



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín del Hospital Clínico**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de Ciencias Médicas**. Este tiene el propósito de evidenciar la evolución del contenido y poner a disposición de nuestra audiencia documentos académicos originales que han impulsado nuestra revista actual, sin embargo, no necesariamente representa a la línea editorial de la publicación hoy en día.

P R O P A N O L O L

Dra. María Eugenia Soto Z.
Dr. Horacio Fuenzalida V.
Dr. Fernando Ferreiro M.

Si se pretende explicar el efecto de los beta bloqueadores, es preciso conocer la influencia del sistema simpático periférico sobre el corazón y los vasos.

El sistema simpático periférico está representado por los nervios adrenérgicos y la médula suprarrenal. El impulso eléctrico determina liberación por la fibra nerviosa de su neurotransmisor, la noradrenalina.

La médula suprarrenal, ganglio simpático gigante, descarga directamente en la sangre la adrenalina y noradrenalina cuando se requiere una adaptación rápida de las funciones circulatorias.

¿ Cómo actúan las catecolaminas en el órgano efector ?

Según la teoría del receptor se supone que la molécula de adrenalina o noradrenalina se acopla a puntos de terminados de la membrana celular, donde se verifican procesos fisiológicos que gatillan la respuesta del órgano efector.

RECEPTOR B ADRENERGICO

El beta-receptor correspondería o formaría parte de una enzima de la membrana celular, la adenilciclase, que se encuentra en todas las células, excepto glóbulos rojos anucleados, como una sustancia núcleodependiente. Hay indicios que sería una lipoproteína. La estimulación de la adenilciclase por las catecolaminas sería el primer efecto bioquímico de la acción adrenérgica. En presencia de iones Mg la AC cataliza la transformación del ATP en un mononucleótido cíclico, el 3.5 AMP cíclico (3.5 adenosin monofosfato cíclico) que es destruido por una fosfodiesterasa, convirtiéndose en 5 AMP.

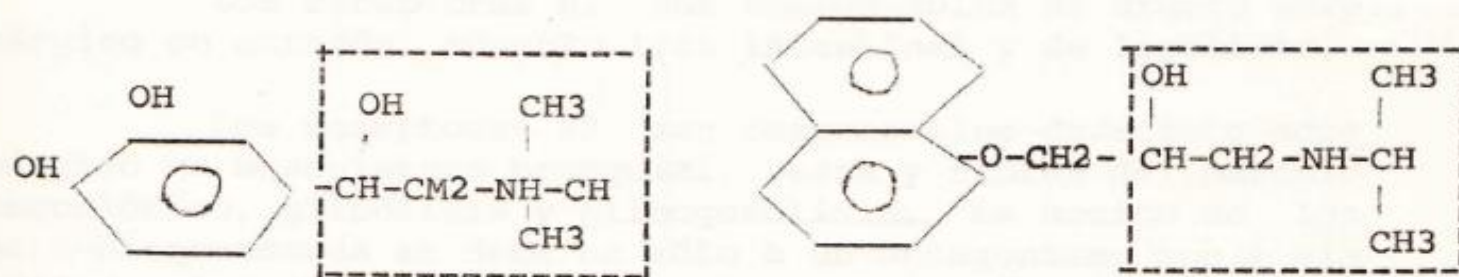
La estimulación alfa-adrenérgica se correlaciona con aumento de actividad de la ATPasa que cataliza la transformación de ATP en ADP. Como actúa competitivamente sobre el mismo sustrato que la A ciclase, caen los niveles intracelulares del AMP cíclico. De aquí la oposición entre efectos alfa y beta adrenérgicos. Se aplica a la ATPasa el nombre de alfa receptor.

Los bloqueadores de receptores son sustancias que tienen estructura química semejante a las catecolaminas, con igual afinidad que estas que anulan sus efectos estimulantes al ocupar el receptor dejándolo inactivo. Es un antagonismo competitivo.

