



Artículo de revisión

Física y Anestesia

Physics and Anesthesia

(Segunda parte)

Granados-Tinajero SO: Clínica Buenrostro de Cirugía Plástica y Medicina Hiperbárica. Tijuana, Baja California, México.

granadosts@gmail.com

Resumen

Los gases ideales son aquellos, en que las fuerzas de atracción entre sus moléculas son despreciables, en donde el tamaño de estas moléculas, en relación al volumen sería infinitamente pequeño. La mayoría de las leyes de los gases, cumplen con la denominación de gases ideales.

La mayoría de los gases anestésicos solo cumplen las leyes de los gases perfectos, en un rango de temperatura y presiones muy pequeño, dado que muchos de ellos a temperaturas ambientales son líquidos. Al referirnos a los gases, hemos de considerar las principales características físicas implicadas: volumen, temperatura, humedad y presión, también habrá que considerar la cantidad de gas.

Palabras Clave: Leyes de los gases, gases anestésicos, gases medicinales.

Abstract

Ideal gasses are those in which the forces of attraction between molecules are negligible, where the size of these molecules, in relation to the volume would be infinitely small. Most

of the laws of gasses, comply with the name of ideal gasses. Most of the anaesthetic gasses only meet law of perfect gasses, in a very small range of temperature and pressure, given that many of them at ambient temperatures are liquids. When we refer to the gasses, we consider the main physical characteristics involved: volume, temperature, humidity and pressure, we will also have to consider the amount of gas.

Keywords: Laws of gasses, anesthetic gasses, medical gasses.

Almacenamiento de gases medicinales.

Con el fin de almacenar la mayor cantidad o masa de un gas en un tanque con la máxima seguridad, se recurre a aumentar la presión (ley de Boyle) y a disminuir la temperatura (ley de Gay Lussac) hasta los límites permitidos. Si se enfría el gas lo suficiente puede almacenarse en forma líquida. También si se sometiera a grandes presiones pero a temperaturas inferiores a la crítica del gas. El oxígeno se puede obtener a partir de tres métodos: 1) por descomposición térmica de algunos de sus compuestos (reacciones



químicas), 2. Por electrólisis del agua, y 3. Por destilación del aire. El último de los métodos mencionados es el que se utiliza con más frecuencia, por ser económico y rendidor a escala industrial.

La distribución y almacenamiento de oxígeno se efectúa en tanques a una presión relativamente baja (150 atmósferas), o en termos especialmente diseñados para contenerlo en estado líquido. En las tuberías de distribución, la presión es cercana a las diez admósferas, mientras que en las bocas de expendio se asegura una presión de salida de cuatro atmósferas mediante la colocación de válvulas reductoras de presión. En los centros de gran consumo, por razones de comodidad, seguridad, higiene y economía se prefiere que las fuentes de oxígeno líquido sean la única forma de abastecimiento. No obstante las ventajas que ofrece el oxígeno líquido, en muchos sitios se continua utilizándolo comprimido en cilindros como medio de abastecimiento. Existen circunstancias especiales en las que los tanques son irremplazables, se trata de los equipos portátiles de emergencia y de las reservas de las máquinas de anestesia. Los tanques o cilindros destinados para almacenar oxígeno están diseñados para soportar cuando menos 150 atmósferas de presión interior, que es el valor en el que habitualmente se les distribuye.

El procedimiento del llenado parte desde el punto en que en el tanque existe gas a una atmósfera (habitualmente cuando está vacío), una vez introducida una masa gaseosa igual a la de ese gas residual y si la

temperatura se mantiene constante, la presión se eleva a dos atmósferas absolutas, en cumplimiento con la ley de *Boyle-Mariotte*. Al continuar con el llenado, cada vez que se duplica la masa dentro del cilindro, se duplica también la presión (Tabla 5).

Tabla 5: Distribución y almacenamiento del O₂: Volúmenes y presiones.

