

# Uso de betabloqueantes. A propósito de un caso

Verónica Rodríguez López<sup>1</sup>, Carlos Sevillano Torrado<sup>2</sup>, Miguel Alberte Woodward<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Área Sanitaria de Pontevedra

<sup>2</sup> Médico especialista en Oftalmología. Servicio de Oftalmología del Hospital Do Salnés.

<sup>3</sup> Médico especialista en Neurología. Servicio de Neurología del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela.

Cad Aten Primaria  
Ano 2012  
Volume 18  
Páx. 36-39

## PALABRAS CLAVE

Miastenia, betabloqueante, efecto secundario

## INTRODUCCIÓN

Los  $\beta$ -bloqueantes (BB) son fármacos que actúan inhibiendo la función de neurotransmisores  $\beta$ -adrenérgicos uniéndose a proteínas GTP de sus receptores<sup>9</sup>. Clásicamente hay 3 grupos de receptores beta: los  $\beta_1$  o cardioselectivos, que predominan en el corazón y cuya estimulación tiene una acción cronotrópica e ionotrópica positiva; los  $\beta_2$ , que se hallan mayoritariamente en árbol vascular, bronquial y uterino, provocando relajación muscular; y los  $\beta_3$ , de los adipocitos, que aumentan la lipólisis y a los que no haremos referencia en este trabajo<sup>7-9</sup>.

Se trata de un amplio grupo de medicamentos con diferente perfil, algunos con actividad simpaticomimética intrínseca (producen menos bradicardia y menos aumento de las resistencias periféricas, como el pindolol), algunos  $\beta_1$  selectivos como el carteolol, etc<sup>7-9</sup>. Podemos ver su actividad en la tabla 1.

Los BB han sido utilizados clásicamente para el tratamiento de la enfermedad cardíaca y en neuropsiquiatría para diferentes patologías. La tabla 2 recoge las principales indicaciones<sup>7-9</sup>. La principal contraindicación, como es sabido, es la presencia de asma o hiperreactividad bronquial, y hay otras como hipotensión arterial, bradicardia sinusal (FC <50 lat/min), bloqueo AV de II y III grado, enfermedad del seno, feocromocitoma no tratado, acidosis metabólica, arteriopatía periférica sintomática en reposo y diabetes mellitus de difícil control<sup>2,4,6-10</sup>.

Como efectos secundarios podemos observar desde fenómenos periféricos Raynaud-like, hipotensión, bradiarritmias, fallo cardíaco, broncospasmo hasta otros menos llamativos como disminución de la libido, fatiga, depresión o hipoglucemias de instauración rápida<sup>2,4,6-10</sup>.

No es recomendable su uso en menores de 18 años, gestantes y lactantes (categoría C de la FDA) y debe controlarse en tratamiento concomitante de amiodarona, diltiazem, verapamilo, digoxina y clonidina porque puede presentar interacciones. Debe disminuirse las dosis en pacientes añosos y en insuficiencia hepática y/o renal<sup>2,4,6-10</sup>.

En particular, queremos destacar una vía de administración que puede parecer más inocua por su pequeña dosificación pero que es igual de peligrosa en lo que a efectos secundarios se refiere: la vía tópica. La absorción del timolol tópico al 0,5 % al torrente sanguíneo es aproximadamente de 0,5 mg si se administra 1 gota en ambos ojos<sup>7</sup>, de modo que puede alcanzar niveles suficientes para actuar sistémicamente. El maleato de timolol puede provocar efectos secundarios sistémicos como los descritos anteriormente: exacerbación de asma o broncospasmo, bloqueos y bradiarritmias, hipotensión, fallo cardíaco congestivo<sup>2,4,6-10</sup>. Otros menores son alteración de la libido, hábito depresivo, disminuye la tolerancia al ejercicio (por acción sobre los receptores  $\beta_2$ ) y pueden alterar el perfil lipídico así como enmascarar una hipoglucemia (éstos últimos no están descritos para su administración tópica)<sup>6-8</sup>. Presenta otros efectos locales como pseudopemfigoide y los derivados de sus conservantes (queratopatía punctata, edema epitelial corneal, etc)<sup>7</sup>.