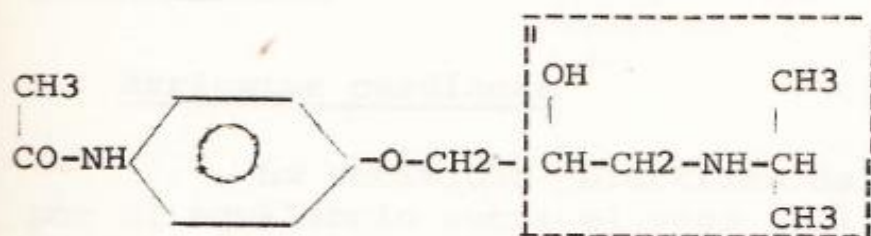
Los estimulantes de los receptores beta determinan aumento de la fuerza contráctil y frecuencia cardíaca, de la velocidad de conducción aurículo ventricular y del consumo de oxígeno. Los bloqueadores contrarrestan estos efectos.

El estimulante beta-adrenérgico más activo que se conoce es el isoproterenol. Existe una gran semejanza estruc

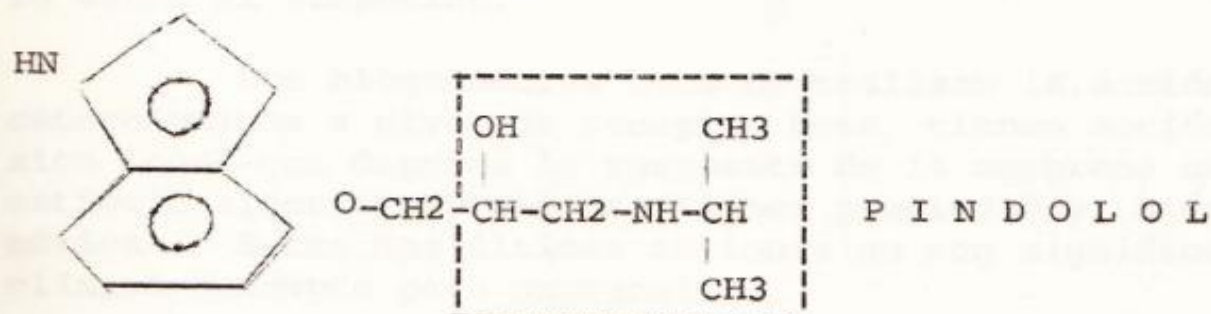
tural entre el isoproterenol y los bloqueadores, lo que explica su acción competitiva sobre los receptores.



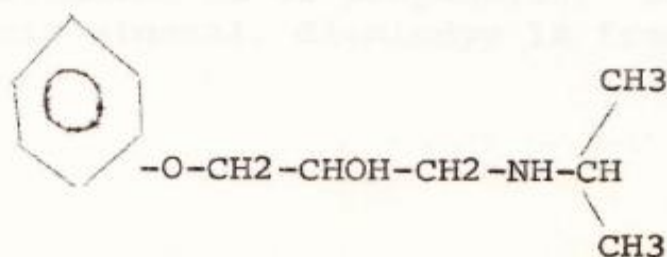
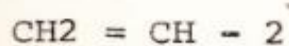
I S O P R O T E R E N O L P R O P A N O L O L



P R A C T O L O L



P I N D O L O L



O X P R E N O L O L

Hay beta-bloqueadores inespecíficos que neutralizan la acción del simpático en todos los órganos provistos de receptores beta (B1 y B2). Se cuenta también con bloqueadores cardiosselectivos con acción predominante, aunque no exclusiva, sobre el corazón.

Los receptores B1 son responsables de efecto adrenérgico en corazón, músculo liso intestinal y de lipólisis.

Los receptores B2 son responsables de efecto adrenérgico en musculatura bronquial, vasos y fibras del músculo esquelético, glicólisis y glicogenólisis. La acción de los Beta-bloqueadores se debe no sólo a un antagonismo con el simpático, sino al predominio relativo del vago.

USOS CLINICOS

1. Arritmias cardíacas

La actividad eléctrica del corazón está modulada por el equilibrio entre el vago y el simpático; en la aurícula y el nódulo aurículoventricular participan ambos sistemas. En los ventrículos, haz de His y fibras de Purkinje sólo actúa el simpático.

Los bloqueadores beta neutralizan la acción de las catecolaminas a nivel de receptor Beta, tienen acción anestésica local que deprime la respuesta de la membrana celular al estímulo eléctrico y algunas tienen propiedades simpaticomiméticas. Estas dos últimas acciones no son significativas en clínica, excepto para oxprenolol.

