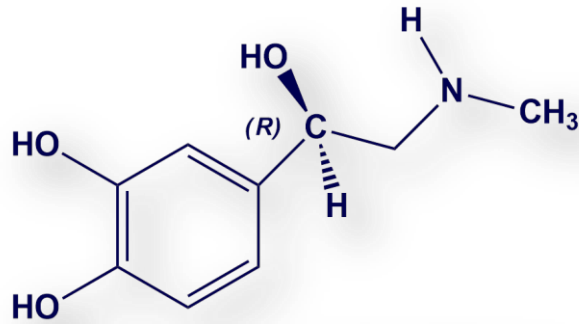


ADRENALINA. SU HISTORIA



ADRENALINA (EPINEFRINA)
(R)-4-(1-hidroxi-2-(metilamino)etil)benceno-1,2-diol

Adrenalina es una hormona sintetizada por las glándulas suprarrenales. Etimológicamente proviene del latín: ad (junto a), renis (riñón), al (relativo a), e -ina (sufijo que se aplicaba a todas las sustancias que se aislaban de fuentes naturales).

La etimología de Epinefrina procede del griego: epi- (sobre), nefron (riñón), e -ina (sufijo de cualquier sustancia de origen natural, no sintética).

Adrenalina y Epinefrina son la misma entidad química, usándose distintos nombres en función de la etimología aplicada. Epinefrina es el nombre **USAN** (*United States Approved Name*). Adrenalina es el nombre **BAN** (*British Approved Name*). De hecho, Adrenalina fue nombre registrado cuando el japonés *Jokichi Takamine* consiguió la patente de síntesis de Epinefrina (ver más adelante en este texto).

En los siguientes párrafos usaremos Adrenalina o Epinefrina de modo indistinto.

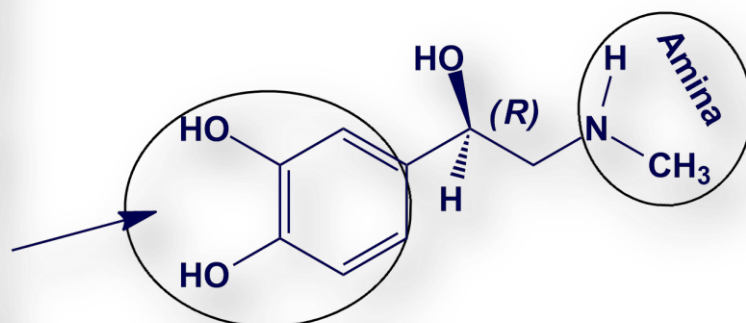
¿Cómo se aisló la Epinefrina (Adrenalina)?

En 1894, *George Oliver* y *Edward Schäfer*, a la sazón en el laboratorio de fisiología del *College of London*, preparaban extractos fluidos de glándulas adrenales pulverizadas usando sencillos disolventes, agua, alcohol o glicerol. Cuando estos extractos se administraban *per os* a diversos animales de laboratorio, daban cuenta de poderosos efectos sobre los vasos sanguíneos, el corazón y el músculo esquelético ^[1]. Al año siguiente comenzó a venderse en Alemania un «extracto líquido adrenal» como preparado hemostático de aplicación tópica.

Diversos grupos de investigación indagaron la naturaleza química de la misteriosa sustancia. Tras varios intentos fallidos,

Sigmund Fränkel, en Viena, dedujo acertadamente que la sustancia en cuestión respondía a los ensayos analíticos de la función *amina* y la estructura *catecol* ^[2] (1,2-dihidroxibencénica).

Estructura catecol (1,2-dihidroxibenceno)



ADRENALINA

(R)-4-(1-hidroxi-2-metilamino)etil)benceno-1,2-diol

Otto von Fürth, en la Universidad de Estrasburgo, preparó un quelato de esta sustancia con hierro, a la que denominó *suprarrenina*, y que se mostró suficientemente estable para que *Farbwerke Höchst* la comercializase como preparado hemostático tópico. En aquellos años, apenas existían restricciones legales para la comercialización y venta de preparados con actividad farmacéutica. Esta actitud que hoy día calificaríamos como arriesgada, hizo posible el descubrimiento de importantes medicamentos, pero también dio origen a [notables fraudes](#).

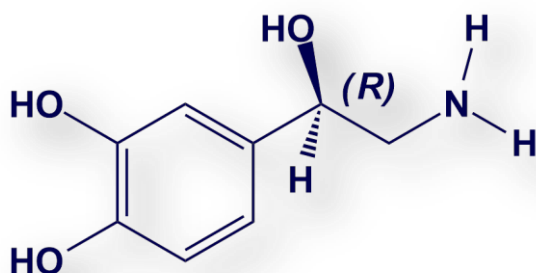
Entre tanto, en la Universidad de *Baltimore*, Estados Unidos, *John Abel* había aislado la sustancia en forma sulfato, bautizándola como *Epinefrina* (etimológicamente “sobre el riñón” porque se aislaba de glándulas situadas sobre los riñones, denominadas por tanto glándulas suprarrenales).

En el año 1900 un químico industrial japonés afincado en *New Jersey* (Estados Unidos), *Jokichi Takamine*, vinculado comercialmente con compañía de *Parke-Davis*, obtuvo 4 gramos de *Epinefrina* base en forma cristalina ^[3]. Al año siguiente (1901) patentó el procedimiento de síntesis y registró la sustancia con el

nombre de *Adrenalina*. Su patente se adelantó a la presentada por *Thomas Aldrich*, quien en 1899 había logrado independientemente la síntesis de *Epinefrina*.

