

11202

29



Universidad Nacional Autónoma
de México

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Hospital de Especialidades Centro Médico La Raza
Departamento de Anestesiología y Terapia Respiratoria

Los Receptores Benzodiazepínicos
en el Sistema Nervioso Central

TESIS

QUE PRESENTA EL

Dr. Jorge López Castillejos

PARA OBTENER EL GRADO EN LA
ESPECIALIDAD EN ANESTESIOLOGIA

MEXICO, D.F.

FEBRERO 1993

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 está 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.

LOS RECEPTORES BENZODIAZEPINICOS
EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Dr. Jorge López Castillejos^.

Dr. José Luis Pastrana Marquez^^.

Dr. Luis Pérez Tamayo^^^.

INTRODUCCION:

El presente estudio, explica la teoría de los receptores y habla de algunos neurotransmisores que intervienen en el mecanismo bioquímico de las benzodiazepinas a nivel cerebral.

El Acido Gama Aminobutírico (GABA) y La Glicina, conocidos actualmente como neuromoduladores a nivel cerebral y médula espinal respectivamente,¹ están comprometidos en el mecanismo de acción de los benzodiazepínicos, fármacos catalogados como tranquilizantes menores, y que, ultimamente han tenido un papel importante en anestesiología como inductores anestésicos.²

Su mecanismo de acción se ha descubierto con el desarrollo

Departamento de Anestesiología y Terapia Respiratoria.

Centro Médico "La Raza", Hospital de Especialidades.

^ Becario Segundo Año de Anestesiología.

^^ Médico de Base.

^^^ Jefe de Servicio.

llo de las técnicas bioquímicas, que inicialmente identificaron los receptores opiáceos, marcando con ésto, definitivamente nuevos caminos en la neurofarmacología.

HISTORIA:

Desde el Siglo pasado, se empezó a especular sobre la --- transmisión neurohumoral por la demostración de la existencia de solución de continuidad entre las células nerviosas, a la cual Ramón y Cajal,⁴ le llamó "Beso Protoplásmico", Sherrington le dió el nombre de Sinápsis, derivado del Griego que significa: conjunción, unión, cierre, atadura.^{4,5} La idea de que la transmisión neuronal en la Sinápsis se realiza por medio de una substancia química, es usualmente acreditada a Elliot,^{5,6} estudiante de la Universidad de Cambridge Inglaterra en 1904, quien sugirió que de la estimulación de los nervios periféricos autónomos podrían liberar pequeñas cantidades de una substancia química, para producir efectos en la célula contigua y transmitir un impulso. Sin embargo, quienes lo demostraron fueron Loewi's y Cannon^{4,5} en 1921 con la Acetilcolina y Noradrenalina respectivamente.

Desde hace 15 años se especuló la teoría de los receptores, pero con la identificación de los receptores opiáceos en la década pasada se ha marcado la pauta para nuevas interpretaciones moleculares de analgésicos y tranquilizantes.⁶

Hayashi en 1954⁵ propuso por primera vez al GABA como --- transmisor inhibitorio o neuromodulador en los mamíferos, basándose en el hecho de que éste se encuentra en importantes cantidades en el Sistema Nervioso Central, y en su actividad anticonvulsiva. Florey en el mismo año, encontró pequeñas cantidades en la Sinápsis neuronales del cerebro.⁵

Aprison y Werman¹ en 1965 sugirieron a La Glicina (otro aminoácido) como un neurotransmisor inhibitor a nivel del tronco cerebral y médula espinal. Esta, se ha encontrado en cantidades importantes a nivel de médula espinal y en cantidades menores en el tallo del cerebro.^{1,5}

En 1933, fueron sintetizados por primera vez compuestos benzodiazepínicos,⁵ con pruebas en grupos de animales se experimentó el Clorodiazepóxido con su efecto relajante antiestrictínico y bloqueo de los reflejos medulares. Randall y Cols⁵ en 1960, informaron del "amansamiento" que producía en varios animales. En 1961 el mismo autor⁷ hizo los primeros trabajos del producto R2 5-2.807 actualmente conocido con el clásico -- nombre de Diazepam,⁷ encaminados en un principio al campo de la psiquiatría, posteriormente se encontraron algunas otras -- aplicaciones como en la medicación preanestésica por Du Cailar⁷ en 1964; como agente inductor en el mismo año Campan y Espag -- nio, y Blondeu en 1965.⁷

