

## Propranolol, efecto terapéutico simultáneo en una paciente. ¿Existe la polipíldora?

Propranolol, simultaneous therapeutic effect in a patient. Is there a polypill?

Fernando Leiva-Cepas<sup>1,2,5</sup>, Isabel López-López<sup>6</sup>, Adriana Cabello Chanfreut<sup>2,5</sup>, Alba López Matarín<sup>4,5</sup>, Joao Miguel Madeira Martins<sup>3,5</sup> y José Ángel Fernández García<sup>2,5</sup>.

<sup>1</sup>Departamento de Ciencias Morfológicas. Sección de Histología. Facultad de Medicina y Enfermería. Universidad de Córdoba.

<sup>2</sup>UGC de Occidente. Consultorio de Villarrubia. Distrito Sanitario Córdoba-Guadalquivir. Servicio Andaluz de Salud. Junta de Andalucía.

<sup>3</sup>UGC de Fuensanta. Distrito Sanitario Córdoba-Guadalquivir. Servicio Andaluz de Salud. Junta de Andalucía.

<sup>4</sup>UCG Guadalquivir. Distrito Sanitario Córdoba-Guadalquivir. Servicio Andaluz de Salud. Junta de Andalucía.

<sup>5</sup>Unidad Docente de Medicina Familiar y Comunitaria de Córdoba. Zona I. Distrito Sanitario Córdoba-Guadalquivir. Servicio Andaluz de Salud. Junta de Andalucía.

<sup>6</sup>Servicio de Nefrología. Hospital Universitario "Reina Sofía" de Córdoba.

### Resumen

Ante la presencia de pacientes con diferentes problemas clínicos, el reto para el médico es minimizar al máximo el número de fármacos para conseguir un adecuado cumplimiento terapéutico. Diariamente surgen en el mercado nuevas alternativas farmacológicas que son capaces de conseguir un efecto terapéutico más potente y duradero, reduciendo a su vez los efectos adversos de sus predecesores. *Propranolol*, es un fármaco ampliamente conocido y empleado para el tratamiento de diversas patologías. La aparición de nuevas opciones en la prevención y tratamiento de eventos cardiovasculares ha disminuido su prescripción en los últimos años y ha favorecido su sustitución en pacientes estables. Como sabemos, es importante hacer una valoración individualizada e integral del paciente ante cualquier modificación de tratamiento. Presentamos el caso clínico de una paciente con múltiples patologías potencialmente graves en la que la suspensión del tratamiento con *propranolol* fue el desencadenante de la descompensación de su patología de base.

*Palabras clave: propranolol, betabloqueante, eventos cardiovasculares, temblor esencial, hipertiroidismo.*

### Abstract

In patients with different clinical problems, the challenge for the physician is to minimize number of drugs to achieve adequate therapeutic compliance. New pharmacological alternatives are emerging in the market that are capable of achieving a more potent and lasting therapeutic effect, while reducing the adverse effects of its predecessors. *Propranolol*, is a drug widely known and used for the treatment of various pathologies. The emergence of new options in the prevention and treatment of cardiovascular events has decreased its prescription in the last years and has favored its substitution in stable patients. As we know, it is important to make an individualized and comprehensive assessment of the patient before any treatment modification. We present the case of a patient with multiple potentially serious pathologies in which the suspension of the treatment with propranolol was the trigger of the decompensation of its pathology.

*Keywords: propranolol, betablocker, cardiovascular events, essential tremor, hyperthyroidism.*

### INTRODUCCIÓN

El propranolol es un principio activo cuyo mecanismo de acción consiste en el bloqueo antagonista de los receptores adrenérgico beta 1 ( $\beta_1$ ) y beta 2 ( $\beta_2$ ). Surgió a partir de la modificación farmacológica del pronetalol.

Los betabloqueantes (BB) producen una inhibición competitiva directa en los receptores  $\beta$  con las catecolaminas, y, además tienen una acción estabilizante directa sobre las membranas tipo quinidina. Sobre el sistema cardiovascular las acciones principales son: disminuir la frecuencia cardiaca, la presión arterial y la contractilidad miocárdica.

