

CONTRIBUCION AL ESTUDIO DE LA TAQUIFILAXIS *

DR. EFRAÍN G. PARDO

INTRODUCCIÓN

QUISIERA, en la presente ocasión, referirme a una serie de trabajos llevados a cabo en el Departamento de Farmacología con la colaboración del Dr. José Luis Magaña, que han tenido como objeto contribuir a la mejor comprensión de la taquifilaxis. El trabajo experimental ha permitido medir algunos parámetros de la taquifilaxis, ha llevado a la formulación de una hipótesis nueva acerca de la relación entre dosis y respuesta, ha proporcionado adecuación parcial para dicha hipótesis, y ha permitido concluir que la taquifilaxis se presenta en el caso de los mediadores fisiológicos y que es, quizá, uno de los mecanismos normales para la terminación de efectos en el caso de funciones biológicas en las que intervienen mediadores químicos.

NATURALEZA DE LA TAQUIFILAXIS

El término taquifilaxis se aplica al fenómeno que consiste en que, cuando se hacen administraciones repetidas de una droga a un sistema biológico a intervalos suficientemente cortos, las respuestas a administraciones sucesivas son cada vez menores hasta que el sistema deja de responder, o responde con una respuesta de signo opuesto a las iniciales.

En su forma clásica, la taquifilaxis se observa en la respuesta presora a algunas aminas simpaticomiméticas.¹ En las figuras 1 y 2, presento ejemplos tomados de experimentos en que se hacían inyecciones intravenosas repetidas de etil-metil-iso-octenil-amina, una amina terciaria que produce caída inicial de la presión arterial seguida de elevación de la misma por acción vasoconstrictora periférica. En el primer caso, en que se usan dosis individuales bajas de la droga,

* Trabajo de ingreso leído en la sesión ordinaria del 29 de julio de 1959.

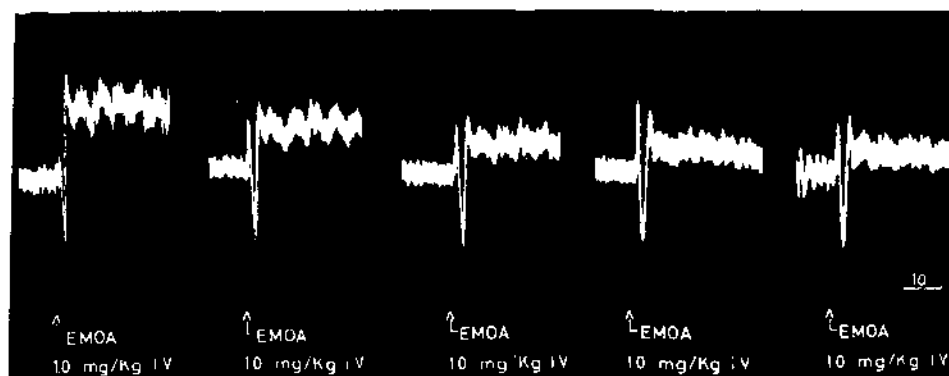


FIG. 1. Presión arterial en gato anestesiado con una mezcla de hexobarbital sódico y barbital sódico. Respuesta a la inyección intravenosa de dosis sucesivas de 1.0 mg. por Kg. de peso etil-metil-isooctenil-amina, administradas a intervalos de 15 minutos. La presión inicial era de 110 mm de Hg; la respuesta presora a la primera inyección representa un cambio de 50 mm de Hg. Nótese la desaparición gradual del componente presor de la respuesta y la persistencia del componente depresor.

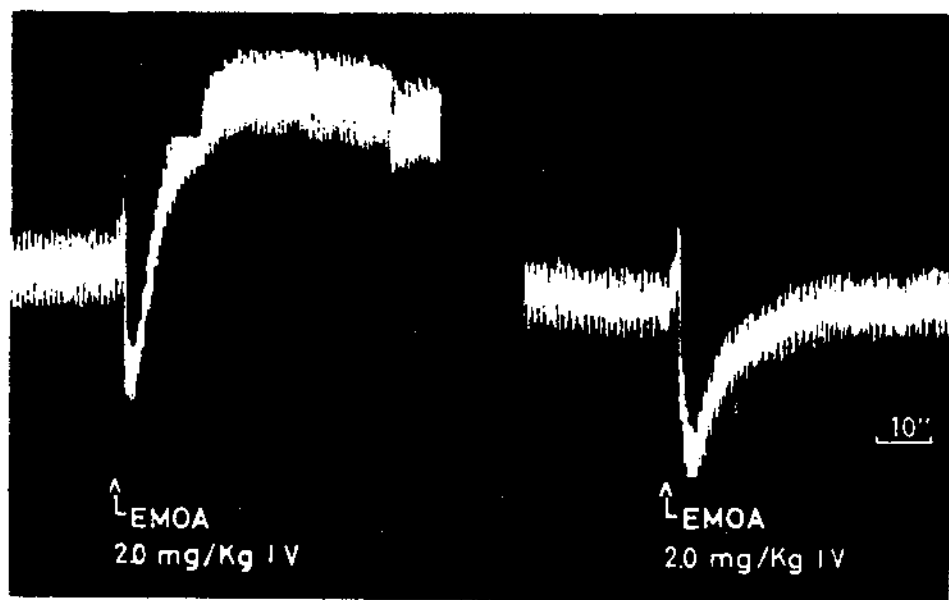
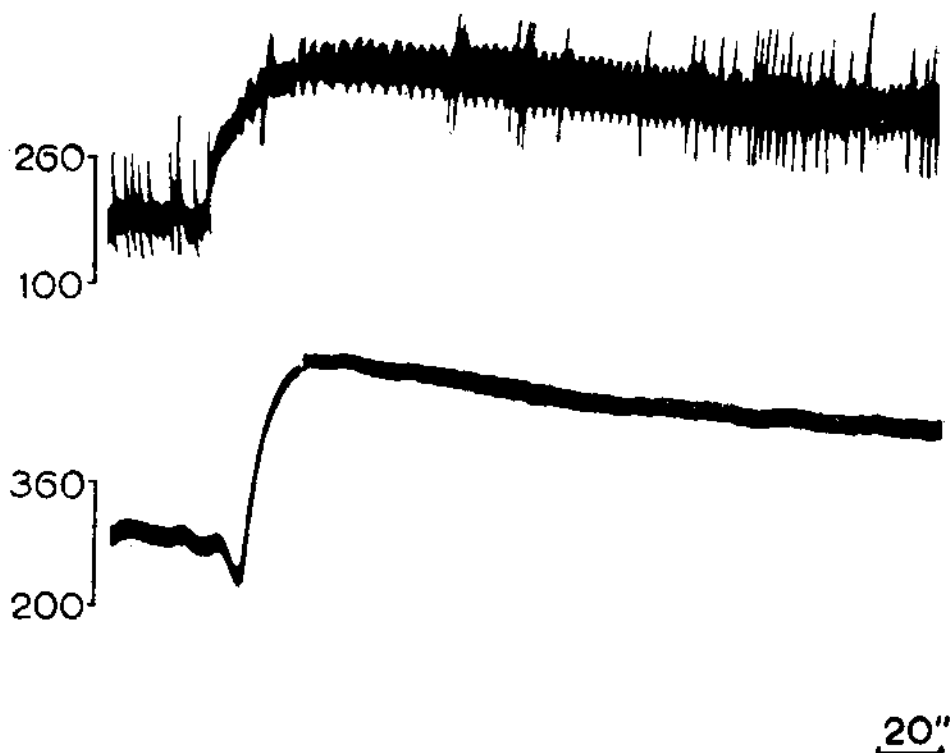


