

1/202.
20/11



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina
División de Estudios Superiores

Curso de Especialización en Anestesiología
Hospital General de México S. S. A.

MECANISMOS CELULARES DE ACCION
DE LAS BENZODIAZEPINAS

TESIS DE POSTGRADO
Que para obtener el Título de
ANESTESIOLOGIA
P r e s e n t a

DRA. BERENICE E. BECERRA ROMERO

México, D. F.



1984



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

-- I N D I C E --

	PAGS.
I.- INTRODUCCION	1
II.- OBJETIVO	2
III.- EXCITABILIDAD NEURONAL	3
IV.- MECANISMOS INHIBITORIOS DEL SNC	5
V.- RECEPTORES DE BENZODIAZEPINAS	7
VI.- EFECTOS DE LAS BENZODIAZEPINAS SOBRE EL GABA	11
VII.- NUEVAS INVESTIGACIONES	13
VIII.-COMENTARIO	15
BIBLIOGRAFIA	17

MECANISMOS CELULARES DE ACCION
DE LAS BENZODIAZEPINAS.

I.- INTRODUCCION.

¿Como y por qué mecanismo actúan las benzodiazepinas? Esta pregunta continúa aún sin respuesta desde hace más de dos décadas en que éstos fármacos fueron sintetizados por primera vez.

Desde hace tiempo, entonces, se sabe que las benzodiazepinas son medicamentos eficaces en el manejo de la ansiedad, de la tensión, de la epilepsia, y de ciertas clases de espasticidad; además, de que tienen nulos efectos colaterales fuera del Sistema Nervioso Central, así como poca toxicidad; factores que han contribuido a su amplia utilización en la clínica.

II.- OBJETIVO.

La intención de éste trabajo es describir los avances recientes en la elucidación de los mecanismos de acción de las benzodiazepinas.

III.- EXCITABILIDAD NEURONAL.

Las neuronas son células muy particulares. Recogen información procedente, tanto del mundo externo, como del medio interno del organismo; organizan dicha información en el cerebro, para, finalmente, transmitir órdenes coordinadas a las demás células del cuerpo.

La comunicación entre neuronas y con sus órganos efectores es a base de una excitación eléctrica llamada potencial de acción, la cual se transforma en una señal química, el neurotransmisor. En las sinápsis, éste neurotransmisor, a su vez, da lugar a una modificación eléctrica en la neurona contigua.

Se calcula que hay treinta sustancias diferentes que son transmisores a nivel cerebral, ya sea con características excitatorias, o inhibitorias. El ácido glutámico es el principal neurotransmisor de tipo ex-

citatorio, mientras que el neurotransmisor inhibitorio más común es el ácido gammaaminobutírico, (GABA), estimándose que más de la tercera parte de las sinápsis en el cerebro lo emplean como transmisor.

Liberados en cantidades suficientes, los transmisores excitantes desencadenan en la neurona contigua un nuevo potencial de acción; en cambio, los inhibitorios impiden o entorpecen la formación de éste -- potencial de acción, en la neurona adyacente.

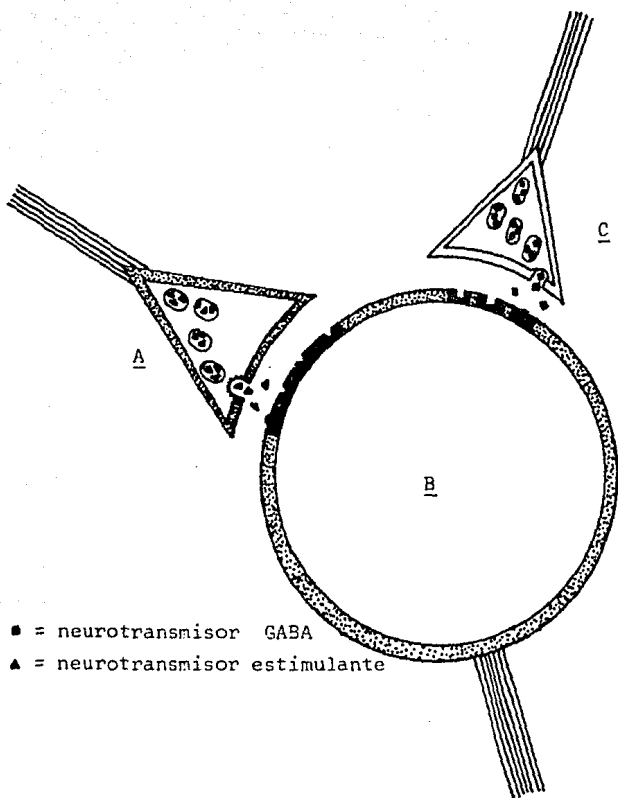
Se ha visto que existen drogas que pueden alterar la neurotransmisión, ya sea modificando directamente la excitabilidad eléctrica de la neurona, o alterando las señales químicas que transmiten; modulando -- así la actividad entre ellas.

