

Nuevas orientaciones de la medicina: los receptores celulares en terapéutica

I. INTRODUCCION

BERNARDO SEPÚLVEDA *

Uno de los objetivos esenciales de la terapéutica moderna es investigar los mecanismos de acción de las drogas, así como los efectos bioquímicos y fisiológicos que ejercen en el organismo, temas comprendidos en el estudio de la farmacodinamia. Es evidente que tanto el conocimiento del modo como actúan las sustancias terapéuticas cuanto el de los efectos resultantes, es indispensable para el uso adecuado de las drogas actuales y para proseguir en el descubrimiento de nuevos agentes más eficaces y mejor tolerados.

* Académico honorario.

Presentado en las XXI Jornadas Médicas Nacionales de la Academia Nacional de Medicina, celebradas del 20 al 24 de enero de 1981 en la ciudad de Oaxaca.

En este campo de la farmacología, un avance de gran significación se refiere al conocimiento de los receptores celulares. Gracias a este avance, ahora sabemos que los efectos de las drogas, ya sean favorables o desfavorables, se ejercen generalmente por interacción molecular entre la droga y ciertos receptores específicos, que son componentes macromoleculares de las células. A partir de esta interacción, se originan los procesos que caracterizan el efecto de la droga en el organismo; y de aquí se deriva la importancia de este conocimiento, cuya adquisición es relativamente reciente.

Antecedentes históricos. Origen de la teoría

La teoría de la existencia de receptores celulares para drogas fue expresada primeramente con toda claridad por Langley en 1905, quien usó la deno-

minación de "sustancia receptora", y por Ehrlich en 1907, que los llamó "quimiorreceptores". Es interesante reseñar brevemente el desarrollo histórico de la teoría, de acuerdo con los estudios experimentales de los dos eminentes investigadores.¹

Ehrlich enunció en 1894 su concepto para explicar la neutralización de la toxina diftérica y otras toxinas por los anticuerpos, utilizando la famosa teoría de las cadenas laterales. Según esta teoría, las cadenas laterales serían estructuras químicas involucradas en los procesos biológicos comunes a toda célula, tales como la oxidación y la nutrición, a diferencia de otras estructuras que serían responsables de las funciones específicas de los distintos tipos de células. Ehrlich postuló que la toxina tenía afinidad química específica con la antitoxina, por lo cual se acoplaba una con la otra como la llave con la cerradura. Al hacer esta comparación, aplicó el mismo símil que Fisher había ya utilizado para ilustrar la acción enzimática.

Aun cuando Ehrlich originalmente empleó la teoría de las cadenas laterales para explicar sus ideas sobre la inmunidad, conviene aludir a ellas de paso, ya que después tanto él como Langley extendieron el concepto a los receptores de drogas.

Langley desarrolló el mismo concepto siguiendo un curso diferente. El demostró en 1905 que la nicotina y el curare tenían acción directa y antagónica sobre las células musculares, acción que persistía aun después de haber seccionado los nervios del músculo. De sus numerosos experimentos, concluyó que estas y otras drogas se combinaban con un componente celular que denominó "sustancia receptora", la cual a su vez pondría en acción las sustancias encargadas de las funciones principales de las células, tales como la contracción. Langley pensó asimismo que estas diferentes sustancias eran cadenas laterales de la molécula protoplásmica, reconociendo la semejanza de tal interpretación con la teoría de las cadenas laterales, propuestas previamente por Ehrlich para explicar la inmunidad, como ya se dijo.

Por su parte, Ehrlich había emprendido una serie de estudios sobre quimioterapia de la tripanosomiasis, los cuales demostraron que el parásito adquiría resistencia específica contra cada uno de los medicamentos sucesivamente ensayados. Seguramente estos resultados, además de las brillantes investigaciones de Langley, lo hicieron afirmar en 1907 que determinadas sustancias químicas se fijaban a la célula por medio de quimiorreceptores. Estos conceptos sirvieron de base a sus investigaciones subsecuentes, que lo llevaron en 1910 al descubrimiento de la arsfenamina o Salvarsan para el tratamiento de la sífilis, descubrimiento que marcó la primera etapa de la quimioterapia moderna.

No obstante las notables contribuciones de Langley y de Ehrlich, la teoría de los receptores celulares en terapéutica permaneció durante cincuenta años como un concepto que podría ser teóricamente útil, pero que carecía de base experimental; y sólo recientemente se ha establecido con firmeza la

existencia de los receptores, por medio de estudios que han hecho posible la localización, el aislamiento y la identificación de los mismos. En efecto, se sabe ahora que los receptores están localizados en la membrana exterior de la célula, que son entidades estructurales definidas y que en la mayoría de los casos están constituidos por proteínas.^{2,3} En los últimos años, el asunto se ha convertido en tema del mayor interés, de tal manera que se ha dicho que "si la farmacología tiene eras, entonces las últimas dos décadas han sido la edad del receptor".⁴

El conocimiento actual: relación estructura-actividad

Ligada estrechamente al conocimiento de los receptores celulares está la relación entre la estructura de una droga y su actividad específica. Esa relación depende de dos factores: la afinidad de la droga por determinados receptores y su capacidad intrínseca para activar los propios receptores. Los dos factores, afinidad y actividad específica, son análogos a los que operan en la interacción enzima-sustrato. En ambos casos, las fuerzas intermoleculares determinan cambios en los receptores, que inician la serie de reacciones causantes de los efectos finales de la interacción.

Es importante señalar aquí algunas consecuencias esenciales de la interacción de las drogas con el receptor. Como resultado de la actividad de la droga, las funciones de la célula pueden incrementarse, disminuirse o inhibirse; además, una droga que carezca de actividad directa, puede producir cambios funcionales al competir en el sitio de los receptores específicos con otra droga que sí tenga actividad intrínseca, bloqueando la actividad de esta última. De lo anterior, se deduce que la interacción con las drogas puede modificar las funciones celulares en las distintas formas indicadas; pero es conveniente dejar bien claro que tal interacción no puede crear o impartir nuevas funciones a la célula, sino sólo modularlas (fig. 1).

Otra consecuencia importante del conocimiento de la relación estructura-actividad, es la posibilidad de introducir cambios en la composición de las drogas, que aumenten su eficacia terapéutica o disminuyan sus efectos indeseables.

Definiciones

Es también pertinente aquí enunciar algunas definiciones referentes al tema que nos ocupa:

Agonista (estimulante) (del griego *agón*, lucha, conflicto) es la droga que produce efectos como resultado de la interacción con el receptor.

Antagonista es la droga desprovista de actividad intrínseca, pero capaz de producir efectos inhibiendo la acción de un agonista específico.

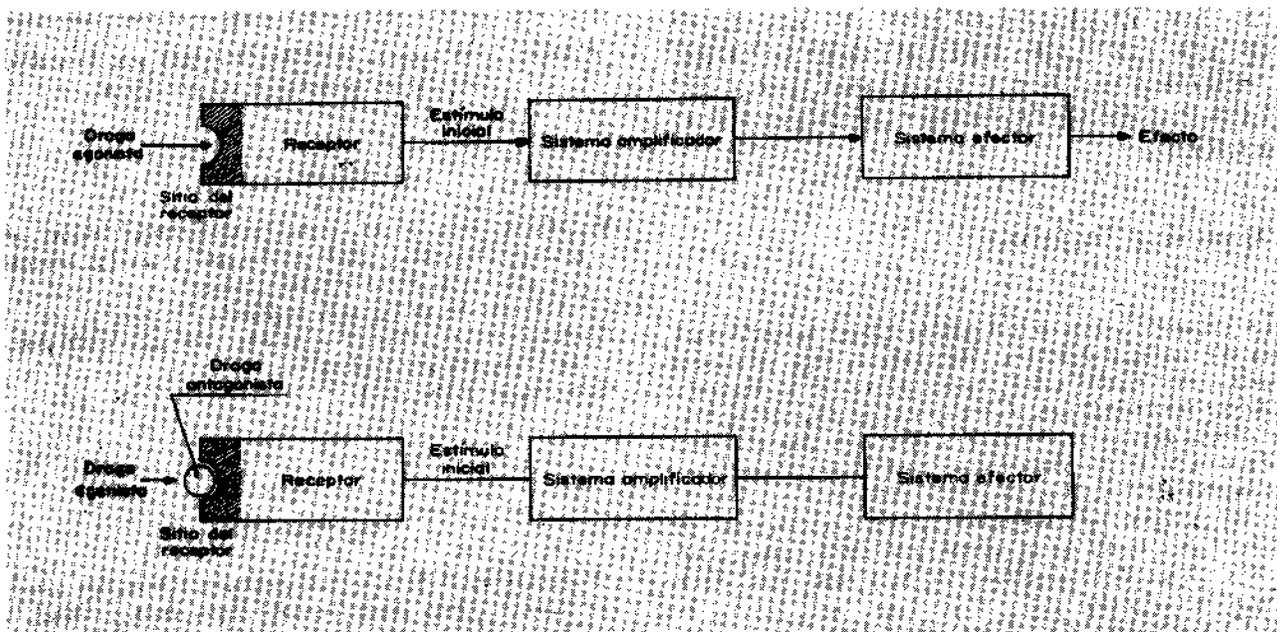


Fig. 1. Etapas principales en la acción de las drogas agonistas y antagonistas.

Según el grado de actividad, las drogas agonistas se clasifican en parciales o completas; y las antagonistas pueden actuar de manera reversible, llamada también competitiva, o irreversible, que se designa también como no-competitiva.

Por otra parte, los receptores pueden clasificarse en subtipos cuyo número va en aumento a medida que avanzan los conocimientos sobre el tema. Como ejemplo pueden citarse los subtipos de receptores para catecolaminas α_1 , α_2 , β_1 , y β_2 , así como los receptores para histamina H_1 y H_2 . La identificación de los diversos subtipos de receptores, ha sido otro factor importante en el progreso de la quimioterapia.