FIG. 2. Presión arterial en gato anestesiado con una mezcla de hexobarbital sódico y barbital sódico. Respuestas a dos inyecciones intravenosa sucesivas de 2.0 mg por kg. de peso de etil-metil-isooctenil-amina. Nótese que en la segunda administración, hecha 28 minutos después de la primera, hay ya taquifilaxis al componente presor. En cambio, el componente depresor parece exagerado. La presión inicial era de 130 mm de Hg y la respuesta inicial representa un incremento de aproximadamente 60 mm de Hg.

el componente presor de la respuesta disminuye lentamente. El componente depresor inicial, no decrece o se exagera. En el segundo caso, en que se usan dosis más altas, el componente presor ya no se presenta a la segunda inyección, mos-



↑ Efedrina 0.4 mg/Kg/min i.v.

FIG. 3. Perro anestesiado con una mezcla de hexobarbital sódico y barbital sódico. Registros de presión arterial (gráfica superior) y de resistencia periférica (gráfica inferior) en el lecho femoral perfundido a velocidad constante. En el sitio indicado se inicia la infusión continua intravenosa de sulfato de efedrina a razón de 0.4 mg por kg. de peso por minuto. Nótese el decremento secundario en la magnitud de las respuestas que tiene lugar a pesar del aumento gradual de la concentración de efedrina en sangre.

trando el desarrollo rápido de taquifilaxis. Nuevamente, el componente depresor persiste o aumenta.

También se puede considerar taquifilaxis al fenómeno que consiste en que el efecto de una sustancia que se administra a un animal en infusión continua

sea mayor al principio de la infusión y decrezca cuando la concentración acumulada de la droga aumenta. La figura 3, que se presenta como ejemplo muestra registros de presión arterial y de resistencia vascular periférica en el lecho femoral de un perro en el cual se inicia, en el sitio señalado, la infusión continua de efedrina. Nótese la disminución progresiva de la respuesta en el curso de la infusión.

Por fin, en algunos casos puede haber taquifilaxis sin que sea evidente una disminución en las respuestas, sino simplemente una diferencia negativa entre

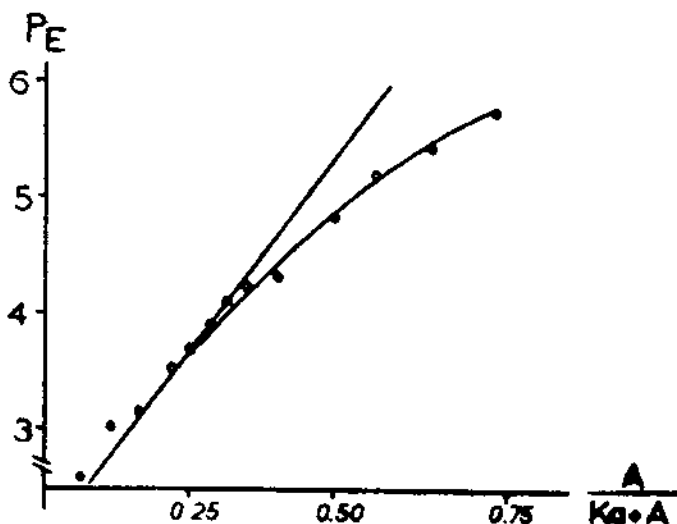


FIG. 4. Gráfica construida con los resultados de un experimento en que se midieron las respuestas del músculo recto anterior de la rana *in vitro* a concentraciones variables de acetilcolina. Las abscisas representan el grado de saturación de los receptores en el sistema, expresado en términos de la relación hiperbólica que esta saturación guarda con la concentración de droga. Las ordenadas representan la magnitud de la respuesta, en unidades de probabilidad, calculadas a la respuesta máxima hipotética. La línea curva ha sido ajustada visualmente a los datos experimentales; la línea recta representa las respuestas teóricas. La separación entre ambas mide la autoinhibición del sistema.

las respuestas obtenidas y las esperadas. En la figura 4 se presenta una gráfica en que se comparan las respuestas reales del músculo recto anterior de la rana *in vitro* a diversas cantidades de acetilcolina con las respuestas teóricas de no haber autoinhibición, calculadas de acuerdo con la hipótesis que será presentada en el curso del presente trabajo. En las abscisas se presenta lo completo de la ocupación de los receptores, en términos de la relación hiperbólica de dicha ocupación a la concentración de droga, y en las ordenadas, la magnitud de la respuesta, en unidades de probabilidad, calculadas de la respuesta máxima hipotética. La línea recta representa las respuestas teóricas. La separación entre ésta y los puntos experimentales representa la taquifilaxis.

Cualquiera de los planteos anteriores del fenómeno que estamos conside-

rando implica en esencia que, en algunas condiciones experimentales, al administrar una droga se obtienen respuestas menores que las que se esperarían de acuerdo con los conceptos clásicos de relación entre dosis y respuesta. Esto significa que tales conceptos, y las formulaciones que de ellos han resultado no toman en cuenta la taquifilaxis. Como sería interesante una hipótesis nueva

$$a) \quad y = K \log x$$

$$b) \quad Kx = \frac{y}{100 - y}$$

$$c) \quad y = \frac{x}{K' - Kx}$$

$$d) \quad \frac{y}{y_{\max}} = \frac{x}{K + x}$$

$$e) \quad E = \frac{\alpha [r]}{\frac{Kx}{x} + 1}$$

$$f) \quad y = F(\log x)$$

FIG. 5. Algunas de las fórmulas que han sido propuestas para expresar la relación entre la magnitud de las respuestas en sistemas biológicos en función de las concentraciones de droga a la que son sometidos. En la mayoría de las ecuaciones "y" representa magnitud de respuestas y "x" concentración de droga. En la fórmula (ge), "E" representa magnitud de respuestas en términos de receptores ocupados, "r" representa los receptores totales y "F" la "actividad específica" de la droga.

para tales relaciones que incorporara la posibilidad de fenómenos de autoinhibición, el primer esfuerzo se ha encaminado al desarrollo de tal hipótesis.

CURVAS DE DOSIS RESPUESTA CONSIDERADAS A LA LUZ DE LA TAQUIFILAXIS

Las teorías sugeridas para relacionar la magnitud de un efecto farmacológico con la concentración de sustancia activa, son de tipo empírico o derivadas del análisis teórico que resulta de considerar la combinación entre droga y receptor como sujeta a los factores que determinan la rapidez y el equilibrio de las reacciones moleculares.