El de uso más difundido es el propanolol. Este bloqueador reduce la frecuencia sinusal, disminuye la frecuencia

de descarga de los marcapasos ectópicos, lentifica la conducción A-V, acorta la duración del potencial de acción y el período refractario efectivo y deprime la excitabilidad. No modifica la conducción del sistema His-Purkinje ni el período refractario efectivo de aurícula y ventrículos.

Es útil en la taquicardia sinusal, en extrasístoles auriculares y ventriculares y en las taquicardias ectópicas.

El retardo en la conducción A-V ha sido aprovechado en el flutter y fibrilación auricular para reducir la frecuencia ventricular. También en prevención y tratamiento de taquicardias supraventriculares con fenómeno de reentrada.

Como no tiene efectos en el sistema His-Purkinje puede ser usado con relativa seguridad en trastornos de conducción situados por debajo del haz de His.

El propanolol suele ser eficaz en la prevención y tratamiento de las taquiarritmias del WPW y en las extrasístoles desencadenadas por el esfuerzo, así como en TPSU.

En las arritmias por intoxicación digitálica sin bloqueo A-V el propanolol se ha mostrado efectivo, pero se piensa en él sólo después de usar potasio, defenilhidantoína y lidocaína.

Se ha demostrado eficaz en dos tercios de los pacientes con extrasístoles ventriculares.

Es excelente en el tratamiento de arritmias recurrentes en el síndrome del prolapso de la válvula mitral, incluso en la taquicardia ventricular producida en estos casos.

La principal indicación son las arritmias provocados por aumento de catecolaminas circulantes y por mayor sensibilidad de receptores beta.

Las limitaciones son las de su efecto depresor del miocardio, bloqueo A-V y broncoconstricción. Generalmente son drogas de segunda elección. Se deben usar cuando la reserva miocárdica es adecuada.

2. Hipertiroidismo

Sabemos que las manifestaciones del hipertiroidismo en gran medida están dadas por la acción de las catecolaminas en los tejidos blancos.

El propanolol ha superado a la guanetidina y reserpina en el tratamiento de las manifestaciones adrenérgicas del hipertiroidismo; no depleta de catecolaminas a los tejidos, es de administración oral y parenteral y posee rapidez en su acción.

La dosis requerida es variable pero 40-160 mg.oral c/24 hrs., dividido en 4 dosis, mejora los síntomas y signos adrenérgicos en la mayoría de los hipertiroides.

Síntomas y signos que mejoran con propanolol son : la intolerancia al calor, sudoración, temblor, taquicardia , insomnio, ansiedad, miopatía. No mejoran el exoftalmo ni se alteran los tests de función tiroidea.

La frecuencia del pulso aunque disminuye en forma significativa, no vuelve a niveles basales; esto probablemente por efecto cronoterápico directo de la tiroxina independiente del sistema nervioso adrenérgico.

La miopatía clásica proximal rápidamente mejora, incluso la parálisis bulbar asociada a hipertiroidismo; se estabiliza la pérdida de peso, pero éste no se recupera.

No mejoran las signos oculares a diferencia de lo

que sucede con la guanetidina y reserpina. Se piensa que puede haber un factor alfa adrenérgico en el rol de estas manifestaciones.

Indicaciones

Es útil en el control por corto tiempo de la taquicardia, palpitaciones y temblor mientras el paciente está siendo tratado con medicamentos antitiroideos definitivos. Ya que en ocasiones se requieren semanas o meses para inducir el estado eutiroideo con drogas o radio-yodo, el propanolol llena este período.

Los pacientes jóvenes generalmente no lo necesitan.

3. Tormenta tiroidea

Sería la droga de elección, ya que la reserpina es poco efectiva y la guanetidina demora 24 horas en su acción, y el efecto máximo puede aparecer incluso 5 a 7 días después; además, tienen efectos colaterales indeseables.

El propanolol controla las manifestaciones cardíacas y psicomotoras de la tirotoxicosis, disminuye el balance nitrogenado negativo, mejora la tolerancia a H. de C. y el consumo de oxígeno.

Los jóvenes son más resistentes a la acción de la droga, requiriendo dosis mayores, de 240 a 320 mg./día.