Hemos revisado los pacientes a tratamiento con timolol tópico del C.H.O.P y del Hospital do Salnés en el período 1999-2010 y sólo hemos documentado 8 casos de efectos secundarios sistémicos por timolol tópico, todos ellos en pacientes glaucomatosos, si bien es posible que en otros pacientes los síntomas fueran subclínicos (bradicardias, alteraciones de la libido no referidas, etc). De ellos, 5 fueron bradicardias sintomáticas, 1 crisis miasténica, 1 alteración de la libido (paciente de 42 años) y 1

## Correspondencia

Verónica Rodríguez López  
Centro de Saúde de Vilagarcía de Arousa  
Avda. das Carolinas s/n, 36600  
E-mail: vero.riguez@gmail.com

depresión mayor que mejoró tras retirar dicho fármaco. También hay que tener en cuenta que el uso de BB en oftalmología está estandarizado y se acota su uso en gente joven, bradiarritmias, diabéticos o asmáticos (en este último grupo es de particular utilidad el uso de BB  $\beta_1$  selectivos, como el betaxolol, que no precipita crisis de hiperreactividad bronquial). Ejemplificamos el uso y contraindicaciones del timolol tópico en el siguiente caso clínico, de particular rareza.

### Caso clínico

Mujer de 67 años que acude a urgencias por presentar dificultad para respirar y para deglutir desde hace unos días, además de tos no productiva ocasional. Como antecedentes presenta una miastenia gravis diagnosticada en 1987 (con timectomía ese mismo año) controlada con piridostigmina (Mestinón®) 1,5 mg/8 horas y azatioprina (Imurel®) 50 mg/24 horas; HTA y DM2 controladas con dieta, depresión a tratamiento con sertralina (Aremis®), diverticulosis colónica y EPOC con inhaladores a demanda. En 1995 fue operada de glaucoma de ángulo abierto asociado a iritis crónica no filiada en ambos ojos y ahora utiliza Timolol+Dorzolamida (Cosopt®) 1gota/12 horas en el ojo derecho y Dorzolamida (Trusopt®) 1gota/12 horas en el izquierdo. Presenta asimismo ingresos frecuentes por descompensación de su EPOC.

A la exploración mostraba disnea de mínimos esfuerzos con hipoventilación generalizada a la auscultación, taquipnea, claudicación mandibular manifiesta (pero con pulsos temporales palpables y sin debilidad de la cintura escapular) y claudicación palpebral tras mirada en supraducción durante 15 segundos. La paciente se hallaba afebril y con el resto de la exploración normal, sin edemas en miembros inferiores ni ingurgitación venosa yugular. La radiología de tórax, saturación, gasometría y analítica (incluida VSG y PCR) realizadas estaban dentro de límites normales. En el ECG se observaba una bradicardia sinusal a 56 lpm.

Con la sospecha de una crisis de miastenia, la paciente fue remitida a oftalmología que descartó otras anomalías palpebrales y realizó un test de hielo que fue positivo, así como constató una presión intraocular elevada en ojo derecho a pesar de su medicación (28 mmHg). Tras comentar el caso, y ante la posibilidad de que el timolol tópico para su glaucoma precipitase una crisis miasténica, se decidió cambiar dicho principio activo por una prostaglandina (latanoprost) porque además del mal control de su glaucoma y de la afectación miasténica, su depresión, su DM2 y principalmente su EPOC también contraindicaban el uso de betabloqueantes (BB) tópicos no selectivos. En la época en que se instauró el hipotensor tópico no había otra posibilidad terapéutica (las prostaglandinas llegaron en los años 90) y la paciente no acudía a consulta de oftalmología desde hace años.

