

Estudio de la acción analéptica respiratoria de la orciprenalina e isoprenalina

A. J. Brugger, P. Salvá, C. Gomar y J. Esplugues

Departamento de Farmacología
Facultad de Medicina
Valencia (España)

(Recibido el 8 de julio de 1971)

A. J. BRUGGER, P. SALVA, C. GOMAR and J. ESPLUGUES. *The Respiratory Analeptic Action of Isoprenaline and Orciprenaline*. R. esp. Fisiol., 27, 361-368. 1971.

The respiratory analeptic action of isoprenaline and orciprenaline has been demonstrated. The results show that orciprenaline has larger respiratory analeptic action than isoprenaline.

We combined them with different drugs trying to find their mechanism. In this way we did five groups of dogs. The first one was the control with continued infusion of these sympathomimetics amines.

The other groups were done blocking different levels with the administration of bicarbonate, INPEA, protoveratrine and reserpine respectively.

The bicarbonate reduces the frequency of respiration. Protoveratrine and INPEA reduces the amplitude of respiration.

Reserpine does not potentiate the respiratory analeptic action of these β -sympathomimetics amines. This case is the first one in which reserpine does not potentiate one sympathomimetic action.

We think that analeptic action of orciprenaline is for direct action on respiratory centers, not a sympathomimetics action. We don't think so about isoprenaline.

En 1960 GINSBURG *et al.* (2) describieron la acción analéptica respiratoria de la isoprenalina, adrenalina y noradrenalina; con un aumento del volumen respiratorio/minuto a expensas de la profundidad de la respiración (volumen corriente), modificando escasamente o nada la frecuencia de la misma, presentando la isoprenalina un efecto intenso o persistente, mientras que la noradrenalina tenía acción escasa y muy fugaz ocupando la adrenalina la posición intermedia.

Estos hechos difieren de los descritos por GOODMAN y GILMAN (3) e INMES

et al. (4), quienes observaron un período de apnea tras la administración brusca de adrenalina y noradrenalina, seguida de una breve acción estimulante, mientras que la isoprenalina carecía de efecto apneico previo.

Coinciden con estos efectos descritos la disminución de glucógeno hepático con aumento de la glucosa, ácido láctico y ácidos grasos libres en sangre (7).

LÓPEZ-MERINO *et al.* (5, 6) contribuyen al estudio de la acción respirotónica de la isoprenalina, relacionándola con el estímulo metabólico que produce dicha ami-

na simpaticomimética, a través de su combinación con los receptores β y el consiguiente aumento del consumo y demanda de O_2 con escasa variación del coeficiente de Malamos.

A la vista de los hechos expuestos anteriormente, cabe pensar que la acción neumocinética o respirotónica de las aminas simpaticomiméticas, podría estar relacionada con la mayor demanda de O_2 , con un estímulo de los quimiorreceptores del seno carotídeo, producido por la disminución del pH sanguíneo (aumento del ácido láctico y ácidos grasos libres) o a una acción directa β mimética.

Mediante el bloqueo a distintos niveles, en este trabajo pretendemos estudiar el mecanismo de la acción analéptica de los β estimulantes utilizando dos aminas simpaticomiméticas isómeras, derivadas de la dihidroxi-fenil-etanolamina, que difieren en la posición de los hidroxilos fenólicos (3-4-dihidroxi-fenil)-2-isopropil-aminoetanol (isoprenalina) y (3-5-dihidroxi-fenil)-2-isopropil-aminoetanol (orciprenalina).

Material y métodos

Generalidades. Se han utilizado perros de ambos sexos, distinta raza y diferentes pesos, anestesiados mediante la inyección intravenosa de 1,5 ml/kg de la mezcla cloralosa-uretano. Se ha registrado sistemáticamente la presión arterial mediante manómetro de mercurio de ramas en U, a partir de carótida primitiva y la respiración según el método de GADDUM (1).

