

BOLETIN INFORMATIVO

Centro de Información de Medicamentos - CIM

Area Farmacia Asistencial

Servicio de Farmacia Hospital Centenario

Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas. Universidad Nacional de Rosario



Año 36 - Nº 237

Septiembre -Octubre2018

Betabloqueantes: modos de acción, indicaciones, efectos adversos.

Los **Betabloqueantes (BB)** forman una clase heterogénea de medicamentos que comprende tres generaciones. Sir James Black desarrolló en la década del 60 el **propranolol**, generando uno de los grupos más útiles de drogas en uso hoy en día, proporcionando además, herramientas para la investigación farmacológica que han apuntalado el desarrollo de conceptos como la selectividad de los subtipos de receptor, demostrando que podrían desarrollarse nuevas clases de medicamentos aplicando los conocimientos básicos de los sistemas de señalización celular, incorporando al arsenal terapéutico nuevos fármacos más específicos y con menos efectos secundarios.

No sólo se utilizan para su propósito original, el tratamiento de la angina de pecho, sino también son eficaz terapéutica para la insuficiencia cardíaca, arritmias cardíacas, glaucoma, migraña y ansiedad. Las diferencias farmacológicas entre los BB y los mecanismos de acción selectivos, no selectivos y con acción vasodilatadora periférica, tienen implicancias clínicas y terapéuticas fundamentales en el uso de este grupo de fármacos.

Una cuestión importante es recordar que **no todos los BB son iguales**. Los **BB no vasodilatadores (atenolol, propranolol, metoprolol)** reducen la tensión arterial pero aumentan la resistencia vascular periférica y pueden tener efecto deletéreo en el perfil glucémico y lipídico de los pacientes, por lo que no deben ser escogidos en los hipertensos con múltiples factores de riesgo metabólicos incluyendo el síndrome metabólico y sus componentes principales, es decir, obesidad abdominal, glucosa elevada en ayunas o deterioro de tolerancia a la glucosa, condiciones que hacen que el riesgo de diabetes sea mayor. Por el contrario, los **BB vasodilatadores (carvedilol, nebivolol)** reducen la resistencia vascular periférica y se asocian con un efecto más favorable en cuanto el metabolismo de la glucosa y los lípidos.

Bloqueador Beta	ASI	Solubilidad lipídica	Vasodilatación periférica	Dosis oral diaria media
Antagonistas adrenérgicos ($\beta_1 + \beta_2$) no selectivos				
Nadolol	0	baja		40-320 mg 1 vez al día
Pindolol	++	alta		10-40 mg 2 veces al día
Propanolol	0	alta		40-180 mg 2 veces al día
Sotalol	0	baja		---
Timolol	0	alta		5-40 mg 2 veces al día
Antagonistas adrenérgicos β_1 selectivos				
Atenolol	0	baja		25-100 mg 1 vez al día
Bisoprolol	0	moderada		2,5 – 10 mg 1 vez al día
Esmolol	0	baja		---
Metoprolol	0	alta		50-100 mg 1-2 veces al día
Nebivolol	0		+	2,5 – 5 mg 1 vez al día
Antagonistas adrenérgicos α_1 y β				
Carvedilol (**)	0	moderada	+	3,125 – 50 mg 2 veces al día
Labetalol	+	baja	+	200-800 mg 2 veces al día

ASI: actividad simpaticomimética intrínseca. (**): en algunos estudios hubo falta de evidencia del bloqueo periférico de adrenoceptor α_1 durante el tratamiento a largo plazo de la insuficiencia cardíaca.

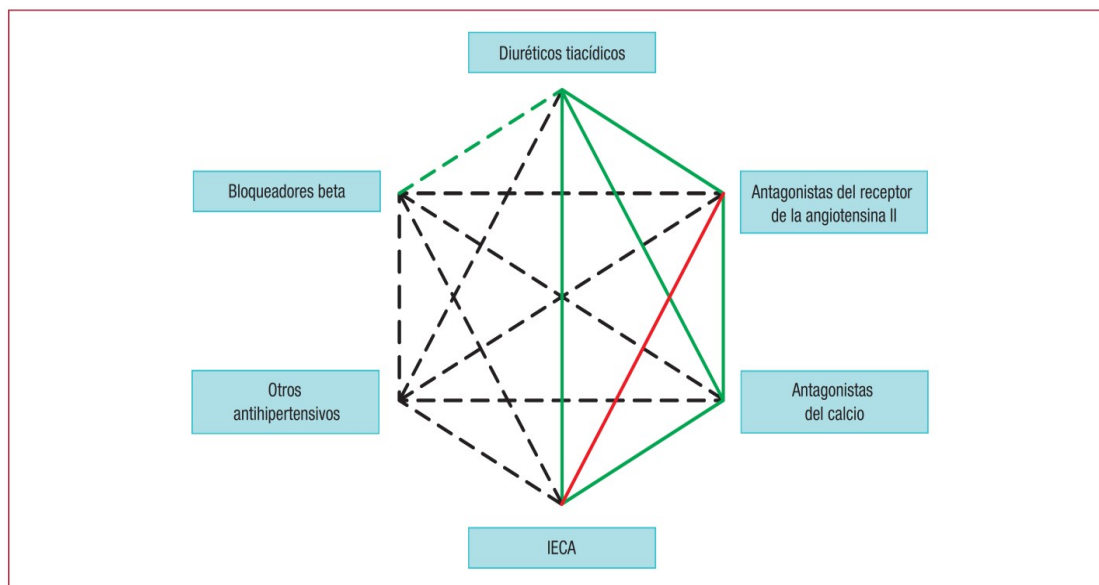
El **beneficio de los BB en comparación con otros agentes antihipertensivos** ha sido cuestionado sobre la base de los resultados de dos grandes ensayos aleatorizados (LIFE: Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension y ASCOT: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure), los cuales mostraron superioridad de un antagonista del receptor de angiotensina (IECA) y un antagonista del calcio respectivamente, sobre terapia iniciada por un BB en relación a accidente cerebrovascular, aunque siendo igualmente eficaces para la protección de eventos coronarios y mortalidad. Los BB, así como los diuréticos, y en particular su combinación, se asocian con un mayor riesgo de diabetes de nueva aparición en sujetos predispuestos (en su mayoría, aquellos con síndrome metabólico). También muestran un perfil de efectos secundarios algo menos favorable que el de los bloqueadores del sistema renina-angiotensina, con una mayor tasa de interrupción del tratamiento cuando se evalúan en condiciones de la vida real. Por ello, el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) del Reino Unido ha aconsejado el uso de BB sólo como agente de cuarta línea.

