



Seguridad de uso de betabloqueantes en pacientes asmáticos

Br. Guillermo Morinelli, Dr. Stefano Fabbiani, Dra. Maite Inthamoussu

Los betabloqueantes son antagonistas competitivos de los receptores beta-adrenérgicos. Ocupan un rol fundamental en la terapéutica de diversas patologías de la esfera cardiovascular debido a su beneficio en la reducción de la morbimortalidad de los pacientes. Son utilizados en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, hipertensión, entre otras⁽¹⁾.

Se clasifican según su afinidad relativa por los receptores adrenérgicos beta-1 o beta-2. Los de primera generación (por ejemplo, propranolol) son antagonistas no selectivos de los receptores beta-adrenérgicos, presentando similar afinidad por ambos tipos de receptor; mientras que los de segunda generación (por ejemplo, bisoprolol, atenolol) presentan mayor selectividad por el subtipo beta-1. Estos últimos predominan en el tejido cardíaco, por lo que estos fármacos también son conocidos como beta-bloqueantes cardioselectivos. Por último, son considerados de tercera generación aquellos beta-bloqueantes que presentan un mecanismo vasodilatador, como por ejemplo carvedilol, que además de ser un antagonista de los receptores beta no selectivo, también es un antagonista de los receptores alfa-1 adrenérgicos⁽¹⁻³⁾.

Estos perfiles farmacodinámicos implican variaciones en el perfil de riesgo de los β -bloqueantes, dada la existencia de receptores beta-adrenérgicos en múltiples tejidos con predominio de un subtipo sobre otro. Por lo tanto, la amplia distribución de receptores beta-adrenérgicos en el organismo hace que no estén exentos de efectos adversos. A nivel cardiovascular, por bloqueo principalmente de receptores beta-1, pueden disminuir la velocidad de conducción cardíaca y causar bradiarritmias, particularmente en pacientes con trastornos existentes como bloqueos auriculoventriculares. También pueden ocasionar hipotensión arterial, por acción sobre los receptores beta-1 adrenérgicos cardíacos y renales al disminuir el inotropismo y la síntesis de renina, respectivamente, pudiendo ser más marcada con los β -bloqueantes de tercera generación por sus mecanismos de acción vasodilatadores adicionales, como ser bloqueo alfa-1 o liberación de óxido nítrico. Pueden presentar además diferentes efectos metabólicos en función de la selectividad receptorial. Por su acción a nivel del sistema nervioso central pueden ocasionar insomnio y depresión, entre otros⁽¹⁾.

En esta línea, el predominio de receptores beta-2 adrenérgicos a nivel del tejido pulmonar surge como una problemática desde el punto de vista terapéutico en pacientes con patologías cardíacas y pulmonares concomitantes. El antagonismo de este subtipo de receptores puede producir broncoconstricción, lo cual resulta contraproducente en pacientes con asma⁽¹⁾.



Teniendo en cuenta la selectividad receptorial, los beta-bloqueantes cardioselectivos tendrían un menor riesgo de efectos adversos pulmonares. Sin embargo, debe considerarse que la selectividad puede perderse con el aumento de dosis⁽¹⁾.

Clásicamente, estos fármacos se consideraban contraindicados en el asma. No obstante, según las fichas técnicas de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y la Food and Drug Administration (FDA) de estos fármacos consideran el asma como una contraindicación o precaución en función de cada beta-bloqueante en particular (ver Tabla 1). Las guías de práctica clínica en patologías cardiovasculares frecuentes, como son hipertensión arterial, cardiopatía isquémica e insuficiencia cardíaca se resumen en la Tabla 2.

Tabla 1. Recomendaciones de las fichas técnicas de uso de beta-bloqueantes en el asma⁽⁴⁻¹⁶⁾.

Contraindicación	Precaución
Propranolol Carvedilol Labetalol Nebivolol (según la AEMPS)	Bisoprolol Metoprolol Atenolol Nebivolol (según la FDA)

Negrita: betabloqueantes de primera generación / Itálica: betabloqueantes de segunda generación / Normal: betabloqueantes de tercera generación

Tabla 2. Recomendaciones de guías de práctica clínica de patologías cardiovasculares frecuentes de diferentes sociedades científicas⁽¹⁷⁻²³⁾.

