

# Unión a las proteínas plasmáticas y acceso de las benzodiazepinas al sistema nervioso central

L. Aguilera\* y R. Calvo\*\*

\*Sección de Anestesiología-Reanimación. Hospital Galdakao. Galdakao. Vizcaya. \*\*Departamento de Farmacología. Universidad del País Vasco. Leioa. Vizcaya.

La acción farmacológica está determinada por la interacción fisicoquímica entre el fármaco y ciertas moléculas (generalmente denominadas receptores) presentes en el organismo. Pero para que esta interacción tenga lugar, el fármaco debe llegar al punto de acción, ya que la magnitud de la respuesta estará en relación con la concentración de fármaco en dicho lugar (biofase). Dado que tiene que cruzar numerosas membranas biológicas para llegar a la biofase, existen muchos factores que determinan su concentración en la misma, como son sus características fisicoquímicas y farmacocinéticas, su forma de administración y las variables fisiopatológicas o genéticas de cada individuo.

Todos estos factores, en especial los farmacocinéticos, son de relevancia clínica en el caso de las benzodiazepinas, ya que hoy día se admite que las acciones clínicas de estas sustancias tan amplias y variables (ansiolítica, hipnótica, etc.,) están en función precisamente de sus propiedades farmacocinéticas. Tomando como base las diferencias farmacocinéticas entre las distintas sustancias de esta amplia familia, es posible su valoración y aplicación clínica diferenciada<sup>1</sup>.

Se acepta universalmente que las benzodiazepinas realizan sus funciones sólo a través de su unión con receptores específicos benzodiazepínicos, que se encuentran exclusivamente en el sistema nervioso central (SNC)<sup>2</sup>. El acceso de fármacos al SNC constituye uno de los puntos más conflictivos y discutidos dentro del amplio campo de la distribución de fármacos en el organismo. Hace años que se ha superado el concepto de barrera hematoencefálica, y hoy se admite que la a veces restringida distribución de fármacos en el SNC se debe a las diferencias estructurales y funcionales de las células endoteliales del capilar respecto a las de otros territorios del organismo. En cambio, los proce-

dos que regulan el paso de sustancias al SNC son semejantes a los que intervienen en otros puntos, destacando su liposolubilidad, grado de ionización, fijación a proteínas plasmáticas, aporte sanguíneo y la existencia de sistemas de transporte activo.

La influencia de factores como liposolubilidad y grado de disociación en el acceso de fármacos al SNC es ampliamente conocido y generalmente se supone que todas las benzodiazepinas son suficientemente liposolubles como para que su distribución de la sangre al cerebro no se encuentre limitada. Sin embargo, sus diferencias en este sentido sí son importantes en la práctica clínica, ya que pueden determinar su inicio y duración de acción. Así, el flunitrazepam y el diazepam penetran rápidamente en el SNC, debido a su mayor liposolubilidad, y por tanto el comienzo de su acción es rápido. Sin embargo, el lorazepam presenta un comienzo de acción más lento (10 min tras administración intravenosa) que se explicaría por su menor coeficiente de reparto lípido/agua<sup>3</sup>. El midazolam, una nueva benzodiazepina soluble en agua, presenta curiosamente un inicio de acción muy rápido (30 seg); esto es debido a que en la sangre, a pH 7,4, cambia su estructura, convirtiéndose en una molécula altamente liposoluble<sup>4</sup>. La utilidad de algunos de estos fármacos como hipnóticos viene justificada por la rápida aparición de sus efectos.

