

SECCIÓN III:

CAPITULO 21:

-FARMACOLOGÍA DE LOS BETA BLOQUEANTES

L. A. Malgor

EL RECEPTOR BETA

Es un receptor que forma parte de una numerosa familia de receptores de membrana para hormonas, neurotransmisores, autacoides y drogas. Como otros receptores de membrana, los beta adrenérgicos, se encuentran ligados a proteínas reguladoras-fijadoras de GTP llamadas genéricamente **proteínas G**.

Los receptores beta son de naturaleza proteica (glucoproteínas integrales de la membrana celular), su secuencia de aminoácidos, ha sido determinada, han sido aislados, purificados y sus genes, clonados. Los conocimientos modernos de los receptores adrenérgicos se basan, aún hoy, en los trabajos originales de Ahlquist, quien en 1948 demostró la existencia de dos clases de receptores adrenérgicos, a los que denominó α y β , en base a la potencia de agentes agonistas. En orden de potencia los receptores α , son activados con mayor sensibilidad por la Noradrenalina (NA), luego por la Adrenalina (AD), y finalmente por el Isoproterenol (ISO). Los receptores β , por el contrario, son primariamente activados por el Isoproterenol, luego por Adrenalina, y finalmente con menos sensibilidad por la Noradrenalina.

α : NA > AD > ISO

β : ISO > AD > NA

Esta postulación fue luego corroborada, mediante el estudio de los efectos de antagonistas adrenérgicos, que desencadenan un bloqueo específico de ambos tipos de receptores. La utilización de los antagonistas adrenérgicos, sugirió también la existencia de subtipos de receptores α y β , y la existencia de los receptores presinápticos, de autoregulación.

Los receptores α , fueron clasificados en $\alpha 1$ y $\alpha 2$, pre y post sinápticos. Los $\alpha 1$, son post sinápticos, se acoplan a la fosfolipasa C, y ejercen sus efectos liberando Ca^{++} intracelular principalmente, mediante la acción de los segundos mensajeros, IP3 (inositol trifosfato) y DAG (diacilglicerol). Los receptores $\alpha 2$ post sinápticos, desencadenan un mecanismo de acción similar. Los receptores $\alpha 2$ presinápticos, de autoregulación negativa, provocan una inhibición de la adenilciclase, y disminuyen los niveles de AMPc, cuando se activan, inhibiendo la liberación del neurotransmisor.

Los receptores β , fueron a su vez subdivididos en $\beta 1$ (cardioselectivos), y $\beta 2$ (músculo liso) y últimamente también en $\beta 3$, relacionados con el metabolismo lípido intracelular.

EL RECEPTOR BETA β_1 . Cardioselectivo

Estos receptores se encuentran localizados principalmente en el corazón. Son postsinápticos. Su activación por ISO o AD principalmente, produce un estímulo específico de las propiedades fundamentales del corazón.

a) Aumento de la fuerza de contracción (efecto inotrópico positivo).

b) Aumento de la frecuencia cardíaca (efecto cronotrópico positivo).

c) Aumento de la velocidad de conducción (efecto dromotrópico positivo), en aurículas y ventrículos.

Los receptores $\beta 1$ fueron también identificados en el aparato yuxtglomerular y su activación allí produce un aumento de la secreción de renina.

Estructura química: El receptor β , es un monómero proteico de 447 aminoácidos y un PM de 65. 000 daltons. En algunas especies, esta molécula da origen a un com-

ponente activo de menor PM (43. 000 d). Se ha demostrado la presencia de puentes de disulfuro, esenciales para el mantenimiento

de la capacidad de enlace químico con los agonistas.

Especificidad v potencia de agonistas adrenérgicos				
Agonistas	α 1	α 2	β1	β2
Noradrenalina	+++	+++	++	+
Adrenalina	++	++	+++	+++
Isoproterenol	-	-	+++	+++
Fenilfedrina	++	-	-	-
Metilnoradrenalina	-/+	+++	-	-
Clonidina	-	+++	-	-
Salbutamol	-	-	+++	+++
Dobutamina	-	-	+++	+

Especificidad de antagonistas adrenérgicos				
Antagonista	α 1	α 2	β1	β2
Prazosin	+++	+	-	-
Fentolamina	+++	+++	-	-
Fenoxibenzamina	+++	+++	-	-
Dihidroergotamina	++	++	-	-
Yohimbina	+	+++	-	-
Propranolol	-	-	+++	+++
Atenolol	-	-	+++	+
Metoprolol	-	-	+++	-
Labetalol	+++	+	++	++

El aumento del automatismo ocurre en el nódulo sinoauricular (marcapaso), en el nódulo A - V, haz de His y fibras de Purkinje, que por sobreestimulación puede originar extrasístoles por aparición de marcapasos ectópicos. El aumento de la frecuencia cardíaca y de la fuerza de contracción, provoca un aumento del consumo de oxígeno y del trabajo cardíaco (aumento del volumen sistólico y volumen minuto).

Los receptores β 1 son estimulados por NA y AD en forma equipotente. También por la dobutamina y dopamina. El ISO, es un agonista total de los receptores beta. Los receptores β 1 son bloqueados selectivamente por los betabloqueantes cardioselectivos : atenolol, metoprolol, y acebutolol. El propranolol es un antagonista total de los receptores β .

EL RECEPTOR BETA 2

Es también postsináptico y sus principales localizaciones son las siguientes:

Músculos lisos: Relajación de músculos lisos en

- Arteriolas (excepto en arteriolas de piel y mucosas, y cerebrales)
- Vénulas
- Bronquios
- Estómago e intestino (motilidad y tono)
- Vesícula y conductos biliares
- Vejiga (detrusor)
- Útero
- Cápsula esplénica

Glándulas bronquiales: menor secreción

Músculo esquelético:

- Aumento glucógenolisis y gluconeogénesis
- Aumento captación de K⁺
- Aumento contractilidad

Hígado:

- Aumento glucógenolisis y gluconeogénesis.

Células beta islotes de Langhergans:

- Mayor secreción insulina.

Estructura química: El receptor β 2, es un dímero compuesto por subunidades de

naturaleza proteica. Posee en total 413 aminoácidos y un PM de 90. 000 daltons.

El receptor β 2 es en general más sensible a la AD que a la NA. En tal sentido, se estima que la AD es 10 a 50 veces más potente que la NA en la activación de los receptores β 2. Estos receptores son activados selectivamente por agentes como el salbutamol, terbutalina, clenbuterol, fenoterol, procaterol, y otros. El procaterol sería el de mayor selectividad.

El ISO es un agonista beta total no selectivo.

Los receptores β 2 son bloqueados selectivamente por la butoxamina y el α -metilpropranolol, que prácticamente no afectan a los receptores beta 1 y por bloqueadores beta totales no selectivos como el propranolol.

EL RECEPTOR BETA 3

Ha sido identificado plenamente y aislado y purificado recientemente. Los receptores β 3 son considerados atípicos porque no son bloqueados, o lo son muy escasamente, por el propranolol y otros bloqueadores beta clásicos. Son 3 a 10 veces más sensibles a NA que a la AD. El ISO también los activa, como a los otros receptores beta.

Los receptores β 3 poseen 402 aminoácidos. Están localizados en tejido adiposo, en los adipocitos. Su activación estimula a lipasas específicas como la triglicéridolipasa, para inducir lipólisis y elevación de la lipemia.

Los tres subtipos de receptores β , han sido purificados, su secuencia de aminoácidos determinada, y sus genes clonados a partir de material humano.

