

Hospital Universitario de la Facultad de Medicina de Sevilla. Servicio de Farmacología Clínica. Cátedra de Farmacología y Terapéutica General (Prof. G. Sánchez de la Cuesta)

BASES FARMACOLOGICAS DE LA MEDICACION BETA-2-ADRENERGICA

R. Tallón Moreno*, J.J. Fernández García**, J.A. Durán Quintana** y R. Tallón Cantero***

Introducción

Realmente la demostración experimental de la *Quimio-neurotransmisión* se inicia con Elliot, discípulo de Langley, quien siendo aún estudiante de Fisiología en Cambridge, en 1904¹, demostró la similitud de efectos entre la administración de adrenalina (aislada de las glándulas suprarrenales unos años antes por Takamine y Akdrich) y la estimulación de las fibras simpáticas de diversos órganos, por lo que sugirió que esta estimulación produciría la liberación de una sustancia de acción adrenalítica².

Pero el asentamiento del concepto de quimio-neurotransmisión quedó claramente fijado unos años más tarde, en 1921, cuando Loewi logró demostrarlo de una manera evidente. Loewi, estimulando el nervio vago de un corazón aislado y perfundido, produce una parada y, con el líquido del corazón así estimulado, consigue la parada de otro corazón intacto. Luego la estimulación vagal habría liberado una sustancia que, incorporada al líquido nutritivo, podía reproducir sus efectos. A esta sustancia vagal la denominó «vagusstoff». De forma similar pudo demostrar que la estimulación simpática del corazón de rana

producía otra sustancia que denominó «*acceleransstoff*»³.

La sustancia vagal o «*vagusstoff*» fue identificada con la acetil-colina, en 1933, por Feldberg y Kraye; Cannon y Bacq sugirieron que el «*acceleransstoff*» pudiera ser la norepinefrina (o noradrenalina) pero la demostración de este hecho fisiológico fue realizada por Von Euler, en 1946⁴, siendo motivo fundamental de este retraso, no obstante las numerosas experiencias realizadas, que se pretendía identificar esta sustancia con la adrenalina y, naturalmente, no reproducía sus efectos.

Biosíntesis y acciones del neurotransmisor adrenérgico

Hoy conocemos bastante bien la génesis, acumulación y liberación del neurotransmisor adrenérgico.

La génesis de la noradrenalina (NAD) se inicia en la *fenilalanina* que, en el hígado y mediante la fenil-alanina-hidroxilasa, es transformada en *tirosina*. La tirosina sanguínea es captada por la terminación simpática, donde otra enzima, la tirosina-hidroxilasa, en el propio citoplasma, la convierte en *dopa*. La tirosin-hidroxilasa es no sólo la más específica de las enzimas que interviene en la síntesis de las catecolaminas, sino también la de cantidad

más limitada, por lo que, en definitiva, regula o limita la cuantía de la síntesis. Sobre ella actúa la NAD presente, representando un verdadero «*feed back*» negativo⁴.

Una nueva enzima, la dopa-decarboxilasa, descarboxila la dopa, produciéndose la *dopamina*, que pasa al interior de las vesículas de la terminación simpática, junto a una dopamina-B-hidroxilasa, que al actuar sobre aquella da origen a la NAD.

Sobre todo en la medula suprarrenal, una N-metil-fenil-etanolamina cataliza la transferencia de un CH₃ desde la S-adenosilmetionina a la NAD, transformándola en adrenalina (AD). La figura 1 muestra las distintas fases de la síntesis de las catecolaminas referidas.

La NAD sintetizada, junto con la dopamina, la dopamina-B-hidroxilasa, una proteína soluble (cromogranina), iones Mg y ATP (en la proporción de 1 a 4 respecto a la NAD), es almacenada en forma de vesículas, en la terminación simpática, para estar así protegida de la mono-amino-oxidasa (MAO) intraneuronal. La NAD se acumula en dos formas: una en forma de «pool» más lábil, que es liberada por las catecolaminas indirectas (tiramina, anfetaminas, etc.) (Lorenzo Velázquez y Velasco Martín)⁵ y otro depósito más fijo, que es depleccionado por la reserpina (Burn y Rand)⁶.

Médico Residente * Prof. Ayudante. ** Prof. Adjunto. ***

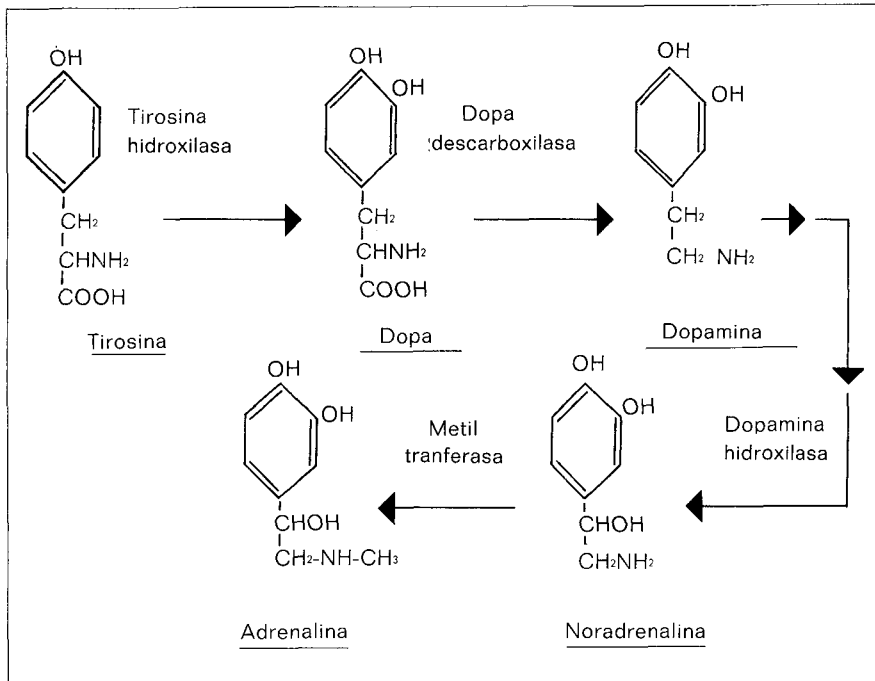


Figura 1.