Entre las primeras, la relación más frecuentemente usada es la que propone que la magnitud de la respuesta esté linealmente relacionada al logaritmo de la dosis (Fig. 5-a).

Desde el punto de vista teórico, esta relación es inaceptable porque, entre otras cosas, implica que la respuesta puede crecer indefinidamente. Sin embargo, muchos datos experimentales se ajustan satisfactoriamente a la relación y ésta resulta sencilla y útil para el manejo de los resultados de ensayos biológicos de actividad. Adicionalmente, la curva de la función implícita coincide razonablemente con la parte ascendente de la curva que resulta de la transformación del parámetro de dosis a logaritmo de dosis en las relaciones hiperbólicas teóricas.^{2, 3}

Entre las que resultan de derivación teórica, las que han recibido adecuación más completa son las que consideran a la combinación entre droga y receptor como reacción reversible monomolecular y postulan una relación hiperbólica entre la fracción de receptores ocupada y la concentración de droga. Las formulaciones más comunes basadas en esta relación son la propuesta por Clark (Fig. 5-b), la sugerida por Rosenblueth⁴ (Fig. 5-c), la usada por Furchgott⁵ (Fig. 5-d), la propuesta por Ariens,⁶ quien además introduce el concepto de actividad específica para las drogas (Fig. 5-c).

Todas estas formulaciones llevan implícito el hecho controversial⁷ de que la respuesta del sistema biológico se relacione linealmente a la fracción de receptores ocupados. Ariens⁶ e, independientemente, Stephenson⁷ han sugerido que la reacción de diversas drogas con el receptor pueda tener consecuencias variables para la respuesta. Han introducido, respectivamente, el término "actividad específica" y "eficacia" para referirse a esta característica de las sustancias. Adicionalmente, Stephenson ha sugerido que, para que un efector responda, no sea necesaria la ocupación de todos sus receptores.

También tienen aceptación las hipótesis que postulan que la relación entre respuesta y el logaritmo de la dosis es de tipo sigmoideo⁷ (Fig. 5-d).

Se ha considerado que esto significa que los receptores de un sistema varían entre sí en cuanto a susceptibilidad a las drogas, y que esta variación se distribuye normalmente cuando se considera el logaritmo de la dosis. Recientemente, Winder⁹ analiza esta posibilidad precisamente en relación al fenómeno de taquifilaxis, y aporta datos experimentales que pueden ser interpretados a través de la hipótesis nueva que se presenta como parte del presente trabajo.

En esencia, las consideraciones sobre las que se basa el desarrollo de la teoría, sin tomar todavía en cuenta la taquifilaxis misma, son las siguientes:

1. La magnitud de una respuesta es directamente proporcional a la fracción de efectores activados, mas no necesariamente a la fracción de receptores ocupados. La contribución de cada unidad efector puede considerarse como de naturaleza cuantal. Aun cuando no sea uniforme, la contribución media será razonablemente constante.

2. Los efectores varían entre sí en cuanto a susceptibilidad a las drogas. Una posible base de tal variación que se incorpora en la actual hipótesis, es el que puedan variar entre sí en cuanto a densidad de receptores.

3. La distribución normal puede servir de modelo para la distribución de los efectores en cuanto a densidad de receptores.

4. Se puede aceptar como válida la relación hiperbólica clásica para la relación entre ocupación de receptores y concentración de droga.

Basados en los hechos anteriores, es posible formular una relación entre magnitud de respuesta y concentración de droga del tipo presentado en la fi-

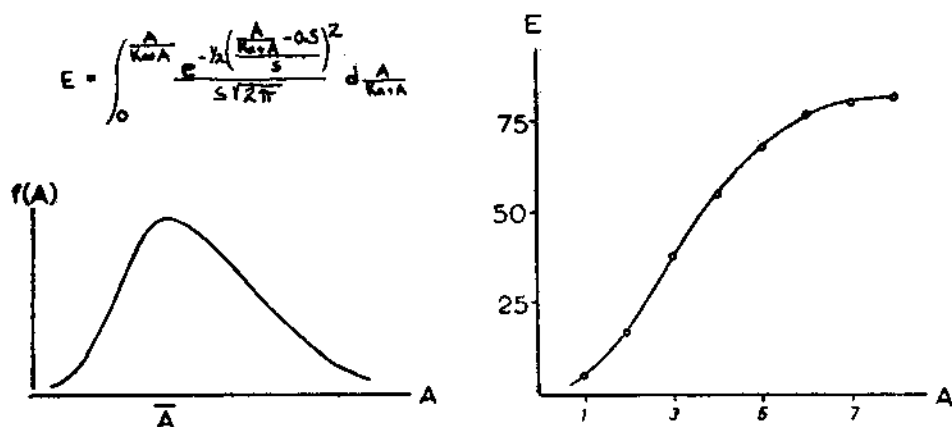


FIG. 6. Formulación propuesta para la relación entre magnitud de respuesta, "E", y concentración de droga, "A" para un sistema en el que es mínima la taquifilaxis. "e" es la base de logaritmos naturales, "s" es una medida de la variación de la población de efectores en cuanto a densidad de receptores y "K_d" es la constante de disociación para la combinación entre droga y receptor. El diagrama de la izquierda presenta la distribución teórica asimétrica de los efectores en cuanto a sensibilidad a la droga. La gráfica del lado derecho representa los resultados de un experimento en el que se estimuló la membrana nictitante de gato a través de las fibras postganglionares del simpático cervical, aplicando salvas de un número variable de estímulos máximos. Las ordenadas representan magnitud de respuestas como porcentaje de la máxima y las abscisas, concentración de droga que se supone proporcional al número de estímulos en la salva. La relación sigmoidea asimétrica que resultó ejemplificada es la que se esperaría de acuerdo con la fórmula propuesta.

gura 6, utilizando la distribución normal como modelo. "E" es la magnitud de la respuesta como fracción de la respuesta máxima, "A" es la concentración de droga, "e" es la base de logaritmos naturales, "s" es una medida de la variación de la población de efectores en cuanto a densidad de receptores y "K_d" es la constante de disociación para la combinación entre droga y receptor. Las implicaciones gráficas de esta fórmula también se presentan en la figura 6. La curva del cuadrante inferior izquierdo representa la distribución de los efectores en cuanto a sensibilidad a la droga. Lo asimétrico de la distribución resulta de la relación hiperbólica entre ocupación de receptores y concentración. La curva de la derecha representa la relación sigmoidea también asimétrica, entre

respuesta y concentración de droga. Para adelantar datos que tienden a abonar lo adecuado de la hipótesis se han utilizado los resultados reales de un experimento en el que se estimuló la membrana nictitante a través de las fibras postganglionares del simpático cervical. Las ordenadas representan magnitud de respuesta como porcentaje de la máxima y las abscisas representan concentración relativa de droga lograda por la aplicación de salvas con el número de

