

Factores físicos, químicos y biológicos que modifican la acción de las drogas

DR. FRANCISCO GONZALO BUTRÓN LÓPEZ*

CON el aumento de la complejidad y la sofisticación de la moderna farmacoterapia, se está haciendo virtualmente imposible, para un solo individuo, adquirir un conocimiento completo de las acciones y posibles peligros de todos los agentes terapéuticos disponibles. Incluso hoy en día, en el Centro Hospitalario de Standford, el Dr. Cohen y colaboradores están experimentando con una computadora que controla los medicamentos administrados a los pacientes, y su posible interacción con otros que sean aplicados posteriormente.¹ Toda esta complejidad plantea un problema particularmente difícil para el anestesiólogo, ya que las drogas empleadas en la práctica anestésica cubren un espectro insólitamente amplio de compuestos de estructura y de propiedades físicas y farmacológicas diversas. Aunque los mecanismos de acción de unas pocas son explicables en términos moleculares, los adelantos llevados a cabo en esta esfera de la farmacología en la última década, han demostrado que la farmacodinamia de la acción de las drogas en general, está gobernada, y a menudo determinada,

por ciertos principios fisicoquímicos comunes.

Entre los principales factores que pueden modificar la acción de las drogas, está el hecho tan frecuente hoy en día de administrar a un paciente más de una droga, con lo cual existe la posibilidad de que el efecto de una droga pueda ser modificado por el efecto de la otra. El problema concerniente a esta interacción no es una consideración meramente teórica hecha por farmacólogos puristas; y en el campo de la anestesiología lo encontramos frecuentemente, existen muchos informes de los efectos adversos que sufren los pacientes que reciben múltiples drogas. Monroe y Cluff² puntualizan la incidencia de reacciones adversas a las drogas, y obtienen un promedio del 7% en pacientes que reciben simultáneamente de 6 a 10 drogas; y esta frecuencia de reacciones adversas se aumenta al 40% si los pacientes reciben de 16 a 20 drogas simultáneamente. El aumento no es simplemente aditivo; sino que es indicativo de sinergismo.

Estas consideraciones son particularmen-

* Médico Anestesiólogo del Hospital General de México, S.S.A.

te importantes en anestesia. Muchos pacientes reciben una o más drogas antes de practicarles alguna intervención quirúrgica, a estas drogas nosotros agregamos las de la medicación preanestésica y luego los agentes anestésicos. Pongamos un ejemplo que muestre la multiplicidad de drogas y a la que podemos exponer a un paciente: Un paciente se medica con 100 mg de secobarbital, 10 mg de diazepam y 0.4 mg de escopolamina. El mismo paciente recibe tiopental para la inducción de la anestesia, succinilcolina para la intubación; óxido nítrico y metoxifluorano para mantener la anestesia; bromuro de pancuronio como relajante muscular; atropina y neostigmina para hacer reversible el bloqueo neuromuscular. Lidocaína en nebulización al 10% pulverizada en la laringe para evitar las molestias del tubo endotraqueal. En aproximadamente dos horas el paciente ha recibido 10 drogas por parte del anestesiólogo.

Con la administración de tantas drogas, debemos tener en cuenta los mecanismos de la interacción de drogas:

I.—Administración y distribución:

A.—Administración de la droga

- 1.—Ventilación
- 2.—Circulación

B.—Distribución

- 1.—Unión a las proteínas
- 2.—Efecto del pH y de la solubilidad en lípidos

C.—Eliminación

- 1.—Enzimas
 - a.—Inducción
 - b.—Inhibición
- 2.—Excreción renal
- 3.—Circulación enterohepática

II.—Receptores de drogas

A.—Antagonismo

- 1.—Competitivo
- 2.—No competitivo

B.—Sinergismo

- 1.—En el mismo receptor
- 2.—En diferentes receptores

III.—Farmacogenética.

Ahora bien, examinemos cómo es que estos mecanismos diferentes pueden operar para alterar una respuesta esperada cuando se administra una droga al paciente.

Administración y Distribución.—*Administración de la Droga.*—*Ventilación.*—La ventilación alveolar efectiva puede influir la velocidad con la cual una droga administrada por inhalación puede pasar a la sangre, y ayuda al equilibrio entre el gas alveolar y el sanguíneo. Una dosis grande de opiáceos, puede causar paro respiratorio; las drogas anestésicas administradas a través de los pulmones, puede ser que no pasen a la sangre si la ventilación no es capaz de llevar agentes anestésicos frescos a los alvéolos. Y a la inversa, la hiperventilación, aumenta el abastecimiento de gas anestésico a los alvéolos, y esto acelera el paso del agente anestésico, si la droga es relativamente soluble en la sangre, y si el equilibrio es inminente entre el gas alveolar y la sangre que perfunde a los alvéolos.

Los factores que gobiernan la captación y excreción de los anestésicos volátiles por los pulmones son bien conocidos. En el pasado era común hacer que el paciente re-inhalara CO₂ pensando en estimular la ventilación, y así ayudar a que el éter fuera captado más rápidamente. La medicación con morfina o el uso no bien vigilado de

barbitúricos endovenosos durante la inducción, es bien sabido que disminuyen marcadamente la respuesta de los centros respiratorios al CO_2 , y esto retarda la captación del éter y prolonga la inducción anestésica.

Si consideramos al CO_2 como una droga, aunque sea producido endógenamente, tendremos un buen ejemplo de interacción por drogas múltiples: medicación con opiáceos, CO_2 y anestésicos por inhalación. Los anestésicos por inhalación es probable que tengan interacción con cualquiera de los otros, y los opiáceos con los centros respiratorios. El resultado de esta interacción es un sistema complejo de interjuegos farmacológicos.

Circulación.—Lo que hemos dicho acerca de la respiración, también se puede aplicar a la circulación. Un paro cardíaco hace que fracase el intento de administrar drogas a través del pulmón o de cualquier otra vía; un gasto cardíaco elevado y una rica perfusión capilar en el sitio de administración de una droga, acelera el inicio de su acción. Un ejemplo frecuentemente citado es el de un paciente en estado de shock, en el cual la piel no está perfundida, y se le administra una droga por vía subcutánea, ésta no es absorbida hacia el torrente sanguíneo, y por lo tanto no se puede distribuir en el órgano efector. Otro ejemplo es la rapidez con la cual un anestésico local se puede absorber si se le coloca en una membrana mucosa inflamada (por ejemplo la uretra); esto ha dado lugar a muchas reacciones tóxicas a los anestésicos locales, debido a que la droga aparece súbitamente en altas concentraciones en la sangre y en el sistema nervioso central.

Algunas drogas tienen una marcada influencia sobre el gasto cardíaco y sobre la

distribución del flujo sanguíneo en diferentes áreas. Aun una droga suave como el pentobarbital, administrada a dosis modesta, puede provocar un ligero aumento en el gasto cardíaco mediante el aumento de la frecuencia cardíaca.³ La atropina y la escopolamina pueden hacer lo mismo por su acción cronotrópica positiva.⁴ También hay buenos ejemplos que muestran los cambios en las distribuciones del flujo. La inyección de epinefrina o hialuronidasa retarda la absorción de drogas inyectadas localmente. La experiencia clínica sugiere que las drogas administradas sistemáticamente también pueden causar cambios en la distribución del flujo sanguíneo. Por ejemplo el "rash por atropina", un eritema generalizado, particularmente sobre la parte superior del tórax y la cara, indica claramente una vasodilatación cutánea anormal en un área del cuerpo en respuesta a la atropina. Otro ejemplo es la hipotensión ortostática, la cual ha sido bien descrita con la utilización de opiáceos y atropina, o el aumento en la resistencia periférica total que se ve después de la medicación con hidroxiquina.⁵ Se podrían dar muchos ejemplos. Una variedad de interacciones entre las drogas usadas en la medicación y los anestésicos, puede influir el curso de la anestesia, y hacer que aparezcan efectos inesperados.

Distribución de las Drogas.—El propósito final, al administrar cualquier droga, es conseguir una concentración adecuada en su lugar de acción, suficiente para desencadenar el efecto farmacológico deseado. Después de la administración por cualquier vía que sea, el medio de transferencia de la droga es el agua del plasma, y es a través de este medio que la droga llega a su lugar de acción o tejido receptor. Sólo una peque-

ña proporción del número total de las moléculas de la droga que se encuentran en la circulación alcanza el receptor y reacciona con él dependiendo el número absoluto de las cavidades relativas de diversos procesos que influyen sobre la concentración de droga libre en plasma.