EL RECEPTOR BETA PRESINÁPTICO. AUTOREGULACIÓN DE LA LIBERACIÓN DE CATECOLAMINAS

El receptor β presináptico forma parte, juntamente con los receptores α 2 presinápticos, de un delicado mecanismo de autoregulación de la liberación de catecolaminas en la terminal adrenérgica. Los receptores presinápticos, están localizados en la membrana axonal presináptica. Son autore-

ceptores sensibles a las concentraciones de aminas en el espacio sináptico y modulan, a través de inducción de mecanismos intracelulares, la mayor o menor descarga de neurotransmisores por el estímulo nervioso.

Los receptores beta presinápticos fueron identificados como pertenecientes al tipo β_2 .

El mecanismo de autoregulación de la liberación de NA y catecolaminas en la terminal adrenérgica ocurre de la siguiente manera: Al aumentar significativamente la concentración de NA o AD en el espacio intersináptico, se activan los receptores α_2 presinápticos, que producen una limitación de la disponibilidad del Ca^{++} , necesario para el proceso de la exocitosis, con lo que disminuye la descarga de NA o AD. Los receptores beta 2 presinápticos, son más sensibles a las catecolaminas, que los α_2 , por lo que se activan con la presencia de pocas moléculas en el espacio intersináptico y estimulan la liberación de AD o NA. Estos receptores beta 2 presinápticos también se activan con el ISO y agonistas selectivos beta 2 .

En la membrana axonal presináptica adrenérgica, también existen otros receptores que contribuyen en el mismo proceso autorregulatorio de la liberación de catecolaminas. Así se demostró la existencia de receptores muscarínicos que en la terminal adrenérgica, que disminuyen la liberación de NA cuando son activados. Lo mismo ocurre con receptores para PGE, para histamina, angiotensina, 5-HT, opiáceos, y otros.

La regulación de la liberación de catecolaminas, por el estímulo nervioso, a través de la acción de receptores presinápticos, constituye sin duda un importante mecanismo que modula la actividad del SNA.

Recientemente, el funcionamiento de los receptores presinápticos fue relacionado con la fisiopatología de algunas enfermedades del ser humano. Se ha postulado en tal sentido, que en algunos casos, la AD produce una excesiva activación de los receptores beta 2 presinápticos, que resulta a su vez en una anormal y excesiva descarga de NA y AD, lo que puede desempeñar un rol trascendente en la génesis de la hipertensión esencial. Así mismo, el bloqueo de los receptores beta 2 presinápticos, por los

agentes beta bloqueantes, puede contribuir a explicar el mecanismo de la acción antihipertensiva de estos agentes, ya que la inhibición de la liberación de NA por el bloqueo beta presináptico, puede desencadenar un efecto simpaticolítico permanente, y una acción antihipertensiva útil. Algunas otras drogas, como la α - metil - dopa o clonidina, agonistas α_2 también provocan un efecto simpaticolítico, en este caso activando los receptores α presinápticos, con la consecuente inhibición de la descarga de NA y acción antihipertensiva.

Todos estos mecanismos de autoregulación positivos o negativos, mediados por receptores ubicados presinápticamente, representan un fenómeno general, que opera también en otros diferentes tipos de neuronas. Juegan un rol fisiológico importante, posiblemente también un papel determinante en la fisiopatología de algunas enfermedades y en el mecanismo de acción de diferentes fármacos.

Los mecanismos que desencadenan en la terminal adrenérgica la activación o el bloqueo de los receptores presinápticos, no son bien conocidos, pero es muy probable que esté implicado el efecto de la entrada de Ca^{++} al axoplasma. En tal sentido, la llegada de la onda de despolarización y el potencial de acción, determina en la terminación adrenérgica, la apertura de canales de Ca^{++} dependientes de voltaje.

El ingreso de Ca^{++} es crucial para el desarrollo de exocitosis y la descarga de los neurotransmisores contenidos en la vesícula granular simpática.

Los receptores presinápticos, parecen estar ligados a los canales de Ca^{++} voltaje - dependientes . La activación de los receptores α_2 presinápticos (o el bloqueo de los β_2), inhibe la liberación del neurotransmisor por interferencia con la entrada del Ca^{++} , al axoplasma. El mecanismo íntimo, sería por activación de la fosfolipasa C, vía proteína G, cuando el receptor es activado. La activación de la fosfolipasa, conduce a la formación de DAG (diacilglicerol, segundo mensajero) , que a su vez activa a la proteinkinasa C, que ocasiona la fosforilación de los canales de Ca^{++} y su bloqueo.

También puede ocurrir inhibición de la liberación de catecolaminas, por aumento de la

permeabilidad al K⁺ y consecuente hiperpolarización, proceso desencadenado por la activación de los receptores presinápticos.

Una última posibilidad, es una alteración o interferencia entre el incremento del Ca⁺⁺ intracelular y el desarrollo del proceso de la exocitosis, que podría ocurrir por la activación de los receptores presinápticos.

ACTIVACIÓN DE LOS RECEPTORES BETA. Mecanismo de acción

La activación de todos los subtipos de receptores beta, desencadena un similar mecanismo de acción mediante el cual, la adenilciclasa ligada al receptor, se activa y cataliza la conversión del ATP en AMPc.

Se puede sumarizar la secuencia de los eventos que ocurren a nivel molecular a raíz de la interacción de un agonista con los receptores beta, en los siguientes puntos:

1. La NA y AD, neurotransmisores o agonistas con afinidad y eficacia se ligan al receptor beta.
2. La formación del complejo receptor - agonista se une e interactúa con una proteína reguladora ligada a los nucleótidos de guanina, llamada proteína Gs (estimuladora).

Las proteínas G están unidas a la superficie interna de la membrana celular. Son moléculas heterotriméricas que poseen dos subunidades α y beta-gama. La subunidad α puede ser estimuladora (PM 42.000 d) o inhibitoria (PM 39.000 d.), lo que determina que la proteína G sea Gs (estimuladora) o Gi (inhibitoria).

3. La constitución del complejo receptor - agonista - proteína Gs, facilita el desplazamiento del GDP por el GTP, y la interacción con la subunidad catalítica de la adenilciclasa, que se activa y promueve la conversión del adenosintrifosfato (ATP) en adenosinmonofosfato cíclico (AMPc).

4. El AMPc intracelular es el segundo mensajero, y activa una proteinkinasa AMPc-dependiente (PKA), que actúa como un receptor citosólico del AMPc. La PKA activada, fosforila enzimas (incluyendo a otras protequinasas) y proteínas intracelulares, que desencadenan los efectos fisiológicos y respuestas farmacológicas.

5. La activación de la proteína Gs, puede también estimular directamente a canales de Ca⁺⁺ voltaje - dependientes, provocando su apertura en músculo cardíaco o esquelético.

La estimulación de los receptores beta - adrenérgicos, desencadena así, numerosos efectos farmacológicos que van, desde la relajación de un músculo liso, el aumento de la frecuencia cardíaca, o varios efectos metabólicos y de secreción glandular, por mencionar solo algunos. Algunos ejemplos de mecanismos de acción conocidos son los siguientes: La respuesta inotrópica positiva a los agonistas beta 1 posiblemente ocurra por fosforilación de proteínas específicas, como la troponina y el fosfolamban y la mayor disposición del Ca⁺⁺ intracelular. En cambio, la relajación del músculo liso, puede ocurrir por aumento intracelular del AMPc, hiperpolarización de la membrana, y disminución o desaparición de los potenciales en "espiga" provocados por la activación de los canales de Ca⁺⁺ voltaje - dependientes. Además la fosforilación de varias proteínas intracelulares, puede producir una reducción del Ca⁺⁺ citosólico, contribuyendo al efecto relajante sobre el tejido muscular liso.