Volumen de O ₂ introducido por vez en el tanque. (l a 1 atm.)	Volu men del tanqu e (Vi)	Volumen O ₂ a 1 admosfera en L (Vf)	Presión en el tanque (admósferas absolutas)
"Vacío"	40	40	1
40	40	80	2
80	40	160	4
160	40	320	8
320	40	640	16
640	40	1280	32
1280	40	2560	64
2560	40	5120	128
3000	40	6000	150

Atm = atmosfera. Vi = volumen del tanque. Vf = volumen de O₂ a 1 atmósferas de L.

Como ejemplo podemos darle seguimiento por etapas al llenado de un tanque cuyo volumen interno es de 40 L (ver la tabla anterior), con la condición de desarrollar el ejemplo a temperatura constante. Se agregó una última fila a la tabla, con valores en negritas en donde se extrapolan los valores, si en la práctica del llenado de estos tanques se continuara con el mismo método, en donde estos valores señalados en la última fila en negritas no deben sobrepasar las cifras, debido a que las normas internacionales de seguridad establecen en 150 atmósferas la presión máxima permitida.



Podría parecer que poco nos debería de interesar como anesthesiólogos el ejercicio anterior, si no fuese que a través de los valores del ejercicio se puede calcular el contenido de los tanques, no sólo de oxígeno, sino de cualquier gas que se mantenga en ese estado al ser comprimido, y que en definitiva será la cantidad de gas que se pueda utilizar a la presión ambiental. Considerando que las presiones crecientes al llenado pueden ser comparadas con las decrecientes durante la salida del gas. Cuando el tanque del ejemplo anterior se encuentra lleno, la masa de oxígeno ejerce una presión de 150 atmósferas y ocupa un volumen de 40 litros. Este último valor no es de utilidad, a menos que se lo corrija a la presión en la que el gas ha de ser utilizado. Para tal cálculo es necesario aplicar la ecuación general de los gases, la que a temperatura constante se reduce a:

$P_i \times V_i = P_f \times V_f$ donde: $V_f = (P_i \times V_i) / P_f$. En el caso particular del ejemplo que nos ocupa, la presión final (P_f) es igual a una atmósfera, por lo que la ecuación puede quedar reducida a: $V_f = V_i \times P_i$

Por lo que se puede establecer que el volumen de oxígeno en litros y a presión ambiente que puede obtenerse del tanque, se calcula mediante el producto del volumen de dicho recipiente por la presión que la masa del gas ejerce en su interior. De manera aproximada podemos partir de considerar que los respiradores empleados en anestesia, funcionan con flujos que se aproximan a los 10 L/minuto. Casi siempre se les hace trabajar con oxígeno. Si nuestra máquina por

cuestiones de emergencia o de portabilidad, no estuviera alimentada por la fuente general de oxígeno del hospital, y tuviéramos que hacerla funcionar con el tanque de reserva, hemos de considerar que el oxígeno comprimido en el tanque deberá hacer funcionar el respirador, además de aportar la cantidad de gas fresco que requiera el circuito de anestesia. El consumo total, por lo tanto puede ser superior a los 10 L/minuto, si usamos el respirador. Ahora bien, ya sea que el tanque esté completamente lleno, o que en su defecto, ya se haya utilizado una parte de su contenido, ¿en cuánto tiempo podría agotarse durante la anestesia?, lo que puede convertirse en un serio problema. Por lo anterior concluimos que es necesario conocer el tiempo que nos abastecerá suficientemente el oxígeno contenido en el tanque.

Así por ejemplo si continuamos trabajando con el tanque de 40 L de capacidad interna, y el manómetro conectado a él indica una presión de 30 atmósferas, y si consideramos que el respirador y el circuito anestésico consumen 12 L/minuto de oxígeno, de acuerdo a la fórmula explicada anteriormente:

$$\begin{aligned} \text{Litros de O}_2 \text{ (a 1 atm)} &= \text{Vol. tanque en litros} \times \text{Presión (atm)}. \\ \text{Litros de O}_2 \text{ (a 1 atm)} &= 40 \times 30 \\ &= 1200 \end{aligned}$$

De donde el tiempo hasta agotarse el oxígeno del tanque: $1200 / 12 \times 60 = 1.66$ horas = 1 hora con 33 minutos. En una segunda parte de este escrito trataremos de correlacionar algunas



cuestiones de la física de los anestésicos inhalados y sus mecanismos de acción.