Existen tres características que diferencian a unos BB de otros:

1. *Cardioselectividad*: actuando sobre receptores  $\beta_1$  sin antagonizar los receptores  $\beta_2$ , no actuando en el músculo liso bronquial, arterial sistémico o coronario. Así, evitan los efectos de broncoespasmo y vasoconstricción vascular que resultaría de una estimulación alfa sin oposición.
2. *Actividad simpaticomimética intrínseca*: la poseen algunos BB al realizar un agonismo parcial sobre los receptores beta -propiedad perjudicial en pacientes que presentan angina severa o de reposo-.
3. *Hidrosolubilidad o liposolubilidad*: algunos BB, como el propranolol, son liposolubles. Esto influye tanto en su dosificación como en la aparición de efectos adversos con más frecuencia que con los fármacos hidrosolubles.

Entre los efectos secundarios de los BB destaca el bloqueo de los receptores  $\beta_2$  en el músculo bronquial (crisis de asma y broncoconstricción en pacientes afectos de EPOC).

La acción inotrópica negativa sobre el corazón puede desencadenar insuficiencia cardíaca, y el antagonismo adrenérgico a nivel periférico, favorece la aparición de crisis de Raynaud y agrava los síntomas de la enfermedad vascular periférica.

Por otro lado, los BB no cardioselectivos inhiben la glucogenólisis y debilitan la respuesta adrenérgica a la hipoglucemia. Pueden provocar náuseas, diarrea, impotencia, estreñimiento, depresión, sedación y trastornos del sueño, por su capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica (BHE).

El propranolol en un fármaco ampliamente utilizado desde su desarrollo en la década de 1960. Sus principales efectos terapéuticos están relacionados con el control de la frecuencia cardíaca, así como la prevención de un remodelado ventricular anómalo tras un infarto agudo de miocardio.

Se presenta el siguiente caso clínico con el objetivo de enfatizar el hecho de que con un solo fármaco se controlaron 4 procesos patológicos, descompensados tras retirarlo.

### CASO CLÍNICO

Mujer de 90 años con antecedentes personales de: hipertensión arterial (HTA, 1987), insuficiencia cardíaca (2008), fibrilación auricular (FA, 1999), hipertiroidismo (2001), temblor esencial (1996W), anemia de trastornos crónicos y hematoma subdural (2013). Como tratamiento habitual: propranolol, furosemida, clopidogrel, carbimazol, levetiracetam, sulfato ferroso y cianocobalamina.

La paciente que debuta con temblor esencial muy limitante que no toleró primidona, prescribiéndose propranolol para el control de los síntomas con mejoría significativa. Años más tarde se inicia un cuadro de palpitaciones (1999, fibrilación auricular), anticoagulando a la paciente con acenocumarol. Como complicación a este tratamiento, tras un traumatismo craneoencefálico, se desarrolló un hematoma subdural que obliga a la retirada de cumarinas y tratamiento con heparina y AAS; que debe de ser igualmente retirado por sangrado, asumiendo el riesgo trombótico. Cinco meses después de este episodio, se detecta en consulta de Atención Primaria un hipertiroidismo paucisintomático, probablemente por el tratamiento betabloqueante.

Tres años más tarde, en el contexto de una descompensación aguda de su insuficiencia cardíaca por una infección respiratoria, se le retira el tratamiento BB por considerarse "obsoleto" según las guías clínicas del momento. Días más tarde acude de nuevo a urgencias por sintomatología de edema agudo de pulmón (EAP) por

empeoramiento de su FA de base. Durante el ingreso hospitalario se detectó además empeoramiento de su patología tiroidea previa que requirió tratamiento con antitiroideos y propranolol.

Aun así esta paciente, poco consultadora, se tuvo conocimiento *a posteriori* que padecía migraña desde la infancia, cuyas crisis redujeron drásticamente la frecuencia después de la instauración del propranolol.

Exploración y pruebas complementarias, día del ingreso por EAP: afectación del estado general. Auscultación cardiorrespiratoria: taquiarrítmica a 150 lpm, sin extratonos. Murmullo vesicular disminuido, taquipnéica, crepitantes hasta campos medios y sibilantes. Abdomen sin hallazgos. Edemas en miembros inferiores sin signos de trombosis venosa. ECG: FA a 130-150 lpm, con eje izquierdo, BRD conocido. Sin alteraciones agudas de la repolarización. Hemograma, bioquímica y gasometría arterial normales. Rx de tórax: exudados alveolares a nivel de ambos hilos, con pinzamiento de ambos senos costofrénicos.