Las acciones de las catecolaminas, sobre el metabolismo hidrogenado (glucogenolisis e hiperglucemia), se deben a la activación de la glucogenofosforilasa hepática, que acelera el paso limitante de la glucogenolisis, que es la conversión del glucógeno a glucosa - 1 - fosfato. La PKA AMPc dependiente, produce una secuencia de fosforilaciones intracelulares que termina con la activación de la glucogenofosforilasa. Además la PKA AMPc dependiente, cataliza también la fosforilación e inactivación de la glucógeno sintetasa, inhibiendo la velocidad de la síntesis del glucógeno a partir de glucosa.

La fosforilación de lipasas específicas, como la triglicérido lipasa, por la PKA AMPc dependiente, determina la activación de estas enzimas, mayor lipólisis, liberación de ácidos grasos libres y aumento de la lipemia.

Algunos mecanismos precisos, son todavía desconocidos y otros son, seguramente más complejos. Los ejemplos mencionados

son una simplificación de una cascada de efectos subcelulares, posiblemente mucho más complicados.

CLASIFICACIÓN DE LOS AGENTES BETA - BLOQUEANTES

I) Bloqueadores beta 1 - beta 2 (no selectivos).

- Propranolol
- Timolol
- Nadolol
- Pindolol
- Sotalol
- Penbutolol
- Labetalol (también bloqueador $\alpha 1$).

II) Bloqueadores beta 1 (cardioselectivos)

- Atenolol
- Metoprolol
- Acebutolol
- Esmolol

III) Bloqueadores beta 2

- Butoxamina (sin utilidad terapéutica).

IV) BLOQUEADORES α y β

- Labetalol

Origen y Química de los β Bloqueantes

Son fármacos sintéticos que poseen una estructura química mas o menos similar al ISO. Todos poseen un anillo aromático y un C asimétrico en la cadena lateral, que parece ser importante para el mantenimiento de sus acciones farmacológicas. Todos poseen un grupo amino terminal donde asientan sustituciones. El agregado en este lugar de grupos isopropilo, favorece la unión a los receptores β . La actividad β bloqueante sólo aparece en los isómeros levógiros. Los dextrógiros, son agentes estabilizantes de membrana sin actividad antagonista β . Los β bloqueantes son, en general muy liposolubles.

Farmacocinética:

En general se absorben bien por vía oral. El nadolol, soluble en agua, es posiblemente el que se absorbe en menor proporción, ya que su biodisponibilidad es del 35 %. El propranolol por el contrario, se absorbe casi por completo por vía oral.

Los fármacos β bloqueantes sufren una importante metabolización en su primer paso por el hígado. Por ejemplo sólo el 25 % del propranolol absorbido, pasa a la circulación sistémica debido a su gran metabolización, aunque existen grandes variaciones inter individuales. La administración endovenosa de los β bloqueantes, puede ser peligrosa por esa razón, ya que los mismos aumentan significativamente su potencia ante la falta de rápida metabolización. Por eso en raras ocasiones, el propranolol i. v. usado indiscriminadamente, produjo un edema agudo de pulmón y la muerte del paciente.

Estos fármacos circulan ligados a proteínas plasmáticas, y por su lipofilia, pasan fácilmente la barrera hematoencefálica, penetran al cerebro. la vida media del propranolol es de aproximadamente 4 hs. , pero por su gran volumen de distribución sus efectos son prolongados. El nadolol, es el β bloqueante de vida media más prolongada (10-20 hs) y en consecuencia debe administrarse sólo una vez al día. Además se metaboliza escasamente y se excreta parcialmente inalterado por orina.

El propranolol, es metabolizado a 4- hidroxipropranolol, un metabolito que se excreta por orina, y conserva cierta actividad bloqueante beta. Algunos metabolitos, además de hidroxipropranolol, son también conjugados con ácido glucurónico para su eliminación por vía renal.

ACCIONES FARMACOLOGICAS DE LOS BETA - BLOQUEANTES

Las acciones farmacológicas de los bloqueadores de los receptores β y otros simpaticolíticos o de agentes simpaticomiméticos, dependen exclusivamente de las funciones que resultan estimuladas o antagonizadas por los fármacos. Por eso, es indispensable y muy útil para el médico, que va a suministrar este tipo de terapéutica farmacológica, el conocimiento preciso de la ubicación de los receptores β adrenérgicos y las respuestas que se originan en los

órganos efectores, como consecuencia de su activación (ver efectos de la activación de los receptores β_1 ; β_2 y β_3 explicados precedentemente).

El propranolol, bloqueador β_1 y β_2 , no selectivo, es el prototipo de los beta bloqueantes. No posee actividad simpaticomimética intrínseca o agonista parcial, y tiene una afinidad similar por los receptores β_1 y β_2 .

El atenolol, que podría ser el prototipo de los beta bloqueantes cardioselectivos, tiene una afinidad mayor por receptores β_1 que por los β_2 , aunque la selectividad no es absoluta. La incidencia de algunos efectos adversos, como el broncoespasmo y la hipoglucemia, sería menor con el uso de los beta bloqueantes cardioselectivos, pero aún no ha podido confirmarse plenamente estas ventajas clínico-farmacológicas.

Algunos agentes beta bloqueantes poseen cierta actividad simpática intrínseca, de tipo agonista parcial, como el pindolol o el acebutolol, sobre todo cuando se utilizan dosis bajas.

Estos agentes, en teoría, pueden producir menos efectos adversos como una bradicardia profunda, efecto inotrópico negativo intenso, o broncoespasmo, al mismo tiempo que desarrollan otras acciones útiles. Faltan también en este caso, demostraciones clínicas concluyentes.

EFFECTOS CARDIACOS Y VASCULARES

Son poco evidentes en un corazón normal en reposo, pero adquieren importancia cuando se produce una descarga simpática de cierta intensidad, como consecuencia de situaciones fisiológicas o patológicas tales como ejercicio físico, y situaciones de stress intenso.

a. Efecto cronotrópico negativo: Los betabloqueantes reducen la frecuencia cardíaca, sobre todo en la respuesta simpática al ejercicio o el stress, atenuando la taquicardia esperada.

b. Disminución del volumen minuto y flujos sanguíneos: Como consecuencia de la disminución de la frecuencia cardíaca el VM, disminuye. Los flujos sanguíneos de

casi todos los órganos también disminuyen, incluso el flujo coronario, pero no así el flujo sanguíneo cerebral.

c. Efecto inotrópico negativo: Como consecuencia del bloqueo de los receptores β_1 del miocardio, existe una disminución de la contractilidad. Este efecto es poco evidente con las dosis terapéuticas y en personas normales, pero puede ser importante en casos de una insuficiencia cardíaca congestiva, situación en la que el sistema simpático brinda un mejoramiento del rendimiento cardíaco. Los beta bloqueantes, usados indiscriminadamente, pueden desencadenar en insuficiencia cardíaca aguda, o edema agudo de pulmón.

d. Depresión de la conductibilidad, la excitabilidad, el automatismo: Los antagonistas β reducen el automatismo sinusal y la despolarización espontánea de los marcapasos ectópicos generadores de extrasístoles. Estos efectos son similares a los que ejerce la quinidina y pueden resultar peligrosos en casos de sobredosis o intoxicación con betabloqueantes. También producen una disminución de la conductibilidad auricular del nódulo A-V (prolongando el tiempo de conducción A-V), e incrementan el período refractario del nódulo A-V.

