

Beta bloqueadores

Benjamín Castañeda C.*
Walter Castañeda A.**

Generalidades

Los beta bloqueadores son fármacos capaces de neutralizar los efectos de los agonistas beta adrenérgicos al competir por los receptores beta, a los que se unen en forma reversible. Como en la mayoría de fármacos, sus efectos no son únicos, toda vez que presentan otros efectos adicionales como: estabilización de membranas (efecto semejante al de la quinidina), actividad simpático mimética intrínseca (ASI) (algunos beta bloqueadores, a los que se considera como agonistas parciales) y selectividad relativa para algunos sub tipos de receptores (1, 2, 5, 8, 9). Desde el punto de vista químico, los beta bloqueadores son fármacos de origen sintético cuya estructura recuerda a la del isoproterenol (3); casi todos poseen un anillo aromático y un carbono asimétrico en posición beta en la cadena lateral, importante para la propiedad beta bloqueante que es exclusiva de los isómeros levógiros, ya que los dextrógiros sólo poseen propiedad estabilizadora de las membranas, y son fármacos de gran liposolubilidad (1, 8).

Powell y Slater (8) en 1958 descubrieron el primer fármaco de la serie, un derivado del isoproterenol, el dcloroisoproteranol (DCI), que por poseer una gran actividad intrínseca no alcanzó a tener importancia clínica. Posteriormente Stephenson sintetizó el pronetalol, que fue retirado del mercado por su capacidad carcinogénica en ratones. Black, Duncan y Shanks introdujeron, en 1965, el propranolol, que sí alcanzó gran difusión clínica y que constituye el prototipo de los beta bloqueadores. Posteriormente han sido introducidos gran cantidad de fármacos con actividad selectiva sobre diferentes receptores beta y aún se sigue buscando el fármaco ideal.

Los diferentes antagonistas β -adrenérgicos se diferencian por su selectividad sobre receptores β , su actividad simpático mimética intrínseca, por su actividad estabilizadora de la membrana, por su liposolubilidad, por su biodisponibilidad, por su vida me-

dia plasmática y por su capacidad de bloquear receptores alfa (α) adrenérgicos.

Clasificación

1. No selectivos: bloquean receptores β -1 y β -2

Propranolol	Pronetalol
Bupranolol	Oxprenolol
Alprenolol	Pindolol
Sotalol	Nadolol
Timolol	Labetalol

2. β -1 Selectivos (cardioselectivos)

Acbutolol	Pamatolol
Metoprolol	Practolol
Atenolol	Betaxolol
Esmolol	Celiprolol

3. β -2 selectivos

Butoxamina

4. Bloqueadores beta-alfa (β - α)

Labetalol	Adimolol
Prizidolol	Bucindolol

Cada uno de los grupos puede ser subdividido en: con y sin actividad simpático-mimética extrínseca (Cuadro 1)

Farmacocinética

La cinética de los beta-bloqueadores, como la totalidad de fármacos, depende de su solubilidad: algunos de ellos son muy liposolubles: propranolol, alprenolol, metoprolol, oxprenolol; otros son poco liposolubles: atenolol, pindolol, practolol y otros altamente hidrosolubles: acebutolol, sotalol, timolol, talamolol (10).

Los betabloqueadores muy liposolubles se caracterizan por ser fácilmente absorbidos en el tracto gastrointestinal, de lenta metabolización hepática, con gran capacidad de ligarse a las proteínas plasmáticas y de amplia distribución en el organismo; asimismo tienen una vida media plasmática corta. A su vez los betabloqueadores hidrosolubles se caracterizan por:

* Profesor Principal de Farmacología USMP.

** Residente de Cirugía USMP.

Cuadro 1
 CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS DE LOS ANTAGONISTAS β -ADRENÉRGICOS

Compuesto	Actividad simpaticomimética intrínseca	Actividad estabilizadora de la membrana	Solubilidad en lípidos log Kp*	Biodisponibilidad oral %	Vida media en plasma, horas**
I. Antagonistas $\beta(\beta_1+\beta_2)$ adrenérgicos no selectivos					
Propranolol	0	++	3,65	~25	3-5
Nadolol	0	0	0,7	~35	10-20
Timolol	0	0	2,1	~50	3-5
Pindolol	++	±	1,75	~75	3-4
Labetalol	***	±	—	~20	4-6
II. Antagonistas β_1 -adrenérgicos					
Metoprolol	0	±	2,15	~40	3-4
Atenolol	0	0	0,23	~50	5-8
Esmolol	0	0	—	—	0,13
Acebutolol	+	+	1,9	~40	2-4

* Kp es el coeficiente de partición de octanol y agua; propranolol y atenolol se encuentran en los extremos lipofílico e hidrofílico, respectivamente.