También la duración de la acción de las benzodiazepinas está en relación con su distribución, que a su vez depende de su liposolubilidad. Otros factores (como la metabolización) parecen desempeñar un papel secundario en la finalización de la acción de estos fármacos, sobre todo cuando se administran a dosis única intravenosa. Así, el diazepam tiene una duración de acción relativamente corta, a pesar de su tiempo de vida media largo (40 h), debido

TABLA I  
 FIJACIÓN DE DIACEPAM, FLUNITRACEPAM Y LORACEPAM A LAS PROTEÍNAS  
 PLASMÁTICAS TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE HEPARINA *IN VIVO*

	Fracción libre (%)		
	Diacepam (1 µg/ml)	Loracepam (50 ng/ml)	Flunitracepam (0,5 µg/ml)
Antes (n=5)	1,88 ± 0,10	9,43 ± 0,43	3,70 ± 0,22
Tras heparina (10 min) (n=5)	3,20 ± 0,55*	9,67 ± 1,24	6,20 ± 1,24*

\*p < 0,05. Incremento de ácidos grasos libres: de 0,16 mEq/l (control) a 0,34 ± 0,08 mEq/l (tras heparina, 10 min), p < 0,01.

a su distribución rápida y amplia a tejidos periféricos<sup>1</sup>.

Pero hay otro factor, menos estudiado y sin embargo muy importante en la práctica, que puede ser influido por alteraciones fisiopatológicas y terapéuticas: la fijación a las proteínas plasmáticas. Se sabe que la fijación de fármacos a las proteínas plasmáticas constituye un factor limitante en su acceso al SNC<sup>5</sup> y se admite también que únicamente la fracción libre es farmacológicamente activa. Por tanto, incluso pequeños cambios en la fijación de fármacos que se unen en gran proporción a las proteínas plasmáticas y que actúan en el SNC, como es el caso de las benzodiazepinas, pueden alterar su respuesta clínica y su toxicidad.

Todas las benzodiazepinas se unen en alta proporción a las proteínas plasmáticas (84-99 %) con la única excepción del clonacepam (47 %). La albúmina es la principal proteína implicada en la fijación de estos fármacos, habiéndose descrito incluso un lugar de fijación específico para el diacepam denominado lugar II, al que se unen además algunas otras sustancias con estructura de ácidos carboxílicos<sup>6</sup>. Se sabe también que los ácidos grasos endógenos, a pesar de poseer sus propios lugares de fijación, cuando alcanzan niveles supra fisiológicos, se unen al lugar II, influyendo en la fijación del diacepam al mismo<sup>7</sup>. Otros lugares de fijación de fármacos en la albúmina son el lugar I, al que se fijan inespecíficamente muchos fármacos y sustancias endógenas, y el lugar III, específico de digoxina y otros glucósidos cardiotónicos.

El conocimiento del lugar y de las características de fijación de una sustancia a las proteínas plasmáticas es fundamental a la hora de poder predecir cómo se verán afectados sus efectos farmacológicos, debido a administración simultánea de otros productos, o a situaciones fisiopatológicas presentes en el individuo.

La mayoría de los estudios que existen en la literatura en este sentido sobre las benzodiazepinas se limitan al diacepam, asumiendo un comportamiento similar del resto de las sustancias de este grupo. Así, se han descrito cambios en la fracción libre de diacepam en presencia de niveles elevados de ácidos grasos libres, debido a la administración de heparina<sup>8</sup>. El flunitracepam presenta un comportamiento similar al descrito para el diacepam, mientras que el loracepam no se ve afectado por incrementos en los niveles de ácidos grasos libres<sup>9,10</sup> (tabla I). No existen datos en este sentido para otras benzodiazepinas, pero estos hallazgos apuntan a considerar un poco simplista la idea de tomar el diacepam como modelo y presuponer modificaciones semejantes en la fijación plasmática de todas las benzodiazepinas.

De hecho, el valproato sódico, fármaco antiépico cuya estructura química es muy semejante a los ácidos grasos, desplaza al diacepam de su fijación a la albúmina, tanto cuando se añade a suero de voluntarios como cuando se estudia en pacientes sometidos a terapia con valproato sódico<sup>11</sup>.

El flunitracepam y el diacepam presentan un comportamiento similar, pero no así el loracepam cuya fijación a proteínas plasmáticas no se ve afectada por concentraciones terapéuticas de valproato sódico<sup>12</sup> (tabla II). Esta menor tendencia del loracepam a cambiar su fracción libre en presencia de valproato podría hacer su uso más recomendable, en lugar del diacepam, en el tratamiento del estatus epiléptico<sup>13</sup> en pacientes que reciben valproato sódico.