Estas acciones farmacológicas, generan efectos antiaritmicos de utilidad clínica.

e. Consumo de O₂ y trabajo cardíaco: Los betabloqueantes disminuyen la demanda de O₂ del miocardio, sobre todo en la respuesta dinámica al ejercicio o situaciones de stress. También el trabajo cardíaco neto, disminuye en estas circunstancias. La descarga simpática que ocurre en respuesta al ejercicio o el stress, produce normalmente un incremento de la frecuencia cardíaca, de la contractilidad miocárdica, de la presión sistólica y del volumen minuto. En este caso las demandas de O₂ por parte del corazón y los requerimientos metabólicos aumentan, y el flujo sanguíneo coronario se incrementa paralelamente. En enfermos con insuficiencia coronaria y angina de pecho esta respuesta aumentada del flujo sanguíneo coronario, no puede ocurrir en vista del estrechamiento fijo de las coronarias por la presencia de placas ateroscleróticas. Los antagonistas β adrenérgicos, al disminuir la respuesta taquicárdica, el efecto inotrópico positivo, y el aumento de la presión sistólica y el volumen minuto,

producen una mejoría en la relación: aporte y demanda de O₂ cardíaco y un mejoramiento del cuadro clínico.

f. Efectos antihipertensivos: Los beta bloqueantes producen efectos antihipertensivos, y su utilización en la terapéutica de la hipertensión esencial es amplísima. El efecto es de lenta aparición, tomando varios días para ser evidente. Los mecanismos involucrados en esta acción farmacológica de los beta bloqueantes son sin embargo, poco conocidos, mencionándose los siguientes:

1- Reducción del volumen minuto y del rendimiento cardíaco.

2- Disminución de la resistencia vascular periférica.

Aunque los beta bloqueantes no son agentes vasodilatadores, ni debiera esperarse un efecto de este tipo, la administración crónica de los mismos, produce una caída progresiva de la resistencia vascular periférica.

3- Un efecto sobre el SNC, que disminuye el flujo simpático central. La reducción persistente del volumen minuto y la caída progresiva de la resistencia vascular periférica, pueden originar un reajuste de los baro-receptores, y un efecto inhibitorio sobre los centros simpáticos del SNC.

4- Inhibición de la secreción de renina : La activación de los receptores β 2 de aparato yuxtglomerular, produce un aumento de la liberación de renina, efecto que es inhibido por los agentes bloqueadores β adrenérgicos. El propranolol es efectivo para reducir la hipertensión con renina alta, pero otros agentes como el pindolol por ejemplo, carecen de acciones sobre la actividad de la renina plasmática y sin embargo conservan sus acciones antihipertensivas. Por eso, la relación entre la reducción de la renina por los beta bloqueantes y su efecto antihipertensivo aún no resulta claro.

5- Bloqueo de los receptores β 2, presinápticos. Estos receptores como ya fuera explicado, facilitan la liberación de las catecolaminas al ser activados formando parte de un sistema de autoregulación de la liberación de los neurotransmisores. El bloqueo de los receptores β presinápticos, induciría una menor liberación de noradrenalina y un cierto efecto simpaticolítico. Este meca-

nismo que explicaría, al menos parcialmente la acción antihipertensiva de los beta bloqueantes, aún está en evaluación.

A pesar de lo confuso que resulta aún el análisis de los mecanismos de la acción antihipertensiva de los beta bloqueantes, que puede ser la resultante de la suma de todas las propuestas, su utilización clínica es sumamente amplia, como agentes aislados, o en combinación con otras drogas y su eficacia en esta terapéutica plenamente reconocida.

EFFECTOS BRONQUIALES

La activación de los receptores β 2 del músculo liso bronquial, produce relajación muscular y broncodilatación. Esta acción farmacológica, ha determinado el uso de los fármacos agonistas β 2 para el tratamiento del asma bronquial.

El bloqueo de estos receptores por los agentes beta bloqueantes, puede provocar broncoconstricción y agravación del cuadro asmático o de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). En ocasiones, este efecto adverso ha provocado la muerte del paciente, por lo que su indicación en los casos mencionados debe ser evaluada cuidadosamente por el médico que prescribe el beta bloqueante, aunque se trate de bloqueador β 1 cardiosselectivo, o un agente con actividad agonista parcial, ya que la selectividad no es absoluta.

EFFECTOS METABÓLICOS

Las catecolaminas, sobre todo la adrenalina, por activación de los receptores β 2 de los hepatocitos, inducen hiperglucemia, por estímulo a la glucogenólisis. Este efecto forma parte de un mecanismo regulador, ya que ocurre en respuesta a la hipoglucemia producida por insulina o por otros mecanismos. Por eso, la administración de bloqueantes beta adrenérgicos a pacientes diabéticos, insulino-dependientes (y también a pacientes con terapéutica hipoglucemiante oral) debe ser sumamente cuidadosa. Los signos de alerta de la hipoglucemia, como la taquicardia, resultan inhibidas por los β bloqueantes. En tal sentido, se han descrito crisis hipertensivas, a raíz de la combinación de hipoglucemia y bloqueo

beta, ya que el elevado y progresivo incremento de la liberación de adrenalina que se produce en respuesta a la hipoglucemia, termina por activar a los receptores α_1 , con producción de vasoconstricción arteriolar e hipertensión. La hipoglucemia a su vez, no puede corregirse porque los receptores β_2 se encuentra bloqueados.

Los beta bloqueantes también producen una atenuación de la hiperlipemia, que puede producirse por activación de los receptores β_3 . Este efecto lipolítico ocurre por activación de lipasas específicas y liberación de ácidos grasos libres, por agonistas β . Los beta bloqueantes, se oponen a estas acciones, pero por otra parte, se ha descrito también una moderada elevación de los triglicéridos y disminución de lipoproteínas de alta densidad (HDL), por la administración de estos agentes.

OTRAS ACCIONES FARMACOLOGICAS

PERFILES FARMACOLOGICOS DE LOS BETA BLOQUEANTES

Fármaco	Selec-tividad	Activ. sim-paticomi-mética intrínseca	Vida media (horas)	Biodisponi-bilidad %	Dosis orales (mg/d)
Propranolol	0	no	3-5	90	40-80
Pindolol	++	no	3-4	75	5-10
Nadolol	0	no	10-20	35	40-80
Timolol	0	no	3-5	50	20-40
Atenolol	0	si	7-8	50	50-100
Metoprolol	0	si	3-4	40	100-200
Acebutolol	+	si	2-4	40	400-800

Acción estabilizante de membrana

Se observa con el uso de algunos β bloqueantes, con dosis altas. Es una acción anestésica local y que puede producir una disminución de la velocidad de despolarización en la célula miocárdica, por inhibición de la conductancia del Na^+ , a través de las membranas. Esta acción, puede contribuir en el desarrollo de las acciones antiarrítmicas y antiagregante plaquetario que demuestra el propranolol en altas dosis. Su significación, es aún oscura, ya que existen β bloqueantes que poseen buenas ac-

Ojos: Los bloqueadores adrenérgicos β , aplicados localmente en las conjuntivas, inhiben la producción del humor acuoso y disminuyen la presión intraocular. El mecanismo de esta acción farmacológica no es conocido, pero ocurre sin afectar la actividad de los músculos lisos de la pupila, ni la acomodación del cristalino. En este sentido aventajan a los agonistas colinérgicos, que sí producen miosis y usados crónicamente, daño en la visión. Usualmente se utiliza una solución de Timolol en solución al 0, 25 - 0, 50 % para colirio.