IV.- MECANISMOS INHIBITORIOS DEL S.N.C.

Se reconoce al GABA como el más importante neurotransmisor inhibitorio del SNC; existiendo dos tipos de inhibición gabaérgica, los cuales difieren en la - disposición de los elementos neuronales y en los efectos funcionales de su activación.

1º.- La llamada inhibición postsináptica es mediada por una sinápsis axosomática o axodendrítica. En este tipo de circuito, el GABA liberado actúa en receptores específicos en la membrana subsináptica, que se encuentran asociados a un canal de cloro. La activación de éste receptor produce la apertura del canal, - provocando el flujo de iones cloro hacia el interior de la célula, siguiendo un gradiente de concentración. Este flujo de iones cloro ocasiona mayor negatividad en el interior de la célula, llevándola a una hiperpolarización, haciendo, de ésta forma, más difícil su - despolarización. (fig. 1)

BLOQUEO POSTSINAPTICO



- = neurotransisor GABA
- ▲ = neurotransisor estimulante

FIGURA 1 : La excitación de la neurona B se atenúa también si el transmisor inhibitorio de una neurona (C) hiperpolariza la membrana de la neurona B, expuesta a un influjo activador por parte de la neurona excitante A. El neurotransisor inhibitorio liberado a nivel de esta sinapsis, hace que la neurona B sea hiposensible a todos los estímulos -- excitatorios.

2º.- La inhibición gabaérgica presináptica opera por una vía axoaxonal; es decir, ésta neurona inhibitoria hace contacto con el axón de una neurona excitatoria. Al ser secretado el GABA a nivel de esta sinápsis, hace que el potencial de acción de la neurona excitatoria libere menos transmisor excitante. (fig. 2)

El ácido gamaaminobutírico interviene probablemente en todas las sinápsis espinales y cerebrales provistas de un mecanismo inhibitorio presináptico. Además, actúa en la mayoría de las sinápsis de mecanismo inhibitorio postsináptico a nivel del cerebro, aunque no así de la médula espinal.

BLOQUEO PRESINAPTICO

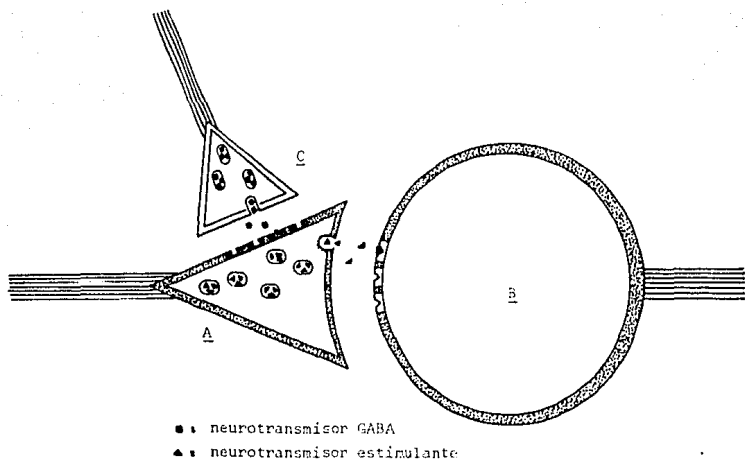


FIGURA 2 : La excitación de la neurona B se atenua si el neurotransmisor inhibitorio de una neurona (C) -GABA, porejemplo, influye en la terminación nerviosa de la neurona A que surte un efecto activador en la neurona B. El mediador inhibitorio secretado a nivel de esta sinapsis hace que el potencial de acción de la neurona A libere menos transmisor excitante.

V.- RECEPTORES DE BENZODIAZEPINAS.

A principios de los años setentas, y a raíz de una serie de trabajos efectuados en diversos centros de investigación, se constató que las benzodiazepinas activan mecanismos inhibitorios, ya sea pre o postsinápticos en los cuales interviene el GABA, o sea que potencian un mecanismo natural del SNC. ¿ Pero, de que manera refuerzan las benzodiazepinas a la función de las sinápsis gabaérgicas ? En 1977, Braestrup y Squires en Dinamarca, y Möhler y Okada, utilizando diazepam marcado, descubrieron que éstos fármacos se unen con receptores específicos del SNC, encajando en ellos como la llave en una cerradura.