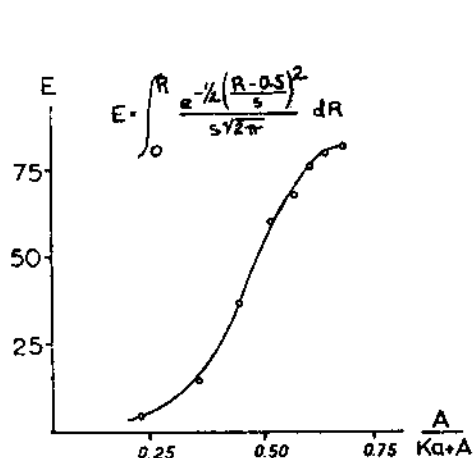


FIG. 7. Relación entre la magnitud de la respuesta y la fracción de receptores ocupados para un sistema en el que es mínima la taquifilaxis. Se utiliza "R" en lugar de la función hiperbólica " $A/K_a + A$ " de la fórmula anterior. Los puntos experimentales son los mismos que se presentaron en la figura 6. Como en ésta, las ordenadas representan la magnitud de respuesta en porcentaje de la máxima, pero ahora las abscisas se refieren a la fracción de receptores ocupados, calculada de la relación hiperbólica entre esta fracción y la concentración de la droga.

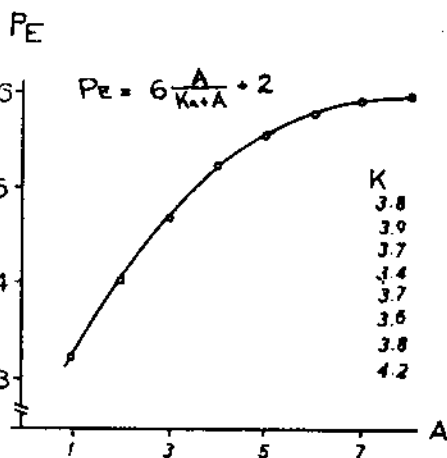


FIG. 8. Relación entre la respuesta en unidades de probabilidad, " P_E ", y la concentración de droga. La gráfica está construida con los mismos puntos experimentales que se analizaron en las figuras 6 y 7 pero ahora las ordenadas se expresan en "probits" calculados del porcentaje de respuesta. En las abscisas se utilizan, como en la figura 6, el número de estímulos de cada salva como medida de la concentración de droga. Se tabulan los valores de la constante de la fórmula, calculados para los puntos experimentales individuales.

estímulos señalado en la escala. La derivación formal de la fórmula propuesta se ha omitido, en ahorro de tiempo, pero ha sido presentada recientemente en el Congreso de la Sociedad Americana de Farmacología y Terapéutica¹⁰ y está a punto de ser publicada *in extenso*.¹¹

Si de la fórmula anterior eliminamos la función hiperbólica y consideramos la respuesta como función de la fracción de receptores ocupados, tendremos una relación sigmoidea simétrica que se ejemplifica en la figura 7. La gráfica representa los mismos puntos experimentales usados para construir la curva presentada en la figura 6. Como en ésta, las ordenadas representan magnitud de respuesta en porcentaje de la máxima, pero ahora las abscisas representan frac-

ción de receptores ocupados calculada de la relación hiperbólica entre esta fracción y la concentración de droga.

Si ahora, en lugar de eliminar la función hiperbólica, eliminamos la función de distribución a través de considerar " P_E ", las unidades de probabilidad para la participación de los efectores en la respuesta, en lugar de " E ", la respuesta misma, aprovechando el hecho de haber utilizado la distribución normal como modelo para la fórmula propuesta, obtenemos la relación hiperbólica ejempli-

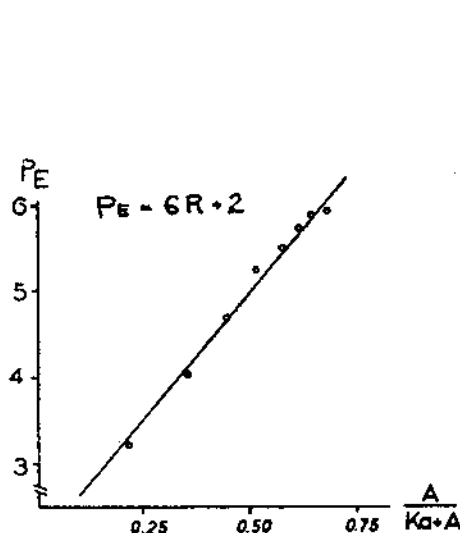


FIG. 9. Relación entre la respuesta, en unidades de probabilidad, y la fracción de receptores ocupados. Los puntos experimentales de la gráfica con los mismos que han servido para construir las figuras anteriores. Las ordenadas representan "probits", como en la figura 8, y las abscisas, como en la figura 7, fracción de receptores ocupados. La recta no fue ajustada visualmente a los puntos, sino trazada entre los puntos que corresponden a coordenadas (0.0, 2) y (1.0, 8). Representa, entonces la relación teórica derivable de la ecuación inicial.

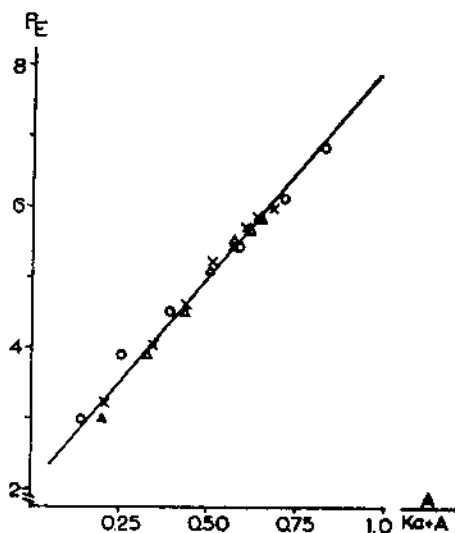


FIG. 10. Respuestas de la membrana nicotínica en 3 experimentos iguales al que proporcionó los datos para las figuras anteriores. Ordenadas y abscisas tienen el mismo significado que en la figura 9. La recta representa la relación teórica derivable de la ecuación inicial. Los puntos experimentales que corresponden a cada uno de los 3 experimentos se indican por los tres tipos de símbolo utilizados.

ficada en la figura 8. Los parámetros de la ecuación resultan de limitar los valores posibles de la fracción de receptores ocupados a los que caen entre 0.0013 y 0.9987 que corresponde a $\pm 3^\circ$ en la distribución normal. La gráfica de esta figura está construida con los mismos puntos experimentales que se analizaron en las figuras 6 y 7, pero ahora el porcentaje de respuesta se ha transformado, en las ordenadas, a "probit" de respuesta. En las abscisas se utilizan, como en la figura 6, el número de estímulos de cada salva como medida de la concentración de droga. Se tabulan los valores calculados para cada punto experi-

mental de la constante de la ecuación. La variación baja entre los valores individuales, obtenida también en otros experimentos semejantes, y en experimentos llevados a cabo en otros sistemas biológicos, proporciona adecuación parcial para la hipótesis propuesta.