La extensión del concepto a otros agentes bioactivos

Para terminar esta breve introducción, quisiera recalcar que el papel de los receptores no se limita a la interacción con las drogas, sino que se extiende a la acción ejercida por hormonas, neurotransmisores y otras sustancias endógenas que regulan las funciones orgánicas.

En el grupo de sustancias endógenas figuran agentes con efectos similares a las drogas, que por tal razón se denominan agentes autofarmacológicos y también autacoides (del griego *autós*, propio y *akós*, remedio). Dos de los autacoides serán motivo de presentación separada en el simposio: la histamina y las endorfinas, estas últimas así llamadas por su actividad semejante a la morfina. Otros autacoides serán mencionados en las demás presentaciones.

Por añadidura, el papel de los receptores se ex-

tiende asimismo a la interacción con agentes nocivos, entre los cuales se incluyen las toxinas bacterianas, uno de cuyos ejemplos mejor estudiados es la toxina del *Vibrio cholerae*.

Finalmente, debe agregarse que si bien en la mayoría de los casos la acción de las drogas se inicia por intermedio de los receptores celulares, algunos agentes ejercen su efecto al través de otros mecanismos. Como ejemplo, pueden citarse los anestésicos volátiles, cuya actividad está relacionada más bien con sus propiedades fisicoquímicas; y también compuestos como el manitol, que modifican la distribución del agua en el cuerpo, aumentando la osmolaridad de varios líquidos orgánicos.³ No obstante estas excepciones y por lo anteriormente expresado, puede afirmarse que el papel de los receptores celulares en la farmacología, la inmunología, la alergia⁵ y la fisiopatología en general es de gran relevancia, y todo lo que signifique avance en su conocimiento ampliará las perspectivas de la medicina.

REFERENCIAS

1. Parascandola, J. y Jasensky, R.: *Origins of the receptor, theory of drug action*. Bull. Hist. Med. 48:199, 1974.
2. Ariens, E. J.: *Receptors: from fiction to fact*. Trends Pharmacol. Sci. 1:11, 1979.
3. Gilman, A. G.; Mayer, S. E. y Melmon, K. L.: *Pharmacodynamics: Mechanisms of drug action and the relationship between drug concentration and effect*. En: *The pharmacological basis of therapeutics*. 6a. ed. Goodman, L. A. y Gilman, R. (Eds.). Nueva York. The MacMillan Co. 1980, p. 28.
4. Cuthbert, A. W.: *Men, molecules and machines*. Trends Pharmacol. Sci. 1:1, 1979.
5. Alonso de Florida, F.: *Historia de los conceptos de receptor y anticuerpo*. GAC. Méd. Méx. 109:157, 1975.

II. LA ESTIMULACION Y EL BLOQUEO DE LOS RECEPTORES ADRENÉRGICOS EN LA TERAPEUTICA DE LOS PADECIMIENTOS CARDIOVASCULARES

MANUEL CÁRDENAS *

El impulso nervioso simpático libera noradrenalina en las terminaciones nerviosas y esta sustancia excita las células electoras al través de la llamada unión neuroefectora, compuesta de cuatro partes: 1) terminación nerviosa; 2) almacén del transmisor químico; 3) mecanismo receptivo llamado comúnmente receptor; 4) célula efectora.¹

El receptor adrenérgico es un mecanismo de reacción situado en la membrana de la célula efectora, cuyas características ya han sido analizadas en este simposio.

El concepto de la recepción mediadora fue introducido por Langley en 1905.² Al año siguiente fue adoptado por Dale³ para la acción de las aminas en los músculos de fibra lisa, llamándosele mecanismo receptivo. Fue A. J. Clark, creador de la farmacología cuantitativa en sus aspectos dinámicos, quien asimiló el concepto y acuñó el término receptor.⁴

En un principio los receptores adrenérgicos fueron denominados E (excitadores) e I (inhibidores). Esta clasificación hubo de abandonarse, ya que había que incluir excepciones, como la relajación intestinal por estimulación de receptores E y entre los I, efectos motores o excitadores como los cardíacos. Esto llevó a Ahlquist⁵ a denominarlos alfa y beta, clasificación a todas luces muy conveniente, puesto que no da lugar a las confusiones señaladas.

En el cuadro 1, tomado de Méndez,⁶ se señalan los efectos que se logran por la activación de los receptores adrenérgicos alfa y beta.

Las diversas aminas simpaticomiméticas poseen diferentes efectos sobre los receptores adrenérgicos, dependiendo de su estructura química, que produce cambios en su potencia e incluso en su afinidad por determinados receptores, por ejemplo: el grupo catecol y específicamente los grupos fenólicos son fundamentales para la actividad beta adrenérgica.⁷

Investigaciones recientes han hecho necesario subdividir los receptores beta adrenérgicos en dos subgrupos, llamados beta₁ y beta₂.⁸ Los receptores beta₁ son los que producen los efectos cronotrópicos e inotrópicos positivos en el corazón. Los beta₂ son los que provocan la vasodilatación en los

Cuadro 1. Efectos principales causados por la activación de los receptores adrenérgicos.

Receptores alfa

Vasoconstricción en el territorio abdominal (riñón, mesenterio, intestino, etc.), en la piel y en las mucosas con elevación de la presión arterial.
Contracción de la cápsula esplénica.
Contracción del músculo dilatador del iris (midriasis) y de la membrana nictitante.
Contracción pilomotoras.

Receptores beta

Vasodilatación de algunos territorios (músculos esqueléticos, algunas porciones del mesenterio y otros), con ligera disminución de la presión arterial.
Constricción coronaria fugaz seguida de vasodilatación.
Aumento de la frecuencia y de la fuerza de contracción del corazón.
Relajación bronquial.
Glicogenolisis y otros efectos metabólicos.
Lipólisis.

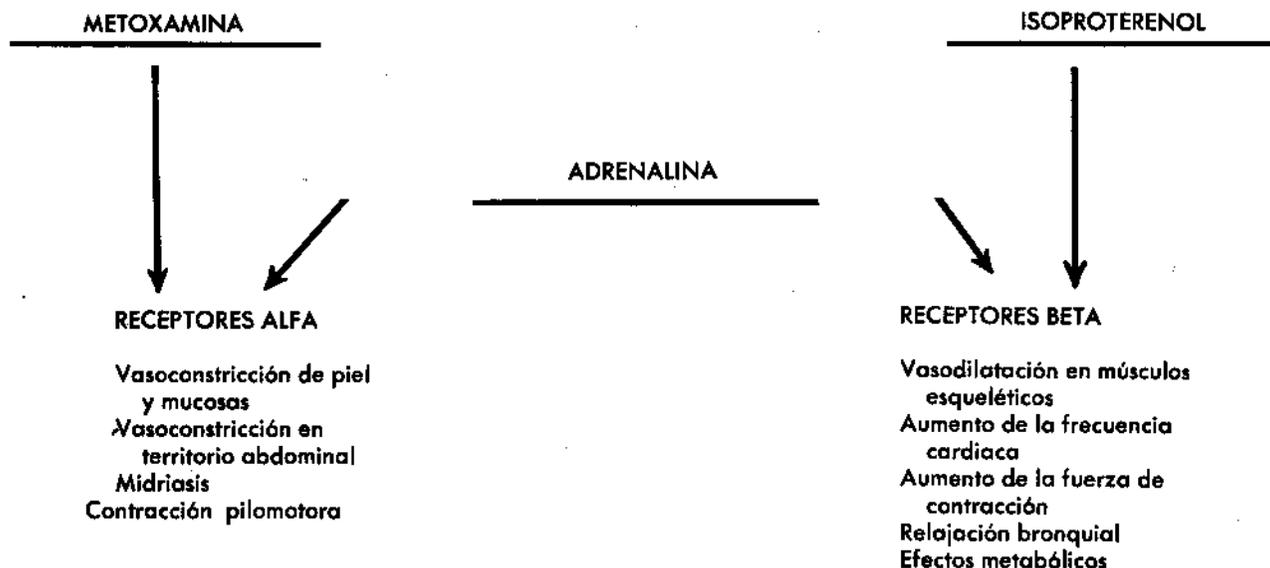
Ciertos órganos como el intestino contienen ambos tipos de receptores. En el útero, la presencia o el predominio de unos receptores sobre otros puede depender de la especie o del estado del útero, esté o no esté en estado de gestación.

músculos esqueléticos, la relajación bronquial, el efecto glicogenolítico y la relajación uterina.

En el cuadro 2 se encuentran señaladas algunas de las aminas simpaticomiméticas más usadas en terapéutica y sus efectos sobre los receptores adrenérgicos y en la figura 2, la respuesta a tres de ellas, que pueden ser consideradas como prototipos.

Dado que como ya se señaló, las variaciones en determinados puntos de la estructura química de las catecolaminas modifican su acción, la eliminación o sustitución de radicales químicos puede provocar disminución o desaparición de dicha acción, conservando el nuevo compuesto la afinidad por el receptor y convirtiéndose de ese modo en un bloqueador, al competir dos compuestos químicos (con grupos estructurales parecidos) por los mismos receptores. Desde este punto de vista, es de señalar que también los cambios en la posición espacial afectan la actividad de los bloqueadores; por ejemplos, los l-isómeros de los bloqueadores beta adrenérgicos poseen una potente acción bloqueadora y débil acción como anestésicos locales, mientras que los d-isómeros son débiles bloqueadores con importante acción de anestésico local.⁹

* Académico numerario. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".



En la figura 3 se presenta la fórmula química del isoproterenol y de algunos bloqueadores beta adrenérgicos. Obsérvese la similitud entre su estructura química así como la sustitución de los grupos OH en el núcleo catecol.