Los anestésicos inhalados constituyen uno de los pocos grupos de medicamentos, que en la actualidad son usados clínicamente sin un conocimiento pleno de sus mecanismos de acción. Esta situación no se debe a que el tema no haya generado inquietud en la inagotable agenda de la investigación biomédica, sino a las grandes dificultades implicadas en el estudio serio de esta interrogante. Si tratáramos de recopilar algunas de las teorías que han tratado de explicar como actúan los anestésicos inhalados, tendríamos que mencionar algunos aspectos que por limitación de espacio no podemos analizar a fondo, que hasta la fecha mantienen alguna vigencia, como son: la hipótesis del volumen crítico, aquellas teorías que consideran a la membrana celular principalmente la neuronal como el lugar de acción de los anestésicos, ya sea a través de tratar de explicar su accionar por las alteraciones en la dimensión de la membrana, o por las alteraciones en el estado físico de ella, como la hipótesis de la transición de fase, o la de separación de fase lateral, o centrando la atención en sus posibles acciones en la sinapsis, o sobre las modificaciones en el potencial de acción, a través de analizar sus acciones sobre los canales de sodio, de potasio, sobre los receptores nicotínicos para acetilcolina, o sobre los canales iónicos activados por glutamato, sus posibles acciones sobre el ácido gama *aminobutírico*, sobre los canales iónicos activados por glicina y sus posibles acciones sobre el complejo

regulador constituido por el sistema de proteínas G.

Entrando en materia, de manera general, se asume que los anestésicos funcionan interactuando con una fase hidrofóbica de las membranas en alguna parte del sistema nervioso. Esta idea no es nueva, ya que parte de una de las mejores correlaciones con la potencia que es la solubilidad del anestésico en aceite de oliva, ya que el producto de la presión parcial anestésica de un agente inhalatorio y su coeficiente de partición aceite de oliva/gas varía poco en niveles de aproximadamente 100,000 veces las presiones parciales anestésicas. Esto fue por primera vez reconocido por *H.H. Meyer y Overton en 1901* y la teoría de la solubilidad lipídica que ellos propusieron ha sido expresada de manera más moderna por *K.H. Meyer en 1937*, quien establecía que "la narcosis empezaba cuando una sustancia químicamente indiferente lograba alcanzar una cierta concentración molar en los lípidos de la célula. Esta concentración dependía de la naturaleza del animal o célula, pero y se consideraba independiente del narcótico.

Hipótesis del volumen crítico

Level y cols. (1971) y *Miller y cols. (1973)* propusieron, como una extensión del trabajo de *Mullins* que la "anestesia ocurría cuando el volumen de una región hidrofóbica se expandía más allá de un volumen crítico por la absorción de moléculas de una sustancia inerte. Si el volumen de esta región hidrofóbica se restauraba por cambios de



temperatura o de presión, entonces la anestesia sería revertida".

La membrana como lugar de acción de los anestésicos inhalados

Dado que la actividad fundamental de la transmisión de los impulsos nerviosos se produce principalmente en la superficie de los nervios, y como los agentes anestésicos interrumpen esta transmisión, las membranas *axonales* y sinápticas se consideran los principales sitios de acción anestésica. ¿Qué componentes de la membrana se alteran por la acción de los anestésicos?. Las membranas biológicas están constituidas por una matriz lipídica con una doble capa de colesterol-fosfolípidos débilmente ligada a una membrana *hidrofílica* exterior y con proteínas fuertemente ligadas o que pasan a través de la doble capa lipídica. De este modo los anestésicos pueden actuar en el interior no polar de la capa lipídica, en las cavidades hidrofóbicas de las proteínas de la membrana y la matriz lipídica.

Alteraciones en la dimensión de la membrana

Los agentes inhalatorios aumentan la presión lateral de una monocapa de lípidos de forma paralela a su potencia anestésica. Esta observación concuerda con la idea de que los anestésicos ejercen presión sobre los canales iónicos necesarios para la transmisión del impulso y de esta forma inhiben su apertura o aceleran su cierre.

