

El bloqueo de los receptores beta adrenérgicos periféricos produce una respuesta **antihipertensiva** compleja. Por otro lado, algunos fármacos del grupo desarrollan también efectos **antianginosos** y/o **antiarrítmicos** clínicamente útiles.

- Reducción del rendimiento cardíaco
- Disminución de la liberación de renina
- Bajada general de la actividad del sistema nervioso simpático (tono simpático).
- Reducción del retorno venoso y del volumen plasmático.

- **Cardioselectividad**: Implica una acción específica sobre receptores β_1 (cardíacos). No mejora la eficacia terapéutica, pero reduce la incidencia de algunos efectos adversos, especialmente de tipo respiratorio y metabólico, ligados a los receptores β_2 . Es el que más trascendencia clínica tiene.
- **Actividad simpaticomimética intrínseca** (Actividad agonista parcial): Supone que existe una estimulación beta adrenérgica previa al bloqueo. Esto proporciona un tono simpático en reposo, pero que no suele tener repercusiones en condiciones clínicas normales. Algunos estudios han sugerido una menor tendencia de los fármacos que poseen esta propiedad a producir alteraciones en los niveles lipídicos sanguíneos.

Tabla 1. Propiedades farmacológicas de los betabloqueantes

[illegible]

δ1/δ2: Cardioselectividad relativa: (+) Cardioselectivo; (±) Semiselectivo; (–) No cardioselectivo. **Vasodil.:** Efecto vasodilatador (por bloqueo o a través de otros mecanismos). **ASI:** Actividad simpaticomimética intrínseca. **Lipos.:** Liposolubilidad relativa: (+++) Elevada; (++) Moderada; (+): Pequeña; (±): Mínima. **MPP:** Metabolismo de primer paso: (+): Extenso; (±): Menos del 20%; (–): Inapreciable. **BO:** Biodisponibilidad oral (en %). **T1/2:** Semivida de eliminación. **Vd:** Volumen de distribución. **UPP:** Unión a proteínas plasmáticas. **Elimin.:** Tipo de eliminación preponderante (R: renal; H: hepática; S: sangre, por esterazas plasmáticas)

Bajo el punto de vista de la utilización terapéutica, todos los betabloqueantes pueden considerarse igualmente efectivos en el tratamiento de la **hipertensión arterial**. El resto de indicaciones de los betabloqueantes son:

- **Profilaxis de la muerte postinfarto.** Ha sido demostrada clínicamente para **propranolol**, **timolol** y **metoprolol**, pero muy probablemente sea generalizable al resto de los betabloqueantes. El efecto preventivo es sólo manifiesto en pacientes de alto riesgo (se ha conseguido reducir la mortalidad hasta en un 40%, con propranolol), pero no ocurre lo mismo con los pacientes de bajo riesgo (con pocos o ningún factor de riesgo), en los que no se han observado diferencias en la mortalidad con el uso de betabloqueantes y de placebo.
- **Insuficiencia cardíaca.** En los pacientes con *insuficiencia cardíaca* congestiva debida a una *cardiomiopatía dilatada idiopática*, algunos de los síntomas de la insuficiencia pueden ser agravados por los betabloqueantes y por este motivo su uso en esta indicación ha sido tradicionalmente cuestionado. Sin embargo, algunos datos han vuelto a hacer reconsiderar el papel de los betabloqueantes en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. En este sentido, las mediciones de noradrenalina en el miocardio permiten afirmar que en la insuficiencia cardíaca existe un aumento (y no un descenso, como se creía) de la actividad adrenérgica, sugiriéndose que la activación adrenérgica crónica podría agravar el curso natural de la insuficiencia cardíaca y, por ello, se está reconsiderando el tratamiento con betabloqueantes. De hecho, el empleo de **metoprolol** ha conducido a reducciones del 35% de la mortalidad a lo largo de períodos de 12–18 meses, con un aumento de la tolerancia al ejercicio físico en los pacientes. Los casos de insuficiencia cardíaca asociados a *isquemia miocárdica* parecen responder peor que aquellos relacionados con cardiomiopatía dilatada. Sin embargo, el empleo de **carvedilol** (alfa y betabloqueante) está demostrando interesantes resultados en este tipo de pacientes, con reducciones de hasta un 65% en la mortalidad y del 25–30% en el riesgo de hospitalización por causas cardiovasculares, frenando el deterioro cardiovascular.
- **Arritmias cardíacas.** **Esmolol** es un betabloqueante de acción ultracorta, eficaz en cuadros arrítmicos supraventriculares (aleteo y fibrilación auricular, taquicardia sinusal), así como en el control de la taquicardia e hipertensión asociadas a cirugía (tanto si es cardíaca como si no lo es). **Propranolol** y **nadolol** han sido utilizados en el tratamiento de la *taquicardia supraventricular paroxística*, aunque en esta arritmia sólo se utilizan fármacos si no son efectivas otras medidas, tales como reposo o estimulación vagal. En cualquier caso, no se trata del tratamiento de primera elección. **Propranolol** también se usa en casos de *fibrilación auricular*, especialmente en jóvenes o en cuadros sin insuficiencia congestiva. Por su parte, **sotalol** es efectivo en algunos casos de *taquicardia ventricular*.
- **Angina de pecho.** Los betabloqueantes constituyen un buen tratamiento preventivo de la angina, pero en general no son recomendables para los cuadros vasoespásticos (angina de Prinzmetal).
- **Varices esofágicas sangrantes.** Se han conseguido resultados sinérgicos con la asociación de betabloqueantes (nadolol) y nitratos orgánicos (mononitrato de isosorbida) en la profilaxis secundaria de las varices esofágicas sangrantes. En estudios clínicos realizados a lo largo de 18 meses, se han conseguido reducir en un 50–55% la mortalidad, las recurrencias de los procesos hemorrágicos y las complicaciones atribuidas al propio tratamiento, en comparación con la **escleroterapia**, considerada hasta ahora como referencia terapéutica en este tipo de procesos.
- **Profilaxis de la migraña.** No todos los compuestos del grupo son eficaces. Se puede elegir entre **propranolol**, **atenolol**, **metoprolol** y **nadolol**. Son totalmente ineficaces oxprenolol, acebutolol y alprenolol y medianamente eficaces (y por tanto, menos deseables) **pindolol** y **timolol**.
- **Hipertiroidismo.** El bloqueo beta adrenérgico tiende a revertir con rapidez muchos de los síntomas de hipertiroidismo (taquicardia, temblores, ansiedad, etc.), mejorando la sensación de bienestar de los pacientes. Todos los fármacos del grupo son eficaces en esta indicación, aunque no influyen en la disfunción tiroidea. Se trata de una terapia paliativa, que se debe ir retirando de forma progresiva a medida que va haciendo efecto el tratamiento antitiroideo convencional (carbimazol, metimazol, etc). Debe tenerse especial cuidado con los cuadros de insuficiencia cardíaca, estén o no asociados al propio hipertiroidismo.
- **Ansiedad.** **Propranolol** ha demostrado su utilidad en la prevención e la ansiedad asociada a la actuación ante público; es decir, el pánico de escena. Reduce notablemente los síntomas somáticos y los temblores.
- **Acatisia asociada al tratamiento con antipsicóticos.** La acatisia consiste en una agitación motora sin sintomatología psiquiátrica asociada, que aparece con alta incidencia y de forma gradual (de cinco

