

Fármacos beta-bloqueantes: ¿unos clásicos con mucho futuro?

Pedro Zapater Hernández.

Unidad de Farmacología Clínica. Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante.
Departamento de Farmacología, Pediatría y Química Orgánica. Universidad Miguel Hernández.

Presentación

Los fármacos beta-bloqueantes se empezaron a usar en el tratamiento de la enfermedad cardíaca isquémica hace 70 años y desde entonces han visto multiplicarse sus indicaciones a patologías como la hipertensión arterial, las arritmias cardíacas, la insuficiencia cardíaca, la hipertensión pulmonar, la prevención de hemorragia por varices esofágicas, y el tratamiento de hemangiomas, migraña, glaucoma, ansiedad, temblores e hipertiroidismo. Investigaciones de los últimos años apuntan a nuevas indicaciones para estos fármacos en patologías como el cáncer, la osteoporosis, los pacientes críticos o la enfermedad arterioesclerótica.

Resumen

Los fármacos beta-bloqueantes son fármacos ampliamente usados en el tratamiento de la enfermedad cardíaca isquémica, que fue el motivo inicial de su desarrollo hace 70 años, y de otras patologías como hipertensión arterial, arritmias cardíacas, insuficiencia cardíaca, hipertensión pulmonar, prevención de hemorragia por varices esofágicas, y el tratamiento de hemangiomas, migraña, glaucoma, ansiedad, temblores e hipertiroidismo. Nuevos datos sugieren la posibilidad de nuevas indicaciones. Concretamente, se están realizando varios ensayos clínicos en los que se estudia su eficacia y seguridad como fármacos contra el cáncer. Otras patologías en las que ya se han publicado evidencias básicas y clínicas preliminares que apoyarían un potencial terapéutico para los beta-bloqueantes son la migraña crónica, el síndrome de Marfan, la osteoporosis, la malaria, el tratamiento de la sepsis y de otras situaciones en pacientes críticos. Incluso, existen datos procedentes de la experimentación básica que apoyan un papel de estos fármacos en el tratamiento de la enfermedad arteriosclerótica y que están pendientes de confirmación en la clínica. En conjunto, toda esta información nos indica que en los próximos años asistiremos al surgimiento de nuevas indicaciones terapéuticas para el viejo grupo de fármacos beta-bloqueantes.

Palabras clave

Beta-bloqueantes, nuevas indicaciones, cáncer, migraña, síndrome de Marfan, osteoporosis, malaria, sepsis.

Conflicto de intereses

Este artículo no presenta conflicto de interés.

Summary

Beta-blocker drugs are widely used in the treatment of ischemic heart disease, which was the initial reason for their development 70 years ago, and other pathologies such as arterial hypertension, cardiac arrhythmias, heart failure, pulmonary hypertension, esophageal variceal bleeding prophylaxis, and the treatment of hemangiomas, migraine, glaucoma, anxiety, tremors and hyperthyroidism. New data suggest the possibility of new indications. Specifically, clinical trials are being carried out in which efficacy and safety of beta-blockers as anticancer drugs are being studied. Other pathologies in which preliminary basic and clinical evidences have already been published supporting a therapeutic potential for beta-blockers are chronic migraine, Marfan syndrome, osteoporosis, malaria and the treatment of sepsis and other situations in critical patients. Data from basic experimentation support the role of beta-blockers in the treatment of atherosclerotic disease that needs to be confirmed in the clinic. Taken together, all this information tells us that in the coming years we will witness the emergence of new therapeutic indications for the old group of beta-blocker drugs.

Key words

Beta-blockers, new indications, cancer, migraine, Marfan syndrome, osteoporosis, malaria, sepsis.

Conflict of interests

This article does not present a conflict of interest.