Después que una droga penetra en la circulación, la esperan un cierto número de destinos. Una proporción variable queda unida a una proteína del plasma, y ya no es más difusible. Una parte se une a estructuras hícticas que no tienen nada que ver con el efecto específico de la droga. Una pequeña fracción alcanza el lugar de acción y reacciona con los receptores específicos. La droga libre circulante está en un estado de equilibrio dinámico con estos tres procesos. Sin embargo, el estado de equilibrio está siendo constantemente trastornado por la pérdida de droga libre, ya sea por excreción de la molécula no modificada o en forma de metabolitos formados por procesos de transformación metabólica y conjugación.

Claro está que, desde el momento de la administración hasta su eliminación final del cuerpo, el estado de distribución de una droga en cualquier momento dado, depende de las actividades relativas de los procesos de unión con el plasma y los tejidos, el metabolismo y la excreción.

Además, la participación en estos diversos procesos implica, ya sea directa o indirectamente, el cruce de una sucesión de barreras membrana. Estas barreras van desde las membranas bastante sencillas como los capilares sanguíneos y los glóbulos rojos, hasta las complejas barreras multicelulares de la mucosa gástrica e intestinal y de los epitelios tubulares renales.

Unión a Proteínas.—Muchas drogas se unen a la albúmina de la sangre, el grado de esta unión depende de factores físico-químicos inherentes a la droga y a la molécula de albúmina. Esto tiene cierta importancia, porque la unión puede modificar la farmacología de una droga. Es una evidencia suficiente el hecho de que cuando algunos agentes quimioterapéuticos se unen a proteínas, pierden su actividad antibacteriana,^{5,6} y que la absorción, distribución, metabolismo y excreción de drogas que se unieron a hormonas endógenas y a metabolitos puede ser alterado si se unen también a proteínas.⁷

Debemos tomar en cuenta la unión a las proteínas (aunque casi nunca pensamos en ella) para ajustar las dosis de las drogas. Esto tiene una importante aplicación clínica. Si un factor inesperado altera significativamente la unión de una droga, una dosis predeterminada empíricamente puede aparecer súbitamente inapropiada debido a que la fracción libre es muy poca; por otro lado una dosis óptima pudiera convertirse en una sobredosis o en una dosis inefectiva. Han aparecido en la literatura algunos reportes espaciados acerca de las posibilidades que pueden aparecer con drogas utilizadas en anestesia. Aladjemoff y colaboradores⁸ encontraron a dos pacientes que eran resistentes a las dosis habituales paralizantes del curare. La droga se unía más firmemente a la albúmina del plasma en estos pacientes que en otros. El curare pretratado con albúmina humana o plasma se encontró que era menos efectivo en perros *in vitro*.¹⁰

La interacción con las proteínas explica por qué se disuelve más ciclopropano en la sangre que el que se pudiera encontrar por

la simple solubilidad del gas en agua y lípidos.⁸

Algunos investigadores han notado que la anestesia con barbitúricos en el hombre es potenciada por la inyección de medios de contraste. Esto se ha atribuido al desplazamiento del barbitúrico de los sitios de unión con la albúmina, y de esta manera llega a una dosis hipnótica mayor al cerebro.¹¹

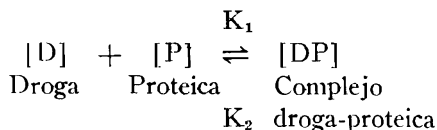
La capacidad de las drogas de unirse a la albúmina ha sido usada para ayudar en el tratamiento de la intoxicación por barbitúricos. Berman y Vogelsang¹² encontraron que agregando albúmina al líquido de diálisis peritoneal usado en los intoxicados con barbitúricos, se podía obtener el doble de la droga.

Finalmente, la unión a proteínas plasmáticas ha sido sugerida como el mecanismo mediante el cual se desarrolla la tolerancia a la morfina; el suero de perros tolerantes a la morfina se encontró que tenía más morfina unida a la proteína, que el suero de animales no tolerantes.¹³

Unión con la proteína y anestésicos volátiles.—Los anestésicos volátiles tienen una mayor solubilidad en el plasma y en la sangre total de la que pueda explicarse por su solubilidad en el agua o en los líquidos sola. Esto ha dirigido la atención a posibles interacciones con proteínas circulantes,¹⁴ tales como la albúmina y la hemoglobina. La unión a proteínas fijas o a otros componentes macromoleculares de las células hísticas, puede tener también un importante papel en los mecanismos de la anestesia a nivel molecular. Trabajos experimentales sobre la asociación de los anestésicos volátiles con diversas moléculas proteicas, incluyendo la hemoglobina y la

mioglobina, han demostrado que esta interacción se produce sin que el anestésico sufra ningún cambio químico, y que bajo condiciones fisiológicas, no están implicadas uniones iónicas ni covalentes. La evidencia disponible las señala como una triple asociación que implica el anestésico, el agua y las moléculas proteicas. Estas parecen mantenerse juntas por el efecto concertado de la unión con hidrógeno, la unión hidrófoba y las fuerzas de Van der Waals, aunque los detalles precisos del mecanismo de unión no han sido descubiertos todavía.

Cinética de la unión.—La interacción de una droga D con el lugar de unión no ocupado de una proteína P, puede ser considerado como una reacción reversible que obedece a la ley de acción de masas:



donde k_1 y k_2 son las velocidades de las reacciones hacia delante e inversa respectivamente, y DP es el complejo droga-proteína. En estado de equilibrio, las reacciones hacia delante e inversa, son iguales y

$$\frac{[D] \times [P]}{[DP]} = K_D \quad (1)$$

donde K_D es igual a la constante de disociación.

Si la droga es capaz de combinarse con cierto número de lugares de unión n , sobre cada molécula proteica el número total de estos lugares es igual a $n [P_T]$ donde $[P_T]$ es igual a la concentración total de la proteína.

Se deduce que $n [P_T] = [P] + [DP]$
 $[D] n [P_T] - [DP]$
 $\therefore \frac{[D] n [P_T] - [DP]}{DP} = K_D$

$$[D] \times n [P_T] = [D] \times [D] = K_D \times [DP] \quad (2)$$

$$\frac{[DP]}{n [P_T]} = \frac{[D]}{[D] + K_D}$$

Si F es igual a la fracción, la proporción entre la droga unida y el número total de moléculas de droga, entonces por definición

$$F = \frac{[DP]}{[DP] + [D]} = \frac{1}{1 + \frac{[D]}{[DP]}}$$

Sin embargo se ha demostrado antes que

$$DP = \frac{n [P_T] \times [D]}{[D] + K_D}$$

$$\therefore F = \frac{1}{1 + \frac{K_D}{n [P_T]} + \frac{[D]}{n [P_T]}} = \frac{[P_T]}{KD + [D]} \quad (3)$$

De esta ecuación se deduce evidentemente que, mientras en el plasma P_T es fijo y n y K_D están determinadas por la droga concreta de que se trata, la fracción de droga unida se hace inversamente proporcional a la concentración de droga $[D]$, siendo invariables los términos $K_D/n [P_T]$ y $n [P_T]$. A concentraciones suficientemente altas, todas las drogas saturan los sitios de unión; si la concentración aumenta aún más, la droga adicional es libre y F dismi-

nuye hacia cero. Aunque a tales niveles de concentración se une la cantidad máxima de droga, ésta representa todavía una fracción pequeñísima del total de la droga. A medida que la concentración de la droga $[D]$ declina, por ejemplo a través de procesos de eliminación del cuerpo, F tiende a aumentar. Si la afinidad por la unión es muy alta (K_D muy baja) y con tal que el número de sitios de unión sea lo suficientemente alto, prácticamente toda la droga presente se unirá y F se aproxima a la unidad.¹⁵

No cabe duda de que este proceso de unión de drogas y proteína es de la mayor importancia, por lo que decidí buscar un ejemplo que nosotros viéramos con frecuencia en nuestro medio, y explicarlo en una forma un tanto original.

Un extraño diálogo: Les relataré un hecho curioso que me ocurrió en una de tantas guardias en el hospital.

Eran las tres de la mañana cuando sonó el teléfono; aún medio dormido tomé el auricular y contesté:

—Anestesiología, diga.

Se escuchó la voz malhumorada de una de las enfermeras de quirófanos.

—Doctor llegó una solicitud de operación, está en la 325 Oriente.