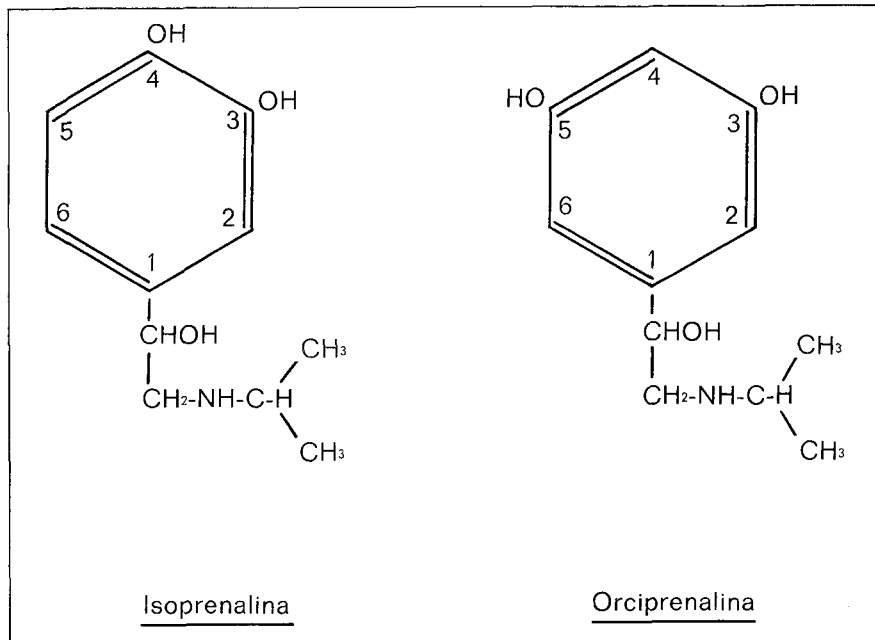


Figura 2.

El calcio parece tener un importante papel en la liberación de la NAD intraneuronal, por excitación, y el sodio en su acumulación simpática, lo que pudiera ser un motivo más para relacionarlo con la hipertensión arterial.

Existen otras vías alternantes en la formación de catecolaminas de menor

importancia, que pueden actuar en determinadas circunstancias: una, en que la tirosina-descarboxilasa da origen a la *tiramina* que, a través de la *octopamina*, forma NAD o AD, en este caso pasando previamente por la *sinefrina*. También puede producirse AD desde la tiramina a través de la *dopamina* y la *epinina* (Laporte)⁴. Estas vías

alternativas sólo adquieren importancia cuando se inhibe la MAO⁵.

Las acciones farmacológicas de la AD han sido muy bien estudiadas desde principios de siglo. Sus efectos son tan numerosos que, prácticamente, abarcan a todos nuestros órganos. Pero bajo nuestro actual punto de vista, sólo vamos a referirnos a tres de las más importantes:

1. Sobre el *corazón* tiene una acción estimulante, aumentando todas las propiedades del músculo cardíaco (crono-dromo-badmo e inotropismo), junto a un gran incremento de su consumo de oxígeno, por lo que no se la puede considerar como un tónico cardíaco y está totalmente contraindicada en la insuficiencia coronaria.

2. Sobre los *bronquios* produce una relajación de su musculatura, con disminución de sus secreciones, que las hace más fluidas, oponiéndose a la acción constrictora de la acetilcolina y favoreciendo la ventilación pulmonar.

3. Sobre los *vasos sanguíneos* produce vasconstricción arteriolar, con el natural incremento de la presión arterial.

De ahí deducimos su correcta indicación terapéutica en las grandes bradicardias y bloqueos A-V, en el asma bronquial y bronquitis con predominio espástico, así como en los estados de hipotensión arterial.

Pero este *triple efecto* crea en ocasiones irreconciliables contraindicaciones entre sí. En un sujeto asmático, la coexistencia de hipertensión arterial o insuficiencia coronaria harían su empleo totalmente impropio y hasta muy peligroso. Se cumple una vez más la vieja predicción farmacológica, recientemente recordada por Salva⁷, «cuanto más activa es una sustancia, tantos más inconvenientes tiene».

Receptores adrenérgicos alfa y beta

De ahí que durante muchos años se tratase de buscar simpaticomiméticos, que, sin perder otras propiedades farmacológicas, careciesen de *efectos hipertensivos*, lográndolo Konzet en 1940⁸, al sustituir el N-CH₃ de la AD por un grupo isopropilo N-CH₂-CH-CH₃ (fig. 2). Así se obtuvo la *Isoprenalina* o *Isoproterenol* (isopropilnoradrenalina) que, careciendo de acción hipertensiva, la posee cardioestimulante y broncorrelajante de 2 a 10 veces superior a la AD y 100 veces más que la NAD⁹.

Confirmada poco después la NAD como neurotransmisora de las fibras simpáticas (Euler, 1946), así como su extraordinaria actividad hipertensora,

pero escaso efecto cardiaco-bronquial, Ahlquist en 1948⁹, emite su sugestiva hipótesis de que existirían dos tipos de receptores adrenérgicos: unos, *alfa*, sensibles a la NAD y otros, *beta*, que reaccionarían ante la isoprenalina; la AD tendría ambas posibilidades combinatorias, predominando su efecto en uno u otro sentido según el asiento de los referidos receptores en los diversos órganos. Así quedaba justificada la falta de superposición de efectos entre la administración de AD y la estimulación simpática, así como el, hasta entonces, extraño fenómeno de Dale (la AD, de acción hipertensora, es hacia reductora si previamente se trataba al animal con cornezuelo de centeno); el cornezuelo bloquea, anulando, los efectos alfa-adrenérgicos (hipertensores), manteniéndose sólo los beta-estimulantes adrenalínicos, que por su acción arteriorrelajante, reducirían la presión arterial.

