

ALFA Y BETA BLOQUEADORES ADRENERGICOS EN SU RELACION CON LA TERAPEUTICA *

Prof. J. A. SALVÁ
Catedrático de Farmacología
(Cádiz)

UNA de las fuentes más importantes de conocimiento de la fisiología del sistema nervioso vegetativo, ha sido el estudio farmacológico de sustancias activas frente a los mediadores químicos. A su vez, y como consecuencia del mejor conocimiento de los mecanismos de la transmisión vegetativa, se ha podido desarrollar la síntesis y estudio de nuevas sustancias de importancia terapéutica. En este caso, como ocurre siempre, el desarrollo de las ciencias básicas ha contribuido poderosamente al progreso de la técnica aplicada, proporcionando al médico utilísimos instrumentos de diagnóstico y terapéutica.

Es bien conocido el hecho de que la respuesta en el dominio vegetativo se produce por la liberación de una sustancia química. Esta sustancia, que se libera en el lugar y momento adecuado, actúa sobre unas localizaciones específicas celulares, que se han denominado «receptores». Las sustancias transmisoras tienen una vida limitada por la acción de fermentos que las inactivan, y en determinados casos también por su re-

ingreso o «uptake» en la propia terminación vegetativa de la que proceden.

La actividad vegetativa puede ser influida farmacológicamente por muchos medios y en muchos puntos. Puede estimularse la liberación del mediador o frenarla. Puede acelerarse o inhibirse la destrucción del mediador por los fermentos específicos. Pueden hacerse actuar sustancias miméticas no fisiológicas. Puede bloquearse el uptake y pueden finalmente excluirse funcionalmente los receptores mediante sustancias que los ocupan, evitando que el mediador fisiológico pueda actuar.

El concepto de receptor es la consecuencia de interpretar una serie de fenómenos que se producen de forma específica, mensurable y reproducible. Esta idea, aun siendo una hipótesis de trabajo a escala molecular, ha permitido explicar la acción de muchas drogas y poner orden en la confusión producida por la multiplicidad de acciones de un mismo mediador. El receptor, es una zona en la célula efectora, cuya morfología le permite combinarse con el agente es-

* Comunicación explanada en la Sesión del día 21-IV-66. Presentado por el Prof. F. García Valdecasas, Académico Electo.

timulante, que, éste sí, conocemos perfectamente. Una serie de fuerzas de carácter electrostático motivan la unión del mediador con el receptor, lo que provoca las modificaciones biofísicas locales, que originan la respuesta. De Johgh, en su «Molecular Pharmacology», explica poéticamente su idea de los receptores. Dice así:

«Para la mayoría de Farmacólogos modernos, el receptor es como una bella, pero lejana mujer. Le ha escrito muchas cartas, y con frecuencia ha recibido contestación. De estas respuestas, ha construido su propia imagen de esta bella señora. No puede, no obstante, decir que la ha visto, pero puede que algún día lo consiga.»

La teoría de los receptores ha contribuido, de esta manera, a darnos una visión de los mecanismos vegetativos, conforme con los hechos, explicando fenómenos de interpretación difícil y ha tenido el mérito de ser rica en consecuencias prácticas de gran valor. En el dominio colinérgico, hace más años que nuestros conocimientos son bastante amplios, pero en el adrenérgico sólo recientemente la diferenciación de los receptores nos ha llevado a la explicación satisfactoria de oscuros fenómenos y a la obtención de nuevas series de medicamentos. No nos ocuparemos en esta exposición de los receptores colinérgicos, que son fundamentalmente de dos tipos, los bloqueados por la atropina y substan-

cias similares (receptores para la acción muscarínica) y los bloqueados por los curarizantes y sinapticalíticos ganglionares (receptores para la acción nicotínica). Sería de desear que al igual que se ha hecho con los receptores adrenérgicos, se utilizase para los colinérgicos una nomenclatura más sencilla.