Los fármacos beta-bloqueantes

A mediados de los años 50 del pasado siglo, James Black hipotetizó que el tratamiento de la angina de pecho podría basarse en una disminución de la demanda de oxígeno cardíaca en lugar de un aumento del aporte de oxígeno al miocardio isquémico como se postulaba hasta ese momento. Con esta idea en mente, Black empezó a buscar sustancias capaces de antagonizar los efectos de la adrenalina y noradrenalina sobre los receptores adrenérgicos beta 1 cardíacos. En 1958 se publicaron las propiedades farmacológicas de la molécula dicloroisoproterenol sintetizada por los Laboratorios Eli Lilly a partir del agonista de los receptores beta isoproterenol en un programa de búsqueda de nuevas moléculas broncodilatadoras para el tratamiento del asma. Sin embargo, en los primeros experimentos se observó que esta molécula tenía un efecto antagónico de la función cardíaca. A la vista de estas propiedades, Black empezó la búsqueda de análogos del dicloroisoproterenol que pudieran ser más potentes y selectivos en sus propiedades antagónicas cardíacas y fruto de esta búsqueda resultó el propranolol que se convirtió en el primer fármaco antagonista de los receptores beta o beta-bloqueante con utilidad clínica y en el prototipo de los fármacos beta-bloqueantes de primera generación. El propranolol muestra una afinidad parecida por los receptores adrenérgicos beta 1 y beta 2 por lo que a esta primera generación de beta-bloqueantes se les conoce como “beta-bloqueantes no selectivos” (Quirke 2006).

En los años siguientes se inició una búsqueda de derivados capaces de evitar el efecto broncoconstrictor del propranolol en pacientes con asma consecuencia de su efecto antagonista de los receptores beta 2 bronquiales. En 1966 el equipo de Imperial Chemical Industries sintetizó el practolol que sería el primer fármaco de los beta-bloqueantes de segunda generación caracterizados por tener una mayor afinidad por el receptor beta 1 que por el beta 2 (“beta-bloqueantes 1 selectivos” o también denominados “bloqueadores beta cardioselectivos”). Los fármacos más representativos de este grupo son el atenolol y el metoprolol.

En las décadas de los 70 y 80 del pasado siglo se desarrollaron los fármacos beta-bloqueantes de tercera generación también conocidos como “beta-bloqueantes vasodilatadores” al ser fármacos con propiedades vasodilatadoras adicionales que

les permite reducir la resistencia vascular periférica a la vez que se mantiene o mejora el gasto cardíaco, el volumen sistólico y la función ventricular izquierda. Destacan en este último grupo el carvedilol, labetalol y nebulolol.

En la actualidad, los beta-bloqueantes siguen siendo fármacos ampliamente usados en el tratamiento de la enfermedad cardíaca isquémica que fue el motivo inicial de su búsqueda por Black pero en estos 70 años desde su descubrimiento, sus indicaciones se han multiplicado exponencialmente y se han convertido en fármacos importantes en el tratamiento de la hipertensión arterial, las arritmias cardíacas, la insuficiencia cardíaca, la hipertensión pulmonar, la prevención de hemorragia por varices esofágicas, y el tratamiento de hemangiomas, migraña, glaucoma, ansiedad, temblores e hipertiroidismo. Pocos grupos farmacológicos han visto tal aumento de sus aplicaciones e indicaciones como los beta-bloqueantes y nuevos datos sugieren que probablemente esta evolución no ha terminado y podemos encontrarnos ante nuevas indicaciones en los próximos años.

Los fármacos beta-bloqueantes y el cáncer

En los últimos 10 años se han acumulado evidencias que apuntan a que las catecolaminas desempeñan un importante papel en la progresión de los tumores. Las concentraciones elevadas de catecolaminas y el aumento del número de receptores adrenérgicos beta han demostrado promover el crecimiento y la agresividad de células tumorales de mama, páncreas y ovario (Gelosa et al. 2020). Como mecanismo se ha sugerido que las catecolaminas podrían estimular la proliferación y supervivencia celular, favorecer el crecimiento tumoral y el desarrollo de metástasis, potenciar los fenómenos de angiogénesis y reducir la respuesta inmune dirigida contra el tumor a través de su efecto sobre los receptores beta adrenérgicos y la ulterior activación de dos vías de señalización distintas, la vía de la proteína cinasa A dependiente de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) y la vía de la cinasa de adhesión focal (FAK) (Tang et al. 2013; Işeri et al. 2014). Experimentalmente se ha comprobado la capacidad de los fármacos antagonistas de los receptores beta 2 de suprimir la migración a distancia de las células tumorales (Chin et al. 2016).

