



## Receptores adrenérgicos en el asma bronquial

J.L. Díez Jarilla y B. Fernández Gutiérrez

Servicios de Neumología y Laboratorio. Hospital Central de Asturias. Facultad de Medicina. Universidad de Oviedo

Desde que en 1968, Szentivanyi<sup>1</sup> postuló la teoría beta-adrenérgica del asma bronquial, el sistema adrenérgico ha sido uno de los aspectos más estudiados en esta enfermedad. La posibilidad más reciente de estudiar en modelos experimentales, *in vitro* e *in vivo*, los receptores adrenérgicos, especialmente los beta (RBA) y en menor medida los alfa (RAA), ha permitido aproximarse, aunque no siempre de forma coincidente<sup>2</sup>, al papel fisiopatológico de aquellos en la enfermedad asmática y a las implicaciones terapéuticas de su estimulación o inhibición.

### Concepto. Localización en aparato respiratorio

Fue Dale<sup>3</sup> en 1906 quien sugirió la posible existencia de receptores en conexión con el sistema nervioso simpático. En 1948, Ahlquist<sup>4</sup> definió dos tipos diferentes de receptores adrenotrópicos, caracterizados por su respuesta relativa a una serie de aminas simpaticomiméticas, relacionadas estructuralmente con la adrenalina, los alfa y los beta. Los agonistas fisiológicos para estos receptores son la epinefrina y la norepinefrina.

Posteriormente, Lands et al<sup>5</sup> propusieron la existencia de dos receptores beta diferentes, los beta-1 y los beta-2; los primeros serían propios del corazón y los segundos predominarían en el árbol bronquial. Muy recientemente se han descrito receptores beta-3, detectados mediante la estimulación con bradiquinina en las células de músculo liso del bronquio de cobayas<sup>6</sup>. La relación de estos últimos con el sistema adrenérgico y la respuesta a catecolaminas (CA), no se ha aclarado.

Con respecto a los RAA, son proteínas de membrana relacionadas con la contracción del músculo liso bronquial, aunque su respuesta sólo puede ser demostrada bajo ciertas condiciones. En humanos, no se encuentra broncoconstricción por acción alfa adrenérgica en situación normal, pero en el caso de existir enfermedad bronquial o de exposición a endotoxinas, sí aparece una respuesta alfa adrenérgica broncoconstrictora<sup>6</sup>.

Mediante autorradiografía se han localizado RAA en pequeña cantidad en los bronquios y en alta densidad en bronquiolos. También existen en glándulas submucosas, estimulando su secreción<sup>2,7</sup>. Los agonistas alfa adrenérgicos facilitan la liberación de histami-

na y otros mediadores, sugiriendo la presencia de estos receptores en los mastocitos pulmonares<sup>2,7</sup>.

Los RAA se clasifican dependiendo de la selectividad por los antagonistas específicos en alfa-1 y alfa-2<sup>2</sup>. Los receptores alfa-1 actúan a través del aumento de los niveles de calcio intracelular y en algunos casos aumentan la hidrólisis del fosfoinositol; los alfa-2 inhiben la actividad adenilciclase y disminuyen los niveles de AMPc intracelular<sup>8</sup>.

Robinson<sup>9</sup> estableció el primer modelo de receptor beta adrenérgico, constatando que la estimulación con un agonista específico induce, tanto para los beta-1 como para los beta-2, la activación del enzima adenilciclase<sup>10</sup> y su efecto es un incremento intracelular de 3'-5' adenosinmonofosfato-cíclico (AMPc). Posteriormente se comprobó la existencia de un complejo sistema de transmisión entre la estimulación del receptor, situado en la superficie externa de la membrana celular<sup>11</sup> y el efecto resultante, origen del denominado sistema de la adenilciclase. Básicamente, este sistema comprende el receptor beta, la unidad catalítica del enzima adenilciclase, que convierte el sustrato adenosina trifosfato en 3'-5' AMPc, y una proteína reguladora, fijadora de nucleótidos (*guanine nucleotide regulatory protein*), dispuesta funcionalmente entre los dos primeros, y que es regulada por nucleótidos de guanina como guanina trifosfato (GTP). Todo este sistema estaría incluido en la membrana celular<sup>12</sup> (fig. 1). Los receptores beta pueden existir en dos estados, de alta y de baja afinidad, respectivamente por los agonistas; estas dos formas corresponderían al receptor unido a la proteína reguladora, la de alta afinidad y al receptor aislado, la de baja afinidad<sup>12</sup>.

La interacción de un agonista beta con el receptor, da lugar a la unión de guanina trifosfato (GTP) a la proteína reguladora, lo que de un lado estimula a la unidad catalítica de la adenilciclase y de otro deprime la afinidad del receptor por el agonista, al disociarse el complejo<sup>8</sup>. La estimulación de la adenilciclase cataliza el paso de ATP a 3'-5' AMPc, el cual activa a su vez el sistema en cascada de proteinquinas que dependen de él y actuando sobre un sustrato específico, producen las manifestaciones beta-adrenérgicas propias de cada órgano<sup>13</sup>. Por otro lado, el 3'-5' AMPc intracelular se degrada a 5'-adenosin monofosfato (AMP) gracias a la acción de la fosfodiesterasa. Las sustancias que inhiben a ésta, impiden la degradación del 3'-5' AMPc y aumentan los efectos de los beta estimulantes<sup>14</sup>.

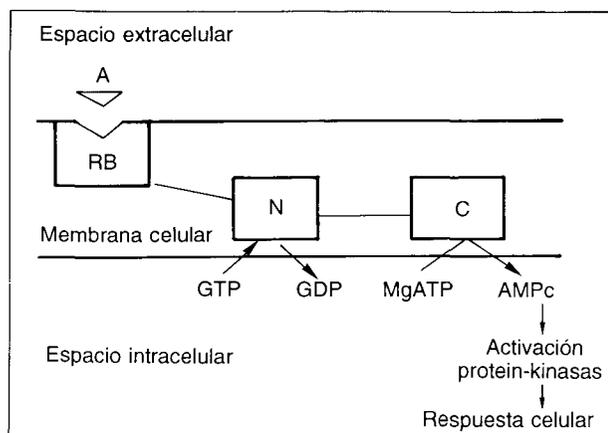


Fig. 1. Sistema de la adenilciclasa. A: agonista; RB: receptor beta; N: proteína reguladora; C: unidad catalítica de la adenilciclasa; GTP: guanina trifosfato; GDP: guanina difosfato; ATP: adenosina trifosfato; AMPc: adenosina difosfato.

De forma reciente, mediante la clonación y análisis secuencial de los genes que codifican las proteínas de membrana<sup>15</sup>, se han logrado importantes avances en el conocimiento de la estructura y función de algunas de ellas, entre las que se encuentran los RBA. Estos receptores son glicoproteínas, contienen entre el 20 % y el 30 % de su peso en carbohidratos. El receptor beta-1 tiene 477 aminoácidos y un peso molecular de 51200 D y el beta-2, 413 aminoácidos y 46800 D. Ambos tienen en común un 54 % de su secuencia proteica<sup>15</sup>. Poseen un extremo carboxilo rico en serina y treonina, posible lugar de regulación del receptor por la fosforilación por proteinquinasa<sup>16</sup>. Hay datos que hacen pensar en la importancia de los residuos de aspartato de la secuencia del receptor, por la posible formación de puentes de hidrógeno que darían lugar a una configuración del receptor necesaria para el reconocimiento de las CA<sup>15</sup>.

Las primeras aproximaciones al RBA surgen como consecuencia del estudio de las respuestas del mismo tras la aplicación de estímulos específicos. La intensidad de la respuesta cronotrópica, diversos cambios metabólicos y más concretamente el 3'-5' AMPc<sup>17</sup> han servido como parámetros para cuantificar la respuesta beta adrenérgica.

Inicialmente, la clasificación de los RBA estuvo basada en la variable potencia de los agonistas beta en los diferentes órganos<sup>5</sup>. Los receptores beta-1 medían las respuestas en corazón y tejido adiposo y los beta-2 lo hacían en el músculo liso de los bronquios, vasos sanguíneos y útero. En los últimos años, utilizando agonistas y antagonistas adrenérgicos de alta afinidad por el receptor, selectivos y marcados isotópicamente, es posible el estudio directo de los receptores<sup>13</sup>. Así, se ha establecido la existencia de receptores alfa-1, alfa-2, beta-1 y beta-2 adrenérgicos<sup>8</sup>, se ha fijado su número aproximado en distintos tipos de células y se han podido conocer diferentes situaciones o estímulos que los modifican. El empleo de estos ligandos marcados isotópicamente ha demostrado una alta

densidad de RBA en el pulmón de diferentes especies, incluida la humana<sup>18</sup>. La mayoría de ellos son tipo beta-2 y un 25-30 % del total son tipo beta-1<sup>19,20</sup>. Las técnicas autorradiográficas han revelado la localización de los receptores beta en los diferentes tipos celulares del pulmón<sup>21,22</sup>. Estos receptores se encuentran en todo el músculo liso desde tráquea a bronquiolos terminales<sup>23</sup>, confirmándose que son exclusivamente de tipo beta-2<sup>19</sup>. Igualmente, todo el epitelio del árbol bronquial tiene una alta densidad de receptores, enteramente de tipo beta-2. Las glándulas submucosas tienen una pequeña población de receptores beta-1 (10 %) y el resto tipo beta-2<sup>19</sup>. Por último, se ha encontrado la presencia de RBA en el endotelio vascular del pulmón. El 90 % de los receptores del pulmón se localizan en las paredes alveolares<sup>21,22</sup>.