La mejoría fue progresiva en 2 semanas tras retirar el timolol y realizar un ciclo de 5 días de inmunoglobulinas intravenosas (0,5 g/kg-día), y

mantuvo mejores controles tensionales de su glaucoma (19 mmHg), sin necesitar ajustes ni de Mestinón ni de Imurel.

### Miastenia y betabloqueantes

La miastenia gravis (MG) es un trastorno inmunológico caracterizado por debilidad muscular que mejora con el descanso<sup>5,6</sup> cuyo signo más frecuente es la ptosis palpebral que empeora a lo largo del día<sup>5,6</sup>, siendo también frecuentes la diplopia, disfagia y la claudicación mandibular, y hasta un 5% se asocia a enfermedad de Graves<sup>5,6</sup>. Fisiopatológicamente se explica por un bloqueo de los receptores de acetilcolina en la placa neuromuscular por inmunocomplejos<sup>5,6</sup>. En todos ellos hay que investigar la presencia de un timoma (10% de pacientes)<sup>5,6</sup>.

Se suele diagnosticar por la clínica y demostrando anticuerpos antiacetilcolina en sangre (90% de pacientes con MG sistémica y 50% con MG ocular), así como objetivando la fatiga muscular en EMG simple. Test como el de Tensilón (mejora tras administrar edrofonio), el de prostigmina o el test de hielo sobre los párpados (la transmisión neuromuscular mejora con el frío) ayudan al diagnóstico<sup>5,6</sup>.

Su tratamiento consiste en inhibidores de la acetilcolinesterasa, corticoides e inmunoglobulinas intravenosas en pulsos<sup>5,6</sup>; y por supuesto, cirugía si se demuestra timoma<sup>5,6</sup>.

Se agrava o enmascara por varios fármacos<sup>1-6</sup> (tabla 3), entre los que se encuentran los BB.

Los BB actúan en la unión neuromuscular y se ha demostrado en estudios in vitro que tienen capacidad para deprimir la neurotransmisión<sup>2,4</sup>.

La absorción del timolol tópico al 0,5 % al torrente sanguíneo es suficiente para actuar sistémicamente. El maleato de timolol puede provocar efectos secundarios sistémicos como vimos previamente; en nuestra paciente su MG era motivo suficiente para sustituir dicho fármaco; así como su depresión y diabetes también suponían una contraindicación relativa.

Sólo hay 6 casos publicados relacionando el timolol con exacerbación de una miastenia y de ellos sólo 3 era como tratamiento tópico<sup>1-4</sup>. Aunque en el National Register of Drug-Induced Ocular Side-Effects hay 24 casos de alteración en la musculatura extrínseca que quizás formasen parte de un cuadro semejante<sup>1</sup>.

Nosotros describimos otro caso como los otros 3 descritos en los que el timolol tópico precipitó una crisis leve de MG, resuelta con Inmunoglobulinas intravenosas y la retirada del fármaco.

En la tabla 3 se recogen aquellos fármacos con riesgo para el paciente con MG, utilizada en el C.H.O.P. como información para los sanitarios que tratan con pacientes con MG.

