

BLOQUEADORES BETA Y ANESTESIA

*PASTOR LUNA
 **JAVIER MOLINA
 **MA. CARMEN LESPRÓN
 **JORGE ROMERO
 **ULISES BELTRÁN
 **OCTAVIO GONZÁLEZ-CHON

RESUMEN

Los fármacos bloqueadores beta adrenérgicos han sido uno de los avances farmacológicos más importantes de los últimos años; debido a su amplio uso, a sus efectos colaterales y a la interacción que pueden presentar con los agentes anestésicos, se hace indispensable que los pacientes quirúrgicos que están con tratamiento con estos fármacos sean valorados y preparados adecuadamente.

Todo esto porque existen diferencias individuales en la sensibilidad de los receptores, factores farmacocinéticos y en las dosis.

No existen razones para suspender o reducir las dosis de mantenimiento antes de la cirugía en los pacientes que están tratados adecuadamente. La elección de los agentes anestésicos debe hacerse de acuerdo a las interacciones conocidas entre estos agentes y los fármacos bloqueadores beta.

El efecto depresor circulatorio combinado de los anestésicos halogenados y los bloqueadores beta es aditivo y existen diferencias entre ellos, se pueden desarrollar hipotensiones y bradicardias severas que amenacen la vida, y con el uso de agonistas beta, se puede contrarrestar el bloqueo competitivo beta adrenérgico.

La atropina, amofilina y sales de calcio se han usado para contrarrestar el efecto circulatorio de los antagonistas beta.

En este artículo de revisión se enfatiza la fisiología de los receptores beta adrenérgicos, su clasificación, la interacción fármaco-receptor y el uso perioperatorio de los bloqueadores beta.

Palabras clave: Bloqueadores beta adrenérgicos, anestesia cardíaca.

Beta-adrenergic blockers drugs represents a major pharmacologic advance during the last decade; beta blockers were the most widely used cardioactive compounds in the world in 1970, and are still widely used. Because of side effects and interactions between these agents and anesthetics, surgical patients, who are treated with beta blockers, should be properly assessed and prepared. There is no reason to withhold or reduce the maintenance dose before surgery in the optimally treated patients.

Choice of anesthetic agents should be made according to know interactions between these agents and beta-adrenergic antagonist. The combined circulatory depressant effects is additive, and life-threatening bradycardia and hypotension should develop the use of beta agonist can overcome the competitive beta-adrenergic blockade.

Atropine, aminophylline, calcium salts can also be used to counteract the circulatory effects of beta antagonist.

This review describes the physiology of beta-adrenergic receptors, and the perioperative uses of beta-blockers.

Key words: beta-adrenergic blockers, cardiac anesthesia.

*Médico Jefe.

**Médico Adscrito.

Depto. de Anestesia. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".

Recibido: 2 de septiembre de 1990. Aceptado: 30 de septiembre de 1990.

Sobretiros: Pastor Luna. Depto. Anestesiología. I.N.C. "Ignacio Chávez". Juan Badiano No. 1, Tlalpan, México 14000, D.F.

Los fármacos bloqueadores de receptores beta adrenérgicos, juegan un papel muy importante en el manejo anestésico de los pacientes con enfermedades cardiovasculares.¹ También se han usado en el manejo médico de pacientes con angina pectoris, hipertensión arterial sistémica, arritmias cardíacas, tirotoxicosis, feocromocitoma y cardiomiopatías obstructivas.²

En los pacientes con insuficiencia coronaria, los bloqueadores beta han demostrado eficacia clínica por criterios tales como la disminución del dolor, corrección de las alteraciones del segmento S.T. del electrocardiograma y fundamentalmente como "Cardio-protectores", al reducir la demanda de oxígeno por el corazón; en los pacientes con infarto agudo del miocardio, su objetivo principal es el de preservar una suficiente cantidad de músculo ventricular que garantice un corazón con una adecuada función de bomba.³

En los últimos años se han usado diferentes métodos de tratamiento, tales como las soluciones hipertónicas de glucosa adicionadas de potasio e insulina (solución polarizante), infusiones de hialuronidasa, vasodilatadores, calcioantagonistas y algunos sistemas de ayuda circulatoria como el balón de contrapulsación intra-aórtico.⁴

Todos estos métodos son por lo general aplicables únicamente en forma transitoria durante la etapa aguda.

Con la introducción de los bloqueadores beta-adrenérgicos en la terapéutica cardiovascular y en la anestesia, la idea de "Protección al miocardio" ha cobrado un nuevo y particular interés, ya que estos fármacos pueden ser utilizados a largo plazo y también en forma aguda durante la anestesia.

El objetivo de esta publicación es hacer una revisión de la fisiología y farmacología del sistema nervioso autónomo, las implicaciones clínicas de la función del receptor en la anestesia, la fisiología del receptor beta, la función de los agonistas y antagonistas.

En 1905, Langley propuso que los agentes actuaban en las terminaciones nerviosas, no interactuando directamente con la célula, sino que con "sustancias receptoras", produciendo una respuesta celular. El término "receptor" fue usado por Ehrlich en 1913, para designar un grupo de células específicas que reaccionaban con drogas. Este es el concepto de receptor que es fundamental en la farmacología cardiovascular moderna.

DEFINICION DE RECEPTOR

Una buena definición de receptor es la de Khan (1976): El término "receptor" se refiere a una molécula o complejo de moléculas que es capaz de reconocer e interactuar selectivamente con la hormona o neurotransmisor, con la cual después de unirse, es capaz de generar alguna señal que inicie una cadena de eventos que producen una respuesta biológica.

DEFINICION DE BLOQUEADOR DE RECEPTOR BETA

Sustancia que antagoniza específica y competitivamente la acción de una catecolamina en el receptor beta-adrenérgico.

