

Cátedra de Farmacología
Facultad de Medicina de Valencia
(Prof. J. A. Salvá)

Acción cardiovascular de un nuevo bloqueador de los receptores beta: K $\ddot{o}$ 592

por

A. J. Brugger

(Recibido para publicar el 12 de julio de 1967)

DALE, cuando explicaba la modificación de la respuesta a la adrenalina por los alcaloides del cornezuelo del centeno, ya intuyó la dualidad de los receptores adrenérgicos. Posteriormente, ALHQVIST (1, 2) distingue estos receptores por la diferente sensibilidad a distintos simpaticomiméticos, estableciendo dos tipos que se conocen por la denominación de receptores alfa y beta.

La único que conocemos sobre los receptores adrenérgicos, es que son los lugares moleculares en el sujeto biológico, a través de los cuales se supone que las catecolaminas producen sus efectos. La clasificación de los receptores puede hacerse todavía mejor, estudiando la diferente sensibilidad respecto a los simpaticolíticos, ya que unos receptores pueden unirse a ciertos bloqueadores, mientras que los restantes serían sensibles a otros (3), diferenciándose de esta forma también bloqueadores de receptores alfa y bloqueadores de receptores beta; estos últimos son de reciente aparición, estudiándose primero el dicloro isoproterenol por POWELL y SLATER (14, 16), posterior-

mente se estudiaron y se introdujeron el pronetanol (4, 6, 7, 11) y el propranolol (5, 6) por BLACK, DORNHARTS, PILKINGTON y colaboradores.

En este trabajo vamos a estudiar la acción cardiovascular de un nuevo bloqueador de los receptores beta que todavía no se ha introducido en el mercado y que se conoce por las siglas K $\ddot{o}$ 592 y cuya fórmula química es 1-(3-metilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano, cuyo radical 2-hidroxi-3-isopropilaminopropano le puede dar afinidad por los receptores beta y el 3-metilfenoxi, podría actuar como bloqueador, al ocupar una dimensión más amplia que la supuesta área del receptor (3, 12, 13, 15, 17).

Material y métodos

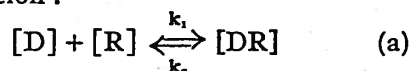
Se han utilizado perros de distintas razas, peso y edades proporcionados por el Servicio Público de Recogida de Animales Vagabundos.

Se anestesiaron con la mezcla cloralosa-uretano (cloralosa 8 g, uretano 40 g y agua destilada 10 cc) administrada in-

travenosamente a razón de 1,46 cc/kg.

Se registró la presión arterial mediante un manómetro de mercurio de ramas en U e inscripción sobre papel milimetrado. Se efectuó, asimismo, un trazado electrocardiográfico sobre el cual se midieron las modificaciones de la frecuencia y de los potenciales eléctricos cardíacos.

Fundamentalmente nos han interesado los resultados obtenidos sobre la frecuencia cardíaca, de los cuales hacemos un estudio matemático aplicando la fórmula de interacción droga-receptor, siguiendo las teorías de interpretación cuantitativa, ya expuestas por MICHAELIS y MENTEN para la enzimología, que siguen la ley de acción de masas (10) y que resumimos a continuación:



$[D]$ = concentración de medicamento en la biofase.

$[R]$ = concentración de los receptores libres.

$[DR]$ = concentración de los receptores combinados con el medicamento.

La fórmula (a) se puede escribir de la siguiente forma:

$$K = \frac{[D][R]}{[DR]} \quad (b)$$

Siendo K la constante de disociación que representa el cociente k_2/k_1 y que se denomina también constante de Michaelis y Menten.

Si denominamos r al número total de receptores, podemos escribir

$$r = [R] + [DR] \text{ y } [R] = r - [DR] \quad (c)$$

Sustituyendo el valor de (c) en la ecuación (b) obtenemos:

$$K = \frac{[D](r - [DR])}{[DR]}$$

Efectuando operaciones y despejando $[DR]$

$$[DR] = \frac{r}{1 + \frac{K}{[D]}} \quad (d)$$

Como el efecto conseguido es proporcional al número de receptores combinados con la droga, podemos deducir que:

$$E_D = \alpha [DR] \quad (e)$$

$$E_{m\acute{a}x} = \alpha r \quad (f)$$

Siendo E_D el efecto que se conseguiría con una concentración $[D]$ de un fármaco; $E_{m\acute{a}x}$ el efecto conseguido con una concentración teórica infinita que pudiera saturar todos los receptores r y α la proporcionalidad que existe entre el efecto que se consigue y el número de receptores combinados, y se denomina actividad intrínseca de un medicamento, cuyo valor real nos es desconocido en todos los casos, pero se puede establecer de un modo relativo al comparar cuantitativamente los efectos máximos conseguidos con distintos fármacos, que actúan sobre los mismos receptores.