Ansiedad: Los beta bloqueantes tienen también una acción ansiolítica, principalmente cuando la génesis de la ansiedad se relaciona con un exceso de actividad simpática. En este caso reducen también el temblor, las palpitaciones, y la taquicardia, que se puede producir paralelamente.

ciones antiarrítmicas y sin embargo, no poseen el efecto estabilizante de membrana.

Actividad simpaticomimética intrínseca o agonista parcial

Algunos β bloqueantes, poseen en dosis bajas un efecto agonista parcial, que en ocasiones puede ser útil para reducir algunos efectos adversos. Por ejemplo el pindolol, el acebutolol provocan una menor reducción de la frecuencia cardíaca y menor vasoconstricción por sus efectos agonistas parciales, en comparación con el propranolol. El oxprenolol, también agonista parcial,

puede incrementar ligeramente la frecuencia cardíaca en reposo, pero la disminuyen durante el ejercicio.

USOS TERAPÉUTICOS DE LOS BETA-BLOQUEANTES

Indicaciones cardiovasculares

a. Hipertensión arterial: Los β bloqueantes son útiles para el tratamiento de todas las formas clínicas de hipertensión arterial, sólo en la hipertensión leve, o en combinación con otros fármacos antihipertensivos en la hipertensión moderada o grave. En tal sentido, la combinación con un diurético tiazídico resulta en un efecto antihipertensivo aditivo. El efecto puede ser aún mayor, si se lo combina además con un vasodilatador. Se ha mencionado que la combinación de un β bloqueante, un diurético y el minoxidil (potente vasodilatador musculotrópico) controla la presión arterial, aún en pacientes resistentes a otros regímenes antihipertensivos.

Los β bloqueantes no ocasionan habitualmente retención de agua y Na^+ . también se ha demostrado que en pacientes hipertensos fumadores, estos agentes producen una menor acción antihipertensiva. En tal caso los antagonistas β_1 selectivos poseen una mejor respuesta terapéutica .

Los β bloqueantes reducen el flujo sanguíneo renal en forma inmediata, pero este efecto desaparece o se atenúa significativamente en tratamientos prolongados.

El efecto antihipertensivo se desarrolla lentamente, siendo evidente al cabo de 23 semanas de tratamiento. El mecanismo de la acción antihipertensiva como fue explicado precedentemente, es complejo y se relaciona con la reducción del gasto cardíaco, la inhibición de la liberación de renina, un mecanismo central que tiene que ver con un reajuste de los baroreceptores , y un efecto simpaticolítico central y la inhibición presináptica de la liberación de NA.

b. Angina de pecho : Los β bloqueantes son útiles agentes terapéuticos para el tratamiento de la angina de pecho aterosclerótica o de esfuerzo. No son útiles en la angina vasoespástica o de Prinzmetal, y por el contrario pueden agravar este tipo de

angina por incremento de la vasoconstricción coronaria, por liberación α .

El mecanismo básico de la acción antianginosa de los fármacos β bloqueantes, es la reducción del consumo de O_2 por el miocardio, en reposo y durante el ejercicio especialmente. La disminución del consumo de O_2 , ocurre por la disminución de la frecuencia cardíaca, por el efecto inotrópico negativo y la reducción de la presión arterial, principalmente de la presión sistólica. También fue observado, un incremento del flujo sanguíneo sub endocárdico ocasionado por la reducción de la frecuencia cardíaca y en consecuencia una mayor duración de la diástole y mayor tiempo de perfusión coronaria eficaz.

Los β bloqueantes, también inhiben la agregación plaquetaria y reducen el aumento de la viscosidad sanguínea, mejoran el metabolismo cardíaco (por reducción de la lipólisis y la captación de ácidos grasos, que aumentan el consumo de O_2) y aumentan el consumo de glucosa y lactato por el miocardio. El efecto ansiolítico de los β bloqueantes, puede también ser útil en el tratamiento de estos pacientes.

Los β bloqueantes, pueden asociarse con nitro vasodilatadores (que son más útiles en las crisis anginosas) y con antagonistas de los canales de Ca^{++} . En este caso debe vigilarse la presencia de una buena función ventricular. Los efectos son aditivos, aumentando la acción antianginosa de cada fármaco por separado

c. Arritmias cardíacas : Los β bloqueantes, son agentes antiarrítmicos de la Clase II en la clasificación de Vaughan Williams. Previenen los efectos arritmógenos de las catecolaminas y reducen las incidencias de la muerte súbita en el post - infarto de miocardio.

El mecanismo de la acción antiarrítmica ocurre por disminución del automatismo del nódulo sinusal, de las fibras de Purkinje, y de los focos ectópicos, sobre todo cuando la frecuencia está incrementada por las catecolaminas. El umbral de fibrilación aumenta y disminuye la conductibilidad cardíaca. Todos los β bloqueantes causan un significativo aumento del período refractario efectivo del nódulo sinusal y A-V, siendo éste el principal mecanismo de la acción antiarrítmica

A Través del desarrollo de los mecanismos de acción mencionados, los β bloqueantes son útiles principalmente para el tratamiento de las taquiarritmias supraventriculares, como la fibrilación o el aleteo auricular y la taquicardia paroxística supraventricular, incluso la del síndrome de Wolf- Parkinson-White. También en la extrasistolia auricular y para el tratamiento de taquicardia sinusal en pacientes simpaticotónicos.

Los β bloqueantes, son también útiles en algunas arritmias ventriculares como en la extrasistolia ventricular asociada al ejercicio o el stress emocional intenso, y en arritmias ventriculares de la cardiopatía isquémica. No son sin embargo útiles para el tratamiento de arritmias ventriculares complejas de causa orgánica.

Como dijimos, los β bloqueantes son efectivos para reducir la mortalidad por arritmias y el reinfarto posterior a un infarto agudo de miocardio, durante el año siguiente al primer infarto. Esto fue demostrado en ensayos clínicos controlados con timolol (10 mg, 2 veces por día); propranolol (60 -80 mg 3 veces por día) y metoprolol (100 mg 2 veces por día).

Finalmente el propranolol y otros β bloqueantes anulan o inhiben las arritmias inducidas por digitálicos.

Estos agentes pueden usarse en combinación con quinidina.

d. Infarto de miocardio: Varios ensayos clínicos, han demostrado que los β bloqueantes, administrados durante las primeras horas de un infarto agudo de miocardio, a veces por vía i.v. (principalmente atenolol y metoprolol), reducen la mortalidad inmediata y previene las recidivas y el reinfarto en administraciones prolongadas durante el primer año posterior al infarto (timolol, propranolol, metoprolol). Ello ocurriría posiblemente por el efecto antiarrítmico de los β bloqueantes, por una menor demanda de O₂, por incremento del flujo sanguíneo cardíaco y reducción de los ácidos grasos libres en el plasma.

e. Miocardiopatía obstructiva hipertrófica: Los β bloqueantes, pueden controlar las palpitaciones, la taquicardia, el dolor anginoso, y la muerte súbita por fibrilación que

los pacientes con esta patología, padecen con frecuencia. Ello puede ocurrir por una mejoría del gradiente de presión a lo largo del tracto de salida, facilitando el vaciado ventricular que se encuentra, dificultado por la hipertrofia del septum. Los β bloqueantes deben ser administrados crónicamente vigilando cuidadosamente las dosis.

f. Otras indicaciones cardiovasculares:

Siguiendo pautas precisas acerca de la utilización de un razonable sentido común farmacológico y de los efectos cardiovasculares de los β bloqueantes cuyo conocimiento es indispensable y conveniente para el ejercicio de una correcta terapéutica farmacológica, estos agentes pueden ser utilizados en numerosas patologías como las siguientes:

- Enfermedades de la válvula mitral como el prolapso mitral (inhibiendo las arritmias) y la estenosis.