La respuesta biológica es generada por una unidad separada funcionalmente (fig. 1). Generalmente, el "receptor" es una parte especializada de la capa externa de la membrana celular, algunas veces se mete en el sarcolema, mientras que el "efector" es una parte especializada de la capa interna, y la comunicación entre las dos es lo que se llama el "acoplamiento".

En la actualidad, el concepto de receptor se encuentra bien establecido en los campos de la endocrinología, biología molecular, inmunología y farmacología.

La extensión de la farmacología de los receptores a la anestesiología se encuentra en fase muy activa de investigación; se ha demostrado que muchos fármacos y sustancias endógenas circulantes, interaccionan con receptores celulares específicos para producir su efecto.

El receptor es una proteína que puede ser selectivamente reconocida por una hormona o neurotransmisor llamada "Ligando" (fig. 2).

Los ligandos son conocidos "agonistas" cuando actúan al receptor para producir una respuesta, "primer mensajero".³⁸

Un "antagonista" es un fármaco que interacciona con el receptor, produciendo que el receptor permanezca inactivo, por medio de ocupar al receptor, disminuye o aborta el efecto del agonista.

CLASIFICACION

La clasificación de Ahlquist en 1948 de los receptores adrenérgicos en dos grupos, designados como alfa y beta, se basaba en la sensibilidad relativa de los adrenoreceptores a las distintas catecolaminas. Los adrenoreceptores que respondían más a la noradrenalina y menos a la isoprenalina fueron clasificados como alfa-receptores. Los clasificados como beta-receptores exhibían un orden inverso de sensibilidad respondiendo más a la isoprenalina y siendo menos sensibles a la noradrenalina. Esta clasificación relativamente simple, ha sido modificada con el objeto de acomodarla en subgrupos. Land en 1967 propuso los alfa 1 y 2 y los beta 1 y 2, y después Ariens y Simonis en 1976 introdujeron la terminología beta T para los beta 1 y beta H para los beta 2 (fig. 3).

Furchgott 1972 aclaró que el "segundo mensajero" para los receptores alfa es el calcio y para los beta, el adenosin-monofosfato cíclico (AMPc).

El término "afinidad", referido a un agonista dado, designa una medida de la atracción entre el fármaco y el receptor. Un fármaco con baja afinidad por un receptor determinado tenderá a no fijarse al receptor y, por consiguiente, a no producir ningún efecto. Un fár-

INTERACCION RECEPTOR-EFECTOR

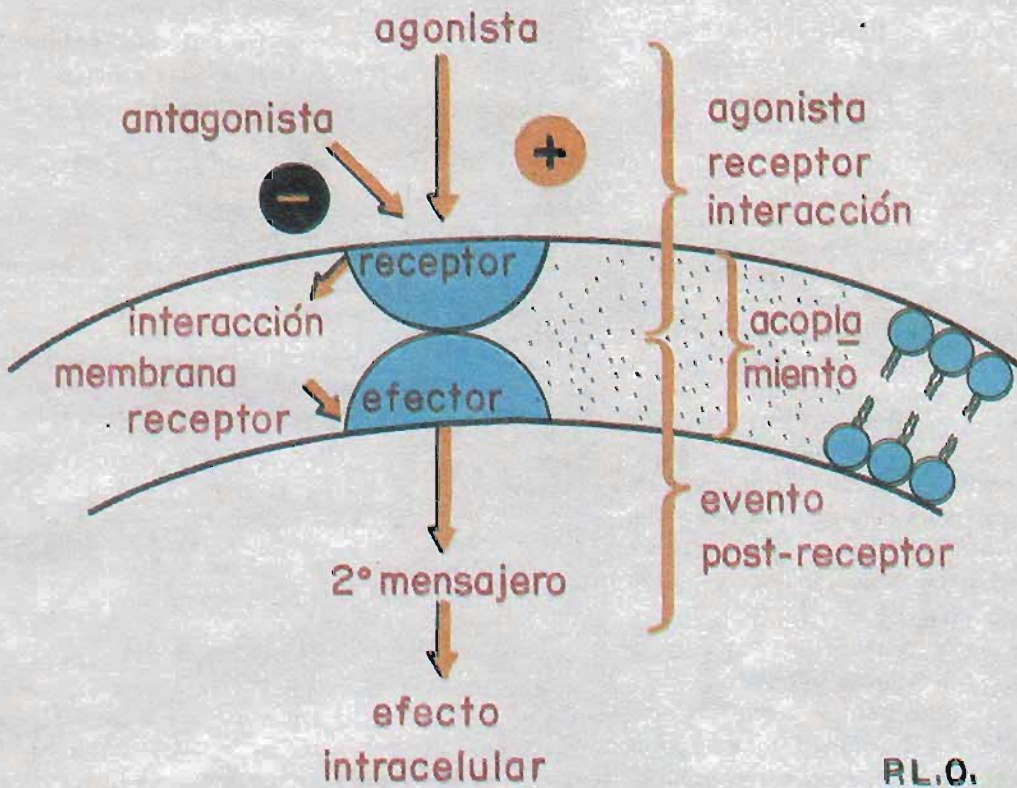


Figura 1.