—Gracias, voy para allá.

Bajé a los quirófanos y revisé la solicitud, se trataba de un hombre de 46 años con probable absceso hepático amibiano abierto a cavidad abdominal; se le programaba para laparatomía exploradora. Fui a valorar al paciente cuyo estado general era muy malo debido a su mismo padecimiento; además de anemia, desnutrición, *hipoproteíнемia* y desequilibrio hidroelectrolítico. Escribí la nota en el expediente y

dejé las indicaciones para su medicación preanestésica.

Decidí ir a preparar con tiempo todo lo necesario para iniciar la anestesia, pasé a recuperación por un monitor, llevaba mi equipo de anestesia, drogas, sueros y hoja de registro de anestesia. Al llegar al quirófano me sorprendió ver a una linda muchacha cómodamente sentada en un banco junto al aparato de anestesia. La saludé cortésmente:

—Buenos días señorita.

Me respondió el saludo con una sonrisa; su cara me parecía haberla visto antes, pero no recordaba en dónde, y le pregunté que quién era.

—Me llamo 3-metoxi -4- (N,N-metoxi-diethylcarbamoyl) ácido fenilacético -n- propilester.

—Seguramente que está usted bromeando.

—No, ese es mi verdadero nombre, pero mis amigos me llaman Propanidida, si quieres puedes llamarme así.

Sorprendido y aun pensando que se trataba de una mala jugada decidí seguirle la corriente. No sabía qué decirle y ella inició la plática.

—¿Está grave el paciente que van a operar?

—Sí, parece ser un absceso hepático.

—Y vaya que si presentan problemas en el manejo anestésico estos pacientes.

—Bueno, pero ya que estás aquí me gustaría saber más acerca de ti.

—Se que te interesan los factores que pueden modificar la acción de nosotras las drogas. Más tarde te platicaré algo acerca de esos factores, pero primero te hablaré de mi familia y de nuestro origen. Soy un derivado del aceite de "clavo" (eugenol), y

mi primera actuación la hice en 1964; tuve un hermano mayor que se llamó G.29,505, era también un agente de inducción rápida pero producía serios efectos colaterales indeseables, especialmente complicaciones venosas locales, lo que lo hizo clínicamente inaceptable.^{16,17} Yo me parezco mucho a él, pero tengo meros efectos colaterales indeseables, sin embargo, aún no he sido aceptada para la United States Food and Drug Administration.

—Y se dicen liberales.

—No me interrumpas.

—Está bien, continúa, me estabas hablando de algunas de tus características

—Soy un aceite insoluble en agua y con peso molecular de 337, pero el problema de la solubilidad se resolvió apregándome en cada ámpla 1600 mg de Cremofor EL, que es un solubilizante y 70 mg de NaCl. Caduco a los dos años de preparado.¹⁸ Lo que te voy a decir ahora creo que te interesa mucho. Cuando me inyectan en un paciente, rápidamente soy dividida por las esterases en dos metabolitos, uno principal y otro secundario, que no tienen efecto anestésico, y existe una estrecha relación entre mi metabolismo y la actividad enzimática del suero, específicamente la actividad colinesterásica.¹⁹ Después de que entro al organismo, provocho una inhibición transitoria de la actividad colinesterásica del suero, pero la actividad enzimática se recupera después de que desaparezco de la sangre circulante. Además cuando la actividad colinesterásica de un paciente está baja, mi metabolismo es lento. En parte mi metabolismo también depende de la velocidad con que me inyecten, si esto se hace rápido tengo un nivel alto inicial, y esto favorece

mi división enzimática que hace que desaparezca rápidamente de la sangre.

—Todo esto me parece muy interesante, pero quisiera preguntarte ¿por qué estás contraindicada en pacientes con mal estado general, desnutridos y/o en shock?

—Qué bueno que tocaste ese punto, pues algunos anestesiólogos cometen injusticias conmigo atribuyéndome la causa de sus fracasos, y es que en realidad no me conocen bien, aunque debo confesarte que como la mayoría de las personas ni yo misma me conozco a fondo, pero hay algo importante que deben saber, para que no me pidan que haga lo que no está a mi alcance. Tengo la propiedad de unirme a proteínas plasmáticas,¹⁹ y mi actividad depende de la porción libre. Cuando las proteínas plasmáticas están bajas, provocho altos niveles de actividad, que se asocian a gran inhibición colinesterásica, y es entonces cuando vienen los problemas, pero no son culpa mía.

En estos momentos llegó el paciente al quirófano, y recordando su padecimiento y el diálogo que antes había sostenido con Propanidida, estuvimos de acuerdo en que era un buen caso para que ella actuara, así que se fue a descansar y yo inicié la anestesia.

Efecto del pH y de la solubilidad en lípidos.—Los estudios clásicos de Brodie y colaboradores²⁰ del National Institute of Health, han demostrado que la absorción-distribución, excreción renal y metabolismo microsomal de muchas drogas pueden estar directamente correlacionados con su solubilidad en lípidos. Han atribuido el hecho de que las membranas que separan varios compartimentos tisulares, y entre algunos organelos intracelulares son de naturaleza lipoidea, y por lo tanto son más fáci-

les de atravesar por drogas lipofílicas. De esta manera la porción no ionizada (o no disociada) de una droga es más soluble en lípidos que la ionizada (o disociada), aquellas drogas o sustancias no polares tales como los gases anestésicos volátiles, que existen en gran cantidad en forma no ionizada, al pH de los líquidos corporales se distribuye perfectamente.

Además el equilibrio de una droga a cada uno de los lados de la membrana se lleva a cabo con fracción no disociada, ya que ésta es la porción capaz de penetrar la membrana. El hecho de que los depresores centrales utilizados en anestesia entren rápidamente al sistema nervioso central, indican que éstas drogas son altamente solubles en lípidos, se pueden encontrar en gran cantidad en forma no ionizada, y se distribuyen perfectamente. Los estudios farmacológicos de estos compuestos apoyan las aseveraciones anteriores.

En el caso de los barbitúricos, los cuales son frecuentemente ácidos, pequeños cambios en los valores del pH del organismo pueden producir un cambio significativo de la cantidad de la droga que se encuentra en el cerebro. Esta relación, como se expresa en la ecuación de Henderson-Hasselbach, tiene una naturaleza de exponencial lineal.

ECUACION DE HENDERSON-HASSELBACH

$$\text{pH} = \text{pK} + \log \frac{[\text{ionizado}]}{[\text{no ionizado}]}$$

$[\text{ionizado}] + [\text{no ionizado}] = [\text{Droga Total}]$
Suponiendo:

$$[\text{ionizado}] = 50 \text{ unidades arbitrarias}$$

[no ionizado] = 50 unidades arbitrarias
 [Droga Total] = 100 unidades arbitrarias

$$\text{Entonces: } \text{pH} = \text{pK} + \log \frac{50}{50}$$

$$\begin{aligned} \text{pH} &= \text{pK} + \log 1 \\ \text{Puesto que } \log 1 &= 0 \\ \text{pH} &= \text{pK} + 0 \end{aligned}$$

Por lo tanto el pK es igual al pH en el cual el 50% de la droga está ionizada.

En la figura anterior se utiliza la ecuación de Henderson-Hasselbach para mostrar que el 50% de la droga está ionizada cuando el pH = pKa.

De esta manera, en un plasma con pH de 7.2, el fenobarbital cuyo pKa es de 7.2 puede tener el 50% no disociado, y en un plasma fisiológico con pH de 7.4 podemos encontrar 1.6 veces más fenobarbital ionizado que no ionizado; en otras palabras, cerca del 62% puede estar ionizado.

Suponiendo: fenobarbital (pK = 7.2)
 fisiológico pH (7.4)

Droga Total = 100 = ionizada + no ionizada.

Siendo así:

$$7.4 = 7.2 + \log \frac{\text{ionizado}}{\text{no ionizado}}$$

$$\log 1.6 = .2$$

$$7.4 = 7.2 + \log \frac{1.6 \text{ ionizado}}{1 \text{ no ionizado}}$$

para 100 unidades arbitrarias de droga:

$$7.4 = 7.2 + \log \frac{62 \text{ ionizado}}{38 \text{ no ionizado}}$$

a pH de 7.4, el fenobarbital está ionizado en 62%, y únicamente el 38% está libre para cruzar a través de las barreras lipídicas.

Determinación de las fracciones ionizadas y no ionizadas del fenobarbital a un pH de 7.4.