Al sustituir (e) y (f) en la ecuación (d) y pasando al primer término $E_{m\acute{a}x}$ tenemos:

$$\frac{E_D}{E_{m\acute{a}x}} = \frac{\alpha}{1 + \frac{K}{[D]}} \quad (g)$$

En la cual resulta fácil calcular los valores de $E_{m\acute{a}x}$ y K , transformándola en la ecuación de una recta y aplicando el método de los mínimos cuadrados, pudiéndose determinar también el factor de correlación dosis-efecto. De las distintas posibilidades de transformar, hemos utilizado la de representar los valores de E_D , frente a los de E_D/D , ya que este método es el mejor para obtener los valores más aproximados $E_{m\acute{a}x}$ y K sin que

influyan decisivamente ni los errores en los valores altos de E_D y D , ni en los valores bajos (8).

$$E_D = B \frac{E_D}{D} + A$$

En esta ecuación de una recta A representa el valor de $E_{m\max}$ y $B = -K$, como se puede deducir de la ecuación (g) sustituyendo α por 1 y la concentración del medicamento en la biofase $[D]$ por la dosis administrada D que es fácilmente medible.

El Kö 592 se administró por vía intravenosa en dosis crecientes, en progresión geométrica de razón 2 a intervalos de 6 minutos.

En algunas experiencias, cuando el efecto conseguido por el Kö 592, ya no aumentaba al acrecentar la dosis, se administró una dosis de 1 a 3 mg/kg de propranolol.

Resultados

SOBRE LA PRESIÓN ARTERIAL: dosis inferiores a 0,60 mg/kg, prácticamente no influyen sobre la tensión arterial, observándose en algunos casos ligeros ascensos tensionales (fig. 1) y, en otros, ligeros descensos. Dosis superiores a 1 mg/kilogramo, producen, sistemáticamente, descensos tensionales que, en algunos experimentos, parece guardar relación con la dosis (fig. 2, 2.^a parte) mientras que en otros no (fig. 1, 2.^a parte). No se efectuó estudio cuantitativo por esta variabilidad hallada, ya que parece indicar la intervención de diversos factores en el establecimiento de la hipotensión. En ningún caso se observó un aumento tensional sistemático tras la administración de Kö 592, como el que describen KAYAALP y KIRAN con el propranolol.

SOBRE LA FRECUENCIA CARDÍACA: la frecuencia cardíaca resultó ser un índice muy selectivo para medir la eficacia del

Kö 592; podemos observar que la administración de dosis progresivas de este fármaco producen las siguientes modificaciones de la frecuencia.

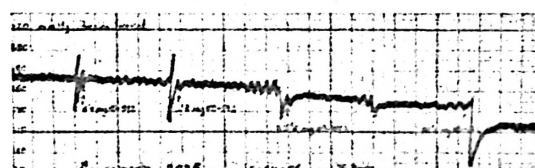
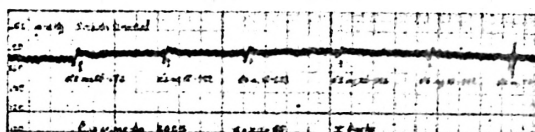


FIG. 1. Efecto sobre la presión arterial de dosis progresivas de Kö 592.

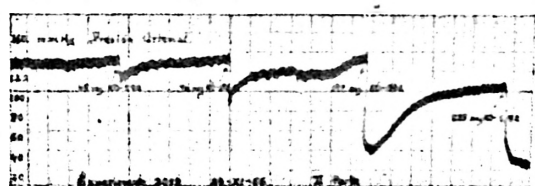
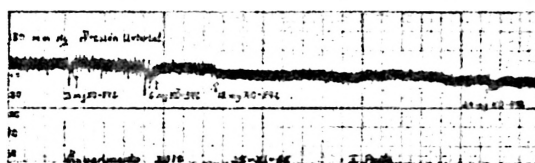


FIG. 2. Efecto sobre la presión arterial de dosis progresivas de Kö 592.

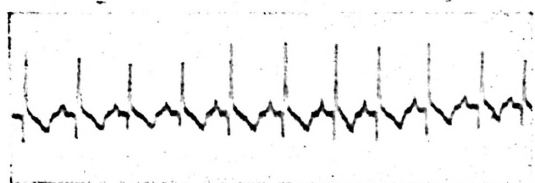


FIG. 3. Electrocardiograma control. Frecuencia inicial 104 latidos/minuto.