MECANISMO RECEPTOR-EFECTOR

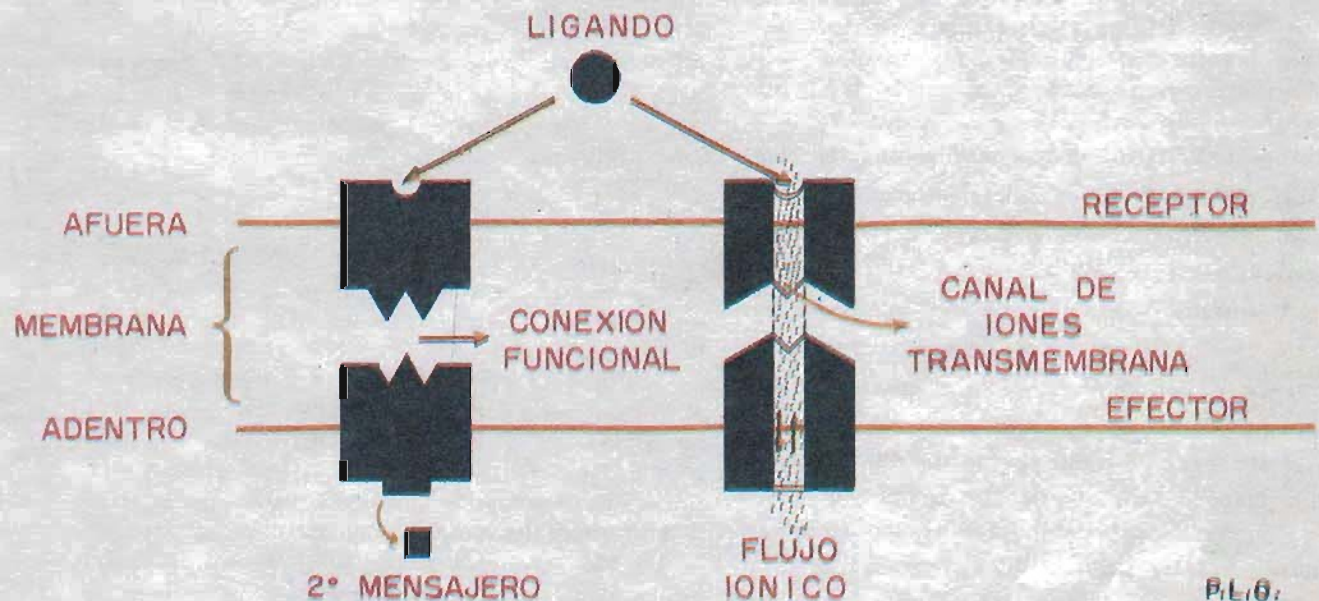


Figura 2.

maco que se fija ávidamente al receptor producirá el efecto mediado por el receptor a dosis menores.

INTERACCIÓN FARMACO-RECEPTOR

La teoría clásica de los receptores presupone que el compuesto o fármaco se fija en forma reversible al receptor específico para producir un complejo fármaco-receptor. La generación de este complejo representa un paso intermedio en la producción del efecto específico.

DINAMICA DE RECEPTORES

Es muy importante señalar que los receptores no son entidades estáticas sino que están sujetos a una regulación extraordinariamente dinámica por diversos estímulos fisiológicos y fisiopatológicos. También los receptores pueden modificarse por la administración de agonistas y antagonistas. Por ejemplo, la administración crónica de agonistas adrenérgicos beta se traducirá en una disminución en el número de receptores beta en el tejido miocárdico. La administración crónica de antagonistas adrenérgicos beta incrementará el número de receptores adrenérgicos beta. Estos ejemplos ponen de manifiesto la complejidad de la relación dosis-respuesta. (Regulación hacia arriba y hacia abajo).

El grado de ocupación de los receptores está en relación a la concentración del agonista adrenérgico en el sitio del receptor más la afinidad de este agonista por el receptor.⁵ Entre más alta sea la afinidad, mayor será la proporción de los receptores ocupados por concentración del compuesto en el receptor. La magnitud de la respuesta depende de la concentración del complejo compuesto receptor, así como de la actividad intrínseca del agonista.

La actividad intrínseca es la eficacia de un compuesto para estimular una respuesta (en este caso, activación de la adenilciclase).⁶ Un fármaco agonista beta adrenérgico es un compuesto que posee afinidad y actividad intrínseca, y un antagonista tiene afinidad pero le falta actividad intrínseca.

Muchos de los fármacos bloqueadores beta adrenérgicos disponibles para uso clínico poseen algún grado de actividad simpaticomimética intrínseca (A.S.I.) y no son antagonistas puros.

Los bloqueadores beta adrenérgicos son antagonistas competitivos de los agonistas beta-adrenérgicos. El grado de ocupación de receptor por el antagonista está determinado por la concentración relativa del bloqueador y el agonista, así como por la afinidad específica por el receptor de cada uno de estos compuestos. Debido a que los fármacos beta-bloqueadores son antagonistas competitivos, un aumento suficiente en la concentración del agonista va a sobrepasar cualquier grado de bloqueo.

CLASIFICACIÓN DE LOS BLOQUEADORES BETA

Todos los fármacos bloqueadores beta tienen un número de propiedades asociadas y características que han sido usadas para subdividir esta clase de compuestos, incluyendo la cardioselectividad, la actividad simpaticomimética intrínseca (A.S.I.), la actividad estabilizadora de membrana (A.E.M.) y la propiedad concomitante de bloquear receptores alfa-adrenérgicos (cuadro 1).

PROPIEDADES DE LOS BLOQUEADORES BETA

Fármaco	Cardioselectividad beta ₁	Actividad simpática intrínseca	Actividad estabilizadora de membrana
Acebutolol	+	++	+
Atenolol	++	0	0
Esmolol	++	+	+
Labetalol*	0	+	+
Metoprolol	++	0	0
Nadolol	0	0	0
Pindolol	0	++	0
Propranolol	0	0	++
Timolol	0	0	0

*Labetalol tiene actividad alfa-adrenérgica bloqueadora.