Hay que tener cuidado en cardíopatas y diabéticos y tener presente que la atropina 0.4-1 mg. e.v. o i.m. controla rápidamente los efectos colaterales del propanolol a nivel cardíaco.

La dosis recomendada oral es de 20 a 120 mg. en una hora, efecto que dura 4-8 horas.

4. Angina de pecho

Una de las indicaciones más difundidas de los bloqueadores beta es la prevención del dolor anginoso. Se acepta que el dolor provocado por la insuficiencia coronaria se debe a isquemia miocárdica dada por un suministro de oxígeno insuficiente para las demandas del ventrículo izquierdo. Los factores determinantes del consumo de oxígeno por el miocardio actúan fundamentalmente en el sístole y son:

1. Tensión intramiocárdica
2. Inotropismo o estado contráctil del corazón
3. Frecuencia cardíaca

De los anteriores el que tiene mayor influencia en el consumo de oxígeno es el inotropismo y está ligado estrechamente a la acción de las catecolaminas; esto explica que el bloqueo competitivo de los receptores beta adrenérgicos tenga efectos favorables en la prevención del dolor anginoso.

La reducción del consumo de oxígeno del miocardio se debe fundamentalmente a la disminución de la frecuencia cardíaca y del volumen minuto. Por otro lado, hay inhibición simpática del tono venoso, reduciéndose la oferta de sangre al corazón, y por consiguiente el volumen intraventricular.

Además se agrega a descenso de P. arterial con disminución proporcional de la tensión intramiocárdica.

El propranolol aumenta la tolerancia al esfuerzo en pacientes anginosos, lo que guarda relación con la reducción del consumo de oxígeno.

28 DIC 1995

Es probable que haya otros factores como redistribución de la circulación coronaria con irrigación predominante de las capas subendocárdicas a expensas de las epicárdicas y aumento relativo de la resistencia arteriolar en las áreas no isquémicas, permaneciendo baja la resistencia arteriolar en las áreas isquémicas, lo que determinaría un aumento del flujo a través de los vasos colaterales. Estos últimos serían consecuencia indirecta del bloqueo beta adrenérgico. Se sabe que el tono de los vasos coronarios está mediado por la concentración de metabolitos vasodilatadores que están en relación con el trabajo cardíaco. Los estimulantes beta aumentan este trabajo y los bloqueadores lo disminuyen.

El aumento del flujo coronario de vasos colaterales se debería al establecimiento de un gradiente de presión entre coronaria sana, que aumenta su tono, y el lecho distal de la coronaria ocluida, que lo reduce.

Es buena la asociación de propanolol con nitritos. Se asocia la acción dilatadora de los grandes troncos coronarios propios(?) de la TNT con el aumento de resistencia arteriolar propia del propanolol, lo que facilita el flujo colateral hacia las zonas isquémicas. Si se agrega la acción bradicardizante del propanolol, la relajación del reservorio venoso producida por ambas y la baja de la presión arterial, resulta en una disminución del número de crisis, aumenta la tolerancia al ejercicio y se reduce la necesidad de TNT intermitente. Las situaciones que provocan angina tales como el ejercicio, emoción, frío, la ingesta de alimentos, etc., están asociados a un aumento de la actividad simpática, la cual aumenta la demanda de oxígeno.

Puede tener acciones que aumentan el consumo de oxígeno como prolongación del tiempo de eyección o dilatación ventricular. La TNT previene el tiempo de eyección prolongado debido al propanolol y éste a su vez, antagoniza la taquicardia refleja y el aumento de contractilidad producida por la nitroglicerina.

5. Hipertensión arterial

No hay dudas que el propanolol es un agente antihipertensivo. Su ventaja particular, a diferencia de la mayoría de las drogas en uso, es que baja la presión arterial tanto en posición supina como de pie. Su mecanismo de acción aún está en discusión.

En los últimos años se ha visto que los pacientes con hipertensión esencial no son un grupo homogéneo en cuanto a fisiopatología. Según niveles de renina se pueden dividir en hiper normo o hiporreninémicos.

En dosis moderadas (240 mg./día), responden los pacientes con actividad de renina plasmática normal o alta. Es inefectiva en el grupo hiporreninémico.