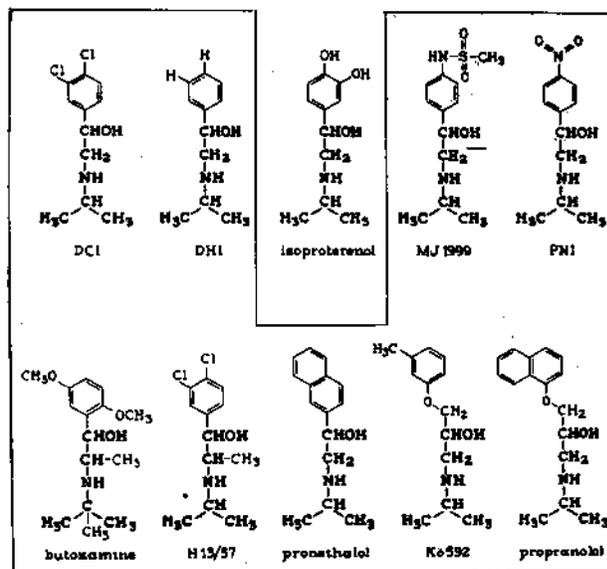
Las indicaciones y los usos terapéuticos que en la actualidad tienen las aminas y los bloqueadores adrenérgicos se basan en sus efectos sobre unos u otros receptores adrenérgicos.

Fig. 2. Acciones de tres aminas simpaticomiméticas que se pueden considerar como prototipos.

Cuadro 2. Algunas de las aminas simpaticomiméticas más usadas en la terapéutica y sus efectos sobre los receptores adrenérgicos.

Aminas simpaticomiméticas	Receptores que activan
Metoxamina	Alfa
Fenilefrina	
Isopropilarterenol	Beta ₁ Beta ₂
Protocatequilol	
Nilidrina	
Dopamina	
Metoxifenamina	
Salbutamol	Beta ₂
Isoxsuprina	
Adrenalina	Alfa y beta
Efedrina	Alfa y beta, con ligero predominio de las alfa
Noradrenalina	Alfa y beta del corazón
Aramina	

Fig. 3. Fórmula química del isoproterenol y de algunos bloqueadores beta adrenérgicos. Obsérvese la similitud en las fórmulas y la sustitución de los grupos OH en el núcleo catecol.



Las aminas simpaticomiméticas y la estimulación de los receptores

La primera amina adrenérgica que se conoció fue la adrenalina. Es el prototipo de las que son capaces de activar tanto los receptores alfa como los beta. En este grupo se incluyen además la mefenteramina y la efedrina, cuyo uso es limitado en la actualidad. La adrenalina se utiliza en el tratamiento del edema angioneurótico, por su efecto alfa de contracción de los vasos de la piel de las mucosas, y en el asma bronquial por su acción bronquiodilatadora. A las dosis habituales no producen aumentos de la presión arterial porque sus efectos alfa y beta sobre los vasos se contrarrestan y excluyen el aumento de la resistencia arterial sistémica total.

Ultimamente, en algunos servicios de cirugía cardiovascular se ha utilizado la adrenalina en el postoperatorio de cirugía cardíaca por su efecto inotrópico positivo; este uso es un tanto empírico y los resultados deben ser valorados en el futuro.

Cuando la única amina simpaticomimética de que se disponía era la adrenalina, no era posible que con dosis terapéuticas se produjeran aumentos de resistencias periféricas que fueran útiles en casos de hipotensión arterial. Las aminas activadoras de los receptores alfa llenaron este hueco y fueron una importante contribución al tratamiento de ciertos estados de hipotensión aguda.

La noradrenalina se ha utilizado en la práctica como activador de los receptores alfa y hace unos cuantos años estuvo en boga su uso en pacientes con choque cardiogénico en el infarto agudo del miocardio por exhibir, además, efectos cardíacos tipo beta, como son el aumento de la contractilidad y del automatismo. Su utilización en ese tipo de dolencia es en la actualidad muy restringido. Se ha demostrado que la noradrenalina, al aumentar la frecuencia cardíaca, la contractilidad y las resistencias periféricas, provoca un importante aumento en las necesidades de oxígeno del miocardio y como consecuencia agrava la insuficiencia coronaria. Solamente está indicada en aquellos enfermos con infarto agudo del miocardio y choque que tienen una respuesta neurovegetativa con predominio de descarga parasimpática y que sólo constituyen 10 por ciento del total de ellos.¹⁰ Estas mismas consideraciones son válidas para otras aminas con efecto alfa y beta como el metaraminol.

La metoxamina es activadora específica de los receptores alfa; sus indicaciones son muy restringidas, ya que no sólo no estimula los receptores beta del corazón sino que es capaz de producir cierta inhibición de los mismos. Puede usarse cuando hay hipotensión como la que provocan ciertas arritmias o aquella producida por la anestesia epidural o intrarraquídea. En este último caso, la parálisis vasomotora puede ser contrarrestada por activación de los receptores alfa, ya que el mecanismo receptor-efector está indemne. Algunos anestesiólogos eligen la amina de acuerdo con la frecuencia

cardíaca. Si esta es elevada emplean metoxamina, si es normal o baja, noradrenalina o metaraminol.

El isopropilarterenol es el prototipo de activador específico de los receptores beta. Por su acción cronotrópica cardíaca se ha utilizado, junto con otros del mismo tipo como el protoquilol y el metaproterenol, en el tratamiento del bloqueo auriculoventricular y de la asistolia ventricular. Los resultados son pobres y estos fármacos provocan efectos colaterales indeseables y peligrosos, por lo que se utilizan poco y sólo cuando no se cuenta con medios de otro tipo, como son los marcapasos.¹¹

Su uso más generalizado en la actualidad es en el tratamiento del choque cardiogénico en el infarto del miocardio, cuando la situación hemodinámica hace necesario un aumento de la contractilidad. En este caso conviene más utilizar la dopamina que produce menos aumento del automatismo que las otras, y por lo tanto un incremento menor en el consumo de oxígeno.¹²

Recientemente se ha utilizado como inotrópico el salbutamol, que a dosis pequeñas se consideraba como estimulador beta₂ específico. Según algunos autores produce menor aumento en el consumo de oxígeno por el miocardio que otras aminas simpaticomiméticas.¹³

El bloqueo de los receptores adrenérgicos

El bloqueo de los receptores alfa fue descrito en 1906 por Dale,³ quien utilizó extractos purificados de cornezuelo de centeno para provocarlo. Estos experimentos sirvieron de base para que Clark,⁴ con singular intuición, expusiera el concepto de receptores y señalara el bloqueo de los colinérgicos con la atropina y de los adrenérgicos con ciertos alcaloides del cornezuelo de centeno. En 1958 obtuvieron Powell y Slate un análogo del isopropilarterenol, el cloropropilarterenol (DCI), que por primera vez permitió suprimir la estimulación provocada por las aminas simpaticomiméticas excitadoras de los receptores beta.

Estos bloqueadores, así como los que se han desarrollado posteriormente, actúan por competencia entre dos compuestos, con grupos estructurales parecidos, por la misma población de receptores. La ocupación de los receptores por un bloqueador puede contrarrestarse aumentando la concentración del activador y será necesario aumentarla tanto más mientras mayor sea el número de receptores bloqueados. Todo ello tiene expresiones matemáticas bien definidas. Estos conceptos no se limitan en la actualidad a los efectores colinérgicos y adrenérgicos y se han generalizado a otros muchos tipos de receptores celulares.

La selectividad de los bloqueadores es mucho mayor que la de las aminas simpaticomiméticas, ya que los bloqueadores alfa no bloquean los receptores beta y viceversa. Los bloqueadores alfa ejercen su acción sobre las estructuras que poseen ese tipo de receptores y cuya activación produce los

efectos señalados en el cuadro 1. No tienen en cambio acción sobre el corazón o los bronquios.

Como ya se señaló, los primeros bloqueadores alfa con que se contó fueron los alcaloides del cornezuelo de centeno. Su uso en el hombre siempre fue muy restringido, por la necesidad de emplear dosis muy elevadas, imposibles de usar en terapéutica. En la actualidad se utiliza una mezcla de alcaloides dehidrogenados del cornezuelo de centeno, llamada hidergina, en el tratamiento de pacientes con enfermedad cerebrovascular. Su indicación no está basada en su acción bloqueadora, que no se produce a las dosis habituales, sino en su efecto depresor sobre el centro vasomotor, que provoca una ligera vasodilatación.

En 1947, Nickerson y Goodman¹⁴ describieron la dibenamina, fármaco bloqueador alfa adrenérgico. Su toxicidad impidió su empleo terapéutico. Uno de sus derivados, la dibencilina, es más activa y menos tóxica y puede emplearse por vía bucal.¹⁵ Otro bloqueador alfa es la fentolamina, que produce un bloqueo adrenérgico moderado y más transitorio que el de la dibencilina.

Los bloqueadores alfa adrenérgicos tienen actualmente un uso muy restringido en la terapéutica. La fentolamina es el tratamiento de elección de las crisis hipertensivas causadas por feocromocitoma¹⁶ y se ha usado también por vía bucal como tratamiento preoperatorio en el mismo padecimiento. Con ello se logra mantener buenas cifras de presión arterial antes de la operación y prevenir las crisis hipertensivas postoperatorias.

Tanto la dibenamina como la fentolamina se han utilizado en el tratamiento del choque, sobre todo en el choque cardiogénico provocado por un infarto del miocardio. Su uso se basa en que el choque produce una respuesta orgánica con fuerte reacción neuroendocrina que al principio provoca constricción de los esfínteres precapilares y pasado el tiempo, de los postcapilares. La consecuencia de estas alteraciones en la microcirculación es una disminución del flujo sanguíneo a los órganos vitales, con reducción del aporte de oxígeno, aumento de la acidosis metabólica y por lo tanto, agravamiento del cuadro. En estas circunstancias, si se cuenta con un volumen circulante adecuado, la vasodilatación es una medida terapéutica muy útil.