Igualmente, experimentos mediante técnicas isotópicas han puesto de manifiesto la existencia de RBA en células polimorfonucleares, linfocitos y mastocitos<sup>24,25</sup>, siendo exclusivamente de tipo beta-2<sup>26-29</sup>. Por su fácil obtención, estas células se utilizan ampliamente como modelo experimental en los estudios sobre RBA, considerando además que son reflejo de lo que ocurre en el resto de las células de otros tejidos y órganos<sup>30</sup>.

### Regulación homeostática y variaciones experimentales

La regulación de los receptores adrenérgicos y de la respuesta adrenérgica, especialmente la beta, ha sido ampliamente estudiada y su conocimiento puede tener interés clínico en algunos casos además de la enfermedad asmática (tabla I). El desarrollo de las técnicas de estudio de los receptores, ha permitido constatar que los RBA están sometidos a un proceso de regulación. En este contexto se suelen usar comúnmente dos términos, *down regulation* o desensibilización y *up regulation* o hipersensibilidad, para referirse a los cambios en el número de receptores que se producen en circunstancias fisiológicas y fisiopatológicas<sup>13,31</sup>. Otra clasificación de las formas de regulación, es la que emplea los términos de "regulación homóloga", refiriéndose a la ejercida por ligandos (hormonas o agonistas) que normalmente interaccionan con estos receptores y de "regulación heteróloga" para todas aquellas influencias ejercidas por otro tipo de hormonas o fármacos que normalmente no reaccionan directamente con el receptor beta.

De esta forma, la estimulación crónica conduce a la desensibilización, tolerancia o taquifilaxia que es un mecanismo general de adaptación de las células, consistente en una atenuación de la respuesta con el tiempo. Numerosos trabajos demuestran una relación inversa entre la concentración de CA o agonistas beta utilizados como agentes terapéuticos y el número y actividad de los RBA<sup>13,32-34</sup>. Altas concentraciones de aquellos producen un fenómeno de *down regulation* y puede ir asociado a una disminución de la respuesta<sup>34-36</sup>, lo que en el caso de la administración crónica de agonistas beta adrenérgicos queda demostrado por la desaparición de los efectos secundarios



TABLA I  
Variaciones de la respuesta beta adrenérgica

Respuesta aumentada	
SITUACION	MECANISMO
Alcalosis respiratoria o metabólica <sup>49</sup>	Hipersensibilidad de receptores*
Privación brusca de alcohol y opiáceos	Aumento de receptores
Anestésicos <sup>50</sup>	Hipersensibilidad de receptores*
Metilxantinas y cafeína <sup>8, 13, 14, 51</sup>	Inhibición de fosfodiesterasa
Glucocorticoides <sup>42, 43</sup>	Aumento de receptores
Respuesta disminuida	
SITUACION	MECANISMO
Acidosis respiratoria o metabólica <sup>52</sup>	Hiposensibilidad de receptores**
Alcoholismo crónico <sup>53</sup>	Disminución de receptores
Psoriasis, eczema, leucemia <sup>54-56</sup>	Hiposensibilidad de receptores**
Fibrosis quística <sup>57</sup>	Disminución de receptores
Rinitis alérgica <sup>102</sup>	Disminución de receptores
Asma bronquial <sup>1, 99-102</sup>	Disminución de receptores
Litio, AAS, diisocianato de tolueno <sup>58-60</sup>	Hiposensibilidad de receptores**
Beta bloqueantes <sup>51</sup>	Bloqueo de receptores

\* Probable aumento de receptores

\*\* Probable disminución de receptores

beta adrenérgicos y por la menor respuesta de 3'-5' AMPc en linfocitos a la estimulación con agonistas (isoprenalina)<sup>36, 37</sup>. Para algunos autores, existiría incluso una regulación homóloga bifásica, con un incremento inicial de receptores beta en linfocitos seguido, posteriormente, de una importante reducción<sup>32, 38</sup>. El mecanismo molecular que origina este fenómeno es poco conocido, aunque ha sido postulado que puede representar un secuestro o internalización de receptores de la superficie celular hacia otros compartimentos<sup>12, 39</sup>.

Para Lefkowitz<sup>12</sup>, uno de los mecanismos de *down regulation* sería una incapacidad del sistema para formar el complejo de alta afinidad hormona-receptor-proteína reguladora y en consecuencia para estimular la adenilciclasa. Estos receptores que no forman el complejo ternario serían internalizados, permaneciendo estructuralmente intactos<sup>12, 40</sup>. Si en ese momento desaparece el agonista, los receptores internalizados se recuperarían y saldrían al exterior de la membrana, en caso contrario, si el agonista permanece, los receptores internalizados serían destruidos, presumiblemente por proteasas lisosomales. Este mecanismo concuerda con el hecho de que la regulación homóloga sea una desensibilización específica y otros agentes que estimulan al enzima adenilciclasa, como las prostaglandinas E, actuarían normalmente después de una exposición previa a CA<sup>13</sup>. El otro mecanismo de desensibilización sería una inactivación de RBA por modificaciones covalentes de la molécula como la fosforilación, posiblemente por proteinquinasas 3'-5' AMPc dependientes<sup>12</sup>.

Un estudio reciente de Hadcock y Malbon<sup>41</sup> demuestra una correlación entre el menor número de RBA que sigue a la exposición crónica a agonistas y el

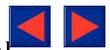
descenso en los niveles de mRNA específico en las células afectas. Aquellos agentes que incrementan el 3'-5' AMPc independientemente del receptor beta, producen cambios similares en los niveles de mRNA; esto sugiere que el 3'-5' AMPc puede atenuar la transcripción del gen para los RBA<sup>15</sup>.

La depleción de CA tisulares puede determinar mayor sensibilidad de las células efectoras a los agonistas adrenérgicos. Sin embargo, no sólo las CA regulan los RBA, varias hormonas y fármacos que no son ligandos específicos controlan el número y actividad de dichos receptores, lo que constituiría la llamada regulación heteróloga. Tal vez, uno de los ejemplos más estudiados de este fenómeno sea el de los cambios inducidos por los glucocorticoides, tanto en el número de receptores como en la actividad adenilciclasa estimulada por los agonistas<sup>42, 43</sup>. Fraser y Venter<sup>42</sup> proporcionaron la primera evidencia directa de este efecto de los glucocorticoides sobre la densidad de receptores en cultivos de células pulmonares humanas, al duplicarse su velocidad de síntesis. Es posible que el efecto de los glucocorticoides en los niveles de RBA sea el resultado de la acción de la hormona a nivel de la transcripción del gen correspondiente<sup>15</sup>. Collins et al<sup>44</sup> han evidenciado un aumento de mRNA en las células de cultivo de músculo liso de hamster, que precede al aumento del número de los receptores beta-2 adrenérgicos por acción de los glucocorticoides. Otros mecanismos probables de acción de los mismos, serían la inhibición de la fosfodiesterasa, la enzima que cataliza la destrucción del 3'-5' AMPc y también la influencia sobre la formación de un estado de alta afinidad de los RBA: receptor beta-proteína reguladora<sup>45</sup>.

Las hormonas tiroideas aumentan la unión de las CA a los RBA y disminuyen la de los alfa. Así, algunos de los síntomas del hipertiroidismo clínico son similares a los esperados en un estado hiperbetaadrenérgico<sup>13, 45</sup>. Varios trabajos hallan un incremento en el número de RBA en ratas hipertiroides<sup>13, 46</sup>; otros experimentos indican disminución de los mismos en corazón de ratas hipotiroides y cambios opuestos en los RAA que disminuyen en hipertiroides<sup>47</sup> (fig. 2).

Las hormonas sexuales esteroideas pueden influir sobre la concentración de receptores adrenérgicos en algunos tejidos. En caso de predominio estrogénico se ha observado una hiperreactividad alfa en útero de coneja, asociado a un marcado aumento en su número y una hiperreactividad beta con descenso del número de RAA en caso de predominio de progesterona<sup>48</sup>.

Los conocimientos actuales de la regulación beta adrenérgica permiten esquematizar diferentes situaciones esperadas (tabla I). Otros factores fisiológicos con influencia sobre estos receptores son la edad y el ritmo circadiano. Los trabajos respecto a la influencia de la edad son contradictorios; hay aportaciones de que pueden disminuir con la edad<sup>61</sup>, aumentar<sup>62</sup> o no variar<sup>63</sup> según los autores. Lo que sí se ha comprobado es la variación circadiana en número de receptores<sup>64</sup> o al menos en su respuesta<sup>65, 66</sup>.