Primer grupo (patrón). Animales sometidos a la infusión continua de orciprenalina 2 μ g/kg y minuto o isoprenalina 0,5 μ g/kg y minuto durante 45 minutos.

Segundo grupo: en el que se previene la posible acidosis metabólica. Se administra conjuntamente a la amina simpaticomimética, una solución de bicarbonato sódico 1/6 molar a razón de 0,15 milimoles/kg y minuto.

Tercer grupo: con bloqueo previo de los receptores β . Cinco minutos antes de comenzar la infusión continua de las aminas simpaticomiméticas, se administró una dosis de 1 mg/kg de INPEA.

Cuarto grupo: en el que se administra previamente protoveratrina. Cinco minutos antes de comenzar la infusión continua de orciprenalina o isoprenalina se administra una dosis de protoveratrina de 2,5 μ g/kg peso con el fin de insensibilizar los receptores del seno carotídeo.

Quinto grupo: animales sometidos a la reserpinización. Diez minutos antes de la infusión con las aminas simpaticomiméticas se administró 1 mg/kg de reserpina.

Resultados

Primer grupo: patrón. Hemos obtenido en los animales sometidos a la infusión de orciprenalina un aumento del volumen respiratorio/minuto que ocasionalmente llega al 200 %, a expensas principalmente de la profundidad, con un muy discreto aumento de la frecuencia. Dicho aumento de volumen respiratorio es gradual durante los primeros 15 a 20 minutos, con fluctuaciones ligeras después de este período (fig. 1; tablas I, II y III).

Con isoprenalina, los resultados obtenidos son cualitativamente semejantes a los descritos en el párrafo anterior, aunque de una intensidad mucho menor; el incremento máximo del volumen respiratorio/minuto es sólo de un 15 % que, como en el caso anterior, es debido mayormente al aumento en la profundidad de las respiraciones, disminuyendo de una forma casi constante la frecuencia de las mismas (tablas I, II y III).

Segundo grupo. Cuando se ha administrado conjuntamente orciprenalina y bicarbonato, se observa un incremento del volumen respiratorio/minuto durante los

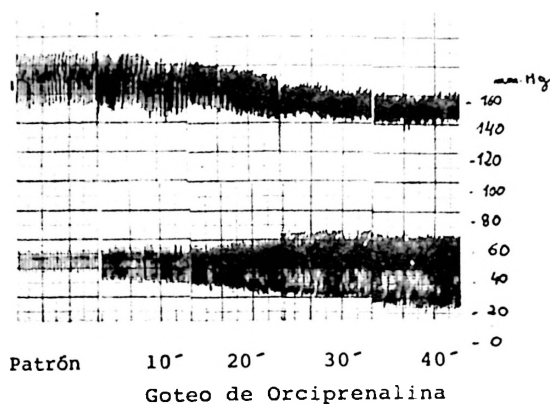


Fig. 1. Evolución de la presión arterial y la respiración en un perro sometido a infusión de orciprenalina $2 \mu\text{g/kg/min}$.

Registro superior = presión arterial; registro inferior = respiración. 10-20-30-40 = indican los minutos que han transcurrido desde que se inició el goteo de orciprenalina a razón de 2 microgramos/kg/minuto. Obsérvese el incremento de la respiración a favor de la profundidad y la frecuencia.

quince primeros minutos de infusión, que llega a alcanzar un 134 % sobre los valores iniciales, aumento que al igual que el descrito en el grupo testigo se debe, en su mayor parte, a un incremento en la profundidad de las respiraciones. A partir de este momento disminuye el volumen respiratorio/minuto con disminución conjunta de la profundidad y la frecuencia, sin que durante el período que dura la experiencia llegue a caer por debajo de los valores iniciales (fig. 2, tablas I, II y III).

Con isoprenalina los resultados obtenidos en estas condiciones difieren de los expuestos para la orciprenalina, puesto que desde el principio de la infusión se nota una disminución del volumen respiratorio/minuto, a expensas tanto de la frecuencia como de la profundidad de las respiraciones. Es de señalar que, en estas condiciones de experimentación, la disminución de la frecuencia es muy marcada (tablas I, II y III).