- Aneurisma disecante agudo de la aorta: para inhibir el aumento de la frecuencia cardíaca, reducir la fuerza de contracción miocárdica y el volumen minuto.

- Feocromocitoma: Los β bloqueantes pueden reducir las arritmias provocadas por el exceso de actividad simpática. Deben ser utilizados en combinación con α bloqueantes a fin de anular la liberación α que ocurriría si se utilizan aisladamente los β bloqueantes.

- Intoxicación digitálica: para inhibir las arritmias, que por estímulo del automatismo, son inducidas por los digitálicos.

- Síndrome del Q-T largo, tetralogía de Fallot, Estenosis y Atresia pulmonar.

- Para inhibir la respuesta hipertensiva como respuesta a maniobras terapéuticas como la intubación endotraqueal, endoscopias y otras situaciones.

II. INDICACIONES NO CARDIOVASCULARES

a. Hipertiroidismo:

En el hipertiroidismo existe una hipersensibilidad cardíaca a las catecolaminas. Ello ocurre por un aumento del número y la den-

sidad de los receptores β adrenérgicos del miocardio, provocados por las hormonas tiroideas T3 y T4 desarrollan un marcado efecto inotrópico positivo, que se desarrollan por un incremento de la expresión del gen que codifica la síntesis de la cadena pesada de α miosina (de mayor velocidad contráctil que la β miosina) y un estímulo a la Ca^{++} -ATPasa de la miosina.

La hipertrofia ventricular izquierda, que se observa en el hipertiroidismo, se relaciona posiblemente con un incremento de la síntesis proteica o/y el aumento del trabajo cardíaco.

Los β bloqueantes, por sus acciones farmacológicas específicas, pueden controlar los signos y síntomas cardiovasculares del hipertiroidismo, siendo especialmente útiles para el tratamiento de el ataque agudo o "tormenta tiroidea". También se ha postulado que los β bloqueantes inhiben la conversión periférica de T4 -T3, efecto posiblemente ajeno al bloqueo β , pero de evidente beneficio en el hipertiroidismo.

b. Glaucoma:

El timolol en solución oftálmica al 0.25 - 0.50 %, es útil para el tratamiento del glaucoma de ángulo abierto. La disminución de la presión intraocular ocurre por inhibición del ritmo de producción del humor acuoso. El timolol y otros β bloqueantes, no afectan o la hacen escasamente las reacciones de acomodación ocular. Debe destacarse que el timolol, administrado como colirio puede absorberse ampliamente, alcanzar concentraciones plasmáticas elevadas y desarrollar efectos adversos propios de estos agentes.

c. Profilaxis de la migraña:

La migraña es una enfermedad vascular cerebral, caracterizada por cefaleas intensas, unilaterales, pulsátiles, que se intensifican con la actividad física y se asocia con náuseas, vómitos, anorexia, fotofobia, y fonofobia. El propranolol, el timolol, y el metoprolol, son efectivos como agentes preventivos de la migraña.

d. Estados de ansiedad y pánico:

En casos de hiperactividad simpática, puede producirse un estado intenso de ansiedad

con temblores, palpitaciones, insomnio y tensión nerviosa. Esta situación puede ocurrir en situaciones especiales como en días previos a los exámenes escolares, o en personas que deben actuar en público (discursos, músicos, conferencistas, etc) y otras situaciones similares. Incluso pueden desarrollarse estados de pánico o gran temor ante estas situaciones. Los β bloqueantes, el propranolol, principalmente, pueden reducir una tranquilización útil para superar las mismas.

e. Otras indicaciones:

Los β bloqueantes pueden ser útiles para aliviar los síntomas que se desencadenan en casos de abstinencia alcohólica (incluso el delirium tremens) o a otras drogas toxicomaníacas, o en intoxicaciones con cocaína y anfetamina. En general, son fármacos coadyuvantes útiles para reducir los efectos de la descarga adrenérgica que se producen en dichas situaciones.

Los β bloqueantes son también útiles para el tratamiento del temblor esencial o de la enfermedad de Parkinson (coadyuvante) y de la esquizofrenia.

También pueden tener aplicación coadyuvante en patologías como el hiperparatiroidismo, el insulinoma, el shock hemorrágico o por endotoxinas, el cólico ureteral, colon espástico, diarreas y parto laborioso.

EFFECTOS ADVERSOS DE LOS BETA BLOQUEANTES

Los efectos adversos de los bloqueadores de los receptores β adrenérgicos son similares para todos estos fármacos y dependen casi exclusivamente de acciones que se desarrollan con una intensidad elevada.

Estos efectos son predecibles, y deben ser buscados cuidadosamente. Por eso es indispensable que el médico que prescribe los β bloqueantes, conozca con cierta profundidad la farmacología de los bloqueantes beta, ya que algunos de los efectos adversos pueden ser graves y ocasionalmente mortales.

Analizadas en conjunto las reacciones adversas, son generalmente moderadas, y afectan a un 15-20%. Ejemplo de estas reacciones son la: bradicardia, fatiga, sín-

tomas leves de insuficiencia cardíaca, extremidades frías, trastornos del sueño, broncoespasmo y alteraciones en la tolerancia a la glucosa.

Los β bloqueantes, nunca deben ser suprimidos bruscamente después de administraciones crónicas. En tal caso puede desarrollarse un síndrome de supresión grave, con síntomas principalmente cardiovasculares incluida muerte súbita, exacerbación de la angina de pecho, hipertensión severa y otros.

La mayoría de los efectos adversos pueden ser evitados a través de una cuidadosa selección de los pacientes y la elección de β bloqueantes adecuada.

I- Reacciones adversas Cardiovasculares

a. Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC):

Los β bloqueantes pueden desencadenar una ICC en pacientes con síndrome de insuficiencia incipiente, o agravar una ICC clínicamente manifiesta. En pacientes con una función miocárdica inotrópica deteriorada el sistema simpático adrenérgico brinda un estímulo crítico a la función contráctil. Los niveles plasmáticos de Na en estos pacientes se encuentran elevadas en forma proporcional al deterioro de la función inotrópica, de tal manera que la administración de los β bloqueantes, al anular ese apoyo pueden agravar el cuadro, o precipitar un edema agudo de pulmón.

El uso de β bloqueantes con actividad simpaticomimética intrínseca, o agonista parcial (acebutolol, pindolol, oxprenolol), podrían causar una menor reducción de la actividad contráctil, pero este efecto no ha sido totalmente demostrado por lo que deben ser administrados con las mismas precauciones que los demás.