Si nosotros alcalinizamos elevando solamente 0.2 unidades del pH, la forma no disociada va a disminuir.

Suponiendo:

Para 100 unidades arbitrarias de fenobarbital, y alcalinización de la sangre de 7.4 a 7.6

a pH 7.4

$$7.4 = 7.2 + \log \frac{62 \text{ ionizado}}{38 \text{ no ionizado}}$$

ahora alcalinizando:

$$7.6 = 7.2 + .4$$

$$.4 = \log 2.5$$

$$2.5 \text{ ionizado}$$

$$7.6 = 7.2 + \log \frac{1 \text{ no ionizado}}{2.5 \text{ ionizado}}$$

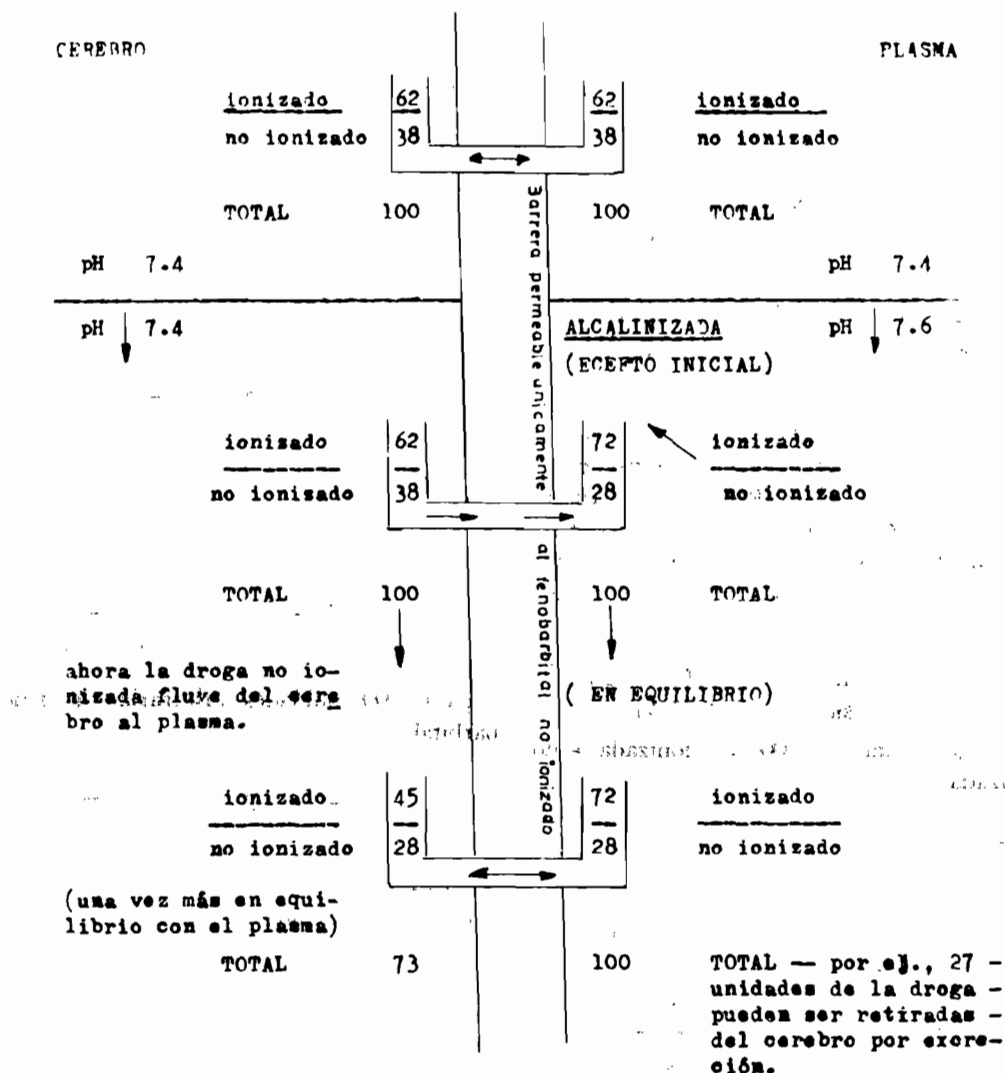
para 100 unidades arbitrarias de fenobarbital:

$$7.6 = 7.2 + \log \frac{28 \text{ no ionizado}}{72 \text{ ionizado}}$$

Disminución de la fracción no ionizada cuando se aumenta el pH.

Una cantidad equivalente de la droga, puede llegar al cerebro para mantener el equilibrio de la presión no disociada, y de esta manera la droga difusible, puede atravesar la barrera hemato-encefálica.

Además gran parte de la droga suele excretarse en la orina alcalinizada, o sea drogas en forma no disociada, la cual se filtra en el glomérulo y puede ser reabsorbida

DISTRIBUCION DEL FENOBARBITAL ($pK_a = 7.2$)

— Plan general esquemático para demostrar que el aumento del pH plasmático disminuye la cantidad de fenobarbital en el cerebro, y superficializa la anestesia —

a través de la barrera líquida del epitelio tubular renal. Estas consideraciones teóricas, han sido probadas en animales de laboratorio y aplicadas en el hombre. Waddell y Butler²¹ demostraron que en perros anestesiados con fenobarbital, la administración de bicarbonato de sodio, hacía menos intensa la anestesia, aumentaba el aclaramiento renal de la droga y disminuía su concentración en el cerebro, siendo ésta menor si se le comparaba con la del plasma. Con respecto al hombre, la intoxicación aguda por barbitúricos, ha sido tratada con éxito forzando la diuresis, y alcalinizado la orina.²² Se excreta más barbitúrico si se hace una terapia combinada, que si sólo se forzara la diuresis, aunque es la forma más disociada de la droga la que atraviesa las membranas, el valor de la transferencia y el inicio del efecto farmacológico depende de la solubilidad en los lípidos. Mark y sus colaboradores²³ mostraron que los tiobarbituratos son más liposolubles que los análogos del O₂ y entran más rápidamente en el cerebro de los perros, dando por resultado una anestesia de inicio muy rápido. Los resultados no se pueden explicar teniendo como base las pequeñas diferencias de los pK_a de las drogas, pero sí están directamente relacionados con su solubilidad en lípidos. El efecto positivo de la solubilidad en lípidos, sobrepasa al efecto negativo de la alta unión a las proteínas de los ti-análogos, los cuales tenderían a retener a la droga en el compartimento vascular.

Eliminación.—Enzimas.—Inducción.—La farmacología de una droga puede ser modificada por alteración en su metabolismo provocado por otra droga. Hoy en día se reconoce que esto puede suceder inadvertidamente, y que es una causa importante de en-

fermedades iatrogénicas, así como de toxicidad. Cuando una interacción involucra la estimulación de enzimas microsomales en el hígado, se dice que hay “una inducción enzimática”.²⁴ Las observaciones iniciales de este fenómeno, fueron hechas en animales de laboratorio hace aproximadamente veinte años, pero las implicaciones farmacológicas en el hombre se apreciaron hasta hace pocos años. Más de 200 drogas, que representaban a casi todas las clases de agentes farmacológicos, e incluían a algunos anestésicos generales, han demostrado que pueden inducir un metabolismo enzimático de la droga en el hígado. Parece no haber relación entre sus acciones o sus estructuras y la habilidad para inducir enzimas, excepto que los agentes lipofílicos en su mayoría provocan estas inducciones.

Las enzimas responsables del metabolismo de la droga, se encuentran principalmente en la fracción microsomal de los hepatocitos.

Esta fracción tiene su origen en el retículo endoplásmico el cual es fragmentado para formar los llamados microsomas durante la hemogenización de la célula hepática. En la célula intacta estas enzimas existen en el retículo endoplásmico (no en las mitocondrias), y obviamente tienen un papel importante en el proceso de detoxificación. Los microsomas contienen muchos sistemas enzimáticos, que pueden producir anillos aromáticos hidroxilados, cadenas laterales y amidas. Pueden oxidar aminas terciarias y tio-éteres, pueden dehidroxilar y epoxidar dobles ligaduras, pueden substituir compuestos tio o sulfuros con O₂; y pueden dealquilar y dehalogenar. De esta manera las enzimas microsomales reaccionan con las drogas mediante gran variedad de vías, así

como con sustancias endógenas tales como las hormonas esteroideas.

