar esta revisión a la memoria de Sir James W. Black, galardonado con el premio Nobel. Fue un gran comunicador y un farmacólogo ejemplar por su aportación al descubrimiento de los beta bloqueantes y al de los antagonistas de los receptores de histamina H<sub>2</sub>. Quienes tuvimos la suerte de conocerle nunca olvidaremos su buen humor y su cercanía a las personas. Él fue un estímulo científico constante.

## Bibliografía

1. Abraham WT. Beta-blockers: the new standard of therapy for mild heart failure. *Arch Intern Med.* 2000;160:1237–47.
2. Zou Y, Komuro I, Yamazaki T, Kudoh S, Uozumi H, Kadokawa T, et al. Both Gs and Gi proteins are critically involved in isoproterenol-induced cardiomyocyte hypertrophy. *J Biol Chem.* 1999;274:9760–70.
3. Chang HY, Klein RM, Kunos G. Selective desensitization of cardiac beta adrenoceptors by prolonged in vivo infusion of catecholamines in rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 1982;221:784–9.
4. Hayes JS, Pollock GD, Fuller RW. In vivo cardiovascular responses to isoproterenol, dopamine and tyramine after prolonged infusion of isoproterenol. *J Pharmacol Exp Ther.* 1984;231:633–9.
5. Hayes JS, Bowling N, Pollock GD. Effects of beta adrenoceptor down-regulation on the cardiovascular responses to the stereoisomers of dobutamine. *J Pharmacol Exp Ther.* 1985;235:58–65.
6. Kenakin TP, Ferris RM. Effects of in vivo beta-adrenoceptor down-regulation on cardiac responses to prenalterol and piritaberol. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1983;5:90–7.
7. Marsh JD, Barry WH, Neer EJ, Alexander RW, Smith TW. Evidence for uncoupling of the beta receptor-adenylate cyclase complex. *Circ Res.* 1980;47:493–501.
8. Tse J, Powell JR, Baste CA, Priest RE, Kuo JF. Isoproterenol-induced cardiac hypertrophy: modifications in characteristics of beta-adrenergic receptor, adenylate cyclase, and ventricular contraction. *Endocrinology.* 1979;105:246–55.
9. Rona G, Chappel Ci, Balazs T, Gaudry R. An infarct-like myocardial lesion and other toxic manifestations produced by isoproterenol in the rat. *AMA Arch Pathol.* 1959;67:443–55.
10. Baumann G, Riess G, Erhardt WD, Felix SB, Ludwig L, Blümel G, et al. Impaired beta-adrenergic stimulation in the uninvolved ventricle post-acute myocardial infarction: reversible defect due to excessive circulating catecholamine-induced decline in number and affinity of beta-receptors. *Am Heart J.* 1981;101:569–81.
11. Bristow MR, Ginsburg R, Minobe W, Cubicciotti RS, Sageman WS, Lurie K, et al. Decreased catecholamine sensitivity and beta-adrenergic-receptor density in failing human hearts. *N Engl J Med.* 1982;307:205–11.
12. Ennis IL, Escudero EM, Console GM, Camihort G, Dumm CG, Seidler RW, et al. Regression of isoproterenol-induced cardiac hypertrophy by Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger inhibition. *Hypertension.* 2003;41:1324–9.
13. Chandrasekar B, Marelli-Berg FM, Tone M, Bysani S, Prabhu SD, Murray DR. Beta-adrenergic stimulation induces interleukin-18 expression via beta2-AR, PI3K, Akt, IKK, and NF-kappaB. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;319:304–11.
14. Murray DR, Prabhu SD, Chandrasekar B. Chronic beta-adrenergic stimulation induces myocardial proinflammatory cytokine expression. *Circulation.* 2000;101:2338–41.
15. Banerjee SK, Sood S, Dinda AK, Das TK, Maulik SK. Chronic oral administration of raw garlic protects against isoproterenol-induced myocardial necrosis in rat. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol.* 2003;136:377–86.
16. Burniston JG, Chester N, Clark WA, Tan LB, Goldspink DF. Dose-dependent apoptotic and necrotic myocyte death induced by the beta2-adrenergic receptor agonist, clenbuterol. *Muscle Nerve.* 2005;32:767–74.