El conocimiento de los alfabloqueadores, como el referido, ayudó mucho a mantener la sugestiva teoría de Ahlquist, pero su mayor confirmación se obtuvo cuando, en 1958, Powell y Slater¹⁰ consiguen obtener el primer betabloqueante adrenérgico, el Dicloisoproterenol (DCI), que no tuvo aplicación clínica por poseer, además cierta acción simpaticomimética. Tampoco tuvo empleo terapéutico su sucesor, el Pronetalol, propuesto por Black y Stephenson cuatro años más tarde¹² por ser demostrada acción cancerígena en la obligada experimentación animal previa, pero estos preparados fueron base en 1964 del Propranolol por Blanck y col.^{13,14} y con él de una terapéutica de tanta actualidad y la que todavía no se ha sacado el fruto que es de esperar.

La isoprenalina representó un gran adelanto terapéutico en el tratamiento de las broncopatías espásticas y en las bradicardias acentuadas. ¡Cuántos enfermos con gravísima crisis de Stokes-Adams salvaron su vida gracias a la aleudrina! Pero ha de administrarse por vía sublingual, inhalatoria o intravenosa, lenta y reiteradamente, ya que su efecto es de poca duración.

Ello es debido a que por ser químicamente una catecolamina (difénol con OH en los C3 y C4 del anillo), es catabolizada por la catecol-O-metiltransferasa (COMT), existente en el hígado y otras muchas del organismo.

Para obviar este inconveniente surgió la Orciprenalina, su isómero 3-5 (fig. 2.), sintetizada por O. Thoma y ampliamente estudiada por Engel-

hardt, Hoefke y Wick¹⁵, que ya no es atacable por la COMT, por no ser un catecol, sino un resorcinol (resorcinolamina). La orciprenalina, objeto de tantos trabajos clínicos y experimentales hace unos años, puede darse por todas las vías, incluso la digestiva e intramuscular. Aun cuando los resultados clínicos obtenidos son inferiores respecto a la isoprenalina, su facilidad de administración la ha hecho muy provechosa, en particular en ambiente extrahospitalario y en tratamientos prolongados, incluso en niños (Brando)¹⁶, desde luego incrementando convenientemente la dosis.

Es indudable que la implantación de marcapasos cardiacos ha reducido, pero nunca desplazado, el empleo terapéutico de los simpaticomiméticos betaadrenérgicos que estamos comentando.

Salva, hace unos años¹⁷, citaba las observaciones de Speitzar y col. sobre «an creciente increase in mortality from asthma» (1968) con la mayor difusión de la aerosolterapia bronquiodilatadora, debido, sobre todo, a fibrilación ventricular y a la presencia de taponos mucosos y sobredistensión pulmonar. Supuso, entre otros argumentos, que la isoprenalina se metabolizaría en la mucosa bronquial formando 3-O-metil-isoprenalina, que es un bloqueador beta débil y anularía la broncodilación. Otros investigadores también comunicaron el incremento de la morbilidad-mortalidad tras el empleo de estos simpaticomiméticos^{18,20}.

Pero, independientemente de estas escasas publicaciones desfavorables, frente a las numerosísimas beneficiosas, es indiscutible que la simultánea acción *cardioestimulante-bronco-relajante* puede, en el orden clínico, representar graves inconvenientes, tanto en las drogas que estimulan estos receptores, como en las que los bloquean. El bloqueo de la cardioestimulación produce un evidente beneficio en el tratamiento de las taquicardias, ciertas arritmias y en la insuficiencia coronaria^{21,22}, pero estará totalmente contraindicado en los enfermos asmáticos, porque al inhibir la betaestimulación favorecemos el espasmo bronquial.

Por el contrario, en los enfermos asmáticos, a quienes les conviene la estimulación adrenérgica beta, ésta representa un riesgo en los efectos de taquicardias, arritmias o insuficiencia coronaria.

De ahí que intentase buscar nuevos compuestos que, manteniendo la broncodilatación, careciesen de efectos cardiovasculares.

La Farmacología nos enseña que si en la noradrenalina, de acción alfa-estimulante prácticamente pura, sustituimos un H de su grupo amino por un CH₃ (adrenalina) adquiere propiedades alfa y beta. Y que si en lugar de un CH₃ hacemos la sustitución por un grupo isopropilo (isoprenalina-orciprenalina) los efectos son fundamentalmente beta. Alargando aún más la cadena lateral obtenemos drogas esencialmente vasodilatadoras, como el bametano y la isoxuprina.

Con estos antecedentes era lógico buscar nuevos preparados con las pretendidas funciones dichas más arriba, modificando convenientemente la cadena lateral adrenalínica, ya que la relación «estructura química-actividad farmacológica» así lo hacía presumir.

Con esta base ha obtenido una serie de drogas, algunas de las cuales van a ser objeto de nuestro comentario.

La duplicidad de los receptores beta Fármacos beta-2 estimulantes

En 1976, Lands y cols.²³, comparando la acción de varios compuestos así conseguidos, sobre un cierto número de parámetros, llegan a la conclusión de que deben de existir dos tipos de receptores beta, que denominan beta-1 y beta-2.

Para Brugger²⁴, los primeros experimentos sobre una posible, al menos, duplicidad de receptores beta se deben a Mayer y cols.²⁵ al señalar que la hiperglucemia adrenalítica era antagonizada por el DCI (bloqueador beta) y la ergotamina (bloqueador alfa). Más tarde, en 1964, Northrop y Parck²⁶, trabajando sobre el mismo tema, demuestran que sólo esta última impedía la hiperglucemia del 3'5'AMP c (a través de quien produce hiperglucemia la adrenalina), indicándonos con ello que el DCI actuaría sobre un eslabón más alto de la misma cadena, sobre la adenilciclasa, mientras la ergotamina lo haría sobre el 3'5' AMP c ya producido (fig. 3).

