

INSTITUTO SUPERIOR DE CIENCIAS MEDICAS DE LA HABANA

## Editorial

# Nuevos usos terapéuticos de las drogas antagonistas de los receptores beta-adrenérgicos

Por el Dr.:

ALBERTO GONZALEZ-GOMEZ\*

Las drogas con propiedades bloqueadoras de los receptores beta-adrenérgicos (betabloqueadores) han demostrado su eficacia en el tratamiento de las principales enfermedades cardiovasculares, como son: hipertensión arterial,<sup>1,2</sup> angina de pecho<sup>1,3</sup> y algunos tipos de arritmias cardíacas.<sup>1,1</sup> Las acciones antihipertensiva y antianginosa están relacionadas directamente con el bloqueo competitivo de los receptores beta-adrenérgicos (betaO, aunque otras acciones como son bloqueo de la captación intraneuronal,<sup>5</sup> disminución de la liberación de noradrenalina de las terminaciones simpáticas periféricas,<sup>17</sup> o una acción bloqueadora de la neurona adrenérgica,<sup>8</sup> se indican en el mecanismo de acción antihipertensiva de estas drogas.

El efecto antiarrúmico está asociado a dos mecanismos fundamentalmente: bloqueo de los receptores beta-adrenérgicos y a una acción anestésica local o estabilizante de membrana."<sup>10</sup> Aunque se ha tratado de relacionar ciertas diferencias en cuanto a las propiedades generales de los betabloqueadores, con la mayor o menor eficacia terapéutica, como la "cardioselectividad" (atenolol, metopropol), la "no cardioselectividad" (propranolol, alprenolol, oxprenolol), la actividad anestésica local (propranolol, oxprenolol) y la actividad agonista parcial (pindolol, practolol), se ha demostrado que dichas propiedades no son de gran importancia,<sup>4</sup> aunque pueden desempeñar alguna función en la producción o no de efectos colaterales, como la aparición de broncoespasmo (propranolol), bradicardia grave (atenolol), insuficiencia cardíaca (propranolol, alprenolol), etc.

Diferentes estudios clínicos han sugerido una posible ampliación de la utilidad terapéutica de los betabloqueadores en la profilaxis de la migraña, estados ansiosos, esquizofrénicos y de *tremor* en los síndromes de abstinencia de los narcóticos y el alcohol, así como también en el tratamiento del glaucoma de ángulo abierto. Estas drogas se usan con relativa eficacia

\* Especialista de I grado en farmacología. Candidato a Doctor en Ciencias Médicas. Instructor graduado del ISCM-H, Facultad No. 4.

en el hipertiroidismo,<sup>11</sup> algunos tipos de cardiomiopatías<sup>4</sup> y en el feocromocitoma.<sup>4</sup> Se ha propuesto su uso para disminuir el área necrosada durante un infarto cardíaco agudo.<sup>4</sup>

Aunque no se conoce la función del sistema nervioso simpático en la génesis de las manifestaciones clínicas de la tirotoxicosis, éstas pueden ser reducidas mediante la administración de betabloqueadores, lo que ha sido demostrado en años recientes.<sup>11,16</sup> No obstante, los resultados obtenidos no han sido muy concluyentes porque realmente no se ha podido comprobar que la hiperreactividad adrenérgica observada en esos pacientes esté relacionada con un aumento de las catecolaminas circulantes"

o se deba a una alteración en la sensibilidad de los receptores a la acción de las mismas,<sup>15</sup> o que pudieran ser debidos a efectos directos de la tiroxina sobre el corazón,<sup>11</sup> ya que esta hormona ejerce efectos inespecíficos sobre el sistema adenilciclasa<sup>17</sup> el cual está íntimamente asociado a los receptores beta-adrenérgicos.<sup>10</sup>

A pesar de lo anterior, los betabloqueadores y aquellas drogas que de alguna manera producen efectos antiadrenérgicos, como la alfametildopa y la guanetidina, han demostrado cierto valor terapéutico en la tirotoxicosis." El mecanismo de acción del propranolol y otros betabloqueadores como el sotalol, atenolol y practolol, no ha sido esclarecido a cabalidad.<sup>17</sup> Estas drogas generalmente producen una disminución rápida de la fiebre, la taquicardia y las manifestaciones centrales (desorientación principalmente) asociadas con la "tormenta" tiroidea. El propranolol ha sido usado con buenos resultados, en la medicación preoperatoria en pacientes tirotoxicósicos.<sup>14</sup> Otras manifestaciones como la hiperreflexia, *tremor*, agitación, hipercinesia, etc., pueden ser contrarrestados por la administración de estos medicamentos. No se ha demostrado que el bloqueo beta-adrenérgico afecta la secreción de hormona tiroidea, los efectos periféricos de la tiroxina, ni la respuesta a la secreción de tirotropina. Sin embargo, se ha sugerido recientemente que el propranolol bloquea la conversión periférica de T<sub>4</sub> en T<sub>3</sub>, así como las respuestas somatosensorias evocadas por T en sujetos normales y en pacientes hipertiroideos.<sup>1\*</sup>