Alteraciones en el estado físico de la membrana

Las observaciones sobre los cambios moleculares que ocurren durante la inserción de las moléculas de anestésico en las membranas lipídicas han conducido a la suposición de que los anestésicos aumentan la movilidad de los componentes de la membrana (teoría de la fluidificación de la anestesia). Los agentes inhalatorios producen en relación directa con la dosis, un aumento de la movilidad de las cadenas de ácidos grasos en la doble capa de fosfolípidos. Las presiones altas revierten esta "fluidificación" de la doble capa.

Hipótesis de la transición de fase

Esta teoría sugiere que los lípidos que están inmediatamente alrededor de un canal de membrana excitable se encuentran exclusivamente en una fase de gel (también llamada fase sólida) y que este gel ayuda a mantener el canal abierto. Estos lípidos se tornan fluidos (o líquidos) ante la adición de anestésicos (dando lugar a un cambio de estado o transición de fase), y esta alteración hace que el canal se cierre. Esta hipótesis esta soportada por el hallazgo de que los anestésicos disminuyen la temperatura a la cual la transición de fase ocurre en modelos de membrana de fosfolípidos purificados. Además, así como las altas presiones antagonizan el desarrollo de la anestesia en algunos receptores específicos (reversión por presión), ellas también antagonizan el descenso de la temperatura en la transición de fase inducido por los anestésicos.



Teoría de la separación de fase lateral

Esta teoría postula que bajo condiciones normales los fosfolípidos de la membrana coexisten en ambas formas (fluidas y gel). La conversión de una forma a otra permite que la membrana se expanda o contraiga con un consumo energético menor que el que se requeriría si la membrana estuviera en forma completamente fluida o de gel. Una analogía útil es proporcionada por la reducción en el volumen que resulta cuando el hielo se derrite, se requiere menos energía para disminuir el volumen de este modo que si el hielo o el agua se comprimen sin permitir un cambio de fase. Los anestésicos pueden licuar o derretir la fase de gel y de este modo incrementar la energía requerida para desplazar porciones de membrana y disminuir la compresibilidad lateral de ésta. Este descenso puede evitar la apertura de los canales protéicos que permiten la translocación de iones a través de la membrana *postsináptica* o los cambios conformacionales en las proteínas responsables de la liberación del transmisor.

Sinapsis

La relativa resistencia de los axones más grandes a la depresión inducida por los agentes inhalatorios, desplaza el sitio hidrofóbico de acción a las regiones sinápticas o a axones de diámetro pequeño en la terminación nerviosa. Los anestésicos probablemente actúan bloqueando la transmisión sináptica excitatoria, aunque algunos agentes pueden actuar prolongando la inhibición sináptica. Los anestésicos generales también aumentan la transmisión

excitatoria o el bloqueo inhibitorio en ciertas sinapsis. Estas acciones pueden explicar la excitación observada en algunas ocasiones durante la inducción inhalatoria de la anestesia, o la actividad convulsivante de algunos gases. Los anestésicos generales pueden interrumpir la transmisión sináptica interfiriendo con la liberación de neurotransmisor; pudiendo modificar la acción de éste sobre su receptor *postsináptico* o modificar el flujo de iones a través de la membrana *postsináptica* después de la activación del receptor, o pueden tener ambos efectos. A nivel *presináptico* los anestésicos generales actúan *in vitro* disminuyendo la liberación de transmisor de las terminaciones nerviosas. También alteran la respuesta *postsináptica* al neurotransmisor aplicado *iontoforéticamente*.