La experiencia europea indica que casi todos los pacientes responden al propanolol en dosis altas, requiriendo algunos pacientes hasta 2 gr. al día.

Las evidencias actuales muestran varios mecanismos posibles de acción.

En los hiperreninémicos la respuesta es buena independientemente de la etiología, ya sean hipertensiones esenciales, malignas o por obstrucción de arteria renal.

La respuesta favorable se explicaría por su acción sobre el componente vasoconstrictor de la renina (angiotensina II), y el componente de volumen dependiente de la aldosterona; bastan dosis moderadas del compuesto para lograr el efecto antihipertensivo (160-320 mg.)

Aunque se ha visto cierto paralelismo entre descenso de renina plasmática y el efecto hipotensor los resultados no son uniformes y se aplican a un grupo reducido de pa-

cientes. El bloqueo beta adrenérgico inhibe la liberación pero no afecta la síntesis de la renina por el aparato yuxtaglomerular. La supresión de la actividad de la renina por el bloqueo beta no se obtiene fácilmente porque son varios los factores que regulan la síntesis y liberación de esta enzima.

Se ha demostrado que el tratamiento prolongado con diuréticos determina un aumento de la actividad de la renina que no es suprimido por el propanolol.

Por su acción bradicardizante y el efecto inotropo negativo el propanolol determina una disminución del gasto cardíaco de hasta 25 %. Esto, más la acción farmacológica del compuesto provocan una vasoconstricción que tiende a mantener la presión.

En tratamientos crónicos con 160-320 mg. diarios, la resistencia periférica se normaliza al cabo de un mes, lo que explicaría el efecto antihipertensivo retardado de la droga.

El uso del propanolol generalmente se asocia a diuréticos o vasodilatadores. Los diuréticos son excepcionalmente eficaces en pacientes con expansión del volumen plasmático, categoría en la que se incluyen los hipertensos con tasas bajas de renina.

Los vasodilatadores se emplean de preferencia cuando hay vasoconstricción arteriolar.

Tanto los diuréticos como los vasodilatadores, por estimulación de los barorreceptores producen un aumento

de frecuencia cardíaca, el propanolol inhibe esta taquicardia refleja, contribuyendo al efecto antihipertensivo.

Además de los mecanismos descritos, se agregaría un efecto de centro vasomotor depresor a nivel del SN central especialmente con el propanolol, por su mayor capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica.

Si el nivel de renina plasmática es conocido, es mejor comenzar con diuréticos hasta dosis de 100 mg. de HCT diaria en pacientes hiporreninémicos. La gran mayoría responde bien.

En pacientes con hipertensión esencial hiper o normorreninémicas se usa propanolol comenzando con dosis bajas de 10 mg. por 4 veces al día, subiendo dosis según cada paciente. Si es necesario se puede agregar diuréticos pero sabiendo que la presión puede caer tardíamente.

Si no es conocido el nivel de renina es más conveniente comenzar sólo con diuréticos y agregar propanolol si se requiere según evolución. Si la combinación propanolol diurético es inadecuada se puede incluir hidralazina. La dosis 160 mg./día de propanolol es generalmente suficiente para prevenir la taquicardia refleja y el aumento del gasto cardíaco que sigue a la vasodilatación.

6. Miocardopatía hipertrófica obstructiva

La hipertrofia muscular subvalvular se puede observar en ambos ventrículos, pero es más común en el tracto de salida del ventrículo izquierdo. Puede tratarse de una obstrucción latente, lábil o fija, todas las cuales tienden a progresar. Esto produce una obstrucción al flujo, asociándose con ataques sincopales y angina.

Las catecolaminas, el ejercicio y las emociones, los agentes inotrópicos positivos como digitálicos e isoproterenol, aumentan el grado de obstrucción y establecen un círculo vicioso que conduce a una mayor hipertrofia de este anillo.

El propanolol determina un alivio de la obstrucción, disminuye o desaparece el gradiente de presión entre la punta del corazón y la cámara de salida del ventrículo izquierdo, el carácter hiperdinámico se atenúa y la velocidad de expulsión se hace menor.

La mayoría de los autores recomiendan un ensayo preliminar con la droga antes de que sea considerado el tratamiento quirúrgico, o su empleo crónico en las formas de obstrucción lábil o latente que no requieren intervención.