Pero en el hombre, el hallazgo más frecuentemente reconocido con la inducción enzimática se ve con los anticoagulantes del tipo de la oumarina, y una medicación crónica puede ser metabolizada por los microsomas hepáticos. Muchos investigadores han reportado aumento en los requerimientos de anticoagulante en los pacientes que reciben fenobarbital, el cual fue uno de los primeros agentes identificados como inductor enzimático.

Ciertos anestésicos generales han mostrado ser inductores enzimáticos.²⁵ Aun bajas concentraciones de anestésicos pueden producir inducción enzimática intensa. Los anestesiólogos parece que metabolizan más rápidamente el halothane, este hecho está siendo investigado en varios laboratorios, ya que puede ser muy significativo para los anestesiólogos.²⁶

En muchas ocasiones, la inducción enzimática disminuye la actividad de una droga debido a que aparece una degradación más rápida.

La inducción enzimática ofrece una posible explicación para el desarrollo de la tolerancia a algunos depresores centrales. Existen otros factores involucrados, por ejemplo, la tolerancia se puede desarrollar con respecto al barbital, el cual es un barbitúrico que no se metaboliza y que se excreta esencialmente sin cambios tanto en los animales tolerantes como en los no tolerantes.

Una aplicación clínica práctica e interesante de la inducción enzimática es la que se hace para el tratamiento de algunas enfermedades. Yaffe y colaboradores²⁷ administraron un inductor enzimático, el fenobarbital a niños hiperbilirrubinémicos y pre-

vinieron el kernicterus mediante el mejoramiento de la conjugación glucuronida mediante el sistema enzimático. La bilirrubina es metabolizada en los microsomas del hígado mediante la conjugación glucuronida y las enzimas inducibles son deficientes en estos niños.

Inhibición.—Enzimas Microsomales.—La naturaleza no específica del sistema de enzimas microsomales es un peligro potencial, ya que el metabolismo de una droga puede ser disminuido por otra droga completamente diferente si ambas resultan ser substratos para la misma enzima. En esta situación, una droga actúa como un inhibidor competitivo de la enzima ya que esta se puede inducir bajo diferentes condiciones. La potenciación de la acción hipnótica de los barbitúricos causada por agentes psicofarmacológicos tales como la clorpromazina, se puede explicar en parte teniendo como base lo anteriormente dicho. Pueden ocurrir también reacciones tóxicas inesperadas y súbitas, como las que se han reportado recientemente en pacientes diabéticos que están recibiendo tolbutamida y dicumamol. Un mecanismo similar se le había atribuido equivocadamente al efecto de la fenilbutazona en la precipitación de una reacción tóxica cuando se administraba a pacientes que estaban recibiendo warfarina. Un trabajo más reciente demuestra que más bien la fenilbutazona hace más activa a la warfarina debido a que la desplaza de su unión a la albúmina.²⁸

Otras Enzimas. En muchos casos se administran drogas intencionalmente para inhibir una enzima en particular. Entre estas se encuentran los parasimpaticomiméticos como la neostigmina y la fisostigmina, las cuales actúan como inhibidores competi-

vos de la acetilcolinesterasa. En otros casos, la inhibición de una enzima es "no intencional", y puede dar lugar a una reacción tóxica inesperada, que puede llegar a ser fatal. El grupo de drogas más peligrosas en esta categoría son los inhibidores no competitivos de la monoaminoxidasa. Estas drogas son potencialmente peligrosas, debido a que pueden modificar la farmacología de muchos otros agentes de diversa estructura y actividad, que pueden ir desde alimentos que contienen tiramina hasta narcóticos como la meperidina. Algunas veces la razón para que aparezca la reacción indeseable parece estar dilucidada. En el caso de los alimentos que contienen tiramina, la inhibición de la monoaminoxidasa del hígado, la cual normalmente inactiva a la tiramina, permite que una gran dosis de esta amina simpaticomimética, que actúa indirectamente, vaya a enriquecer las terminaciones nerviosas adrenárgicas y libere una cantidad excesiva de norepinefrina.²⁹ De esta interacción puede resultar una crisis hipertensiva fatal. En otros casos el mecanismo responsable de la toxicidad no se conoce. Los inhibidores de MAO permiten que la meperidina se acumule mediante bloqueo de su metabolismo en los microsomas hepáticos, pero esto no ocurre tan rápidamente como para provocar una respuesta súbita e intensa en los pacientes que tienen esta combinación de drogas. Debido a que los inhibidores de la MAO bloquean muchas enzimas, es posible que se acumule alguna sustancia endógena la cual pudiera alterar la respuesta a la meperidina.

Excreción renal.—La excreción renal y el metabolismo son los dos principales mecanismos para terminar con la acción de las drogas. Para algunas drogas que son

muy poco metabolizables, como por ejemplo el barbital y los compuestos cuaternarios, la excreción renal es el único medio de inactivación.

Además de la filtración glomerular, hay dos mecanismos en el túbulo proximal que transportan activamente aniones y cationes orgánicos del plasma a la orina. Con estos mecanismos el riñón puede trabajar con ácidos fuertes, bases fuertes, aminas cuaternarias y con fracciones ionizadas de ácidos débiles y bases.

Parece ser que es el mismo mecanismo el que regula el transporte de sustancias endógenas, tales como el hipurato, la colina y la histamina. De esta manera las drogas ácidas y básicas compiten por sus procesos respectivos de transporte, una droga puede interferir con la secreción de otra y así prolongar su efecto farmacológico. Por ejemplo, esta es la base para el uso del probenecid (un derivado del ácido benzoico sin actividad antibacteriana) para interferir con la secreción renal de la penicilina y mantener títulos elevados en el plasma por un período mayor.

Sin embargo, pueden ocurrir interacciones no intencionadas: En pacientes diabéticos que reciben clorpropamida crónicamente, la vida media de la droga se aumenta, su excreción urinaria disminuye, y puede aparecer un aumento inesperado de su acción hipoglucemiante después de instituir terapia con dieumarol. Aparentemente el dicumarol interfiere con la excreción renal de la clorpropazida.

Algunas aminas cuaternarias por ejemplo el tetratilamonió y la N-metilnicotamida, se ha demostrado que compiten con los mecanismos de secreción de cationes en los perros, pero en el hombre se han ob-

servado interacciones análogas entre aminas cuaternarias tales como la gallamina y la neostigmina.

Otro mecanismo renal que modifica la excreción de ácidos orgánicos y de bases es la difusión no iónica. Este proceso de reabsorción pasiva está influido por los mismos factores fisicoquímicos que afectan el paso de las drogas a través de membranas biológicas. La porción no ionizada de la droga que se encuentra en el filtrado glomerular es absorbida desde la luz tubular. De estas consideraciones, podemos decir que la excreción de compuestos con pKa de aproximadamente 7.0 puede ser afectada por cambios en el pH urinario. El hecho de que la porción no ionizada de estos compuestos deba ser soluble en lípidos para su excreción, ha sido demostrado con ácidos orgánicos débiles, con el barbital y con el fenobarbital.

El barbital es muy poco soluble en lípidos y la alcalinización de la orina para disminuir la fracción no ionizada no cambia su excreción renal, pero con la misma maniobra puede aumentar significativamente la excreción del fenobarbital que es muy soluble en lípidos. Este principio es la base para la administración de bicarbonato en el tratamiento de la intoxicación con fenobarbital. También se incluye el uso de un diurético para aumentar el flujo urinario.

Circulación enterohepática.—Hay evidencias actuales que indican que el hígado excreta ácidos y bases hacia la bilis mediante un proceso activo. Como en el riñón estos son mecanismos separados; una droga que compite con otra, no se afectan entre sí. La droga que se encuentra en la bilis, habitualmente pasa al intestino en una forma

conjugada e inactiva, pero una pequeña cantidad puede estar en forma libre y activa.

En el intestino la porción conjugada puede ser absorbida como tal y excretada en la orina o hidrolizada y la droga activa reabsorbida. La reabsorción de la droga activa da como resultado un ciclo enterohepático, en el cual la secreción biliar y la reabsorción intestinal prolongan la acción de una droga hasta que sea degradada o excretada. Sin embargo la eliminación de las drogas en este ciclo enterohepático es cuantitativamente menos significativa que en el riñón. Se conoce poco acerca del ciclo enterohepático debido a los problemas técnicos que se asocian al estudio de sus mecanismos. Un número de drogas que incluyen antimicrobianos, antihistamínicos y narcóticos son secretados en la bilis y el enterohepático puede ser el responsable de que su efecto se prolongue, por lo menos esto es posible con algunos de estos agentes. Por ejemplo la morfina y sus congéneres son eliminados principalmente por el riñón y por excreción en el tubo digestivo, pero una pequeña fracción es excretada en la bilis. Esta puede ser la razón para encontrar cantidades residuales de narcótico excretadas en la orina durante varios días. En esto podemos ver otro factor que potencialmente puede aumentar la acción de una droga. Cualquier efecto sobre la secreción biliar o sobre la absorción intestinal puede influir la duración de la acción de una droga en el ciclo enterohepático.