Aspectos de particular interés son la relación de los RBA con el ejercicio y la respuesta inmunológica. En relación al ejercicio, algunos autores encuentran que la estimulación aguda de la actividad nerviosa simpática por el ejercicio moderado induce, en el hombre un incremento rápido en la densidad de los receptores beta-2 adrenérgicos linfocitarios<sup>67,68</sup> en contraposición a los hallazgos de otros grupos<sup>69</sup>. Este aumento en la densidad de receptores beta-2 linfocitarios humanos<sup>70-72</sup> se acompaña de un aumento en la producción de 3'5' AMPc al estimular con isoproterenol<sup>39,71</sup>. Para Parcerisa<sup>68</sup>, este incremento sería mediado a través de un mecanismo beta-2 adrenérgico dependiente, pues el tratamiento previo con antagonistas beta-2 bloquea dicho incremento inducido por el ejercicio. Para Butler et al<sup>73</sup>, la densidad de RBA está relacionada con el grado de entrenamiento físico.

Las diferentes posturas respecto a la variación del número de RBA con el ejercicio, pueden ser debidas a diferencias o limitaciones metodológicas, a que algunos protocolos utilizan niveles submáximos de ejercicio<sup>39,74</sup> que no llegan a demostrar cambios de densidad de receptores o a que ejercicios máximos dan lugar a un marcado incremento de los niveles de CA circulantes<sup>75,76</sup>, que conducen a un proceso de desensibilización homóloga.

Para Frey et al<sup>77</sup>, el número de receptores aumenta progresivamente con el ejercicio y paralelamente al aumento de CA, lo que sugiere que el aumento de receptores está relacionado con la actividad simpatoadrenal, pero sin que la magnitud del cambio se correlacione con el pico de CA en plasma o la duración del ejercicio. No obstante, estos mismos autores encuentran que después de terminar el ejercicio, la densidad de receptores disminuye por debajo de los niveles previos al comienzo o basales, coincidiendo con Butler et al<sup>70</sup> y contrariamente a Brodde et al<sup>71</sup> y Berman et al<sup>72</sup>. Este descenso del número de receptores sería debido a los altos niveles de CA durante el ejercicio. Así, una respuesta inadecuada de las CA no produciría este fenómeno de *down regulation* postejercicio. Este efecto dual o bifásico del ejercicio sobre los RBA fue expuesto también por otros investigadores<sup>32,38</sup>. Durante el ejercicio, el aumento de los niveles de CA expondría a los RBA de la superficie de las células a elevadas concentraciones de agonista y es posible que aumentos agudos de las CA primero incrementen y luego disminuyan el número de receptores.

El aumento del número de RBA tras el ejercicio, puede explicarse por otros mecanismos posibles: síntesis de nuevos receptores, externalización de receptores<sup>39</sup>, incluso este aparente aumento puede ser simplemente el resultado de la alteración del *pool* de linfocitos circulantes inducida por el ejercicio<sup>77</sup>. Es bien conocido que el ejercicio produce linfocitosis<sup>78,79</sup>, por tanto cambios en el número de RBA podrían ser debidos al aumento de una subpoblación linfocitaria con alta densidad de receptores. No parecen existir diferencias en la densidad de receptores entre linfocitos B y T<sup>80</sup>, aunque las células T supresoras tienen más receptores que las citotóxicas<sup>81</sup>. La

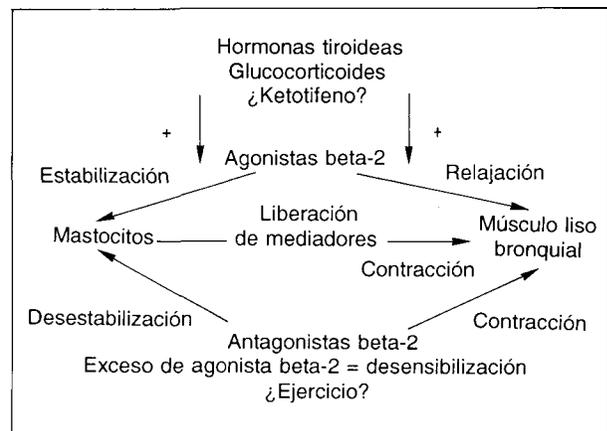
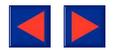


Fig. 2. Mecanismos de acción y regulación beta adrenérgicos en el enfermo asmático.

opinión general es que el ejercicio da lugar a un incremento tanto de linfocitos B como T, pero sobre todo de los B<sup>82</sup>. El ejercicio intenso produce disminución de la relación CD4/CD8 y cambios en la actividad de las NK<sup>83</sup> con aumento de las células T citotóxicas<sup>78</sup>. Posiblemente, la causa de esta redistribución linfocitaria sea el aumento de cortisol y adrenalina durante el ejercicio<sup>77,83</sup>. En cualquier caso, si el ejercicio produce una elevación de las células T citotóxicas, este hecho no explicaría el aumento de RBA, cuantificados a nivel linfocitario, con el ejercicio<sup>77</sup>.

En cuanto a la interrelación entre RBA y sistema inmunológico, como ya hemos referido, aquellos están presentes en diferentes tipos de células inmunes<sup>26-29</sup> y la mayoría de los investigadores han utilizado linfocitos humanos aislados de sangre periférica como modelo experimental para el estudio *in vitro* y caracterización de la función de los RBA<sup>30</sup>. La estimulación beta adrenérgica conduce a una disminución de la función inmune y a cambios en el estado de activación de este tipo de células. La respuesta inmunoinflamatoria de células como linfocitos, neutrófilos y macrófagos, está relacionada con los cambios intracelulares en los niveles de 3'5' AMPc<sup>26,84</sup>. En general, elevaciones de estos niveles, inducidos por agonistas beta, prostaglandina E2 o inhibidores de la fosfodiesterasa, disminuyen la respuesta de las células<sup>84</sup>. Se ha llegado a establecer una influencia inhibitoria de los agonistas beta en la activación linfocitaria y en la producción de linfoquinas IL-2, IFN, expresión de receptores de IL-2, inmunocitolisis, producción de anticuerpos, incluso en la producción de IL-1 por los monocitos<sup>85-87</sup>. Pero a su vez, los linfocitos T y las linfoquinas que producen pueden afectar la función de los RBA; la IL-2 y el IFN-gamma pueden inhibir la producción de 3'5' AMPc en los linfocitos estimulada por los agonistas<sup>88,89</sup> e incluso pueden afectar a la función de los receptores en otros tejidos. El IFN, al unirse al receptor en la superficie celular, origina cambios tanto químicos como físicos, morfológicos e inmunológicos en la membrana<sup>89,90</sup>. Al reducir la fluidez y movilidad de las membranas biológicas, impide



indirectamente la activación del complejo receptor-proteína reguladora-adenilciclase, inhibiendo la transducción de la señal hormonal<sup>89</sup>. Las linfoquinas causan una traslocación de la proteinquinasa C en la membrana plasmática y la fosforilación de varios puntos del sistema receptor-adenilciclase. Está demostrado que la desensibilización del receptor beta se correlaciona con su fosforilación<sup>12</sup>.

La actividad de los neutrófilos disminuye incubando éstos con agonistas de los receptores beta<sup>84</sup>. La estimulación de los receptores presentes en los mastocitos conduce a una inhibición de la liberación de mediadores inflamatorios desde estas células<sup>2</sup>.

Por otro lado, los productos generados por los macrófagos en la fagocitosis, como son los derivados del oxígeno (superóxidos), pueden ejercer una acción directa a nivel de los puentes disulfuro y grupos sulfhidro de los RBA<sup>84</sup>.

La estimulación aguda de la actividad simpática (ejercicio, estrés, agonistas) aumenta el número de linfocitos circulantes, predominantemente Ts/c y NK y linfocitos B, cambio que es atribuido al sistema adrenérgico y que puede ser prevenido por el tratamiento previo con antagonistas beta<sup>91,92</sup>. Sin embargo, la estimulación crónica del sistema adrenérgico, como puede ser el tratamiento prolongado con agonistas beta, reduce de forma importante el número de linfocitos Ts/c y NK. Reduce por tanto, sólo aquellos subtipos linfocitarios que tienen una mayor actividad en respuesta a la estimulación beta adrenérgica<sup>93</sup>.

#### Aspectos fisiopatológicos y farmacológicos: controversias

La hiperreactividad bronquial (HB), broncoconstricción exagerada en respuesta a diferentes estímulos inespecíficos, está presente en la mayoría de los pacientes con asma bronquial<sup>2</sup>. Es un rasgo clave de esta enfermedad y en estrecha relación con su severidad, la frecuencia de los síntomas y la necesidad de tratamiento<sup>45</sup>. Por tanto, para entender el asma es importante conocer los mecanismos de la HB. La contribución de los mecanismos neurogénicos a la patogénesis de la HB y por tanto del asma es todavía incierta<sup>2</sup>. Diferentes tipos de defecto autonómico se han propuesto como origen de un imbalance entre estímulos broncoconstrictores y broncodilatadores, que sería la causa de la HB.