Se ha demostrado que los BB son particularmente útiles para el **tratamiento de la hipertensión** en situaciones específicas como angina sintomática, para el control de la frecuencia cardíaca, infarto post-miocardio, y como una alternativa a los inhibidores de la ECA en mujeres hipertensas más jóvenes que planean un embarazo o tienen potencial para tener hijos.

En los últimos años, el **uso de BB vasodilatadores**, como el labetalol, el nebivolol y el carvedilol, ha aumentado. Los estudios sobre nebivolol han demostrado que tiene efectos más favorables en la tensión arterial central, rigidez aórtica, disfunción endotelial, entre otros. No tiene efectos adversos en el riesgo de diabetes de nueva aparición y un perfil de efectos secundarios más favorable que los bloqueadores clásicos, incluyendo menos efectos adversos sobre la función sexual. Se ha demostrado que el bisoprolol, el carvedilol y el nebivolol mejoran los resultados en los ensayos clínicos de pacientes con insuficiencia cardíaca; sin embargo, no hay suficientes ensayos que informen los resultados de los pacientes con estos BB en los pacientes hipertensos.

El estudio Renata (2012) mostró que en Argentina, el 71% de los hipertensos bajo tratamiento, recibe monoterapia, el 23% de los pacientes reciben 2 drogas, y el 6% 3 ó más medicamentos. En el mismo estudio se informó que la combinación más frecuente en nuestro país es IECA + BB, ambas las monodrogas más indicadas.

El siguiente gráfico muestra las combinaciones posibles de medicamentos antihipertensivos. **Líneas verdes continuas**= combinaciones preferidas; **línea verde discontinua**= combinación útil (con algunas limitaciones) líneas negras continuas=combinaciones posibles pero menos probadas; **línea roja**= combinación no recomendada. (Fuente: Guía de práctica clínica de la ESH/ESC para el manejo de la hipertensión arterial).



Las **pautas para el tratamiento de pacientes con síndromes coronarios agudos, los infartos agudos de miocardio y la insuficiencia cardíaca recomiendan el uso de BB como tratamiento de primera línea, pero no recomiendan específicamente 1 BB sobre otro.**

Debido a que el carvedilol es un bloqueador vasodilatador (BB) único que ejerce actividad antioxidante y efectos pleiotrópicos, se teorizó que puede conferir efectos beneficiosos más potentes sobre mortalidad y morbilidad cardiovascular en infarto agudo de miocardio (IAM) e insuficiencia cardíaca. Se realizó una revisión sistemática y metanálisis, considerando ensayos controlados aleatorizados de comparación directa que incluyeron adultos que recibieron **atenolol, bisoprolol, metoprolol, nebivolol o carvedilol** para evaluar los efectos del carvedilol en comparación con otros BB sobre mortalidad, eventos cardiovasculares y reingresos hospitalarios en pacientes con IAM o falla cardíaca. Como conclusión, los autores establecieron que el carvedilol, en comparación con atenolol, bisoprolol, metoprolol y nebivolol en ensayos aleatorizados de comparación directa, redujo significativamente la mortalidad por todas las causas en pacientes con falla cardíaca. Además, el carvedilol redujo significativamente la mortalidad por todas las causas en comparación con los BBs selectivos β_1 en pacientes con IAM que usaron el modelo de efectos fijos, pero no el modelo de efectos aleatorios.