En el Instituto Nacional de Cardiología se usó con preferencia la fentolamina dado que, además de producir bloqueo alfa, tiene efectos cronotrópicos e inotrópicos positivos. Sin embargo es muy probable que la acción vasodilatadora de estas dos drogas no se produzca tanto por bloqueo alfa sino por acción vascular directa no específica. Por esa razón, en la actualidad se da preferencia a vasodilatadores más potentes, como el nitroprusiato de sodio. Los bloqueadores alfa se han usado, también, en algunas enfermedades vasculares periféricas como el síndrome de Raynaud, la enfermedad de Buerger y las secuelas de heladuras.

De acuerdo con Nickerson,¹⁷ "el bloqueo adrenérgico alfa ha sido empleado o sugerido como

medida terapéutica en variadas afecciones, pero tiene pocos usos bien establecidos. Esto se debe al limitado conocimiento sobre el papel del sistema simpático en varios estados patológicos, a estudios clínicos mal controlados y a la valoración inadecuada de la acción comparada del bloqueo de los receptores y de otras que tienen estos bloqueadores".

El bloqueo de los receptores beta adrenérgicos empezó a usarse en la clínica en 1962, por medio del pronetolol.¹⁸ Este compuesto pronto fue desechado, por tener actividad carcinogénica en ratones. Poco después se introdujo a la terapéutica el propranolol, que desde entonces se considera como el prototipo de estos fármacos.¹⁹

Los bloqueadores beta adrenérgicos antagonizan la acción de las catecolaminas sobre los receptores beta. Los que bloquean preferentemente los receptores cardiacos, como el practolol y el metoprolol, se denominan bloqueadores beta₁, los que lo hacen con los bronquiales como el salbutamol, beta₂ y los que bloquean ambos, bloqueadores beta₁ y beta₂.

Además de su acción bloqueadora, estos compuestos tienen otras que es necesario conocer para su utilización terapéutica. Algunos poseen acción semejante a la de un anestésico local en las fibras auriculares, ventriculares comunes y de Purkinje. En este sentido se pueden dividir en dos grandes grupos, dependiendo que tengan o no dicha acción (cuadro 3). Los bloqueadores beta adrenérgicos pueden, además, mostrar acción simpaticomimética intrínseca y algunos deprimen la contractilidad por acción directa y no sólo por bloqueo adrenérgico.

Cuadro 3. Bloqueadores beta adrenérgicos.

Con acción de anestésico local

DCI
Pronetolol
Propranolol
Alprenolol
D-propranolol
Trasicor
KO592
Butidrina

Sin acción de anestésico local

INPEA
L-propranolol
Practolol
Sotalol

Cuadro 4. Características farmacológicas de tres bloqueadores beta adrenérgicos.

Compuesto	Bloqueo β	Acción simpáti-comimética intrínseca	Acción de anestésico local	Acción inotrópica negativa directa
Propranolol	+	-	+	+
Alprenolol	+	+	+	+
INPEA	+	+	-	-

En el cuadro 4 se encuentran resumidas las características de tres bloqueadores beta adrenérgicos estudiados en el Instituto Nacional de Cardiología.²⁰⁻²³ Con base en estas acciones, los bloqueadores beta adrenérgicos son de los fármacos más usados en la actualidad en la terapéutica de las dolencias cardiovasculares. Se utilizan en el tratamiento de la cardiopatía isquémica, en el de las arritmias y en la hipertensión arterial sistémica.

La cardiopatía isquémica es el resultado de una insuficiencia coronaria; la insuficiencia coronaria se define como una disminución del aporte metabólico, fundamentalmente de oxígeno, en relación con las necesidades del miocardio. Hay tres determinantes directas del consumo de oxígeno por el miocardio, que son: la frecuencia cardíaca, la contractilidad miocárdica y la carga a la que está sometida la fibra, tanto sistólica como diastólica.

Dado que los bloqueadores beta adrenérgicos, al antagonizar la acción de las catecolaminas, y algunos por acción directa, disminuyen la contractilidad y la frecuencia cardíaca, se entiende fácilmente que reduzcan el consumo de oxígeno del miocardio, con mejoría de la insuficiencia coronaria. Por otro lado en pacientes con hipertensión arterial sistémica, al actuar como antihipertensivos, disminuyen la carga sistólica, con la consiguiente mejoría en la relación entre aporte y demanda. En cambio, en los que sufren insuficiencia cardíaca la disminución de la contractilidad agra-

va a aquella, por lo que la carga diastólica aumenta y como consecuencia se incrementan también las demandas de oxígeno del miocardio.

En la angina de pecho, los resultados que se obtienen, con la salvedad ya señalada de los pacientes con insuficiencia cardíaca, son excelentes. Los bloqueadores beta adrenérgicos aumentan la capacidad de esfuerzo, disminuyen el número de ataques anginosos y la necesidad del consumo de nitroglicerina.²⁴ En los pacientes con infarto agudo del miocardio se ha preconizado el uso de beta bloqueadores para proteger al miocardio contra la isquemia. Hasta ahora los resultados son dudosos y los casos deben ser seleccionados cuidadosamente, por la posibilidad de agravar la falla mecánica que prácticamente siempre acompaña a esta enfermedad.

Puesto que las catecolaminas producen aumentos en el automatismo cardíaco y favorecen las arritmias por aumentar la velocidad de despolarización diastólica, favorecer la aparición de post-potenciales y provocar dispersión del periodo refractario,¹¹ los bloqueadores beta se usan en el tratamiento de estos trastornos. Además del efecto competitivo, algunos de estos fármacos tienen acción local, semejante a la de los anestésicos locales, o de la quinidina (*quinidine like action*), por lo que en el potencial de acción transmembrana reducen la velocidad de despolarización diastólica, disminuyen la amplitud y la velocidad de ascenso de la fase 0 y hacen menor la capacidad de respuesta de la membrana.

Los bloqueadores beta adrenérgicos son útiles en el tratamiento de las taquicardias sinusales de sujetos simpaticotónicos. Hacen desaparecer la taquicardia paroxística auricular en la mitad de los casos. Son muy útiles para prevenir las taquicardias auriculares de repetición. Son eficaces, sobre todo en combinación con la quinidina, en el tratamiento de la extrasistolia auricular o ventricular. Por su acción sobre el nodo auriculoventricular, son útiles en el *flutter* y la fibrilación auriculares, cuando la digital no es suficiente para corregir la frecuencia ventricular aumentada.

Debe señalarse que en la extrasistolia deben usarse solamente bloqueadores beta con acción de anestésico local; los bloqueadores sin dicho efecto son poco eficaces en esta arritmia. Más aún, en tales pacientes estos bloqueadores, al disminuir la frecuencia sinusal, pueden favorecer la aparición de ritmos ectópicos ventriculares. Su uso está contraindicado en sujetos con bradicardia o trastornos de la conducción auriculoventricular.

Los bloqueadores beta adrenérgicos han demostrado tener efecto antihipertensivo de manera fehaciente. Hay controversia sobre sus indicaciones en diferentes pacientes, ya que algunos responden mejor que otros y la dosis también es variable. Su utilidad en las primeras fases de la hipertensión, cuando el aumento de las cifras tensionales es consecuencia de un aumento del gasto cardíaco sin que se modifiquen las resistencias periféricas, constituye una indicación precisa y generalmente

aceptada de estos fármacos, ya que reducen el gasto cardíaco y el volumen plasmático.²⁵

Se ha probado que los bloqueadores beta disminuyen la liberación de renina por el aparato yuxttaglomerular y además la actividad de la plasmática. Dicha actividad disminuye aún más en quienes sufren hipertensión arterial hiperreninémica. Estos hallazgos han hecho que el grupo de Laragh²⁶ haya sido propugnador entusiasta del uso aislado de los bloqueadores beta en este tipo de enfermos y haya pretendido guiar la terapéutica de acuerdo con la concentración de renina plasmática. Sin embargo otros investigadores han demostrado que los bloqueadores actúan en cualquier tipo de hipertensión arterial esencial, ya que ocasionan un reajuste de las resistencias periféricas y además es posible que tengan efectos hipotensores al través del sistema nervioso central y por su efecto estabilizador de la membrana.²⁸ Algunos autores, sobre todo europeos, los consideran como la primera droga de elección para el tratamiento de la hipertensión arterial esencial. Otros prefieren comenzar con un diurético y si es necesario, agregar después el bloqueador beta adrenérgico.²⁷ De cualquier modo, es indudable que estos compuestos han representado un importante avance en el tratamiento de la hipertensión arterial sistémica.

Otros usos de los bloqueadores beta adrenérgicos empleados en la terapéutica cardiovascular son en la hipertrofia septal asimétrica, en la cual, al disminuir la contractilidad reducen el grado de obstrucción de la vía de salida del ventrículo izquierdo. En la tetralogía de Fallot son útiles, ya que también disminuyen la obstrucción del infundíbulo por su efecto inotrópico negativo y previenen las crisis de hipoxia, al aminorar las resistencias periféricas, con lo que se logra una disminución del cortocircuito de derecha a izquierda. En pacientes con prolapso de la válvula mitral son útiles porque disminuyen el dolor precordial, los síncope y las arritmias.

Existen en la actualidad muchas otras indicaciones de estos fármacos para el tratamiento de diversas enfermedades de otros aparatos y sistemas, pero quedan fuera de los objetivos de este trabajo.

Es indudable que los estimuladores y los bloqueadores adrenérgicos representan un avance fundamental en la terapéutica cardiovascular y que sus indicaciones dependen de un diagnóstico correcto y de un conocimiento preciso de las características farmacológicas de estas drogas.