CUADRO 1

CARDIOSELECTIVIDAD

Los bloqueadores de los receptores beta-adrenérgicos pueden subdividirse en compuestos que bloqueen tanto los receptores beta 1, como los beta 2 no selectivamente, y los que poseen una mayor potencia bloqueadora para los beta 1 que para los beta 2. Debido a que los receptores beta 1 representan la inervación beta-adrenérgica predominante en el corazón, los bloqueadores beta 1 selectivos, comúnmente se refiere a ellos como "cardioselectivos", aunque evidencias recientes indican que existen receptores beta 2 adrenérgicos en el corazón de humanos.⁷ Es muy importante recordar que estos fármacos son "cardioselectivos" y no cardioespecíficos, esto quiere decir que tienen una potencia relativamente aumentada por los receptores beta 1, pero también tienen efectos menor sobre los beta 2.

ACTIVIDAD SIMPATICOMIMÉTICA INTRÍNSECA (A.S.I.)

Los bloqueadores beta-adrenérgicos también pueden ser clasificados si poseen o no actividad simpaticomimética intrínseca (A.S.I.).⁸

Los bloqueadores beta con A.S.I. no sólo bloquean al receptor, sino que también producen un grado de estimulación de receptor beta. Para que un buen bloqueador beta sea útil en la clínica, la propiedad A.S.I. debe ser considerablemente menor que la actividad intrínseca del compuesto agonista.

Los bloqueadores beta con A.S.I. poseen diferencias hemodinámicamente significativas en relación a los bloqueadores beta sin A.S.I.⁸ Aunque es importante re-

cordar aquí, que estas diferencias entre los compuestos con y sin A.S.I. se hacen evidentes sólo en altas dosis.

ACTIVIDAD ESTABILIZADORA DE MEMBRANA (A.E.M.)

Algunos bloqueadores beta poseen propiedad estabilizadora de membrana *in vitro*; sin embargo, en las dosis que se usan en la clínica no tienen esta actividad. Se ha demostrado que esta actividad estabilizadora de membrana no es una propiedad terapéutica, la única modalidad en que esta propiedad puede tener efectos terapéuticos probables es cuando se usa como componente de la solución cardiopléjica, en la cual altas concentraciones entran directamente en la circulación coronaria. En estas dosis, la estabilización de membrana puede contribuir a la cardioprotección.⁹

BLOQUEO BETA NO SELECTIVO MAS PROPIEDAD BLOQUEADORA ADRENERGICA ALFA

El labetalol es un fármaco beta-bloqueador relativamente nuevo, siendo el único que posee efecto bloqueador alfa y beta. Sus propiedades bloqueadoras beta representan un tercio de la potencia del propranolol, mientras la propiedad bloqueadora alfa significa un décimo de la acción de la fentolamina.

A diferencia de los demás bloqueadores beta, el gasto cardíaco no disminuye con el labetalol, lo cual se debe probablemente a una reducción en las Resistencias Vasculares Sistémicas (R.V.S.), por el bloqueo alfa-adrenérgico; esto produce un efecto anihipertensivo potente del labetalol.^{10, 11}

EFFECTO CARDIOVASCULAR DE LOS BLOQUEADORES BETA

El efecto cardiovascular de los fármacos bloqueadores beta se debe a la inhibición en el receptor beta de la estimulación por las catecolaminas.

Entre mayor sea el grado de actividad simpática, más prominente debe ser el efecto bloqueador beta. El efecto de los bloqueadores beta sobre el gasto cardíaco usualmente es paralelo al efecto cronotrópico negativo.

La mayoría de los bloqueadores beta aumentan las R.V.S. por dos mecanismos: directamente por bloqueo beta 2 adrenérgico e indirectamente por reflejo alfa adrenérgicos. (Figura 4).

USO PERIOPERATORIO DE LOS BLOQUEADORES BETA

Interacción hemodinámica de los anestésicos:

Las propiedades farmacológicas de los bloqueadores beta se deben al bloqueo de la estimulación simpática, las técnicas anestésicas y los estímulos transoperatorios que inducen niveles altos de actividad simpática con condiciones en que los fármacos bloqueadores beta tienen su más prominente efecto cardiovascular.¹²

La administración de propranolol en animales durante técnicas anestésicas que liberan catecolaminas, como la anestesia con óxido nitroso, produce una reducción en la Frecuencia Cardíaca (F.C.) y en el Gasto Cardíaco (G.C.), y un aumento en las R.V.S. El propranolol tiene un efecto depresor miocárdico aditivo con los anestésicos inhalados potentes.¹² Varios estudios clínicos y en animales han estudiado recientemente la interacción entre el esmolol y los anestésicos.

Durante la anestesia, con Enflurano a una Concentración Alveolar Mínima (C.A.M.) en perros, el esmolol 300 mcg/k/min bloquea completamente la taquicardia inducida por isoproterenol y también, aunque la contractilidad ventricular izquierda estaba disminuida, se preservó la estabilidad hemodinámica. Sin embargo, en este estudio en animales, la administración de esmolol en altas dosis (3,000 mcg/k/min) produjo colapso cardiovascular.^{13, 14}

TRATAMIENTO PREVIO CON BETA-BLOQUEADORES

Los pacientes programados para cirugía de las arterias coronarias, casi siempre están recibiendo bloqueadores-beta para tratamiento de su hipertensión o para su cardiopatía isquémica. En 1970, recomendaciones terapéuticas controversiales recomendaron suspender el tratamiento con beta-bloqueadores debido a que se sospechaba una interacción muy peligrosa entre los bloqueadores beta y la anestesia.¹⁵ Estudios subsecuentes modificaron esta recomendación y demostraron que:

1. Suspender los bloqueadores beta puede producir hipertensión perioperatoria, isquemia miocárdica, infarto del miocardio y taquiarritmias peligrosas.

