

SERVICIOS ASISTENCIALES Y CRONICIDAD.

GESTIÓN Y SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO DE UN PACIENTE ASMÁTICO. BETABLOQUEANTES Y ASMA.

Los betabloqueantes producen un bloqueo de los receptores beta del sistema adrenérgico, inhibiendo tanto la actividad simpática a este nivel como la respuesta a los agonistas beta-adrenérgicos. Esta inhibición es competitiva, pudiendo revertirse al aumentar la actividad simpática o la dosis de agonistas beta-adrenérgicos. Sus efectos son más pronunciados cuando el tono simpático es elevado. Hay 2 subtipos de receptores beta que coexisten en un mismo órgano o tejido, aunque generalmente predomina uno de ellos: beta-1 (a nivel del corazón y tejido adiposo) y beta-2 (en el músculo liso, preferentemente bronquial y vascular).

El bloqueo de los receptores beta-1 en el miocardio reduce la frecuencia cardíaca, la contractilidad del miocardio y el gasto cardíaco. El tiempo de conducción nodal AV se prolonga, aumenta la refractariedad nodal AV y disminuye la automaticidad del nodo sinusal. También suprime la secreción de renina inducida por vía adrenérgica y la liberación de ácidos grasos del tejido adiposo inducida por catecolaminas.

Si bien el concepto de cardioselectividad es relativo (dosis-dependiente), su acción en otros órganos o tejidos puede provocar aumento de la resistencia de las vías aéreas, inhibir la glucogenólisis, gluconeogénesis e hipopotasemia inducidas por catecolaminas y bloquear el efecto vasodilatador de las catecolaminas en la musculatura lisa vascular.

Hay tres características generales a considerar en este grupo farmacológico:

- Selectividad.
- Actividad simpaticomimética intrínseca.
- Liposolubilidad.

Selectividad

Los betabloqueantes se clasifican, según su afinidad relativa por los receptores beta-1 o beta-2, en selectivos o no selectivos (tabla 1). Esta selectividad no es absoluta y los agentes selectivos, llamados también cardioselectivos, bloquean los receptores beta-1 y tienen menos efectos en los beta-2 cuando se usan a dosis bajas.

Dado que el bloqueo de los receptores beta-2 está asociado a unos efectos secundarios determinados, un agente selectivo puede ser, en principio, de elección en pacientes con asma o en aquellos con tendencia a la hipoglucemia.

No obstante, todos los betabloqueantes deben usarse con precaución en estos pacientes dado que la selectividad no es absoluta y puede disminuir o perderse al aumentar las dosis terapéuticas.

TABLA 1
Selectividad de los betabloqueantes

Selectivos: beta-1	No selectivos: beta-1, beta-2
Acebutolol	Carteolol
Atenolol	Carvedilol
Betaxolol	Labetalol
Bisoprolol	Nadolol
Celiprolol*	Oxprenolol
Metoprolol	Propranolol
	Sotalol
	Timolol

Actividad simpaticomimética intrínseca (ASI)

Algunos betabloqueantes poseen propiedades estimulantes y antagonistas sobre los receptores beta-adrenérgicos (tabla 2). La actividad agonista parcial (Actividad Simpaticomimética intrínseca: ASI) puede modificar los efectos farmacológicos de estos fármacos; así, la frecuencia y gasto cardíacos y la circulación periférica disminuyen menos con betabloqueantes con ASI que con aquellos que no la tienen. Esta propiedad también es dependiente de la dosis y tiene ciertas implicaciones.

TABLA 2
Actividad simpaticomimética intrínseca de los betabloqueantes

Selectivos: beta-1	No selectivos: beta-1, beta-2
Acebutolol	Carteolol
Celiprolol	Oxprenolol

Liposolubilidad

Esta propiedad condiciona en buena medida la absorción, distribución, metabolismo y excreción (tabla 3).