De las diferentes formas de miocardiopatía, los betabloqueadores sólo han demostrado su eficacia en la estenosis subaórtica hipertrófica," con la finalidad de controlar las manifestaciones anginosas, la disnea y taquicardia, así como el síncope. Se han empleado principalmente el propranolol v practolol.<sup>4</sup>

El mecanismo de acción de estas drogas en el tratamiento del infarto agudo del miocardio no ha sido demostrada, aunque existen algunas evidencias de que el propranolol puede reducir la intensidad de la isquemia en algunos pacientes.<sup>1</sup> La utilidad de los betabloqueadores en el tratamiento profiláctico del infarto miocárdico está aún por establecerse y necesita de una profunda investigación ulterior.<sup>1"</sup>

Diferentes estudios han demostrado el efecto profiláctico del propranolol en el tratamiento de la migraña.<sup>19,20</sup> Estos estudios han demostrado una *dramática* reducción en la frecuencia y en la intensidad de los ataques migrañosos, así como en la disminución del consumo de ergotamina y drogas analgésicas. *Lechin et al.*<sup>21</sup> han hallado muy buenos resultados con el tratamiento combinado de propranolol (10-20 mg diarios) y d-anfetamina (2,5 mg diarios) durante 7 meses y demostraron una mejoría notable al cabo de 24-48 horas de haber iniciado el tratamiento. Hubo una reducción de los ataques, en el 94,3% — 3,8. El objetivo de este régimen

terapéutico está basado en la inhibición de la vasodilatación, que es la principal causa de las manifestaciones cefalálgicas, inducida tanto por el propranolol (por bloqueo de los receptores adrenérgicos beta<sub>2</sub> vasculares) como por la d-anfetamina (vasoconstricción por acción alfa-adrenérgica).<sup>22</sup> Otros betabloqueadores como el pindolol y aiprenolol, quizás por su actividad agonista parcial, tienen poco efecto o ninguno en la migraña.<sup>21,22</sup>

Existen algunas evidencias de que el sistema nervioso simpático puede estar involucrados en la patogenia de los distintos tipos de *tremor*.<sup>4</sup> La administración de propranolol, en dosis de 60-240 mg diariamente, fue eficaz tanto en la reducción del *tremor de acción*, como en el observado en los casos llamados *tremor esencial, familiar y senil*, así como en la mioclonia esencial familiar.<sup>1</sup> Sin embargo, la resolución no fue completa y las mejores respuestas fueron observadas en sujetos jóvenes. El tratamiento prolongado con este betabloqueador, no previno la progresión del *tremor*. Quizás debido a que tanto el *tremor esencial* como el parkinsoniano, pueden ser exacerbados por la ansiedad, es que estas drogas, que bloquean las acciones de las catecolaminas liberadas durante el *stress* físico y mental, pudieran mejorar las manifestaciones tremorígenas. *Agnoli y colaboradores*<sup>1</sup> han investigado el efecto de las drogas alfa y beta agonistas, así como de los betabloqueadores en pacientes parkinsonianos. Estos autores demostraron que mientras los alfa agonistas (dihidroergota-mina y nicergolina) producían un efecto beneficioso, los beta agonistas (bametán y fenoterol) producían un incremento marcado y prolongado del *tremor*. Estos últimos efectos fueron reducidos pero no abolidos por la administración del oxprenolol, propranolol y bunitrolol, betabloqueadores no cardiosselectivos o inespecíficos. Se cree que el mecanismo de acción tiene dos componentes: uno central, ya que se ha demostrado en animales de laboratorio que el propranolol es capaz de proteger contra el *tremor* inducido por nicotina, tremorina y oxtremorina. El otro componente es el periférico, por bloqueo de los receptores adrenérgicos beta<sub>2</sub> de la unión neuromuscular. Esto último necesita demostración ulterior.