En línea con estos resultados experimentales, se han publicado estudios epidemiológicos en los que se ha descrito una menor incidencia y mortalidad por cáncer de diversos tipos entre pacientes, mayormente hipertensos, tratados con propranolol (Chang et al. 2015; Childers, Hollenbeak, and Cheriya 2015). En el año 2012, Nkontchou et al. publicaron los resultados de un estudio retrospectivo de casos y controles en el que se describía una menor frecuencia de aparición de hepatocarcinoma (HCC) entre los pacientes con cirrosis por el virus de la hepatitis C que habían sido tratados con propranolol (Nkontchou et al. 2012) y en 2016, nuestro grupo publicó los resultados de un estudio de casos y controles que confirmaba este efecto protector del propranolol en pacientes con cirrosis de cualquier etiología (Herrera et al. 2016). También, un meta-análisis de todos los ensayos clínicos aleatorizados que analizaban la eficacia de los beta-bloqueantes no selectivos en la profilaxis del sangrado por varices en pacientes con cirrosis concluyó que estos fármacos podían reducir el riesgo de desarrollar hepatocarcinoma (Thiele et al. 2015). En otros estudios se ha observado que el uso de los fármacos beta-bloqueantes se asoció con una mayor supervivencia general en pacientes con cáncer de próstata (Grytli et al. 2014), con mieloma múltiple (Hwa et al. 2017), y con cánceres de mama, de ovario y de pulmón de células no pequeñas (Ishida et al. 2016).

Sin embargo, otros estudios han mostrado resultados contrarios no observando beneficio alguno en pacientes tratados con beta-bloqueantes (Weberpals et al. 2017; Jansen et al. 2017; Johannsdottir et al. 2013). Dos metanálisis de estudios observacionales publicados en 2018 describen que si bien los pacientes tratados con beta-bloqueantes no tienen diferencias en supervivencia cuando se consideran todos los tipos de cánceres agrupados, sí existen diferencias en subtipos concretos de cáncer. En el primero de estos estudios en el que se incluyeron 36 estudios y un total de 319.006 pacientes se observó una mayor supervivencia en los tratados con beta-bloqueantes específicamente en los casos del cáncer de ovario (HR = 0,59; IC 95 %: 0,36–0,96; p = 0,034), cáncer de páncreas (HR = 0,85; IC 95 %: 0,75–0,97; p = 0,014) y melanoma (HR = 0,81; IC 95 %: 0,67–0,97; p = 0,026) (Na et al. 2018). En el segundo metanálisis, el uso de beta-bloqueantes mejoró la supervivencia libre de enfermedad en el melanoma (HR = 0,03; IC del 95

%: 0,01–0,17; p < 0,01) y en el cáncer de ovario (HR = 0,56; IC 95%: 0,25–1,27; p = 0,017) (Yap et al. 2018). Sin embargo, otros dos metanálisis sí observaron mejores supervivencias en enfermos con cáncer sin diferenciar entre tipos de cánceres (Choi et al. 2014; Zhong et al. 2016).

Que los resultados de todos estos estudios hayan resultado contradictorios se ha explicado por la naturaleza observacional de los estudios (cohortes retrospectivas, estudios de casos y controles), el seguimiento corto, la población (pacientes con enfermedades cardiovasculares o cirróticos) y la influencia no controlada de otras muchas variables, incluido el uso de beta-bloqueantes no selectivos o selectivos beta 1 y beta 2. Por ello, en la actualidad, hay en curso varios ensayos clínicos en los que se estudia la eficacia y la seguridad de los beta-bloqueantes como fármacos contra el cáncer y los resultados de estos ensayos que estarán disponibles en los próximos años nos dirán si los beta-bloqueantes pasan a convertirse en nuevas herramientas terapéuticas contra el cáncer.

Los fármacos beta-bloqueantes y la migraña

A finales de los años 60 se empezó a usar a los fármacos beta-bloqueantes en el tratamiento profiláctico de la migraña. Se han sugerido varios mecanismos de acción para explicar el efecto de estos fármacos como son la inhibición de la dilatación de las arterias cerebrales y la modulación de la liberación de serotonina por las plaquetas. En el año 2012 la Academia Estadounidense de Neurología recomendó el uso de los beta-bloqueantes, específicamente propranolol y metoprolol, como tratamiento de primera línea para prevenir la migraña (Ishida et al. 2016). En 2019 se publicaron los resultados de una revisión sistemática y metanálisis que analizaba la eficacia de los fármacos beta-bloqueantes en el tratamiento profiláctico de la migraña. En este metanálisis se incluyeron 108 ensayos clínicos aleatorizados (50 de ellos controlados con placebo y 58 con controles activos) en los que se estudió el efecto principalmente de propranolol (n = 74 ensayos) y metoprolol (n = 21 ensayos) (Jackson et al. 2019). En la migraña episódica, el propranolol administrado durante 8 y 12 semanas se mostró más eficaz que el placebo en reducir el número de cefaleas mensuales, la gravedad de las cefaleas y la duración de la cefalea. Metoprolol, bisoprolol y timolol también se muestra-