días a tres meses) con los tratamientos con fármacos antipsicóticos. **Propranolol** ha mostrado ser eficaz en el tratamiento de este cuadro.

- **Glaucoma en ángulo abierto.** Los betabloqueantes, en aplicación oftálmica, reducen la formación de humor acuoso por el cuerpo ciliar. Con ello, disminuyen la presión intraocular en un 20–30%, siendo sus efectos aditivos con los de otros fármacos. El fármaco de referencia en esta indicación es **timolol** (no selectivo), aunque **betaxolol** y otros agentes cardioselectivos están desplazando al anterior.

Alfa y betabloqueantes

Labetalol y **carvedilol** son betabloqueantes no selectivos con cierta capacidad adicional de bloquear receptores 1. Por tanto, además de las acciones típicas de los betabloqueantes tienen acción dilatadora arteriolar.

En la aplicación como antihipertensivos, la disminución adicional de la resistencia periférica por acción bloqueante alfa es teóricamente una ventaja. Además, la menor reducción de la frecuencia cardíaca inducida con carvedilol puede prevenir la bradicardia severa, uno de los efectos adversos más frecuentes e importantes en pacientes tratados con betabloqueantes cardioselectivos.

En la práctica, las características de la acción mixta imponen una limitación importante a su utilidad.

- Las acciones bloqueantes alfa y beta no son propiedades intrínsecas de la molécula, sino que están repartidas desigualmente entre diferentes *estereoisómeros**. Por tanto la relación de bloqueo alfa/beta es variable según el porcentaje de estereoisómeros del preparado. Incluso es diferente según la vía de administración. La acción alfabloqueante de labetalol es mucho mayor por vía inyectable que por vía oral, probablemente por diferencias en la absorción o metabolismo de los isómeros.
- *En cualquier caso la acción betabloqueante es mucho más pronunciada que la alfabloqueante.* La relación α/β de labetalol va de 1:3 al 1:7. La de carvedilol es de 1:10 a 1:100. A cualquier nivel de bloqueo beta que se considere, la acción bloqueante alfa de carvedilol es la mitad de la de labetalol.
- *La acción alfabloqueante se pierde con el tiempo.* Al cabo de unos seis meses de tratamiento continuado, la acción antihipertensiva se debe casi exclusivamente a bloque beta.
- La principal utilidad específica de labetalol es por vía IV en *crisis hipertensivas*. En estas condiciones la acción vasodilatadora por bloqueo alfa es significativa y útil.
- En las aplicaciones normales de los antihipertensivos (vía oral a largo plazo) estos fármacos son equiparables a todos los efectos a los *betabloqueantes no cardioselectivos*.