Antes de Mayer y cols.²⁵, Furchgot²⁷ consideró la existencia de otros tipos de receptores, los *gamma*, que mediarían en la glucogenolisis y los *delta*, que actuarían sobre la contractilidad del músculo liso. Otros admiten receptores especiales vasculares, sobre los que actuaría como agonista la bradiquinina y como antagonista el piridinol-carbonato.

En realidad la concreta acción de algunos receptores no esta clara. ¿Por qué producen glucogenolisis en unos animales los alfa y en otros los beta? ¿Por qué la acción sobre el úte-

ro de rata, conejo, etc., depende de que está o no grávido, o de que hayan sido o no tratados con estrógenos? En otros órganos, ¿por qué de que estén o no en actividad? Por estas desiguales reacciones, algunos consideran que podría tratarse de un solo receptor (entre otros Kunos y Szentinavvi²⁴), dependiendo su respuesta del estado metabólico del momento, del pH, etc. Recordemos que hace ya muchos años Rein observó que la AD era vasoconstrictora con el músculo en reposo y vasodilatadora en el músculo en actividad, por lo que llegó a considerarla, más que como vasoconstrictora o vasodilatadora, como «reguladora» de la circulación.

Pero como criterio generalizado, la duplicidad de los receptores beta es conocida a partir de los trabajos de Lands y cols. en 1967, ya citados. Estudian detenidamente las drogas simpaticomiméticas en distintos animales y utilizando diversos parámetros. En ratas, el tejido adiposo; en conejos, acciones cardíacas; en cobayas, sus efectos broncodilatadores, y en perros, los vasculares⁵.

Sus experiencias podríamos agruparlas en dos apartados según la acción de la droga sobre:

A) Todas las propiedades del músculo cardíaco (crono-dromo-badmo e inotropismo) más su consumo de oxígeno; la lipólisis del tejido adiposo, con su lipomovilización y aumento de FFA; la relajación intestinal, el consumo general de oxígeno y la glucogenólisis muscular.

B) La broncorrelajación, la vasodilatación, la relajación uterina y del conducto deferente y el aumento de la contractilidad muscular.

Estudiando las constantes de disociación fármaco-receptor de los estimulantes adrenérgicos y bloqueadores beta, encuentran diferencias significativas al correlacionar los efectos sobre uno y otro grupo. Cuando son del mismo grupo, el valor es superior a 0,9, pero cuando se correlacionan los valores de uno con los del otro grupo, el factor es muy reducido (entre 0,03 y 0,06). Esta falta de correlación indica una población heterogénea de receptores, denominados por Lands: B1 y B2, que serían respectivamente los responsables de los efectos A y B (Brugger)²⁴.

La glucogenólisis muscular ya hemos referido que puede depender de uno u otro receptor, según el animal estudiado.

Naturalmente, los resultados obtenidos en los animales íntegros, al conservar sus mecanismos de com-

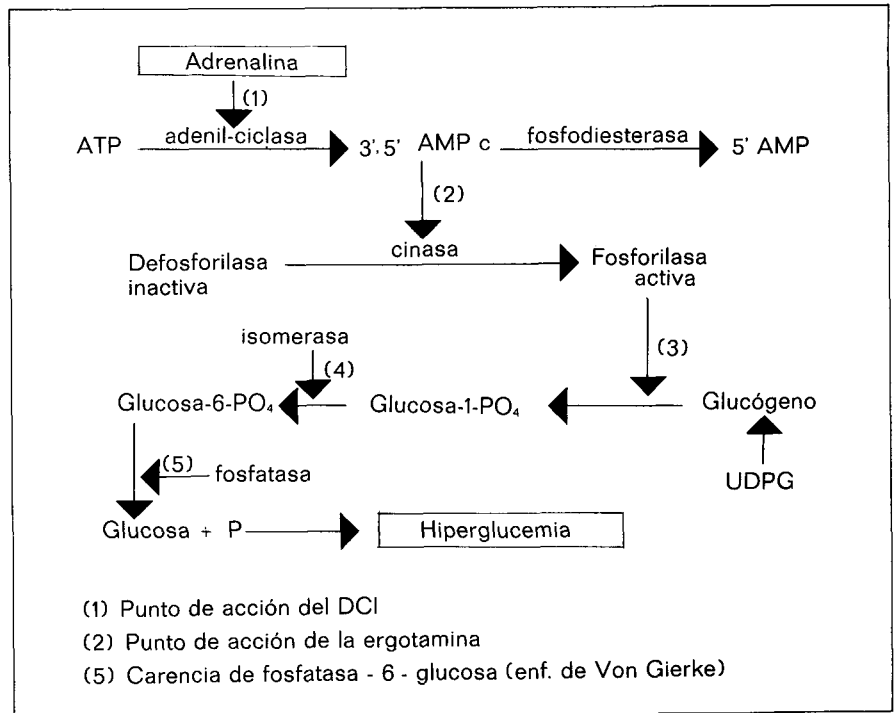


Figura 3.

pensación, crean situaciones no acordes con la clasificación antedicha.

El número y situación del receptor justificaría el efecto con el respectivo agonista y así los B1 tendrían preferente localización cardíaca, mientras que los β_2 asentarían fundamentalmente sobre el territorio bronquial.

Análogamente, la existencia de algunos betabloqueantes de preferente acción metabólica, como la *butoxamina*, que antagoniza los efectos metabólicos de la AD pero no los cardioestimulantes¹¹, hace presumir a algunos que tal vez existan más variedades de receptores beta, o, al menos, las circunstancias que modifiquen la acción también en este sentido.

La existencia de esta variedad de receptores beta ha sido puesta en duda por muchos (Da Costa y Hedsstrand²⁸, Freedman²⁹, Gergner R.K. y Gergner A., al no haberse podido eliminar completamente en los beta-2-estimulantes los efectos cardíacos. Algunos incluso la niegan, al menos para algunos de estos preparados (Daly y cols.)³¹.

