

## Beta-2 adrenérgicos. Efectos secundarios. Yatrogenia

J. Allende González, L. Colubi Colubi y J. Martínez González-Río

Servicio de Neumología. Hospital Covadonga. Oviedo.

Un gran número de pacientes afectos de asma bronquial o enfermedad pulmonar obstructiva crónica precisan utilizar agonistas beta-2, fármacos que han mejorado la calidad de vida de estos enfermos. Su acción broncodilatadora es rápida y eficaz y han demostrado ser unos fármacos seguros a las dosis habitualmente empleadas en clínica. Pueden, sin embargo, dar lugar a ciertos efectos indeseables, los más importantes de los cuales son temblor, taquicardia sinusal y nerviosismo, que son más aparentes cuando se utilizan a dosis altas y por vías diferentes a la inhalatoria. Su empleo debe ser cuidadoso en caso de enfermedad cardiovascular e hipertiroidismo. La posible asociación entre agonistas beta-2 inhalados y aumento en la mortalidad por asma, motivo de numerosas publicaciones en los últimos años, podría ser tan sólo reflejo de un inadecuado control de la enfermedad, siendo importante instruir a los pacientes en el manejo de los inhaladores y advertirles del significado que puede tener la necesidad creciente de los mismos.

*Arch Bronconeumol 1993; 29:96-100*

### Beta-2-adrenergic drugs. Iatrogenic secondary effects

A large number of patients with bronchial asthma or chronic obstructive pulmonary disease require the use of beta-2 agonists, drugs which have improved the quality of life of these patients. The bronchodilatory action of these drugs is rapid and effective and they have been demonstrated to be safe drugs at the doses normally used in clinical conditions. Certain undesirable effects may take place, however, with the most important being trembling, sinus tachycardia, and nervousness which are more apparent when high doses given at routes other than inhalation are used. Their use must be careful in cardiovascular disease and hyperthyroidism. The possible association between inhaled beta-2 agonists and an increase in death by asthma, reported in numerous publications in recent years, may only reflect inadequate disease control. Thus, it is important for patients to be instructed in the management of the inhalers and warn them of the significance of the growing need for the same.

### Introducción

Dentro del arsenal terapéutico con que el médico se enfrenta a la enfermedad obstructiva de la vía aérea, reversible o fija, los agonistas beta-2 ocupan un lugar principal. Sin embargo, su acción beneficiosa no debe hacernos olvidar su capacidad para producir efectos secundarios desfavorables de cuyo análisis nos vamos a ocupar a continuación.

En primer lugar, es preciso hacer algunas consideraciones acerca de los receptores beta-2 adrenérgicos, de la naturaleza molecular de sus agonistas y del mecanismo de interacción entre ambos.

Los receptores adrenérgicos juegan un papel fundamental en la regulación del tono del músculo liso bronquial<sup>1</sup>. Desde su primera clasificación por Ahlquist en 1948 hasta la actualidad se ha avanzado notablemente en su conocimiento y hoy se sabe que hay diversos subtipos. Los que ahora nos ocupan, los receptores beta-2, se localizan en las membranas de las células musculares lisas en vías aéreas, vasos sanguíneos, vías genitourinarias y tracto gastrointestinal<sup>2</sup>.

Se ha detectado también su presencia en el músculo cardíaco<sup>3</sup>. Estudios sobre corazones humanos han demostrado que los receptores beta-2 se encuentran en la aurícula y ventrículo izquierdos en una relación con los beta-1 de 35/65 y en la aurícula derecha en una relación de 50/50<sup>4</sup>.

En el aparato respiratorio, y por técnicas autorradiográficas, se ha observado que los receptores beta-2 se encuentran en el músculo liso de toda la vía aérea, con densidad *decreciente* a medida que disminuye su calibre en las glándulas submucosas, en las células epiteliales respiratorias, en las paredes alveolares (unidos probablemente a los neumocitos tipo I y a las células endoteliales capilares) y, por último, en diversas células inflamatorias como macrófagos alveolares, mastocitos, eosinófilos, neutrófilos y linfocitos<sup>5</sup>.

Los receptores beta están formados por cadenas polipeptídicas unidas a la membrana celular, donde establecen íntima relación con el sistema de la adenilciclase que cataliza la conversión del ATP en AMP cíclico<sup>6,7</sup>. El AMP cíclico, a través de una proteína quinasa, es capaz de poner en marcha diversos aconte-

cimientos intracelulares que, a la larga, son los responsables de los efectos fisiológicos y adversos ligados a los agonistas beta-2.