Por fin, si eliminamos de la ecuación tanto la función hiperbólica como la función de distribución, obtendremos una relación lineal entre la respuesta en

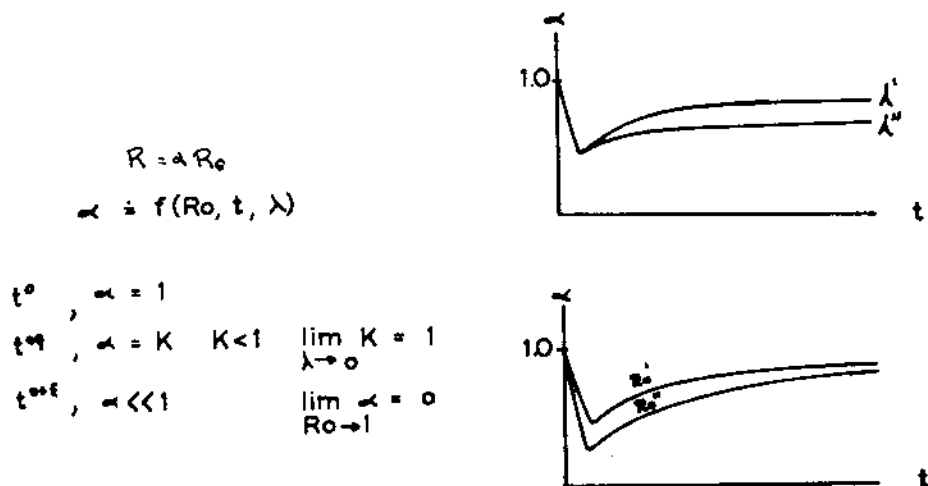


FIG. 11. Características de la función de tachyphylaxis "α". Se define como la relación entre receptores que participan en el proceso de activación "R" y el total de receptores ocupados, "R₀", y se señala esta función α) del tiempo después de la administración, "t", b) de la media vida de la unión receptor-droga, "λ" y c) de la propia saturación de receptores. Se indican algunas características de "α" en el momento de administración de la sustancia, "t⁰", algún tiempo después cuando se ha logrado el equilibrio, "t^{0.5}" y en el tiempo inmediato después de la administración "t^{0.1}". La gráfica superior compara el curso hipotético de "α" para una sustancia de vida media corta "λ'" con la de otra vida media larga "λ''": la inferior, compara el curso de la función después de una dosis baja de sustancia que ocupa un número corto de receptores, "R₀'" con el curso después de una dosis alta que ocupa un número mayor de receptores, "R₀''".

unidades de probabilidad, y la fracción de receptores ocupada. Esta relación se ejemplifica en la figura 9 utilizando los mismos puntos experimentales que sirvieron para construir las figuras anteriores. Ahora, las ordenadas representan respuesta en "probits", como en la figura 8, y las abscisas, como en la figura 7, fracción de receptores ocupados. La línea recta no fue ajustada a los puntos experimentales, sino que representa la relación teórica derivable de la ecuación inicial. La línea se trazó entre los puntos que corresponden a las coordenadas (0.0,2) y (1.0,8).

Este ajuste extraordinario entre la teoría y los puntos experimentales se obtiene regularmente en experimentos de este tipo, en que es mínimo el fenómeno de autoinhibición. La figura 10, con coordenadas y abscisas como en la figura anterior, presenta los datos de tres experimentos. Nuevamente, la recta

corresponde a la predicción teórica. Cada tipo de símbolo representa los datos de un experimento. Como la intención principal del presente trabajo no es presentar todos los hechos teóricos y experimentales que abonan lo adecuado de la formulación presente para las relaciones entre dosis y respuesta, sólo se señalará que la relación sugerida ha podido ser usada para predecir los resultados experimentales en diversos sistemas biológicos.¹¹

En cuanto se refiere al fenómeno de taquifilaxis, la hipótesis actual acepta, de acuerdo con la opinión general de los que se han interesado en este campo,^{1, 9, 12, 13, 14} que la disminución característica en la magnitud de las respuestas se debe a la reducción progresiva en el número de receptores susceptibles. No acepta, en cambio, que esta reducción se deba a la combinación irreversible de la droga con el receptor¹³ ni al hecho de que la droga ocupe primero receptores más susceptibles dejando disponible una población de ellos cada vez menos sensible.⁹ Se considera:

1. Que la unión entre droga y receptor crea un desequilibrio local que, como el potencial de placa, decrece rápidamente, pero es capaz de sumarse a disturbios semejantes en el resto de la superficie celular.

2. Que la duración efectiva de este desequilibrio es independiente de la duración de la unión entre droga y receptor, y que el cociente entre el tiempo efectivo y el tiempo total de ocupación puede ser distinto para cada droga dependiendo fundamentalmente de la vida media de la unión receptor droga.

3. Que en cualquier momento, después de la administración de una droga, el número de receptores que participan en los procesos de activación es menor que el número de receptores ocupados. Esta disparidad limita la sensibilidad del sistema y da origen a la taquifilaxis.

Se define la función " α " para relacionar el número de receptores, " R ", que participan en la activación, con el número de receptores, " R_n ", ocupados. De esta manera " α ", el factor de taquifilaxis, es una función compleja de la vida media " τ ", de la unión receptor-droga, de " t ", el tiempo después de la administración de una dosis de droga y de " R_n " misma. En la figura 11 se sugieren algunas características de " α ". En el momento de la llegada inicial de la droga al sistema, " α " es igual a uno, o sea son sinónimos ocupación y activación. En equilibrio, " α " es constante y depende fundamentalmente de la media vida de la unión receptor-droga. Con sustancias como los mediadores normales, la unión con los receptores sería de corta duración y el valor de la función, en equilibrio, se acercaría a uno; en cambio, con una sustancia de las que producen taquifilaxis clara, la media vida sería larga y el valor de la función se alejaría de uno. La exageración de esta característica, como en el caso de algunas drogas antiadrenérgicas,¹⁵ haría que éstas tuvieran que clasificarse no como activadoras sino como inhibidoras del sistema. Antes del equilibrio, en el tiempo inmediato a la administración, " α " sería mucho menor que uno, tanto menor como mayor haya sido la dosis y la fracción de receptores inicialmente ocupa-

dos, y se produciría una especie de "período refractario relativo" químico. En la situación hipotética de que todos los receptores fuesen ocupados simultáneamente, el sistema entraría en un estado comparable al período refractario absoluto. La administración repetida a intervalos cortos, de una droga haría que el valor de " α " fuera cada vez menor, siendo a la vez menor la sensibilidad del sistema a la droga. Esta es la situación operante durante el desarrollo de la