17. Burniston JG, Tan LB, Goldspink DF. beta2-Adrenergic receptor stimulation in vivo induces apoptosis in the rat heart and soleus muscle. *J Appl Physiol.* 2005;98:1379–86.
18. Chakrabarti S, Chakrabarti T, Shaw G. beta-adrenergic mechanisms in cardiac diseases: a perspective. *Cell Signal.* 2000;12:499–513.
19. Miale PJ, Rathz DA, Petrashevskaya NN, Hahn HS, Wagoner LE, Schwartz A, et al. Beta 1-adrenergic receptor polymorphisms confer differential function and predisposition to heart failure. *Nat Med.* 2003;9:1300–5.
20. Small KM, Wagoner LE, Levin AM, Kardia SL, Liggett SB. Synergistic polymorphisms of beta1- and alpha2C-adrenergic receptors and the risk of congestive heart failure. *N Engl J Med.* 2002;347:1135–42.
21. Savva J, Maqbool A, White HL, Galloway SL, Yuldasheva NY, Ball SG, et al. Polymorphisms of adrenoceptors are not associated with an increased risk of adverse event in heart failure: a MERIT-HF substudy. *J Card Fail.* 2009;15:435–41.
22. Liggett SB, Wagoner LE, Craft LL, Hornung RW, Hoit BD, McIntosh TC, et al. The Ile164 beta2-adrenergic receptor polymorphism adversely affects the outcome of congestive heart failure. *J Clin Invest.* 1998;15;102:1534–9.
23. Ursino MG, Vasina V, Raschi E, Crema F, De PF. The beta3-adrenoceptor as a therapeutic target: current perspectives. *Pharmacol Res.* 2009;59:221–34.
24. Hedberg A, Minneman KP, Molinoff PB. Differential distribution of beta-1 and beta-2 adrenergic receptors in cat and guinea-pig heart. *J Pharmacol Exp Ther.* 1980;212:503–8.
25. Stiles GL, Taylor S, Lefkowitz RJ. Human cardiac beta-adrenergic receptors: subtype heterogeneity delineated by direct radioligand binding. *Life Sci.* 1983;33:467–73.
26. Lohse MJ, Engelhardt S, Eschenhagen T. What is the role of beta-adrenergic signaling in heart failure? *Circ Res.* 2003;93:896–906.

27. Blom IE, Goldschmeding R, Leask A. Gene regulation of connective tissue growth factor: new targets for antifibrotic therapy? *Matrix Biol.* 2002;21:473–82.
28. Lijnen PJ, Petrov VV, Fagard RH. Induction of cardiac fibrosis by transforming growth factor-beta(1). *Mol Genet Metab.* 2000;71:418–35.
29. Matsui Y, Sadoshima J. Rapid upregulation of CTGF in cardiac myocytes by hypertrophic stimuli: implication for cardiac fibrosis and hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol.* 2004;37:477–81.
30. De las Heras N, Ruiz-Ortega M, Miana M, Rupérez M, Sanz-Rosa D, Aragoncillo P, et al. Interactions between aldosterone and CTGF in vascular and renal damage in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens.* 2007;25:629–38.
31. Dean RG, Balding LC, Candido R, Burns WC, Cao Z, Twigg SM, et al. Connective tissue growth factor and cardiac fibrosis after myocardial infarction. *J Histochem Cytochem.* 2005;53:1245–56.
32. Bristow MR, Long CS. Cardiotrophin-1 in heart failure. *Circulation.* 2002;106:1430–2.
33. Zolk O, Ng LL, O'Brien RJ, Weyand M, Eschenhagen T. Augmented expression of cardiotrophin-1 in failing human hearts is accompanied by diminished glycoprotein 130 receptor protein abundance. *Circulation.* 2002;106:1442–6.
34. Wang X, Dhalla NS. Modification of beta-adrenoceptor signal transduction pathway by genetic manipulation and heart failure. *Mol Cell Biochem.* 2000;214:131–55.
35. Endoh M. Signal transduction and  $\text{Ca}^{2+}$  signaling in intact myocardium. *J Pharmacol Sci.* 2006;100:525–37.