ron más eficaces que placebo, aunque el número de ensayos clínicos y de pacientes fue menor que en el caso del propranolol.

El problema es que muy pocos ensayos clínicos han estudiado la eficacia de los beta-bloqueantes en migraña crónica no episódica o en pacientes con cefalea tensional. En los pocos ensayos realizados en estas condiciones, el propranolol no fue mejor que el ácido valproico o la flunarizina, y las combinaciones propranolol más topiramato y propranolol más flunarizina no fueron mejores que topiramato y flunarizina solos (Jackson et al. 2019). Sin embargo, estos ensayos presentan importantes limitaciones y no es posible desechar la idea de que los beta-bloqueantes puedan servir en la migraña crónica o en otros tipos de cefaleas y en la actualidad se están desarrollando nuevos ensayos con el objetivo de definir adecuadamente su eficacia en la migraña crónica y en la cefalea tensional.

Los fármacos beta-bloqueantes en el síndrome de Marfan

El síndrome de Marfan es un trastorno autosómico dominante del tejido conectivo causado por mutaciones en el gen que codifica la fibrilina-1 que se asocian a una actividad excesiva del factor de crecimiento tumoral beta. Este síndrome se caracteriza por un fenotipo particular consistente en personas altas y delgadas con brazos, piernas, dedos de los pies y las manos inusualmente largos y por una afectación multisistémica entre la que destacan los problemas cardíacos, vasculares, oculares y esqueléticos. El principal factor de morbilidad y mortalidad es la progresiva dilatación y disección de la raíz aórtica. Varios estudios realizados en modelos animales han demostrado que el propranolol puede preservar la arquitectura de la pared aórtica e inhibir la dilatación aórtica, el crecimiento de la raíz y el grosor de la pared (Pepe et al. 2016). En 2017 la colaboración Cochrane publicó una revisión de los ensayos clínicos aleatorizados y controlados, con al menos 1 año de duración, en los que se estudiaba la eficacia a largo plazo en monoterapia de los beta-bloqueantes en comparación con el placebo o con no tratamiento (Koo, Lawrence, and Musini 2017). Esta revisión encontró solo un ensayo clínico aleatorizado, abierto y unicéntrico, que comparaba propranolol a largo plazo con no trata-

miento en 70 pacientes con síndrome de Marfan. El tratamiento a largo plazo con propranolol redujo las dimensiones de la raíz aórtica (0,023 vs 0,084 por año, $p < 0,001$), pero no redujo la incidencia de mortalidad por cualquier causa (RR = 0,24, IC 95%: 0,01-4,75), de disección aórtica (RR = 0,59, IC 95 %: 0,12-3,03), de insuficiencia aórtica (RR = 1,19, IC 95 %: 0,18-7,96), de insuficiencia cardíaca congestiva (RR = 1,19, IC 95 %: 0,18-7,96) ni de cirugía cardiovascular (RR = 0,59, IC 95 %: 0,12-3,03). La amplitud de los intervalos de confianza nos muestra la potencia insuficiente de este estudio consecuencia del reducido tamaño muestral para obtener conclusiones precisas en la mayoría de las variables estudiadas. Otros estudios observacionales, retrospectivos y prospectivos, que han analizado la eficacia de los beta-bloqueantes en el síndrome de Marfan mostraron resultados contradictorios (Koo, Lawrence, and Musini 2017). En la actualidad, la mayoría de los autores sugieren que la terapia con beta-bloqueantes podría disminuir la tasa de dilatación de la raíz aórtica y por ello recomiendan iniciar el tratamiento con estos fármacos tan pronto como se haga el diagnóstico.