Salvas de 3 estímulos

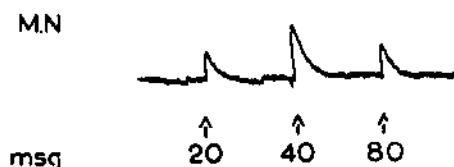


FIG. 12. Membrana nictitante de gato anestesiado. En los sitios indicados, se aplicaron salvas de tres estímulos a través de las fibras postganglionares del simpático cervical. Los números indican el intervalo, en milisegundos, entre los estímulos en cada salva. El que la respuesta sea menor para el intervalo máximo se atribuye a destrucción y difusión del mediador; el que sea menor también para el intervalo mínimo se atribuye a autoinhibición tachifiláctica.

taquifilaxis en su forma clásica. Al incorporar la función " α " a la ecuación propuesta, ésta toma la forma

$$P_E = \frac{6 \alpha A}{K_a + A} + 2$$

TAQUIFILAXIS A LOS MEDIADORES QUÍMICOS

La implicación más importante de la hipótesis propuesta es que predice la existencia de tachifilaxis en el caso de los mediadores químicos del sistema nervioso autónomo, y sugiere que tal tachifilaxis pudiera ser un mecanismo importante para la terminación de acción de los mediadores. De esta posibilidad Koelle,¹⁶ en un *Symposium* sobre catecolaminas reciente dice "... ello (la tachifilaxis) no ocurre con las catecolaminas de los mamíferos. Por lo que no será considerado, salvo para mencionar que los mecanismos involucrados en la producción de la tolerancia, en el mejor de los casos, se comprenden mal."

Adicionalmente, la hipótesis misma sugiere que, para las sustancias que forman uniones fugaces con el receptor, la tachifilaxis debe buscarse en el tiempo inmediato al contacto inicial del sistema con la sustancia, o sea, el mo-

mento en que " α " es mínima. Se han hecho tres tipos de experimento que confirman la predicción.

En el primero, hecho sobre membrana nictitante de gato estimulada por choques eléctricos máximos aplicados a las fibras postganglionares del simpático cervical, se midió la magnitud de las respuestas a salvas cortas que llevaban el mismo número de estímulos pero separados por intervalos variables. De no haber taquifilaxis, la sumación de los estímulos y la respuesta de la membrana deberían ser mayores mientras menor fuera el intervalo entre los estímulos, hasta la falla en la capacidad de conducción del nervio. De acuerdo con la hipótesis presentada, la autoinhibición se haría aparente por una disminución de la respuesta al hacerse suficientemente corto el intervalo entre los estímulos.

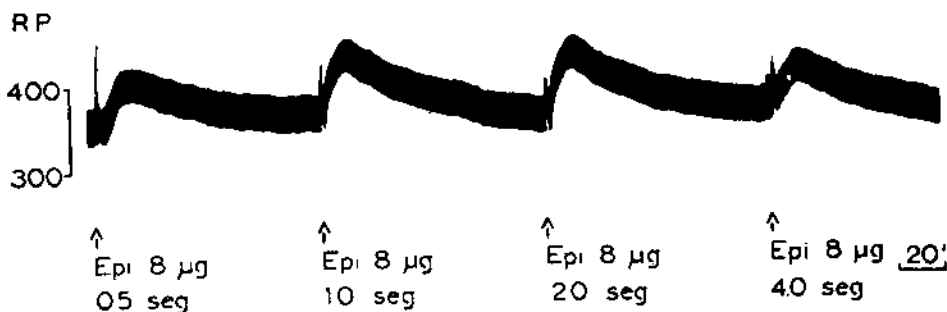


FIG. 13. Resistencia periférica en el lecho femoral de un perro anestesiado con una mezcla de hexobarbital sódico y barbital sódico. El área está siendo perfundida a gasto constante a través de una bomba sigamotor. En los sitios indicados, se hacen inyecciones intraarteriales de 8 microgramos de epinefrina (aproximadamente 0.5 mcg por kilo). En el lecho perfundido. En todos los casos, la catecolamina se administra diluida en 0.25 ml de agua destilada. La velocidad de administración se varía. La respuesta es máxima cuando se administra en 2.0 seg., menor cuando se administra más lentamente, pero también menor cuando se aumenta la velocidad. Esto último se atribuye a la taquifilaxis.

Este hecho se pudo comprobar, como se muestra en la figura 12. En este experimento la membrana nictitante recibió salvas de tres estímulos, separados por intervalos variables. Se muestran las respuestas que corresponden a 20, 40 y 80 msg. de intervalo. Nótese que la respuesta a los estímulos aplicados con intervalos de 40 es mayor que la que corresponde a 80, pero es también mayor que la que corresponde a 20. Hechos semejantes probablemente han sido observados con frecuencia accidentalmente pero han sido atribuidos *prima facies*, a fallas en la conducción del nervio, o han sido simplemente calificados como "fatiga de transmisión". Debe señalarse que un sistema como el usado en este experimento es de aquellos en que la taquifilaxis sería mínima.

En el segundo tipo de experimento se trató de mostrar la taquifilaxis a los mediadores adrenérgicos inyectados. Como la duración de la fase inicial de depresión de " α " es demasiado breve, no se puede buscar el fenómeno haciendo

arterial de cantidades iguales de epinefrina administradas a diversas velocidades. El lecho femoral estaba siendo perfundido a flujo constante, y las inyecciones se hicieron siempre en el mismo volumen de líquido. La respuesta máxima se obtuvo cuando la dosis se inyectó en 2 segundos. Fue menor cuando se inyectó en 4 segundos o a velocidades más lentas (no mostradas en la gráfica), pero fue también menor cuando se inyectó más aprisa, como pudo predecirse con base en la hipótesis actual.

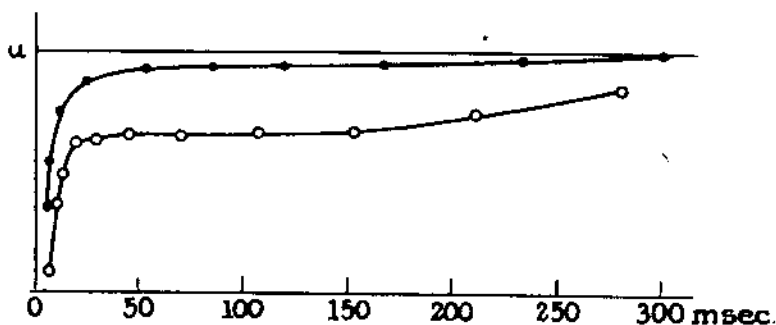


Fig. 15. Figura de Lorente de Nó (17) en que se muestran los potenciales postsinápticos que resultan de una salva presináptica de estímulos máximos después del condicionamiento por salvas máximas antidrómicas (puntos sólidos) o por salvas máximas ortodrómicas (círculos). "u" representa la altura del potencial sin condicionamiento. Las abscisas representan la altura del potencial sin condicionamiento. Las abscisas representan el intervalo, en milisegundos, después de la salva condicionante. La diferencia entre las ordenadas en cada curva fue interpretada como acción inhibitoria de los estímulos presinápticos. Puede representar taquifilaxis al mediador.