Otro tema atrayente desde el punto de vista clínico es el papel que pueden desempeñar diversos estados fisiopatológicos en la fijación plasmática de las benzodiazepinas. La insuficiencia renal fue el primer estado patológico donde se observó un incremento de la fracción libre de

TABLA II  
EFECTO DEL VALPROATO SÓDICO SOBRE LA FIJACIÓN PROTEICA DE DIACEPAM,  
LORACEPAM Y FLUNITRACEPAM

	Control	Valproato (100 µg/ml)	Valproato (1.000 µg/ml)
Porcentaje libre de diacepam (1 µg/ml) (n=10)	2,01 ± 0,12	4,30 ± 0,21*	10,94 ± 1,10*
Porcentaje libre de loracepam (50 ng/ml) (n=10)	11,02 ± 0,34	13,77 ± 0,70**	23,02 ± 0,43*
Porcentaje libre de flunitracepam (0,5 µg/ml) (n=10)	4,30 ± 0,26	5,01 ± 0,43**	20,18 ± 1,20*

\*p < 0,05. \*\*Diferencia no significativa.

TABLA III  
FIJACIÓN DEL DIACEPAM Y LORACEPAM EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL

	Diacepam libre (%)	Loracepam libre (%)	Albúmina (g/l)	Ácidos grasos (mEq/l)
Control (n=12)	1,82 ± 0,18	10,38 ± 0,63	45,80 ± 1,5	0,16 ± 0,06
Pacientes con insuficiencia renal (n=12)	4,24 ± 0,41*	18,29 ± 1,56*	37,95 ± 1,3***	0,22 ± 0,08**

\*p < 0,001. \*\*Coeficiente de correlación: porcentaje libre de diacepam versus ácidos grasos libres: 0,6940; p < 0,01. \*\*\*Coeficiente de correlación: porcentaje libre de diacepam versus albúmina: -0,6994; p < 0,02.

numerosos fármacos<sup>14</sup>. La fijación de diacepam a las proteínas plasmáticas está también disminuida en pacientes con insuficiencia renal<sup>15</sup>; esta disminución se relaciona en parte con el descenso en las cifras de albúmina, y también con la presencia de sustancias endógenas (como por ejemplo ácidos grasos libres), que interfieren en su fijación. La unión del loracepam también está afectada en estos enfermos; sin embargo, el incremento en la fracción libre no está relacionada con los niveles de ácidos grasos, como era de esperar (tabla III)<sup>16</sup>. Se han descrito también aumentos en fracción libre del midazolam<sup>17</sup> y oxacepam<sup>18</sup> en pacientes renales en relación a voluntarios sanos. En los enfermos con cirrosis hepática se han detectado cambios en la fijación de diacepam<sup>19</sup> y loracepam<sup>16</sup>. La disminución en la fijación observada en estos pacientes correlaciona negativamente con la hipoalbuminemia, por lo que éste parece ser el único factor responsable de los cambios observados (tabla IV)<sup>16</sup>. No existen datos sobre la influencia de estas patologías en la fijación plasmática de otras benzodiazepinas.

Todo lo expuesto se refiere a datos *in vitro*, situación alejada de la real, y, por tanto, la repercusión clínica de los cambios antes comenta-

dos puede presuponerse, pero es difícil de evaluar. Existen escasos datos sobre la trascendencia en la práctica diaria de las modificaciones anteriormente descritas. Greenblatt y Koch-Weser, en 1974<sup>20</sup>, observaron una depresión excesiva del SNC en pacientes tratados con diacepam y clordiacepóxido, que asociaron a sus bajos niveles de albúmina sérica. Se ha descrito también un aumento de la incidencia de toxicidad debida a fluracepam y nitracepam en ancianos, que se ha asociado a cambios en su fijación a las proteínas plasmáticas<sup>21</sup>.