La IC desencadenada por los β bloqueantes puede ser tratada con diuréticos, inhibidores de la enzima de conversión o vasodilatadores.

b. Bradicardia:

Los β bloqueantes, pueden desarrollar una bradicardia sinusal, proporcional a las dosis, por liberación de la actividad parasimpática. Los agonistas parciales, desarrollan

menos bradicardia que los bloqueantes puros. La bradicardia, aún aquella de cierta intensidad (50-60 latidos/min.), generalmente preocupa más al médico que al paciente ya que usualmente es bien tolerada.

c. Arritmias:

Los β bloqueantes producen una disminución de la conductibilidad, sobre todo el tiempo de conducción A-V y pueden provocar ocasionalmente bloqueos A-V de distintos grados. El tratamiento crónico con propranolol, ha producido algunas veces una arritmia caracterizada por ritmo sinusal normal alternando con bloqueo A-V completo. Los β bloqueantes con actividad agonista parcial, producen menores efectos sobre la conductibilidad. El sotalol, en determinadas circunstancias puede ser arritmógeno.

d. Hipotensión:

El efecto hipotensor de los β bloqueantes puede alcanzar en ocasiones gran intensidad. Es un efecto adverso raro y que en general ocurre en casos de terapéutica múltiple, con dosis altas de atenolol por ejemplo y que supone interacciones con otras drogas.

e. Angina de pecho;

La agravación de la angina de pecho vasoespástica (Prinzmetal) puede ocurrir por efecto de los β bloqueantes, al inhibirse la vasodilatación mediada por los receptores β_2 y liberarse el efecto α_1 vasoconstrictor. Ocasionalmente, el dolor anginoso puede desencadenarse por la gran reducción de la frecuencia y del volumen minuto, que puede generar una reducción importante de la perfusión coronaria.

f. Efectos vasculares periféricos;

La sensación de extremidades frías, la aparición o agravación del fenómeno de Raynaud o la agravación de varias arteriopatías periféricas (ateroescleróticas, claudicación intermitente, gangrena diabética, etc), puede ser el resultado del tratamiento con β bloqueantes. Las vasculopatías periféricas severas, son una contraindicación absoluta para el uso de β bloqueantes, por las graves complicaciones que pueden dar origen.

g. Fatiga física y reducción de la capacidad para realizar ejercicios físicos :

Es uno de los efectos adversos más frecuentes de los β bloqueantes (ocurre en el 20% de los pacientes aproximadamente). Se caracteriza por la aparición de cansancio fácil ante el esfuerzo físico y prolongada sensación de fatiga posterior.

El mecanismo de la producción de este efecto adverso no es bien conocido. Posiblemente se relacione con la disminución del trabajo cardíaco, del volumen minuto, una disminuida perfusión sanguínea muscular y efectos sobre el metabolismo intermedio y la contracción muscular.

II. REACCIONES ADVERSAS RESPIRATORIAS

El bloqueo de los receptores β_2 de los músculos lisos bronquiales, es una acción no deseada pero que se halla ligada a la farmacología de los β bloqueantes y que puede provocar un incremento de la resistencia de las vías aéreas y broncoespasmo.

Los pacientes con asma bronquial pueden agravar seriamente su enfermedad respiratoria por la administración de β bloqueantes, incluso con aquellos fármacos como el timolol, que se administran por vía conjuntival. En un paciente asmático, el efecto broncoespasmódico puede ocurrir aún administrando β bloqueantes cardioselectivos. En realidad, la cardioselectividad puede ser considerada dosis - dependiente, de tal manera que con dosis suficientes, estos agentes pueden bloquear todos los receptores β . Además en un paciente asmático es factible observar una hipersensibilidad a los efectos broncoespasmódicos de fármacos, alérgenos, y otras situaciones (frío, ejercicio, etc).

Aún en pacientes que nunca han padecido asma bronquial o bronquitis crónicas a repetición, los β bloqueantes pueden producir broncoespasmo o aumento de la resistencia aérea bronquial, aunque no es un efecto adverso frecuente. Más raramente, se han descrito, como complicaciones respiratorias de los β bloqueantes una reducción de la sensibilidad del centro respiratorio al CO_2 , que puede generar un efecto sinérgico

grave con la administración conjunta de morfina por ejemplo.

Fibrosis pulmonar y reacciones pneumoníticas y pleuríticas, han sido descritas como efectos adversos infrecuentes con el uso del practolol, acebutolol y pindolol.

III. REACCIONES ADVERSAS EN EL SNC

En su conjunto son efectos indeseables poco frecuentes. Los β bloqueantes muy lipofílicos como el propranolol y el oxprenolol, podrían producir mayores acciones sobre el SNC por su mayor pasaje a través de la barrera hematoencefálica que los hidrofílicos (Atenolol, nadolol, por ejemplo), pero este supuesto no ha sido demostrado con claridad .

Se ha observado el desarrollo de depresión psíquica, o la agravación de una depresión preexistente, situación que debe ser especialmente evaluada . También síntomas psicopatológicos menores, como trastornos del sueño, alucinaciones visuales o auditivas, cambios del humor o afectivos, cansancio mental, o algunos más graves como un síndrome esquizofrénico- simil confusión, alucinaciones severas, desorientación, miotonias, diplopia episódica, y hasta un síndrome de miastenia gravis con atenolol.

Los β bloqueantes también fueron involucrados en trastornos psicomotores (mala performance en tests específicos) de tal manera se ha recomendado cuidados especiales en la conducción de automotores o el manejo de complejas maquinarias, cuando estos agentes son administrados crónicamente y sobre todo si se usan dosis elevadas.

IV) EFECTOS ADVERSOS ENDOCRINOS Y METABÓLICOS

Reacciones hipoglucémicas pueden ocurrir por la administración de β bloqueantes, incluso en pacientes normales desde el punto de vista metabólico. El efecto se relaciona con el bloqueo de los receptores β_2 de los hepatocitos, cuya activación normalmente produce glucogenólisis e hiperglucemia. Forma parte del mecanismo regulador del metabolismo hidrocarbonado por acción de adrenalina, principalmente la

hipoglucemia puede ser grave con pérdida del conocimiento, sobre todo en pacientes tratados con β bloqueantes, que padecen un ayuno prolongado o ejercicios físicos intensos.

Los β bloqueantes son también capaces de enmascarar los signos y síntomas de alarma por hipoglucemia. El bloqueo β no permite el desarrollo de taquicardia, palpitaciones, y temblores inducidos por adrenalina, en casos de hipoglucemia. La adrenalina, aumenta en su secreción por la hipoglucemia pero el bloqueo de los receptores β enmascara la respuesta al stress. La elevada secreción de adrenalina, que puede alcanzar niveles grandes, es capaz de desencadenar una crisis hipertensiva, por activación alfa1, en estos pacientes. Los β bloqueantes también retardan la recuperación de una hipoglucemia producida por insulina o hipoglucemiantes orales.

Existen evidencias crecientes acerca de que los β bloqueantes producen un incremento de los triglicéridos plasmáticos y una reducción del colesterol HDL, que puede tener relación con el desarrollo de la acción aterosclerótica (angina de pecho, hipertensión arterial, infarto, arteriopatías isquémicas, etc). Los β bloqueantes también han sido incriminados en un aumento de la incidencia de obesidad, tendencia a hiperkalemia, hiperuricemia. Como el propranolol inhibe parcialmente la conversión T4-T3, aumentando la conversión a T3 reversa inactiva, se presume puede provocar alteraciones en la función tiroidea como enmascaramiento de una crisis tiroidea.

V) EFECTOS ADVERSOS DIVERSOS

Se ha descrito el desarrollo de trombocitopenia, agranulocitosis, y anemia aplásica, como raros efectos adversos de los betabloqueantes. También náuseas, constipación o diarreas, y fibrosis retroperitoneal. Trastornos en la función sexual como impotencia, pérdida o disminución de la libido y problemas en el mantenimiento de la erección, también han sido observados con la terapéutica β bloqueante.

Otros efectos poco frecuentes son erupciones de tipo alérgicos (urticaria, exantema, eczemas), alopecia, síndrome lupus eritematoso y artropatías.