El receptor consta de tres subunidades: una situada por dentro de la membrana que interacciona con la proteína G, a través de la cual se pone en marcha el mecanismo de la adenilciclasa; otra, de carácter lipofílico, localizada en el espesor de la membrana con la que interacciona el agonista; y una última por fuera de la superficie celular<sup>6</sup>.

La estructura química de los agonistas beta-2 deriva de la molécula original de las mismas simpaticomiméticas (fig. 1), formada por un anillo bencénico unido a un grupo etanolamina. La presencia de radicales OH en el anillo bencénico origina un grupo catecol y forma la estructura básica de las catecolaminas.

La introducción de diferentes radicales y/o la sustitución de algunos de ellos por otros en la molécula original da lugar a derivados con distinta afinidad por sus receptores y diferente susceptibilidad a las vías metabólicas encargadas de su degradación. Todo ello se traduce en cambios en su intensidad de acción y puede explicar las diferencias en la aparición de efectos secundarios para cada uno de los agonistas beta-adrenérgicos.

Dar una descripción detallada de los radicales que forman los diversos agonistas beta-2 escapa del propósito de esta revisión, pero sí se pueden hacer las siguientes generalizaciones acerca de la relación estructura-actividad<sup>7</sup>:

- La introducción de un átomo de cloro en posición 2 da lugar a derivados con igual afinidad por receptores de músculo liso bronquial y de músculo cardíaco. Si en este caso, el radical R3 se sustituye por una cadena hidrocarbonada, sobre todo si ésta tiene un extremo polar, se logra una mayor afinidad por los receptores beta-2.

- Si en R2 se coloca un radical alquilo se consiguen compuestos menos activos pero más específicos sobre los receptores beta-2.

- Sustituyendo el grupo catecol por otros grupos más estables se consiguen compuestos menos activos pero con una mayor duración de acción. Para algunos derivados como las saligeninas (salbutamol), esta modificación es suficiente para conseguir especificidad beta-2, mientras que para otros como los resorcinoles (terbutalina, fenoterol, orciprenalina) se requieren cadenas alquílicas en R3 para lograr dicha especificidad.

En cuanto a los efectos secundarios de los agonistas beta-2, se harán en primer lugar algunas consideraciones generales para pasar luego a una descripción detallada de los más importantes.

### Consideraciones generales

Las reacciones adversas a los fármacos inhalados pueden ser de dos tipos<sup>8</sup>:

Tipo I o dosis-dependiente, que guarda relación con la naturaleza química del medicamento y con su dosis. Es el tipo más frecuente en el caso de los agonistas beta-2.

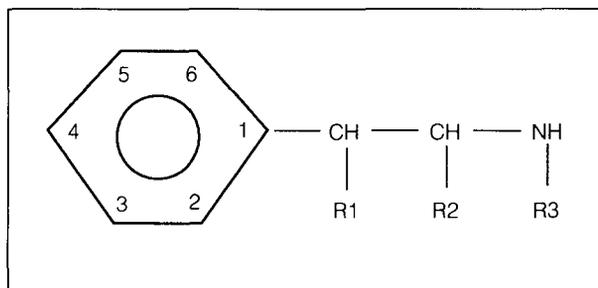


Fig. 1. Estructura química de los agonistas beta-2.

Tipo II o de idiosincrasia, que no depende de la dosis y sí aparece de manera impredecible en ciertos individuos especialmente predispuestos, probablemente por un mecanismo alérgico.

Debe tenerse en cuenta, además, que los efectos secundarios de los agonistas beta-2 pueden ser debidos al propio fármaco, a otros constituyentes de sus sistemas de administración (inhaladores presurizados (MDI) o sistemas de aerosolización), tales como propulsores, surfactantes o conservantes, o a determinadas características organolépticas de los mismos como, por ejemplo, la osmolaridad<sup>8</sup>.

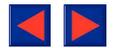
La frecuencia e intensidad de los efectos adversos debidos a los agonistas beta-2 dependen de la dosis utilizada, de su selectividad o no por los receptores beta-2 y de la vía utilizada para su administración. Cuando se administran por vía inhalatoria, los efectos secundarios son menos frecuentes con los MDI que con los nebulizadores y aparecen con mayor facilidad si se dan por vía sistémica, más por vía parenteral que por vía oral<sup>9</sup>.