Más recientemente, Halliday et al<sup>22</sup> han observado en 101 pacientes una relación entre el tiempo de inducción de anestesia con midazolam y las cifras de albúmina. Estos autores han detectado, así mismo, un mayor efecto del midazolam en pacientes previamente tratados con ácido acetilsalicílico, hecho que han atribuido al desplazamiento del midazolam de su fijación a la albúmina por este analgésico.

Sin embargo, es difícil obtener *in vivo* evidencia de que cambios en la fracción libre de estos fármacos sean los responsables de su mayor acceso al SNC, y por tanto, de la potenciación de sus efectos, por lo que es preciso con frecuencia recurrir a modelos animales.

TABLA IV  
FIJACIÓN DE DIACEPAM Y LORACEPAM EN PACIENTES CIRRÓTICOS

	Diacepam libre (%)	Loracepam libre (%)	Albúmina (g/l)
Control (n=7)	1,82 ± 0,18	10,38 ± 0,63	45,70 ± 1,3
Cirróticos (n=7)	4,55 ± 0,57*	18,70 ± 1,75*	29,00 ± 1,8**

\* $p < 0,001$ . \*\*Coeficiente de correlación: porcentaje libre de diacepam *versus* albúmina:  $-0,9091$ ;  $p < 0,001$ ; porcentaje libre de loracepam *versus* albúmina:  $-0,9285$ ;  $p < 0,001$ .

Uno de los primeros estudios realizados en este sentido se refiere al tiopental. Gsögor y Kezrez, en 1970<sup>23</sup>, demostraron que ratas pretratadas con una sulfamida (desplazante del tiopental de su fijación a la albúmina *in vitro*) necesitaban menos dosis del barbitúrico para alcanzar el mismo grado de anestesia, valorado por la pérdida del reflejo corneal. Así mismo, en un trabajo realizado en conejos, se demostró que los animales pretratados con valproato sódico, tras anestesia con tiopental perdían el reflejo corneal con dosis del orden de la mitad de las necesarias en animales control<sup>24</sup>.

Respecto a las benzodiazepinas, existían pocos datos en la literatura. Por tanto, se ha valorado la repercusión en su acceso al SNC en situaciones como las comentadas anteriormente, donde se habían observado previamente cambios *in vitro*.

Se determinó en un grupo de conejos la dosis de flunitracepam necesaria para inducir el sueño, y se observó que era significativamente menor cuando los animales eran pretratados con una sola dosis intravenosa de valproato sódico<sup>25</sup>. Los niveles libres en suero y los cerebrales en dichos animales estaban aumentados respecto a los controles, lo que indica que el mayor efecto del flunitracepam es debido a su mayor acceso al SNC, como consecuencia del incremento en la fracción libre, y no a una interacción farmacodinámica. Hechos similares se observaron con midazolam<sup>26</sup>, con la peculiaridad de que el tratamiento con valproato dio lugar, en este caso, a la aparición de depresión respiratoria en el 50 % de los animales estudiados, asociada a niveles elevados de midazolam en cerebro.

Por otra parte, cuando se realizó un estudio con midazolam en animales a los que previamente se indujo una insuficiencia renal, se obtuvieron resultados similares<sup>27</sup>, que una vez

más han puesto de manifiesto la existencia de una relación entre el incremento en la fracción libre plasmática de las benzodiazepinas y su mayor acceso al SNC.