Potencial de acción

Entre los transmisores *excitatorios* destaca la acetilcolina que al ocupar el receptor colinérgico de la membrana *postsináptica* imprime al canal iónico de esta membrana la ampliación de su diámetro, permitiendo así el paso de sodio del espacio extracelular al espacio intracelular y la salida de potasio al espacio extracelular. El evento descrito produce una *electropositividad* intracelular y una *electronegatividad* extracelular que fisiológicamente se conoce como despolarización de la membrana. La membrana despolarizada genera un potencial de acción el que al alcanzar el umbral de reacción, establece la continuidad y propagación de un estímulo *presináptico* a través de la *sinápsis* y hacia la *neurona*



postsináptica. Posteriormente se presenta la fase de repolarización. Tras esta fase la vuelta al potencial de reposo no es inmediata, sino que se produce tras la aparición de los *postpotenciales*. Los potenciales de acción de las células excitables, tienen las siguientes propiedades fundamentales: son procesos de "todo o nada" es decir, tras alcanzar el umbral, el potencial de acción se produce de *forma autorregenerativa*; se propagan sin decremento, de forma activa y en membranas excitables sin cambio en su forma y características básicas. Una vez que se genera un potencial de acción, existe un lapso denominado período refractario, durante el cual no se puede volver a generar otro nuevo potencial de acción. Lo que causa este período refractario, es que al final de todo el potencial de acción, durante un tiempo breve *postpotencial*, la membrana es sumamente permeable al potasio. El flujo excesivo de iones de potasio, acarrea una cantidad enorme de cargas (+) hacia el exterior de la membrana generando en el interior de la fibra una negatividad mucho mayor de la esperada en el breve período posterior al potencial de acción previo, acercando así, el potencial de membrana al potencial de *Nernst* para el potasio. Esto corresponde a un estado llamado de *hiperpolarización*. Mientras persista este estado no es posible una nueva excitación, aunque el exceso de conductancia al potasio desaparece gradualmente lo que permite el incremento del potencial de membrana y alcanzar nuevamente el umbral de excitación.

Canales de calcio

La regulación de la concentración intracelular de calcio es de vital importancia para la mayoría de las células vivas. Debido a que los complejos de fosfato de calcio son altamente insolubles, los procesos de la fosforilación necesarios para la vida, no podrían existir si las concentraciones de calcio libre plasmático se alcanzaran dentro del citoplasma. Por lo que las células han desarrollado poderosos medios para reducir las concentraciones de calcio intracelular. El resultado es el gradiente de 10,000 veces entre las concentraciones extracelulares y *citoplásmicas* de calcio, lo que hace de este un segundo mensajero ideal. Muchos estímulos fisiológicos usan el calcio en sus vías de comunicación, por ejemplo, señales de transducción transmembrana en células hematopoyéticas, musculares, endocrinas y nerviosas, y muchos de estos procesos *calciodependientes* son influenciados por los anestésicos inhalados. Las neuronas usan el flujo de calcio para regular la liberación de transmisores y controlar la excitabilidad para integrar y comunicar información; en todos estos procesos es necesario tanto el control espacial como el temporal del calcio intracelular.

Canales de potasio

A nivel experimental, se han identificado dentro de un grupo de neuronas con capacidad endógena de actividad de disparo (marcapaso), algunas que muestran una inusual sensibilidad a los agentes volátiles (con los cuales a concentraciones de uso clínico inhiben completamente su actividad).



Demostrándose que esta sensibilidad es debida a una nueva corriente de potasio activada por los anestésicos, la cual es observada solamente en las neuronas sensibles y no en las que las rodean. Esta conductancia de potasio no es sensible, o no es operada por cambios de voltaje y persiste por todo el tiempo que el anestésico esté presente. Esta respuesta a los anestésicos es completamente reversible y se alcanza con bajas presiones parciales de anestésico, la respuesta máxima-media para *halotano* ocurrió con 0.84 de la CAM en humanos. Ante presiones parciales anestésicas de *halotano*, *isoflurano*, cloroformo y éter, en estas neuronas sensibles, el potencial de membrana se *hiperpolariza* por debajo del potencial umbral necesario para iniciar los potenciales de acción de disparo.

Al parecer, las observaciones indican que los anestésicos activan un flujo de salida de potasio, la cual induce una *hiperpolarización* responsable de la inhibición de disparo neuronal en las células sensibles.