Guía	Recomendación
Hipertensión arterial	
European Society of Hypertension (ESH) Guidelines for the management of arterial hypertension 2023	Contraindicados en el asma severa por su estrecho "margen de seguridad"
European Society of Cardiology/European Society of Hypertension (ESC/ESH) 2018	Sin recomendaciones en pacientes asmáticos.
American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults 2017	Beta-bloqueantes cardioselectivos de preferencia
Cardiopatía isquémica	



AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease 2023	Sin recomendaciones en pacientes asmáticos.
ESC sobre el diagnóstico y tratamiento de los síndromes coronarios crónicos 2019	Sin recomendaciones en pacientes asmáticos.
Insuficiencia cardíaca	
AHA/ACC/HFSA (Heart Failure Society of America) Guideline for the Management of Heart Failure 2022	Sin recomendaciones en pacientes asmáticos.
ESC sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica 2021	Utilizar beta-bloqueantes cardioselectivos de preferencia

La Iniciativa Global para el manejo del Asma (Global Initiative for Asthma; GINA) del año 2023⁽²⁴⁾ recomienda evaluar el uso de beta-bloqueantes caso a caso, y aclara que el asma no es una contraindicación absoluta para utilizar estos fármacos, principalmente los cardioselectivos. Esta recomendación se basa en una revisión sistemática con metaanálisis y un estudio con datos de la vida real.

La revisión sistemática incluyó 32 ensayos clínicos controlados (n=548) doble ciego que evaluaron la exposición aguda de pacientes asmáticos a β -bloqueantes (16 cardioselectivos [n=330], 6 no selectivos [n=218] y los 10 restantes evaluaron la exposición a ambos). El objetivo de la revisión fue evaluar los cambios en la función respiratoria y la eficacia de los agonistas beta-2 después de la administración de un beta-bloqueante. La edad media de la población que recibió beta-bloqueantes cardioselectivos fue de 46 años, mientras que en el grupo de beta-bloqueantes no-selectivos fue de 41 años. La mayoría de los estudios (88%) evaluaron los cambios en la función pulmonar posterior a una dosis única, con medidas tomadas en promedio 108 minutos a partir de su administración. La exposición a beta bloqueantes selectivos no ocasionó síntomas respecto a placebo, aunque sí se observó una disminución del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF₁) que promedió alrededor del 7% (IC 95% [-8.5 a -5,2*; p<0,001]). La exposición aguda a beta-bloqueantes no selectivos sí estuvo asociada a aparición de síntomas obstructivos, con una diferencia de riesgo del 8% (IC IC 95% [0,01-0,15]; p=0,02), además de una reducción promedio del VEF₁ del 10% (IC 95% [-14,7 a -5,6]; p<0,001)⁽²⁵⁾.

Un estudio de la vida real analizó datos de la base de datos de enfermedad de las arterias coronarias del programa Get with the Guidelines (GWTG) de la American



Heart Association (AHA) entre 2000 y 2006, con un total de 155.774 pacientes que tuvieron un síndrome coronario agudo (SCA). Se excluyeron pacientes con marcapasos, fibrilación auricular como motivo de ingreso, aquellos pacientes trasladados desde o hacia otro centro, aquellos que se retiraron sin alta médica y las historias clínicas incompletas. Finalmente se analizaron 94.107 pacientes de 435 centros. El objetivo del trabajo fue recopilar y analizar datos sobre calidad de la atención de la enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca y accidente cerebrovascular, y proporcionar información a los hospitales sobre el desempeño y estrategias de mejora. A partir de la base de datos GWTC se definieron los patrones de administración de β -bloqueantes en pacientes con reactividad bronquial (asma o EPOC) que presentaron un SCA. Un 14% de los pacientes tenían historia de reactividad bronquial. El 44% de los pacientes con antecedentes de reactividad bronquial y una contraindicación del uso de beta-bloqueantes se le retiraba la contraindicación entre las 24 horas del ingreso y el alta, mientras que el 49% de los pacientes que no recibieron beta-bloqueantes dentro de los primeros 24 horas se les fue indicado posteriormente. La mortalidad hospitalaria fue mayor en los pacientes que no recibieron un beta-bloqueante dentro de las primeras 24 horas, independientemente del antecedente o no de hiperreactividad bronquial⁽²⁶⁾.

Conclusión

El asma no constituye una contraindicación absoluta para el uso de beta-bloqueantes como clásicamente se creía, en particular en administración aguda y con los cardioselectivos. El riesgo de broncoconstricción está relacionado con el antagonismo de receptores adrenérgicos del subtipo beta-2.

Por lo tanto, los beta-bloqueantes cardioselectivos constituyen la opción terapéutica con menor riesgo en estos pacientes. Sin embargo, se debe tener presente la pérdida de la selectividad con el aumento de dosis, lo cual resalta la importancia de una estrecha monitorización terapéutica.