La enfermedad cardiovascular está estrechamente relacionada con la **EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica)**, principalmente debido a, pero sin limitarse a, el riesgo compartido de fumar. La insuficiencia cardíaca es una de las principales causas de muerte en pacientes con EPOC. **Hay cierta reticencia a indicar BB en pacientes con EPOC por temor a que su uso provoque un deterioro de la función pulmonar** o que la efectividad de los medicamentos para la EPOC, específicamente los agonistas β inhalados, pueda verse reducida. Esta preocupación se refleja en su subutilización, con una prescripción limitada de β -bloqueadores y una dosis diaria baja en pacientes con EPOC.

Se ha informado que tanto los BB cardiosselectivos como los no cardiosselectivos empeoran la función pulmonar en pacientes con insuficiencia cardíaca concomitante y EPOC. En contraste, los estudios de bases de datos sugieren que el uso de BB se asocia con una reducción del 30% en la tasa de exacerbación de la EPOC, e incluso puede reducir la mortalidad en pacientes con EPOC.

Un gran estudio prospectivo de seguimiento en cohorte proporcionó evidencia de que los BB tienen un perfil de seguridad aceptable en pacientes con EPOC, incluidos aquellos con EPOC grave que usan oxígeno en el hogar, y se asocian con menos exacerbaciones en esta población.

Existen varias razones teóricas de por qué **los BB podrían ser protectores en la población con EPOC**. Los BB podrían disminuir el riesgo subyacente de exacerbación, tanto de la EPOC como de la enfermedad cardíaca, al disminuir el estado adrenérgico e inflamatorio (el que podría incluir inflamación sistémica y órgano-específica). Además, durante una exacerbación de EPOC, hay una gran cantidad de catecolaminas circulantes, esto aumenta el riesgo de isquemia miocárdica, taquicardias, deterioro de la insuficiencia cardíaca e hipertensión (y, por tanto, riesgo de ACV). Los BB podrían contrarrestar todos esos riesgos cardiovasculares endógenos asociados a las exacerbaciones.

La Guía de práctica clínica para tratamiento de EPOC, editada por el Ministerio de Salud de Argentina en 2016, no considera a los BB.

El último reporte de GOLD (2018), en el capítulo relacionado a co-morbilidades en EPOC, señala que no hay evidencia de que la falla cardíaca deba tratarse en forma diferente en pacientes con EPOC, por lo cual el

tratamiento con BB β 1 es recomendado ya que aumenta la supervivencia. Reconoce que los BB son poco usados en EPOC, aunque se ha demostrado que son seguros, deben indicarse los BB β 1 selectivos.

Bibliografía

- Baker J, Wilcox R. Beta blockers, heart disease and COPD: current controversies and uncertainties. *Thorax* 2017;72:271-276.
- Bendersky M y col. Foro de Expertos en HTA. Asociaciones e Interacción de drogas en Hipertensión Arterial. Revista de la Federación Argentina de Cardiología. 2013. Vol.42. Nº1.
- DiNicolantonio J, Lavie K, Fares H, Menezes A, O'Keefe JH. Meta-Analysis of Carvedilol Versus Beta 1 Selective Beta-Blockers (Atenolol, Bisoprolol, Metoprolol, and Nebivolol). *Am J Cardiol.* 2013;111:765e769.
- Gallo R. Rol de los betabloqueantes en la terapéutica actual de la hipertensión arterial. Capítulo 113. En: Libro de Hipertensión Arterial de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial. Disponible en: <http://www.saha.org.ar/pdf/libro/Cap.113.pdf>
- GOLD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for diagnosis, management and prevention of COPD. 2018. Disponible en: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf
- López Sendón J y col. Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología. Documento de Consenso de Expertos sobre bloqueadores de los receptores beta adrenérgicos. *Rev Esp Cardiol.* 2005; 58(1):65-90.
- López Sendón J, Torres Alba F, García Blas S. Capítulo XII. Guías y algoritmos de utilización de Betabloqueantes en la práctica clínica. En: Curso β 2011 de Actualización en Betabloqueantes.
- Maltais F, Buhl R y col. β -Blockers in COPD. A cohort study from the TONADO Research Program. *Chest.* 2018; 153 (6):1315–1325.
- Ministerio de Salud. Argentina. Guía de práctica clínica nacional de diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. 2016. Disponible en: http://www.msal.gob.ar/ent/images/stories/equipos-salud/pdf/2016-06_guia-practica-clinica-epoc.pdf
- NICE. UK. Clinical guideline [CG127]. Hypertension in adults: diagnosis and management. 2011 Last updated: 2016. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg127/chapter/1-guidance#choosing-antihypertensive-drug-treatment-2>
- Sociedad Argentina de Cardiología. Consenso de Insuficiencia Cardíaca Aguda y Avanzada. Revista Argentina de Cardiología. 2010; 78(3): 264-281.
- Sociedad Argentina de Cardiología. Libro de recomendaciones de práctica clínica. Revista Argentina de Cardiología. 2017; 85 (Suppl 4).
- Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial. SAHA. Consenso Argentino de Hipertensión Arterial. 2018.
- Williams B, Mancia G, Spiering W y col. European Society of Cardiology (ESC)/European Society of Hypertension (ESH). Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal.* 2018; 39(33): 3021–3104.