Receptor nicotínico para acetilcolina

Estos son los canales iónicos operados por ligando más ampliamente estudiados, y recientemente se ha demostrado que son muy sensibles a la inhibición por anestésicos inhalatorios volátiles. La gran densidad de receptores para acetilcolina en ciertos tejidos eléctricos del pez Torpedo ha hecho posible el uso de técnicas de flujo iónico para investigar el efecto de los anestésicos sobre el receptor de acetilcolina.

Se han realizado estudios de cinética rápida en los que se mide el flujo de cationes radioactivos, y sus resultados en presencia y ausencia de anestésicos han sido interpretados en base al modelo de receptor de acetilcolina en el cual hay dos estados de reposo para el receptor, el normal y el desensibilizado y que cuando dos moléculas de acetilcolina se le unen, hay una rápida transición a un estado de canal abierto.

Normalmente la acetilcolinesterasa remueve rápidamente la acetilcolina y el canal retorna a su estado de reposo. Sin embargo, hay la posibilidad de que una molécula de anestésico pueda bloquear el canal en abierto impidiendo el retorno al estado de reposo, ya que se supone que el canal no debe tener esta situación de bloqueo para poder regresar al estado de reposo (modelo de bloqueo secuencial). Todos los anestésicos generales han demostrado incrementar la proporción de receptores en estado desensibilizado. Por otra parte, parece que esta acción puede ser mediada por alguna perturbación inespecífica de la membrana, generada por la presencia de anestésicos.

Canales iónicos activados por glutamato

En particular la neurotransmisión mediada por glutamato ha sido implicada en procesos de aprendizaje y memoria, desórdenes neurodegenerativos, epilepsia, y otros efectos de la hipoxia, isquemia y posiblemente otros estados neurológicos y psiquiátricos.



La biosíntesis del glutamato puede ocurrir por dos vías, ya sea por la desaminación del glutamato o a partir del ciclo del ácido *tricarboxílico*, aunque parece que la mayoría del glutamato liberado después de un estímulo *despolarizante* se deriva de la glutamina.

Después de liberarse dentro de la sinapsis, la transmisión de la señal por el aminoácido *excitatorio* es medida en la membrana postsináptica por receptores para estos transmisores. Los receptores para glutamato han sido clasificados en base a la preferencia de sus agonistas, en un grupo de tres *receptores ionotrópicos* (*N-metil D-aspartato*, *Kainato* y *AMPA anteriormente quisqualato*) y dos *metabotrópicos*, los subtipos acoplados a la proteína G. Los canales iónicos activados por glutamato son blancos obvios de los anestésicos generales, ya que son probablemente los principales receptores para neurotransmisores que median la excitación sináptica en el sistema nervioso central de los vertebrados; sin embargo, si aceptamos la premisa anterior, la lógica nos haría suponer que la acción de los anestésicos estaría encaminada a bloquear o disminuir la liberación de glutamato; pero en realidad, se ha demostrado en preparaciones de *sinaptosomas* de ratones, un incremento en la liberación de glutamato cuando las preparaciones fueron expuestas a concentraciones clínicas de *halotano* y *enflurano*, este hecho podría explicar los estados de excitación observados en algunos momentos durante la inducción inhalatoria o en la recuperación después del uso de estos

agentes. La liberación de glutamato fue mayor para *enflurano* que para *halotano* a concentraciones equipotentes.

Interesantemente, los aminoácidos excitatorios están implicados en la patogénesis de algunas formas de epilepsia por lo que resulta posible que el aumento en la liberación de glutamato en presencia de enflurano pudiera contribuir a las anomalías electroencefalográficas vistas con este agente.

Gaba

El ácido gama *hidroxibutírico* es formado por la *descarboxilación* irreversible del glutamato, catalizada por la enzima ácido glutámico *descarboxilasa*. El GABA es el principal neurotransmisor inhibitorio en el SNC. Por medio de su acción en receptores pre y *postsinápticos* causa un incremento en la conductancia de cloro, lo cual resulta en la *hiperpolarización* de la membrana nerviosa. Se ha observado que el halotano y el enflurano no afectan la liberación de GABA, en cambio, estos anestésicos si disminuyen su catabolismo, lo que conduciría a un incremento en las concentraciones de GABA en la sinápsis. Además se ha observado que los anestésicos producen una potenciación *halostérica* del GABA con el *receptor GABA_A*.