Este mismo tipo de respuesta se obtuvo en la frecuencia cardíaca, la presión arterial y la presión de latido de gatos que recibía inyecciones intraauriculares de epinefrina administradas a distintas velocidades. En la figura 14 se presentan los datos de un experimento de este tipo. Las ordenadas de la gráfica señalan la magnitud de las respuestas en porcentaje de la respuesta obtenida a la velocidad más baja de administración. Las abscisas representan la velocidad de administración en términos del logaritmo de los microlitros por segundo inyectados. Para los diversos elementos analizados, la respuesta creció inicialmente pero después decreció al hacerse más rápida la administración.

En el tercer tipo de experimento, se buscó confirmación experimental para la desviación en la curva de dosis respuesta que resultaría de la taquifilaxis a los mediadores. Se creyó que el sistema más conveniente sería el de un tejido aislado en donde se exagerara el fenómeno por ser gradual, en cada administración, el incremento de concentración a la que quedan expuestos los elementos efectoras. La desviación esperada se observó en experimentos en que se midió la sensibilidad del recto anterior de la rana eserinizada a diversas concentraciones de acetilcolina (véase la figura 4). Se obtuvieron curvas que se desvían progresivamente de la relación hipotética para condiciones en que es mi-

nima la taquifilaxis. El hecho de que la autoinhibición en el caso de la acetilcolina sea atribuida a depolarización no está en desacuerdo con que se considere como manifestación de taquifilaxis. Simplemente, implica que los fenómenos de repolarización requieren el que los receptores estén libres de mediador.

Muchos datos experimentales publicados, que han sido interpretados como debidos a mecanismos no relacionados a la taquifilaxis, pueden ser interpretados como manifestación de este fenómeno. Quisiera referirme sólo a un ejemplo. Lorente de Nó¹⁷ publicó la gráfica reproducida en la figura 15, en la que se presentan las alturas de las descargas postsinápticas originadas por salvas de estímulos máximos después de condicionar el sistema por la aplicación de una salva antidrómica (puntos sólidos) o por una salva ortodrómica (círculos). Las abscisas representan los tiempos después de la aplicación del estímulo condicionante. La "u" representa la altura de la respuesta no condicionada. Interpreta las diferencias como debidas a "la acción inhibidora de los impulsos presinápticos". De acuerdo con la teoría presente, podría tratarse de inhibición por taquifilaxis. Nótese la semejanza de estas curvas experimentales con la curva hipotética para la función de taquifilaxis.

ESPECULACIÓN ACERCA DEL POSIBLE SIGNIFICADO DE LA TAQUIFILAXIS

Mejor que presentar evidencia adicional de los trabajos propios o de hechos publicados por otros para abonar lo adecuado de la hipótesis propuesta o para apoyar que el fenómeno tenga lugar en el caso de los mediadores fisiológicos, creo pertinente especular brevemente acerca del posible significado biológico y médico de estos hechos.

La autoinhibición por secuestro de receptores, que es el hecho esencial de la taquifilaxis, debe ser visto como uno de los mecanismos fisiológicos de autorregulación. Significa que, a nivel de los efectores mismos, operan procesos que limitan la magnitud de la respuesta que son puestos en juegos por la estimulación a través del nervio, como en el caso de la fatiga de transmisión analizada hace varios años por Del Pozo,¹⁸ por la llegada de mediador a través de la sangre o por difusión a partir de un sitio vecino. Este fenómeno sería afín a los reflejos nerviosos antagónicos y se agregaría a los procesos de redistribución, de eliminación y de destrucción como mecanismo para la terminación de acción.

Es difícil, sin datos experimentales mucho más abundantes, decidir acerca de la importancia del proceso en la regulación normal de diversas actividades biológicas, pero es interesante especular acerca de la posibilidad de que sea operante en la regulación fina de la presión arterial.

Nos proponemos analizar la hipótesis de que un sustrato fisiológico, y quizá anatómico, para las diferencias individuales en presión arterial sea la susceptibilidad de cada sujeto al desarrollo de taquifilaxis. Es posible que la hipótesis

de que la población se distribuya en cuanto a presión media paralelamente a su distribución en cuanto a riqueza de receptores, pueda ser puesta a prueba. La implicación de que, en algunos casos, el desarrollo de hipertensión estuviera ligada a deficiencias congénitas o adquiridas para el desarrollo de dicha taquifilaxis sugiere un campo interesante de investigación clínica, y abre la puerta a la investigación de nuevos caminos de la terapéutica.

REFERENCIAS

1. Chen, K. K. y Schmidt, C. J.: *Pharmacol. Exper. Therap.*, 24:339, 1924.
2. Clark, A. J.: *The mode of Action of Drugs on Cells*, London, 1933.
3. Clark, A. J.: *General Pharmacology*, Vol. 4 de Heffter, Hubner y Schüller, *Handbuch der experimentellen Pharmacologie*, Berlín, 1937.
4. Rosenblueth, A.: *Am. J. Physiol.*, 101:149, 1932.
5. Furchgott, R. F.: *Pharmacol. Rev.*, 7:183, 1955.
6. Ariens, E. J., van Rossum, J. M. y Simonis, A. M.: *Pharmacol. Rev.*, 9: 218, 1957.
7. Gaddum, J. H.: *Pharmacol. Rev.*, 9:211, 1957.
8. Stephenson, R. P.: *Brit. J. Pharmacol.*, 11:379, 1956.
9. Winder, C. V., Anderson, M. M. y Parke, H. C.: *J. Pharmacol. Exper. Therap.*, 93:63, 1948.
10. Pardo, E. G. y Magaña, J. L.: *Fed. Proc.*, 18:431, 1959.
11. Pardo, E. G. y Magaña, J. L.: En preparación, 1959.
12. Gaddum, J. H. y Kwiatkowski, H.: *J. Physiol.*, 94:87, 1938.
13. Horita, A. y Dille, J. M.: *J. Pharmacol. Exper. Therap.*, 106:396, 1952.
14. Horita, A., West, C. T. y Dille, M. J.: *J. Pharmacol. Exper. Therap.*, 198:224, 1953.
15. Nickerson, M.: *Pharmacol. Rev.*, 9:246, 1957.
16. Koelle, G. B.: *Pharmacol. Rev.*, 11:381, 1959.
17. Lorente de Nó, R. y Laporte, Y.: *J. Cel. & Comp. Physiol.* 35:155, 1950.
18. Del Pozo, E. C.: *Amer. J. Physiol.*, 135:763, 1942.

CONTRIBUCION AL ESTUDIO DE LA TAQUIFILAXIS

COMENTARIO AL TRABAJO DEL DR. EFRAIN PARDO CODINA *

DR. RAMÓN PÉREZ CIRERA.

ES PARA MÍ gran honor el haber sido designado por el presidente de nuestra Corporación, para dar hoy la bienvenida y comentar el trabajo de ingreso, de un nuevo académico, el Sr. Dr. Efraín G. Pardo Codina, profesor de Farmacología de la Facultad de Medicina, y autor de numerosos trabajos de investigación en esta rama de las Ciencias Médicas.