Aun cuando las drogas actualmente conocidas como estimulantes beta₂ no están completamente libres de efectos sobre los receptores beta-1 (si bien para Goth¹¹ hay indicaciones razonables de que tal selectividad podrá lograrse), es evidente que tienen actualmente unas indicaciones muy concretas y representan un buen benefi-

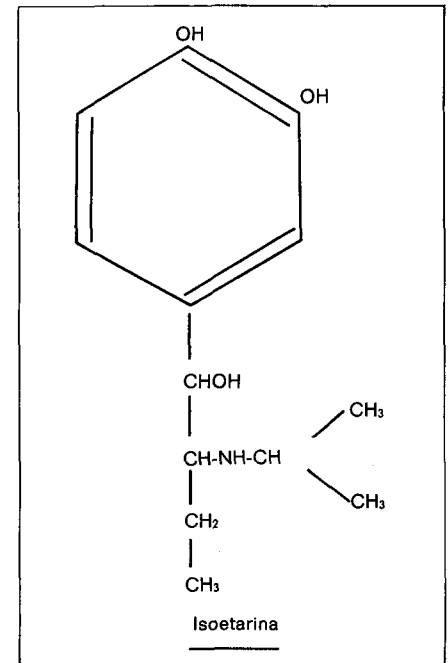
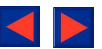


Figura 4.

cio en el tratamiento de las broncopatías que cursan con un manifiesto componente espástico.

Podemos agrupar estas drogas en dos grandes grupos, según que el soporte de su molécula sea o no una catecolamina. En el primer grupo tene-



mos como más importantes la Isoetararina y la Hexoprenalina. En el segundo, el Salbutamol, la Terbutalina y el Fenoterol. Estudiaremos las comercializadas en España.

La aparición de una cadena lateral en el carbono alfa dota a los simpaticomiméticos de cierta selectividad bronquial, aunque esta modificación hace disminuir su actividad. Entre los compuestos estudiados destaca la Isoetararina (derivado alfa-etilado de la isoprenalina) (fig. 4), por ser el más activo, teniendo para Brugger²⁴ una relación activada beta-2/beta-1 de 38, muy próxima a la del salbutamol (de 45).

Se puede administrar por vía digestiva, a dosis de varios comprimidos de 10 mg (Sánchez García)³² o en inhalaciones, en solución al 1,75 % (Goth)¹¹.

Las publicaciones sobre este simpaticomimético son reducidas.

Lo contrario ocurre con la Hexoprenalina, introducida comercialmente en España hace unos años. Estructuralmente resulta de la unión de dos moléculas de isoprenalina en las que el respectivo grupo isopropilo se ha sustituido por otro N-propilo. Es una molécula simétrica, cuya estructura podemos recordarla como una hexametileno-di-noradrenalina, dos moléculas de NAD unidas por una cadena hexametilénica (fig. 5).

Aun siendo una catecolamina, su complejidad estructural la hace más difícil atacable por la COMT, por lo que sus efectos tienen una mayor duración, aparte de la posibilidad de ser administrada por vía digestiva. De todas formas no podemos olvidar que su dosificación por esta vía es muy superior a la venosa, teniendo un cociente flebo-gástrico (aplicando el cociente que para la digital propuso Sánchez de la Cuesta)³³ muy desfavorable, ya que es de 100, es decir, que la dosis oral es 100 veces superior a la venosa.

Basomba y cols.³⁴ realizaron hace unos años un estudio muy completo sobre la acción de la hexoprenalina, entre otros aspectos, en el broncoespasmo establecido y en el inducido mediante el empleo de alérgenos inhalantes. En el primero obtuvieron mejorías de la CV y el VEMS próximas al 45%, no mejorando significativamente el índice de Tiffeneau por la análoga respuesta favorable de la CV y el VEMS. Sobre el espasmo inducido se logró resuperar la situación previa a la provocación del broncoespasmo, anulando, por tanto, la acción del alérgeno.

Utilizaron todas las vías. La máxima respuesta se obtuvo a los cinco

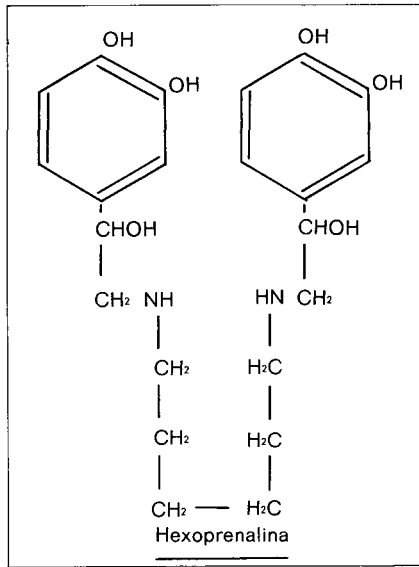


Figura 5.

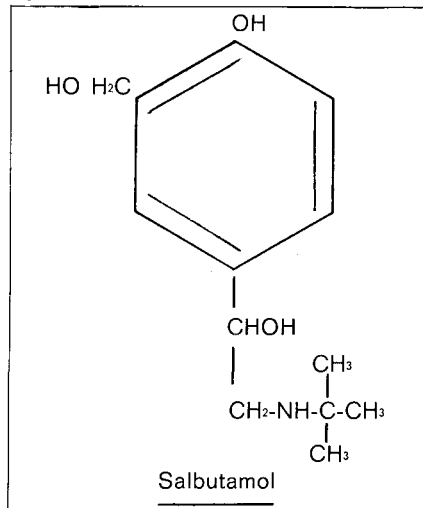
minutos tanto de la aplicación intravenosa, como por inhalación. En cambio, por vía digestiva se retrasó hasta los 30 minutos.

Como manifestaciones secundarias encontraron temblor pasajero en extremidades superiores, rara vez en inferiores, así como en ocasiones discreta taquicardia y palpitaciones. Estos efectos no se produjeron tras la administración en comprimidos.