Ante estos resultados, se recomienda al clínico una mayor precaución en la utilización de estos fármacos en la anestesia cuando se sospechen cambios en su fijación a las proteínas plasmáticas, que pueden ser inducidos por situaciones fisiopatológicas preexistentes o interacciones con otros fármacos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. KANTO J, KLÖTZ W. Intravenous benzodiazepines as anaesthetic agents: pharmacokinetics and clinical consequences. *Acta Anaesth Scand* 1982; 26: 554-569.
2. COSTA E. The role of gamma-aminobutyric acid in the action of 1'-4 benzodiazepines. *Trends Pharmacol Sci* 1979; 1: 1-44.
3. AMEER B, GREENBLATT D. Lorazepam: a review of its clinical pharmacological properties and therapeutic uses. *Drugs* 1981; 21: 161-170.
4. DUNDEE J, HALLYDAY N, LONGHRAN P. Variation in response to midazolam. *Br J Clin Pharmacol* 1984; 17: 645P-646P.
5. ERILL S. Paso de fármacos al sistema nervioso central. En: J. Esplugues. *Perspectivas terapéuticas: sistema nervioso central*. Valencia, Fundación García Muñoz, 1981; 1-6.
6. SUDLOW G, BIRKETT D, WADE D. Further characterization of specific drug binding sites on human serum albumin. *Mol Pharmacol* 1976; 12: 1.502-1.561.
7. SELLERS EM, NARANJO C, ABEL J, KHONW V, ALEXANDER P. Fatty acid modulation or reciprocal variation in diazepam and warfarin free fraction. *Clin Pharmacol Ther* 1980; 27: 285.
8. NARANJO C, KNEW V, SELLERS EM. Nonfatty acid-modulated variations in drug binding due to heparin. *Clin Pharmacol Ther* 1982; 31: 746-752.

9. CALVO R, CARLOS R, AGUILERA L, TRINCADO G. Estudio comparativo de la fijación de diazepam y lorazepam a las proteínas plasmáticas. II Reunión Luso-Española de Farmacología. Coimbra, 1983; F 18.
10. RODRIGUEZ-SASIAIN JM, CALVO R, CARLOS R. Influencia de diversos factores sobre la unión del flunitrazepam a las proteínas plasmáticas. XXVI Congreso Nacional de la AEFH. La Toja, 1981; 245-249.
11. DHILLON S, RICHENS A. Serum protein binding of diazepam and its displacement by valproic acid in vitro. *Br J Clin* 1982; 12: 591-592.
12. CALVO R, CARLOS R, ERILL S. Differential effects of valproic acid on the serum protein binding of lorazepam and diazepam. *Int J Clin Pharmacol Res* 1986; 6: 213-215.
13. WALKER J, HOMAN R, VASKO M. Lorazepam in status epilepticus. *Ann Neurol* 1979; 6: 207-210.
14. REIDENBERG MM, AFFRIME M. Influence of disease on binding of drugs to plasma protein. *Ann NY Acad Sci* 1973; 226: 115-126.
15. KOBER A, SJÖHÖLM I, BORG A, ÖDAR-CEDERLÖF I. Protein binding of diazepam and digitoxin in uremic and normal serum. *Biochem Pharmacol* 1979; 28: 311-316.
16. AGUILERA L. Estudio de la fijación a las proteínas plasmáticas de diazepam, lorazepam y flunitrazepam en distintas situaciones fisiopatológicas y terapéuticas. Tesis doctoral. Universidad del País Vasco. Leioa, 1986.
17. VINIK HR, REVES JG, GREENBLATT DJ, ABERRETHY DR, SMITH LR. The pharmacokinetics of midazolam in chronic renal failure patients. *Anesthesiology* 1983; 59: 390-394.
18. ÖDAR-CEDERLÖF I, LUNDE D, SJÖQVIST F. Oxazepam disposition in uremic patients. *Acta Pharmacol Toxicol* 1977; 40: 52-62.
19. KLOTZ U, AVANT G, HOYUMPA A, SCHENKER S, WILKINSON G. The effects of age and liver disease on the disposition and elimination of diazepam in adult man. *J Clin Invest* 1975; 55: 347-359.
20. GREENBLATT D, KOCH-WESSER J. Clinical toxicity of chlorthalidopoxide and diazepam in relation to serum albumin concentration. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. *Br J Clin Pharmacol* 1974; 7: 259-262.
21. GREENBLATT D, SHODER R. Caution on use of benzodiazepines in the elderly. *N Eng J Med* 1979; 300: 1.054-1.055.
22. HALLIDAY MJ, DUNDEE J, COLLIER PS, LOUGHON PG, HARPER KW. Influence of plasma proteins on the onset of hypnotic action of intravenous midazolam. *Anaesthesia* 1985; 40: 763-766.
23. CSÖGOR SI, KEREZ SF. Enhancement of thiopentone anaesthesia by sulphafurazole. *Br J Anaesth* 1970; 42: 988-991.
24. AGUILERA L, CALVO R, CARLOS R. Interaction between thiopentone and sodium valproate: an in vitro and in vivo study. *Br J Anaesth* 1986; 58: 1.380-1.383.
25. SUÁREZ E, SMITH Y, AGUILERA L, CALVO R. Cambios en la respuesta farmacológica del flunitrazepam motivados por la administración concomitante de valproato sódico. VIII Reunión Nacional de la Asociación Española de Farmacólogos. Jaca, 1984; 86.
26. SUÁREZ E, RATÓN J, CALVO R. Cambios en la fijación proteica y en la respuesta de midazolam inducidos por la administración previa de valproato sódico. *Rev Farmacol Clín Exper (Valencia)* 1985; 207.
27. SUÁREZ E, MARTINEZ I, VESGA MA, CALVO R. Influencia de la insuficiencia renal en la cinética de midazolam. Estudio «in vitro» e «in vivo». XI Reunión Nacional de la Sociedad Española de Farmacología. Santander, 1986; 183.