El método de investigación es relativamente simple: Se prepararon y homogenizaron cerebros de ratas, aislando los fragmentos de la membrana neuronal en los que se suponía la presencia de receptores. En el tubo de ensayo que contenía esos fragmentos se agregó diazepam marcado con un isótopo altamente radioactivo.

Tras filtrar los fragmentos mediante un procedimiento especial, se midió cuanto diazepam radioactivo había quedado adherido a la membrana.

En una segunda fase, se agregaron diazepam radioactivo y flunitrazepam sin marcar en el tubo de ensayo que contenía los fragmentos de membrana, y se descubrió que apenas quedaban rastros de diazepam radioactivo en esos fragmentos. La explicación del fenómeno era que el flunitrazepam, una benzodiazepina de acción más potente, había desplazado de los receptores a la benzodiazepina más débil, el diazepam.

Estos hallazgos corroboraron la hipótesis de que el cerebro contiene receptores especiales, los cuales tienen la propiedad de ligarse con las benzodiazepinas, permitiendo que ejerzan su efecto. (fig. 3)

Los autores publicaron una relación que indica - los sitios en los cuales encontraron éstos receptores siendo en orden decreciente según la cantidad de receptores, los siguientes:

RECEPTORES DE BENZODIAZEPINAS



FIGURA 3 : Fotografía tomada con microscopio electrónico de una parte de tejido cerebral de una rata. La mancha negra, se formó por obra de las radiaciones de la molécula de benzodiazepina radiactiva fijada en el receptor benzodiazepínico (punto de contacto de las dos neuronas) A: Terminación de una neurona, con vesículas visibles (V) B: Dendrita de la neurona contigua S: intesticio sináptico. Aún no se sabe con certeza si los receptores benzodiazepínicos están localizados en la terminación de la neurona A, la membrana de la neurona B o en ambos lugares.

Corteza del lóbulo frontal
Corteza del lóbulo occipital
Vérnix
Corteza del lóbulo temporal
Hipocampo
Corteza del cerebro
Amígdala
Hipotálamo
Núcleo caudado
Putamen y globo pálido
Tálamo
Médula espinal
Bulbo raquídeo
Puente
Cuerpo calloso.

La falta de efectos depresivos sobre la respiración por éstas drgas, puede explicarse en base a la menor - cantidad de receptores a nivel del tallo cerebral.

Se encuentran, además, otros sitios que enlazan - benzodiazepinas, en la glía y en otros tejidos fuera -

del SNC, pero que presentan poca afinidad y exhiben un perfil farmacológico diferente de aquellos encontrados en la superficie neuronal. Estos sitios probablemente no están asociados con las acciones clínicas importantes de éstas drogas.

Ningún neurotransmisor establecido compete con las benzodiazepinas por el sitio de unión, entendiéndose que éstas drogas no actúan bloqueando directamente las acciones de algún transmisor a nivel del receptor. La evidencia de que potencializan la acción del GABA señala la posible asociación entre éste y las benzodiazepinas, pero aparentemente no se unen con el mismo receptor. Sin embargo sí se ha pensado en la posibilidad de que éstos sitios activos se encuentren muy próximos entre sí, formando un complejo macromolecular en la membrana neuronal que puede contener un canal para iones cloro, regulando así la excitabilidad neuronal. Es posible, además, la existencia de un sitio activo para barbitúricos muy cercano al destinado para las benzodiazepinas, lo cual explicaría la sobreposición de acciones clínicas entre benzodiazepinas y barbitúricos.

(fig. 4)

RECEPTORES DE BENZODIAZEPINAS

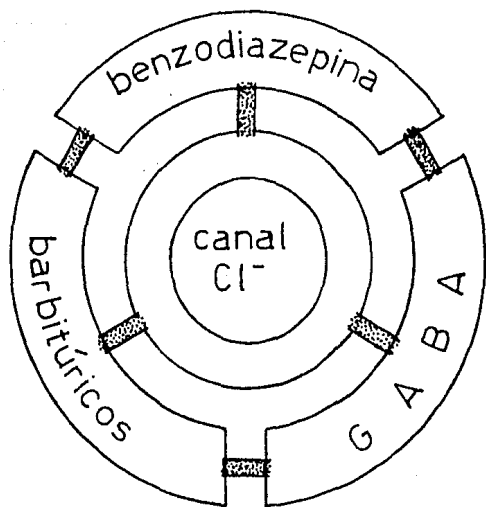


FIGURA 4 : Diagrama esquemático de lo que se -- considera el complejo macromolecular, conteniendo el sitio receptor para el GABA, para las benzodiazepinas y para los barbitúricos: el cual, además puede ser el sitio receptor para sustancias aún no descubiertas. El complejo incluye un canal para el ión cloro; las barras representan la interacción de los componentes mediada por el cloro que modifica la excitabilidad neuronal.