Szentivanyi<sup>1</sup> postuló que la hiporrespuesta beta adrenérgica era uno de los mecanismos que podían explicar la HB, por tanto los síntomas y la fisiopatología del asma bronquial. Su hipótesis está basada en los experimentos llevados a cabo en ratas vacunadas con *Bordetella pertussis*, que presentan una reducción en la sensibilidad a las CA, siendo algunas respuestas comparables a las que se encuentran en pacientes asmáticos. Inicialmente, algunos trabajos evidenciaron de forma indirecta la hiporrespuesta beta adrenérgica en pacientes asmáticos determinando diversos parámetros sistémicos de reactividad beta adrenérgica tras estimulación con CA o agonistas, como elevaciones de la glucemia, los ácidos grasos libres, el lactato,

el piruvato, la frecuencia cardíaca y el 3'5' AMPc sanguíneo y urinario<sup>94-98</sup>.

En una segunda fase, el empleo de radioligandos permitió el estudio directo del número de receptores, bien en células aisladas o en tejidos obtenidos mediante cirugía. Empleando estos métodos, aparecieron trabajos compatibles con la teoría de Szentivanyi<sup>1</sup>, que confirmaron la hiporrespuesta beta adrenérgica como defecto primario en el asma bronquial. Encontraban un menor número de receptores beta-2 en linfocitos aislados de pacientes asmáticos respecto a los de los controles<sup>99-102</sup>. Para Brooks et al<sup>100,101</sup>, existe además una correlación entre el grado de reducción de los RBA linfocitarios y la magnitud o severidad de la enfermedad.

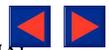
Sin embargo, se planteó la posibilidad de que el defecto no fuese intrínseco, sino secundario al asma y la menor densidad de RBA en linfocitos tras la broncoprovocación sea debida al efecto desensibilizador de las CA endógenas, elevadas ante el estrés de un ataque agudo<sup>63</sup> o por efecto de la histamina liberada en el caso de utilizar un alérgeno en la provocación<sup>103,104</sup>; no obstante, este incremento en la concentración de CA en plasma por encima del rango fisiológico no se confirma siempre en asmáticos<sup>105-108</sup>.

También se pensó en el tratamiento con agonistas beta como causa de la disfunción, ya que ésta no aparecía, según algunos autores, en asmáticos no tratados e incluso podía reproducirse en sujetos normales como resultado de la utilización de medicación adrenérgica. Por tanto, el defecto del receptor sería debido a un fenómeno de tolerancia por la terapia previa<sup>109-112</sup>. De tal forma que, tras la retirada del agonista, la densidad y respuesta de los RBA se recuperaría lentamente, como demuestran los trabajos de Galant et al<sup>112</sup>, Sano et al<sup>113</sup> y Brodde et al<sup>114</sup>.

Algunos autores atribuyen el menor número de RBA encontrado en linfocitos humanos y la menor actividad adenilciclase tras la estimulación a este fenómeno de tolerancia, pero sin que ello justifique totalmente los hallazgos<sup>115-117</sup>.

También se ha sugerido que el factor dominante en la disfunción de los receptores beta como alteración secundaria puede ser un defecto distal al receptor<sup>103,110,118</sup>. Durante el período agudo de la broncoprovocación, el agonista tiene menor habilidad para originar un estado de alta afinidad con la formación del complejo receptor-agonista-proteína reguladora, paso intermedio en la activación de la adenilciclase<sup>119</sup>; hay un menor acoplamiento de la unidad catalítica de la adenilciclase y la proteína reguladora. En estos cambios también juegan un papel la elevación de las CA, que originarían un cambio específico en el receptor y la activación de la proteinquinasa C, que daría lugar a un cambio distal inespecífico<sup>119,120</sup>. Siendo más importante estos cambios del receptor que la disminución de su número<sup>119</sup>.

Algunos fenómenos inflamatorios se han propuesto como causantes de la alteración de los receptores. La activación de la fosfolipasa A2 está unida a cambios inflamatorios y a una disminución de la función de los



RBA; la elevación de su actividad es una causa importante de la reducción de la función de los receptores beta en el asma<sup>104, 121</sup>. Los productos originados en la reacción inflamatoria, como los radicales de oxígeno, pueden alterar los receptores; sería este defecto una consecuencia de la respuesta inflamatoria del asma<sup>2, 106, 122</sup>.

También se ha relacionado la hiporrespuesta beta adrenérgica del asma con la presencia de autoanticuerpos frente al receptor beta-2<sup>2, 123-125</sup>.

Para algunos autores, en los sujetos asmáticos se producen una serie de cambios en las subpoblaciones linfocitarias que, según diferentes trabajos, pueden ser una activación de linfocitos CD4 con aumento en sangre de sus productos IFN-gamma e IL-2r<sup>126, 127</sup> o un aumento en el porcentaje de CD4 y disminución de CD8 en sangre periférica con efecto inverso en pulmón (LBA) tras la provocación con alérgenos<sup>128, 129</sup> o incluso una disminución de CD4 sin cambios significativos en el número de linfocitos totales<sup>130, 131</sup>. En cualquier caso, estos cambios pueden repercutir en la determinación de RBA en función a las diferencias en la densidad de receptores por célula entre los distintos subtipos linfocitarios<sup>93, 132</sup>, puesto que los linfocitos son las células más utilizadas para la cuantificación y estudio de los receptores.

Por último, existen trabajos que no encuentran modificaciones en el número de receptores en individuos asmáticos, incluso tratados con agonistas beta, ya sea a nivel de linfocitos<sup>133, 134</sup> o a nivel de músculo liso bronquial en tejido obtenido de pacientes asmáticos respecto al de sujetos controles o con carcinoma bronquial<sup>57</sup>.

Nuestros resultados en un modelo experimental utilizando leucocitos, evidencian que la broncoprovocación inespecífica con metacolina disminuye de forma significativa el número de RBA en asmáticos<sup>135</sup>.

En cuanto al asma inducida por ejercicio, no se sabe ciertamente su mecanismo. La existencia de una hiporrespuesta beta adrenérgica tras el ejercicio en asmáticos<sup>136</sup> sugiere una paralela disminución del número de RBA. Se han realizado estudios para investigar la respuesta de las CA al ejercicio en sujetos asmáticos. Algunos de estos estudios demuestran que no hay diferencias al respecto entre individuos normales y aquellos en que el ejercicio desencadena broncoconstricción<sup>137-139</sup>. Sin embargo, otros trabajos demuestran que aquellos sujetos asmáticos que realizan un test de ejercicio suficientemente intenso como para producir broncoconstricción no tienen un aumento de adrenalina en plasma, como ocurre en sujetos no asmáticos al realizar el mismo ejercicio<sup>140, 141</sup>. En estos trabajos se sugiere que el defecto de adrenalina causaría una ausencia de estímulo de los receptores beta-2, lo que se traduce en la no broncodilatación y también en la mayor facilidad para la liberación de mediadores broncoconstrictores desde los mastocitos. No obstante hay autores que encuentran que, si los sujetos asmáticos realizan un ejercicio aún más intenso, las CA se elevan al mismo nivel que para los individuos controles, lo cual sugiere un defecto para iniciar la movilización

de adrenalina<sup>142, 143</sup>. Como ya se dijo anteriormente, el ejercicio conduce a una redistribución linfocitaria; en el caso del asma inducida por ejercicio esta redistribución implicaría cambios en la determinación de los receptores beta adrenérgicos.

En síntesis, la relación RBA-asma bronquial, puede resumirse en: 1) existe controversia en cuanto a la existencia de una disminución primaria de los receptores beta-2 en los enfermos asmáticos y del papel patogénico de esta disminución en la enfermedad asmática; 2) la mayoría de los autores constatan que el uso repetido de agonistas beta provoca una disminución de los RBA en el paciente asmático; 3) el bloqueo beta adrenérgico y/o la inducción de una disminución de receptores beta-2 favorecen o son capaces de inducir broncoconstricción en el paciente asmático, pero no en los sujetos sanos; 4) la broncoconstricción inducida específica<sup>135</sup> o inespecíficamente<sup>119</sup> provoca una disminución en el número de receptores beta-2; 5) existen datos sugerentes de una disminución de receptores beta-2 en los asmáticos al ejercicio, tras realizar éste<sup>136</sup>.