*Granville-Grossman y colaboradores*<sup>24</sup> han sugerido que los betabloqueadores pueden ser útiles en el tratamiento de la ansiedad. Sin embargo, no se han realizado estudios a largo plazo para establecer esta indicación terapéutica. Estudios a doble ciegas, usando betabloqueadores (oxprenolol y propranolol) diazepam y placebo adecuado, no han demostrado diferencia significativa entre ambas drogas.<sup>4,24</sup> Estas drogas eliminan fundamentalmente las manifestaciones somáticas de la ansiedad, quizás por bloqueo del asa de retroalimentación periférica de las respuestas mediadas por el sistema simpático.<sup>24</sup>

El tratamiento de los estados psicóticos es otro de los campos de investigación clínico-farmacológica con estas sustancias. En general se han obtenido resultados favorables con la administración de altas dosis de propranolol (hasta 5 400 mg diariamente) con un alto riesgo de producir graves efectos indeseables.<sup>4</sup> Hasta el momento ninguno de los estudios realizados con estas drogas, han estado basados en diseños experimentales a doble ciegas, y no se puede descartar la posibilidad de una remisión espontánea o el efecto concomitante de medicamentos antipsicóticos. El mecanismo de acción antipsicótica aún permanece *oscuro*, aunque aquéllos que alcancen el sistema nervioso central más rápidamente deben ser los que ejerzan los mejores efectos, como el propranolol y aiprenolol.<sup>4</sup> El propranolol ha sido ensayado en algunos casos de esquizofrenia paranoide, autista, psicosis puerperal, psicosis asociada a la porfiria, y en la fase maníaca de la psicofrenia.<sup>25</sup> Los betabloqueadores que han demostra-

do buenos resultados son entre otros, propranolol, pindolol y oxprenolol,<sup>4,25</sup> aunque su posible mecanismo de acción antipsicótico no ha sido demostrado.

Los estudios de *Grosz y colaboradores*<sup>26</sup> han sugerido que el propranolol puede ser útil en el tratamiento del síndrome de abstinencia y en la narcomanía. Sin embargo, estos estudios no han sido controlados y se ha planteado que su utilidad es muy cuestionable. *Sellers y colaboradores* han demostrado la eficacia del propranolol en el tratamiento del alcoholismo. Se cree que esta droga ejerce sus acciones debido al bloqueo de receptores beta-adrenérgicos centrales, con una disminución subsiguiente de la eferencia simpática central. En este estudio no hubo manifestaciones de *delirium tremens*, y el medicamento fue bien tolerado (160 mg diarios)

Varios investigadores<sup>27-30</sup> que estudiaron las acciones del propranolol, atenolol y timolol sobre el humor acuoso y la presión intraocular, observaron una reducción de esta última. Actualmente ha sido aceptada la utilización del maleato de timolol para uso oftálmico,<sup>2"</sup> en pacientes con glaucoma de ángulo abierto y en el glaucoma secundario. Aquellos betabloqueadores que poseen actividad anestésica local como el propranolol, no resultan eficaces lo que no sucede con el timolol y el atenolol.

Después de la administración tópica del timolol, se ha observado como efecto indeseable solamente, una disminución de la frecuencia cardíaca, debido probablemente a una absorción generalizada ulterior.<sup>2"</sup>

Las drogas antagonistas de los receptores beta-adrenérgicos representan un grupo de medicamentos con gran espectro de acción en enfermedades disímiles que incluyen: trastornos cardiovasculares de importancia, afecciones psiquiátricas o neurológicas y endocrinas. Aunque ha sido poco investigado, estas drogas pueden ser útiles como antiagregantes plaquetarios.