VI.- EFECTOS DE LAS BENZODIAZEPINAS SOBRE EL GABA.

Para poder comprender como las benzodiazepinas potencializan la acción del GABA, se realizaron experimentos utilizando cultivos de médula espinal de embrión de ratón, que fueron cultivados por varios meses. Estas células se analizaron por medio de una técnica -- llamada "Fluctuación o análisis de ruidos" que consiste en una grabación intracelular utilizando microelectrodos y manteniendo un control estricto del medio extracelular.

Esta investigación tiene la particularidad de delucidar el comportamiento de los canales de cloro ante la acción del GABA y las benzodiazepinas, ya que puede detectar las pequeñas fluctuaciones de corriente que ocurren en la membrana durante la respuesta al GABA. Estas fluctuaciones reflejan momentáneamente las variaciones aleatorias en el número promedio de canales abiertos a una concentración constante de neurotransmisor, así como el tiempo promedio que permanecen abiertos los canales de cloro. De ésta manera, es posible valorar los efectos de las benzodiazepinas sobre esta respuesta.

Este tipo de análisis ha demostrado que las benzodiazepinas no alteran la conductancia de los canales de cloro abiertos por GABA.

La potenciación a esteneurotransmisor se lleva a cabo incrementando la frecuencia con el que el canal inducido por GABA es abierto, a través de un aumento en la afinidad del receptor por el GABA o un incremento en la probabilidad de apertura del canal durante la ocupación del receptor. También se demostró que las benzodiazepinas aumentan en forma modesta el tiempo promedio de apertura de los canales.

Con esta investigación se consideró además que los barbitúricos influyen en la cinética de los canales del cloro activados por GABA, pero en contraste, éstas drogas aumentan grandemente el tiempo de apertura de los canales pero disminuyen la frecuencia.

VII.- NUEVAS INVESTIGACIONES.

Trabajos recientes han señalado dos tipos de sitios activos; dos proteínas distintas. Si éstos sitios diferentes están asociados con diferentes acciones farmacológicas de las drogas, es posible designar en un futuro a nuevos medicamentos que posean solamente uno de los efectos característicos de las benzodiazepinas, tales como su actividad ansiolítica, sin efectos sedativos o de relajación muscular.

La presencia de receptores para benzodiazepinas ha hecho suponer la existencia de sustancias endógenas con propiedades similares a las de éstas drogas. Los sitios de unión de los opiáceos, por ejemplo, fueron descritos antes de que las endorfinas fueran encontradas. Se han investigado varios candidatos para el papel de la "benzodiazepina endógena". La nicotinamida, las purinas -- tipo xantina y la inosina; presentan afinidad por los sitios activos para las benzodiazepinas, y están presentes en altas cantidades en el cerebro.

La inosina ha sido reportada como antagonista de los trastornos mentales inducidos por penti-n-tetrasol. Otros compuestos como las beta carbolinas son antagonistas de las acciones convulsivas y se han encontrado en el cerebro, mostrando tener, además, una alta afinidad por los sitios activos destinados a las benzodiazepinas.

La presencia de éstas sustancias en el cerebro, que se enlazan a los receptores de benzodiazepinas, ha ocasionado intentos para su purificación; sin embargo hasta el momento actual no ha sido posible la identificación de una sustancia con propiedades similares a las de las benzodiazepinas.

VIII.- COMENTARIO.

Una de las principales características del hombre actual, es la ansiedad, provocada por una multitud de causas resultantes de la compleja organización social, política y económica en que vivimos, aunado al gran desarrollo tecnológico alcanzado durante los últimos años.

Las investigaciones científicas encaminadas a descubrir drogas para el tratamiento de la ansiedad a dado como resultado la obtención de unos dos mil compuestos químicos de los cuales solo algunos han sido de utilidad clínica; entre ellos se encuentra a las benzodiazepinas, fármacos que han sido prescritos más ampliamente que cualquier otra droga en el mundo moderno.

Esta revisión bibliográfica es el resultado de mi interés por conocer más a fondo la acción farmacológica de éstas drogas, y a la vez, describir los conocimientos actuales sobre éste tema que para nosotros los anestesiólogos tiene un interés especial.