Canales iónicos activados por glicina

La glicina es el neurotransmisor inhibitorio *postsináptico* en el tallo cerebral y la médula espinal. Los canales de cloro activados por glicina tienen propiedades de conductancia similar al de los activados por GABA. El



receptor para glicina ha sido aislado de tejidos del SNC de mamíferos y se ha visto que están constituidos por dos proteínas integrales de membrana (alfa y beta) y una proteína periférica de membrana. Se han ido incrementando las evidencias de que los receptores nicotínicos para acetilcolina, glutamato, *GABA_A* y glicina son miembros de una superfamilia de receptores de compuerta operados por ligandos que evolucionaron de un ancestro común. Está claro que los anestésicos afectan miembros de esta superfamilia de receptores en diferentes formas.

Proteínas "g"

Después del primer paso intracelular en el que el agonista induce la activación del receptor, asume el control un mediador llamado proteína G (proteína unida a un gran nucleótido de guanina) estimulando, inhibiendo o potenciando sinérgicamente la señal. En realidad, alrededor del 80% de todos los receptores conocidos se acoplan a proteínas G. Debido a que las proteínas excitables localizadas en la membrana celular solo son capaces de unirse *hidrofílicamente* a los ligandos localizados en el espacio extracelular, muchas hormonas y drogas *hidrofílicas* no pueden cruzar la membrana constituida por la bicapa lipídica para interactuar con la célula. Para hacer posible esa interacción se necesita un mecanismo por medio del cual los receptores transmembrana notifiquen a la célula de la ocupación del receptor por los ligandos, constituyéndose así el proceso denominado transducción de señal.

Muchos receptores comunican la ocupación por el agonista a través de las proteínas de nucleótido de guanina (proteínas G). De esta manera, un ligando extracelular (ya sea una hormona endógena o una droga exógena) se acopla al receptor transmembrana. Una vez activado, el receptor es capaz de interactuar con la proteína G intermediaria. La hidrólisis del *trifosfato de guanosina a difosfato de guanosina* proporciona la energía para la activación de la proteína G, que luego interacciona con la molécula efectora (ya sea un sistema enzimático o un canal iónico) para mediar la cascada final de reacciones biológicas dentro de la célula. Son ejemplos de sistemas receptores acoplados a proteína G de importancia clínica, usados actualmente y posiblemente en el futuro por los anesthesiólogos: los receptores adrenérgicos, colinérgicos *muscarínicos*, *opioides*, *serotonina*, *dopamina*, *endotelina*, *péptido natriurético atrial*, *canabinoides* y *colecistoquinina*.

Las proteínas G están implicadas en las acciones de los anestésicos generales sobre los agonistas adrenérgicos alfa 2 y son candidatos a priori para ser el blanco de los anestésicos volátiles. Sin embargo, hasta el momento el poco trabajo realizado en esta área sugiere que solo han podido demostrarse efectos sobre el sistema de proteínas G con altas concentraciones de anestésicos, observándose que varias proteínas G son relativamente inafectadas por concentraciones de agentes volátiles usadas en clínica.



Conclusión

Los anestésicos generales tienen una gran cantidad de efectos en la transmisión sináptica y en el estado físico de la membrana. La mayoría de las evidencias están de acuerdo con el sitio de acción hidrofóbico en las regiones *membranales* sinápticas, pero todos los anestésicos no actúan de la misma forma en aquel sitio. Es más concebible que los anestésicos puedan ejercer un mecanismo multimodal de acción a nivel molecular. Estas investigaciones y sus resultados no necesariamente deben ser consideradas como mutuamente excluyentes.

Abandonando el camino unitario, muchas teorías de acción anestésica, pueden ser más bien complemento que contradicción unas de otras.