2. Continuar la terapia con beta-bloqueadores hasta el día de la cirugía no aumenta la incidencia de bradicardia, hipotensión o complicaciones transoperatorias.^{16, 17}

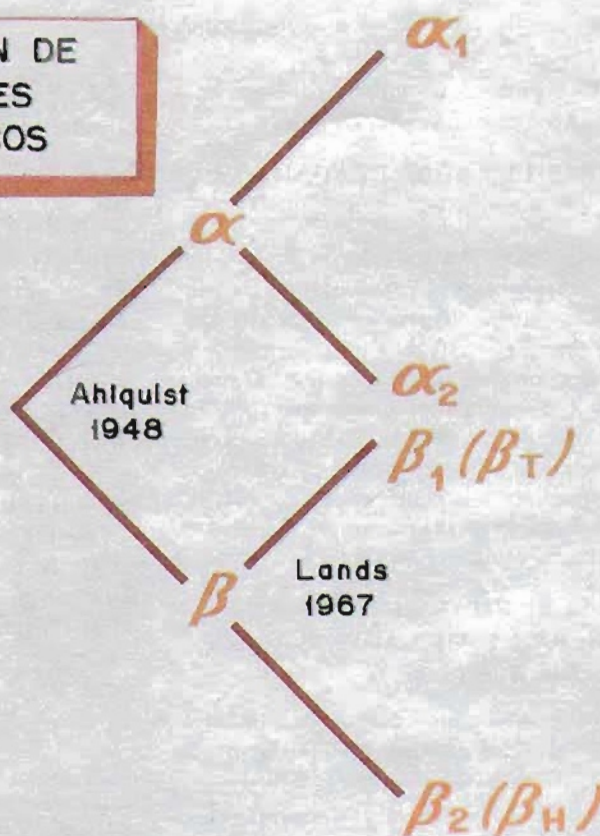
Descontinuar el propranolol de 10 a 48 horas preoperatorias se asoció a una mayor elevación en la presión arterial y mayor incidencia de arritmias, que cuando el propranolol se administraba en la mañana de la cirugía y se continuaba en el posoperatorio.¹⁸

En otro estudio comparativo entre mantener o descontinuar el metoprolol antes de cirugía de coronarios con neuroleptoanalgesia, se demostró más isquemia miocárdica en el pre y transoperatorio que cuando el metoprolol se descontinuaba.¹⁹

Continuar con los bloqueadores beta hasta la cirugía cardíaca produce una función hemodinámica más estable durante la anestesia con morfina, fentanil o sufentanil.²⁰

El síndrome de retiro de bloqueadores beta consiste en taquicardia, hipertensión e isquemia miocárdica y esto se identificó en varios estudios clínicos en pacientes

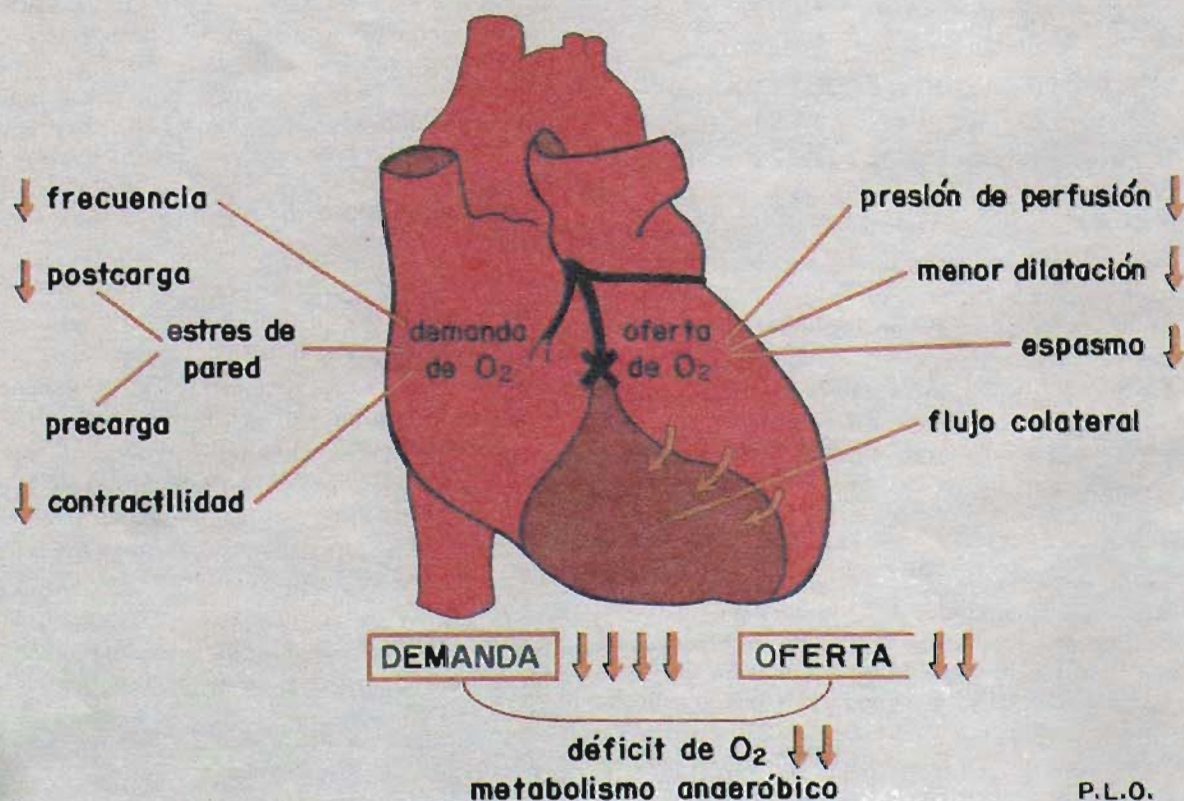
CLASIFICACION DE RECEPTORES ADRENERGICOS



P.L.O.