Sin embargo, **carvedilol** está demostrando que en determinadas indicaciones no convencionales (insuficiencia cardíaca, por ejemplo), la acción vasodilatadora resulta interesante. En el resto de las indicaciones típicas de los betabloqueantes, la acción alfabloqueante no es más que una posible fuente de efectos adversos.

Efectos adversos de los betabloqueantes

Los efectos adversos más característicos de los betabloqueantes están estrechamente relacionados con sus propiedades farmacológicas básicas. Así, la bradicardia, que puede derivar hasta una insuficiencia cardíaca.

No es aconsejable la suspensión brusca del tratamiento con betabloqueantes, debido al riesgo de que se reproduzcan ataques anginosos en pacientes predispuestos, que incluso pueden evolucionar hacia un infarto de miocardio.

Los efectos vasoconstrictores periféricos son más comunes con los derivados sin actividad vasodilatadora o no cardioselectivos. En este sentido, se han observado casos del fenómeno de Raynaud, frialdad en las extremidades o incluso gangrena, particularmente en los **ancianos**, que tienden a tolerar peor a los betabloqueantes que a otros fármacos antihipertensivos (se prefiere el uso de antagonistas del calcio en estos

pacientes).

Se pueden producir episodios de broncoespasmo en pacientes con historial de asma o EPOC. En este sentido, ningún betabloqueante está exento de riesgo, aunque éste es algo menor con los derivados cardioselectivos.

Los fármacos más lipófilos del grupo han sido asociados con la aparición de pesadillas e incluso alucinaciones, debido a la mayor facilidad para difundir a través de la barrera hematoencefálica. Son relativamente comunes los casos de disfunción sexual en varones, especialmente con propranolol.

Los betabloqueantes pueden enmascarar los principales síntomas asociados a un cuadro de hipoglucemia, lo cual podría impedir la adopción de medidas compensatorias. Además, pueden provocar directamente hiperglucemia, al estimular la glucogenolisis hepática. Todo ello aconseja utilizar este grupo de medicamentos de forma muy precautoria o incluso no usarlos en pacientes diabéticos.

Por lo que se refiere a los casos de dislipemias asociadas a los betabloqueantes, parece que estos tienden a incrementar las tasas de VLDL-colesterol y de triglicéridos, reduciendo las de HDL. Se ha atribuido a los derivados no cardioselectivos sin actividad simpaticomimética intrínseca (ASI) un efecto más marcado, aunque existen excepciones a esta norma. En cualquier caso, parece que los siguientes fármacos del grupo afectan o poco o nada a los lípidos plasmáticos: Atenolol, carvedilol, celiprolol, labetalol y pindolol. Posiblemente, haya alguno más.

Finalmente, es importante no olvidar el amplio capítulo de las **interacciones farmacológicas** de los betabloqueantes, tanto de tipo farmacocinético como farmacodinámico.

ANESTÉSICOS LOCALES

Los anestésicos locales son fármacos que producen un bloqueo reversible de la conducción del impulso nervioso en cualquier parte del sistema nervioso a la que se apliquen. Como consecuencia de ello, la función sensitiva o motora de las fibras nerviosas queda inhibida de forma transitoria en el lugar de administración del anestésico o en el área inervada por las estructuras nerviosas en cuya vecindad se aplica.

Los anestésicos locales inhiben la génesis y conducción del impulso nervioso al bloquear los canales de sodio (Na^+) voltaje-dependientes de la membrana de las células nerviosas. La menor entrada de sodio deprime la excitabilidad, la velocidad de despolarización y la amplitud del potencial de acción, hasta niveles en los que ya no es capaz de excitar la membrana en reposo colindante y generar un nuevo potencial de acción.

La sensibilidad de cada fibra nerviosa frente a un anestésico local depende de tres factores: diámetro de la fibra, frecuencia de disparo y duración del potencial de acción, y su disposición anatómica (Tabla 1).

Tabla 1. Tipos y características de las fibras nerviosas

Tipo de fibra	Función	Diámetro (μm)	Mielina	Velocidad de conducción (m/s)	Orden de bloqueo
A	Motora	12–20	+	70–120	4
A	Tacto, presión	5–12	+	30–70	3
A	Tono muscular	3–6	+	15–30	3
A	Dolor, temperatura	2–5	+	12–20	2
B	Preganglionar SNS	<3	+	3–15	1
SC	Postganglionar SNS	0,3–1,3	–	0,7–1,3	1
d C	Dolor	0,4–1,2	–	0,5–2,2	1

- Diámetro de la fibra nerviosa.– Cuanto mayor es, tanto mayor debe ser la concentración de anestésico empleado para el bloqueo.
- Frecuencia de disparo y duración del potencial de acción.– Las fibras transmisoras de la sensación dolorosa disparan a mayor frecuencia y generan potenciales de acción más largos que las fibras motoras.
- Disposición anatómica de las fibras nerviosas.– En los troncos nerviosos de función mixta, los nervios motores suelen localizarse en la periferia, lo que se bloquean antes las funciones motoras que las sensitivas. En las extremidades, las fibras sensoriales proximales se localizan en la superficie, mientras que la inervación sensorial distal se localiza en el centro del haz nervioso. Por lo tanto, la anestesia se desarrolla primero proximalmente y luego difunde distalmente, a medida que penetra el fármaco en el centro del haz nervioso.