*Cinética de la eliminación de las drogas.*³⁰

—Después de haber administrado una dosis de cualquier droga por cualquier vía, su destino final será su eliminación del cuerpo. El término "eliminación" se utiliza aquí para incluir todos los procesos que actúan

para reducir la concentración efectiva de la droga en los líquidos del cuerpo. La mayoría de los mecanismos de eliminación son aproximadamente de primer orden, esto es, el ritmo de la eliminación es proporcional a la concentración de la droga en el cuerpo, en cualquier momento dado. Así pues, una gráfica de la concentración de la droga en plasma contra el tiempo, da una curva exponencial típica. Si D es igual a la droga total que hay en el cuerpo en el momento t , D_0 es la droga presente en el momento 0 y K es igual al ritmo constante de eliminación (en este caso la suma de los ritmos constantes del metabolismo, excreción urinaria u otros procesos que eliminan la droga) entonces:

$$D = D_0 e^{-Kt}$$

y

$$\log D = \log D_0 - \frac{K}{2,303} \cdot t$$

Si $t_{1/2}$ es igual al tiempo que tarda D_0 en disminuir a una mitad de la concentración inicial, es decir $D = D_0/2$, se deduce que,

$$t_{1/2} = \frac{2,303 \log 2}{K} \Rightarrow 0.693/K$$

$t_{1/2}$, la mitad del tiempo necesario para la eliminación, se denomina a menudo la media vida biológica; de esta ecuación se deduce que es evidentemente independiente de D_0 .

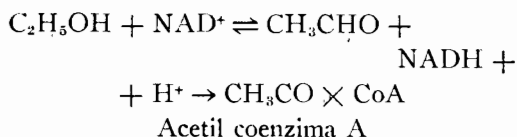
Cuando una droga es excretada principalmente por vía renal, la media vida es plasma viene determinada por el volumen de distribución (V_d) y por la eliminación renal de la droga (C_D). Así,

$$t_{1/2} \Rightarrow 2,303 \log 2 \frac{V_d}{C_D}$$

El volumen de distribución y la eliminación renal, tienden a ser inversamente proporcionadas, porque una influencia fundamental sobre sus respectivas magnitudes es la difusibilidad inherente a las drogas, a través de las biomembranas lipídicas. Así, por ejemplo, una droga altamente liposoluble podría poseer un V_d aparente mucho mayor que el agua total del cuerpo; su eliminación renal sería baja debido a la difusión retrógrada de la sustancia desde el líquido tubular, posiblemente por un mecanismo dependiente del pH. La vida media biológica sería larga con tal de que no se produjese una rápida inactivación metabólica en el hígado al mismo tiempo. La fórmula de $t_{1/2}$ no es afectada por la unión de la droga a las proteínas, con tal de que, para calcular V_d y C_D , se utilice la misma medición de la concentración de la droga (es decir, la concentración total o bien el componente proteína-libre). En la práctica, los valores de $t_{1/2}$ varían ampliamente. Por ejemplo la media vida de una droga como el PAH será muy corta, porque V_d es pequeña (localización de la droga en el líquido extracelular) y C_D está al nivel del flujo sanguíneo por los sitios de unión intracelular y su bajo ritmo de excreción. $t_{1/2}$ es insólitamente largo, y puede encontrarse una cantidad apreciable de la droga en el cuerpo hasta dos meses después de una dosis única.

Si los mecanismos fundamentales de eliminación de una droga pueden saturarse, y la concentración de la droga se eleva por encima del nivel de saturación, entonces la eliminación seguirá una cinética de orden

cero (ritmo constante). Ejemplos de estos son los sistemas de transporte renal y biliar para la secreción de drogas, para los cuales hay siempre una capacidad máxima de transporte o T_m . Si el nivel de una droga en plasma es tan alto que excede de T_m , se cumplirá una cinética de orden cero, hasta que la concentración caiga por debajo del nivel de saturación; la subsiguiente eliminación de etanol es un ejemplo en que se aplica la cinética de orden cero. El etanol es muy lentamente excretado a través de los riñones y pulmones, siendo su principal ruta de eliminación la oxidación por la alcoholdehidrogenasa hepática, a través de una reacción emparejada con el NAD:



El ritmo del metabolismo en el hombre es esencialmente constante alrededor de 10 ml./hora, independientemente de la concentración de alcohol, y la cinética de orden cero surge principalmente porque no puede disponerse de NAD^+ a un ritmo suficientemente rápido. Utilizando la misma notación que para la cinética de primer orden, una reacción de orden cero obedece a la siguiente ecuación:

$$D = D_0 - Kt$$

Si $t_{1/2}$ es igual al tiempo que tarde D en decrecer a un volumen de $D_0/2$ entonces, por sustitución, $t_{1/2} = D_0/2K$, lo que indica que en este caso la media vida está directamente relacionada con la concentración de etanol circulante inicial. Es solamente a medida que la concentración del etanol circulante cae a niveles bajos, a los

cuales el suministro de NAD^+ ya no es un factor limitante, que la eliminación cinética se hace exponencial.

Receptores de Drogas. — Antagonismo Competitivo.—También puede haber interacción de drogas cuando una droga antagoniza a otra por un mecanismo competitivo, o, por uno no competitivo; o pueden actuar sinérgicamente afectando al mismo receptor o a receptores diferentes. Cuando se habla de sinergismo y antagonismo debemos tener en mente que los receptores de drogas son conceptos abstractos que nos permiten discutir el efecto de una droga sobre la célula, y así postular el sitio en el cual actúa la droga. En realidad no tenemos una evidencia visual de un receptor sobre el cual actúa una droga; solamente podemos inferir (en bases de datos experimentales) que las drogas pueden competir por el mismo receptor. A pesar de todo, es conveniente que nos acostumbremos a pensar en términos de drogas y sus receptores.

El anestesiólogo está bastante familiarizado con el antagonismo competitivo. Casi a diario se demuestra que el efecto del curare es reversible con la administración de una droga anticolinesterásica como la neostigmina. La suposición es que el curare y la acetilcolina compiten por su receptor en la placa neuromuscular, y que una dosis suficiente de curare puede ocupar el receptor, y hace imposible que la acetilcolina estimule al receptor y así poder iniciar la contracción muscular. Esto ha sido considerado como un sistema competitivo, y si administramos más acetilcolina, se podría vencer el efecto del curare. Otro ejemplo de antagonismo competitivo, que también involucra a la acetilcolina y que también es usado comúnmente por los anestesiólogos,

es el efecto de la atropina sobre los receptores colinérgicos. Otra vez podemos asumir que el efecto de la atropina puede ser vencido si hay suficiente acetilcolina disponible para que ocupen los receptores colinérgicos del músculo cardíaco. Este sistema nos da un ejemplo de interacción de drogas, basado en un antagonismo competitivo, y nos puede llevar a reacciones inesperadas. En 1966 Gravenstein y Perkins³¹ estudiaron la dosis de atropina requerida para bloquear los efectos de la neostigmina. Para eliminar la posibilidad de otras interacciones con drogas, hicieron el estudio en voluntarios no anestesiados. La neostigmina se administró endovenosamente, y la frecuencia del corazón disminuyó como era de esperarse. La neostigmina induce bradicardia probablemente por inhibición de la colinesterasa y retardando la hidrólisis de la acetilcolina. De otra manera, hay acetilcolina disponible en abundancia y tiene oportunidad de ejercer su efecto cronotrópico negativo. Cuando elevaron la frecuencia cardíaca con el uso de efedrina (una droga simpaticomimética) que quizá actúa más sobre los receptores adrenérgicos que sobre los adrenérgicos, no pudieron alterar el efecto de la neostigmina. En sujetos pretratados con efedrina, y que por lo tanto tiene frecuencias cardíacas elevadas, la neostigmina bajó estas frecuencias, en el mismo grado que lo hizo con pacientes que no habían recibido efedrina. No se observó ninguna interacción de drogas. Una droga (la efedrina) eleva la frecuencia cardíaca por un mecanismo, y la otra (la neostigmina) por un mecanismo diferente y muy independiente baja la frecuencia. La resultante sobre la frecuencia cardíaca es simplemente la suma algebraica de los efectos de las