Algunos aspectos terapéuticos son destacables por su interés práctico. Dejando al margen los efectos generales, de todos conocidos, de los agonistas beta-2, éstos se asocian a broncorrelajación y mejoría del paciente asmático; no obstante, las consecuencias secundarias a su administración por vía parenteral, oral e incluso inhalada, son múltiples (tabla II). Se prefiere por ello y por la mayor rapidez de acción, la vía aerosólica. También es de interés la relación entre glucocorticoides y RBA, dado que se ha demostrado que, tras la desensibilización por agonistas, los corticoides son capaces de acelerar de forma importante la recuperación de dichos receptores<sup>114</sup>, bien sea mediante la síntesis de nuevos receptores<sup>42</sup> o a la recuperación de los receptores internalizados<sup>39</sup>. Sin embargo, estos argumentos que justificarían su uso en situaciones de taquifilaxia, precisando al menos horas para mostrar su efecto, no explican su habitual rápida acción en situaciones de urgencia y por vía parenteral. En estas circunstancias no es conocido el mecanismo potenciador de la broncodilatación a los agonistas beta-2 que ejercen los esteroides por vía parenteral<sup>144</sup>.

TABLA II  
Efectos de los agonistas beta-2

<i>Efectos beneficiosos en enfermos neumológicos</i>
Relajación del músculo liso bronquial <sup>23</sup>
Inhibición de la liberación de mediadores por mastocitos pulmonares <sup>2, 24</sup>
Reducción de la extravasación de plasma y del edema de la mucosa bronquial <sup>2</sup>
Aumento del aclaramiento de moco bronquial <sup>2</sup>
<i>Efectos secundarios<sup>51</sup></i>
Tembler
Taquicardia
Hipotensión
Hipoxemia
Broncoconstricción paradójica
Hipokalemia



En relación al ketotifeno, éste es capaz no sólo de acelerar la recuperación de los receptores desensibilizados sino también de prevenir este efecto de los agonistas beta<sup>144, 145</sup>. Promueve la formación de un estado de alta afinidad del receptor, hecho del que probablemente sean capaces también los glucocorticoides.

También es destacable la actual controversia entre tratamiento regular con agonistas beta inhalados o tratamiento a la demanda<sup>146, 147</sup>. Algunos estudios han sugerido que el uso regular de estos agonistas incrementa la HB en niños y adultos<sup>148, 149</sup>. Otros<sup>150</sup>, constatan este aumento de hiperreactividad y encuentran que, se obtiene un mejor control de la enfermedad asmática, cuando el tratamiento es a la demanda<sup>150</sup>, argumentando que ello se debería a un efecto *down regulation* que aparecería en los asmáticos tratados regularmente. Incluso la British Thoracic Society<sup>151</sup>, sugiere como tratamiento habitual del asma los agonistas beta-2 a demanda, añadiendo un antiinflamatorio cuando se precise utilizar el broncodilatador más de dos veces al día. No obstante, tan importante como esta cuestión, no resuelta definitivamente, es la cumplimentación<sup>152</sup> por parte del paciente del tratamiento prescrito (dando por supuesto que éste se ajusta a las características del asma tratada). Tanto una infrautilización o una defectuosa utilización del inhalador, como una sobreutilización del mismo (efecto *down regulation*), pueden contribuir a un aumento de la obstrucción bronquial y al deterioro de la función respiratoria<sup>152</sup>; evitar estos errores contribuiría indudablemente a reducir la morbilidad.

Como se ha señalado, las situaciones de alcalosis aumentan la sensibilidad beta adrenérgica y ya fue descrito hace años, que pacientes asmáticos con broncoespasmo y situación de acidosis mejoraban espectacularmente al administrar bicarbonato y alcalinizar el medio interno<sup>153</sup>.

La hipoxemia inducida por los agonistas beta parece deberse a una alteración de la relación ventilación/perfusión, estimando que se inhibe administrando previamente esteroides por vía endovenosa (EV)<sup>144</sup>.

El bloqueo beta adrenérgico, provocado o accidental, con bloqueantes beta, no hace aconsejable el uso de agonistas del mismo tipo. En estas situaciones se ha descrito que el glucagón, hormona que aumenta los niveles de 3'-5' AMPc, por vía subcutánea o EV permitiría un tratamiento oportuno<sup>154</sup>.

Los asmáticos presentan broncoconstricción en respuesta a los agonistas alfa, en presencia e incluso en ausencia de bloqueo beta adrenérgico previo, cosa que no ocurre en individuos normales<sup>2</sup>. Además, se ha demostrado en asma experimental, un marcado incremento en el número de RAA en pulmón<sup>155</sup> y posiblemente en humanos en asociación con obstrucción crónica<sup>18</sup>. Aunque también hay opiniones en contra, según las cuales en el asma no hay aumento significativo de la actividad alfa adrenérgica en el músculo liso bronquial y la respuesta a los agonistas alfa en otras células puede influir en el calibre de los bronquios incluyendo la secreción mucosa y la liberación de

mediadores, aunque sin evidencias de un incremento del número o función de los RAA a estos niveles<sup>7</sup>.

El efecto de los antagonistas alfa en el asma bronquial permanece en controversia<sup>2</sup>. Los antagonistas alfa no selectivos producen broncodilatación y protegen de la broncoconstricción inducida por histamina, alérgenos, ejercicio o aire caliente<sup>2</sup>. El prazosin, un antagonista alfa-1 selectivo, causa broncodilatación por vía oral pero no inhalado<sup>2</sup>. Paradójicamente, la adrenalina, siendo el alfa agonista más potente, es un eficaz broncodilatador tanto en individuos normales como en sujetos asmáticos, de ahí su utilización en situaciones de urgencia<sup>2</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

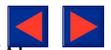
1. Szentivanyi A. The beta adrenergic theory of the atopic abnormality in bronchial asthma. *J Allergy* 1968; 42:203-232.
2. Barnes PJ. Neural control of human airways in health and disease. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134:1.289-1.314.
3. Dale H. On some physiological actions of Ergot. *Physiol* 1906; 34:163-206.
4. Ahlquist R. A study of adrenotropic receptors. *Am J Physiol* 1984; 153:586-600.
5. Lands A, Arnold A, McAuliff J. Differentiation of receptors systems activated by sympathomimetic amines. *Nature* 1967; 214:597-598.
6. Farmer SG. Bradykinin-induced airway microvascular leakage and bronchoconstriction are mediated via a bradykinin beta-2 receptor. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144:237-238.
7. Goldie RG. Receptors in asthmatic airways. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:s151-s156.
8. Motulsky HJ, Insel PA. Adrenergic receptors in man. *N Engl J Med* 1982; 307:18-24.
9. Robinson GA, Buycher RW, Sutherland EW. Adenylcyclase as an adrenergic receptor. *Ann N Y Acad Sci* 1967; 139:703-707.
10. Bournf HB, Melmon KL. Adenyl cyclase in human leukocytes evidence for activation by separate beta adrenergic and prostaglandin receptors. *J Pharmacol* 1971; 178:1.
11. Robinson GA, Butcher RW, Sutherland EW. *Cyclic AMP*. Academic Press New York, 1971.
12. Lefkowitz RJ, Caron MG, Stiles GL. Mechanisms of membrane-receptor regulation. Biochemical, physiological and clinical insights derived from studies of the adrenergic receptors. *N Engl J Med* 1984; 310:1.570-1.579.
13. Lefkowitz RJ. Direct binding studies of adrenergic receptors: Biochemical, physiologic and clinical implications. *Ann Int Med* 1979; 91:450-458.
14. Beavo JA, Rogers NL, Crofford DB et al. Effects of phosphodiesterase inhibitors on cyclic AMP levels and on lipolysis. *Ann N Y Acad Sci* 1971; 185:129.
15. Frase CM, Venter JC. Beta-adrenergic receptors: relationship of a primary structure, receptor function and regulation. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:S22-S30.
16. Sibley DR, Benovic JL, Caron MG, Lefkowitz RJ. Regulation of transmembrane signaling by receptor phosphorylation. *Cell* 1987; 48:913-922.
17. Diez Jarilla JL, González Macías J, Martín Rodríguez M, García Talavera JA, De Castro Del Pozo S. El sistema de la adenil ciclase en pacientes asmáticos (I). Excreción urinaria de AMPc tras la administración de un agonista beta-2 adrenérgico. *Med Clin* 1983; 81:468-471.
18. Barnes PJ, Kalimer JS, Dollery CT. Human lung adrenoceptors studied by radioligand binding. *Clin Sci* 1980; 58:457-461.
19. Carstairs JR, Nimmo AJ, Barnes PJ. Autoradiographic visualization of beta-adrenoceptor. Subtypes in human lung. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132:541-547.
20. Phipps RJ, Williams IP, Richardson PS, Pell J, Pack RJ, Weight N. Sympathetic drug stimulate the output of secretory glycoprotein from human bronchi *in vitro*. *Clin Sci* 1982; 63:23-28.