De acuerdo con estos tres criterios, cuando se aplica un anestésico local a un nervio mixto, la secuencia de bloqueo es la siguiente:

- Fibras B y sC (funciones autónomas): vasodilatación.
- Fibras d C (sensación dolorosa): analgesia.
- Fibras A (sensibilidad térmica y dolorosa): analgesia.
- Fibras A (conducción motora y propiocepción): pérdida de actividad motriz y sensibilidad táctil.

Como es lógico, la recuperación del bloqueo sigue un orden inverso al de su aparición.

Diferencias entre anestésicos locales

Desde el punto de vista estructural Existen dos grupos de anestésicos, los **ésteres** y las **amidas**. Sus principales características están recogidas en la Tabla 2, aunque en términos generales pueden establecer las siguientes diferencias:

- Los derivados de amida muy raramente producen reacciones alérgicas, frente a lo que ocurre con los derivados de éster (5% de incidencia en estos últimos).
- El metabolismo de las amidas es más limitado y lento que el de los ésteres, motivo por el que suelen tener una duración de acción mayor.
- Los derivados de amida tienden a producir vasoconstricción (generalmente leve).

Desde el punto de vista de la utilización, los aspectos más determinantes de los anestésicos locales son la latencia (tiempo transcurrido entre la administración y aparición del efecto anestésico) y la duración de acción.

La **latencia** es mayor cuanto más básico es el anestésico. Como todos ellos son bases débiles, cuanto menor sea su pKa, mayor será la proporción de fármaco no ionizado (forma bajo la que puede atravesar las membranas nerviosas). Por otro lado, la latencia disminuye cuando mayor es la liposolubilidad y la dosis administrada, y cuanto menor es la distancia desde el punto de administración hasta el nervio.

La **duración** depende fundamentalmente de la liposolubilidad del anestésico local. Además, la mayor fijación a las proteínas tisulares condiciona una mayor potencia anestésica y una mayor duración, pero también una mayor toxicidad.

Tabla 2. Tipos y características de los anestésicos locales

Notas.– (1) E= Ester; A= Amida. (2) Concentración habitualmente utilizada. (3) Expresada en miligramos (mg), S/V= Sin vasoconstrictor; C/V= Con vasoconstrictor.

Utilización de vasoconstrictores

La duración del bloqueo de la conducción nerviosa es proporcional al tiempo que las fibras nerviosas están en contacto con el anestésico. La vasodilatación producida por el propio fármaco (en especial, las amidas) tiende a reducir rápidamente su concentración en la zona de anestesia acortando la duración de sus efectos. Por ello, la adición de un agente **vasoconstrictor** permite:

- Localizar el anestésico en el punto deseado.
- Aumentar la intensidad y duración de la anestesia.
- Retrasar el paso del anestésico a la circulación sistémica, lo que reduce su toxicidad general.
- Reducir la hemorragia (en intervenciones quirúrgicas menores).

Los vasoconstrictores más utilizados son **adrenalina** (1/80.000– 1/250.000) y **fenilefrina** (1/25.000).

Vías de administración de anestésicos generales

- Tópica.– Los anestésicos locales no atraviesan la piel intacta, pero puede haber una absorción significativa cuando hay heridas, quemaduras o úlceras cutáneas. También puede aplicarse sobre las membranas mucosas (nariz, boca, encía, garganta, vías genitourinarias, etc.). Es preciso tener en cuenta que esta vía puede provocar una sensibilización en personas alérgicas (mucho más común con los derivados de éster).
- Infiltración.– Supone la inyección directa en los tejidos a anestesiar. Suelen ser precisas dosis relativamente grandes para anestesiar zonas relativamente pequeñas. En cirugía menor de las extremidades inferiores se usa la **anestesia regional IV**, en la que se utiliza un torniquete para reducir al máximo el retorno venoso en la extremidad, localizando el efecto anestésico de una forma muy efectiva.
- Bloqueo nervioso.– Es una variedad de la anestesia por infiltración, en la que se inyecta el anestésico en las inmediaciones del tronco o plexo nervioso a anestesiar. Permite utilizar dosis más bajas, pero exige una gran precisión, de ahí que sólo se emplee por personal sanitario especializado.
- Raquídea.– Consiste en administrar un anestésico local dentro del líquido céfalo–raquídeo a través del espacio lumbar.

Epidural.– Similar a la anterior, pero a través del espacio epidural, generalmente mediante infusión continua (o utilizando

AGENTES ANTIGLUCOMA

GLAUCOMA SIMPLE CRONICO (Glaucoma en ángulo abierto)

La principal causa de glaucoma en los países occidentales es la hipertensión ocular (aunque hay forma de glaucoma normotensionales). Por ello, el principal objetivo de la terapia es mantener la presión intraocular en valores inferiores a los que puedan causar lesión en el disco óptico. En principio, esto significa una presión inferior a 21 mm de Hg, pero la presión intraocular óptima depende del estado general del ojo y sobre todo de las lesiones previas producidas por la hipertensión ocular crónica. En cualquier caso, mejor criterio que la medida de la presión intraocular (PIO) es comprobar que no progresa el deterioro visual.