#### BIBLIOGRAFIA

1. *Prichard, B. N. C.* Beta-adrenergic receptor blockade in hypertension: past, present and future. *Br J Clin Pharmacol* 5: 379, 1978.
2. *González Gómez, A. et al.* Comparison of the effects of atenolol and propranolol in labile hypertension. *Cor Vasa* 21: 202, 1979.
3. *Hernández Cañero, A. et al.* Effect of atenolol in angino pectoris of effort. *Cor Vasa* 20: 99-103. 1978.
4. *Conolly, M. E. et al.* The clinical pharmacology of beta-adrenoceptor-blocking drugs. *Progress Cardio-vasc Dis* 19: 203, 1976.
5. *Foo, J. W. et al.* The effects of some beta-adrenoceptor-drugs on the uptake and release of noradrenaline by the heart. *Br J Pharmacol* 34: 141, 1068.
6. *Adler Graschinsky, E.; S. Z. Langer.* Possible role of a beta-adrenoceptor in the regulation of noradrenaline release by nerve stimulation through a positive feedback mechanism. *Br J Pharmacol* 53: 43, 1975.
7. *Weinstock, M. et al.* Beta-adrenoceptors modulate noradrenaline release from axonal sprouts in cultured rat superior cervical ganglia. *Eur J Pharmacol* 47: 297, 1978.
8. *Barrett, A. MB. Nunn.* Adrenergic neuron blocking properties of (±) —propranolol and (+) —propranolol. *J Pharm Pharmacol* 22: 806, 1970.
9. *Frishman, W.: R. Silverman.* Clinical pharmacology of the new beta-adrenergic blocking drugs. Part 3. *Am Heart J* 98: 119, 1979.
10. *Vüuglian Williams, E. M.* Electrophysiological basis for a rational approach to antidysrhythmic drug therapy. *Adv Drug Res* 9: 69, 1974.
11. *Ramsay, J.* Adrenergic beta blockade in hyperthyroidism. *Br J Clin Pharmacol* 2: 385, 1975.
12. *Maroko, P. R.; E. Barunwald.* Modification of myocardial infarction size after coronary occlusion. *Ann Intern Med* 79: 720, 1973.

13. *Wilhelmsson, C. et al.* Reduction of sudden deaths after myocardial infarction by treatment with alprenolol. *Lancet* i: 1157, 1974.
14. *Wilson, W. R. et al.* Pharmacodynamic effects of beta-adrenergic receptor blockade in patients with hyperthyroidism. *J Clin Invest* 41: 1697, 1967.
15. *Levey, G. S.* Catecholamine hypersensitivity, thyroid hormone and the heart-A reevaluation. *Am J Med* 50: 413, 1971.
16. *Grossman, W. et al.* The enhanced myocardial contractility of the thyrotoxicosis-role of the beta-adrenergic receptor. *Ann Intern Med.* 74: 869, 1971.
17. *Levey, G. S.; S. E. Epstein.* Myocardial adenylylase: Activation by thyroid hormones and evidence for two adenylylase systems. *J Clin Invest* 48: 1663, 1969.
18. *Robison, G. A. et al.* *Cyclic AMP* New York, Academic Press, 1971.
19. *McDevitt, D. C. K. Nelson.* Comparative trial of atenolol and propranolol in hyperthyroidism. *Br J Clin Pharmacol* 6: 233, 1978.
20. *Murchison, L. E. et al.* Comparison of propranolol and practolol in the management of hyperthyroidism. *Br J Clin Pharmacol* 3: 273, 1976.
21. *Wiersinga, W. M.; J. L. Touber.* The influence of beta-adrenoceptor blocking drugs on plasma thyroxine and triiodothyronine. *J Clin Endocrinol Metab* 45: 293, 1977.
22. *Straumanis, J. J.; Ch. Shagass.* Electrophysiological effects of triiodothyronine and propranolol. *Psychopharmacology* 46: 283, 1976.
23. *Weber, R. B.; O. Reinmuth.* The treatment of migraine with propranolol. *Neurology* 22: 366, 1973.
24. *Packard, R. E.* Uses of propranolol. *N Engl J Med* 293: 1205, 1975.
25. *Lechin, F.; B. van der Dijk.* A new treatment for headache: Pathophysiologic considerations. *Headache* 16: 318, 1977.
26. *Welch, K.M.A. et al.* Similarities in biochemical effects of cerebral ischemia in patients with cerebrovascular disease and migraine. Current concepts in migraine research. Pp 1-9. Ed. by Raymond Greene. Raven Press, New York, 1978.
27. *Young, R. R. et al.* Beta adrenergic mechanisms in action tremor. *N Engl J Med* 293: 950, 1975.
28. *Murray, T. J.* Long-term therapy of essential tremor with propranolol. *Can Med Assoc J* 115: 892, 1976.
29. *Ferro, J. M.; E. S. Calhan.* Treatment of familial essential myoclonus with propranolol. *Lancet* ii: 143, 1977.
30. *Agnoli, A. et al.* Imbalance of noradrenaline output as a factor in the pathogenesis of parkinsonian tremor. Therapeutic effects of blocking agents. Beta-blockers and the central nervous system. Pp 191-200. Ed. by P. Kielholz (Basle). Hans Huber Publishers, Bern-Stuttgart-Vienna, 1976.

Recibido: enero 8, 1980.

Aprobado: enero 8, 1980.

Dr. *Alberto González-Gómez*

Instituto Superior de Ciencias Médicas  
de La Habana.