REFERENCIAS

1. Méndez, R.: *El bloqueo de los receptores adrenérgicos en los vasos y en el corazón*. Arch. Inst. Cardiol. (Méx.) 37:783, 1967.
2. Langley, J. N.: *On the reaction of cells and of nerve*

- endings to certain poisons chiefly as regard the reaction of striated muscles to nicotine and curare*. J. Physiol. 33:374, 1905.
3. Dale, H.: *On some physiological actions of ergot*. J. Physiol. 34:163, 1906.
4. Clark, A. J.: *The mode action of drugs on cells*. Londres, Arnold and Co. 1938.
5. Ahlquist, K. P.: *A study of the adrenotropic receptors*. Am. J. Physiol. 153:586, 1948.
6. Méndez, R.: *Activación y bloqueo de los receptores adrenérgicos en los vasos y en el corazón*. En: *Catecolaminas. Conceptos actuales*. Serrano, P. A. (Ed.). México, Instituto N. de Cardiología. 1973.
7. Nadal-Ginard, B.; Sanz, C. y Cárdenas, M.: *Los bloqueadores beta adrenérgicos como antiarrítmicos*. Arch. Inst. Cardiol. (Méx.) 40:461, 1970.
8. Lands, A. M.: *Differentiation of receptor systems activated by sympathomimetic amines*. Nature 214:597, 1967.
9. Ariens, E. J.: *The structure activity relationships of beta-adrenergic drugs*. Ann. N. Y. Acad. Sci. 139:606, 1967.
10. Meaney, E. y Cárdenas, M.: *El choque en el infarto del miocardio. I. Datos fisiopatológicos*. Arch. Inst. Cardiol. (Méx.) 41:688, 1971.
11. Cárdenas, M.: *Las arritmias en clínica*. México, La Prensa Médica Mexicana. 1976.
12. Cárdenas, M.: *Manual de procedimientos del Servicio de Urgencias y de la Unidad Coronaria*. Instituto Nacional de Cardiología. México, 1979.
13. Méndez, R.: *Los inotrópicos no digitalícos*. XI Congreso Interamericano de Cardiología. San Juan. 1980.
14. Nickerson, M. y Goodman, L. S.: *Pharmacological properties of a new adrenergic blocking agent: N-N-dibenzyl-chloroethyl-amine (dibenamine)*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 89:167, 1947.
15. Nickerson, M.: *Adrenergic blocking action by phenoxyethyl analogues of dibenamine*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 101:379, 1951.
16. Pianzola, E.; Cárdenas, M. y Córdova, L. T.: *Urgencias hipertensivas*. Rev. Soc. Méx. Med. Crít. y Ter. Int. (En prensa.)
17. Nickerson, M.: *Drugs inhibiting adrenergic nerves and structures innervated by them*. En: *Pharmacological basis on therapeutics*. 5a. ed. Goodman, L. S. y Gilman, A. (Eds.). Nueva York, McMillan Co. 1975.
18. Black, J. W. y Stephenson, J. S.: *Pharmacology of a new adrenergic beta-receptor-blocking compound (nethalide)*. Lancet 2:311, 1962.
19. Black, J. W.; Crowther, A. F. y Shanks, R.: *A new adrenergic beta-receptor antagonist*. Lancet 1:1080, 1964.
20. Sánchez, A.; Cárdenas, M. y Shapiro, M.: *Acción del propranolol, bloqueador beta adrenérgico, en los trastornos del ritmo cardíaco*. Arch. Inst. Cardiol. (Méx.) 37:47, 1967.
21. Cárdenas, M.; Brenes, C. y Ruipérez, J. A.: *El uso del bloqueador beta adrenérgico H56/28 en las arritmias*. Arch. Inst. Cardiol. (Méx.) 38:692, 1968.
22. Brenes, C.; Sánchez, A. y Ruipérez, J. A.: *Estudio clínico comparativo entre dos bloqueadores beta adrenérgicos el propranolol y el alprenolol*. Libro homenaje al Dr. Herman Villarreal. México, 1969.
23. Cárdenas, M.; Nadal, B. y Sáenz, G.: *El bloqueo beta adrenérgico con INPEA en las arritmias*. Arch. Inst. Cardiol. (Méx.) 41:74, 1971.
24. Shapiro, M.; Cárdenas, M. y Sánchez, A.: *Propranolol (un nuevo bloqueador beta adrenérgico en el angor pectoris)*. Arch. Inst. Cardiol. (Méx.) 37:352, 1967.
25. Canale, J. M. y Horwitz, S.: *Espectro terapéutico de los bloqueadores beta adrenérgicos*. Arch. Invest. Méd. (Méx.) 10:261, 1979.
26. Buhler, F. R.; Laragh, J. H. y Baer, L.: *Propranolol inhibition of renin secretion*. New Engl. J. Med. 287:1209, 1972.
27. MacMahon, G. F.: *Management of essential hypertension*. Nueva York, Futura Publishing Co. 1978.

III. LOS ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES HISTAMINICOS H₂ DEL ESTOMAGO

LUIS LANDA *

La enfermedad péptica constituye un problema frecuente de la práctica médica. Guarda estrecha relación con la hipersecreción e hiperacidez del jugo gástrico y puede manifestarse por cuadros clínicos de esofagitis péptica, úlcera gástrica, úlcera duodenal o por gastritis y duodenitis.

La secreción gástrica depende de estimulantes endógenos como la acción vagal, la acetilcolina, la gastrina y la histamina, esta última como mediadora de algunos de los otros estimulantes. La histamina es un compuesto bioactivo que está presente en el organismo y que produce su efecto farmacodinámico por interacción de sus moléculas con las de los receptores H₁ y H₂ que existen en las células de algunos órganos (cuadro 5).¹⁻⁴ Destacan

Cuadro 5. Distribución de los receptores histamínicos.

H ₁		H ₂
↑	Glándulas salivales	↑
—	Secreción gástrica	↑↑↑
↑↑	Ileon	↑↑
↑	Colédoco	↓
↑↑↑	Bronquios	↑
↑	Frecuencia cardiaca	↑↑↑
↑↑	Vasos	↑
↑↑	Útero	↓↓↓
↑↑	Sistema nervioso central	↑
↑	Efectos endocrinos	↑

entre estos procesos la contracción del músculo liso (bronquios e intestino), los fenómenos alérgicos, el estímulo de la secreción gástrica y los efectos sobre el útero y el corazón.

Desde que aparecieron los primeros antihistamínicos en 1937, se observó que antagonizaban algunos efectos de la histamina, como la contracción del músculo liso y los fenómenos alérgicos, pero no el estímulo de la secreción gástrica, hecho pa-

* Académico titular. Hospital General. Centro Médico Nacional. Instituto Mexicano del Seguro Social.

radójico e inexplicable según los conocimientos clásicos.^{5,6} Esto sugirió en 1966 la existencia de dos receptores para la histamina: uno se llamó H₁, para los efectos sobre el músculo liso y los fenómenos alérgicos, que era bloqueado por los anti-histamínicos clásicos; y el otro, que se llamó "no H₁" y después H₂, para los efectos estimulantes de la secreción gástrica, la inhibición de la contracción del útero y el aumento de la frecuencia cardiaca.

En 1972 se describieron con más detalle los receptores H₂ y sus agonistas, la histamina y sus derivados metílicos (cuadro 6). Se pudo observar

Cuadro 6. Agonistas de los receptores histamínicos.

Compuesto	H ₁	H ₂
Histamina (H)	100	100
N-Metil H	80	120
N-N-Dimetil H	50	150
N-N-N-Trimetil H	0	0
5-Metil H	0.5 - 1	125
5-Metil N-N-Dimetil H	0.5 - 1	125
5-Metil N-Metil H	0.1 - 0.5	175
Dimaprit	0.01 - 1	225
2-Metil H	16.5	2
2-(2-Piridil) Etilamina	5.6	0.2
2-(2-Tiazolil) Etilamina	26	0.3

que algunos de estos derivados estaban desprovistos de acción sobre los receptores H₁ y tenían mayor actividad sobre los receptores H₂, hasta llegar a ser agonistas selectivos H₂.

Como los receptores son entidades estructurales dinámicas, con gran relación entre la estructura y la actividad, las investigaciones llegaron a demostrar que algunos agonistas actúan al través del sistema amplificador de los monofosfatos cíclicos de adenosina o guanosina y que la histamina actúa como neurotransmisor en algunas funciones cerebrales (cuadro 7).^{7,8}

Cuadro 7. Neurotransmisores y antagonistas asociados con el sistema del monofosfato cíclico de adenosina.

Neurotransmisor	Antagonista
Dopamina	Clorpromazina Metoclopramida
Serotonina	LSD
Histamina H ₂	Imipramina Amitriptilina
Norepinefrina	Propranolol
Octopamina	Fentolamina

Una vez conocida la estructura y el mecanismo de acción de los agonistas H_1 y H_2 aparecieron los antagonistas: los antihistamínicos clásicos como bloqueadores del receptor H_1 y los antihistamínicos bloqueadores del receptor H_2 .

El primer antagonista H_2 fue la burimamida, que se administraba por vía parenteral y bloqueaba la acción de la histamina sobre la secreción gástrica.⁹ Por sus efectos tóxicos se usó por corto tiempo, al cabo del cual apareció la metiamida, químicamente similar y con las mismas propiedades de bloquear el efecto de la histamina y de la penta-gastrina sobre el jugo gástrico; su administración era por vía bucal, pero también tuvo que abandonarse por haber producido agranulocitosis.