Un primer tratamiento muy utilizado es un **betabloqueante tópico**, que tiene la comodidad de aplicarse una o dos veces al día y que, sobre todo, no altera el diámetro pupilar y no produce alteraciones en la acomodación, visión borrosa, fotofobia, etc., como ocurre con los mióticos o los adrenérgicos. Su único inconveniente es que debe darse con precaución a pacientes con asma o bradicardia, porque puede tener absorción sistémica significativa.

El inhibidor tópico de anhidrasa carbónica **dorzolamida** es una alternativa a considerar en los casos en que el betabloqueante esté contraindicado. La **pilocarpina** es un medicamento antiguo pero tan eficaz como los betabloqueantes, cuyos principales inconvenientes son que debe ser aplicado cuatro veces al día y los problemas derivados de la miosis, así como producir espasmos en la acomodación que pueden ser particularmente molestos en los pacientes jóvenes.

La **adrenalina** (epinefrina) puede administrarse dos veces al día pero causa con frecuencia irritación ocular y problemas de hipersensibilidad. Probablemente, el mejor es **dipivefrina**.

La eficacia del **latanoprost** ha sido ampliamente contrastada, a pesar de ser el más moderno de los fármacos antiglaucomatosos. En comparación con timolol, latanoprost presenta una cierta superioridad en cuanto al grado de reducción de la presión intraocular. El efecto parece mantenerse durante períodos largos de tratamiento, sin merma apreciable del grado de actividad. Un porcentaje variable (2–7%) de pacientes tratados durante seis meses y hasta un 15% en los tratados durante un año, experimentan un aumento de la pigmentación del iris, más manifiesta en los ojos de color claro (azul, gris, etc). La acumulación de pigmento oscuro (marrón) tiende a localizarse en la porción central del iris. Con la continuación, el color del iris tiende a hacerse más uniforme, aunque más oscuro que antes del tratamiento.

Los **inhibidores de la anhidrasa carbónica por vía sistémica** son muy potentes, pero la tolerancia a largo plazo no es demasiado buena: es frecuente un cuadro de malestar general, anorexia, pérdida de peso, etc. También son corrientes las molestias gastrointestinales. Los efectos secundarios son dependientes de dosis y frecuentemente asociados a la acidosis sistémica. En cualquier caso ocurre a veces que pacientes que no toleran un inhibidor de la anhidrasa carbónica responden a otro. En el caso de falta de respuesta satisfactoria, puede intentarse un tratamiento combinado. En estos momentos el más conveniente como primera elección es **beta-bloqueante + dorzolamida**. Otras alternativas son los **beta-bloqueantes con mióticos** o con **inhibidores de la anhidrasa carbónica vía oral**. Sorprendentemente la asociación de **adrenérgico** con **beta-bloqueantes** no es antagónica, sino también aditiva, pero algunos autores expresan dudas sobre la conveniencia de esta asociación.

GLAUCOMA AGUDO CONGESTIVO (Glaucoma de ángulo estrecho).

El tratamiento es quirúrgico, el único propósito de la terapia medicamentosa es provocar el descenso rápido de la presión intraocular previa a la intervención quirúrgica. El tratamiento más usual es una combinación de **acetazolamida** por vía parenteral y **pilocarpina** en uso tópico. Si la combinación anterior no es suficiente, suelen emplearse agentes osmóticos.

MEDICAMENTO	MODO DE ACCION	COMENTARIO
COLINÉRGICOS	Aumenta la eliminación del humor acuoso. La contracción del músculo ciliar y del esfínter del iris facilita el flujo del humor acuoso a través de la estructura trabecular y su eliminación por el conducto de Schlemm.	Se usan agentes colinérgicos como la pilocarpina . Los inhibidores de la colinesterasa tienen más inconvenientes y han desaparecido del mercado. La aceclidina tiene acción semejante a la pilocarpina pero causa menos espasmos de acomodación. Producen miosis.
ADRENERGICOS VIA TOPICA	Es bien conocido. Es probable que favorezcan la eliminación del humor acuoso, pero también es posible que	La adrenalina (epinefrina) es el medicamento más utilizado de este grupo, pero se usa también la fenilefrina . La dipivefrina es un profármaco que se transforma en epinefrina por acción de las esterasas del tejido ocular. Tiene mayor penetración que la epinefrina y ejerce el mismo efecto a menor concentración.

