

C07. BETA-BLOQUEANTES

E

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.

El efecto antihipertensivo se debe a los siguientes efectos fisiológicos:

- 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.

Existen dos características especiales que determinan el papel farmacológico y toxicológico de los betabloqueantes:

- 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.

La serie de fármacos betabloqueantes presenta la gran homogeneidad estructural. En la tabla 1 se recogen las características farmacológicas comparadas de los más importantes agentes betabloqueantes.

Tabla 1. Propiedades farmacológicas de los betabloqueantes

Fármaco	/	Vasodil.	ASI	Lipos.	MPP	BO (%)	T1/2 (h)	Vd (L)	UPP (%)	Elimin.
Acebutolol	±	–	+	+	+	40	7	84	20	R/H
Atenolol	+	–	–	±	–	55	8	77	1–3	R
Betaxolol	+	–	–	++	–	85	18	578	50	R/H
Bisoprolol	+	–	–	++	±	90	10	210	30	R/H
Carteolol	–	–	++	±	±	85	6	280	15	R/H
Carvedilol	–	+	–	+++	+	25	6	125	95–99	H
Celiprolol	+	+	+	+	–	50	5	–	25	R
Esmolol	+	–	–	–	–	0	0,15 (9')	240	55	S
Labetalol	–	+	–	++	+	40	4	490	50	H
Metoprolol	+	–	–	++	+	45	4	385	10	H
Nadolol	–	–	–	±	–	30	19	133	28	R
Nebivolol	+	–	–	++	+	12	3	–	95–99	H
Oxprenolol	–	–	++	++	+	40	2,5	91	92	H
Penbutolol	–	–	+	++	–	100	26	–	95–99	H

Pindolol	–	–	+++	+	–	100	2,5	84	50	R/H
Propranolol	–	–	–	+++	+	30	5	196	90–95	H
Sotalol	–	–	–	±	–	65	8	91	0–1	R
Timolol	–	–	–	++	–	70	4	119	60	R/H

Abreviaturas:

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 esterasas plasmáticas)

APLICACIONES DE LOS BETA-BLOQUEANTES

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.** El **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). El **propranolol** y el **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. El **propranolol** también se casos de **fibrilación auricular**, especialmente en jóvenes o en cuadros sin insuficiencia congestiva. Por su parte, el **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.** El **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. El **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 el **timolol** (no selectivo), aunque el **betaxolol** y otros agentes cardiosselectivos están desplazando al anterior.

Alfa y betabloqueantes

El **labetalol** y el **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 cardiosselectivos.

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 del 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 β del labetalol va de 1:3 al 1:7. La del carvedilol es de 1:10 a 1:100. A cualquier nivel de bloqueo beta que se considere, la acción bloqueante alfa del carvedilol es la mitad de la del 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 del 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, el **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.

* 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.