El propanolol también ha sido usado para tratar pacientes cianóticos portadores de tetralogía de Fallot.

7. Feocromocitoma

El vaciamiento súbito a la circulación de adrenalina y noradrenalina en las crisis de feocromocitoma genera alzas de presión arterial y alteraciones del ritmo, que

puede ser suprimida por bloqueadores alfa y beta intravenosos. Igual conducta hay que adoptar en pacientes tratados con clonidina, que experimentan rebotes hipertensivos al suspender bruscamente la droga.

Primero se tiene que administrar un bloqueador alfa, como fenoxibenzamina o fentolamina. Si no se administran primero quedan desbalanceados los efectos alfa-adrenérgicos de la epinefrina, llevando a vasoconstricción con aumento mayor de la presión arterial.

8. Estados hiperkinéticos

Los estados de ansiedad y el llamado estado circulatorio hiperdinámico beta adrenérgico muestran excelente respuesta al propanolol. Se piensa que en estos casos existe un bajo umbral de respuesta de los receptores beta a las influencias de naturaleza adrenérgica.

9. Otros usos

Se ha empleado en cuadros diversos con resultados variables, como en la jaqueca, temblor esencial, esquizofrenia, aneurisma disecante de la aorta, síntomas menopáusicos, etc.

REACCIONES ADVERSAS

La adecuada selección de los pacientes para la terapia con propanolol es la decisión más importante y depende del balance entre los beneficios y el riesgo potencial de reacciones adversas. Debe también ser considerado el valor y los riesgos de terapias alternativas.

Produce tanto sus efectos benéficos como adver sos por el bloqueo de los efectos beta adrenérgicos de las catecolaminas.

Efectos negativos cronotrópico e inotrópico cardíaco, broncoconstricción, alteraciones en sistema nervioso central, en metabolismo intermedio de grasas y carbohidratos.

En todas sus acciones es un antagonista competitivo, así que sus efectos pueden ser sobrepasados por una actividad aumentada del sistema nervioso simpático o drogas agonistas beta receptoras, como el isoproterenol. Como resultado de la magnitud de sus efectos depende estrictamente del grado del tono simpático prevalente al tiempo de dar la droga. El tono simpático es particularmente importante en las reacciones adversas, ya sea precipitación de insuficiencia cardíaca, broncoespasmo y bradiarritmias. Por ejemplo, la estimulación simpática refleja al aumentar la frecuencia y la fuerza de contra cción puede estar manteniendo un balance homeostático pre cario con un gasto cardíaco límite. En este caso aún un pequeño grado de bloqueo beta puede ser suficiente para precipitar una insuficiencia cardíaca e hipotensión seve ras, especialmente si es administrada por vía e.v.

Las mismas consideraciones se aplican a una cri sis asmática y al desarrollo de bradicardia severa. Por lo mismo, en general la toxicidad del propanolol no parece estar ligada a dosis y ocurren con dosis pequeñas apa reciendo precozmente en el tratamiento; el riesgo después se hace menor, aunque se ve en terapia crónica, pero generalmente no tan severa.

Por lo tanto, los beta bloqueadores deben ser usados con cautela en pacientes que tienen una disminución de la reserva cardíaca y en las enfermedades del sistema excito-conductor.

La insuficiencia cardíaca y el shock cardiogénico son complicaciones relativamente frecuentes en enfermos con cardiopatía previa o de oclusión coronaria aguda. Rara vez se han visto problemas en enfermos con miocardio sano que han sido tratados por arritmias, excepto que se hayan usado dosis altas del medicamento.

En la enfermedad del nódulo sinusal y en los bloqueos A-V el propranolol no debería ser usado por riesgo de paro cardíaco o agravar el trastorno de conducción.

En pacientes que requieren cardioversión o deben someterse a cirugía cardiovascular debería suspenderse por lo menos 48 a 72 horas antes, por la eventualidad de que el corazón no recupere su automatismo normal o presente una bradicardia extrema interrumpida por períodos de paro sinusal.

Entre los cardíacos que padecen de asma bronquial y de enfermedad bronquial crónica obstructiva, los beta bloqueadores inespecíficos están contraindicados porque se produce una broncoconstricción por efecto alfa adrenérgico no contrarrestado.