El tema elegido por el Dr. Pardo es altamente sugestivo. En su trabajo ha propuesto, en esencia una hipótesis nueva para las relaciones entre magnitud de las respuestas biológicas y la concentración de droga activa, y ha sugerido una interpretación del fenómeno de la taquifilaxia, basada en la teoría de un equilibrio dinámico, entre droga y los receptores, habiendo señalado la posibilidad de que este fenómeno se presente en el caso de los mediadores fisiológicos y pueda intervenir en la regulación de algunas funciones.

La expresión matemática propuesta para las relaciones, entre dosis y respuesta, acepta la relación hiperbólica entre concentración de droga y ocupación de receptores, que es base del concepto clásico, pero propone diferencias en susceptibilidad de los efectores individuales, que serían base del componente sigmoideo de las curvas construidas, utilizando la ecuación propuesta por Pardo. Tales posibles variaciones en susceptibilidad, vienen siendo discutidas desde hace treinta años, y ya Rosenblueth alrededor de 1930 presenta argumentos en contra de su importancia, cuando menos en algunos sistemas, p. ej., la estimulación del vago y disminución de frecuencia cardíaca.

El concepto general, sin embargo no ha sido abandonado (Winder, 1948), y la sugestión actual del Dr. Pardo tiene el mérito de proponer una base plausible, para las diferencias en susceptibilidad entre los diferentes efectores (las

* Leído en la sesión ordinaria del 29 de julio de 1959.

variaciones en cantidad de receptores para los distintos efectores), y de presentar datos experimentales acordes, con la formulación matemática que propone. Debe de cualquier manera, señalarse, que será muy difícil demostrar directamente la base de las diferencias sugeridas, y que el hecho de que algunos datos experimentales estén de acuerdo con una fórmula, se compensa por el hecho de que hay otros datos que a su vez, están de acuerdo con otras fórmulas.

En el estado actual de nuestros conocimientos, las ecuaciones diversas que se refieren a hechos biológicos, deben de verse como descripciones simbólicas parciales de los fenómenos, y no debemos atribuir a ellas significado más trascendente, ni exigirles que engloben la totalidad de los factores involucrados.

En relación a la taquifilaxia, se propone esencialmente, que durante una parte del tiempo que dura la unión entre droga y receptor, dicha unión no contribuye a los procesos de excitación, y si, en cambio, queda el receptor eliminado como punto nuevo de combinación. Este concepto no hace sino ofrecer una interpretación más a la hipótesis frecuentemente aceptada, de que la taquifilaxia, se deba a una disminución en el número de receptores disponibles, para la acción de las drogas. La interpretación sin embargo, es de tal naturaleza que puede someterse a comprobación experimental, e implica que la capacidad para producir taquifilaxia, no es característica peculiar de un grupo especial de drogas, sino que es común a todas, y depende de la vida media o duración de la combinación, entre el receptor y la droga. Ello significa una especie de equilibrio dinámico, en el que unos receptores estarían secuestrados, es decir eliminados, en un momento y en otros, en otro momento. Esto parece más razonable que postular que hay unión irreversible con la droga en algunos receptores, o que hay formas inactivas nunca identificadas de la droga, que ocupan el receptor, pero no crean los fenómenos o disturbios localizados, indispensables para el proceso de excitación.

Quisiera señalar, y creo que el autor está de acuerdo con esta posibilidad, que la teoría que propone para la taquifilaxia no requiere necesariamente, que sea adecuada la formulación, que antes hace para las relaciones entre dosis y respuesta. La función " α " puede ser incorporada a cualquiera de las ecuaciones que el mismo menciona, e incluso parece estar relacionada al constante de "afinidad específica" que utiliza Ariens.

Sin embargo, es posible que, de no existir las variaciones sugeridas en densidad, o cantidad de receptores, entre las diversas unidades efector, tendríamos que suponer que la aparición de la taquifilaxia sería un fenómeno brusco, que tendría lugar cuando, en cada unidad efector, quedara eliminada la fracción de receptores justa, para que los restantes resultaran insuficientes para la activación del efector. Esto no sucede así, sino que el proceso se desarrolla gradualmente, implicando variaciones entre diversos efectores, quizá del tipo sugerido.

El hecho de mayor trascendencia entre los que propone Pardo es que el fenómeno de taquifilaxia tenga lugar en el caso de los mediadores fisiológicos,

y que los diversos fenómenos de autoinhibición deben considerarse como ejemplos de taquifilaxia. A primera vista, esto pudiera parecer una sugestión de extender convencionalmente el término taquifilaxia, para incluir estos fenómenos, pero en realidad, la propuesta lleva consigo una explicación de los procesos que tienen lugar en estos casos.

Serían manifestaciones de taquifilaxia el fenómeno de Wedensky, la fatiga de transmisión, la inhibición por estímulos presinápticos comunicada por Lorente de Nó, algunas fallas de transmisión a través de los ganglios, la acción inhibidora de concentraciones bajas de acetilcolina, para las respuestas a la misma droga del intestino aislado, las diferencias en amplitud de respuesta, obtenidas cuando en intestino aislado, se construyen curvas de dosis respuesta, comenzando por las dosis más bajas o por las más altas. La misma potenciación por denervación, ha sido atribuida a que en el tejido innervado existen pequeñas porciones inhibitorias del mediador, que desaparecen después de la denervación.

Me parece muy interesante, la posibilidad sugerida de que la taquifilaxia a los mediadores adrenérgicos pudiera constituir un proceso normal en la regulación de la presión arterial, y que variaciones en susceptibilidad a la taquifilaxia, basadas en diferencias individuales en riqueza de receptores, fueran el origen de tendencias diversas para el desarrollo de hipertensión, o de los mismos niveles normales diversos de presión arterial. Se han hecho muchos esfuerzos en el pasado para analizar la posibilidad de que los individuos con tendencia a la hipertensión mostraran concentraciones sanguíneas más elevadas de catecolaminas, que los sujetos sin tales tendencias. Estas variaciones no se han encontrado, pero la existencia de diferencias en sensibilidad, quizá debida a la taquifilaxia, tendría un significado parecido. La falla hipotética en el desarrollo de la taquifilaxia en los individuos hipertensos, sería debida a una mayor riqueza en receptores, no importando que la sustancia hipertensinogena sea una droga adrenérgica, u otras sustancias distintas por ejemplo de origen renal.

Me parece que resultará difícil analizar la posibilidad sugerida en animales de experimentación, especialmente en vista de que los que se han hecho hipertensos por los diversos procedimientos conocidos, no son adecuados, porque el estado patológico provocado no depende de peculiaridades propias del animal como individuo, sino del procedimiento que está diseñado para que todos los animales tratados de esa manera se hagan hipertensos. De todas maneras me parece una sugestión interesante en un campo en el que se requieren nuevos enfoques.

Yo me complazco en felicitar al Dr. Pardo por su contribución llevada a cabo con serio rigor científico, lo mismo que por su ingreso a esta Academia. Al recibirlo hoy en su seno, consagra así su estimación al hombre dedicado al estudio y a la investigación.