El siguiente fármaco antagonista de los receptores H_2 , fue la cimetidina, que posee un grupo ciano y una guanidina en la cadena lateral, que actúa por vía bucal o endovenosa y se elimina por el riñón sin transformarse. Ejerce su acción ocupando el receptor H_2 , en forma competitiva y reversible, en las células productoras de ácido y de pepsina en el estómago; no afecta la motilidad gástrica, la secreción de bilis ni la de jugo pancreático. Actúa sobre la secreción gástrica por un mecanismo diferente al de los antiácidos y los anticolinérgicos. Sus efectos colaterales en animales de experimentación han sido ligera disminución del tamaño de los testículos, de las vesículas seminales y de la próstata. En el hombre ha habido disminución de la libido y algunos casos de ginecomastia, urticaria, aumento de la concentración sérica de creatinina y efecto sobre los niveles de prolactina y hormona paratiroidea, cuyo efecto clínico ha sido de poca importancia.¹⁰ Este medicamento ha representado un progreso terapéutico, por inhibir eficazmente la secreción ácida del estómago y disminuir la morbilidad por enfermedad péptica.

Recientemente se ha empezado a usar la ranitidina que es una variante molecular de la cimetidina, donde el anillo imidazol ha sido reemplazado, con algunos cambios menores en la cadena lateral de la cianoguanidina.¹¹ Es cinco veces más potente que la cimetidina en su acción inhibitoria de la secreción gástrica, por lo que se usa en dosis menores, pero parece tener los mismos efectos colaterales y la misma eficacia terapéutica.

Uso y resultados en la enfermedad péptica

La úlcera péptica es de evolución cíclica, que explica una de las características del dolor ulceroso: la periodicidad. La cicatrización temporal puede ocurrir espontáneamente o con la administración de un placebo, por lo que el estudio de un medicamento nuevo debe ser siempre doble ciego. Así, se ha encontrado que la úlcera duodenal cicatriza en 40 por ciento de los casos y la úlcera gástrica en 35 por ciento con la ayuda de un placebo, pero este no previene las recaídas que aparecen en la historia natural de la enfermedad.¹² Con los antagonistas H_2 se obtiene la mejoría en 38 por ciento

Cuadro 8. Tratamiento de la úlcera péptica con antagonistas H_2

300 mg cuatro veces al día por seis semanas
300 mg dos veces al día por seis semanas
300 mg una vez al día por seis meses

de las úlceras duodenales y en 75 por ciento de las gástricas y el tratamiento de sostén disminuye la frecuencia de las recaídas (cuadro 8).

No parece haber consecuencias de la inhibición gástrica a largo plazo—en esto se parece a la vagotomía— y no hay informes de anemia megaloblástica por deficiencia de factor intrínseco; únicamente hay que tener en cuenta los efectos colaterales en la esfera hormonal, que se presentan raramente y que son de escasa importancia clínica.

El reflujo gastroesofágico ácido-péptico es el factor más importante en la etiología de la esofagitis péptica. El efecto benéfico de los antagonistas H_2 se obtiene por el cambio del pH de la secreción gástrica, ya que el reflujo de líquido con pH neutro no causa irritación de la mucosa esofágica.¹³ Sin embargo, esto no implica que se dejen de usar las demás medidas terapéuticas que han estado indicadas en el tratamiento de la esofagitis péptica (cuadro 9). En ocasiones, la alteración anatómica

Cuadro 9. Tratamiento médico de la esofagitis péptica.

Dieta blanda	Evitar:
Bajar de peso	Grasas
No fumar	Chocolate
Elevar la cabecera de la cama	Alcohol
Antiácidos	Condimentos
Aumentar la presión del esfínter esofágico inferior	Alimentos nocivos
Disminuir la acidez gástrica	Metoclopramida
	Betanecol
	Antagonistas H_2

requiere corrección quirúrgica, pero con una frecuencia menor que en el pasado. Las estenosis esofágicas se pueden dilatar y la mejoría persiste durante un tiempo más prolongado. Con anterioridad al uso de los antagonistas H_2 las estenosis reaparecían muy pronto, por la persistencia del reflujo ácido-péptico.

Finalmente, en lo que se refiere a las gastro-duodenitis erosivas con hemorragia, que constituyen la segunda causa en frecuencia de ingreso de pacientes al servicio de gastroenterología del Hospital General del Centro Médico Nacional son causadas por la ingestión de ácido acetilsalicílico o alcohol o por *stress*, los cuales provocan la ruptura de la barrera de mucopolisacáridos de la mucosa gástrica, con difusión retrógrada de los iones hidrógeno y la ulceración correspondiente. Los antagonistas H_2 , añadidos al tratamiento convencional, han mejorado la morbilidad y mortalidad del padecimiento.¹⁴

REFERENCIAS

1. Sepúlveda, B.: *Generalidades acerca de los antagonistas de la histamina*. GAC. MÉD. MÉX. 113, Supl. 1:1, 1977.
2. Parascandola, J.: *Origins of the receptor theory*. Trends Pharmacol. Sci. 2:105, 1980.
3. Ariens, E. J.: *Receptors: from fiction to fact*. Trends Pharmacol. Sci. 1:11, 1979.
4. Cuthbert, A. W.: *Men, molecules and machines*. Trends Pharmacol. Sci. 1:1, 1979.
5. Ash, A. S. F. y Schild, H. O.: *Receptors mediating some actions of histamine*. Br. J. Pharmac. Chemother. 17: 1966.
6. Gilman, A. G.; Mayer, S. E. y Melmon, K. L.: *Pharmacodynamics*. En: *The pharmacological basis of therapeutics*. 6a. ed. Goodman, L. S. y Gilman, A. (Eds.). Nueva York, The McMillan Co. 1980.
7. Haas, H. L. y Bucker, V. M.: *Histamine H_2 receptors on simple central neurones*. Nature 255:634, 1975.
8. Greengard, P.: *Some chemical aspects of neurotransmitter action*. Trends Pharmacol. Sci. 1:27, 1979.
9. Sepúlveda, B.: *Historia, bioquímica, farmacología y toxicología de la cimetidina*. GAC. MÉD. MÉX. 113, Supl 1:9, 1977.
10. Sherwood, J. K.; Ackroyd, F. W. y Garcia, M.: *Effect of cimetidine on circulating parathyroid hormone in primary hyperparathyroidism*. Lancet 1:616, 1980.
11. Langman, M. J. S.; Henry, D. A.; Bell, G. D.; Burnham, W. y Ogilvy, A.: *Cimetidine and ranitidine in duodenal ulcer*. Br. Med. J. 4:473, 1980.
12. Segovia, E.; Ramírez Degollado, J. y Sepúlveda, B.: *Tratamiento a corto plazo de la úlcera péptica con cimetidina*. GAC. MÉD. MÉX. 113, Supl. 1:13, 1977.
13. Ramírez Degollado J.; Segovia, E. y Sepúlveda, B.: *Tratamiento de la esofagitis péptica con cimetidina*. GAC. MÉD. MÉX. 113, Supl. 1:6, 1977.
14. Landa, L., Ramírez Degollado, J. y Sepúlveda, B.: *Tratamiento de la gastritis erosiva con cimetidina*. GAC. MÉD. MÉX. 113, Supl. 1:13, 1977.

IV. AGONISTAS EN LOS RECEPTORES ADRENERGICOS BETA DEL ARBOL BRONQUIAL

CARLOS R. PACHECO *

Las drogas simpaticomiméticas que poseen efecto broncodilatador son: la adrenalina y la efedrina, por su acción estimulante sobre los receptores alfa y beta; el isoproterenol, por su acción agonista sobre los receptores adrenérgicos beta₁ y beta₂; y los estimulantes relativamente específicos de los receptores adrenérgicos beta₂, como son: la isometarina, la terbutalina, el metaproterenol (orciprenalina), el salbutamol (albuterol) y el fenoterol. La utilidad clínica específica de los estimulantes de los receptores adrenérgicos beta del árbol bronquial es la terapéutica del broncoespasmo que se presenta en el asma bronquial, el enfisema y la bronquitis.

La adrenalina fue obtenida en estado puro por Takamine en 1901 y sintetizada por Stulz en 1903; en 1906 se supo que la inyección de esta droga tenía propiedad broncodilatadora. Desde entonces sigue siendo uno de los fármacos más potentes para tratar los síntomas agudos de broncoespasmo e hipersecreción bronquial en situación de urgencia. La droga también se emplea por inhalación. La adrenalina tiene una potente acción broncodilatadora, más evidente cuando el músculo bronquial está contraído debido a una enfermedad, como el asma bronquial o a drogas y a autacooides, como la histamina, los ésteres de la colina, la pilocarpina, la bradiquinina y las prostaglandinas. En tales circunstancias la adrenalina tiene un intenso efecto terapéutico como antagonista fisiológico a la influencia broncoconstrictora, en vista de que no está limitada por las drogas antihistamínicas. La adrenalina también favorece la ventilación al través de su acción alfa receptora, pues mejora la congestión de la mucosa bronquial produciendo constricción del lecho vascular pulmonar y de los vasos bronquiales. Su acción benéfica en el enfermo asmático se debe en parte a la inhibición del efecto histamínico; esta acción es por estimulación selectiva de los receptores adrenérgicos beta₂. La dosis letal en el hombre causa la muerte por bloqueo alvéolo-capilar, debido a edema pulmonar.

La efedrina fue descrita por primera vez en 1924; al ser el primer broncodilatador eficaz que podía ingerirse, constituyó un progreso importante en el tratamiento del broncoespasmo. La relajación del músculo bronquial que produce es menos importante pero más duradera que la de la adrenalina. Por lo tanto, la efedrina es útil para los casos moderados de acceso asmático y en el asma crónica que necesita medicación continua.

* Académico titular. Director General de Control de la Tuberculosis y Enfermedades del Aparato Respiratorio. Secretaría de Salubridad y Asistencia.

El isoproterenol (isoprenalina) es el más potente de los broncodilatadores, por la brevedad del comienzo y la intensidad de su acción, aunque su efecto dura poco. Actúa casi exclusivamente sobre los receptores beta y de manera muy escasa sobre los receptores alfa. Sus principales acciones se manifiestan sobre el corazón, los músculos lisos de los bronquios, la vasculatura de los músculos esqueléticos y el tracto digestivo.