En una primera fase, con dosis hasta 10 mg/kg, disminuye progresivamente la frecuencia hasta estabilizarse (figs. 3, 4 y 5) en $81,9 \pm 7,3$ latidos/minuto, partiendo de una frecuencia inicial de $146,8 \pm 20,2$, llama mucho la atención la mayor constancia de este nivel de estabilización frente a la mayor variabilidad del nivel inicial, como ya indica la desviación tipo más pequeña, no sólo en

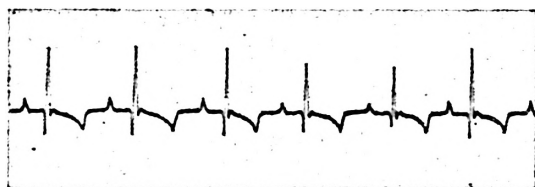


FIG. 4.—Electrocardiograma obtenido después de administrar una dosis de 0,263 mg/kg de Kō 592. Frecuencia 118 latidos/minuto. Ligeró aumento del espacio PQ.

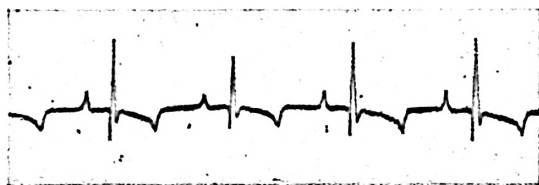


FIG. 5. Electrocardiograma obtenido después de administrar una dosis de 2,111 mg/kg de Kō 592. Frecuencia 92 latidos/minuto. Se conserva el mismo espacio PQ que en la figura anterior.

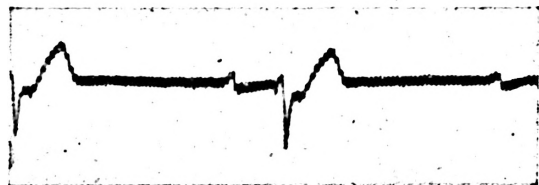


FIG. 6. Electrocardiograma obtenido después de administrar una dosis de 25,29 mg/kg de Kō 592. Frecuencia 45 latidos/minuto. Onda S muy marcada y ancha, onda T muy ancha, gran aumento del espacio PQ.

valores absolutos, sino también en relativos. También observamos que, una vez alcanzado este nivel que hemos denominado de estabilización, el aumento de las dosis dentro de ciertos límites, no modifica la frecuencia; dicho nivel se consigue con una dosis de $3,198 \pm 1,054$ mg/kilogramo.

En una segunda fase, al sobrepasar la dosis de 10 mg/kg, se produce un mismo descenso de la frecuencia que ahora es brusco y masivo, con alteraciones marcadas del trazado E.C.G.; estos efectos se producen con dosis de $15,216 \pm 4,761$ mg/kg (fig. 6).

En el desarrollo de la primera fase la disminución de la frecuencia cardíaca guarda relación con la dosis empleada y hemos utilizado el método expuesto anteriormente para obtener los factores de correlación y los parámetros K y $E_{máx}$, midiéndose los efectos sobre la frecuencia en tanto por ciento de disminución sobre la diferencia entre la frecuencia inicial y la del denominado período de estabilización.

El factor de correlación medio obtenido de los distintos valores de los experimentos, es de $-0,903 \pm 0,095$ y los valores medios de K y de $E_{máx}$ son $K = 0,0788$ que nos da un $pD_2 = 1,1036 \pm 0,2642$ expresado en mg/kg, el cual, llevado a representación gráfica $E_D/E_{máx}$ frente al logaritmo de la dosis, nos da la curva sigmoidea de la figura 7, en la cual se halla representada también la correspondiente desviación tipo.

$E_{máx} = 90,37 \pm 9,43$ sobre un valor teórico de 100.

En los experimentos que administramos propranolol, cuando se había alcanzado la fase de estabilización de la frecuencia cardíaca, no se obtuvo modificación de la misma.

SOBRE EL TRAZADO ELECTROCARDIOGRÁFICO: con dosis hasta 10 mg/kg, es decir, hasta que se consigue la fase que hemos llamado de estabilización, únicamente se observa un ligero aumento del espacio

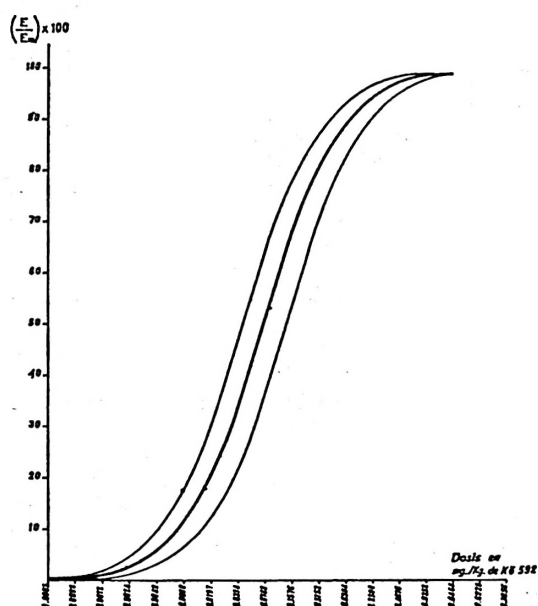


FIG. 7. Curva de relación dosis/efecto sobre la disminución de la frecuencia cardíaca, con su correspondiente desviación tipo.