Para comprender los motivos que han llevado a la clasificación actual de los receptores adrenérgicos, será conveniente hacer un poco de historia. Ya en 1904 Elliot sugirió la teoría de la transmisión química en el sistema simpático, cuya excitación sería mediada por la liberación de una sustancia semejante a la adrenalina. En 1921, mientras Loewi describía la sustancia vagal, Cannon señalaba que la estimulación de los nervios simpáticos provocaba la secreción de un mediador químico que denominó simpatina, y que años más tarde dividió en dos tipos, excitante (simpatina E) e inhibidor (simpatina I) para explicar las diferencias observadas. En 1946, Von Euler completó el cuadro de los mediadores adrenérgicos al demostrar que la acción del transmisor liberado al estimular el simpático, era idéntica a la de la noradrenalina, sustancia que con el nombre de arterenol había sido introducida en terapéutica hacía muchos años y abandonada posteriormente. A partir de este momento, nos encontramos con dos sustancias adre-

nérgicas, la adrenalina, de carácter predominantemente hormonal, y la nora-drenalina, transmisor simpático específico.

El primero que observó la diferente calidad de las respuestas adrenérgicas según las circunstancias, fue Dale en 1906. La adrenalina, que es hipertensora, se vuelve hipotensora después de administrar alcaloides del cornezuelo. Este fenómeno de la inversión de Dale ha venido preocupando a fisiólogos y farmacólogos durante muchos años. Con una visión profética, supuso que habría varios tipos de enlaces mio-neurales (en la fibra lisa vascular, naturalmente) y que algunos de ellos serían de tipo mixto, excitante e inhibidor, resultando inhibidor puro al bloquear el cornezuelo el componente motor. La clasificación de Cannon suponía no distintos tipos de enlace adrenérgico, sino distintas «simpáticas» con acción excitante o inhibidora. En 1935, Valdecasas y Rein describieron las distintas acciones de la adrenalina sobre los vasos del músculo, en relación con su estado fisiológico y con la concentración de adrenalina. Fue la primera vez que se describió la vasodilatación adrenalínica en la circulación esquelética. Hemos ido, pues, adquiriendo la idea de que las respuestas a la adrenalina y a la estimulación simpática pueden ser de muchos tipos, dependiendo de la localización de los receptores, de la acción de drogas,

del estado fisiológico, etc. El paso importante en la clasificación de los receptores lo da Ahlquist, en 1948, estudiando las respuestas a un grupo de láminas simpáticas y postulando la existencia de dos tipos de receptores. Uno denominado alfa, estaría asociado habitualmente con las respuestas excitantes, y otro denominado beta, con las inhibitoras. Existen no obstante, dos importantes excepciones. La inhibición de la fibra lisa intestinal está relacionada con una estimulación de los alfa receptores, y la excitación cardíaca con la estimulación de receptores beta.

El punto diferencial entre los receptores alfa y beta, reside en las sustancias transmisoras que los estimulan preferentemente, y en el tipo de bloqueadores farmacológicos, que son capaces de inhibirlos.

El estimulante principal de los receptores alfa es la nor-adrenalina o arterenol. La adrenalina estimula simultáneamente a los receptores alfa y beta. El estimulante más específico que se conoce de los receptores beta, es una sustancia farmacológica, la isoprenalina (aleudrina) perteneciente a una serie de catecolaminas N-sustituidas, que desarrolló en Austria, Konzett, en 1940. La isoprenalina tiene unas acciones que luego se ha visto coincidían con las de la estimulación de los receptores beta.

Los efectos de la estimulación de

los receptores alfa, son los siguientes:

Vasoconstricción en todos los lechos vasculares, más manifiesta en la piel y riñón.

Midriasis.

Relajación de la fibra lisa intestinal.

Los receptores alfa son bloqueados por los alcaloides liposolubles del cornezuelo y por los adrenolíticos clásicos como la fentolamina (regitina), la fenoxibenzamina (dibencilina) y otros. El fenómeno de inversión de Dale, corresponde al bloqueo de los receptores alfa, con lo cual únicamente se manifiesta la acción de la adrenalina sobre los receptores beta.

Los efectos de la estimulación de los receptores beta son los siguientes:

Vasodilatación, especialmente en el músculo esquelético.

Relajación del músculo bronquial.

Relajación de la fibra lisa intestinal (igual acción alfa y beta).

Aumento de la fuerza y ritmo cardíaco.

Incremento de la lipólisis (aumento ácidos grasos libres, FFA).

Incremento de la glicólisis (hiperglicemia).

Según Burn, todos estos efectos se producen a través de las acciones sobre el metabolismo.