Figura 3.

EFFECTO BLOQUEO BETA EN ISQUEMIA



P.L.O.

Figura 4.

que recibieron bloqueadores beta, alternando con placebo.²¹

Un mecanismo posible para la producción de este fenómeno es que el bloqueo beta induce un aumento en la densidad y en el número de los bloqueadores beta adrenérgicos; esto se demostró experimentalmente por un aumento del 43% en la densidad de los beta-receptores, medido en linfocitos humanos, que se desarrollaba en los primeros cinco días de administrar propranolol y requería de cuatro a siete días después de retirado éste, regresar a la línea de base.²²

USO TRANSOPERATORIO DE BLOQUEADORES BETA

Los fármacos betabloqueadores se pueden administrar en el transoperatorio, para disminuir la respuesta hemodinámica al estrés. Algunos como el esmolol se encuentra disponible en preparación intravenosa para su uso en infusión.

El propranolol atenúa la respuesta a la intubación endotraqueal, disminuyendo la frecuencia cardíaca y la presión arterial. El tiempo óptimo entre la administración del fármaco y la intubación se demostró que es de cinco minutos.²³

El labetalol en bolo de 0.5 mg/kilo, seguido de infusión de 0.1 mg/kilo/min. iniciado en el preoperatorio y continuando en el periodo operatorio reduce la respuesta a la intubación traqueal.²⁴

Las propiedades farmacocinéticas únicas del esmolol lo hacen un fármaco bloqueador beta extremadamente útil en el periodo transoperatorio.²⁵ La capacidad de dosificar el grado de bloqueo beta deseado rápidamente, mantenerse estable durante la infusión y terminar su efecto hemodinámico al discontinuar la infusión del fármaco lo hace ideal para tratar los periodos breves pero intensos de estímulos dolorosos, y además, como la función miocárdica se puede deprimir severamente después del pinzamiento de aorta, el esmolol evita el riesgo de administrar bloqueadores beta de larga acción antes de la circulación extracorpórea.

Varios estudios clínicos han demostrado que el esmolol es seguro durante la anestesia a base de narcóticos y que, efectivamente, bloquea la taquicardia y la hipertensión durante la inducción de la anestesia y la intubación traqueal en cirugía de coronarios, endarterectomía carotídea y otros procedimientos quirúrgicos no cardíacos.

El efecto hemodinámico del esmolol parece que depende del estado cardiovascular del paciente, del tono simpático, del tipo de anestesia y la terapia con fármacos vasoactivos. En pacientes que no estaban tomando bloqueadores beta, y con anestesia a base de diazepam y óxido nítrico, la infusión con esmolol a altas dosis de 100 mc/kg/min., disminuyó la FC y la PAM

después de la intubación; el IC y las resistencias periféricas no cambiaron.²⁶ El esmolol también disminuyó la FC y la presión arterial durante la intubación en la anestesia con enflurano, óxido nítrico y tiopental.²⁷ En pacientes no cardíopatas, sanos, el esmolol bloqueó la elevación en la FC y la presión arterial, que ocurre durante la inducción con ketamina.²⁸ Durante los intervalos sin estímulos en la anestesia con fentanil a altas dosis para cirugía cardíaca, el esmolol no produce cambios hemodinámicos, demostrando así la necesidad de actividad simpática aumentada inducida por estrés para que se manifieste su efecto hemodinámico sustancialmente.²⁹ En los pacientes con tratamiento crónico con betabloqueadores, la anestesia con diazepam y enflurano, tanto en el grupo control como con esmolol se demostró mínima respuesta de la frecuencia cardíaca a la intubación, indicando que el esmolol es menos efectivo en los pacientes bien betabloqueados.

Dagnino y Pry-Roberts demostraron una técnica para valorar el grado de bloqueo beta en humanos durante anestesia balanceada, usando curvas dosis-respuestas con isoproterenol transoperatorio. Así mismo, en los pacientes despiertos, la terapia con bloqueadores beta cardiosselectivos y no selectivos desvía la curva dosis-respuesta hacia la derecha, esto puede ser una herramienta muy útil para evaluar el grado de bloqueo beta transoperatorio.³¹

El efecto electrofisiológico de los bloqueadores beta también ha sido evaluado durante la anestesia, la prolongación del intervalo QT que está en relación con la duración del potencial de acción, se ha demostrado que ocurre después de la administración de succinilcolina y la intubación traqueal. Se piensa que esto se debe a un tono simpático aumentado y que puede ser arritmogénico. El metoprolol intravenoso 30-40 mc/kg disminuye el intervalo QT después de la administración de succinilcolina y durante la intubación aminora la incidencia de arritmias ventriculares.

Este efecto antiarrítmico puede ser de gran importancia terapéutica, especialmente en los pacientes con arritmias ventriculares de base o con síndrome de QT largo.³²

El labetalol tiene un efecto combinado alfa y beta que lo hace un fármaco potencialmente útil para el control de la presión arterial transoperatoria.

También ha sido evaluado para hipotensión controlada en anestesia con halotano.

En el Instituto Nacional de Cardiología se ha usado labetalol para tratar la hipotensión arterial posoperatoria en cirugía de la Persistencia del Conducto Arterioso.³³

También en el periodo posoperatorio, la terapia con propranolol ha demostrado que disminuye la inci-

dencia de taquiarritmias supraventriculares en cirugía de Coronarios.

El esmolol ha demostrado que es tan eficaz como el nitroprusiato de sodio en pacientes con hipertensión, ya sea moderada o mediana después de cirugía cardíaca.³⁴

Durante la infusión de esmolol, se redujo la presión arterial y disminuyó el GC, pero las RVS no cambiaron. En contraste, el nitroprusiato reduce la presión arterial, disminuyendo las RVS.