### DISCUSIÓN

El uso del propranolol ha disminuido en los últimos años, especialmente desde la incorporación de nuevos BB. Sin embargo, no ha sido desplazado en determinadas patologías, e incluso se está incorporando al tratamiento en patología dermatológica con resultados esperanzadores.

En el control de la frecuencia cardíaca, propranolol por su farmacocinética, precisa de dosis elevadas separadas en varias tomas para alcanzar una dosis óptima, siendo sustituido por bisoprolol que es el más y mejor empleado<sup>1</sup>; si bien en episodios de urgencia (fibrilación auricular rápida, en pacientes con FA ya conocida) se emplea para el control de la frecuencia. Así mismo, su empleo como hipotensor (1971) fue más tardío que como antianginoso (1964), ya que este fármaco era el prototipo de BB.

Actualmente, su empleo como fármaco de primera línea para el tratamiento de HTA está en desuso, especialmente en pacientes de más de 60 años, diabéticos y/o fumadores<sup>2</sup>. Las nuevas formulaciones como carvedilol y nebivolol no aumentan el riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2<sup>3</sup>, y disminuyen el riesgo de accidente cerebrovascular<sup>4</sup>, lo que ha hecho que propranolol actualmente tenga escasas indicaciones como hipotensor. Carvedilol está indicado de forma prioritaria en casos de disfunción ventricular secundaria a eventos isquémicos y nebivolol es un fármaco que favorece la síntesis de óxido nítrico y que proporciona buenos resultados es monoterapia. Además, los nuevos BB tienen mejores propiedades farmacocinéticas, aumentando el intervalo de tiempo de dosificación, favoreciendo la adherencia terapéutica.

Respecto a la profilaxis de la migraña, el propranolol se usa principalmente en la de tipo vestibular. Recientes estudios<sup>5</sup> muestran eficacia similar a fármacos como flunarizina (aumento de peso), amitriptilina (taquicardia) o topiramato (disgeusia) donde en ausencia de fenómeno de Raynaud, asma o insuficiencia cardíaca son ideales pues se evitan los efectos secundarios de los fármacos anteriormente citados. Su mecanismo de acción parece estar mediado por la vasodilatación de los vasos cerebrales.

En el temblor esencial, los BB son los fármacos que más utilizados<sup>6</sup> y se conocen para esta indicación desde hace mucho tiempo, siendo el más estudiado el propranolol, que se emplea desde 1971. Su mecanismo de acción parece ser periférico mediada por un bloqueo  $\beta_2$ , sin precisarse fármacos que atraviesen la BHE, permitiendo su empleo en temblor cerebeloso o del derivado de la enfermedad de Parkinson.

En el control de los síntomas del hipertiroidismo, los BB disminuyen las manifestaciones de esta patología mientras los antitiroideos comienzan su acción en pacientes muy sintomáticos; además tienen cierta capacidad para la inhibición periférica de T3.

Independiente de los efectos controlados por el fármacos en cuestión, pretendemos analizar a su vez el resto de aplicaciones terapéuticas del propranolol.

Los pacientes cirróticos con varices esofágicas, que han tenido antecedente de sangrado o un aumento de gradiente vascular demostrado, tienen indicado propranolol para evitar la hemorragia digestiva. Su mecanismo de acción se basa en la reducción del gasto cardíaco y del flujo sanguíneo portocolateral. La administración ha de ser a dosis crecientes hasta que el descenso de la frecuencia cardíaca no baje de 55 lpm o la PAS sea menor de 90 mmHg<sup>7</sup>. Es importante tener en cuenta que la presencia de un paciente con patología asmática, bloqueo AV, estenosis aórtica o claudicación intermitente concomitante contraindica su empleo.

Por otro lado, se están aplicando en los últimos años como alternativa terapéutica empírica en determinados tipos de angiomas, el uso de propranolol, con resultados muy esperanzadores especialmente en la edad pediátrica especialmente por su eficacia superior a otros, además de ser el único aprobado para este uso<sup>8</sup>. El cómo se produce tal efecto está en cuestión todavía, pero sus usos están siendo esperanzadores.