TABLA 3
Liposolubilidad de los betabloqueantes

Alta	Moderada	Baja	Muy baja
Carvedilol	Labetalol	Acebutolol	Atenolol
Metoprolol	Oxprenolol	Bisoprolol	Betaxolol
Propranolol	Timolol	Celiprolol	Carteolol
		Nadolol	Sotalol

Los betabloqueantes hidrofílicos no se absorben tan rápidamente como los lipofílicos, no se metabolizan tan extensamente, tienen semividas más largas y no atraviesan tan bien la barrera hematoencefálica. Aunque se cree que causan menos efectos adversos a nivel central, esto no se ha establecido de forma concluyente. La dosis de betabloqueantes hidrofílicos debe reducirse en caso de insuficiencia renal.

Efectos adversos de los betabloqueantes a tener en cuenta en el seguimiento del tratamiento.

Son en general fármacos bien tolerados apareciendo efectos adversos con mayor o menor importancia sobretodo en función de la cardioselectividad del fármaco y de la presencia de actividad alfa bloqueante. Todos ellos los pueden producir, aunque son más frecuentes en las primeras semanas de tratamiento pudiendo disminuir posteriormente y mejorando la calidad de vida de los pacientes. Están ligados a sus propiedades farmacológicas y sus efectos pueden manifestarse en una serie de problemas cuya aparición debe vigilarse en el seguimiento del tratamiento farmacológico del paciente. Los principales son:

- Disminución de la frecuencia cardíaca, bradicardia que producirá mareos y que debe valorarse si baja de 50 lpm pudiendo derivarse en insuficiencia cardíaca con hinchazón de tobillos, pies y sensación de falta de aire.
- Dificultad respiratoria por la broncoconstricción producida, puede aparecer en reposo y dar lugar a tos nocturna.
- Frialdad en las extremidades, hormigueo de los dedos (fenómeno de Raynaud) y aumento de la sensibilidad al frío, debido a la vasoconstricción periférica y a la disminución del gasto cardíaco (menor en los alfabetabloqueantes y cardioselectivos).
- Hipertrigliceridemia e incremento del VLDL-colesterol, reduciendo el HDL-colesterol debido a su actividad sobre el metabolismo (efecto menor en el carvedilol y los cardiose-

lectivos con ASI).

- Disminución de la respuesta al ejercicio al disminuir la respuesta cardíaca al estímulo.
- El bloqueo beta afecta el equilibrio glucídico por bloqueo de la secreción de insulina y glucagon y de la producción de glucosa. En general no tiene efecto clínico en pacientes no diabéticos. En pacientes diabéticos insulino-dependientes, al bloquearse la respuesta a la hipoglucemia y enmascarar además sus síntomas, debe tenerse en cuenta.

Uso de Betabloqueantes en Asma.

Según una revisión Cochrane publicada en 2002 y actualizada en 2008 que evaluó el efecto de los Betabloqueantes cardioselectivos comparados con placebo en la función respiratoria en pacientes con asma y EPOC con obstrucción reversible, leve o moderada, el uso regular a corto plazo de betabloqueantes cardioselectivos no produjo diferencias significativas (frente a placebo) en cuanto a la reducción del FEV1, la sintomatología ni la necesidad de medicación de rescate, pero con una calidad de evidencia baja / muy baja. Tampoco hubo diferencias significativas en la respuesta del FEV1 entre Betabloqueantes con o sin actividad simpaticomimética intrínseca. Otra RS reciente evaluó los cambios en la función respiratoria y respuesta broncodilatadora tras la exposición aguda, oral o IV, a Betabloqueantes (cardioselectivos y no cardioselectivos) en pacientes con asma. Incluye 32 ECA. La exposición a Betabloqueantes cardioselectivos (atenolol y metoprolol los más estudiados) produjo, frente a placebo, una caída en el FEV1 y una atenuación en la respuesta a los beta 2-agonistas; no hubo diferencias significativas en cuanto a la presencia de síntomas; asimismo, se demostró una relación dosis-respuesta. Los Betabloqueantes cardioselectivos se toleraron mejor que los no cardioselectivos.