Vemos, por lo tanto, que la excitación de los receptores alfa es

vehiculada tanto por mecanismo nervioso como hormonal, mientras la de los receptores beta es fundamentalmente hormonal (secreción del sistema cromafín).

El descubrimiento de bloqueadores específicos de los receptores beta ha sido el apoyo más decisivo que ha recibido la clasificación de Ahlquist y ha abierto un nuevo capítulo de la terapéutica, del que nos ocuparemos con mayor detalle.

En los animales, la reacción defensiva o agresiva comporta una liberación de mediadores adrenérgicos que producen por acción sobre los receptores alfa un aumento de la presión sanguínea general, con lo que se logra una mayor irrigación de los lechos vasculares dilatados por efecto beta, especialmente músculo esquelético y corazón. Los efectos beta disponen al organismo para el esfuerzo y la lucha, gracias a la mejor ventilación (dilatación bronquial), aumento del ritmo y tono cardíaco y efectos metabólicos que ponen a disposición del organismo materiales energéticos (lipo y glucólisis). Esta reacción, tan útil en los animales, lo es menos en el hombre civilizado y, como señala Raab, constituye uno de los factores patogénicos más importantes de las lesiones miocárdicas y de los ataques coronarios agudos.

Papel terapéutico de los estimulantes alfa y beta

La estimulación terapéutica de

los receptores alfa, provocada con la nor-adrenalina, encuentra aplicación como medio de sostener la presión sanguínea general, en determinados tipos de colapso circulatorio. Prácticamente la estimulación alfa no tiene otras aplicaciones terapéuticas de interés, salvo la producción de isquemia local en mucosas o la vasoconstricción local acompañando a la anestesia de infiltración. También para este propósito es mejor la nor-adrenalina, carente de efectos metabólicos, pero pueden usarse un gran número de drogas miméticas en que predomina la estimulación alfa.

La estimulación de los receptores beta, tiene una aplicación muy importante en la broncodilatación con isoprenalina o drogas afines, especialmente en pulverización, ya que la ingestión va acompañada de molestos efectos beta sobre el corazón (taquicardia). Se emplean también los estimulantes beta para combatir la tendencia al bloqueo cardíaco y para antagonizar las alteraciones de conducción producidas por la Ajmalina u otros antiarrítmicos.

Muchos simpaticomiméticos indirectos producen efectos variables por acciones alfa y beta. Los reductores del apetito, por ejemplo, producen una lipólisis, que es un efecto metabólico beta típico.

Papel terapéutico de los bloqueadores alfa y beta

El bloqueo de los receptores al-

fa se viene utilizando terapéuticamente desde muchos años antes de establecerse esta clasificación. Los bloqueadores alfa son los clásicos adrenolíticos, capaces de antagonizar o invertir la acción presora de la adrenalina. Su utilidad terapéutica más importante es dilatar los lechos vasculares, contraídos por las catecolaminas, lo que encuentra aplicación en los trastornos originados por una reducción del riego periférico. Sirven, también, especialmente la Fentolamina y la fenoxibenzamina, para el diagnóstico del feocromocitoma, tumor secreto de catecolaminas. La hipertensión del feocromocitoma se reduce rápidamente con los bloqueadores alfa, mientras estos influyen mucho menos sobre la hipertensión de otros orígenes.

Los bloqueadores beta, son de introducción reciente, y es todavía difícil predecir su alcance terapéutico real, pero no cabe duda de que se trata de un capítulo de excepcional interés. El primer bloqueador beta fue el dicloroisoproterenol, descubierto por Powell y Slater, de los laboratorios de investigación Lilly, en 1957, que poseía unas propiedades adrenolíticas de un tipo hasta entonces desconocido. El siguiente año, Moran, a base de las acciones cardíacas del DCI, lo clasificó como bloqueador beta. Rápidamente se establecieron las exigencias estructurales químicas para la acción beta bloqueadora, y desde entonces un

gran número de estas drogas han sido sintetizadas y estudiadas.