No hay que olvidar, por último, la posibilidad de que determinados fármacos utilizados habitualmente en el tratamiento de la obstrucción de la vía aérea potencien la toxicidad de los agonistas beta-2, tal como ocurre con las teofilinas<sup>10</sup>.

En el caso concreto de las teofilinas, la explicación de este hecho podría residir en que éstas también producen aumento del AMP cíclico, vasodilatación e hipotasemia. No está claro, si la mencionada interacción produce en el hombre los mismos efectos que los observados en el animal de experimentación<sup>10</sup>.

### Efectos secundarios debidos a los sistemas de inhalación

La mayoría de las sustancias utilizadas como propulsores en los MDI son compuestos fluorocarbonados cuyos efectos adversos derivan, por un lado, de su acción sobre la capa de ozono de la atmósfera y, por otro, de su capacidad para sensibilizar el miocardio a las catecolaminas circulantes, al menos en los animales de experimentación<sup>4,8</sup>. Sin embargo, los niveles sanguíneos de compuestos fluorocarbonados después del uso de MDI son muy pequeños, con un pico a los 20 segundos y desaparición rápida del plasma, por lo que es muy poco probable que contribuyan de un



modo significativo a los efectos adversos de los sistemas de inhalación, excepto cuando éstos se utilizan en demasía<sup>4</sup>.

En cuanto a los conservantes de las soluciones nebulizadoras, la mayoría de ellos (EDTA, metabisulfito, benzalconio) son capaces de inducir broncoconstricción en sujetos asmáticos e, *in vitro*, muestran una acción deletérea sobre el funcionalismo de los cilios respiratorios<sup>8</sup>.

En los sistemas de aerosolización, las sustancias ácidas pueden también producir broncoconstricción en un grado directamente proporcional a la concentración de iones hidrógeno. El mismo fenómeno puede ser producido por los cambios de osmolaridad en las soluciones nebulizadoras, aunque la vía aérea tolera un amplio rango de osmolaridades. No hay que olvidar además que la osmolaridad de la solución incluida en el reservorio puede aumentar durante el proceso de nebulización<sup>8</sup>.

### Toxicidad propia de los agonistas beta-2

En líneas generales, los agonistas beta-2 han demostrado su inocuidad cuando se utilizan a las dosis habitualmente empleadas con fines broncodilatadores. Hay incluso casos descritos de ingesta masiva de los mismos sin aparentes efectos secundarios.

#### *Efectos sobre el corazón*

No disponemos de estudios amplios sobre los efectos secundarios de los agonistas beta-2 en la esfera cardiológica<sup>11</sup>. De la revisión sobre la literatura existente se desprende que resultan más frecuentes con la administración oral o parenteral que cuando se utilizan la vía inhalatoria.

Por otro lado, resulta difícil dilucidar si la aparición de efectos secundarios sobre el corazón es debida exclusivamente a los agonistas beta-2 o si está influenciada por situaciones tales como el empleo de otros medicamentos, las alteraciones electrolíticas séricas a que pueden dar lugar, la existencia de hipoxemia o la edad avanzada.

En líneas generales, los efectos adversos cardiológicos de los beta-2 se concretan en trastornos del ritmo y dolor coronario<sup>4, 11, 12</sup>.

El trastorno del ritmo más frecuente es la taquicardia sinusal, cuya frecuencia de aparición es variable según las distintas series. Resulta más frecuente en pacientes con enfermedad cardiovascular subyacente<sup>9</sup> y puede ser explicada por dos mecanismos<sup>4, 11</sup>:

- 1) Estimulación directa de los receptores beta-2 localizados en el corazón.
- 2) Reflejo mediado por barorreceptores en respuesta a la vasodilatación inducida por la activación de los receptores beta-2 vasculares con la consiguiente disminución de las resistencias periféricas.

Se han descrito también complejos ventriculares prematuros en pacientes con EPOC<sup>4</sup> y fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida en un paciente al que se administró salbutamol con espaciador<sup>13</sup>.

Debe señalarse que la percepción de los trastornos del ritmo viene determinada por diferencias en la susceptibilidad de cada sujeto y que la medición del pulso y de la tensión arterial no son parámetros adecuados para valorar los efectos cardiovasculares de los agonistas beta-2, pues pueden permanecer prácticamente inmodificados a pesar de que aumente el gasto cardíaco y disminuyan las resistencias periféricas<sup>4</sup>.