	la vasoconstricción disminuya la producción de humor.	Produce, por ello, menos irritación ocular. La clonidina (agonista adrenérgico) también disminuye la presión intraocular por cualquier vía de administración y existe una preparación de uso oftalmológico. Apraclonidina y brimonidina son derivados destinados exclusivamente al uso tópico. Tienen menos efectos adversos sistémicos que la clonidina y buena capacidad de reducir la tensión intraocular. Sus inconvenientes principales son una incidencia alta de reacciones de hipersensibilidad en uso crónico, y que termina perdiendo efecto. Sólo están autorizados para tratamientos cortos.
BETABLOQUEANTES VIA TOPICA, Betaxolol Carteolol Levobunolol Timolol	Disminuyen la formación del humor acuoso por el cuerpo ciliar.	La disminución de la presión intraocular no es muy superior a la producida por los mióticos o los adrenérgicos, pero los betabloqueantes no actúan sobre el diámetro pupilar, y por tanto no producen trastornos de acomodación como los dos grupos de fármacos citados anteriormente. Reducen la presión intraocular en un 20–30% y sus efectos son aditivos con los de otros fármacos, como mióticos o inhibidores de anhidrasa carbónica. El beneficio de la sociación con epinefrina es más dudoso. No hay grandes diferencias entre los betabloqueantes comercializados en España para uso oftálmico.
PROSTAGLANDINAS	Su eficacia está ligada a un efecto vasodilatador local, que mejora el drenaje uveoescleral.	Su efecto hipotensor ocular es una de los más marcados. El latanoprost , que es un derivado de la prostaglandina F2 (PGF2), disminuye entre un 20% y un 40% la presión intraocular, manteniendo el efecto durante todo un día con una única administración local (0,005%). El latanoprost parece producir una menor incidencia de efectos adversos sistémicos que los betabloqueantes y otros fármacos antiglaucomatosos. Por el contrario, la incidencia de efectos locales es algo mayor, con un mayor porcentaje de casos de hiperemia conjuntival y otras manifestaciones.
INHIBIDORES DE LA ANHIDRASA CARBONICA (Ver grupo C03B3A DIURETICOS)	La inhibición de la anhidrasa carbónica ocular disminuye la formación de humos acuoso.	Son los reductores de presión intraocular más potentes y los únicos que se administran por vía oral, pero precisamente por este último motivo suelen producir efectos secundarios sistémicos que limitan su utilidad. En general se emplean en casos resistentes a los antiglaucomatosos tópicos. La acetazolamida es el más conocido y usado, pero no parece existir un criterio especial para elegir un medicamento u otro. La dorzolamida se aplica tópicamente y no tiene los efectos adversos de los inhibidores de la anhidrasa carbónica tradicionales. La potencia es aproximadamente la misma que la de los betabloqueantes tópicos.
HIPEROSMOTICOS	Al aumentar la osmolaridad de la sangre, se produce salida de líquido desde dentro del globo ocular al torrente sanguíneo. Reducen el volumen del	Suelen usarse únicamente en terapia de corta duración, fundamentalmente como tratamiento preoperatorio. Producen bastantes efectos adversos. La glicerina y la isosorbida se administran por vía oral como soluciones concentradas. La acción es más lenta que la de los preparados inyectables pero causan menos problemas. La glicerina

	cuerpo vítreo	puede alterar la glucemia, cosa que no ocurre con la isosorbida, pero esta última produce una diuresis considerablemente mayor. De los preparados inyectables, el manitol es preferible a la urea , que es más irritante para los tejidos y que suele penetrar el globo si está inflamado, perdiendo parte de su eficacia.
--	---------------	---

c02b5a. ALFA-BLOQUEANTES ADRENERGICOS

Los fármacos capaces de antagonizar selectivamente a los receptores adrenérgicos muestran sus principales efectos sobre las fibras musculares lisas de arteriolas y venas. Esto conduce a una reducción de la resistencia vascular periférica y del retorno venoso hacia el corazón. Dado que no actúan de forma significativa sobre los receptores α_1 , no provocan taquicardia refleja y además reducen la precarga cardíaca (resistencia al llenado del corazón), por lo que no suelen aumentar el débito ni el ritmo cardíacos, frente a lo que ocurre con otros vasodilatadores.

APLICACIONES DE LOS ALFABLOQUEANTES

El grupo de bloqueantes específicos 1-adrenérgicos ha estado limitado durante años a la **prazosina**, y se consideraba un medicamento antihipertensivo de segunda línea, porque los efectos adversos cardiovasculares lo hacen menos conveniente como primer tratamiento que los betabloqueantes o los diuréticos.

El hecho de que, a diferencia de los citados, produzcan modificaciones favorables del lipidograma y la glucemia ha dado a los alfabloqueantes protagonismo como antihipertensivos de primera línea. Además tienen utilidad en pacientes con insuficiencia cardíaca, aprovechando su potente efecto vasodilatador. Esto, junto al descubrimiento de su utilidad en la hipertrofia prostática benigna, han potenciado el interés por el grupo y ha dado como resultado el aumento del número de medicamentos del mismo.

Los 1-bloqueantes que están indicados bien para el tratamiento de la *hipertensión*, bien para el tratamiento de la *hipertrofia prostática benigna*, no tienen diferencias farmacológicas entre sí. En cualquier caso, actualmente las indicaciones oficiales en España son:

- Hipertensión: Doxazosina, indoramina, prazosina y urapidilo.
- Adenoma prostático benigno: Alfuzosina, tamsulosina y terazosina.