dos drogas. La sorpresa inicial de los autores, fue observar algo bastante diferente sobre la frecuencia cuando se administraba la atropina. Los sujetos que tenían una taquicardia ligera por efecto de la atropina. Los sujetos que tenían una taquicardia ligera por efecto de la atropina, responden a la neostigmina con una gran bradicardia si se les comparaba con los que habían recibido efedrina. La explicación que proponen los autores, per de la cual no hay una evidencia clara, asume que una dosis pequeña de atropina causa bradicardia, y una gran dosis taquicardia. Mediante el aprovisionamiento de más acetilcolina, la neostigmina actúa indirectamente como un antagonista competitivo, y empuja la curva de dosis respuesta de la atropina hacia la derecha. Por lo que ahora debemos usar una gran dosis de atropina para alcanzar el mismo efecto. Si se eligen dosis apropiadas, es posible empujar a la curva de dosis respuesta lo suficientemente lejos para inducir una bradicardia más que una taquicardia por efecto de la atropina. El efecto bradicárdico de la neostigmina se suma al efecto bradicárdico de la atropina, y podemos ver una bradicardia mayor que la que produjeran aisladas. Este tipo de antagonismo competitivo puede tener significación clínica. Cuando se utiliza neostigmina, particularmente en pacientes conscientes, debe darse una cantidad suficiente de atropina (por lo menos 1 mg de sulfato de atropina por cada 70 Kg de peso corporal). Si se inyectan más de 2 mg de metilsulfato de neostigmina, deben ir precedidos por la mitad de su peso de sulfato de atropina. Se recomienda que si un sujeto recibe 1 mg de neostigmina, debe recibir 1 mg de atropina; si recibe 3 mg de neostigmina, adminístresele 1.5 mg de sulfato de atropina.

No Competitivo. — El antagonismo no competitivo ocurre cuando dos drogas tienen efectos antagónicos, pero actúan en diferentes receptores, o cuando una droga altera la estructura de una enzima, y hace que el sitio del receptor sea inutilizable. El ejemplo dado anteriormente de la edefrina y la neostigmina puede servirnos para ilustración. Sin embargo muchos farmacólogos no aceptan esto, y prefieren limitar una definición de interacción no competitiva a las circunstancias en que las drogas son tomadas para actuar en los mismos receptores. La inhibición de la MAO por la iproniazida es un ejemplo representativo. Otros substratos de la enzima, tales como una droga simpaticomimética y la tiramina, se pueden acumular debido a esta inhibición, y esto da por resultado una potenciación inesperada de los efectos estimulantes cardiovasculares de la amina que puede llevarnos a una crisis hipertensiva.

Una aplicación potencialmente utilizable e interesante de este concepto, es la protección de una enzima contra un inhibidor irreversible utilizando una droga de acción reversible. Si se trata de un animal con fisostigmina, que es un atagonista competitivo de la colinesterasa, se reduce marcadamente la toxicidad del di iso propil fluorofosfato, un inhibidor reversible de la enzima. Una interacción similar puede demostrarse en el caso de la MAO con la harmalina y la felilisopropilhidrazina.

Acción de las drogas no mediatizadas por la interacción del receptor. — Los efectos farmacológicos de toda una variedad de drogas no parecen implicar uniones a receptores que poseen un alto grado de especificidad estructural. Sustancias tan poco relacionadas químicamente como el dietiléter,

el óxido nitroso, el halothane o el xenón, producen todos efectos muy similares de depresión del sistema nervioso central. Como grupo, los anestésicos volátiles son notables por la falta de cualquier correlación evidente entre la estructura química y la actividad farmacológica. El término "químicamente inerte" que ha sido aplicado frecuentemente a esta clase de drogas, es algo engañoso. En primer lugar, existe ahora una buena evidencia de que muchos de estos compuestos sufren un apreciable metabolismo en el cuerpo. En segundo lugar, bajo ciertas condiciones, pueden desarrollarse asociaciones hidrófobas con otras sustancias, incluyendo el agua, como en la formación de clatratos, o uniones a los tejidos o a las macromoléculas circulantes. Sin embargo con los anestésicos volátiles, no entran en una reacción de especificidad química diferenciada en el organismo, la mayoría de las tácticas destinadas a definir el ambiente molecular en el cual están estas drogas han enfocado su atención sobre las correlaciones entre la potencia y ciertas propiedades físicas. Se han observado muchas de tales correlaciones, como por ejemplo con la presión de vapor, la polarizabilidad y el tamaño y forma molecular. La bien conocida correlación con los coeficientes de partición aceite/gas, formaron la base de la hipótesis de Meyer-Overton. La teoría del "microcristal" de Pauling³² y el concepto de "iceberg" de Miller³³ recalcan el papel crítico de la fase acuosa, más bien que la lipida, del sistema nervioso, en el mecanismo molecular de la anestesia. Todas estas teorías están basadas en una íntima correlación observada entre las presiones parciales narcotizantes de los anestésicos y las presiones parciales necesarias para formar hi-

dratos a 0°C. Trabajos subsiguientes sobre los anestésicos fluorados, han revelado grandes desviaciones de la correlación con la presión de disociación del hidratado, y han desviado una vez más el interés hacia la propiedad de la liposolubilidad.³⁴

Sin embargo, no es válido ciertamente suponer en vista de la correlación entre la potencia y una propiedad fisicoquímica determinada, que esto explica necesariamente el mecanismo celular de la acción de la droga. La mayor dificultad con la acción inespecífica de la droga, tal como caracteriza a los anestésicos volátiles, es que todavía ignoramos completamente el modo de acción preciso de estas drogas. En tal situación, puede ser útil considerar la narcosis inducida por anestésicos en función de la actividad termodinámica.

De acuerdo con los principios de la termodinámica, la actividad química de una sustancia es la misma en todas las fases de un sistema en equilibrio, de manera que determinando la actividad en una fase, hemos determinado automáticamente la actividad de todas las otras, incluso si la identidad y localización de estos otros lugares es desconocida. La actividad termodinámica representa una medida de aquellas moléculas que están libres para ejercer su efecto biológico, y en el caso de los anestésicos volátiles, puede ser estimada a partir de la proporción entre la presión parcial a una temperatura determinada (P_t), y la presión de saturación a la misma temperatura (P_s). Tiene pues mucho más sentido hablar de las potencias comparativas de los diferentes anestésicos en función de "actividades", más bien que en los términos convencionales de "moles por litro". El problema de establecer una pauta comparativa

de la potencia de los diferentes anestésicos, ha sido abordado de otra manera por Eger y colaboradores, que han desarrollado una medida común de potencia, en forma de la concentración anestésica mínima (Minimal Alveolar Concentration "MAC"). la MAC se define como la mínima concentración alveolar que previene el movimiento muscular en el perro, en respuesta a un estímulo doloroso, tal como pinzarle la cola, o el estímulo de las mucosas con una corriente eléctrica. Utilizando la MAC como índice de potencia de los diferentes agentes anestésicos gaseosos, incluyendo los derivados fluorados, se ha encontrado una relación más íntima entre la potencia y la liposolubilidad que con otras propiedades fisicoquímicas, tales como la presión de vapor³⁴ o la presión disociada de cristales de hidrato. En general, aunque el enfoque termodinámico ha demostrado ser de gran valor en cuanto a proporcionar una base teórica para el estudio de la acción inespecífica de la droga, no ha proporcionado una explicación para el mecanismo de acción de tales drogas. ¿Cómo puede un anestésico volátil ejercer su acción farmacológica simplemente por el hecho de estar allí? Desgraciadamente, no hay suficiente evidencia experimental en el momento presente, para decidir sobre una teoría definitiva de la acción inespecífica de la droga, que pudiera aplicarse para explicar correctamente los mecanismos moleculares de acción de los anestésicos volátiles.