21. Barnes PJ, Basbaum CB, Nadel JA, Roberts JM. Localization of beta-adrenoceptors in mammalian lung by light microscopic autoradiography. *Nature* 1982; 299:444-447.
22. Carstairs JR, Nimmo AJ, Barnes PJ. Autoradiographic localization of beta-adrenoceptors in human lung. *Eur J Pharmacol* 1984; 103:189-190.
23. Davis C, Kannan MS, Janes TR, Daniel EE. Control of human airway smooth muscle *in vitro* studies. *J Appl Physiol* 1982; 53:1.080-1.087.
24. Butchers PR, Skidmore IF, Varchey CJ, Wheeldon AM. Characterization of the receptor mediating the anti-anaphylactic effects of beta-adrenoceptor agonist in human lung tissue *in vitro*. *Br J Pharmacol* 1980; 71:663-667.
25. Hughes JM, Seale JP, Temple DM. Effect of fenoterol on immunological release of leukotrienes and histamine from human lung *in vitro*: selective antagonism by beta adrenoceptor antagonists. *Eur J Pharmacol* 1983; 95:239-245.
26. Brodde OE, Engel G, Meyer D, Bock KD, Weber F. The beta-adrenergic receptor in human lymphocytes: subclassification by the use of a new radioligand, <sup>125</sup>Iodocyanopindolol. *Life Sci* 1981; 29:2.189-2.198.
27. Galant SP, Underwood S, Duriseti L, Insel PA. Characterization of high-affinity beta-2 adrenergic receptor binding of <sup>3</sup>H-dihydroalprenolol to human polymorphonuclear cell particulates. *J Lab Clin Med* 1978; 92:613-618.
28. Aarons RD, Nies AS, Gal J, Hegstrand LR, Molinoff PB. Elevation of beta adrenergic receptor density in human lymphocytes after propranolol administration. *J Clin Invest* 1980; 65:949-957.
29. Williams LT, Snyderman R, Lefkowitz RJ. Identification of beta adrenergic receptors in human lymphocytes by <sup>3</sup>H alprenolol binding. *J Clin Invest* 1976; 57:149-155.
30. Haen E. The peripheral lymphocyte as clinical model for receptor disturbances asthmatic disease. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1987; 23:539-541.
31. Najorski SR, Barnett DB. Biochemical assessment of adrenoceptor function and regulation: new directions and clinical relevance. *Clin Sci* 1982; 63:97-105.
32. Tohmen JF, Cryer PE. Biphasic adrenergic modulation of beta adrenergic receptors in man. *J Clin Invest* 1980; 64:836-840.
33. Fraser J, Nadeau J, Robertson D, Wood AJJ. Regulation of human leukocyte beta adrenergic receptors by endogenous catecholamines. *J Clin Invest* 1981; 67:1.777-1.784.
34. Galant SP, Duriseti L, Underwood S, Insel PA. Decreased beta adrenergic receptors in polymorphonuclear leukocytes after adrenergic therapy. *N Engl J Med* 1978; 299:933-936.
35. Holgate S, Baldwin CJ, Tattersfield AE. Beta adrenergic agonist resistance in normal human airways. *Lancet* 1977; 2:375-377.
36. Kalisker A, Nelson HE, Middleton JE. Drug induced changes of adenylate cyclase in cells from asthmatic and non asthmatic subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1977; 60:259-265.
37. Bruynzeel PLB. Changes in the beta-adrenergic system due to beta-adrenergic therapy: clinical consequences. *Eur J Respir Suppl* 1984; 135P:62-71.
38. Middeke M, Remien J, Holzgreve M. The influence of sex, age, blood pressure and physical stress on beta-2 adrenoceptor density of mononuclear cells. *J Hypertension* 1984; 2:261-264.
39. De Blasi A, Maisel AS, Feldman AD et al. *In vivo* regulation of beta adrenergic receptors on human mononuclear leukocytes: Assessment of receptor number, location and function after posture change, exercise and isoproterenol infusion. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63:847-853.
40. Harden TK, Cotton CU, Waldo GL, Lutton JK, Perkins JP. Catecholamine-induced alteration in the sedimentation behavior of membrane bound beta adrenergic receptors. *Science* 1980; 210:441-443.
41. Hadcock JR, Malbon CC. Down regulation of beta adrenergic receptors: agonist-induced reduction in receptor mRNA levels. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85:5.021-5.025.
42. Fraser CM, Venter JC. The synthesis of beta adrenergic receptors in cultured human lung cells: induction by glucocorticoids. *Biochem Biophys Res Commun* 1980; 94:390-397.
43. Mano K, Akbarzadeh A, Townley RG. Effect of hydrocortisone on beta adrenergic receptors in lung membranes. *Life Sci* 1979; 25:1.930.
44. Collins S, Caron MG, Lefkowitz RJ. Beta-2 adrenergic receptors in hamster smooth muscle cells are transcriptionally regulated by glucocorticoids. *J Biol Chem* 1988; 263:9.067-9.070.
45. Szentivanyi A, Polson JB, Szentivanyi J. Regulación adrenérgica. En: Weiss EB, Segal MS y Stein M, eds. *Asma bronquial, mecanismos y terapéutica*. 1985; 127-151.
46. Williams LT, Lefkowitz RJ, Watanabe AM, Hathaway DR, Besch HR Jr. Thyroid hormone regulation of beta adrenergic receptor number. *J Biol Chem* 1977; 252:2.787-2.789.
47. Williams RS, Lefkowitz RJ. Thyroid hormone regulation of alpha adrenergic receptors: studies in rat myocardium. *J Cardiovasc Pharmacol* 1979; 1:181-189.
48. Williams LT, Lefkowitz RJ. Regulation of rabbit myometrial alpha adrenergic receptors by estrogen and progesterone. *J Clin Invest* 1977; 60:815-818.
49. Baisset A, Montastruc P, Tran MA. Influence des variations du pH sanguin sur les effets bronchodilatateurs de divers sympathomimetiques. *Rev Fr Mal Resp* 1977; 5:311.
50. Brugger AJ. Estimulantes y bloqueadores beta. En: J. Esplagues, ed. *Neurotransmisores*. Autacoides Valencia 1978.
51. Díez Jarilla JL, Laso Guzman FJ, Cruz Hernández JJ, Sánchez Rodríguez A. Aspectos actuales dans la thérapie avec beta-stimulants. *Schweitz Rundschau Med (Praxis)* 1981; 70:343-351.
52. Elguindi AS, Kolbeck RC, Carrier JE, Speir WA. Influence of pH of bronchodilatador response to beta-agonists: *in vitro* studies with isoproterenol. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119 (suppl 2):109.
53. Banerjee SP, Sharma VK, Khanna JM. Alterations in beta adrenergic receptor binding during ethanol withdrawal. *Nature* 1978; 276:407.
54. Yoshikawa K, Adachi K, Halprin KM. On the lack of response to catecholamine stimulation by adenilate cyclase system in psoriatic lesion. *Br J Dermatol* 1975; 92:619.
55. Polgar P, Vera JC, Rutenburg AM. An altered response to cyclic AMP stimulating hormone in intact human leucemic lymphocytes. *Proc Soc Exp Bio Med* 1977; 154:493.
56. Busse WW, Lee T. Decreased adrenergic responses in lymphocytes and granulocytes in atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 1976; 58:586.
57. Sharma RK, Jeffery PK. Airway beta-adrenoceptor number in cystic fibrosis and asthma. *Clin Sci* 1990; 78:409-417.
58. Ebstein R, Belmaker R, Grunhaus L, Rimon R. Lithium inhibition of adrenaline-stimulated adenylate cyclase in humans. *Nature* 1976; 259:411.
59. Snider DE, Parker CW. Aspirin effects of lymphocyte cyclic AMP levels in normal human subjects. *J Clin Invest* 1976; 58:524-527.
60. Davies RJ, Butcher BT, O'Neil CE, Salvaggio JE. *In vitro* studies on the inhibitory action of toluene disocyanate on lymphocyte cyclic adenosine monophosphate production by isoproterenol, prostaglandin and histamine. *Am Rev Respir Dis* 1977; 115(suppl. 2):209.
61. Schocken DD, Roth GS. Reduced beta adrenergic receptor concentrations in aging man. *Nature* 1977; 267:856-858.
62. Landman R, Bittiger H, Bühler FR. High affinity beta-2 adrenergic receptors in mononuclear leukocytes: similar density in young and old normal subjects. *Life Sci* 1981; 29: 1.761-1.771.
63. Reinhardt D, Zehmisch T, Becker B, Nagel-Hiemke M. Age-dependency of alpha and beta adrenoceptors on trombocytes and lymphocytes of asthmatic and non asthmatic children. *Eur J Pediatr* 1984; 142:111-116.
64. Tininchi S, Al Shamma M, Patel KR, Kerr JW, Clark B. Circadian variation in number and affinity of beta-2 adrenoceptors in lymphocytes of asthmatics patients. *Clin Sci* 1984; 66:323-328.
65. Barnes PJ, Fitzgerald GA, Dollery CT. Circadian variation in adrenergic responses in asthmatic subjects. *Clin Sci* 1982; 62:349-354.
66. Díez Jarilla JL, De Castro del Pozo S. Asthma at night. *Lancet* 1983; 1:650.
67. Brodde OE, Daul AE, Wang XL, Machel MC, Galant SP. Dynamic exercise induced increase in lymphocyte beta-2 adrenoceptors. Abnormality in essential hypertension and its correction by antihypertensives. *Clin Pharmacol Ther* 1987; 41:371-379.
68. Parcerisa X, Cases A, Ingelmo M, Revert L, Rivera F. Aumento del número e incremento exagerado al ejercicio de los receptores beta-2 adrenérgicos linfocitarios en la hipertensión arterial moderada. *Med Clin* 1988; 91:570-572.