La **prazosina**, como es lógico, es el fármaco más experimentado. La **indoramina** no es un alfabloqueante puro, ya que es también antihistamínico H₁, antiserotonérgico y tiene propiedades antiarrítmicas. Esto no parece marcar diferencias en las aplicaciones terapéuticas, pero el perfil de efectos adversos es algo distinto, aunque no necesariamente mejor. Parece tener menos tendencia a producir hipotensión ortostática, pero puede causar sedación o sequedad de boca, que no son efectos de bloqueo alfa adrenérgico. La indoramina presenta una estrecha relación química con la yohimbina (un bloqueante adrenérgico). Prazosina e indoramina se administran en 2-3 tomas al día.

El **urapidilo** es un agente antihipertensivo que presenta ciertas peculiaridades químico-farmacológicas. Se trata un fármaco con propiedades bloqueantes adrenérgicas y estimulantes serotoninérgicas 5-HT_{1A}. Estructuralmente está a medio camino entre la alfuzosina y buspirona, lo que se traduce en propiedades farmacológicas mixtas, que producen un mecanismo antihipertensivo complejo. Su corta semivida requiere formas retardadas para la administración oral, y aun así precisa de dos tomas diarias. En España también se comercializa en forma inyectable para urgencias hipertensivas.

La **prazosina**, **doxazosina**, **tamsulosina** y la **terazosina** son exclusivamente 1-bloqueantes. El fármaco alfabloqueante más potente es la prazosina, que es dos veces más activa sobre estos receptores que la doxazosina y diez veces más que la terazosina. Todas ellas, salvo la prazosina, se administran en una dosis única diaria y por esta razón son más cómodas para los tratamientos crónicos, que son la norma en este tipo de medicamentos. Además, produce una menor incidencia del fenómeno de la primera dosis. La tamsulosina es estructuralmente la más diferenciada del grupo.

La doxazosina tiene poca influencia sobre la renina plasmática, pero la prazosina tiene un efecto algo más intenso. Por su parte, la terazosina tiene un efecto taquicárdico ligeramente más marcado que la prazosina. No obstante, no hay diferencias apreciables en cuanto a eficacia antihipertensiva, que es comparable a la conseguida con **betabloqueantes**.

Por lo que se refiere a los efectos sobre los lípidos plasmáticos, los alfabloqueantes incrementan los niveles de HDL-colesterol:

- Doxazosina: 13%
- Prazosina: 6%.
- Terazosina: 20%.

Desde el punto de vista **farmacocinético**, todos los miembros del grupo son intensamente metabolizados en el hígado. Sus principales características farmacocinéticas están recopiladas en la Tabla 1.

Tabla 1. Características farmacocinéticas comparadas de los alfabloqueantes

Fármaco	BO	T1/2 (h)	Vd (L)	UPP
Doxazosina	65	14	98	99
Indoramina	25	5	–	85
Prazosina	57	3	35	94
Terazosina	82	12	21	90
Urapidilo	75	5	55	80

Abreviaturas:

- *BO: Biodisponibilidad oral.*
- *T1/2: Semivida de eliminación.*
- *Vd: Volumen de distribución.*
- *UPP: Unión a las proteínas plasmáticas.*

Efectos adversos de los alfabloqueantes

El bloqueo alfa adrenérgico produce hipotensión postural, que usualmente se manifiesta como mareos o vértigo, pero en raros casos son cuadros pronunciados que pueden llegar al síncope.

La hipotensión aparece en general tras la primera toma (**fenómeno de primera dosis**), pero puede ocurrir también tras un incremento de dosis o al reanudar el tratamiento después de un período de interrupción. Se produce al poco tiempo de la administración (1/2–2 horas con prazosina, 2–6 horas con doxazosina, más de hora y media con terazosina) y a veces va precedida de taquicardia.

Para minimizar el riesgo, los tratamientos con alfabloqueantes deben de comenzar con dosis bajas, que se incrementan progresivamente. Debe advertirse al paciente que durante el período de ajuste de dosis debe tener precaución al conducir o realizar actividades peligrosas, y se le informará de las precauciones usuales para

evitar o minimizar la hipotensión postural.

Otros efectos adversos relativamente frecuentes de estos fármacos son la cefalea y la congestión nasal, más marcada con terazosina que con prazosina.

Interacciones de los alfabloqueantes

No resultan especialmente problemáticos estos fármacos desde el punto de vista de las interacciones. Se ha observado una potenciación mutua de la absorción de digestiva de la **indoramina** y el **alcohol**.

Por su parte, la **prazosina** y, previsiblemente, el resto de los fármacos del grupo son capaces de potenciar los efectos vasculares de los antagonistas del calcio, especialmente las **dihidropiridinas**. Finalmente, el metabolismo hepático del **urapidilo** es inhibido por la **cimetidina**.

BLOQUEANTES NEUROMUSCULARES

Los bloqueantes neuromusculares impiden la transmisión del impulso nervioso a los músculos voluntarios a nivel de la conjunción neuromuscular. El mediador químico de la transmisión es la **acetilcolina**, que se libera en gran cantidad de las terminaciones nerviosas como resultado de la despolarización.