Cornudella y cols.³⁵ y Vigaray y cols.³⁶, encuentran resultados similares, pero con una tendencia a aumentar el índice de Tiffeneau, por ser la mayoría del VEMS proporcionalmente superior a la de la CV.

En un anterior estudio clínico, en

Figura 6.



254 pacientes, Schreiner³⁷ obtuvo resultados favorables con valores superiores al 80 %.

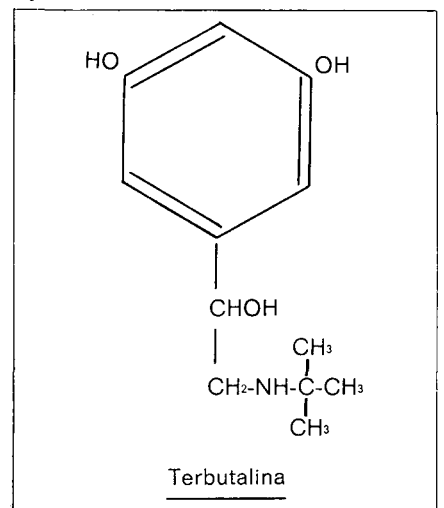
Comercialmente se presenta en ampollas de 0,005 mg/2 ml, para inyección intravenosa o intramuscular; en comprimidos de 0,5 mg y en solución, para aerosoles, de la que cada pulsación libera 0,2 mg de sustancia activa.

El Salbutamol es un estimulante beta-2-adrenérgico de acción altamente selectiva sobre la musculatura bronquial. Químicamente guarda cierta relación con la isoprenalina y la orciprenalina, pero mientras que aquélla es una catecolamina y ésta una resorcinolamina, el salbutamol es un derivado de la saligenina.

Mantiene el OH en el C4, pero en el C5 se ha implantado un grupo alcohol primario, CH₂OH (fig. 6). Permanece la cadena lateral etanol-amina, tan esencial para una buena acción adrenérgica, pero el grupo isopropilo de la iso y orciprenalina ha sido sustituido por un grupo butilo terciario, lo que pudiera reducir su inactivación por N-desalquilación. Naturalmente no es catabolizada por la COMT.

En los años que lleva utilizándose, clínicamente ha demostrado su selectiva acción broncodilatadora, con un mínimo de efecto cardiovascular. Dollery y Flecher, en sus investigaciones llevadas a cabo en el Postgraduate Medical School, Hammersmith (Londres), resumen sus experiencias diciendo que el salbutamol, respecto a la isoprenalina, posee un índice superior a 10, comparando el efecto broncorrelajante para equipotente acción cardiovascular. También en-

Figura 7.



cuentran resultados muy favorables con el salbutamol Ridins y cols.³⁸, estudiando su acción bronquial, frente a diversas manifestaciones cardiovascular.

Es muy interesante resaltar que tras su inhalación se excreta con bastante lentitud, más despacio que tras su administración digestiva, lo que justifica la prolongación de sus efectos. No parece tratarse de una lenta degradación, sino de una lenta movilización bronquial, ejerciendo durante ese tiempo una más profunda acción tónica. Experiencias clínicas demuestran un aumento de la conductancia, de la CV y del VEMS. La máxima broncorrelajación se obtiene en los primeros minutos.

En España existen un par de preparados, en forma de solución, en frasco aerosol provisto de una válvula especial que permite, en cada presión, no importa la duración de la misma, la liberación de 0,1 mg de salbutamol. Puede utilizarse una o dos inhalaciones del aerosol con cierto espaciado, no siendo conveniente aplicarlo más de 8 veces al día.

Otro estimulante beta-2-adrenérgico es la Terbutalina, «molécula original elegida entre más de 100 sustancias con la estructura básica del tipo de las catecolaminas y distintos radicales en el átomo de N». Comprobaron que el radical terciario de butilo (al igual que el salbutamol) ofrece una separación máxima entre los efectos beta-1 y beta-2. Como la orciprenalina, es un derivado del resorcinol, librándose de la acción degradante de la COMT, consiguiéndose así una mayor estabilidad, una superior duración de sus efectos y la posibilidad de administrarse por vía digestiva. (fig. 7).

Los resultados favorables, tanto clínicos como experimentales, se ofrecen en numerosas publicaciones aparecidas en estos últimos años. Concretaremos los mismos en una reciente publicación española de Guzmán Blanco³⁹, en la que refiere sus buenos resultados obtenidos tanto en la capacidad vital como en el VEMS, pero superiores en éste, por lo que el índice de Tiffeneau es también favorable. No espera buenos resultados en los bronquíticos crónicos ni en los enfisematosos, pero sí produce óptima y rápida respuesta en los enfermos asmáticos.

En España se presenta el sulfato de terbutalina en comprimidos de 2,5 mg y en solución, conteniendo 1,5 mg cada medida dosificadora de

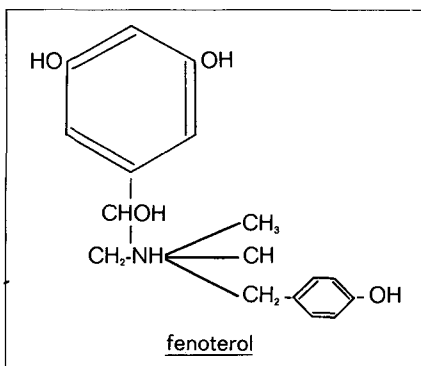


Figura 8.

5 mm³. En forma de aerosol, en solución especial, cada inhalación proporciona 0,25 mg. Se recomienda no repetir nueva inhalación hasta pasados 2 ó 3 minutos, considerándose no ser necesario pasar de 8-10 inhalaciones al día.

Por último, el Fenoterol corresponde a una sustancia no derivada de un catecol, sino de un resorcinol, como la orciprenalina y la terbutalina. Fue sintetizada por Thoma y Mentrup¹⁵ y resulta de la sustitución en la orciprenalina de un H del isopropilo por un nuev o radical hidroxibencilico en el C4 (fig. 8).