Los fármacos beta-bloqueantes y la osteoporosis

La osteoporosis se caracteriza por una disminución de la masa ósea debido a un desequilibrio entre la reabsorción ósea por los osteoclastos y la formación de hueso por los osteoblastos que resulta en huesos que son más frágiles y se fracturan fácilmente. En varios estudios observacionales se ha identificado una asociación entre el tratamiento beta-bloqueante y un menor riesgo de fractura ósea (Baker, Hill, and Summers 2011). En ratas y ratones se ha demostrado que el tratamiento con propranolol aumenta la masa ósea mientras que los fármacos agonistas de los receptores beta-adrenérgicos como la isoprenalina, el clenbuterol y el salbutamol tienen el efecto contrario (Elefteriou 2008). Se piensa que el efecto sobre la densidad ósea de los fármacos agonistas y antagonistas de los receptores beta-adrenérgicos está mediado por los receptores beta 2 presentes en los osteoblastos (Huang et al. 2009). Son necesarios nuevos estudios básicos y ensayos clínicos que confirmen la eficacia de los beta-bloqueantes antes de plantear su uso en osteoporosis.

Los fármacos beta-bloqueantes y la malaria

Se ha descrito que el proceso de invasión de los eritrocitos humanos por el parásito de la malaria *Plasmodium falciparum* es potenciado por el tratamiento con fármacos agonistas de los adrenorreceptores beta y se bloquea con propranolol y con el agonista inverso ICI118551 (Harrison et al. 2003). In vitro, el propranolol redujo entre cinco y diez veces las concentraciones inhibitorias contra el *P falciparum* de los fármacos antipalúdicos y permitió reducir las dosis de antipalúdicos en modelos animales de enfermedad (Murphy et al. 2006). Todos estos estudios sugieren que los fármacos beta-bloqueantes serían potenciales tratamientos para combinar con los actuales antipalúdicos en el tratamiento de la malaria.

Los fármacos beta-bloqueantes en pacientes críticos

En los pacientes sépticos se produce una respuesta inflamatoria exagerada que se acompaña de una activación muy importante del sistema adrenérgico responsable en parte del compromiso hemodinámico y de las alteraciones metabólicas. Estudios observacionales y series de casos han sugerido que los fármacos beta-bloqueantes, sobre todo el esmolol, pueden tener un papel beneficioso estabilizando hemodinámicamente a los pacientes con sepsis. En 2018 se publicaron los resultados de un metanálisis que analizó el uso del esmolol en shock séptico y sepsis (Liu et al. 2018). Los tres ensayos que evaluaron supervivencia mostraron un aumento significativo de la misma con el esmolol en comparación con el control (RR = 2,06; IC del 95 % 1,52–2,79; p 0,006). El uso de esmolol no influyó en la presión arterial media, presión venosa central ni en la saturación de oxígeno, pero redujo la frecuencia cardíaca y las concentraciones de troponina I. En un segundo metanálisis publicado en 2019 en el que se incluyeron estudios observacionales además de ensayos clínicos se observó, sin que puedan descartarse sesgos, una reducción de la mortalidad en los pacientes tratados con beta-bloqueantes (Lee et al. 2019). Posteriormente se han publicado diversos estudios que han demostrado un efecto hemodinámico beneficioso de los fármacos beta-bloqueantes aumentando la función cardíaca tras resucitaciones cardíacas. Estos fármacos se han mostrado beneficiosos en otro tipo de pacientes críticos y hay estudios que sugieren que disminuyen el tiempo de curación de

las quemaduras, reducen la mortalidad en traumatismos craneoencefálicos y mitigan la fibrilación auricular en pacientes sépticos con taquicardia persistente (Bruning et al. 2021). Sin duda, el surgimiento de los fármacos bloqueantes selectivos de los receptores beta 1 de acción ultracorta como el esmolol o el landiolol ha modificado el uso y la visión que se tenía sobre éste tipo de fármacos en los pacientes críticos.