En la embarazada está contraindicado, pues el propranolol puede dificultar la relajación de la musculatura uterina durante el parto, además de provocar en el recién nacido fenómenos de broncoespasmo, bradicardia, hipotensión e hipoglicemia.

El bloqueo beta puede ejercerse sobre la musculatura lisa de los vasos sanguíneos, favoreciendo fenómenos de vasoconstricción con aumento de resistencia periférica; esto es importante en el feocromocitoma, como ya se vió. Razón semejante lo proscibiría en los portadores de enfermedad de Raynaud.

Por antagonismo con las catecolaminas, los beta bloqueadores interfieren en los mecanismos de regulación de los hidratos de carbono, inhibiendo la glicólisis y la glicogenólisis. Esto tiende a descender la glicemia, lo que no tiene importancia en el no diabético, pero que puede agravar la situación del diabético lábil insulino dependiente. Además de crisis hipoglicemiantes, tiende a elevar la presión arterial.

La droga puede oscurecer los síntomas premonitores de la hipoglicemia, los cuales en gran medida son debidos a acción simpática, angustia, sudor, palpitaciones, temblor.

Se ha descrito un paciente que presentaba comas ketoacidóticos después de propanolol, presentó coma hiperosmolar presumiblemente por inhibición de lipólisis. Esta inhibición sería importante en el tratamiento de la tormenta tiroídea, en la cual se postula un aumento de lipólisis como mecanismo importante en la producción del cuadro.

Pueden dar directamente hipoglicemia aparentemente por impedir la liberación de glucagón. No debería usarse en pacientes con insulino terapia ni con hipoglicemiantes orales.

Debe evitarse en pacientes con inhibidores de MAO o con otros fármacos psicotrópicos que elevan la concentración de catecolaminas circulantes y en el SNC, pues puede aumentar la estimulación alfa adrenérgica en individuos susceptibles con efectos presores vasculares importantes, desencadenando hipertensión arterial.

Otros efectos colaterales del propanolol no son tan graves, pero pueden limitar su empleo :

- Sensación de fatiga, adinamia, depresión, insomnio, pesadillas y trastornos gastrointestinales (anorexia, vómitos, diarrea), extremidades frías.
- Ocasionalmente rush cutáneo, trombocitopenia y alope -
cia.

Las reacciones colaterales y complicaciones sobrepasan el 10 %.

Debe discontinuarse la droga si aparece bradi -
cardia sintomática. En general se aceptan bradicardias has
ta de 50 latidos por minuto si no son sintomáticas.

Mención aparte merece la suspensión de la droga en pacientes con enfermedad coronaria. Se sabe que muchos pacientes presentan arritmias severas, angina y aún infarto. También hay evidencias de que un período de 24 a 48 horas es suficiente para que se disipen los efectos de la droga. Es de conocimiento general que es riesgosa la cirugía coronaria en pacientes recibiendo la droga. Aunque esto no está bien evaluado, una operación sería segura con 24 horas de suspensión.

Si aparece angina o una arritmia, debe ser re-instituído a la dosis mínima efectiva. Si la operación es de urgencia, debe procederse a ella.

El tratamiento del bloqueo excesivo consiste en atropina en dosis divididas de 2-3 mg e.v. o i.m. Si no resulta, debe usarse glucagón, porque aumenta la contrac-tilidad miocárdica por un mecanismo aparte de los beta receptores.

La suspensión en situaciones menos urgentes debe ser con disminución gradual de la dosis en un lapso de aproximadamente dos semanas.

CRITERIOS DE DOSIFICACION

Es un juego entre respuesta clínica obtenida y eventual toxicidad. Una droga es activa cuando alcanza cierta concentración en un tejido susceptible ; esta concentración está estrechamente ligada a los niveles plasmáticos.

En términos generales los procesos de absorción regulan la velocidad y cantidad de la sustancia que llega a la circulación y, por ende, al receptor, mientras que los procesos de eliminación gobiernan la duración de su efecto.

La dosis mínima eficaz es variable para cada individuo.

El propanolol puede administrarse por vía i.v. y oral.