Los avances en el entendimiento de los mecanismos moleculares de la anestesia general dependen del avance en el conocimiento de la transmisión sináptica en regiones selectivas del SNC, la mejor comprensión de las proteínas y lípidos de membrana en los procesos sinápticos y la capacidad de relacionar cambios biofísicos y bioquímicos en las regiones sinápticas ante la presencia de los anestésicos.



Referencias

1. Brugna E. Estados de la Materia. Física y Aparatos en Anestesia. Segunda Edición México 1990, pg 28-181.
2. Villarejo DM. Mecanismos de Acción de la Anestesia General. Rev Mex Anest 1985; 8:35-44.
3. Wardley-Smith B, Halsey MJ. Recent Molecular Theories of General Anaesthesia. Br J Anaesth 1979; 51:619-626.
4. Ueda I, Shieh DD, Eyring H. Anesthetic Interaction with a Model Cell Membrane. Anesthesiology 1974; 41:217-225.
5. Miller KW. Towards the Molecular Bases of Anesthetic Action. Anesthesiology 1977; 46:2-4.
6. Koblin DD, Eger EI. Theories of Narcosis. N Engl J Med 1979; 301:1222-1224.
7. Trudell JR. A Unitary Theory of Anesthesia Based on Lateral Phase Separations in Nerve Membranes. Anesthesiology 1977; 46:5-10.
8. Eyring H, Woodbury JW, D'Arrigo JS. A Molecular Mechanism of General Anesthesia. Anesthesiology 1973; 38:415-424.
9. Pocock G, Richards CD. Cellular Mechanisms in General Anaesthesia. Br J Anaesth 1991; 66:116-128.
10. Wann KT. Neuronal Sodium and Potassium Channels Structure and Function. Br J Anaesth 1993; 71:2-14.
11. Franks NP, Lieb WR. Molecular and Cellular Mechanisms of General Anaesthesia. Nature 1994; 367:607-614.
12. Dilger JP, Vidal AM, Mody HI, Liu Y. Evidence for Direct Actions of General Anesthetics on a Ion Channel Protein. Anesthesiology 1994; 81:431-442.
13. Franks NP, Lieb WR. Volatile General Anaesthetics Activate a Novel Neuronal K Current. Nature 1988; 333:662-664.
14. Urban BW. Differential Effects of Gaseous and Volatile Anaesthetics on Sodium and Potassium Channels. Br J Anaesth 1993; 71:25-38.
15. Terrar DA. Structure and Function of Calcium Channels and the Actions of Anaesthetics. Br J Anaesth 1993; 71:39-46.
16. Kress HG, Tas PWL. Effects of Volatile Anaesthetics on Second Messenger Ca in Neurones and Non-muscular Cells. Br J Anaesth 1993; 71:47-58.
17. Daniels S, Smith EB. Effects of General Anaesthetics on Ligand-Gated Ion Channels. Br J Anaesth 1993; 71:59-64.
18. Franks NP, Lieb WR. Selective Actions of Volatile General Anaesthetics at Molecular and Cellular Levels. Br J Anaesth 1993; 71:65-76.
19. Franks NP, Lieb WR. Stereospecific Effects of Inhalational General Anaesthetic Optical Isomers on Nerve Ion Channels. Science 1991; 254:427-430.
20. Tanelian DL, Kosek P, Mody I, MacIver B. The Role of the GABA_A Receptor/chloride Channel Complex in Anesthesia. Anesthesiology 1993; 78:757-776.
21. Schwinn DA. Adenoceptors as Model for G Protein-coupled Receptors: Structure, Function and Regulation. Br J Anaesth 1993; 71:77-85.
22. Lambert DG. Signal Transduction: G Proteins and Second Messengers. Br J Anaesth 1993; 71:86-95.
23. Maze M. Transmembrane Signalling and the Holy Grail of Anesthesia. Anesthesiology 1990; 72:959-961.
24. Granados T.S. ¿Cómo Actúan Los Anestésicos Inhalados? Rev. Anest. Mex. 1996; 08:3:141.
http://www.fmca.org.mx/revista/RAM_96/RAM3/art/art_revision/art2/art2.htm.