36. Koss KL, Kranias EG. Phospholamban: a prominent regulator of myocardial contractility. *Circ Res.* 1996;79:1059–63.
37. Zamah AM, Delahunt M, Luttrell LM, Lefkowitz RJ. Protein kinase A-mediated phosphorylation of the beta 2-adrenergic receptor regulates its coupling to G<sub>s</sub> and G<sub>i</sub>. Demonstration in a reconstituted system. *J Biol Chem.* 2002;277:31249–56.
38. Daaka Y, Luttrell LM, Lefkowitz RJ. Switching of the coupling of the beta2-adrenergic receptor to different G proteins by protein kinase A. *Nature.* 1997;390:88–91.
39. Hasseldine AR, Harper EA, Black JW. Cardiac-specific overexpression of human beta2 adrenoceptors in mice exposes coupling to both G<sub>s</sub> and G<sub>i</sub> proteins. *Br J Pharmacol.* 2003;138:1358–66.
40. Leff P. The two-state model of receptor activation. *Trends Pharmacol Sci.* 1995;16:89–97.
41. Bond RA, Leff P, Johnson TD, Milano CA, Rockman HA, McMinn TR, et al. Physiological effects of inverse agonists in transgenic mice with myocardial overexpression of the beta 2-adrenoceptor. *Nature.* 1995;374:272–6.
42. Milligan G, Bond RA, Lee M. Inverse agonism: pharmacological curiosity or potential therapeutic strategy? *Trends Pharmacol Sci.* 1995;16:10–3.
43. Lamba S, Abraham WT. Alterations in Adrenergic Receptor Signaling in Heart Failure. *Heart Failure Reviews.* 2000;5:7–16.
44. Osadchii OE, Woodiwiss AJ, Norton GR. Contractile responses to selective phosphodiesterase inhibitors following chronic beta-adrenoreceptor activation. *Pflugers Arch.* 2006;452:155–63.
45. Sanz-Rosa D, Cediel E, De las HN, Miana M, Balfagón G, Lahera V, et al. Participation of aldosterone in the vascular inflammatory response of spontaneously hypertensive rats: role of the NF- $\kappa$ B/I $\kappa$ B system. *J Hypertens.* 2005;23:1167–72.
46. Sanz-Rosa D, Oubina MP, Cediel E, De las Heras N, Vegazo O, Jiménez J, et al. Effect of AT1 receptor antagonism on vascular and circulating inflammatory mediators in SHR: role of NF- $\kappa$ B/I $\kappa$ B system. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005;288:H111–5.
47. Pace AM, Faure M, Bourne HR. Gi2-mediated activation of the MAP kinase cascade. *Mol Biol Cell.* 1995;6:1685–95.
48. Kouchi I, Zolk O, Jockenhovel F, Itter G, Linz W, Cremers B, et al. Increase in G(i alpha) protein accompanies progression of post-infarction remodeling in hypertensive cardiomyopathy. *Hypertension.* 2000;36:42–7.
49. Zheng M, Zhu W, Han Q, Xiao RP. Emerging concepts and therapeutic implications of beta-adrenergic receptor subtype signaling. *Pharmacol Ther.* 2005;108:257–68.
50. Gong H, Sun H, Koch WJ, Rau T, Eschenhagen T, Ravens U, et al. Specific {beta}2AR B locker ICI 118,551 Actively Decreases Contraction Through a Gi-Coupled Form of the {beta}2AR in Myocytes From Failing Human Heart. *Circulation.* 2002;105:2497–503.
51. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet.* 1999;353:2001–7.
52. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet.* 1999;353:9–13.
53. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, 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;106:2194–9.
54. Design of the Beta-Blocker Evaluation Survival Trial (BEST). The BEST Steering Committee. *Am J Cardiol.* 1995;75:1220–3.
55. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, 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.
56. Ibanez B, Prat-Gonzalez S, Speidl WS, Vilahur G, Pinero A, Cimmino G, et al. Early metoprolol administration before coronary reperfusion results in increased myocardial salvage: analysis of ischemic myocardium at risk using cardiac magnetic resonance. *Circulation.* 2007;115:2909–16.
57. Ibanez B, Cimmino G, Prat-González S, Vilahur G, Hutter R, García MJ, et al. The cardioprotection granted by metoprolol is restricted to its administration prior to coronary reperfusion. *Int J Cardiol.* 2011;147:428–32.