

ACTUALIZACION POR TEMAS

Sección a cargo del
Dr. Juan Ramón de la Fuente Ramírez*

Bloqueadores Beta en Psiquiatría

La identificación de receptores adrenérgicos en el sistema nervioso autónomo ha constituido uno de los avances más importantes en neurofarmacología. Con base en su respuesta a los agentes agonistas o activadores y a los antagonistas o bloqueadores, se ha denominado a estos receptores, *alfa* y *beta*.

Los receptores alfa adrenérgicos son activados fundamentalmente por la norepinefrina y bloqueados por la fentolamina y la fenoxibenzamina. Estos al ser estimulados producen una serie de efectos tales como vasoconstricción, midriasis y contracción de esfínteres en el estómago y la vejiga. Los receptores beta son activados fundamentalmente por el isoproterenol y bloqueados por drogas tales como el propranolol o el practolol. La estimulación de los receptores beta produce vasodilatación, relajación de esfínteres del estómago y la vejiga, relajación bronquial y una serie de efectos a nivel cardíaco, tales como un aumento de la frecuencia, de la velocidad de conducción y de la contractilidad. Precisamente porque hay receptores beta que actúan fundamentalmente a nivel del corazón y otros cuyo efecto ocurre más bien a otros niveles, éstos han sido subdivididos en receptores beta 1 —si actúan fundamentalmente a nivel cardíaco— y receptores beta 2 —si actúan sobre las otras funciones mencionadas— a las cuales podría añadirse la liberación de glucosa a partir de glucógeno en el hígado y una elevación en la concentración plasmática de ácidos grasos libres (1).

La importancia clínica y farmacológica de esta clasificación es evidente si se considera que entre los fármacos capaces de bloquear los receptores beta hay algunos que actúan principalmente en los receptores beta 1, mientras que otros tienen un espectro de acción más amplio (2). Aunque también los receptores alfa se han subdividido en alfa 1 y alfa 2, entrar en detalles al respecto está fuera del propósito de esta discusión en la que se pretende exclusivamente revisar los posibles efectos en algunos síndromes psiquiátricos de uno de los beta-bloqueadores más populares en la actualidad: el propranolol.

Es importante mencionar que aunque existe evidencia muy clara en relación a la existencia de beta-receptores en el sistema nervioso central (3), el estudio de éstos es técnicamente limitado y mucho más complejo que el de los beta-receptores periféricos. Sin embargo, es precisamente su localización central lo que los hace potencialmente interesantes en psiquiatría. El asunto se complica aún más por el hecho de que varias de las drogas que actúan a nivel de los receptores beta difieren entre sí, tanto en su capacidad para cruzar la barrera hematoencefálica, como en sus efectos a nivel de la membrana (4). Estos son algunos de los motivos por los cuales esta discusión se limita al uso del propranolol en estudios clínicos.

Ansiedad

La idea de que al menos ciertos cuadros de ansiedad están relacionados con una hiperactivación del sistema nervioso simpático, no es novedosa. De hecho, la presencia de palpitaciones, diaforesis, náusea, espasmos musculares, temblores, etc., que se observan con frecuencia en enfermos ansiosos, hace que tal posibilidad parezca muy razonable. Sin embargo, no son pocos los enfermos cuyo cuadro clínico presenta datos mucho más subjetivos, tales como preocupación, aprensión, tensión, "nerviosismo", etc., y más aún hay quienes desarrollan fobias o cuadros compulsivos y otros que caen en estados de pánico a consecuencia de su ansiedad.

Es evidente entonces que la ansiedad no solamente tiene múltiples formas de presentación clínica, sino que es poco probable que ésta, desde el punto de vista fisiológico y bioquímico, sea el resultado de un proceso único. Estas observaciones concuerdan con la incongruencia de los resultados de un gran número de estudios neurofisiológicos en los que se ha intentado cuantificar y clasificar a la ansiedad con base en la función de la corteza suprarrenal, la frecuencia de las ondas alfa en el electroencefalograma, la activación de las glándulas sudoríparas, la presión arterial, etc. (5, 6).

El empleo del propranolol en enfermos ansiosos se basó originalmente en la observación de que algunos cardiopatas tratados con esta droga mejoraban notablemente no sólo en cuanto a su función cardíaca, sino también en relación a su estado de ansiedad (7). A partir de esta observación se empezó a popularizar su uso en aquellos enfermos que teniendo síntomas cardiovasculares tales como dolor precordial, disnea, palpitaciones, mareos, etc., no tenían, en opinión de sus médicos, "patología orgánica". Tan limitada es esta perspectiva como la de quien hace diagnósticos de neurosis cardíaca, astenia neurocirculatoria o psicocardiopatía. Pero independientemente de esto, parece ser un hecho comprobado el que los enfermos con estados de ansiedad y un predominio clínico de síntomas cardiovasculares, responden satisfactoriamente al tratamiento con propranolol (8).