No hay ensayos clínicos específicos en hipertensos con estos trastornos asociados. En términos generales se considera que el uso de betabloqueantes cardioselectivos presenta un balance de beneficios y riesgos favorable en los pacientes con asma leve/moderada y cardiopatía isquémica o insuficiencia cardíaca asociada.

Existe evidencia de calidad baja de que el uso regular a corto plazo de betabloqueantes cardioselectivos en pacientes con obstrucción reversible de la vía aérea leve o moderada, no produce diferencias significativas (frente a placebo) en cuanto a la reducción del FEV1, la sintomatología ni la necesidad de medicación de rescate, por lo que en pacientes con asma o EPOC se recomienda seguir las recomendaciones generales para el tratamiento antihipertensivo. No obstante, los datos disponibles indican que en caso de que se considere indicado prescribir un betabloqueante a un paciente con afección cardiorespiratoria, parece prudente recomendar uno que sea cardioselectivo, inicialmente a dosis bajas, que se aumentarán de manera gradual con atención a la función pulmonar y los síntomas.

Caso.

Lucía es una paciente de 40 años con un cierto grado de sobrepeso (IMC: 28), no fumadora que sigue un tratamiento para hipertensión (HTA), dislipemia y rinitis alérgica.

Estado de situación.

Ingresa en el servicio de urgencias del hospital por una “crisis asmática”. Debido a la posibilidad de su relación con la medicación se la incluye en el programa de seguimiento farmacoterapéutico. En la entrevista cuenta que, a pesar que desde hace varios años ha sentido cierta dificultad respiratoria, es la primera vez que tiene que acudir a un servicio de urgencias”. Hace aproximadamente un mes le confirmaron un diagnóstico de

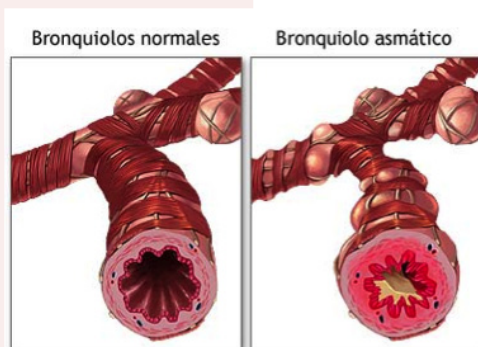
hipertensión arterial que ha tenido controlada con Nadolol (valores promedios de 136/85). La crisis asmática fue tratada con salbutamol y bromuro de ipratropio por vía inhalatoria, y metilprednisolona por vía intravenosa, respondiendo favorablemente al tratamiento.

Como ya hemos visto, el tratamiento farmacológico de pacientes con hipertensión arterial (HTA) con betabloqueantes puede resultar de mayor complejidad cuando coexisten enfermedades pulmonares.

En general, en estos casos se consideran como mejores alternativas los diuréticos tiazídicos, los bloqueadores de los canales de calcio y los antagonistas de los receptores AT1 de la angiotensina II (ARA-II).

Paciente: Lucía					Edad: 40 años				
Estado de situación					Evaluación			I.F.	
Problemas de salud			Medicamentos						
Problema de salud	Desde	Controlado	Inicio	Medicamento (Pauta)	N	E	S	Sospecha de PRM	Fecha
Hipertensión	1 mes	Si		Nadolol (1-0-1)					
Dislipemia	2 años	Si		Lovastatina					
Rinitis alérgica	Años	Si		Beclometasona Rino (1-1-1-1) Cumple (1-1-1)					
Riesgo de crisis asmática									
OBSERVACIONES: Ingreso por crisis asmática en hospital									
Parámetros a considerar: Analítica de hace un mes: Colesterol 177mg/dl									

Tanto los Betabloqueantes como los AINE pueden producir ataques de asma de forma indirecta ya que, como hemos visto los Betabloqueantes aumentan la resistencia de las vías aéreas, pudiendo producir broncoespasmo.