Para el tratamiento del glaucoma, el propranolol fue ensayado hace ya algunas décadas, cuando la vía ocular no estaba tan extendida. Está establecido que los BB disminuyen la producción de humor acuoso, desconociéndose el mecanismo exacto, si bien se han identificado receptores  $\beta$ -adrenérgicos en el iris, el cuerpo ciliar y la trabécula. Algunos estudios sugieren que estos fármacos pueden antagonizar el efecto de las catecolaminas circulantes sobre los receptores  $\beta_2$  en el epitelio ciliar. También se ha observado que pueden facilitar el drenaje del humor acuoso, aunque este efecto se considera menos relevante. No obstante, la aparición de nuevos BB como timolol y su combinación con prostaglandinas han mostrado mejores resultados tanto en posología como en adherencia al tratamiento<sup>9</sup>.

Por último, el propranolol dada su ya comentada acción BB permite la disminución de sintomatología ansiosa, sin las contraindicaciones ni efectos colaterales del empleo de otros fármacos como las benzodiazepinas (amnesia retrógrada, tendencia al sueño, acumulación en el tejido adiposo en ancianos, etc). Los efectos del propranolol en el tratamiento de los trastornos de ansiedad no se han evaluado sistemáticamente antes. Existen metaanálisis<sup>10</sup> que no han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre la eficacia de propranolol y benzodiazepinas en cuanto al tratamiento a corto plazo del trastorno de pánico con o sin agorafobia. Además, no se ha encontrado evidencia de efectos de propranolol en la gravedad de los síntomas del trastorno de personalidad a través de la inhibición de la reconsolidación de la memoria. En conclusión, la calidad de la evidencia de la eficacia del propranolol en la actualidad es insuficiente para apoyar el uso rutinario de propranolol en el tratamiento de este grupo de patologías. Aun así, su utilidad para evitar sintomatología vegetativa en eventos como exposiciones en público, exámenes entre otros sigue siendo utilizada en nuestro medio<sup>10</sup>.

En muchas ocasiones, se ven pacientes de Atención Primaria con tratamientos de larga duración, que en el contexto médico actual pueden estar obsoletos. En este caso clínico, la paciente conseguía un efectivo control de cuatro patologías potencialmente muy graves con un solo fármaco. Evaluar el paciente en su conjunto, unido a su MAP que suele conocer a sus pacientes con años de evolución es fundamental en el momento de comenzar, añadir o retirar una nueva alternativa terapéutica.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bauer J, Grimm D. The effects of newer beta-adrenoceptor antagonists on vascular function in cardiovascular disease. *Curr Vasc Pharmacol*. 2012;10:378–390.
2. Wiysonge CA, Bradley, Volmink J, Mayosi BM, Mbewu A, Opie LH. Beta-Blockers for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;14:11.
3. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, McGill JB, Messerli FH, Phillips RA, et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;292(18):2227-2236
4. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet*. 2005;366(9496):1545-1553.
5. Salmito MC, Duarte JA, Morganti LOG, Brandão PVC, Nakao BH, Villa TR, et al. Prophylactic treatment of vestibular migraine. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2016. [Epub ahead of print].
6. Bermejo PE, Ruiz-Huete C, Terrón C. Relationship between essential tremor, Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Rev Neurol*. 2007;45(11):696-694.
7. Del Olmo JA. Prophylaxis of digestive hemorrhaging due to esophageal varices. *Rev Sdad Valenciana Patol Dig*. 2000;19(4):163-167.
8. Baselga Torres E, Bernabéu Wittle J, van Esso Arbolave L, Febrer Bosch MI, Carrasco Sanz A, de Luca Laguna R, et al. Consenso español sobre el hemangioma infantil. *An Pediatr (Barc)*. 2016;85(5):256-265.
9. Sacchi M, Specchia C, Williams SE, Villani E, Nucci P. Efficacy of bimatoprost plus timolol fixed combination in open angle glaucoma patients previously treated with dorzolamide plus timolol fixed combination. *Curr Eye Res*. 2016;41(11):1433-1437.
10. Steenen SA, van Wijk AJ, van der Heijden GJ, van Westrhenen R, de Lange J, de Jongh A. Propranolol for the treatment of anxiety disorders: systematic review and meta-analysis. *J Psychopharmacol*. 2016;30(2):128-139.