Es difícil establecer conclusiones en relación a 13 estudios dobleciego revisados recientemente (9), en los que la eficiencia del propranolol fue comparada con los efectos de un placebo, pues a pesar de la superioridad estadística del primero, sus efectos terapéuticos parecen limitarse a los casos de enfermos con una fuerte tendencia a somatizar. Quizá sea más importante señalar que el propranolol no resultó superior a las benzodiazepinas convencionales en ninguno de los estudios controlados que se revisaron.

Entre los estudios no controlados, destaca el realizado por Hawkins, en Inglaterra (10), en el que utilizó el propranolol en un grupo de enfermos que había desarrollado dependencia a otros tranquilizantes. Esta podría ser una indicación muy válida para su uso, pues aunque el 15% de los pacientes en la mencionada serie no toleró el medica-

*Instituto Nacional de Nutrición, México, D.F.

mento debido a efectos indeseables tales como fatiga, mareos, bradicardia o hipotensión, de acuerdo a los criterios del autor, cerca de un 80% de los restantes mejoró en forma significativa destacándose nuevamente aquéllos que él clasificó como casos de "ansiedad física". El mismo autor señala que la forma de tratar a estos enfermos, consiste en agregar el propanolol al tranquilizante al que son dependientes, generalmente benzodiazepinas o barbitúricos para luego disminuir éstos en forma gradual.

La dosis media a la que se ha empleado el propanolol en enfermos ansiosos, es de aproximadamente 120 mg al día, aunque ha fluctuado desde 60 hasta 1200 mg diarios (9). Si bien esta última parecería ser una dosis excesiva, Suzman (8) ha enfatizado que muchos enfermos requieren de dosis altas para su mejoría.

Esquizofrenia

Si en opinión de muchos el uso del propanolol en estados de ansiedad está poco fundamentado, sus posibilidades en el tratamiento de la esquizofrenia, al menos en principio, parecerían estarlo menos. Sin embargo, Atsmon (11), en Jerusalén, y Yorkston (12), en Londres, han tratado a un buen número de estos enfermos, aparentemente con buenos resultados.

Las dosis utilizadas en estos casos han oscilado entre 360 y 3 000 mg al día, con una media aproximada de 1 250 mg diarios. A pesar de estas dosis, son sorprendentemente pocos los efectos indeseables y las reacciones tóxicas observadas por estos autores. Mas aún, Atsmon ha observado que cuando disminuye el pulso a menos de 60 por minuto y la presión arterial a 90 sobre 60, se logra una notable mejoría de los síntomas psicóticos.

El grupo de Yorkston ha reportado que algunos enfermos esquizofrénicos refractarios al tratamiento con neurolepticos convencionales, mejoran cuando éstos se combinan con propanolol. Aquellos enfermos que han mejorado con el propanolol, casi invariablemente han sufrido recurrencias si por algún motivo éste se suspende. Los efectos colaterales más frecuentemente observados han sido vómito, diarrea, fatiga, alucinaciones hipnagógicas e hipertensión.

Los mecanismos responsables de esta supuesta actividad antipsicótica no son claros. Es poco probable que el propanolol bloquee los receptores postsinápticos de dopamina, ya que los niveles de prolactina permanecen bajos durante el tratamiento (13). No obstante, por lo menos se ha reportado el caso de un enfermo que desarrolló una disquinesia oral severa, la cual fue rápidamente controlada con levomepromazina (14). Sin embargo, tam-

poco ha podido establecerse si el efecto terapéutico es resultado de un bloqueo a nivel de los receptores beta en el cerebro o de algún otro mecanismo. Es interesante señalar que las dosis que estos grupos han utilizado son mucho mayores que las necesarias para bloquear totalmente a los beta-receptores a nivel periférico.

Miscelánea

Hay otras condiciones de interés para el psiquiatra en las que el propanolol puede ser beneficioso para el enfermo. Quizá la más clara de ellas sea la supresión del temblor de manos frecuentemente observado en los enfermos bajo tratamiento con carbonato de litio. El grupo de Rafaelson en Dinamarca (15) ha reportado buenos resultados en aproximadamente dos de cada tres enfermos que presentan esta complicación relativamente menor, pero molesta, producida por el litio. Las dosis utilizadas en estos casos varían de 30 a 80 mg al día. En los casos de temblor esencial, la eficacia del propanolol también ha quedado muy bien establecida; no así en los casos de temblores de tipo parkinsonico, independientemente de su etiología (16).