El DCI no pudo ser utilizado terapéuticamente por tener una actividad simpaticomimética directa molesta. En 1962, Black y Stephenson produjeron el primer bloqueador beta específico, denominado pronetalol o Alderlin. Se ensayó terapéuticamente, pero al observarse que producía neoplasias en el ratón, se abandonó su empleo. Posteriormente el mismo equipo ha introducido un nuevo bloqueador beta, el propranolol, Inderal o Sumial, que es más activo, mejor tolerado y no produce tumores en los animales. Otros bloqueadores beta son el Iproveratril o Isoptin, de acción semejante a la del propranolol, y la Butoxamina, que es más activa sobre los efectos metabólicos y menos sobre el corazón. Es probable que el número de bloqueadores beta aumente todavía considerablemente en un futuro próximo.

Posición terapéutica actual de los bloqueadores beta

Nos encontramos evidentemente en la etapa inicial de esta terapéutica, pero lo conocido es suficientemente importante. Las indicaciones de los beta-bloqueadores están relacionadas principalmente con sus efectos cardíacos, si bien las acciones metabólicas tienen también interés. Se han descrito asimismo acciones interesantes sobre el sistema nervioso central y apli-

caciones diagnósticas.

La angina de pecho es la indicación cardíaca principal de los bloqueadores beta. Al reducir las necesidades de oxígeno del miocardio, en parte por acción sobre el metabolismo y en parte por moderar el ritmo, cede el dolor y aumenta la tolerancia al esfuerzo. Estas acciones han sido comprobadas en pruebas de doble ciego. Después del infarto, los bloqueadores beta pueden aumentar la supervivencia reduciendo la demanda de oxígeno e inhibiendo la producción de arritmias.

La producción de arritmias por acción adrenalínica, es bien conocida desde hace tiempo por los anestesiistas. Un método de provocar arritmias experimentales, es la inyección de adrenalina en animales anestesiados con cloroformo o halotano. Con los beta-bloqueadores, pueden evitarse las arritmias anestésicas, inducidas por catecolaminas endógenas o exógenas.

También responden satisfactoriamente a los bloqueadores beta, las arritmias digitálicas, como han demostrado Méndez, Taylor y otros. En otros tipos de arritmias, los efectos son menos constantes, pero cuando las alteraciones cardíacas son provocadas o agravadas por un aumento del nivel de catecolaminas, o por una mayor sensibilidad a las mismas, el empleo de bloqueadores beta, es de indicación racional.

En el feocromocitoma se han uti-

lizado clásicamente dos tests diagnósticos, el test de provocación usando histamina, y el test de bloqueo adrenérgico alfa usando fentolamina. Paton propone una prueba de provocación inyectando propranolol, con lo cual en presencia de un feocromocitoma, se produce, al bloquear los receptores beta, una hipertensión intensa por la acción sobre los receptores alfa. Hay que tener a mano fentelamina por si la hipertensión es alarmante. Durante la cirugía del feocromocitoma, parece indicado administrar simultáneamente un inhibidor alfa y un beta, evitándose los incidentes producidos por la liberación masiva de catecolamina durante el acto operatorio. El bloqueador beta protege especialmente al corazón contra los niveles anormalmente elevados de catecolaminas.

El aumento de ácidos grasos libres en el plasma, producido por los simpaticomiméticos, puede ser reducido por los bloqueadores beta. Esta acción frenadora de la lipólisis, es posible que encuentre aplicaciones terapéuticas y que contribuya también al efecto observado en los enfermos coronarios.

Finalmente, y como detalle curioso, se ha visto que los beta-bloqueadores, reducen el temblor espontáneo de los parkinsonianos, así como el provocado por la inyección de adrenalina. Según Williams, el temblor de los parkinsonianos, se debería a un mecanismo

adrenérgico en el sistema nervioso central.

Posibles efectos secundarios de los bloqueadores beta

Los posibles efectos secundarios de una medicación no reducen en nada su utilidad, mientras sean conocidos y pueda, en cada caso, ponderarse debidamente la relación entre el beneficio posible y los inconvenientes eventuales. Al actuar los bloqueadores beta sobre mecanismos fisiológicos necesarios, es posible en algunos casos provocar alteraciones patológicas de carácter yatrógeno. Principalmente los bloqueadores beta nos pueden producir trastornos de la ventilación pulmonar, de la mecánica cardíaca y del metabolismo intermediario. Meier y colaboradores han descrito la disminución de la capacidad vital, más manifiesta en bronquíticos crónicos y en asmáticos, que puede ser compensada por el efecto local (nebulización) de estimulantes beta como la isoprenalina. La disminución de la fuerza de contracción del corazón producida por los bloqueadores beta, puede llevar en algún caso a la insuficiencia cardíaca congestiva. En general, este efecto puede compensarse con la digitalización simultánea, pero si no se consigue la compensación hay que suspender la terapéutica beta bloqueante. En la administración de beta bloqueadores por vía venosa, puede aparecer una bradicardia intensa por estímulo