PATOLOGIAS QUE REPRESENTAN UN RIESGO PARA LA TERAPÉUTICA β BLOQUEANTE

- Insuficiencia cardíaca congestiva no tratada o incipiente. -
- Bloqueo A-V. -
- Infarto agudo de miocardio que evoluciona con insuficiencia cardíaca, bradicardia o hipotensión severa. -
- Asma bronquial EPOC. -
- Diabetes insulino-dependiente. -
- Situaciones de stress con incrementadas secreción de adrenalina. -
- Bradicardia, hipotensión. -

Síndrome de supresión de los β bloqueantes

La supresión brusca del tratamiento con β bloqueantes, sobre todo si la terapéutica es prolongada puede producir un síndrome de supresión cuya sintomatología más frecuente es la siguiente:

- Severa exacerbación de una angina de pecho. -
- Síntomas de isquemia coronaria. -
- Infarto agudo de miocardio. -
- Taquicardia y arritmias severas. -
- Palpitaciones. -
- Sudoración. -
- Temblores. -
- Hipertensión de rebote. -
- Muerte súbita. -

Los síntomas de la supresión brusca de β bloqueantes se relacionan con hipersensibilidad adrenérgica de rebote. - El fenómeno puede ocurrir por "up regulation" o regulación en ascenso de los receptores β adrenérgicos. - Se ha demostrado, luego de 8 días de administración de propranolol un incremento de 50% de la densidad de los receptores β en la membrana celular de linfocitos humanos, y se ha postulado que lo mismo puede ocurrir con otras células que poseen los mismos receptores. - Creada ésta situación, la brusca supresión de los β bloqueante determina la aparición de hipersensibilidad adrenérgica capaz de producir los signos y síntomas mencionados. -

Por lo expuesto, es recomendable suspender o discontinuar la administración de β bloqueantes progresivamente, con una β -

ducción de un dosaje lenta, en el plazo de 12-14 días hasta la eliminación. -

Intoxicación o sobredosis con β bloqueantes

La sobredosis de β bloqueantes es doble de observar más frecuentemente que una severa intoxicación. Los síntomas dependen de una exageración de sus acciones farmacológicas:

- Bradicardia severa. -
- Bloqueo A-V en distintos grados. -
- Insuficiencia cardíaca congestiva. -
- Edema agudo de pulmón. -
- Arritmias ventriculares. -
- Broncoespasmo. -
- Hipoglucemia. -
- Convulsiones. -Coma. -Muerte súbita. -

Tratamiento de la sobredosis: Debe llevarse a cabo en casos severos, previa evaluación de la sintomatología presente y la posterior respuesta farmacológica. Las drogas a utilizar para el tratamiento de la sobredosis con β bloqueantes surgen del conocimiento de los mecanismos de acción de los fármacos en juego. - Pueden ser los siguientes:

- Isoproterenol
- Glucagón
- Atropina
- Dobutamina
- Diazepam (Anticonvulsivante)
- Marcapaso transvenoso transitorio

Las dosis son variables. El paciente debe ser tratado en salas de cuidados intensivos evaluando la respuesta farmacológica permanentemente. La hemodiálisis o la diuresis forzada no están indicadas, ya que los β bloqueantes son drogas liposolubles con elevada unión a las proteínas plasmáticas, lo que dificulta el incremento de su eliminación con dichos procedimientos.

Interacciones entre drogas y β bloqueantes

a. Interacciones farmacocinéticas:

La absorción de los β bloqueantes puede dificultarse con las comidas, ampicilina, hidróxido de aluminio y otros antiácidos. Posiblemente tengan poca significación clínica.

Las interacciones a nivel del metabolismo son más importantes. Debe tenerse en cuenta que el propranolol, oxprenolol, metoprolol, timolol, por ejemplo son eliminados principalmente por metabolismo hepático. Inductores enzimáticos como el fenobarbital, la rifampicina, la fenitoína y el tabaquismo, incrementan la metabolización de estos agentes, y disminuyen su concentración plasmática.

Por el contrario, la cimetidina y aparentemente las fenotiazinas (clorpromazina y derivados), y otros neurolepticos inhiben el metabolismo del propranolol, labetalol, y metoprolol, incrementando su disponibilidad plasmática y potenciando sus efectos. Severa hipotensión puede ocurrir en casos de terapéutica múltiple con propranolol y haloperidol.

El flujo sanguíneo hepático también puede alterar el metabolismo de los β bloqueantes. Por ejemplo en casos de cirrosis hepática, el flujo sanguíneo se afecta, disminuye y se desarrolla un "shunt" o desvío portal - sistémico por lo que el metabolismo hepático se afecta, incrementándose los niveles plasmáticos del propranolol, y otros β bloqueantes potenciándose sus efectos. La hidralazina (antihipertensivo) al disminuir el flujo sanguíneo hepático, puede producir un efecto similar.

Interacciones farmacodinámicas

Son efectos que pueden predecirse. Por ejemplo el propranolol y los β bloqueantes, anulan las acciones de las aminas simpaticomiméticas, justamente por sus acciones antagonistas del receptor β .

Los agentes parasimpaticolíticos, como los anticolinérgicos (atropina y derivados), o los antidepresivos tricíclicos que poseen este efecto, antagonizan la bradicardia de los β bloqueantes. Esta interacción puede ser útil para el tratamiento de la sobredosis con β bloqueantes.

Efectos aditivos pueden observarse (y muchas veces es el efecto buscado) con el uso conjunto de β bloqueantes y antihipertensivos como los diuréticos tiazídicos, reserpina, inhibidores de la enzima de conversión, y bloqueantes de los canales de Ca^{++} . Cuando el propranolol se administra conjuntamente con antiarrítmicos como la

fenitoína, lidocaína, quinidina, procainamida, o verapamilo, los efectos cardíacos se incrementan, y pueden ser peligrosos. El propranolol, puede potenciar efecto bradicardizante de los digitálicos, por lo que debe vigilarse la respuesta en casos de administraciones conjuntas.

Acciones aditivas similares, se desarrollan con el uso de agentes colinérgicos como los ésteres de la colina y la neostigmina. Altas dosis de β bloqueantes, propranolol por ejemplo, potencia la acción de bloqueadores neuromusculares del grupo de la α Tubocurarina, posiblemente por acción estabilizante de membrana.

La administración de β bloqueantes y drogas vasoconstrictoras como los alcaloides del ergot (ergotamina y dihidroergotoxina) resulta en una potenciación de la acción vasoconstrictora de estos agentes, por falta de modulación β_2 , vasodilatadora. Dolor, cianosis y complicaciones vasculares periféricas, pueden ser las consecuencias de esta combinación.

La combinación conjunta con agentes antiinflamatorios analgésicos no esteroideos (AINES, indometacina) puede reducir el efecto antihipertensivo de los β bloqueantes, posiblemente por anulación del efecto vasodilatador renal de las prostanglandinas. -

INTOXICACIÓN O SOBREDOSIS CON β BLOQUEANTES

- Bradicardia severa. -
- Bloqueo A-V en distintos grados. -
- Insuficiencia cardíaca congestiva. -
- Edema agudo de pulmón. -
- Arritmias ventriculares. -
- Broncoespasmo. -
- Hipoglucemia. -
- Convulsiones. -
- Coma. -
- Muerte súbita. -

Síndrome de supresión de los β bloqueantes

- Severa exacerbación de una angina de pecho. -
- Síntomas de isquemia coronaria. -
- Infarto agudo de miocardio. -
- Taquicardia y arritmias severas. -
- Palpitaciones. -
- Sudoración. -
- Temblores. -
- Hipertensión de rebote. -
- Muerte súbita. -