Hay quienes sugieren que el propanolol puede ser útil en el manejo del síndrome por abstinencia de alcohol (17), sin embargo, los datos que existen hasta el momento son escasos y poco convincentes. En todo caso, es poco probable que el propanolol sea superior a las benzodiazepinas en estas condiciones.

En términos generales, sería conveniente que el psiquiatra se familiarizara con las propiedades farmacocinéticas de este tipo de drogas y con la farmacología de los receptores beta adrenérgicos, ya que su uso podría ser válido en ciertas circunstancias. Sin entrar en detalles, cabe señalar que el propanolol está contraindicado en enfermos con asma, enfermedad pulmonar obstructiva, enfermedad de Raynaud y diabetes; asimismo, debe usarse con cautela en enfermos con cardiopatías y en aquéllos que estén recibiendo simultáneamente otros medicamentos tales como clonidina o drogas hipoglucemiantes (18).

De los efectos mencionados, el más interesante es, sin duda, el observado en enfermos esquizofrénicos. De confirmarse su utilidad en estos casos, mediante estudios bien controlados y poblaciones bien categorizadas, el psiquiatra podría tener no solamente un recurso más que ofrecer al enfermo esquizofrénico, sino también la posibilidad de entender mejor el sustrato fisiopatológico de este grupo de síndromes heterogéneos.

BIBLIOGRAFIA

1. DAY M D: *Autonomic Pharmacology: Experimental and Clinical Aspects*. Nueva York, Churchill Livingstone, 125-162, 1979.
2. LEFKOWITZ R J: B-adrenergic receptors: recognition and regulations. *New Eng. J. Med.* 295:323-328, 1976.
3. LEFKOWITZ R J: Identification and regulation of adrenergic receptors. En: *Psychopharmacology: A Generation of Progress*. Nueva York, Raven Press, 389-395, 1978.
4. JEFFERSON J W: Beta-adrenergic receptor blocking drugs in psychiatry. *Arch. Gen. Psychiat.* 31:681-691, 1974.
5. LADER M: Anxiety, some psychophysiologic aspects. *McLean Hosp. J.* 4:3-15, 1978.
6. GARFIELD S, GERSHON S Y COLS.: Chemically induced anxiety. *Internat. J. Neuropsychiat.* 3:426-432, 1967.
7. GREENBALT D, SHADER R: On the psychopharmacology of beta-blockade. *Curr. Ther. Res.* 19:615-625, 1972.
8. SUZMAN M M: Propranolol in the treatment of anxiety. *Postgrad. Med. J.* 52 (supl 4):168-174, 1976.
9. COLE J O, ALTESMAN R I Y COLS.: Beta-blocking drugs in psychiatry. *McLean Hosp. J.* 4:40-68, 1979.
10. HAWKINGS J: Clinical experience with beta-blockers

- in consultant psychiatric practice. *Scottish Med. J.* 20:294-298, 1975.
11. ATSMON A, BLUM F: The discovery. En: Roberts E., Amacher P (eds): *Propranolol and Schizophrenia*. Nueva York, Liss, 5-38, 1978.
 12. YORKSTON N., GRUZELIER J Y COLS.: Propranolol as an adjunct in the treatment of schizophrenia. En: ROBERTS E, AMACHER P (eds): *Propranolol and Schizophrenia*. Nueva York, Liss, 69-82. 1978,
 13. HANSSEN T, HEYDEN T Y COLS.: Decrease in serum prolactin after propranolol in schizophrenia. *Lancet* 1:101-102, 1978.
 14. AURIOL B, PALANDJIAN N Y COLS.: Beta-blockers in psychiatry. *Nouv. Press Med.* 1:1439, 1972.
 15. RAFAELSON O: Discussion. En: KIELHOLZ P (ed): *Beta-blockers and the Central Nervous System*. Baltimore, Univ. Park Press, 141-148, 1976..
 16. YOUNG R R, GROWDON J H Y COLS: Beta-adrenergic mechanisms in action tremor. *New Eng. J. Med.* 293:950-953, 1975.
 17. CARLSSON C, FAST B: A comparison of the effects of propranolol and diazepam in alcoholics. *Brit. J. Addict.* 71:321-326, 1976.
 18. Editorial. Long-Term Safety of receptor-blocking drugs. *Lancet* 2:1242-1243, 1978.