PQ y una inversión de la onda T que no es constante en todos los experimentos e incluso sucede que, al comenzar alguno, ya se halle invertida como se puede observar en las figuras 3, 4 y 5. Cuando las dosis han sido superiores a 10 mg, es decir, al alcanzar la segunda fase, se han producido grandes trastornos en el trazado electrocardiográfico, con una onda S muy acusada y ancha y una onda T también muy amplia (fig. 6); en algunos casos se observan extrasístoles y fibrilaciones o bien paradas cardíacas.

Discusión

Sobre la presión arterial hemos observado que, prácticamente, las dosis pequeñas no influyen, lo cual descarta una posible estimulación simpática refleja como la que describen KAYAALP y KIRAN (9) para el propranolol.

El factor de correlación $-0,903$, halla-

do para la relación entre las dosis empleadas y la disminución de las frecuencias cardíacas, nos indica que existe una fuerte dependencia entre ambas variables. Cuando al administrar propranolol, una vez conseguida la fase de estabilización, no disminuye la frecuencia cardíaca, nos indica que ambos fármacos reaccionan con los mismos receptores y que todos ellos estarían saturados; la producción de la segunda fase, con alteraciones electrocardiográficas, parece ser un efecto tóxico de mecanismo distinto al bloqueo de los receptores beta.

Resumen

El Kö 592 es un bloqueador de receptores beta que ocupa los mismos lugares que el propranolol.

Existe fuerte dependencia entre las dosis de Kö 592 empleadas y la disminución de la frecuencia cardíaca obtenida.

La dosis efectiva 50 % respecto a la disminución de la frecuencia cardíaca es $0,0788$ mg/kilogramos de Kö 592.

Summary

Cardiovascular action of a new blocking of the beta receptors: Kö 592

Kö 592 stops the action of the beta receptors, by acting on the same sites as propranolol.

There exists a strong relationship between the dose of Kö 592 administered and the reduction in cardiac frequency obtained.

The effective dose of Kö 592 required to decrease cardiac frequency by 50 % is 0.0788 mg/kg.

Bibliografía

1. ALHQUIST, R. P. : *Amer. Jour. Phys.*, **153**, 586, 1948.
2. ALHQUIST, R. P. : *Arch. Int. Pharmacodyn*, **139**, 38, 1962.

3. ARIENS, S. J., SIMONISS, A. M. y VAN ROSSUM, J. M. : en *Molecular Pharmacology*, 225-232. Academic Press New York, London, 1964.
4. BLACK, J. W. y STEPHENSON, J. S. : *Lancet*, II, 311, 1962.
5. BLACK, J. W. y col. : *Lancet*, I, 1080, 1964.
6. BLACK, J. W. y col. : *Brit. J. Pharmacol.* 25, 577, 1965.
7. DORNHORST, A. C. y ROBINSON, A. F. : *Lancet*, II, 314, 1962.
8. HOFSTEER, B. H. J. : *Enzymologia (Amst)*, 17, 273, 1956.
9. KAYAALP, S. O. y KIRAN, B. K. : *Brit. J. Pharmacol.*, 28, 15, 1966.
10. MICHAELIS, D. y MENTEN, M. L. : *Biochem.*, 49, 333, 1913.
11. PILKINGTON, T. R. E. y col. : *Lancet*, II, 316, 1962.
12. PRATESI, P. y GRAÑA, F. : en *Advances in Drug Research*, 2, 127-141, Academic Press. London, New York, 1965.
13. PRATESI, P. y col. : *Il Farmaco Ed. Sci.*, 18, 920, 1963.
14. POWELL, C. E. y SLATER, I. H. : *J. Pharmacol.*, 122, 480, 1958.
15. SINISTRI, C. y VILLA, L. : *Il Farmaco Ed. Sci.*, 17, 949, 1962.
16. SLATER, I. H. y POWELL, C. E. : *Pharmacol. Revs.*, 11, 462, 1959.
17. VILLA, L. y SINISTRI, C. : *Il Farmaco Ed. Sci.*, 18, 877, 1963.