El isoproterenol relaja casi todas las variedades del músculo liso cuando el tono es elevado, pero esta acción se encuentra más pronunciada en los bronquios y el tracto gastrointestinal. Previene o cura la broncoconstricción debida a las drogas en los animales y a las drogas y al asma bronquial en el hombre. La tolerancia a este medicamento se desarrolla con el uso excesivo de la droga. Su efecto en el asma se debe en parte a un efecto adicional que mejora la actividad antihistamínica; esta acción se debe a estimulación selectiva de los receptores beta₂.

En vista de sus efectos indeseables sobre el aparato cardiovascular, el isoproterenol ha sido parcialmente sustituido por estimulantes más específicos en los receptores adrenérgicos beta₂. Los fármacos más nuevos como son la isetarina, el metaproterenol, la terbutalina, el salbutamol y el fenoterol, tienen la ventaja de su efecto más específico sobre los receptores adrenérgicos beta₂, lo que produce broncodilatación con menor efecto sobre el músculo cardíaco (actividad beta₁). Prácticamente carecen de acción sobre los receptores adrenérgicos alfa (hipertensión arterial, palidez, retención urinaria). Estas drogas ejercen una acción más duradera y a diferencia de la adrenalina y del isoproterenol, tienen diversos grados de biodisponibilidad cuando se administran por vía bucal (de 4 a 6 horas). Sin embargo, la isetarina exhibe un tiempo de acción muy breve, no mayor de hora y media, por lo cual su utilidad clínica es reducida. También carecen de los efectos estimulantes amfetamínicos que la efedrina ejerce sobre el sistema nervioso central, aunque son comunes los temblores por estimulación del músculo estriado con la administración de terbutalina y salbutamol.

En el paciente asmático, el salbutamol y el isoproterenol son equipotentes como broncodilatadores cuando se administran por aerosol, pero se requiere una dosis de salbutamol diez veces mayor para causar la cardioaceleración que provoca una dosis de isoproterenol; esto proporciona mayor utilidad terapéutica al salbutamol. La terbutalina inhalada aumenta el movimiento ciliar del epitelio de la tráquea y por lo tanto facilita la expulsión de las secreciones.

Cuando estos nuevos agentes se administran por inhalación muestran mayor efecto terapéutico que cuando se emplean por ingestión. Son de especial utilidad en los casos agudos de asma. Sin embargo se observan dos riesgos importantes: el de su empleo excesivo y la aparición de tolerancia. Ante el comienzo rápido de la acción y la potente actividad de estos fármacos, los pacientes en quienes

los síntomas de broncoespasmo reaparecen, tienden a menudo a repetir la dosis con gran frecuencia. El empleo excesivo de inhalaciones de isoproterenol en Inglaterra en sujetos con espasmo bronquial, se acompañó de aumento en la mortalidad de los asmáticos entre los años 1965 y 1970. Nunca se ha esclarecido a fondo la causa de la muerte de estos enfermos. Se señalaron múltiples factores como son la dosis excesiva de la droga o la combinación del gas freón que servía como medio para expulsar el fármaco, ocasionándose arritmia cardíaca y muerte, así como asfixia por enfermedad progresiva en sujetos que no acudían oportunamente al médico por el beneficio transitorio y falsamente tranquilizador que recibían con el uso de los inhaladores.

El otro inconveniente terapéutico importante de estos medicamentos es la posibilidad de que aparezca tolerancia por repetir la dosis e incluso un efecto paradójico, es decir broncoconstricción después de broncodilatación inicial. Este efecto sólo se ha comprobado con el uso del isoproterenol, pero la duración de la acción broncodilatadora también parece disminuir con los otros agentes, a medida que se emplean por un tiempo prolongado.

El metaproterenol, la terbutalina y el salbutamol, cuando se usan por vía bucal, exhiben acción menos intensa, inicio más lento de su actividad terapéutica y efectos adversos más frecuentes que cuando se administran por otras vías, pero menor riesgo de que causen tolerancia adquirida por el empleo de múltiples dosis. La vía bucal se usa de preferencia en los casos de asma crónica. Un factor limitante de consideración en el empleo de estos fármacos es el temblor, que generalmente se presenta con dosis diarias de 5 mg de terbutalina o de 4 mg de salbutamol, en 30 por ciento de los pacientes que ingieren estos medicamentos.

Estos agentes estimulantes de los receptores adrenérgicos beta₂ pueden usarse durante tiempo indefinido, pues su empleo no sólo es de utilidad para dominar el broncoespasmo sino también para prevenirlo, para lo cual se deben administrar con un tiempo intermedio no menor de seis horas.

El uso concomitante de un agente simpaticomimético con otro no es recomendable, puesto que sus efectos sumados sobre el sistema cardiovascular pueden ser muy graves. Debe dejarse un lapso suficiente después de suspender una de estas drogas, antes de instituir una terapéutica con otra. Sin embargo, esta recomendación no es válida para el uso de un aerosol broncodilatador, cuando es urgente aliviar un ataque agudo de broncoespasmo en pacientes que reciben tratamiento por vía bucal de manera crónica.

La intoxicación por estos fármacos se observa con dosis excesivas o en sujetos sensibles. El enfermo presenta rubor, taquicardia y cefalea, cuyo tratamiento se lleva al cabo con cualquier agente bloqueador de los receptores adrenérgicos beta, del tipo del propranolol. Estos últimos medicamentos deben emplearse con precaución, pues ocasionan broncoespasmo grave en sujetos sensibles.

V. BIOQUIMICA DE LA TRANSMISION NEURONAL. FARMACOLOGIA DEL PARKINSONISMO

LUIS LOMBARDO *

Como se ha señalado ya, el conocimiento de los receptores celulares periféricos ubicados en diversos órganos se ha enriquecido en forma importante en las últimas dos décadas. Gracias a ello el arsenal terapéutico con que cuenta el clínico para mitigar o aliviar los síntomas de diversas enfermedades es más abundante.

En el caso de los receptores periféricos, el modelo de experimentación es relativamente sencillo, ya que hallándose los receptores y los efectores fuera del sistema nervioso central, su acción se puede observar sin mayores problemas.

Un ejemplo de ello, conocido desde fines del siglo pasado y que sirvió como base para la estructuración de la teoría de liberación de sustancias en las terminaciones nerviosas, es el efecto bloqueador que posee el curare sobre la placa neuromuscular.

Pero en el caso de la liberación de sustancias en las terminaciones pre y post sinápticas en el sistema nervioso central, el modelo de estudio es mucho más complejo, ya que no es posible dividir o separar las estructuras que lo integran sin romper sus conexiones y por lo tanto, alterar sustancialmente sus funciones.

Una de las investigaciones que marcó una nueva etapa en el conocimiento de la bioquímica de la transmisión neuronal es la referente a los estudios acerca de las causas que desencadenan las alteraciones en el parkinsonismo y a las cuales me referiré en una breve reseña histórica.¹⁻⁵

En 1957 Blaschko sugirió como hipótesis de trabajo que la dopamina poseía una función específica en el sistema nervioso central, postulando que esta sustancia actuaba como un neurotransmisor en el circuito del neostriado, particularmente en la *pars compacta* de la sustancia *nigra*, el núcleo caudado y el putamen, o sean las estructuras involucradas en la enfermedad de Parkinson. Los trabajos de Carlson y col. permitieron determinar cuantitativamente y conocer la distribución de esta monoamina en el cerebro. McLennan, con base en estudios neurofisiológicos, sostuvo la idea de que la dopamina tenía una función importante en el control de la actividad motora. En 1960, Ehringer y Hornykiewicz demostraron en cerebros de pacientes que habían muerto con parkinsonismo que los ganglios basales contenían cantidades muy bajas de dopamina.

Sobre estas bases propuso Barbeau una hipótesis, que publicó en 1962 con el título de *La patogenia de la enfermedad de Parkinson*, en la que estableció la base teórica en que se apoya el concepto terapéutico. Barbeau postuló que existiendo normalmente dos sistemas antagonísticos equilibrados, uno representado por el grupo de las serotoninas y las catecolaminas y el otro por la acetilcolina y la histamina, el parkinsonismo ocurre por deficiencia de catecolaminas, fundamentalmente dopamina, en los ganglios basales y en la sustancia *nigra* del encéfalo. Fisiológicamente la dopamina actúa como inhibidor de las vías nigro-estriadas del sistema extrapiramidal, en tanto que la acetilcolina posee una acción excitadora. Cuando existe déficit de dopamina los sistemas antagonísticos dopaminérgico y colinérgico se desequilibran. Por consiguiente, los síntomas del parkinsonismo se pueden mejorar, ya sea inhibiendo el sistema colinérgico con drogas de efecto atropínico (belladona, trihexifenidil y otras) o bien aumentando la capacidad del sistema dopaminérgico mediante dopamina. El autor sugirió además que tal desajuste se traducía en las manifestaciones clínicas de rigidez y bradicinesia, mientras que un desequilibrio similar en los sistemas serotonina-histamina daba lugar al síntoma temblor.

Considerando que el sustrato bioquímico de este síndrome podría ser un déficit de dopamina a nivel de los ganglios basales, se pensó que administrando este neurotransmisor como terapéutica de sustitución, los síntomas se aliviarían. Pero al demostrarse que la dopamina no atraviesa la barrera hemato-encefálica y que no influye en la mejoría de los síntomas, pronto se supo que en cambio algunos precursores de ella sí lo hacían. Los primeros informes sobre ensayos clínicos hechos con *levo-Dopa* son de Birkmayer y Hornykiewicz en 1961, casi simultáneamente con Barbeau y col. De 1961 a 1966 se realizaron numerosas experiencias clínicas con *levo-Dopa* y otros con *D,L-Dopa*; los resultados terapéuticos fueron variables, ya que en algunos ensayos las conclusiones eran favorables y en otros no. Cotzias y col., en 1967, usaron *D,L-Dopa* en dosis mucho más altas que las que habían sido empleadas por otros autores y obtuvieron excelentes resultados en la modificación de los síntomas. En 1969 este mismo grupo utilizó *L-Dopa* en el tratamiento de un grupo de pacientes y mostró que los resultados eran muy favorables y que la mejoría es mantenida durante todo el tiempo de tratamiento. Estas observaciones fueron confirmadas posteriormente por Yahr y col. y más tarde, por muchos otros.