Los efectos secundarios cardiológicos de los agonistas beta-2 resultan más evidentes cuando tienen además actividad beta-1. En un principio, se esperó una menor toxicidad cardíaca de estos fármacos, pero esta presunción no se ha visto corroborada con el tiempo. En particular, su capacidad para producir arritmias depende, además de la estimulación directa de receptores cardíacos y de una respuesta refleja a la vasodilatación, de una activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y de la producción de alteraciones electrolíticas del tipo de la hipopotasemia<sup>10</sup>.

El segundo efecto cardíaco de los agonistas beta-2 en frecuencia lo constituye la posibilidad de desencadenar crisis de angina e incluso infarto de miocardio, sobre todo en pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica. Se han encontrado lesiones de necrosis miocárdica en pacientes a los que se les administró agonistas con actividad beta-1 y beta-2, pero también se ha descrito la aparición de isquemia miocárdica en pacientes sometidos a tratamiento con agonistas beta-2 puros inhalados en aerosol<sup>12</sup> y de infarto de miocardio en casos de tratamiento con salbutamol endovenoso<sup>11</sup>. Este efecto resulta más acentuado cuando se combinan con las teofilinas<sup>10</sup>. La posibilidad de aparición de necrosis miocárdica disminuye con la repetición de dosis, lo cual podría traducir un efecto adaptativo del miocardio a la hipoxia<sup>10</sup>. La presencia de cardiopatía isquémica guarda relación con la taquicardia, pues ésta supone un acortamiento de la diástole y, por ende, una limitación en el tiempo de perfusión del lecho coronario<sup>12</sup>. Esta eventualidad obliga a utilizar los agonistas beta-2 con especial cuidado en los pacientes de mayor edad y en aquéllos con antecedentes de isquemia miocárdica.

Dentro de la esfera cardiovascular, debemos mencionar también la capacidad de producir un aumento en las cifras de tensión arterial y la posibilidad de aparición de edema pulmonar en casos de parto prematuro tratados con salbutamol endovenoso<sup>9</sup>.

De particular interés, por sus implicaciones clínicas, es la posible relación entre toxicidad cardíaca de los agonistas beta-2 y el incremento en las muertes por asma detectadas en diversas épocas y en diferentes países. Esta asociación ha sido defendida por diversos autores, pero no hay que perder de vista el hecho de que el consumo de estos medicamentos se ha incrementado en 10 veces o más durante los últimos años sin que la mortalidad por asma, globalmente considerada, haya aumentado de un modo paralelo<sup>9</sup>.

La primera epidemia de muertes por asma de la que se tiene constancia ocurrió en Inglaterra y Gales a comienzos de la década de los 60 y se puso en relación con el uso de aerosoles de isoprenalina, un agonista



con actividad beta-1 y beta-2. En Nueva Zelanda, entre 1977 y 1981 la mortalidad por asma se triplicó y ello se atribuyó al empleo de agonistas beta-2 puros en aerosoles. También en otros países del ámbito occidental, y sin llegar a alcanzar características epidémicas, se ha detectado un aumento en los casos de muerte por asma y a veces se ha implicado a los agonistas beta-2.

Resulta difícil determinar cual es la causa de la asociación entre el uso de agonistas beta-2 y asma de evolución fatal. Quizás la mejor manera de definirla es decir que el azar puede ser excluido como única explicación de la misma<sup>14</sup>, pero sus mecanismos íntimos se desconocen y pueden ser múltiples. Se han mencionado los siguientes<sup>15</sup>:

– La causa última de muerte sería el efecto del agonista beta-2 sobre el miocardio hipoxémico, ya que estos fármacos no corrigen e incluso pueden agravar la hipoxemia.

– El uso excesivo de agonistas beta-2 es sólo un reflejo de que resultan insuficientes para la gravedad de un paciente dado. Esto, unido a que pueden existir amplias variaciones en la percepción de la disnea y rápidas oscilaciones en la obstrucción al flujo aéreo a lo largo del día, puede suponer un retraso en la instauración de un tratamiento más agresivo y llevar a determinados pacientes a situaciones de grave compromiso vital.

Este podría ser uno de los mejores ejemplos de yatrogenia por el uso de agonistas beta-2 y probablemente lo más prudente sea considerarlo así, pues el paciente se verá beneficiado de una adecuada información acerca del uso de estos fármacos<sup>15</sup> y, sobre todo, del significado que tiene el aumento en la frecuencia de su uso.

Se ha relacionado también el riesgo de muerte por asma con el empleo concomitante de teofilinas, pero los estudios encaminados a demostrar esta relación no han arrojado resultados concluyentes<sup>14</sup>.