Los fármacos beta-bloqueantes en arteriosclerosis

Fármacos beta-bloqueantes como metoprolol, carvedilol, bisoprolol y nebivolol, a diferencia de los beta-bloqueantes de primera generación, han mostrado en diversos estudios efectos metabólicos beneficiosos o neutros sobre el metabolismo lipídico y de los glúcidos. Igualmente, se ha descrito en estudios experimentales que algunos beta-bloqueantes pueden reducir la adhesión plaquetaria, causar vasodilatación arterial, reducir los fenómenos de adhesión y trans migración de monocitos, disminuir el número y la actividad de células inflamatorias y disminuir la proliferación del músculo liso de la pared arterial. Como consecuencia de todos estos efectos sobre la pared arterial y de la ausencia de efectos metabólicos perjudiciales se ha propuesto a algunos beta-bloqueantes como potenciales agentes para la prevención de la arteriosclerosis y de la enfermedad cardiovascular arterioesclerótica. Futuros ensayos clínicos nos dirán si estos efectos tienen traducción en la clínica.

En resumen, los fármacos beta-bloqueantes constituyen un grupo de fármacos con un notable pasado ya que se vienen utilizando desde hace muchos años en indicaciones de gran relevancia clínica, un brillante presente al haberse aumentado el número de sus indicaciones más allá de las patologías cardiovasculares y un prometedor futuro como nos muestran las nuevas investigaciones publicadas que apoyan su potencial utilidad en patologías de gran relevancia como son el cáncer, la osteoporosis, los pacientes críticos o la enfermedad arterioesclerótica.