Posee una elevada potencia beta-2-adrenérgica, ampliamente demostrada por multitud de trabajos. Experimentalmente ha demostrado contrarrestar el espasmo bronquial provocado por la serotonina, histamina y acetilcolina, por Benjamin⁴⁰. Van As⁴¹ demostró, en experiencias en ratas, su efecto sobre la actividad ciliar. Como por propias experiencias había deducido que el índice del transporte de moco depende de la actividad ciliar, concluye considerando al fenoterol «no solamente como un broncodilatador, sino que mejora también el aclaramiento pulmonar».

Plit y cols.⁴² hacen un amplio estudio clínico en enfermos asmáticos con antecedentes alérgicos, y encuentran un defecto beneficioso sobre los normales parámetros respiratorios. Tras dos pastillas, el efecto máximo se obtuvo a la hora y persistió durante más de 7; por vía inhalatoria, la acción fue más rápida pero más pasajera. La presión arterial, frecuencia cardíaca, el EEG, y la gasometría no se alteraron significativamente. Anotan que la variabilidad individual a los simpaticomiméticos es general en todos los asmáticos.

Se presenta en ampollas de 0,80 mg

para ser aplicada por vía subcutánea o intramuscular; comprimidos de 2,5 mg, supositorios de 15 mg (para niños de 4,5 mg) y en solución al 0,5 % (XX gotas = 5 mg) que puede darse por vía oral o en forma de aerosoles.

Todos los betaadrenérgicos parecen actuar sobre el mismo mecanismo: aumentar el AMPc, a partir del ATP, por activación de la enzima adenil-ciclasa. Los derivados teofílicos, al contrario, actuarían impidiendo la degradación metabólica del 3'5' AMPc por inhibición de la fosfodiesterasa, que cataliza esta reacción.

Los efectos secundarios de la medicación beta-2-adrenérgica, son escasos, en general, como ya lo hemos venido considerando. Pueden provocar temblor muscular, por aumento de la contractibilidad muscular, en especial utilizando la vía parenteral, así como taquicardia y palpitations, exponente de su pequeña acción cardíaca. Deben, no obstante, controlarse e incluso no ser utilizados en enfermos hipertensos, en la tireotoxicosis y en las arritmias cardíacas o procesos coronarios.

Resumen

Se analizan las bases farmacológicas de los diferentes beta 2 adrenérgicos existentes en uso terapéutico.

Entre los de reciente comercialización se estudian especialmente los que se encuentran comercializados en España.

Se realiza un estudio bibliográfico exhaustivo y del análisis de los más utilizados se puede deducir una actividad terapéutica similar en todos ellos.

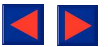
Summary

PHARMACOLOGICAL BASES OF THE MEDICATION BETA-2-ADRENERGIC

The authors analyze the pharmacological bases of the different beta 2 adrenergics that exist in therapeutic use.

Of those recently marketed, the authors study specially those that are marketed in Spain.

From an exhaustive bibliographical study and from the analysis of the most used products, the authors deduce a similar therapeutic activity for all of them.