Ya en aquellos primeros tiempos, muchos científicos se referían a la sustancia, bien como *Epinefrina* o *Adrenalina*.

La confusión generada por el empleo indistinto de los dos nombres (*Epinefrina* y *Adrenalina*, dependiendo de si se seguía la etimología griega o latina) condujo a que la Organización Mundial de la Salud crease una sistemática general para la denominación internacional de los medicamentos. Se trata de la designada con el acrónimo **r-INM** (**Recommended International Nonproprietary Name**). Esta denominación se ha hecho imperativa para nombrar cualquier nuevo medicamento, excepto, curiosamente, al fármaco cuya confusión semántica dio origen a esta sistemática. Los dos nombres (*Adrenalina* y *Epinefrina*) se siguen considerando válidos; y también sus formas *desmetiladas* (*Noradrenalina* y *Norepinefrina*). [El prefijo “nor”, del alemán *nitrogen ohne radikal*, significa “nitrógeno sin radical”].



NORADRENALINA **(R)-4-(2-amino-1-hidroxietil)benceno-1,2-diol**

A pesar de la sencilla estructura química de la *Adrenalina*, su desciframiento no fue fácil. Téngase en cuenta la época, anterior al espectacular progreso de la Química Orgánica que se produjo en Alemania en el período de entreguerras.

En el año 1903 dos grupos de investigación abordaron la dilucidación de la estructura química de la *Adrenalina*. Fueron éstos los dirigidos por *Friedrich Stolz*, de *Farbwerke Höchst*, y *Henry Dakin*, de la Universidad británica de *Leeds*. Ambos prepararon la cetona de la *Adrenalina*, *Adrenalona*, que llegó a comercializarse en Alemania como hemostático y descongestionante nasal. Tres años más tarde, en 1906, se

resolvió la estructura química de la *Adrenalina*, iniciándose ese mismo año su producción industrial.

La *Adrenalina* obtenida por síntesis tenía la mitad de potencia farmacológica que la extraída de las glándulas suprarrenales. Ello era debido a que la procedente de síntesis química era la mezcla *racémica* de los isómeros *levorrotatorio*¹ (R) – farmacológicamente activo – y *dextrorrotatorio* (S), carente de actividad farmacológica. El problema se resolvió mediante la síntesis de la sal ácida del ácido tartárico y su posterior disolución en metanol, sistemática de trabajo que posibilitaba la separación de los dos isómeros, de los que solo el isómero *levorrotatorio* mostraba actividad farmacológica.

Al principio el uso más importante de la *Adrenalina* (isómero *levorrotatorio*) era el tratamiento del asma, en sustitución a la *Atropina*. Tras diversos estudios, la *Adrenalina* se convirtió en el tratamiento electivo de las crisis asmáticas. Muy poco tiempo después, su uso se extendió al tratamiento crónico del asma (no solo las crisis asmáticas), así como la [rinitis](#) (o «fiebre del heno», como entonces solía denominarse) ^{4,5}.

Además la *Adrenalina* recuperó el uso de los primeros extractos, como hemostático, tanto en cirugía como en las hemorragias post-parto; formulándose incluso en supositorios para el tratamiento de las hemorroides.

Su empleo, vía intravenosa, en el tratamiento del paro cardíaco, si bien fue muy común durante muchos años, es ahora controvertido, debido a vasoconstricción periférica asociada a una brusca caída de la presión arterial.

Friedrich Soltz y *Henry Dakin* sintetizaron también la *Noradrenalina*. Pronto se descubrió que ésta, y no la *Adrenalina*, era el principal neurotransmisor de las vías nerviosas del sistema simpático (*Ulf von Euler*, en el *Instituto Karolinska* de Estocolmo, en 1949)⁶. El laboratorio *Sterling Winthrop* comercializó el isómero *levorrotatorio* de la *Noradrenalina* como tratamiento alternativo a la *Adrenalina* para la reversión del choque séptico.

Bibliografía

¹ Los símbolos R y S se asignan a cada centro de asimetría. Aun cuando puede inducir a error, no existe relación con la isomería molecular. Así, la (R)-*Adrenalina* es *levorrotatorio* (desvía la luz polarizada plana hacia la izquierda), mientras la (S)-*Adrenalina* es *dextrorrotatorio* (desvía la luz polarizada plana hacia la derecha).

- 1.- Oliver G., Schäfer E.A. On the physiological action of extract of the suprarenal capsules J Physiol. 1894; **16**: 1-4.
- 2.- Fränkel S. Physiological action of the suprarenal capsules. Wien. Med. Blätter 1896: **1**: 14-16.
- 3.- Takamine J. Adrenalin: the active principle of the suprarenal gland. Am. J. Pharm. 1901; **73**: 523-31.
- 4.- Solis-Cohen, S. The Uses of Adrenal Substance in the treatment of Acute Asthma. J Am Med Ass. 1900; **34**: 1164.
- 5.- Camps P.W.L. A Note on the Inhalation Treatment of Asthma. Guy's Hosp Rep. 1929; **79**: 496-8.
- 6.- Dakin H.D. Synthesis of a substance allied to Adrenaline. Proc. Roy. Soc. (London) 1905; **B76**: 491-7.

Zaragoza, a 13 de septiembre de 2016

Dr. José Manuel López Tricas
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria
Farmacia Las Fuentes
Florentino Ballesteros, 11-13
50002 Zaragoza