Referencias

- Baker, Jillian G., Stephen J. Hill, and Roger J. Summers. 2011. "Evolution of β -Blockers: From Anti-Anginal Drugs to Ligand-Directed Signalling." *Trends in Pharmacological Sciences* 32 (4): 227–34. <https://doi.org/10.1016/J.TIPS.2011.02.010>.
- Bruning, Rebecca, Hannah Dykes, Timothy W. Jones, Nathaniel B. Wayne, and Andrea Sikora Newsome. 2021. "Beta-Adrenergic Blockade in Critical Illness." *Frontiers in Pharmacology* 12 (October). <https://doi.org/10.3389/FPHAR.2021.735841>.
- Chang, Ping Ying, Wen Yen Huang, Cheng Li Lin, Tzu Chuan Huang, Yi Ying Wu, Jia Hong Chen, and Chia Hung Kao. 2015. "Propranolol Reduces Cancer Risk: A Population-Based Cohort Study." *Medicine* 94 (27): e1097. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001097>.
- Childers, W. Kurtis, Christopher S. Hollenbeak, and Pramil Cheriya. 2015. " β -Blockers Reduce Breast Cancer Recurrence and Breast Cancer Death: A Meta-Analysis." *Clinical Breast Cancer* 15 (6): 426–31. <https://doi.org/10.1016/J.CLBC.2015.07.001>.
- Chin, Chih Chien, Jhy Ming Li, Kam Fai Lee, Yun Ching Huang, Kuan Chieh Wang, Hsiao Ching Lai, Chih Chung Cheng, Yi Hung Kuo, and Chung Sheng Shi. 2016. "Selective B2-AR Blockage Suppresses Colorectal Cancer Growth Through Regulation of EGFR-Akt/ERK1/2 Signaling, G1-Phase Arrest, and Apoptosis." *Journal of Cellular Physiology* 231 (2): 459–72. <https://doi.org/10.1002/JCP.25092>.
- Choi, Chel Hun, Taejong Song, Tae Hyun Kim, Jun Kuk Choi, Jin Young Park, Aera Yoon, Yoo Young Lee, et al. 2014. "Meta-Analysis of the Effects of Beta Blocker on Survival Time in Cancer Patients." *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 140 (7): 1179–88. <https://doi.org/10.1007/S00432-014-1658-7>.
- Eleftheriou, Florent. 2008. "Regulation of Bone Remodeling by the Central and Peripheral Nervous System." *Archives of Biochemistry and Biophysics* 473 (2): 231–36. <https://doi.org/10.1016/J.ABB.2008.03.016>.
- Gelosa, Paolo, Laura Castiglioni, Marina Camera, and Luigi Sironi. 2020. "Repurposing of Drugs Approved for Cardiovascular Diseases: Opportunity or Mirage?" *Biochemical Pharmacology* 177 (July): 113895. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.113895>.
- Grytli, Helene Hartvedt, Morten Wang Fagerland, Sophie D. Fosså, and Kristin Austlid Taskén. 2014. "Association between Use of β -Blockers and Prostate Cancer-Specific Survival: A Cohort Study of 3561 Prostate Cancer Patients with High-Risk or Metastatic Disease." *European Urology* 65 (3): 635–41. <https://doi.org/10.1016/J.EURURO.2013.01.007>.
- Harrison, Travis, Benjamin U. Samuel, Thomas Akompong, Heidi Hamm, Narra Mohandas, Jon W. Lomasney, and Kasturi Haldar. 2003. "Erythrocyte G Protein-Coupled Receptor Signaling in Malarial Infection." *Science (New York, N.Y.)* 301 (5640): 1734–36. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1089324>.
- Herrera, Iván, Sonia Pascual, Pedro Zapater, Fernando Carnicer, Pablo Bellot, and José María Palazón. 2016. "The Use of β -Blockers Is Associated with a Lower Risk of Developing Hepatocellular Carcinoma in Patients with Cirrhosis." *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 28 (10): 1194–97. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000677>.
- Huang, H. H., T. C. Brennan, M. M. Muir, and R. S. Mason. 2009. "Functional Alpha1- and Beta2-Adrenergic Receptors in Human Osteoblasts." *Journal of Cellular Physiology* 220 (1): 267–75. <https://doi.org/10.1002/JCP.21761>.
- Hwa, Yi L., Qian Shi, Shaji K. Kumar, Martha Q. Lacy, Morie A. Gertz, Prashant Kapoor, Francis K. Buadi, et al. 2017. "Beta-Blockers Improve Survival Outcomes in Patients with Multiple Myeloma: A Retrospective Evaluation." *American Journal of Hematology* 92 (1): 50–55. <https://doi.org/10.1002/AJH.24582>.
- Işeri, Özlem Darcansoy, Feride İffet Sahin, Yunus Kasim Terzi, Erkan Yurtcu, S. Remzi Erdem, and Faik Sarialioglu. 2014. "Beta-Adrenoreceptor Antagonists Reduce Cancer Cell Proliferation, Invasion, and Migration." *Pharmaceutical Biology* 52 (11): 1374–81. <https://doi.org/10.3109/13880209.2014.892513>.
- Ishida, Junichi, Masaaki Konishi, Nicole Ebner, and Jochen Springer. 2016. "Repurposing of Approved Cardiovascular Drugs." *Journal of Translational Medicine* 14 (1): 269. <https://doi.org/10.1186/s12967-016-1031-5>.
- Jackson, Jeffrey L., Akira Kuriyama, Yachiyo Kuwatsuka, Sarah Nickoloff, Derek Storch, Wilkins Jackson, Zhi Jiang Zhang, and Yasuaki Hayashino. 2019. "Beta-Blockers for the Prevention of Headache in Adults, a Systematic Review and Meta-Analysis." *PloS One* 14 (3). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0212785>.
- Jansen, Lina, Janick Weberpals, Josephina G. Kuiper, Pauline A.J. Vissers, Martin Wolke, Michael Hoffmeister, and Hermann Brenner. 2017. "Pre- and Post-Diagnostic Beta-Blocker Use and Prognosis after Colorectal Cancer: Results from a Population-Based Study." *International Journal of Cancer* 141 (1): 62–71. <https://doi.org/10.1002/IJC.30717>.
- Johannesdottir, Sigrun A., Morten Schmidt, Gary Phillips, Ronald Glaser, Eric V. Yang, Michael Blumenfeld, and Stanley Lemeshow. 2013. "Use of