Durante la década de los setentas, los bloqueadores beta fueron los compuestos más ampliamente usados; en 1980, los bloqueadores de los canales lentos de calcio "calcioantagonistas" superaron a aquellos. En una revisión relativamente reciente se reportaron 51 diferentes síndromes clínicos en que los bloqueadores beta adrenérgicos pueden ser útiles.³⁵ Sin embargo, el uso más común de estos fármacos es para las enfermedades cardiovasculares, como la hipertensión arterial, la angina de pecho, arritmias, infarto del miocardio, prolapso de la válvula mitral, síndrome del QT largo, disección de Aorta y Tetralogía de Fallot; también son útiles en las cardiomiopatías y en los síndromes neurocardíacos.

En las salas de operaciones, los bloqueadores beta son útiles para prevenir y tratar la taquicardia, la hipertensión y las arritmias transoperatorias, especialmente cuando se asocian a liberación de catecolaminas.

El objetivo del bloqueo beta en muchos casos es reducir la incidencia de isquemia miocárdica e infarto. Sin embargo, la duración de acción relativamente larga de la mayoría de los fármacos betabloqueadores limita su uso en pacientes con isquemia miocárdica aguda o infarto, debido a su efecto adverso potencial que no puede ser rápidamente revertido en los pacientes en estado crítico. En la terapia intensiva un bloqueador beta de corta acción es extremadamente útil, ya que puede permitir un control preciso sobre la magnitud y duración del bloqueo beta.^{36, 37}

Erhardt y colaboradores sintetizaron el esmolol como un bloqueador beta de rápido comienzo y corta acción, fácil de manejar la respuesta deseada, cardioselctivo beta₁, sin actividad simpaticomimética intrínseca, ni actividad estabilizadora de membrana, que no tiene otras acciones farmacológicas; su vida media de distri-

ESTRUCTURA Y METABOLISMO DEL ESMOLOL

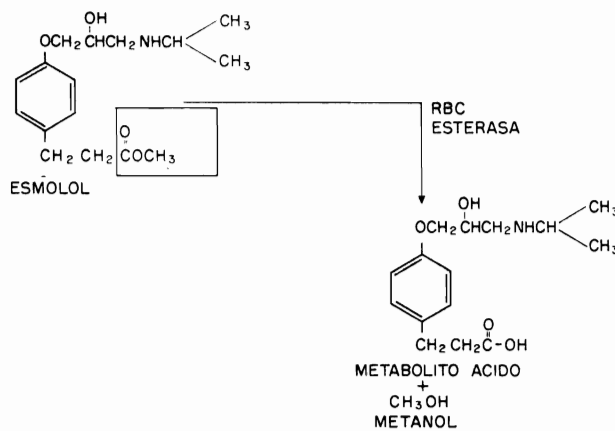


Figura 5.

bución es de dos minutos y su eliminación de nueve minutos. Comparado con el metoprolol IV que tiene acción de 3 a 7 horas, y el propranolol de 4 horas. La presencia de un grupo ester en posición para, le da la duración de acción corta a este fármaco, ya que esta unión ester hidrolizada rápidamente por esterases de los glóbulos rojos, metabolizándose en dos productos inactivos (fig. 5).

Cuando el esmolol se usa en infusión, se alcanzan niveles estables en plasma a los 5 minutos con la técnica de bolo seguido de infusión; cuando se suspende la infusión, los niveles en sangre declinan rápidamente debido a un metabolismo rápido y no se pueden detectar concentraciones en sangre a los 30 minutos.

Hay una recuperación significativa del bloqueo beta de los 10 a 20 minutos después de parar la infusión.

El efecto hemodinámico del esmolol es similar al del propranolol, aunque el esmolol baja la dp/dt del ventrículo izquierdo (contracilidad) dependiendo de la dosis, con menos influencia sobre el GC y las RVS. El efecto electrofisiológico es característico al de otros bloqueadores beta; disminuye la frecuencia del nodo sinusal, disminuye la velocidad de conducción aurículo-ventricular y aumenta el período refractario del nodo AV

REFERENCIAS

1. WARNER W A. *Beta-adrenergic blocking agents and anesthesia*. A review. Can Anesth Soc J 1968; 15:42-55.
2. POPPERS P J, VAN DIJK B, ELZAKER A. *Beta blockade and anesthesia. Proceedings of a conference held in the Hague*, Sept. 14-15-16, 1979. Lindgren and Sonner Sweden 1981.
3. SLOGOFF S. *Beta adrenergic blockers in cardiac anesthesia, cardiovascular pharmacology*. Ed Kaplan J Grune & Stratton 1983, pag. 181.
4. OPIE L H. *Myocardial infarct size. Part 2: Comparison of anti infarct effects of beta blockade, glucosa insulina potassium, nitrates and hyaluronidase*. Am Heart Journal 1980, 100:531-556.
5. BOTH A. *Basic mechanism of drug action*. In Medical Pharmacology. St Luis CV. Mosby 1974, pp 7-14
6. NELSON E. *Physicochemical and pharmaceutical properties of drugs that influence results of clinical trials*. Clin Pharmacol Ther 1962; 3:673-676.