### *Temblores*

Algunos autores<sup>11</sup> consideran el temblor como el efecto adverso más frecuente de los agonistas beta-2.

La producción de temblor no es debida a una estimulación directa del sistema nervioso central, sino a un desequilibrio entre la activación de grupos musculares de respuesta lenta y rápida<sup>11</sup>.

La percepción subjetiva de temblor varía de unos individuos a otros en función de su nivel basal en cada sujeto, de tal modo que cuanto mayor sea este nivel, menor será la apreciación subjetiva de un aumento del temblor. Por ello, la evaluación rigurosa de este efecto secundario requiere su cuantificación exacta para lo que se han diseñado instrumentos adecuados<sup>16</sup>. La percepción del síntoma temblor disminuye con el uso prolongado de agonistas beta-2, quizás por un aumento en su nivel basal.

Estas consideraciones explican las amplias oscilaciones en las frecuencias de aparición de temblor registradas en los diferentes estudios<sup>11</sup>.

Determinados factores dietéticos pueden influir en la aparición de este efecto adverso. En un grupo de pacientes tratados con procatolol se demostró que el uso de una dieta pobre en grasas disminuía en dos veces la frecuencia de aparición de temblor<sup>17</sup>. El mismo tipo de dieta parecía retrasar el comienzo de acción del procatolol, pero no influía en su efecto máximo ni en su duración de acción<sup>11</sup>.

### *Efectos sobre el sistema nervioso central*

La mayoría de los agonistas beta-2 atraviesan mal la barrera hematoencefálica, lo que limita sus efectos secundarios en la esfera del sistema nervioso central. Casi todos estos efectos desaparecen con el uso repetido y resulta incluso difícil atribuirlos exclusivamente a estos medicamentos.

No obstante, se ha descrito la aparición de alteraciones del apetito, sensación de inquietud, nerviosismo e irritabilidad, cefalea, vértigo, midriasis y alteraciones del sueño<sup>4,9,11</sup>. La sensación de nerviosismo parece que se debe sobre todo a la percepción de temblor.

Sólo de modo ocasional se ha comunicado la aparición de reacciones psicóticas y de convulsiones, estas últimas en una paciente de 7 años a la que se administraron 7,5 mg de terbutalina por vía oral<sup>4,11</sup>.

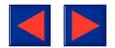
### *Efectos sobre el metabolismo*

El efecto secundario metabólico más importante del uso de agonistas beta-2 es la producción de hipopotasemia, especialmente cuando se emplean por vía endovenosa. Este fenómeno puede ser importante en determinadas situaciones, tales como la existencia de cardiopatía subyacente o de hipoxia. Sin embargo, raramente se requiere tratamiento sustitutivo<sup>9</sup>. Se cree que la hipopotasemia tiene que ver con una estimulación de los receptores beta-2 unidos al sistema de Na/K ATP-asa en el músculo esquelético, que condiciona una entrada de K a las células, más que con otros mecanismos, como la liberación de insulina<sup>9</sup>.

Los agonistas beta-2 producen también un aumento de los niveles plasmáticos de glucosa, por estímulo de la glucogenólisis hepática y un incremento de la liberación de insulina por las células de los islotes pancreáticos, efecto éste último que se acentúa con la administración previa de glucosa. Sin embargo, se desconoce la trascendencia clínica real de estos cambios que, probablemente, sea escasa. Son además efectos muy variables de unos individuos a otros.

Se ha descrito la posibilidad de cetoacidosis diabética precipitada por el uso de salbutamol endovenoso<sup>18</sup>.

En cuanto al metabolismo lipídico, no hay que olvidar que los receptores beta-2 median la producción de lipólisis. En este sentido, se ha podido detectar un aumento en el nivel de ácidos grasos libres en voluntarios sanos tratados con salbutamol endovenoso y también se ha registrado un aumento en las cifras de HDL-colesterol con el mismo medicamento administrado por vía oral<sup>9</sup>.



### Agonistas beta-2 y embarazo

Los agonistas beta-2 por vía inhalatoria pueden ser empleados con toda seguridad en el embarazo. No se puede decir lo mismo de los preparados orales y parenterales que, al proporcionar mayores niveles en sangre, pueden ejercer una acción importante sobre la contractilidad uterina.

Estudios realizados con salbutamol parecen demostrar que no ejerce ninguna influencia sobre la duración del parto ni sobre el peso del recién nacido. Sí se ha demostrado una disminución del estríol sérico en mujeres tratadas con salbutamol endovenoso por parto prematuro<sup>9</sup>.