Tercer grupo. Cuando se administra 1 mg/kg de INPEA se produce una disminución del volumen respiratorio/minuto, debido en gran parte a una disminución de la frecuencia y sin modificaciones ostensibles de la profundidad de las respiraciones.

Cuando cinco minutos más tarde se comienza la infusión con orciprenalina existe un progresivo aumento del volumen respiratorio/minuto debido a la profundidad de la respiración, que llega a sobrepasar los valores iniciales, previos a la administración de INPEA, obteniéndose los máximos incrementos hacia el final de la experiencia. Cuando la infusión ha sido con isoprenalina, no existe un aumento ulterior del volumen respiratorio-minuto, sino que tiende a disminuir a expensas de la profundidad, permaneciendo constante la frecuencia (tablas I, II y III).

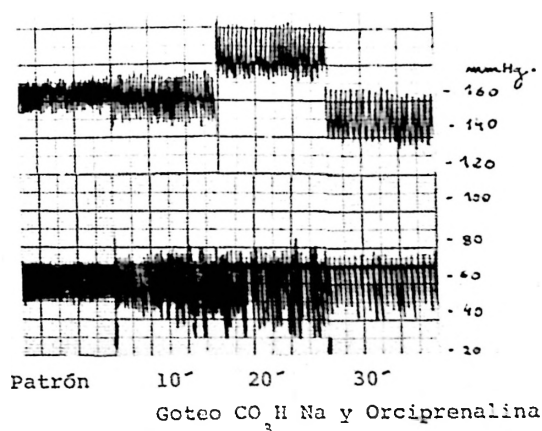


Fig. 2. Evolución de la presión arterial y de la respiración en un perro sometido a infusión continua de orciprenalina $2 \mu\text{g/kg} + \text{CO}_2\text{HNa}$, $0,15 \text{ mM/kg/min}$.

Registro superior = presión arterial; registro inferior = respiración. 10-20-30 = indican los minutos que han transcurrido desde que se inició el goteo de CO_2HNa 1/6 molar y orciprenalina a razón de 2 microgramos/kg y minuto. Obsérvese cómo a medida que transcurre el tiempo disminuye la frecuencia y se mantiene la profundidad.

Tabla I. *Incrementos en tanto por ciento del volumen respiratorio.*
Las cifras expresan variaciones positivas o negativas en tanto por ciento de los valores iniciales existentes antes de la infusión o de la premedicación.

Grupo	Infusión	Premedicación	Tiempo de infusión (min)					
			5	10	15	20	25	30
1.º	Orciprenalina		137	205	167	161	176	205
	Isoprenalina		2	4	—15,2	—15,2	—11	—15,3
2.º	Orciprenalina + CO ₂ HNa		46	134	125	115	108	106
	Isoprenalina + CO ₂ HNa		—6	—6	—6	—32	—66	—55
3.º	Orciprenalina	INPEA —34	18	1	2,8	22	75	79
	Isoprenalina	—40	—15	—13	—22	—16	—30	—30
4.º	Orciprenalina	Protoveratrina —37	—1	15	26	16	23	18
	Isoprenalina	—47	—48	—39	—31	—10	—24	—29
5.º	Orciprenalina	Reserpina —35,58	—19,77	—30,90	—29,69	—12,19	—19,90	—5,14
	Isoprenalina	—30,38	16,38	5,97	4,58	—20	—17,20	—32,85

Tabla II. *Incrementos en tanto por ciento de la profundidad de la respiración.*
Las cifras expresan variaciones positivas o negativas en tanto por ciento de los valores iniciales existentes antes de la infusión o de la premedicación.