7. ASK J A, STENE-LARSEN G, HELLE K B Y COLS. *Functional beta₁ and beta₂ adrenoceptors in the human myocardium*. Acta Physiol Scand 1985; 123:81-88.
8. TAYLOR J H. *Intrinsic sympathomimetic activity: clinical fact or fictions?* Am J Cardiol 1983; 52:16D-26D.
9. MAGEE P G, GARDNER T J, FLAHERTY J Y. *Improved myocardial protection with propranolol during induced ischemia*. Circulation 1980; 62 (1) 49-56.
10. LUND-JOHANSEN P. *Pharmacology of combined alpha and beta blockade (II) haemodynamic effects of labetalol*. Drugs 1984; 28:35-50.
11. PICHARD B N C. *Combined alpha and beta receptor inhibition in the treatment of hypertension*. Drugs 1984; 28:51-68.
12. PRYS-ROBERT C. *Adrenergic mechanism, agonist and antagonist drugs in Prys-Robert C. (ed): the circulation in anesthesia: applied physiology and pharmacology*. Oxford Blackwell 1980, pp. 375.
13. REVES J, KISSIN I, FOURMIER J. *Effects of esmolol, a short acting beta blocker in enflurane-anesthetized dogs*. Anesthesiology 1984; 61 A 17.
14. GATTS S, HURLEY R, FOX J Y COLS. *Evaluating of acute cardiovascular effects of esmolol in dogs*. Anesthesiology 1984; 61: A 17.
15. VILJOEN J F, ESTAFANOUS G, KELLNER G A. *Propranolol and cardiac surgery*. J Thorac Cardiovasc Surg 1972; 64:826-830.
16. KEIKKILA H, JALONEN J, LAAKSONEN J Y COLS. *Metoprolol medication and coronary artery bypass grafting operation*. Acta Anesth Scand 1984; 28:677-682.
17. WHELTON P K, FLAHERTY J T, Mc ALLISTER N P Y COL. *Hypertension following coronary artery bypass surgery: role of preoperative propranolol therapy*. Hypertension 1980; 2:291-298.
18. KADISH A, OKA Y, BECKER R Y COLS. *Propranolol withdrawal: cause of post coronary bypass arrhythmias and hypertension*. Circulation 1979; 60:104-107.
19. PONTEN J, HAGGENDOL J, MILOCCO I Y COLS. *Long-term metoprolol therapy and neuroleptanesthesia in coronary artery surgery*. Anesth Analg 1983; 62:380-390.
20. STILL J C, NUGENT M, MOYER Y COLS. *Influence of propranolol plasma levels on hemodynamics during coronary artery bypass surgery*. Anesthesiology 1984; 60:455-463.
21. MILLER R R, OLSON H G, AMTERDAN E A Y COLS. *Propranolol withdrawal rebound phenomenon*. N Engl J Med 1975; 293:416-418.
22. AARONS R D, NIES A S, GAL J Y COLS. *Elevation of beta adrenergic receptor density in human lymphocytes after propranolol administration*. J Clin Invest 1980; 65:949-957.
23. SAFWAT A M, FUNG D L, BILTON D C. *The use of propranolol in rapid sequence anesthetic induction: optimal time interval for pretreatment*. Can Anaesth Soc J 1984; 31: (6) 638-641.
24. FISCHLER M, DUBOIS C, BROADT D Y COLS. *Circulatory responses to thiopentone and tracheal intubation in patients with coronary artery disease*. Brit J Anesth 1985; 57:493-496.
25. REVES J, FLEZZANI P. *Perioperative use of esmolol*. Am J Cardiol 1985; 56: 57 F- 62 F.
26. MENKAUS P, REVES J, KISSIN I Y COL. *Cardiovascular effects of esmolol in anesthetized humans*. Anesth Analg 1985; 64:327-334.
27. KORENAGA G M, KIRPATRICK A, LORD G J Y COLS. *Effects of esmolol on tachycardia induced by endotracheal intubation*. (Abst.) Anesth Analg 1985; 64:238.
28. GOLD M, BROWN M, SALEN J Y COLS. *The effects of esmolol on hemodynamics after ketamine induction and intubation*. Anesthesiology 1984; 61: A 19.
29. GIRARD D, SHULMAN B J, THYS D Y COLS. *The safety and efficacy of esmolol during myocardial revascularization*. Anesthesiology 1986; 65:157-167.
30. DE BRUIGN N P, REVES J G, CROUGHWELL N Y COLS. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of esmolol in betablocked patients undergoing CABG (Abstr.)* Proc S.C.A. Montreal 1986.
31. DAGNINO J, PRYS-ROBERTS C. *Assessment of beta adrenoceptor blockade during anesthesia in humans*. Anesth Analg 1985; 64: 305-311.
32. SAARNIVARA H, LINDGREW L, HYNHYEM M. *Effects of practolol and metoprolol on QT interval, heart rate and arterial pressure during induction of anesthesia*. Acta Anesth Scand 1984; 28:644-648.
33. LUNA P, MARTÍNEZ W, ROMERO J, DE LA REGUERA F. *Intravenous labetalol for treatment of postoperative hypertension after surgery of patent ductus arteriosus*. 7th Annual Symposium. Clinical update in Anesthesiology. January 14-21, 1989.
34. GRAY R J, BATEMAN T M, CZER L S C Y COLS. *Use of esmolol in hypertension after cardiac surgery*. Am J Cardiol 1985; 56:49F-56F.
35. FRISHMAN W H, TEICH M. *Beta adrenergic blockade*. An update Anesthesiology 1985; 72:280-296.
36. FRISHMAN W H. *Clinical differences between beta adrenergic blocking agents: implications for therapeutic substitution*. Am Heart J 1987; 113:1190-1193.
37. TURLEPATY P, LADDU A, MURPHY U J Y COLS. *Esmolol: A titratable short acting intravenous beta blocker for acute critical care settings*. Am Heart J 1987; 114:866-868.
38. SUTHERLAND E W, ROBINSON G A, BUTCHER R W. *Some aspects of the biological role of adenosine 3-5 monophosphate (cyclic AMP)*. Circulation 1968; 279-283.
39. TOBIAS D, JOSEPH SAUDER A, RUSSELL. *Pulmonary Reactivity to Methacholine during B-adrenergic blockade: Propranolol versus Esmolol*. Anesthesiology 1990; 73:132-136.