Los agonistas beta-2 atraviesan la barrera placentaria, por lo que es probable que ejerzan algún efecto sobre el metabolismo fetal, aunque los estudios en este sentido son limitados. En ratas gestantes se ha demostrado un aumento de la respuesta pancreática fetal a la glucosa y una modificación del glucógeno fetal hepático debidos al tratamiento crónico con salbutamol<sup>9</sup>. Con el mismo medicamento, en fetos humanos se ha demostrado un aumento de los niveles de hormona del crecimiento, probablemente por una estimulación directa de la hipófisis a través de receptores adrenérgicos<sup>9</sup>.

### Otros efectos secundarios

Se ha descrito la aparición de una broncoconstricción paradójica después de la administración de agonistas beta, sobre todo cuando carecen de especificidad beta-2<sup>4</sup>.

También son capaces de producir hipoxemia que se puede explicar por alteraciones en la relación ventilación/perfusión, ya que la dilatación de las vías aéreas da lugar a zonas con exceso de ventilación en relación a su perfusión. En el caso de la administración por vía inhalatoria, este efecto se puede potenciar por la liberación del agonista preferentemente en las unidades mejor ventiladas. La caída en la PaO<sub>2</sub> suele ser de escasa cuantía y tanto más intensa cuanto mayor sea

la PaO<sub>2</sub> inicial. Se corrige de modo espontáneo en poco tiempo, pero la administración suplementaria de oxígeno puede contribuir a minimizar este efecto<sup>4</sup>.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Barnes PJ. Neural control of human airways in health and disease. State of Art. Am Rev Respir Dis 1986; 134:1.289-1.314.
2. Lefkowitz RJ, Caron MG, Stiles GL. Mechanisms of membrane-receptor regulation. N Engl J Med 1984; 310:1.570-1.579.
3. Brown JE, McLeod AA, Shand DG. In support of cardiac chronotropic beta-2 adrenoceptors. Am J Cardiol 1986; 57:11F-16F.
4. Committee on Drugs of the American Academy of Allergy and Immunology. Adverse effects and complications of treatment with beta-adrenergic agonist drugs. J Allergy Clin Immunol 1985; 75:443-449.
5. Rabe KF, Chung KF. The challenge of long-acting beta-adrenoceptor agonists. Respiratory Medicine 1991; 85:5-9.
6. Barnes PJ. The beta-adrenoceptor: structure, location and interaction with beta-agonist function. En: Barnes PJ and Matthys H eds. Formoterol-a new-generation beta-2 agonist. Toronto: Hogrefe & Huber Publishers 1990:16-23.
7. Brittain RT, Dean CM, Jack D. Sympathomimetic bronchodilator drugs. En: Widdicombe JG eds. Respiratory pharmacology. Oxford: Pergamon Press 1981:613-655.
8. Snell NJC. Adverse reactions to inhaled drugs. Respiratory Medicine 1990; 84:345-348.
9. Price AH, Clissold SP. Salbutamol in the 1980s. A reappraisal of its clinical efficacy. Drugs 1989; 38:77-122.
10. Nicklas RA, Balazs T. Adverse effects of theophylline-beta agonist interactions. J Allergy Clin Immunol 1986; 78:806-811.
11. Spangler DL. Review of side effects associated with beta agonists. Ann Allergy 1989; 62:59-62.
12. Neville E, Corris PA, Vivian J, Nariman S, Gibson GJ. Nebulized salbutamol and angina. Br Med J 1982; 285:796-797.
13. Breeden CC, Safirstein BH. Albuterol and spacer-induced atrial fibrillation. Chest 1990; 98:762-763.
14. Grainger J, Woodman K, Pearce N et al. Prescribed fenoterol and death from asthma in New Zealand, 1981-7: a further case-control study. Thorax 1991; 46:105-111.
15. Estopá R. Estimulantes betaadrenérgicos tópicos y paro respiratorio. Med Clín (Barc) 1989; 92:24-25.
16. Jenne JW, Ridley DJ, Marcucci RA, Druz WS, Rook JC. Objective and subjective tremor responses to oral beta-2 agonists on first exposure. Am Rev Respir Dis 1982; 126:607-610.
17. Spangler DL, Lutz CN, Tinkelman D. The effect of diet on the efficacy onset and duration of action of procaterol hydrochloride tablets. Ann Allergy 1987; 58:59-62.
18. Leslie D, Coats PM. Salbutamol-induced diabetic ketoacidosis. Br Med J 1977; 2:768.