- SS-Blockers and Mortality Following Ovarian Cancer Diagnosis: A Population-Based Cohort Study." *BMC Cancer* 13 (February). <https://doi.org/10.1186/1471-2407-13-85>.
19. Koo, Hyun Kyoung, Kendra Ak Lawrence, and Vijaya M. Musini. 2017. "Beta-Blockers for Preventing Aortic Dissection in Marfan Syndrome." *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 11 (11). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011103.PUB2>.
 20. Lee, Young R., Michael Sadanand Seth, Dylan Soney, and Hanyu Dai. 2019. "Benefits of Beta-Blockade in Sepsis and Septic Shock: A Systematic Review." *Clinical Drug Investigation* 39 (5). <https://doi.org/10.1007/S40261-019-00762-Z>.
 21. Liu, Ping, Qi Wu, Yu Tang, Zhiguo Zhou, and Malong Feng. 2018. "The Influence of Esmolol on Septic Shock and Sepsis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies." *The American Journal of Emergency Medicine* 36 (3): 470–74. <https://doi.org/10.1016/J.AJEM.2017.11.013>.
 22. Murphy, Sean C., Travis Harrison, Heidi E. Hamm, Jon W. Lomasney, Narla Mohandas, and Kasturi Haldar. 2006. "Erythrocyte G Protein as a Novel Target for Malarial Chemotherapy." *PLoS Medicine* 3 (12): 2403–15. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PMED.0030528>.
 23. Na, Zhijing, Xinbo Qiao, Xuanyu Hao, Ling Fan, Yao Xiao, Yining Shao, Mingwei Sun, et al. 2018. "The Effects of Beta-Blocker Use on Cancer Prognosis: A Meta-Analysis Based on 319,006 Patients." *Oncotargets and Therapy* 11: 4913–44. <https://doi.org/10.2147/OTT.S167422>.
 24. Nkontchou, Gisèle, Mounir Aout, Amel Mahmoudi, Dominique Roulot, Valérie Bourcier, Véronique Grand-Lemaire, Nathalie Ganne-Carrie, Jean Claude Trinchet, Eric Vicaut, and Michel Beaugrand. 2012. "Effect of Long-Term Propranolol Treatment on Hepatocellular Carcinoma Incidence in Patients with HCV-Associated Cirrhosis." *Cancer Prevention Research* 5 (8): 1007–14. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-11-0450>.
 25. Pepe, Guglielmina, Betti Giusti, Elena Sticchi, Rosanna Abbate, Gian Franco Gensini, and Stefano Nistri. 2016. "Marfan Syndrome: Current Perspectives." *The Application of Clinical Genetics* 9 (May): 55–65. <https://doi.org/10.2147/TACG.S96233>.
 26. Quirke, Viviane. 2006. "Putting Theory into Practice: James Black, Receptor Theory and the Development of the Beta-Blockers at ICI, 1958-1978." *Medical History* 50 (1): 69–92. <https://doi.org/10.1017/S0025727300009455>.
 27. Tang, Jing, Zhijie Li, Lan Lu, and Chi Hin Cho. 2013. "β-Adrenergic System, a Backstage Manipulator Regulating Tumour Progression and Drug Target in Cancer Therapy." *Seminars in Cancer Biology* 23 (6 Pt B): 533–42. <https://doi.org/10.1016/J.SEMCAN-CER.2013.08.009>.
 28. Thiele, Maja, Agustín Albillos, Rozeta Abazi, Reiner Wiest, Lise L. Gluud, and Aleksander Krag. 2015. "Non-Selective Beta-Blockers May Reduce Risk of Hepatocellular Carcinoma: A Meta-Analysis of Randomized Trials." *Liver International* 35 (8): 2009–16. <https://doi.org/10.1111/liv.12782>.
 29. Weberpals, Janick, Lina Jansen, Walter E. Haefeli, Michael Hoffmeister, Martin Wolkewitz, Myrthe P.P. Van Herk-Sukel, Pauline A.J. Vissers, and Hermann Brenner. 2017. "Pre- and Post-Diagnostic β-Blocker Use and Lung Cancer Survival: A Population-Based Cohort Study." *Scientific Reports* 7 (1). <https://doi.org/10.1038/S41598-017-02913-8>.
 30. Yap, A., M. A. Lopez-Olivo, J. Dubowitz, G. Pratt, J. Hiller, V. Gottumukkala, E. Sloan, B. Riedel, and R. Schier. 2018. "Effect of Beta-Blockers on Cancer Recurrence and Survival: A Meta-Analysis of Epidemiological and Perioperative Studies." *British Journal of Anaesthesia* 121 (1): 45–57. <https://doi.org/10.1016/J.BJA.2018.03.024>.
 31. Zhong, Shanliang, Dandan Yu, Xiaohui Zhang, Xiu Chen, Sujin Yang, Jinhai Tang, Jianhua Zhao, and Shukui Wang. 2016. "β-Blocker Use and Mortality in Cancer Patients: Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies." *European Journal of Cancer Prevention : The Official Journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)* 25 (5): 440–48. <https://doi.org/10.1097/CEJ.000000000000192>.