Sinergismo.—Mismos receptores.—Sinergismo en el sentido clásico significa que el efecto de la droga A agregado al efecto de la droga B es mayor que la suma de $A + B$. En otras palabras, una droga aumenta los efectos de otra debido a su leja-

na habilidad para aumentar su propio efecto. Un ejemplo en anestesia es la observación de que el ciclopropano "sensibiliza" la musculatura lisa vascular a los efectos de las catecolaminas. Si las catecolaminas producen una contracción de un número X de unidades cuando se agrega al líquido que baña una preparación de músculo liso, la amina puede causar contracción de un número mayor de unidades en presencia de ciclopropano, el cual no afecta por sí mismo al músculo liso.³⁵ Recientemente Andersen mostró que el ciclopropano (y algunos otros agentes) tienen un efecto de sinergismo con la epinefrina sobre la bomba de sodio de ciertas membranas celulares.³⁶ Si esta pudiera ser la causa que explicara el sinergismo entre la epinefrina y el ciclopropano, aún no se sabe con precisión. Sin embargo es una hipótesis atractiva porque

el ciclopropano acorta el periodo refractario de algunas fibras del músculo cardíaco.³⁷

Receptores diferentes.—Cuando administramos un vasopresor a un paciente y la presión sanguínea sube, mediante una vía refleja a través de los barorreceptores tiende a disminuir el efecto de la droga. El reflejo provoca una bradicardia vagal, y por lo tanto una reducción en el gasto cardíaco y descenso de la presión sanguínea elevada. Bloqueando el vago con atropina o con agentes similares, en algunas ocasiones puede alcanzarse un efecto presor peligroso provocado por las aminas simpaticomiméticas.³⁸

Esta interacción de drogas no es rara en anestesia, y debemos cuidarnos de ellas. Debemos ser cuidadosos cuando administremos en una sucesión rápida agentes simpaticomiméticos y parasimpaticomiméticos.

REFERENCIAS

1. Editorial. *Médico Moderno*, 11 (3). Nov., 1972.
2. Monroe, J. F. y Cluff, L. E.: "Problems with multiple drugs". Int. *Anesthesiology Clinics* 6. Little, Brown and Co., Boston, 1968, pp. 17-32.
3. Andersen, T. W. y Gravenstein, J. S.: Cardiovascular effects of sedative doses of pentobarbital and hydroxyzine. *Anesthesiology* 27: 272, 1966.
4. Gravenstein, J. S., Andersen, T. W. y De Padua, C.B.: Effects of atropine and scopolamine on the cardiovascular system in man. *Anesthesiology* 25:123-130, 1964.
5. Anton, A.H.: The relation between the binding of sulfonamides to albumin and their antibacterial efficacy. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 129: 282-290, 1960.
6. Kunin, C. M.: Clinical pharmacology of the new penicillins. The importance of serum protein binding in determining antimicrobial activity and concentration in serum. *Clin. Pharmacol. Ther.* 7:166-179, 1966.
7. Martin, B.J.K.: Potential effect of the plasma proteins on drug distribution. *Nature* 207:274-276, 1965.
8. Fetherstone, R. M., Muelbaeher, C. A., De Bon, F. L., y Forsaith, J. A.: Interaction of inert anesthetic gases with proteins. *Anesthesiology* 22:977-981, 1961.
9. Aladjjenoff, L., Dikstein, S., y Shafir, E.: The binding of d-tubocurarine chloride to plasma proteins. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 123:43-47, 1958.
10. Cohen, E.N., Corbascio, A., y Fleischli, G.: The distribution and fate of d-tubocurarine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 147:120-129, 1965.
11. Lasser, E.C., Elizondo, Martel, G., y Granke, R.C.: Potentiation of pentobarbital anesthesia by competitive protein binding. *Anesthesiology* 24:665-671, 1963.
12. Berman, L. B., y Vogelsang, P.: Removal rates for barbiturates using two types of peritoneal dialysis. *New Eng J. Med.* 270:77-80, 1964.
13. Nadeau, G., y Sobolewski, G.: Tolerance to drugs, especially morphine. *Nature* 186:170-171, 1960.

14. Featherstone, R. M., y Schoenborn, B. P.: Protein and Lipid Binding of Volatile Anesthetic. *Br. J. Anaesth.* 36:150-154, 1964.
15. Martin, B. K.: Potential Effects of the Plasma Proteins on Drug Distribution. *Nature* 207: 274-276, 1965.
16. Writh, D. A., y Payne, J. P.: A clinical study of intravenous anaesthesia with a eugenol derivative G. 29.505. *Brit. J. Anaesth.*, 34:379, 1962.
17. Riding, J. E., Dundee, J. W., Rajagopalan, M. S., Hamilton, R. C. y Baskett, P.J.F.: Clinical studies of induction agents, VI: Miscellaneous observations with G.29.505. *Brit. J. Anaesth.*, 35:480, 1963.
18. Howells, T. H.: Intravenous anaesthetic agents in dental anesthesia. *Brit. J. Anaesth.*, 40:182, 1968.
19. Doenicke, A., Krumley, L., Kugler, J., y Klempe, J.: Experimental studies of the breakdown of Epontol determinations of propanidida in human serum. *Brit. J. Anaesth.*, 40:415, 1968.
20. Brodie, B.B.: Physicochemical and biochemical aspects of pharmacology. *J.A.M.A.* 202:600-609, 1967.
21. Waddell, W. J., y Butler, T. C.: The distribution and excretion of phenobarbital. *J. Clin. Invest.* 36:1217-1226, 1957.
22. Lasson, N. A.: Treatment of severe acute barbiturate poisoning by forced diuresis and alkalization of the urine. *Lancet* 2:339-342, 1960.
23. Mark, L. C., Burns, J. J., Brond, L., Campomanes, C.L., Trousof, N., Papper, E. M., y Brodie, B. B.: The passage of thiobarbiturates and their oxygen analogs into brain. *J. Pharmacol.* 123:70-73, 1958.
24. Conney, A. H.: Pharmacological implications of microsomal enzyme induction. *Pharmacol. Rev.* 19:317-366, 1967.
25. Monroe, J. F., y Cluff, L. E.: Problems with multiple drugs. *Int. Anesthesiology Clinics* 6. Little, Brown and Co., Boston, 1968 pp. 19-32.
26. Cascorbi, H. F., Blake, D. A., y Helrich, M.: Differences in bio-transformation of halothane in man. *Anesthesiology* 32:119, 1970.
27. Yaffe, S. J., Levy, G., Matzozawa, T., y Baliath, T.: Enhancement of glucuronide conjugating capacity in a hyperbilirubinemic infant due to apparent enzyme induction by phenobarbital. *New Eng. J. Med.* 275:1461-1466, 1966.
28. Aggeler, P.M., O'Reilly, R. A., L., y Kowitz, P. E.: Potentiation of anticoagulant effect of warfarin by phenylbutazone. *New Eng. J. Med.* 276:495-501, 1967.
29. Goldberger, L. L.: Monoamino oxidase inhibitor. Adverse reactions and possible mechanism. *J.A.M.A.* 190:456, 1964.
30. Wagner, J. G.: Equations for Excretion Rate and Renal Clearances of Exogenous Substances not Actively Reabsorbed. *J. Clin. Pharmacol.* 7:89-92, 1967.
31. Gravenstein, J. S., y Perkins, H. M.: The effect of neostigmine, atropine and ephedrine on heart rate in man. *Anesthesiology* 27:298, 1966.
32. Pauling, L.: A Molecular Theory of Anesthesia. *Science* 134:15-21, 1961.
33. Miller, S. L.: A Theory of Gaseous Anesthetics. *Proc. Matn. Acad. Sci. U.S.A.*, 47:1515-1524, 1961.
34. Eger, E. I., Lundgren, C., Miller, S. L., and Stevens, W. G.: Anesthetic Potencies of Sulfur Hexafluoride, Carbon Tetrafluoride, Chloroform and Ethrane in Dogs. *Anesthesiology* 30:129, 135, 1969.
35. Gravenstein, J. S., Sherman, E. T. y Andersen, T. W.: Cyclopropane-epinephrine interaction on the nictitating membrane of the spinal cat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 129:428, 1960.
36. Andersen, N. B.: Synergistic effect of cyclopropane and epinephrine on sodium transport in toad bladder. *Anesthesiology* 28:438, 1967.
37. Davis, L. D.: Effects of calcium and cyclopropane on Purkinje fibers. *Anesthesiology* 28:354-355, 1967.
38. Gravenstein, J. S., Andersen, T. W., y De Padua, C. B.: Effects of atropine and socopolamine on the cardiovascular system in man. *Anesthesiology* 25:123-130, 1964.