** La duración del efecto, en general, es más prolongada de lo que se deducirá de la $t_{1/2}$ plasmática.

*** El labetalol es también un antagonista α_1 -adrenérgico potente.

Fuente: Drauer (1987), McDevitt (1987) y otras referencias citadas en el texto.

poca absorción en el tracto digestivo, escasa o nula metabolización hepática (bajo efecto de primer paso hepático), mayor eliminación renal, baja capacidad de ligarse a las proteínas plasmáticas, volumen de distribución bajo y vidas medias plasmáticas largas. La absorción de los betabloqueadores administrados por vía oral es lo suficientemente buena como para considerarla como la de elección, se ligan a proteínas plasmáticas y se distribuyen en todos los tejidos, alcanzando concentraciones mayores en pulmones y corazón; la capacidad de penetración en el LCR guarda relación directa con la liposolubilidad del producto, los liposolubles atraviesan la barrera hemoencefálica con mayor facilidad y se metabolizan en mayor porcentaje antes de eliminarse. Es importante recordar que tanto el alprenolol como el propranolol poseen metabolitos activos de importancia terapéutica (8).

Farmacodinamia

El prototipo de los betabloqueadores es, indudablemente, el propranolol. Es el más estudiado y constituye el patrón de comparación de este amplio grupo de fármacos. Las propiedades farmacológicas de los betabloqueadores pueden ser explicadas, casi en su totalidad, en base a los conocimientos de los efectos producidos por activación de los receptores

adrenérgicos existentes en los diferentes tejidos, así como de la actividad de los nervios simpáticos que los inervan. De esta forma podemos explicarnos, por ejemplo, la poca acción de los β -bloqueadores en pacientes en reposo con corazón normal y la gran respuesta en sujetos con control simpático aumentado, como sucede durante el ejercicio o el estrés (2, 5, 6, 9).

Aparato Cardiovascular.— Los principales beneficios terapéuticos de los β -bloqueadores se presentan en el aparato cardiovascular en el que podemos considerar las siguientes acciones:

- Antiarrítmicas
- Acción inotropa negativa
- Disminución del gasto cardíaco
- Hipotensión arterial
- Acción cardioprotectora

Acción Antiarrítmica. Como las catecolaminas poseen acciones cronotropas e inotropas positivas (efecto β -1 adrenérgico), la administración de β -bloqueadores disminuye la frecuencia cardíaca y la fuerza de contracción del corazón. Mayor será el efecto mientras mayor sea la actividad simpática.

Los antagonistas β -adrenérgicos poseen efectos importantes sobre el ritmo y el automatismo cardíacos; reducen el ritmo sinusal, disminuyen el ritmo espontáneo de despolarización de los focos ectópicos, disminuyen la velocidad de conducción auricular y

Efectos metabólicos

Los beta bloqueadores adrenérgicos alteran el metabolismo de los carbohidratos y lípidos al modificar la actividad de las catecolaminas que promueven la glucogenólisis y movilizan a la glucosa como respuesta a la hipoglicemia. Los beta bloqueadores no selectivos pueden impedir la recuperación de la hipoglicemia en los diabéticos insulino-dependientes, potenciando, de esta manera, la duración de la hipoglicemia insulínica. Debe tenerse muchísimo cuidado de emplear beta bloqueadores en pacientes portadores de diabetes lábil; en caso de ser necesario es preferible indicar un β -1 selectivo, que son los fármacos que menos influyen en la recuperación de la hipoglicemia. Todos los beta bloqueadores enmascaran la taquicardia que se produce como respuesta fisiológica a la hipoglicemia, dificultando el diagnóstico de esta contingencia (1, 2, 5, 9, 10). Rara vez los betabloqueadores adrenérgicos afectan significativamente la producción de insulina, aunque los agonistas beta adrenérgicos favorecen la liberación de la misma.