69. Krawietz W, Klein EM, Unterberg C, Ackenheil M. Physical activity decreases the number of beta adrenergic receptors on human lymphocytes. *Klin Wochenschr* 1985; 62:73-78.
70. Butler J, Kelly JG, O'Malley K, Pidgeon F. Beta-adrenergic adaptation to acute exercise. *J Physiol* 1983; 344:1.131-1.133.
71. Brodde OE, Daul A, O'Hara N. Beta adrenoceptor changes in human lymphocytes induced by dynamic exercise. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* 1984; 325:190-192.
72. Berman KD, Ferguson EW, Djuh YY, Wartofsky L, Lathoom K. Beta receptors in peripheral mononuclear cells increase acutely during exercise. *Acta Endocrinol Copenh* 1985; 109:563-566.
73. Butler J, O'Brien M, O'Malley K, Kelley JG. Relationship of beta-adrenoceptor density to fitness in athletes. *Nature* 1982; 298:609-611.
74. Feldman RD, Limbird LE, Nadeau J, Fitzgerald GA, Robertson D, Wood AJJ. Dynamic regulation of leukocyte beta-adrenergic receptor-agonist interactions by physiological changes in circulating catecholamines. *J Clin Invest* 1983; 72:164-170.
75. Cryer PE. Physiology and pathophysiology of the human sympathoadrenal neuroendocrine system. *N Engl J Med* 1980; 303:436-444.
76. Galbo H, Holst JJ, Christensen NJ, Hilsted J. Glucagon and plasma catecholamines during beta-receptor blockade in exercising man. *J Appl Physiol* 1976; 40:855-863.
77. Frey MJ, Mancini D, Fischberg D, Wilson JR, Molinoff PB. Effect of exercise duration on density and coupling of beta adrenergic receptors on human mononuclear cells. *J Appl Physiol* 1989; 66:1.494-1.500.
78. Edwards AJ, Bacon TH, Elms CA, Veradi R, Felder M, Knight SC. Changes in the populations of lymphoid cells in human peripheral blood following physical exercise. *Clin Exp Immunol* 1984; 58:420-427.
79. Soppi E, Vario P, Eskola J, Laitinen LA. Effect of strenuous physical stress on circulating lymphocyte number and function before and after training. *J Clin Lab Immunol* 1982; 8:43-46.
80. Bishopric NH, Cohen HJ, Lefeldmankowitz RJ. Beta adrenergic receptors in lymphocyte subpopulations. *J Allergy Clin Immunol* 1980; 65:29-33.
81. Kahn MM, Sansoni P, Silverman EE, Engelman EG, Melmon KL. Beta adrenergic receptors on human suppressor, helper, and cytotoxic lymphocytes. *Biochem Pharmacol* 1986; 35:1.137-1.142.
82. Simon HB. The immunology of exercise. *JAMA* 1984; 252:2.735-2.738.
83. Fitzgerald L. Exercise and immune system. *Immunology Today* 1988; 9:337-339.
84. Nijkamp FP, Henricks PAJ. Receptors in airway disease. Betaadrenoceptors in lung inflammation. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:S145-S150.
85. Bourne HR, Lichtenstein LM, Melmon KL, Henney CS, Weinstein Y, Shearer GM. Modulation of inflammation and immunity by cAMP: receptors for vasoactive hormones and mediators of inflammation regulate many leukocyte functions. *Science* 1974; 184:19-28.
86. Feldman RD, Hunninghake GW, McArdle WL. Beta adrenergic receptor-mediated suppression of interleukin 2 receptors in human lymphocytes. *J Immunol* 1987; 139:3.355-3.359.
87. Paegelow I, Werner H. Influence of adrenergic agonist and antagonist on lymphokine secretion *in vitro*. *Int J Immunopharmacol* 1987; 9:761-768.
88. Beckner SK, Farrar WL. Inhibition of adenylyl cyclase by IL 2 in human T lymphocytes is mediated by protein kinase C. *Biochem Biophys Res Commun* 1987; 145:176-182.
89. Davis VL, Earp HS, Stempel DA. Interferon inhibits agonist-induced cyclic AMP accumulation in human lymphocytes. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130:167-170.
90. Friedman RM. Cell surface alterations induced by interferon. *Methods Enzymol* 1981; 79:458-461.
91. Landmann RMA, Müller FB, Perini C, Wesp P, Erne P, Bühler FR. Changes of immunoregulatory cells induced by psychological and physical stress: relationship to plasma catecholamines. *Clin Exp Immunol* 1984; 58:127-135.
92. Ahlborg B, Ahlborg G. Exercise leukocytosis with and without beta adrenergic blockade. *Acta Med Scand* 1970; 187:241-246.
93. Maisel AS, Knowlton KU, Fowler P et al. Adrenergic control of circulating lymphocyte subpopulations. Effects of congestive heart failure, dynamic exercise and terbutaline treatment. *J Clin Invest* 1990; 85:462-467.
94. Cookson DV, Reed CE. A comparison of the effects of isoproterenol in normal and asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1963; 88:636-643.
95. Lockey SD, Glennon JA, Reed CE. Comparison of some metabolic responses in normal and asthmatic subjects to epinephrine and glucagon. *J Allergy* 1967; 40:349-354.
96. Makino S, Quellte JJ, Reed CE, Fishel C. Correlation between increased bronchial response to acetyl choline and diminished metabolic and eosinophilic responses to epinephrine in asthma. *J Allergy* 1970; 46:178-189.
97. Parker CW, Smith JW. Alterations in cyclic adenosine monophosphate metabolism in human bronchial asthma. *J Clin Invest* 1973; 52:48-59.
98. Bernstein RA, Linarelli L, Faktor MA, Friday GA, Drash AL, Fireman PJ. Decreased urinary 3',5' adenosine monophosphate (cyclic AMP) in asthmatics. *J Lab Clin Med* 1972; 80:772-779.
99. Kariman K. Beta adrenergic receptor binding in lymphocytes from patients with asthma. *Lung* 1980; 158:41-51.
100. Brooks SM, McGowan K, Altenau P. Relationship between beta adrenergic binding in lymphocyte and severity of disease in asthma. *Chest* 1979; 75:232-233.
101. Brooks SM, McGowan K, Bernstein IL, Altenau P, Peagler J. Relationship between number of beta adrenergic receptors in lymphocytes and disease severity in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1979; 63:401-406.
102. Bittera I, Gyurkovits K, Falkay G, Eck E, Koltai M. Beta adrenergic receptors of lymphocytes in children with allergic respiratory diseases. *Pediatr Pulmonol* 1988; 5:69-73.
103. Koeter GH, Meurs H, Kraan J et al. The beta-adrenergic receptor and bronchial hyperreactivity. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1986; 22 (suppl 7):148-152.
104. Motojima S, Yukuda T, Fukuda T, Makino S. Changes in airway responsiveness and beta and alpha-1 adrenergic receptors in the lung of guinea pigs with experimental asthma. *Allergy* 1989; 44:66-74.
105. Larsson K, Hjemdahl P, Theodorsson E. Acute bronchoconstriction is not a stimulus for sympatho-adrenal activation in asthmatic or healthy subjects. *Eur Respir J* 1990; 3:273-281.
106. Barnes PJ. Airway inflammation and autonomic control. *Eur J Respir Dis* 1986; 69 (suppl 147):80-87.
107. Ind PW, Barnes PJ, Durham SR, Kay AB. Propanolol-induced bronchoconstriction in asthma: beta receptor blockade and mediator release. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129:A10.
108. Ind PW, Causon RC, Brown MJ, Barnes PJ. Circulating catecholamines in acute asthma. *Br Med J* 1985; 290:267-279.
109. Conolly ME, Greenacre JK. The lymphocyte beta-adrenoceptor in normal subjects and patients with bronchial asthma. *J Clin Invest* 1976; 58:1.307-1.316.
110. Tashkin DP, Conolly ME, Deutsch RI et al. Subsensitization of beta-adrenoceptors in airways and lymphocytes of healthy and asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125:185-193.
111. Galant SP, Duriseti L, Underwood S, Allred S, Insel PA. Beta adrenergic receptors of polymorphonuclear particulates in bronchial asthma. *J Clin Invest* 1980; 65:577-585.
112. Galant SP, Duriseti L, Underwood S, Insel PA. Decreased beta adrenergic receptors on polymorphonuclear leukocytes after adrenergic therapy. *N Engl J Med* 1978; 299:933-936.
113. Sano Y, Watt G, Townley RG. Decreased mononuclear cell betaadrenoceptor receptors in bronchial asthma: parallel studies of lymphocyte and granulocyte desensitization. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 72:495-503.
114. Brodde OE, Brinksmann M, Schmuth R, O'Hara N, Daul A. Terbutaline-induced desensitization of human lymphocyte beta-2 adrenoceptors. *J Clin Invest* 1985; 76:1.096-1.101.
115. Makino S, Ikemori K, Kashima T, Fukuda T. Comparison of cyclic adenosine monophosphate response of lymphocytes in normal and asthmatic subjects to norepinephrine and salbutamol. *J Allergy Clin Immunol* 1977; 59:348-352.
116. Makino S, Ikemori R, Fukuda T, Motojima S. Relationship between responsiveness of the bronchi to acetylcholine and cyclic AMP response of lymphocytes to beta-1 and beta-2 adrenergic receptor stimulation in patients with asthma. *Allergy* 1983; 38:37-42.
117. Motokima S, Fukuda T, Makino S. Measurement of beta adrenergic receptors on lymphocytes in normal subjects and asthma-