Grupo	Infusión	Premedicación	Tiempo de infusión (min)					
			5	10	15	20	25	30
1.º	Orciprenalina		66,6	100	120	86,6	120	133,3
	Isoprenalina		11,17	38,2	27,6	19,6	5,8	2,9
2.º	Orciprenalina + CO ₂ HNa		60	117,7	108	86,6	86,6	73,3
	Isoprenalina + CO ₂ HNa		—5,5	—5,5	—5,5	—27,7	—27,7	—27,7
3.º	Orciprenalina	INPEA 10	40	11,5	16	12	12	16
	Isoprenalina	18,1	—9,1	4	—18,1	—18,1	—27,2	—18,1
4.º	Orciprenalina	Protoveratrina 3,8	—1	9,1	0	—3,8	0	7,7
	Isoprenalina	0	—5,2	—5,2	—5,2	0	—5,2	—5,2
5.º	Orciprenalina	Reserpina —27,27	—5,60	—12,27	1,06	6,66	1,14	7,73
	Isoprenalina	—17,22	10,54	4,61	0	—19,74	—21,05	—27,64

Tabla III. *Incrementos en tanto por ciento de la frecuencia respiratoria.*
Las cifras expresan variaciones positivas o negativas en tanto por ciento de los valores
iniciales existentes antes de la infusión o de la premedicación.

Grupo	Infusión	Premedicación	Tiempo de infusión (min)					
			5	10	15	20	25	30
1.º	Orciprenalina		6,6	9,3	—9,4	8	—2,6	0
	Isoprenalina		—34,1	—36,5	—40,3	—18,3	—20,7	—24,4
2.º	Orciprenalina + CO ₂ HNa		2,7	8,3	13,8	5,5	—27	—8,3
	Isoprenalina + CO ₂ HNa		—6,07	—6,07	—6,07	—9,1	—18,1	—30,3
3.º	Orciprenalina	INPEA —36,8	0	—5,2	10,5	10,5	10,5	17,3
	Isoprenalina	—26,6	—8,3	0	0	8,3	8,3	0
4.º	Orciprenalina	Protoveratrina —20,8	—0,5	4,1	16,6	2,5	29,1	20,8
	Isoprenalina	—42,8	—42,8	—35,7	—25	—14,29	—3,5	—25
5.º	Orciprenalina	Reserpina —27,46	—37,18	—37,18	—37,18	—33,62	—35,43	—27,46
	Isoprenalina	—14,44	—11,73	—15,36	—20	—22,55	—21,63	—27,93

Cuarto grupo. La administración de protoveratrina produce una depresión respiratoria, afectando más a la frecuencia que a la profundidad de las respiraciones.

La administración posterior de los β -simpaticomiméticos produce un aumento de la frecuencia respiratoria, que llega a sobrepasar los valores iniciales cuando se administró orciprenalina, quedándose en un nivel ligeramente inferior en el caso de la isoprenalina. En todos los casos la profundidad de la respiración se mantiene estable durante todo el experimento (tablas I, II y III).

Quinto grupo. De forma semejante al caso anterior, la administración de reserpina produce una depresión respiratoria, que afecta principalmente a la frecuencia y que es menos marcada que la producida por la protoveratrina. En estas condiciones, la administración de los β -simpa-

ticomiméticos produce una ligera acción analéptica, que sólo se aprecia por un aumento de la profundidad de las respiraciones, sin que exista incremento de la frecuencia que, en algunos casos, incluso, sigue disminuyendo durante todo el período experimental. No existen diferencias notables entre los resultados obtenidos con orciprenalina o isoprenalina (figura 3; tablas I, II y III).

Discusión

Conviene destacar, en primer lugar, que hemos obtenido con la orciprenalina un incremento de la respiración que alcanza valores absolutos muy elevados, hasta de un 200 %, y que la forma de instaurarse y evolucionar este incremento difiere del que se obtiene con la isoprenalina. Ambas sustancias son simpaticomiméticas beta y