Intravenosa : tiene efecto a los pocos minutos con una curva bifásica de acción, una a los 10 minutos y otra a las 2 horas, con una vida media de 2 1/2 horas.

Por vía oral : el efecto máximo ocurre a la 1 ó 2 horas, con una vida media de 3 a 6 horas.

Es costumbre prescribir el propanolol 4 veces al día, pero la duración de la acción también es dosis dependiente y también a dosis altas se puede fraccionar en 2 ó 3 veces al día.

Hay una enorme variación individual en cuanto a la concentración plasmática observada en pacientes que reciben la misma dosis de medicamentos. Esta variación se debe a diferencias en la inactivación hepática de la sustancia que se metaboliza en un 95 % por este órgano,

dando origen a algunos metabolitos activos, de los cuales el más importante es el 4-hidroxiopropanolol.

Es captado por el hígado tanto en su forma libre como unido a proteínas. Cuando la dosis diaria sobrepasa los 160 mg, el proceso de extracción hepática se satura, lo que determina un alto nivel plasmático y una vida media de 6 horas. La disminución del flujo hepático, la reducción de la actividad de sus enzimas y la menor unión a las proteínas plasmáticas prolongan su vida media. En los cirróticos puede prolongarse hasta 24 a 36 horas. En cambio, la insuficiencia renal no la afecta.

Aún cuando la desviación de acción del propanolol está determinada por la dosis y vida media, no hay correlación estricta entre nivel plasmático y acción farmacológica.

Las conclusiones farmacodinámicas en lo que a este beta bloqueador se refiere son :

1. La gran variabilidad en las concentraciones plasmáticas y el efecto farmacológico hace que la dosis empleada deba ajustarse a cada individuo.
2. El ritmo de administración es cada 6 horas ; con dosis más elevadas, a intervalos más largos.
3. Los efectos declinan linealmente en el tiempo y se extinguen en 48 a 72 horas.
4. La administración crónica satura los mecanismos de biotransformación hepática, especialmente por vía oral ; esto determina mayor efecto que su adminis - tración aguda.

DOSIS A EMPLEAR

En pacientes con arritmia, taquicardia sinusal, cardiomiopatía obstructiva y angina se comienza general - mente con 40 mg diarios, los cuales se van aumentando has - ta que se obtiene respuesta o se alcanza dosis de 320 mg. Es conveniente elevar dosis en intervalos de 2 a 4 sema - nas según la urgencia. En general dosis mayores de 320 mg pueden ser necesarias, especialmente en angina.

FALLA TERAPEUTICA

Esta debe ser considerada en pacientes que no responden a dosis de 320 mg/día.

Sobre 100 mg en plasma se considera falla.

Intravenosa : debe comenzarse lentamente (dilu - ción de 1 mg en 10 cc S.F.), con pequeños incrementos de 0.1 a 0.2 mg con un total de 1 mg en 10 ó 15 minutos. Una vez que esta dosis se ha recibido sin efectos adversos, el peligro es menor. Muy a menudo son necesarios 5 - 10 mg. (tormenta tiroídea).

FORMAS DE PRESENTACION

Propanolol Formulario Nacional	10 mg (24 comp.)
Inderal Le Petit	10 mg (24 comp.)
	40 mg (24 comp.)
Ecardil Silesias	40 mg (20 comp.)
Inyectable	1 mg - 5 mg
Pindolol Sandoz Visken	5 mg (25 comp.)
Oxprinolol Trasacor CIBA	40 mg (20 comp.)

B I B L I O G R A F I A

1. PEREZ-OLEA J.: Usos del propanolol en clínica.
Boletín Hosp. San Juan de Dios, pág. 250.
2. Drug therapy propanolol.
The New England Journal of Medicine, 293 (6) : 831.
Agosto 7, 1975.
3. The heart and hyperthyroidism. Use of beta adrenergic blocking drugs.
The Medical Clinics of North America. Sept. 1975.
4. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy in infant propanolol therapy.
The New England Journal of Medicine, 285 (15). Oct. 7, 1971.
5. Propanolol in hypertension : a study of long - term therapy 1964-1970.
American Heart Journal, 83 (6). Junio 1972.
6. The peripheral vascular effects of propanolol and related componends.
British Journal of Pharmacol. and Chimiotherapy, 29.
Febr. 1967.