BLOQUEANTES NEUROMUSCULARES

MEDICAMENTO	ACCION (Minutos)		
	Inicio	Duración	Tipo
DESPOLARIZANTES Suxametonio	1-1,5	6-8	C
NO DESPOLARIZANTES			
<i>Aminas cuaternarias</i> Galamina	1-2	20-30	I
<i>benzilisoquinolinas</i> Tubocuranina	4-6	80-120	L
Atracurio	2-4	30-40	I
Cisatracurio	4-6	40-60	I
Mivacurio	2-4	12-18	C
<i>Aminoesteroides</i> Pancuronio	4-6	120-180	L
Vecuronio	2-4	30-40	I
Rocuronio	1-2	30-40	I

L = Larga I = Intermedia C = Corta

La acetilcolina actúa sobre receptores en la membrana de la fibra muscular. Estos receptores funcionan como *compuertas de iones*, que al ser activadas se abren dejando penetrar Na⁺ y Ca⁺⁺ y dejando salir K⁺. Cuando la despolarización de la membrana muscular ha alcanzado un grado suficiente, se produce la contracción. La acetilcolina es degradada rápidamente por la *acetilcolinesterasa* y el músculo vuelve a su estado inicial listo para responder a otro impulso.

La división clásica de los curarizantes en *despolarizantes* y *no despolarizantes* se basa en la forma de interferir con el mecanismo fisiológico que acabamos de describir. Los agentes despolarizantes tienen la misma acción fisiológica que la acetilcolina, pero no son degradados rápidamente por la colinesterasa como ella. Su acción por lo tanto es parecida a la que resultaría de administrar dosis muy altas de acetilcolina. Los no despolarizantes no tienen acción directa sobre el receptor muscular y funcionan simplemente como antagonistas competitivos de la acetilcolina.

A efectos prácticos los curarizantes *despolarizantes* tienen varios inconvenientes que los hacen menos deseables que los *no despolarizantes*. Uno de ellos es que producen fasciculación muscular previa al bloqueo, que suele resultar en dolor muscular postoperatorio. Otro es que sus efectos no revierten al elevar la concentración de acetilcolina en la unión neuromuscular mediante la administración de inhibidores de la colinesterasa, cosa que sí ocurre con los antagonistas competitivos.

Por estas razones casi todos los curarizantes son del tipo no despolarizante. El único agente despolarizante usado en terapéutica es el **suxametonio** (también llamado succinilcolina) y ello únicamente por la rapidez de acción.

El criterio básico para seleccionar un curarizante es la *duración de la acción*. En función de ésta se suelen clasificar en: acción corta (menos de 15 minutos), intermedia (30 a 40 minutos) y larga (entre 1 y 3 horas).

En la Tabla se recogen los medicamentos del grupo con una indicación aproximada del inicio y duración de la acción. Estos parámetros son variables, dependen de la dosis, de la medicación concomitante –sobre todo del anestésico– y del paciente. La subdivisión según estructura química apenas tiene importancia a efectos de acción, pero puede tenerla para los efectos secundarios.

Estos son por lo general prolongación de la acción farmacológica, el más común es la apnea prolongada por defecto en la eliminación, pero son posibles también *bloqueo ganglionar*, *acción vagolítica* (que tiene cierta utilidad para contrarrestar los efectos de la medicación concomitante y la manipulación quirúrgica) y *liberación de histamina* (por desplazamiento de los mastocitos, no por reacción alérgica). Son efectos más comunes con los fármacos más antiguos (suxametonio, galamina, tubocurarina) ya que en los nuevos se ha procurado minimizarlos.

aplicaciones

Los curarizantes se emplean casi exclusivamente en cirugía. Tienen aplicaciones marginales para evitar lesiones en terapia de electroshock o en cuadros convulsivos severos (tétanos, status epiléptico o intoxicación por esticnina).

En aplicaciones quirúrgicas el medicamento se elige en función de la duración de la intervención.

Para la *intubación traqueal* las propiedades del **suxametonio** (acción muy rápida y duración muy corta) lo convierten en el fármaco más utilizado a pesar de sus inconvenientes. El **mivacurio** pertenece al grupo de los no despolarizantes; sus propiedades farmacocinéticas son un poco peores, pero es una buena alternativa si no queda contenido gástrico residual.

Los curarizantes de acción intermedia son de elección en intervenciones de media hora de duración. Los de acción larga se usan en operaciones de 90 minutos o más, pero muchos anestesistas prefieren usar productos de acción intermedia para intervenciones largas, manteniendo el bloqueo neuromuscular mediante infusión IV continuada. En estos casos tiene importancia la capacidad de eliminación, y por consiguiente en la selección del fármaco debe tomarse en consideración la función renal o hepática, y otras características del paciente que pudieran favorecer la acumulación.

* El **labetalol** es en realidad una mezcla de cuatro isómeros, uno alfa-específico, otro beta-específico y dos inactivos. El **carvedilol** tiene dos isómeros con igual especificidad alfa, pero sólo uno de ellos es beta-específico.

Los dos curarizantes de acción corta de la Tabla (suxametonio y mivacurio) son metabolizados por la colinesterasa plasmática. Un porcentaje bajo, pero significativo, de la población tiene una deficiencia genética de este enzima, con lo cual puede producirse un alargamiento indeseable de la acción.