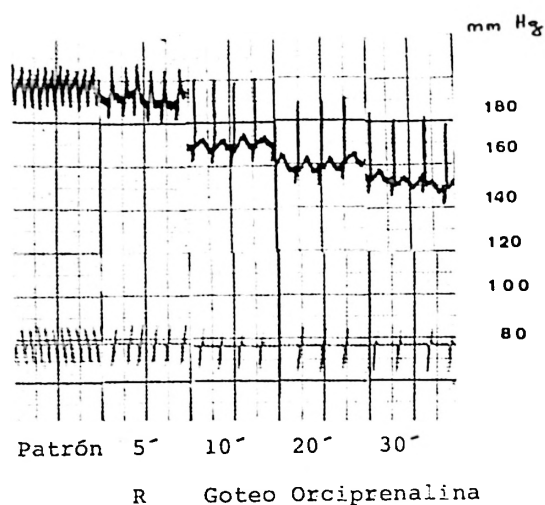


Fig. 3. Evolución de la presión arterial y de la respiración en un perro reserpinizado sometido a la infusión continua de orciprenalina 2 μ g/kg/min.

Registro superior = presión arterial; registro inferior = respiración. 5' = indican los minutos transcurridos a la administración de reserpina a razón de 1 mg/kg peso. 10-20-30 = indican los minutos transcurridos desde que se inició el goteo de orciprenalina a razón de 2 microgramos/kg de peso y minuto. Obsérvese cómo no hay incremento de la respiración disminuyendo fundamentalmente la frecuencia.

la isoprenalina es entre 10 y 100 veces más potente que la orciprenalina; teniendo en cuenta que las dosis utilizadas por nosotros guardan una relación 1:4 no podemos decir que la dosis administrada de orciprenalina sea equipotente a la de isoprenalina, sino netamente inferior. Sin embargo, los efectos neumocinéticos de la orciprenalina son marcadamente superiores a los de isoprenalina, tanto en duración como en intensidad, puesto que el efecto estimulante de la orciprenalina se mantiene a lo largo de toda la experiencia, mientras que el de la isoprenalina decae una vez transcurridos los diez primeros minutos.

También queremos destacar que el incremento de la respiración, obtenido en condiciones basales, se obtiene, funda-

mentalmente, por un aumento de la profundidad de la misma, afectándose muy poco la frecuencia cuando se utilizó orciprenalina y obteniéndose descensos marcados de este último parámetro si el fármaco utilizado fue la isoprenalina.

De lo expuesto hasta el momento, parece desprenderse que la acción analéptica de la orciprenalina debe atribuirse a un mecanismo distinto del estimulante de los receptores simpáticos beta.

Cuando se han utilizado, simultáneamente, las aminas simpaticomiméticas y CO_2HNa 1/6 M, como quedó expuesto, la orciprenalina sigue produciendo un incremento de la respiración, mientras que la isoprenalina no produce este efecto; también en este caso el incremento se debe al aumento de la profundidad de las respiraciones. Al comparar este grupo de experiencias con las efectuadas sin utilizar el bicarbonato, vemos que la orciprenalina sigue produciendo efecto aunque no de una forma tan marcada como en los experimentos del grupo anterior, mientras que la isoprenalina ya muestra desde el principio una tendencia a la caída de la profundidad y de la frecuencia de las respiraciones, afectándose mucho más este último parámetro. Cabe, pues, pensar que en el efecto respirotónico, producido por la isoprenalina, existe únicamente un componente metabólico como señalan LÓPEZ-MERINO *et al.* (5, 6), debido a un aumento de los ácidos en sangre (láctico, pirúvico y ácidos grasos) liberados por estímulos de los receptores simpáticos metabólicos; sin embargo, como la orciprenalina sigue produciendo efecto y, aunque no es tan marcado como en las experiencias controles, cabe pensar que se halla implicado otro mecanismo que el puramente metabólico en la acción respiratoria de este último betamimético.

El empleo previo del beta bloqueador INPEA reproduce los efectos descritos para el bicarbonato, lo cual nos realfirma la suposición de la existencia de un mecanismo distinto al betamimético en la ins-

tauración del efecto respirotónico. Es de destacar que cuando empleamos INPEA, como premedicación, los incrementos de la respiración se producen a expensas tanto de la frecuencia como de la profundidad, con mayor participación de la frecuencia en este caso que en el grupo I.