A la hora de seleccionar un beta-bloqueante en pacientes asmáticos con cardiopatías, se debe considerar el beneficio/riesgo del tratamiento, evaluando la severidad del asma y el beneficio esperado en la cardiopatía. Asimismo, se debe considerar si es posible otras opciones terapéuticas.

Las aprobaciones de las distintas agencias regulatorias y las recomendaciones de las guías de práctica clínica varían entre precaución y contraindicación sin un sustento claro, por lo que es adecuado considerar la selectividad receptorial como el criterio más acertado.

Referencias

1. Goodman LS, Bunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC, Gilman AG, Gilman A, et al. Las bases farmacológicas de la terapéutica. México D.F. McGraw-Hill; 2019.



2. Goodman LS, Bunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC, Gilman AG, Gilman A, et al. (2019). Las bases farmacológicas de la terapéutica. México D.F. McGraw-Hill.
3. Flórez J. (2014). Farmacología humana 6ª edición. Madrid, España. Elsevier.
4. Ficha técnica Sumial®. AEMPS. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/42504/FT_42504.html
5. Ficha técnica Innopran XL®. FDA. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/021438s025lbl.pdf
6. Ficha técnica carvedilol Cinfa®. AEMPS. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/68327/FT_68327.html
7. Ficha técnica Coreg®. FDA. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/020297s039lbl.pdf
8. Ficha técnica Trandate®. AEMPS. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/54527/FT_54527.html
9. Ficha técnica Trandate®. FDA. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/019425s021lbl.pdf
10. Ficha técnica bisoprolol Cinfa®. AEMPS. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/78905/FT_78905.html
11. Ficha técnica Zebeta®. FDA. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/019982s016lbl.pdf
12. Ficha técnica Lopresor®. AEMPS. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/54503/FT_54503.html
13. Ficha técnica Lopressor®. FDA. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/017963s074lbl.pdf
14. Ficha técnica atenolol Cinfa®. AEMPS. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/63146/FT_63146.html
15. Ficha técnica Insucor®. AEMPS. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/83604/FT_83604.html
16. Ficha técnica Bystolic®. FDA. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/021742s028lbl.pdf
17. Mancía Chairperson G, Kreutz Co-Chair R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, Muiesan ML, Tsioufis K, Agabiti-Rosei E, Algharably EAE, Azizi M, Benetos A, Borghi C, Hitij JB, Cifkova R, Coca A, Cornelissen V, Cruickshank K, Cunha PG, Danser AHJ, de Pinho RM, Delles C, Dominiczak AF, Dorobantu M, Dumas M, Fernández-Alfonso MS, Halimi JM, Járαι Z, Jelaković B, Jordan J, Kuznetsova T, Laurent S, Lovic D, Lurbe E, Mahfoud F, Manolis A, Miglinas M, Narkiewicz K, Niiranen T, Palatini P, Parati G, Pathak A, Persu A, Polonia J, Redon J, Sarafidis P, Schmieder R, Spronck B, Stabouli S, Stergiou G, Taddei S, Thomopoulos C, Tomaszewski M, Van de Borne P, Wanner C, Weber T, Williams B, Zhang ZY, Kjeldsen SE; Authors/Task Force Members: 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the European Renal Association (ERA)



- and the International Society of Hypertension (ISH). *J Hypertens.* 2023 Jun 21. doi: 10.1097/HJH.0000000000003480. Epub ahead of print. PMID: 37345492.
18. Guía ESC/ESH 2018 sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial. *Rev Esp Cardiol.* 2019;72(2):160.e1-e78.
 19. ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines
 20. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines
 21. Guía ESC 2019 sobre el diagnóstico y tratamiento de los síndromes coronarios crónicos. *Rev Esp Cardiol.* 2020;73(6):495.e1-495.e61.
 22. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines
 23. Guía ESC 2021 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica. *Rev Esp Cardiol.* 2022;75(6):523.e1-523.e114
 24. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2023. Updated July 2023. Available from: www.ginasthma.org
 25. Morales DR, Jackson C, Lipworth BJ, Donnan PT, Guthrie B. Adverse respiratory effect of acute β -blocker exposure in asthma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest.* 2014 Apr;145(4):779-786. doi: 10.1378/chest.13-1235. PMID: 24202435.
 26. Olenchock, B. A., Fonarow, G. G., Pan, W., Hernandez, A., Cannon, C. P., & Get With The Guidelines Steering Committee (2009). Current use of beta blockers in patients with reactive airway disease who are hospitalized with acute coronary syndromes. *The American journal of cardiology*, 103(3), 295-300. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.09.081>