**TABLA 1. Propiedades farmacológicas de los betabloqueantes**

Fármaco	1/2	Vasodil.	ASI	Lipos.	BO (%)	T1/2 (h)	Vd (L)	UPP (%)	Elimin.
Acebutolol	±	-	+	+	40	7	84	20	R/H
Atenolol	+	-	-	±	55	8	77	1-3	R
Betaxolol	+	-	-	++	85	18	578	50	R/H
Bisoprolol	+	-	-	++	90	10	210	30	R/H
Carteolol	-	-	++	±	85	6	280	15	R/H
Carvedilol	-	+	-	+++	25	6	125	95-99	H
Celiprolol	+	+	+	+	50	5	-	25	R
Esmolol	+	-	-	-	0	0,15 (9')	240	55	S
Labetalol	-	+	-	++	40	4	490	50	H
Metoprolol	+	-	-	++	45	4	385	10	H
Nadolol	-	-	-	±	30	19	133	28	R
Nebivolol	+	-	-	++	12	3	-	95-99	H
Oxprenolol	-	-	++	++	40	2,5	91	92	H
Penbutolol	-	-	+	++	100	26	-	95-99	H
Pindolol	-	-	+++	+	100	2,5	84	50	R/H
Propranolol	-	-	-	+++	30	5	196	90-95	H
Sotalol	-	-	-	±	65	8	91	0-1	R
Timolol	-	-	-	++	70	4	119	60	R/H

**±1/±2:** Cardioselectividad relativa: (+) Cardioselectivo; (±) Semiselectivo; (-) No cardioselectivo. **Vasodil.:** Efecto vasodilatador. **ASI:** Actividad simpaticomimética intrínseca. **Lipos.:** Liposolubilidad relativa: (+++) Elevada; (++) Moderada; (+) Pequeña; (±): Mínima. **BO:** Biodisponibilidad oral (en %). **T1/2:** Semivida de eliminación. **Vd:** Volumen de distribución. **UPP:** Unión a proteínas plasmáticas. **Elimin.:** eliminación preponderante (R: renal; H: hepática; S: sangre, por esterasas plasmáticas).

**TABLA 2. Indicaciones de los Betabloqueantes**

Cardiología	Oftalmología
- Taquiarritmias: Taq. Auricular <sup>a</sup> , Flutter Auricular <sup>c</sup> , Fibrilación auricular <sup>b,c</sup> (FA postQX <sup>a</sup> ), extrasístole ventricular sin alteración estructural <sup>a</sup> , Taq. Ventricular <sup>b</sup> , otros. - Insuficiencia cardíaca <sup>b</sup> - Valvulopatía mitral, pulmonar y aórtica <sup>ab</sup> - Angina de pecho <sup>a</sup> - Prevención primaria y secundaria de IAM <sup>a</sup> - HTA <sup>b</sup>	- Glaucoma crónico <sup>b</sup>
	Digestivo
	- Varices esofágicas sangrantes <sup>b</sup>
	Endocrinología
	- Hipertiroidismo <sup>a</sup> - Obesidad (en estudio)
	Neuropsiquiatría
	- Temblor periférico esencial <sup>a</sup> - Ansiedad <sup>b</sup> - Acatisia asociada a antipsicóticos <sup>a</sup> - Profilaxis de migraña <sup>a</sup>