El empleo de protoveratrina modifica las respuestas obtenidas, en forma similar a la INPEA, obteniendo un mayor bloqueo del efecto respirotónico de la orciprenalina que no queda anulado por completo. Pero los incrementos de la respiración que se obtienen, en estas condiciones, son casi exclusivamente debidos al incremento de las frecuencias.

Llama la atención el hecho de que el empleo de protoveratrina cambie la respuesta obtenida con la orciprenalina, en el sentido de que el incremento de la respiración sea debido mayormente a un aumento de las frecuencias respiratorias y no al incremento de la profundidad, como ocurre en los demás casos. Este comportamiento podría ser atribuido a la existencia de dos sistemas de regulación respiratoria, uno que regiría la profundidad y otro la frecuencia; en este sentido coinciden las observaciones de WANG y NAGAI, los cuales no hablan de un centro respiratorio, sino de una serie de estructuras dispersas en la formación reticular del «pons» y de la «medula oblongata», cuyo estímulo selectivo varía los patrones respiratorios.

Hay que destacar también que el empleo previo de reserpina impide la respuesta respirotónica de la orciprenalina. Efecto que se ha conseguido a los diez minutos de su administración. «Siendo esta la primera vez que se describe que un efecto de un simpaticomimético queda anulado tras la administración de reserpina», no nos hallamos en situación de explicar el porqué de este fenómeno, pero esta discrepancia de respuesta tras la reserpinización habla en favor de que, en la acción respirotónica de la orciprenalina, se halle implicado otro mecanismo distin-

to que el puramente estimulante simpático.

Resumen

La orciprenalina presenta una acción analéptica respiratoria mayor que la isoprenalina. La combinación de orciprenalina o isoprenalina con bicarbonato sódico, INPEA, protoveratrina y reserpina modifica la respuesta analéptica respiratoria.

El bicarbonato sódico disminuye la frecuencia y los demás disminuyen la profundidad.

La reserpina no potencia la acción analéptica de la orciprenalina o la isoprenalina, siendo el primer caso descrito en el que la reserpina no potencia una acción de las aminas simpaticomiméticas.

La acción analéptica de la orciprenalina se atribuye a una acción sobre el centro respiratorio y no a una acción simpaticomimética; por el contrario, la acción de la isoprenalina parece estar en relación con las acciones metabólicas de los betamiméticos.

Bibliografía

1. GADDUM, A. J. H.: En J. H. Burn, «Prácticas de Farmacología». Editorial Acribia. Zaragoza, 1957, págs. 83-88.
2. GINSBURG, J. y COBBOLD, A. F.: In «Adrenergic Mechanisms». J. & A. Churchill. London, 1960, pág. 173.
3. GOODMAN, L. S. y GILMAN, A.: «Bases farmacológicas de la terapéutica». Tomo I (2.^a ed.). Unión Tipográfica Editorial Hispanoamericana. Méjico, 1957, pp. 533-560.
4. INMES, I. R. y NICKERSON, M.: In «The pharmacological basis of therapeutics». L. S. Goodman and A. Gilman (3.^a ed.). McMillan. New York, 1965, págs. 477-520.
5. LÓPEZ-MERINO, V., BENLLOCH-GARCÍA, E. SAINZ-BAS, C.: *Med. Esp.*, **60**, 237, 1968.
6. LÓPEZ-MERINO, V. y ROMAR MICO, A.: *Med. Klinik*, **33**, 58, 1964.
7. SUTHERLAND, E. W. y RALL, T. W.: In «Adrenergic Mechanism». J. A. Churchill. London, 1960, pág. 200.
8. WANG, S. C. y NAGAI, S. H.: General Organization of central respiratory mechanisms. In «Handbook of Physiology». Section II. Vol. I. Am. Physiol. Soc., Washington, 1964, pp. 488-502.