BIBLIOGRAFIA

1. TEPPERMAN, J.: Fisiología metabólica y endocrina, 2.^a edición. Ed. Interamericana, México, 1970.
2. LORENZO VELAZQUEZ, B., citados por: En Terapéutica con sus fundamentos de Farmacología experimental, 11.^a edición. Ed. Científico Médica, Barcelona, 1970.
3. GARCIA DE JALON, citado por: En Farmacología experimental, 11.^a edición. Ed. Científico Médica, Barcelona, 1970.
4. LAPORTE, J.: Los mediadores adrenérgicos, cap. 7, en J. Esplugues, Perspectivas actuales de la Terapéutica con neurotransmisores. Ed. Saber, Valencia, 1973.
5. LORENZO VELAZQUEZ, B. y VELASCO MARTIN, A.: Las aminas simpaticomiméticas como fármacos vasoconstrictores. *Arch. Fac. Med. Madrid*, 28: 239, 1975.
6. BURN, J.H. y RAND, M.J.: Noradrenaline in artery walls treated with. *J. Physiol.*, 144: 314, 1958.
7. SALVA, J.A.: Avances en el empleo de los simpaticolíticos, cap. 5, en Avances en Terapéutica, n.º 1, J. Laporte. Ed. Salvat, Barcelona, 1970.
8. KONZETT, H.: Neue broncholytisch-wirksame Körper der adrenalinreihe. *Arch. Exp. Path. Pharmacol.*, 197: 27, 1940.
9. AHLQUIST, R.P.: A study of the adrenergic receptors. *Am J. Physiol.*, 153: 586, 1948.
10. POWELL, C.E. y SLATER, J.H.: Blocking of inhibitory adrenergic receptors by a dichloro analog of isoproterenol. *J. Pharmacol.*, 122: 480, 1958.
11. GOTH, A.: Farmacología Médica. 7.^a edición. Ed. Interamericana, Madrid, 1975.
12. BLACK, J.W. y STEPHENSON, J.S.: Pharmacology of a new adrenergic betareceptor blocking compound (Methalide). *Lancet*, 2: 311, 1964.
13. BLACK, J.W., CROWTHER, A.F., SHANKS, R.G., SMITH, L.H. y DORNHORST, A.C.: A new betareceptor antagonis. *Lancet*, 1, 1.080, 1962.
14. BLACK, J.W.; DUNCAN, W.A. y SHANKS, R.G.: Comparaisón of some properties of pronethalol and propanol. *Brit. J. Pharmacol.*, 25: 77, 1965.
15. ENGELHARDT, A.; HOEFKE, W. y WICK, H.: Farmacología del simpaticomimético 1-(3,5-dihidroxifenil) - 1 - hidroxil - 2 - isopropinalimoetano. *Arzneim. Forsch.* 11: 521, 1961.
16. BRANDO, M.L.: Tratamiento prolongado con metaproterenol en niños asmáticos. *Jama*, 2: 144, 1976 (Ed. española).
17. SALVA, J.A.: Avances en la Farmacología de los receptores beta-adrenérgicos, cap. 5, en «Avances en Terapéutica», n.º 4, J. Laporte. Ed. Salvat, Barcelona, 1974.
18. FRASER, P.M.; SPEIZER, F.E.; WALTERS, S.D.; DOLL, R. y MANN, N.M.: The circumstances preceding death from asthma in young people in 1968 to 1969. *Brit. J. Dis. Chest.*, 65: 84, 1971.
19. GREENBERG, M.J. y PINES, A.: Pressurized aerosols in asthma. *Brit. Med. J.*, 1: 563, 1967.
20. INMAN, W.H.W. y ADEISTEIN, A.M.: Rise and fall of asthma mortality in England and Wales in relation to use of pressurized aerosols. *Lancet*, 2: 279, 1969.
21. REUNION-COLOQUIO sobre bloqueadores beta-adrenérgicos. Lab. Made, Ed. Offo, Madrid, 1970.
22. TALLON CANTERO, R. FERNANDEZ GARCIA, J.J. BERMUDO FERNANDEZ, L. MARTINEZ RANGEL, F. SANCHEZ DE LA CUESTA, F. y DE LIS MORALES, J.: Estudio clínico sobre un nuevo adrenolítico, LB-46. En Mesa Redonda sobre Beta-bloqueadores adrenérgicos. Ed. Sandoz, Madrid, 1971.
23. LANDS, A.M. ARNOLD, A. McAULIFF, J.P. LUDUENA, F.D. y BRONT, T.G. (Jr.): Differentiation of receptors systems activated by sympathomimetics amines. *Nature*, 214: 597, 1967.
24. BRUGGER, A.J.: Estimulantes y bloqueadores beta. En Esplugues, J., Perspectivas actuales de la Terapéutica con neurotransmisores, cap 10. Ed. Saber, Valencia, 1973.
25. MAYERS, S. MORAN, N. y CAND FAIN, J.: The effect of adrenergic blocking agents on some metabolic actions of catecholamines. *J. Pharmacol.*, 134: 18, 1961.
26. NORTHROP, G. y PARKS, R.F. (Jr.): The effects of adrenergic blocking agents and theophylline on 3'5' AMP induced hyperglycemia. *J. Pharmacol.*, 145: 87, 1964.
27. FURGHOTT, R.F.: Receptors for sympathomimetic amines. Ciba Foundation symposium on adrenergic mechanisms. Ed. by Vane, J.R. Wolstenholme, G.E. and O'Connor, C.M. Litter, Brown and Co., 246, 1960.
28. DA COSTA, J. y HEDSTRAND, U.: The effect of a new sympathomimetic betareceptor stimulating drug (terbutaline) on arterial blood gases in bronchial asthma. *Scand. J. resp. Dis.*, 51: 212, 1970.
29. FREEDMAN, B.J.: Trial of new bronchodilatador, terbutaline, in asthma. *Brit. med. J.*, 1: 633-636, 1971.
30. GERGNER, R.K. y GERGNER A.: Tratamiento racional del asma en enfermos ambulatorios. *Jama*, 2: 69, 1976 (Ed. española).
31. DALY, M.J. FARMER, J.B. y LEVY, J.P.: Comparaisón of the bronchodilatador and cardiovascular actions of salbutamol, isoprenalina and orciprenalina in guinea-pigs and dog. *Br. J. Pharmacol.*, 43: 624, 1971.
32. SANCHEZ GARCIA, P.: Farmacología y su proyección a la clínica. B. Lorenzo Velázquez, 12.^a edición, cap. VIII. Ed. Oteo, 1975.
33. SANCHEZ DE LA CUESTA, G.: Estudio crítico y experimental sobre la valoración de la digitoxina. Tesis Doctoral. Madrid, 1935.
34. BASOMBA, A. GARCIA VILLALMANZO, I. PELAEZ, A. y CAMPOS, A.: Hexoprenalina. Un nuevo broncodilatador. Estudio clínico y espirométrico. *Arch. Bronconeumol.*, 10: 122, 1974.
35. CORNUDELLA, R. CASTALLANO, A. y SANTAFE, G.: Efecto broncodilatador de la hexoprenalina con aerosol dosificador. Objetivación espirográfica. *Rev. Clin. Esp.*, 129: 469, 1973.
36. VIGARAY, Dr. MEJIAS CALLAVED, RUIZ VILLA, MARTINEZ COCERA y MARTINEZ MOLERO: Valoración de los resultados obtenidos en el ensayo clínico efectuado con un nuevo fármaco broncodilatador. *Ipradol. Folia Clin. Int.*, 23: 234, 1973.
37. SCHREINER, B.: Resultados terapéuticos obtenidos con un nuevo broncoespasmolítico. *Wien. Klin. Wschur.*, 83: 80, 1971.
38. RIDINS, W.D. DINDA, P. y CHATERJEE, S.S.: The bronchodilatador and cardiac effects of five pressure-packed aerosols in asthma. *Brit. J. Dis. Chest.*, 38: 1970.
39. GUZMAN BLANCO, G.: Efectos de un beta-estimulante (Terbutaline) sobre diferentes parámetros ventilatorio-respiratorios y circulatorios. *Gal. Clin.*, 3: 188, 1975.
40. BENJAMIN, C.: Estudio comparativo de los efectos broncodilatadores de cinco fármacos estimulantes de los beta-adrenorreceptores en pacientes con obstrucción bronquial reversible. *Med. Proc.*, 18: 35, 1972.
41. VAN AS, A.: Efecto de fenoterol (Berotec) sobre la actividad ciliar. *Med. Proc.*, 18: 21, 1972.
42. PLIT, M. GOLDMAN, H.I. CASSEL, M.L. y ZWI, S.: Acción broncodilatadora de Fenoterol (Berotec) en el asma. Estudio con pruebas funcionales pulmonares seleccionadas. *Med. Proc.*, 18: 41, 1972.