Conocer el mecanismo celular de acción de las benzo--
diazepinas nos brinda la oportunidad de que su aplicación
clínica, sea más científica y lógica, evitando así la ten-
dencia actual que existe al abuso y al mal uso de ellas.

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- BRAESTRUP C.; SQUIRES F.R.; Brain specific benzodiazepine receptors. Brit. J. Psychiatric. 133:249 -- 1978.
- 2.- BRAESTRUP C.; SQUIRES F.R.; Specific benzodiazepine receptors in rat brain characterized by high affinity H-diazepam binding. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1977; 74:3805-09.
- 3.- BRAESTRUP C.; ALBRECHTSEN R.; SQUIRES F.R.; High density of benzodiazepine receptors in human cortical areas. Nature. 269:702, 1977.
- 4.- BRILEY M. S.; LANGER S.R.; Influence of gaba receptor agonists and antagonists on the binding of 3H-diazepam to the benzodiazepine receptor. Eur. J. Pharmac. 52:129. 1978.
- 5.- BENZIDIAZEPINES TODAY AND TOMORROW.; International Medical Publishers, England 1980.
- 6.- COMITTE ON THE REVIEW OF MEDICINE; Systematic review of the benzodiazepines; March (29) Brit. Med J. 1980.
- 7.- COSTA E. ; GUIDOTTE A.; New concepts of the mechanisms of action of benzodiazepines. Life SCI 17:167 1975.
- 8.- GESCHWIND N.; Specializations of the human brain. Scientific American. 241:158. 1979.
- 9.- HUNKELER W.; MOHLER H.; Selective antagonists of benzodiazepines . Nature 290:514. 1981.
- 10.- IVERSEN L.L.; Gaba and benzodiazepine receptor Nature 275:477. 1978.
- 11.- IVERSEN L.L.; The chemistry of the brain. Scientific American 241:118 1979.

- 12.- KAGEYAMA H.; KUROSAWA A.; A probable site of action of diazepam in rat cerebellar gaba system. Life -- SCI 27:19 1980.
- 13.- KAROBATH M.; SPERK G.; Stimulation of benzodiazepine receptor binding by gamma aminobutiric acid Proc. Natl. Acad. SCI.USA 76:1004 1979.
- 14.- MACDONALD JF.; BARKER JL.; Inosine may be an edoge nous ligand for benzodiazepine receptor on cultu-- red spinal neurons. Science 205:715-717. 1979.
- 15.- MACDONALD JF.; BARKER JL.; Benzodiazepines specifi cally modulate gaba-mediated postsynaptic inhibi-- tion in cultured mammalian neurons. Nature 1928 271:563-564.
- 16.- MOHLER H.; OKADA T.; The benzodiazepine receptor - in normal and pathological human brain. Brit. J. - Psychiat. 133:261 1978.
- 17.- MOHLER H.; OKADA T.; Benzodiazepine receptor: La-- veling in intact animals with 3h flunitrazepan -- Euro. J. Pharmac. 48:213 1978.
- 18.- MOHLER H.; OKADA T.; Benzodiazepine receptor: De-- monstratio in Central Nervous System. Science 1977 198:849.
- 19.- MORENO C.; TORRES L.; Diazepán , neurotransmisores y receptores benzodiazepínicos. Rev. Mex. Anest. - 3:4 1980.
- 20.- MOHLER H.; OKADA T.; ENNA S.J.; Benzodiazepine and neurotransmisor receptor binding in rat brain after chronic administration of diazepam or phenobarbital Brain Research. 156:391 1978.
- 21.- RANSOM B.R.; CHRISTIAN CN.; Mouse espinal cord in cell culture; Synaptic activity and circuit beha-- vior. J. Neurophysiol. 40:1151-1162. 1977.
- 22.- SIEGHART W.; KAROBATH M.; Molecular heterogenety of benzodiazepine receptors. Nature 286:285-7 1980.

- 23.- SQUIRES RF.; BRAESTRUP C.; Benzodiazepine receptors in rat brain. Nature 266:732. 1977.
- 24.- STUDY RE.; BARKER JL.; Diazepam and Pentobarbital - Fluctation analysis reveals different mechanims for potentiation of gaba responses in cultured central neurons. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 78:7180-84 1981
- 25.- STUDY RE.; BARKER JL.; Cellular mechanisms of benzo diazepine action. JAMA 247:15, 2147-51. 1982.
- 26.- TALLMAN JF.; et. al.; Diazepan. Nature 279:383 1978
- 27.- TALLMAN JF.; THOMAS JW.; GABAergic modulation of ben zodiazepine binding site sensivity. Nature, 274:383 1978.