## DISCUSIÓN

- S. ERILL: Quisiera preguntar si, aparte de estos hallazgos relativos a la cifra de albúmina y la duración del efecto de estos compuestos, se han observado en la clínica casos de sedación excesiva o de depresión respiratoria e inesperada con fármacos sensibles a la tasa de fijación a las proteínas, como por ejemplo diazepam.
- L. AGUILERA: Efectivamente, es un hecho conocido en clínica que algunos pacientes presentan sedación excesiva con dosis relativamente bajas de diazepam. Esto sería especialmente cierto en pacientes con insuficiencia renal, cirrosis hepática, grandes quemados o neoplásicos en situación terminal, lo cual debe tenerse en cuenta para ajustar debidamente la dosis.

- M. PÉREZ-MATEOS: Quisiera plantear dos preguntas: ¿qué sistema de determinación se ha utilizado para medir la fracción libre de benzodiazepinas? y en relación con la pregunta del Dr. Erill, ¿han estudiado o tienen previsto llevar a cabo un estudio similar en pacientes con insuficiencia respiratoria? Hace algún tiempo comunicamos una alteración de la fijación de otros fármacos en esta situación, y quizá los cambios de PO<sub>2</sub>, PCO<sub>2</sub> y pH podrían contribuir a explicar la especial sensibilidad que estos pacientes tienen a las benzodiazepinas.
- L. AGUILERA: Respecto a la primera pregunta utilizamos la ultrafiltración. La segunda pregunta representa una buena sugerencia, puesto que es una observación clínica ampliamente aceptada que los pacientes con hiperventilación y

PCO<sub>2</sub> bajas presentan una mayor respuesta a las benzodicepinas.

S. ERILL: Me ha llamado la atención el hecho de que se haya citado precisamente el loracepam como un fármaco en el que se dan modificaciones de la fijación a proteínas, siendo un medicamento que se utiliza, o pretende utilizarse, para inducir amnesia en situaciones como cardioversión o en procedimientos dolorosos como la punción esternal, que a veces pueden requerir cierta disminución del nivel de consciencia. A mi entender es importante que se confirme el que un fármaco de este tipo no está sujeto a los avatares que puedan representar cambios de la tasa de albúmina por hipoalbuminemia o por

insuficiencia renal. Me pregunto si alguno de los presentes puede aportar más información en este sentido.

G. VÁZQUEZ: Yo trabajo en una unidad de cuidados intensivos, y la comunicación del Dr. Aguilera es muy interesante para los intensivistas por muchos motivos. En primer lugar, por la afectación multiorgánica que actualmente caracteriza a nuestros pacientes, los desequilibrios del medio interno que presentan sistemáticamente y por la administración simultánea de múltiples terapéuticas. Creo que el estudio del comportamiento de los fármacos en estas circunstancias es una línea de investigación interesante y necesaria en nuestro ámbito.