- tics in relation to beta adrenergic hyperglycaemic response and bronchial responsiveness. *Allergy* 1983; 38:331-337.
118. Meurs H, Koëter GH, De Vries K, Kauffman HF. Dynamics of the lymphocyte beta-adrenoceptor system in patients with allergic bronchial asthma. *Eur J Respir Dis* 1984; (suppl 135):47-61.
119. Meurs H, Kauffman HF, Koëter GH, Timmermans A, De Vries K. Regulation of the beta-receptor-adenylate cyclase system in lymphocytes of allergic patients with asthma: possible role for protein kinase C in allergen-induced nonspecific refractoriness of adenylyl cyclase. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 80:326-329.
120. Van Koppen CJ, Rodrigues de Miranda JF, Beld AJ, Van Herwaarden CLA, Lammers J-WJ, Van Ginneken CAM. Beta-adrenoceptor binding and induced relaxation in airway smooth muscle from patients with chronic airflow obstruction. *Thorax* 1989; 44:28-35.
121. Taki F, Takagi K, Satake T, Sugiyama S, Ozawa T. The role of phospholipase in reduced beta adrenergic responsiveness in experimental asthma. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133:362-366.
122. Díez Jarilla JL, Damon M, Godard P, Michel FB. Liberación de radicales libres del oxígeno por los macrófagos alveolares de los pacientes asmáticos. *Arch Bronconeumol* 1986; 22:144-145.
123. Venter JC, Fraser CM, Harrison LC. Autoantibodies to beta-2 adrenergic receptors: a possible cause of adrenergic hyporesponsiveness in allergic rhinitis and asthma. *Science* 1980; 207:1.361-1.363.
124. Fraser CM, Venter JC, Kaliner M. Autonomic abnormalities and autoantibodies to beta-adrenergic receptors. *N Engl J Med* 1981; 305:1.165-1.170.
125. Kalimer M, Shelhamer J, Davis PB, Smith LJ, Venter JC. Autonomic nervous system abnormalities and allergy. *Ann Int Med* 1982; 96:349-357.
126. Corrigan CJ, Hartnell A, Kay AB. T lymphocyte activation in acute severe asthma. *Lancet* 1988; 1:1.129-1.131.
127. Corrigan CJ, Kay AB. CD4 t-lymphocyte activation in acute severe asthma. Relationship to disease severity and atopic status. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:970-977.
128. González MC, Díaz P, Galleguillos FR, Ancic P, Cromwell O, Kay AB. Allergen-induced recruitment of bronchoalveolar helper (OKT4) and suppressor (OKT8) T-cells in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:600-604.
129. Kus J. Lymphocyte activation by house dust allergen in asthma: analysis with monoclonal antibodies. *Clin Exp Allergy* 1990; 20:165-170.
130. Gerblich AA, Campell AE, Schuyler MR. Changes in T-lymphocyte subpopulations after antigenic bronchial provocation in asthmatics. *N Engl J Med* 1984; 310:1.349-1.352.
131. Lin CY, Kuo YC, Liu WT, Lin CC. Immunomodulation of influenza virus infection in the precipitating asthma attack. *Chest* 1988; 6:1.234-1.238.
132. Körholz D, Seeger K, Griese M, Wahn V, Reifenhäuser A, Reinhardt D. Beta-adrenoceptor density and resolution of high and low affinity state on B and T cells in asthmatic and non asthmatic children. *Eur J Pediatr* 1988; 147:116-120.
133. Huszar E, Herjavec I, Debreczeni LA. The beta-adrenoceptors of lymphocytes in asthmatic patients treated with beta-agonists. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1987; 23 (suppl 10P):115s-117s.
134. Svedmyr NLV, Larsson SA, Thiringer GK. Development of "resistance" in beta-adrenergic receptors of asthmatic patients. *Chest* 1976; 69:479-483.
135. Díez Jarilla JL, Fernández Gutiérrez B, Ocio Achaerandio G, Montoliu Sanclement MA, Rodríguez Menéndez C. Effect of methacholine bronchial provocation on plasma catecholamines and lymphocyte beta adrenergic receptors in stable asthmatics. *Eur Respir J* 1991; 4(suppl 14):459s.
136. Martinsson A, Larsson K, Hjemdahl P. Reduced beta-2 adrenoceptor responsiveness in exercise-induced asthma. *Chest* 1985; 88:594-600.
137. Chryssanthopoulos C, Barboriak JJ, Finck JN. Adrenergic responses of asthmatic and normal subjects to submaximal and maximal workloads. *J Allergy Clin Immunol* 1978; 61:17-22.
138. Zielinski J, Chodowska E, Radomyski A, Araskiewicz Z, Kozłowski S. Plasma catecholamines during exercise-induced bronchoconstriction in bronchial asthma. *Thorax* 1980; 35:823-827.
139. Gilbert IA, Lenner KA, McFadden ER Jr. Sympathoadrenal response to repetitive exercise in normal and asthmatic subjects. *J Appl Physiol* 1988; 64:2.667-2.674.
140. Barnes PJ, Brown MJ, Silverman M, Dorelly CT. Circulating catecholamines in exercise and hyperventilation-induced asthma. *Thorax* 1981; 36:435-440.
141. Griffiths J, Leung FY, Grzybowski S, Morin MW, Chang-Yeung MB. Sequential stimulation of plasma catecholamines in exercise-induced asthma. *Chest* 1972; 62:257-533.
142. Larsson K, Hjemdahl P, Martinsson A. Sympathoadrenal reactivity in exercise-induced asthma. *Chest* 1982; 82:560-567.
143. Warren JB, Dalton N, Turner C, Toseland P. Adrenaline secretion during exercise. *Clin Sci* 1984; 66:87-90.
144. Díez Jarilla JL, Cruz Hernández JJ, Del Pozo Montes J, Sanchez Gascón F, De Portugal Alvarez J. Corticoides y agonistas beta-2 selectivos: sinergismo espirométrico y antagonismo oximétrico. *Rev Clin Esp* 1982; 167:113-116.
145. Hui KK, Yu JL. Ketotifen increases cyclic adenosine 3'5'-monophosphate in intact human lymphocyte and potentiates other adenylyl cyclase activating agents. *Life Sci* 1987; 40(suppl):1.259-1.265.
146. Nelson HS, Szefer SJ, Martin RJ. Regular inhaled beta-adrenergic agonists in the treatment of bronchial asthma: beneficial or detrimental? *Am Rev Respir Dis* 1991; 144:149-150.
147. Rees J. Beta-2 agonists and asthma. *Br Med J* 1991; 302:1.166-1.167.
148. Kraan J, Koeter GH, Mark TW, Sluiter HJ, De Vries K. Changes in bronchial hyperreactivity induced by 2 weeks treatment with antiasthmatic drugs in patients with allergic asthma: a comparison between budesonide and terbutaline. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 76:628-636.
149. Vathanan AS, Knox AJ, Higgins BG, Britton JR, Tattersfield AE. Rebound increase in bronchial responsiveness after treatment with inhaled terbutaline. *Lancet* 1988; 554-558.
150. Sears NR, Taylor DR, Print CG et al. Regular inhaled beta-agonist treatment in bronchial asthma. *lancet* 1990; 33:1.391-1.396.
151. British Thoracic Society Research Unit of the Royal College of Physicians of London, King's Fund. Centre, National Asthma Campaign. Guidelines for the management of asthma in adults. I. Chronic persistent asthma. *Br Med J* 1990; 301:651-653.
152. Richter B. Asthma and regular beta agonist treatment. *Br Med J* 1991; 303:648.
153. Mitohoefer JC, Porter WF, Karetzky MS. Indications for the use of sodium bicarbonate in the treatment of intractable asthma. *Respiration* 1968; 25:201.
154. Díez Jarilla JL, González Macías J, Laso Guzman FJ, De Castro Del Pozo S. Beta-blockade in asthma. *Br Med J* 1981; 283:309.
155. Barnes PJ, Dorelly CT, MacDermot J. Increased pulmonary alfa-adrenergic and reduced beta-adrenergic receptors in experimental asthma. *Nature* 1980; 285:569-571.