<sup>a</sup>Primera línea; <sup>b</sup>Segunda línea; <sup>c</sup>Tercera línea

**TABLA 3. Fármacos que actúan sobre la miastenia**

	Agravan	Dudosos	No riesgo
Antibióticos	Aminoglucósidos (Estreptomina, Dihidroestreptomina, Kanamicina, Neomicina, Gentamicina, Tobramicina, Amikacina, Paramomicina, Sisomicina, Viomicina, Spectinomina) Polipéptidos (Colisitina, Polimixina A B y E, Bacitracina) Tetraciclina Aminoácidos monobásicos (Lincomicina, Clindamicina)	Ampicilina* Eritromicina* Sulfamidas*	Penicilina, Cloranfenicol, Vancomicina, Cefalosporinas
Relajantes musculares	Curarizantes (pancuronium, d-tubocurarina) Despolarizantes (succinilcolina) Benzodiazepinas, Meprobamato, Baclofen, Dantrolene		
Antipalúdico	Quinina, Cloroquina		
Cardiovasculares	Quinidina, Procainamida, Lidocaina, Ajmalina, Hidantoínas, Guanetidina, Gangliopléjicos (trimetafán), Betabloqueantes (propranolol, oxoprenolol, timolol, pindolol, sotalol, practolol), Sulfato Magnésico, Reserpina	Antagonistas del Calcio	
Anticomociales	Hidantoínas (Fenitoína, Metifenitoína), Barbitúricos, Trimetadiona, Benzodiazepinas, Etosuximida		
Psicótropos	Benzodiazepinas, Meprobamato, Litio, Antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, imipramina), Neurolépticos (clorpromacina, promacina, haloperidol, droperidol), IMAO (fenelcina), Tricloroetanol, anfetaminas		
Hipnóticos	Barbitúricos, Benzodiazepinas		
Analgésicos	Morfina, Dipiridona magnésica	Otros Opiáceos	
Antirreumáticos	Cloroquina, Colchicina, D-penicilamina		
Hormonas	Occitocina, Hormonas tiroideas	Anticonceptivos, ACTH, corticoides	
Anestésicos generales	Eter y Cloroformo, Ketamina, Propanidina, Metoxifluorano, Lidocaína		
Anticolinérgicos**			
Antihistamínicos	Difenhidramina		
Diuréticos	Aquellos que depleccionan potasio		
Laxantes y enemas ***	Evitar aquellos con Magnesio Pueden depleccionar potasio		
Inmunizaciones	Vacuna y antitoxina tetánica		
Otros	Amantadina, Emetina, Aprotinina, Antiácidos con sales de Magnesio, Inhibidores de la colinesterasa, Contrastes Iodados		

\* Eritromicina y Ampicilina producen bloqueo de la placa neuromuscular en EMG pero no en la clínica. Sulfamidas presentan actividad de bloqueo pero no se ha observado dificultad en su uso con MG.

\*\* Por su efecto muscarínico podrían enmascarar una crisis colinérgica en un paciente tratado con anticolinesterásicos

\*\*\* Disminuyen la absorción de anticolinesterásicos orales

## BIBLIOGRAFÍA

- Coppeto JR. Timolol-associated myasthenia gravis. Am J Ophthalmol. 1984 Aug 15;98(2):244-5
- Verkijk A. Worsening of myasthenia gravis with timolol maleate eyedrops. Ann Neurol. 1985 Feb;17(2):211-2.
- Shaivitz SA. Timolol and myasthenia gravis. JAMA. 1979 Oct 12;242(15):1611-2
- Herishanu Y, Rosenberg P. Letter: beta-Blockers and myasthenia gravis. Ann Intern Med. 1975 Dec;83(6):834-5
- Neuroophthalmology. American Academy of Ophthalmology 2006. Pages 325-28.
- Harrison: principios de medicina interna. Ed Mc GrawHill, 15ª edición, 2002. Vol I, pág. 5010-14 y Vol II, pág. 2943-49.
- Fundamentals and principles of Ophthalmology. American Academy of Ophthalmology 2006. Pages 383, 394-99, 409-10.
- Ruiz Pérez P. Glaucoma: betabloqueantes oftálmicos tópicos y efectos cardiovasculares. Ed Abaco 2007
- Emilien G, Maloteaux JM. Current therapeutic uses and potential of b-adrenoceptor agonists and antagonists. Eur J Clin Pharmacol 1998, 53: 389-404
- Grupo de Hipertensión Arterial de la Asociación Galega de Medicina Familiar e Comunitaria; Guías Clínicas fisterra.com 2009
- Guías clínicas fisterra.com: Insuficiencia cardíaca (Institut Català de la Salut, 2008), Guía de prevención secundaria del IAM en Atención primaria (Sociedad Valenciana de Medicina Familiar y Comunitaria, 2005), Guía clínica de migraña 2008, Guía sobre temblor esencial 2011, Guía de angina inestable 2006, Guías de estenosis pulmonar, insuficiencia mitral y aórtica 2007
- Almendral J, Marín E, Medina O, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en arritmias cardíacas. Rev Esp Cardiol 2001; 54: 307-367