Esta serie de investigaciones permitió corroborar la hipótesis de trabajo original. Sin embargo nuevos estudios han demostrado que estas ideas aunque válidas, no corresponden estrictamente a la realidad, ya que actualmente se piensa que otras estructuras del sistema nervioso y varios neurotransmisores más, influyen en el equilibrio del sistema extrapiramidal. Estos son el ácido gamma aminobutírico, el ácido glutámico, la sustancia P

* Académico numerario. Hospital General. Centro Médico Nacional. Instituto Mexicano del Seguro Social.

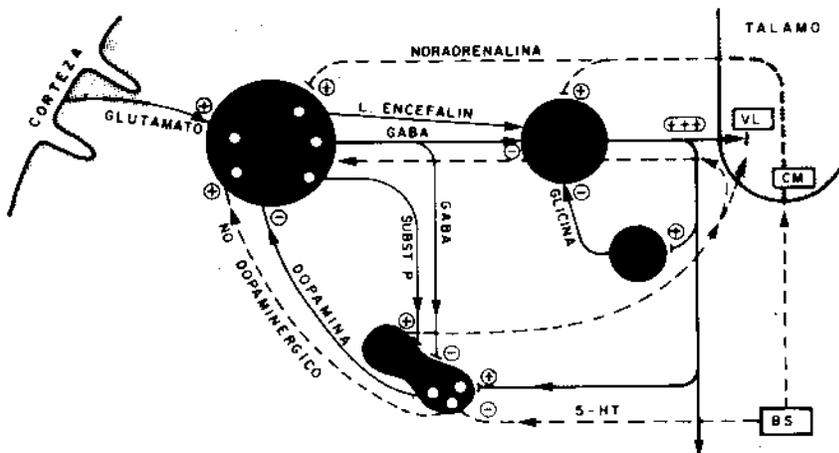


Fig. 4. Representación esquemática de la acción de los neurotransmisores en los ganglios basales. (Tomado de Barbeau, A.⁶).

y otros. Para dar una idea de la complejidad de estos sistemas y su interacción, en la figura 4 se muestra un esquema, tomado de Barbeau, en el que se indican las diversas conexiones de los ganglios basales y los neurotransmisores que actúan.⁶

No obstante, la base del tratamiento del parkinsonismo sigue siendo la levo-Dopa, ya que la administración de estos otros neurotransmisores no influye en la corrección de los síntomas. Cabe mencionar sin embargo que algunas sustancias agonistas de la levo-Dopa, como la bromocriptina, sí actúan modificando los síntomas del parkinsonismo si se administran en dosis suficientes.⁷

La idea original de los mensajeros químicos se ha enriquecido con el descubrimiento de otros transmisores que también influyen en el funcionamiento del sistema nervioso y han surgido nuevos conceptos que amplían el panorama de la transferencia de información neuronal.

Los transmisores sinápticos tienen las siguientes características:

1. Se encuentran en las terminaciones nerviosas.
2. Son sintetizados localmente.
3. Se liberan bajo estimulación.
4. Reproducen los eventos normales cuando las neuronas son estimuladas.
5. Antagonizan a los agentes bloqueadores.
6. Su efecto es efímero.
7. Su distribución es desigual en el sistema nervioso.

Básicamente se pensaba que un neurotransmisor actuaba sobre un receptor específico produciendo una acción agonista o antagonista. Sin embargo existen otras hipótesis que explican las diversas respuestas que pueden observarse. La idea de que pueda haber agonistas "parciales" y "totales"; de que existan neurotransmisores con "afinidad" a receptores comunes o que tengan "competidores"

Cuadro 10. Probables transmisores sinápticos.

Acetilcolina
Norepinefrina
Dopamina
Serotonina
Acido gamma aminobutírico
Acido glutámico
Glicina

que los bloquean; la falta de respuesta por la "ocupación" de los receptores o la respuesta exagerada por los "sistemas de amplificación" en circuitos neuronales afines, son algunas de las ideas sobre las cuales se está trabajando para explicar la forma en que se modula la acción neuronal.^{8,9} Además, el número de neurotransmisores conocidos se ha incrementado conforme han aparecido nuevas técnicas de estudio.

En 1963 McLennon identificaba siete neurotransmisores (cuadro 10). En realidad, para explicar una acción excitadora y otra inhibitoria, estos neurotransmisores parecen ser más que suficientes. Sin embargo esta situación que pudiera ser tan simple, no es cierta.¹⁰ Recientemente se ha descubierto que muchos péptidos actúan como posibles transmisores en el sistema nervioso. En el cuadro 11 se enumeran algunos de ellos. Estos nuevos conceptos han provocado interés y dudas. Las dudas se generan al demostrarse que existen más de 20 péptidos mensajeros de información.¹¹

Cuadro 11. Péptidos activos en las neuronas del sistema nervioso central con posible acción como neurotransmisores.

Hormonas hipotalámicas

Hormona liberadora de tirotrina (TRH)
Hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH)
Somatostatina
Factor inhibidor del melanocito (MIF)

Hormonas de la pituitaria anterior

Metionina encefalina
Leucina encefalina
 α Endorfina
 β Endorfina
 δ Endorfina
 α Hormona estimulante del melanocito (MSH α)
 β Hormona estimulante del melanocito (MSH β)
Corticotropina 4-10
Hormona del crecimiento
Prolactina

Hormona de la pituitaria posterior

Vasopresina

Otros péptidos

Sustancia P.
Angiotensina II
Neurotensina
Bombesina
Colecistoquinina
Escotofobina
Carnosina

Tamado de Martín, J. D. 1978.

Por otro lado los neurotransmisores "clásicos" o conocidos son de moléculas pequeñas, mientras que los polipéptidos están constituidos por 30 o más aminoácidos; por tanto poseen pesos moleculares muy elevados. Es más, muchos péptidos que se han identificado en el cerebro se conocían antes como hormonas con acción periférica o a distancia, tales como la angiotensina II y las similares a la gastrina y colecistoquinina. Aun algunas hormonas de la pituitaria, como la prolactina, la hormona corticotrófica, la estimulante del tiroides, la del crecimiento y también las hormonas pancreáticas, la insulina y el glucagon parece ser que están presentes en el encéfalo y actúan localmente.

El hecho es que actualmente las diferencias que aparentemente existían entre hormonas y neurotransmisores son cada vez más vagas y en muchas ocasiones esta diferencia no existe; ejemplo de ello es que la noradrenalina ha sido considerada desde hace mucho como un neurotransmisor y también como una hormona.

Los procedimientos de radioinmunoanálisis e inmunohistoquímicos, con sus variantes como la inmunofluorescencia; las técnicas con peroxidasa y la peroxidasa-antiperoxidasa (PAP), han permitido poder reconocer estas sustancias neurotransmisoras en las terminaciones nerviosas y es de esperar que en un futuro próximo el conocimiento de estos mensajeros químicos se amplíe más y por otro lado, que se sepa en forma más precisa los mecanismos por los que estos elementos modulan la actividad neuronal.

REFERENCIAS

1. Lombardo, L.: *Avances recientes en la terapéutica del síndrome de Parkinson*. GAC. MÉD. MÉX. 107:513, 1974.
2. Lombardo, L.: *Utilidad y efectos colaterales de la L-Dopa en pacientes con síndrome de Parkinson*. Arch. Invest. Méd. (Méx.) 4:215, 1973.
3. Lombardo, L.; De la Garza, R. e Iván-Reynoso, G.: *Tratamiento del síndrome de Parkinson con l-Dopa y un inhibidor de la descarboxilasa*. Arch. Invest. Méd. (Méx.) 5:105, 1974.
4. Lombardo, L.: *La terapéutica en el síndrome de Parkinson*. (Editorial). Neurol. Neurocir. Psiqu. (Méx.) 17: 209, 1976.
5. Lombardo, L. y De la Garza, R.: *Tratamiento del síndrome de Parkinson con una combinación de levodopa y carbidopa*. Arch. Invest. Méd. (Méx.) 8:123, 1977.
6. Barbeau, A.: En: *Special courses*. Am. Acad. Neurol. Meet. Neuropharmacology 1:1, 1979.
7. Rascol, A.; Guiraud, B.; Montastruc, J. L.; David, J. y Clanet, M.: *Long-term treatment of Parkinson's disease with bromocriptine*. J. Neurol. Neurosurg. Psych. 42: 143, 1979.
8. Gilman, A. G.; Mayer, S. E y Melmon, K. L.: *Pharmacodynamics: Mechanisms of drug action and the relationship between drug concentration and effect*. En: *The pharmacological basis of therapeutics*. 6a. Ed. Goodman, L. A. y Gilman, A. (Ed.). Nueva York, The Macmillan Company. 1980, p. 28.
9. Greengard, P.: *Some chemical aspects of neurotransmitter action*. Trend Pharmacol. Sci. 1:27, 1979.
10. Ariens, E. J.: *Receptors: from fiction to fact*. Trends Pharmacol. Sci. 1:11, 1979.
11. Hokfelt, T.; Johansson, O.; Ljungdahl, A.; Lundberg, J. M. y Shulzberg, M.: *Peptidergic neurons*. Nature (Lond.) 281:515, 1980.