La estimulación de receptores beta adrenérgicos activa la lipasa, sensible a las hormonas, en las células grasas, dando como resultado el incremento de ácidos grasos libres en la circulación. El incremento de ácidos grasos constituye una fuente importante de energía para los músculos en ejercicio; los betabloqueadores pueden disminuir esta respuesta energética importante. En algunos pacientes, los betabloqueadores no selectivos aumentan en forma moderada la concentración plasmática de triglicéridos y disminuyen las lipoproteínas de alta densidad. Los bloqueadores adrenérgicos β -1 selectivos y los que poseen actividad simpático mimética intrínseca (ASI) pueden influir en menor grado sobre el metabolismo de los lípidos.

El ejercicio incrementa la salida de K desde el músculo estriado: las catecolaminas liberadas durante el ejercicio tienden a amortiguar el incremento de K sérico, al favorecer su entrada al músculo; los betabloqueadores anulan este efecto amortiguador de las catecolaminas.

Otras Acciones.— Los betabloqueadores adrenérgicos suprimen el temblor inducido por catecolaminas, bloquean la inhibición de la degranulación de los mastocitos producida por las catecolaminas; a dosis elevadas ejercen efecto depresor del SNC, reducen la ansiedad y disminuyen la excitabilidad de los centros vasomotores. Disminuyen la presión del globo ocular al disminuir la secreción del humor acuoso, por lo que son utilizados en el tratamiento del glaucoma de ángulo abierto, siendo el timolol el más usado tópicamente, sin alterar el diámetro pupilar ni el fenómeno

de la acomodación. Es importante la acción analgésica de los betabloqueadores adrenérgicos, sobre todo en el tratamiento de la migraña.

Indicaciones

Los antagonistas beta adrenérgicos son ampliamente utilizados en el tratamiento de la hipertensión arterial, la angina de pecho y las arritmias supraventriculares y ventriculares (1, 2, 3, 6, 9, 10). Tienen gran interés en el tratamiento del infarto agudo del miocardio, para prevenir las recidivas y reducir el área de necrosis en pacientes que sobreviven un primer ataque; se ha demostrado que la administración intravenosa de beta bloqueadores en fases tempranas del infarto agudo, disminuye la mortalidad en casi el 10%, se han descrito efectos beneficiosos en el tratamiento de algunas formas de insuficiencia cardíaca, como es el caso de la insuficiencia cardíaca idiopática, dándose como posibles mecanismos la estabilización de la actividad simpática y la neutralización de la sobrecarga de Ca (3, 7, 11). Los beta bloqueadores se emplean, a menudo, en el tratamiento del aneurisma agudo disecante de la aorta; la acción beneficiosa probablemente se deba a la disminución de la fuerza de contracción cardíaca. Además, estos fármacos están indicados en el manejo farmacológico del feocromocitoma, en la estenosis subaórtica hipertrófica; en la migraña, donde el propranolol reduce la frecuencia de los ataques; en el glaucoma de ángulo abierto, en el que el timolol aplicado localmente (una gota de la solución al 0,25% -0,50% cada 12 horas) da buenos resultados; los antagonistas beta adrenérgicos liposolubles son efectivos para calmar las situaciones de angustia, tensión y estados de pánico, aunque son menos eficaces que las benzodiazepinas y los anti-depresivos, respectivamente. Los beta bloqueadores controlan eficazmente muchos de los signos y síntomas cardiovasculares del hipertiroidismo y son útiles en el tratamiento definitivo del mismo. Los beta bloqueadores son útiles, también, en el tratamiento de la abstinencia alcohólica y la acatisia.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes de este grupo de fármacos están en relación al bloqueo farmacológico de los receptores beta y son raras las reacciones adversas graves no relacionadas con el bloqueo de dicho receptor.

Los beta bloqueadores pueden inducir insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes con reserva disminuida, toda vez que el sistema nervioso simpático brinda un apoyo crucial para la función cardíaca;

estos fármacos pueden desencadenar o exacerbar la insuficiencia cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca compensada, en infarto miocárdico agudo o cardiomegalia. En pacientes con trastornos de la conducción aurículo-ventricular pueden causar bradiarritmias de graves consecuencias. Pueden agravar los síntomas de enfermedad vascular periférica o desarrollar el fenómeno de Raynaud.

La interrupción repentina de los betabloqueadores, en tratamientos prolongados, puede acarrear graves consecuencias en el paciente, pues puede presentar crisis hipertensivas, arritmias graves, infarto miocárdico e incluso muerte súbita; aunque el mecanismo de estas complicaciones no está claro, está bien establecido que después de un tratamiento prolongado con beta bloqueadores se produce una sensibilización a los agonistas beta adrenérgicos. Con el objeto de atenuar estos efectos es conveniente suspender la medicación en forma gradual, durante 8 ó 10 días.