Es importante tener presente que estas contraindicaciones se consideran como relativas en pacientes en los que los beneficios de la terapia pueden sobrepasar los riesgos de dichos efectos adversos. Además, la EPOC en ausencia de actividad

broncoespástica y la enfermedad vascular periférica se consideran como contraindicaciones relativas.

La evidencia disponible de que el empleo de bloqueantes beta-1 selectivos en pacientes con asma o EPOC de carácter leve a moderado no genera problemas clínicamente significativos y que, por tanto, no se debería restringir su uso no es clara, no obstante estos fármacos están contraindicados en pacientes con asma, ya que también bloquean los receptores de las vías aéreas, precipitando la vasoconstricción.

Intervención.

Después de la entrevista se le facilita una carta dirigida a su médico sugiriendo un cambio de medicación, ya que la crisis asmática que produjo el ingreso hospitalario es posible que fuera debida al betabloqueante que empezó a tomar recientemente (1 mes).

La sugerencia es tenida en cuenta por parte del médico y le prescribió Losartan. Un mes después la paciente se mantiene estable y con sus problemas de salud controlados.

Paciente: Lucía					Edad: 40 años				
Estado de situación					Evaluación			I.F.	
Problemas de salud			Medicamentos						
Problema de salud	Desde	Controlado	Inicio	Medicamento (Pauta)	N	E	S	Sospecha de PRM	Fecha
Hipertensión	2 meses	Si		Losartan (1-0-1)					
Dislipemia	2 años	Si		Lovastatina					
Rinitis alérgica	Años	Si		Beclometasona Rino (1-1-1-1) Cumple (1-1-1)					
OBSERVACIONES: Sin síntomas de asma									

BIBLIOGRAFIA:

1. Uso de bloqueadores β -adrenérgicos en pacientes con EPOC: ¿un dilema no resuelto? Butlletí Groc 2011; 24 (1): 1-4.
2. Treatment with β blockers in people with COPD. BMJ 2011;342:d2655
3. Differences Between Beta-Blockers in Patients With Chronic Heart Failure and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized Crossover Trial. J Am Coll Cardiol 2010; 55: 1780-87.
4. Mancía G, De Kacker G, Dominiczak A, et al. Guías de práctica clínica para el tratamiento de la hipertensión arterial 2007. Rev Esp Cardiol 2007;60: 968.e1-968.e94
5. Mills NL, Miller JJ, Anand A, et al. Chest 2008;63:306-11.
6. Biblioteca Cochrane Plus, número 3, 2008. Oxford, Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, Issue . Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
7. Anónimo. Drug Ther Bull 2011;49:2-5
8. Grupo de trabajo sobre bloqueadores beta de la Sociedad Europea de Cardiología. "Documento de Consenso de Expertos sobre bloqueadores de los receptores B-adrenérgicos". Rev Esp Cardiol. 2005;58:65-90.
9. Dart R. A., Gollub S., Lazar J., Nair Ch., Schroeder D., Woolf S. "Treatment of Systemic Hypertension in Patients With Pulmonary Disease: COPD and Asthma". Chest. 2003;123:222-243.
10. Salpeter S. R., Ormiston T. M., Salpeter E. E. "Cardioselective B-Blockers in Patients with Reactive Airway Disease: A Meta-Analysis". Ann Intern Med. 2002;137:715-725.
11. Cazzola M., Noschese P., D'Amato G., Matera M. G. "The Pharmacologic Treatment of Uncomplicated Arterial Hypertension in Patients With Airway Dysfunction". Chest. 2002; 121:230-241.

Edita: **DICAF, SL**
C/Rabassa, 41 - 08024 BARCELONA

ISSN: 1575-3611 -- NIF: B61640439
Depósito legal: GI-557/1999

Comité de redacción de The Pharmaceutical Letter: <http://www.dicaf.es/comite.php>
Información y suscripciones:
DICAF, SL - C/Rabassa, 41 - 08024 BARCELONA
Tel. 932.113.093 - e-mail: dicaf@dicaf.es - WEB: <http://www.dicaf.es>