vagal no compensado, que se soluciona con la inyección de atropina. Finalmente, se recomienda precaución en el empleo de beta-bloqueadores en la acidosis metabólica, la diabetes descompensada y el shock hemorrágico.

COMENTARIO

El antiguo grupo farmacológico de los adrenolíticos se ha ampliado en los últimos años. Por una parte, se han separado las sustancias simpaticolíticas, que impiden la liberación del mediador sin actuar sobre la reacción mediador-receptor. Por otra parte, los adrenolíticos se han dividido en alfa-bloqueadores (adrenolíticos clásicos) y beta-bloqueadores. Desde el punto de vista terapéutico, los alfa-bloqueadores tienen utilidad como tratamiento de las vasculopatías por deficiente riego periférico y en el diagnóstico del feocromocitoma. Los bloqueadores beta, son medicamentos adecuados para el tratamiento de la insuficiencia coronaria y de ciertas arritmias, además de otras indicaciones menores. Una vez más, la farmacología ha contribuido al mejor conocimiento de los mecanismos fisiológicos y ha puesto a disposición de los clínicos instrumentos que debidamente

manejados aumentan las posibilidades de una terapéutica eficaz en importantes y frecuentes procesos patológicos.

BIBLIOGRAFIA

- BURN, J. H.: «The Autonomic Nervous System». Oxford, 1965.
- MEIER, J. y col.: «The action of adrenergic beta-receptor blockers on ventilatory functions in obstructive lung diseases». German Medical Monthly, **11**: 1-3 (1963).
- HODGE, R. L.: «Adrenergic beta-receptor-blocking drugs». The Practitioner, **193**: 816-820 (1964).
- WETTE, K. y col.: «Einfluss von Iproveratril auf EKG-Veränderungen bei Hochdruckpatienten mit Angina pectoris». Muench. Med. Woch., núm. 22, 1.238-1.242 (1966).
- GILLAM, P. M. S. y PRICHARD, B. N. C.: «Use of Propranolol in Angina Pectoris». British Med. Jour., **2**: 337-339 (1965).
- EDITORIAL: «Drugs that block Epinephrine». The Sciences, **5**: 1-4 (abril, 1966).
- PATON, D. M.: «Beta receptor blockade in the diagnosis of phaeochromocytoma». Lancet, **2**: 1.125 (1964).
- OWEN, D. A. L. y MARSDEN, C. D.: «Effect of adrenergic beta-blockade on Parkinsonian Tremor». Lancet, **2**: 1.259-62 (1965).
- PILKINGTON, T. R. E. y col.: «Effect of Sympathomimetic compounds with Beta-Adrenergic Effects on plasma Free Fatty Acids in Man». Jour. Lip. Res., **7**: 73-76 (1966).
- DE JONGH, D. K.: «Molecular Pharmacology». New York (1966).
- SNOW, P. J. D.: «Effect of Propranolol in myocardial infraction». Lancet, **2**: 551-553 (1965).
- SRIVASTAVA, S. C. y col.: «Double blind trial of Propranolol (Inderal) in angina of effort». British Med. Jour., **2**: 724-725 (1964).
- SCHROEDER, G. y WERKÖ, L. I.: «Hemodynamic studies and clinical experience with nethalide, a beta-adrenergic blocking agent». Amer. Jour. Cardiol., **1**: 58-65 (1965).
- AHLQUIST, R. P.: «The adrenotropic receptor-detector». Arch. Intern. Pharmacod. Ther., **139**: 39-41 (1962).

Discusión. — El profesor F. G.^a Valdecasas destaca el valor terapéutico real de los alfa y beta bloqueadores. Ha seguido muy de cerca, en sus laboratorios, las investigaciones del profesor Salvá, que son dignas de elogio por los resultados obtenidos y por la magnífica síntesis expositiva que acaba de hacer.