En pacientes con enfermedad broncoespástica, los beta-bloqueadores pueden ocasionar un incremento de la resistencia bronquial que haga peligrar la vida de los mismos; los beta-bloqueadores β -1 específicos y los que poseen ASI tienen menos posibilidades de producir estos efectos.

Como efectos adversos de los β -bloqueadores, dependientes del SNC se han descrito: fatiga, insomnio, pesadillas y depresión; es probable que estos efectos se presenten con mayor frecuencia con los de mayor liposolubilidad (12).

El bloqueo beta adrenérgico puede dificultar el reconocimiento de la respuesta hipoglucémica en el paciente, además de incremento de triglicéridos plasmáticos.

No se dispone de información definitiva sobre la seguridad de estos fármacos durante el embarazo y

no se ha definido con claridad la incidencia de disfunción sexual en pacientes tratados por períodos prolongados con antagonistas beta adrenérgicos.

Toxicidad

Aunque las manifestaciones por sobredosificación de beta bloqueadores dependen de las características del fármaco ingerido (liposolubilidad, ASI, selectividad, propiedad estabilizadora de membranas), son frecuentes las siguientes: bradicardia, hipotensión arterial, bloqueo AV, ensanchamiento de QRS; puede ocurrir convulsiones, angustia, depresión. La bradicardia severa puede tratarse con atropina, aunque muchas veces requiere de marcapaso.

Interacciones farmacológicas

Se han descrito interacciones farmacocinéticas como farmacodinámicas entre los antagonistas beta adrenérgicos y otros fármacos. Colesteramina, colestipol y sales de aluminio pueden reducir la absorción de los betabloqueadores en el tracto digestivo. Fármacos inductores enzimáticos como fenobarbital, fenitoina, rifampicina, al igual que el tabaquismo pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de beta bloqueadores y como tal disminuir el efecto terapéutico. La cimetidina, la hidralazina y otros fármacos que alteren el flujo sanguíneo hepático pueden incrementar la biodisponibilidad del propranolol y el metoprolol. A su vez los beta bloqueadores de los canales de Ca y los diuréticos tienen efectos sinérgicos con los beta bloqueadores; en cambio la indometacina al igual que otros antiinflamatorios no esteroideos pueden contrarrestar los efectos antihipertensivos de los antagonistas beta adrenérgicos; asimismo disminuyen la sensibilidad a la insulina (4).

BIBLIOGRAFIA

1. Goodman y Gilman. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. Novena Edición. Editorial Mc Graw-Hill Interamericana, 1996.
2. Goth. *Farmacología Médica*. Decimotercera Edición. Editorial Mosby, 1993.
3. Gysling E – Cardiovascular Pharmacotherapy in old age: How beneficial is it? What does it cost? *Schweiz Rundsch Med-Prax*. 1995 Oct. 31, 84 (44): 1248-51.
4. Jacob S, Rett K, Wicklmayr M, Agrawal R, Augustin HJ, Dietze GJ. Differential effect of chronic treatment with two beta-blocking agents on insulin sensitivity: the carvedilol-metoprolol study. *J Hypertens*. 1996 Apr, 14 (4): 489-94.
5. Katzung Bertram G. *Farmacología básica y clínica*. Sexta Edición. Editorial Manual Moderno, 1996.
6. *Manual de Terapéutica Médica*. Tercera Edición. Editorial McGraw Hill Interamericana, 1996.
7. Merin RG – New directions in the treatment of heart failure: some paradoxical observations. *J Card Surg*. 1995 Jul, 10 (4 Suppl): 509-13.
8. Samaniego Edgar – *Fundamentos de Farmacología Médica*. Cuarta Edición. Editorial de la Universidad Central, Quito, 1992.
9. Smith/Reynard. – *Farmacología*. Editorial Médica Panamericana, 1993.
10. Velásquez – *Farmacología*. 16ª Edición. Editorial Interamericana McGraw Hill, 1993.
11. Waagstein F – Adrenergic beta-blockings agents in congestive heart failure due to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 1995 Dec, 16 Suppl. O: 128-32.
12. Yamada Y, Shibuya F, Hamada J, Sawada Y, Yga T. Prediction of sleep disorders induced by beta-adrenergic receptor blocking agents based on receptor occupancy. *J Pharmacokinet Biopharmacol*. 1995 Apr, 23 (2): 1312-45.