Du Cailar, Gestin y Galibert en 1966⁷ describieron el uso del Diazepam "como agente de inducción en el curso de Narcoanalgesia". Esto fue estudiado detalladamente por varios grupos de Gran Bretaña como Cushman en 1966⁷; Brown y Dundee en 1968.⁷ Así, le fueron encontrando múltiples aplicaciones como agente terapéutico, una de las más sobresalientes es su aplicación en la eclampsia (que actualmente está muy discutida por su efecto en el producto),^{5,7} en el manejo de la epilepsia, y su empleo en el control del espasmo muscular del tetanos.⁷

En esa misma década, se sintetizan los Benzodiazepínicos-fluorados, quienes por su acción más intensa y prolongada se han utilizado como inductores endovenosos.⁵

Algunos de sus efectos clínicos, se explican por su acción en el sistema límbico, zona que inhibe las emociones, pero no queda claro su acción a nivel molecular.⁵ Actualmente con el desarrollo de la teoría de los receptores, se puede explicar parcialmente el mecanismo de acción de la mayoría de sus manifestaciones clínicas.

LOS MECANISMOS DEL TRANSMISOR Y DEL RECEPTOR DE MEMBRANA:

Han sido muy importantes los descubrimientos de la década pasada, concernientes a la manera en que las hormonas polipép-

tidas, las hormonas adrenérgicas y neurotransmisores afectan a sus "células blanco". Mucho de los efectos de los fármacos se explican con el concepto del receptor de membrana.³ Esto es, que una proteína de membrana celular molecularmente específica, reconoce selectivamente una hormona o un neurotransmisor llamado ligadura, y éstos, al unirse desencadenan una respuesta biológica; la especificidad es transmitida por la configuración molecular del receptor, y que admite sólo la ligadura precisa, unidos por leyes bioquímicas.^{3,9} Aunque hay sustancias exógenas parecidas molecularmente a las sustancias endógenas (ligaduras) propias de un receptor específico, tan parecidas bioquímicamente que pueden interactuar con cierto receptor inhibiendo o amplificando la respuesta biológica normal de dicho receptor.³ Esto explica y asienta las bases de los mecanismos de acción de muchos fármacos. (Fig. 1)

Así como las ligaduras se llaman agonistas por activar el receptor y transducir una respuesta, hay unas drogas llamadas antagonistas, que por ocupación del receptor interactúan con el, inactivando o abortando el efecto del agonista; con el desarrollo de las técnicas radioactivas para marcar las ligaduras, se han demostrado los sitios en diferentes órganos de "células blanco", y en la Sinápsis del sistema neuronal, en donde actúan los neurotransmisores. Con estas técnicas se demuestran las características cualitativas y cuantitativas de los receptores.^{3,6}

LOS MECANISMOS DEL RECEPTOR - EFECTOR

La respuesta biológica propia, es generada por una unidad separada denominada "el Efector". Alternativamente, la estimulación produce otra molécula o "segundo mensajero", y en otros casos, abre canales en la membrana celular, permitiendo flujos de concentraciones iónicas y gradientes eléctricos.¹⁰ (Fig. 1) Como ejemplo de "segundo mensajero" está el AMP cíclico (AMPC), identificado en los receptores Beta adrenérgicos,^{3,6} el cual es sintetizado a partir del ATP (Adenosin Tri Fosfato), estimulado por la enzima Adenilato Ciclasa; viene a dar respuesta a las preguntas formuladas a varios fenómenos biológicos.^{1,3,8} (Fig. 2)

Este tipo de mecanismo, actúa con los neurotransmisores para sus efectos postmembrana que transmite alguna neurona. Todavía no se identifican todos los "segundos mensajeros",-- sólo se sabe que el AMPC lo desempeña en varios receptores de diferentes neurotransmisores.^{3,6,8} De las concentraciones iónicas y gradientes eléctricos está como ejemplo "la bomba de sodio-potasio".⁸

También hay una regulación del número de receptores y su afinidad, el cual es un proceso fisiológico intrínseco del Sistema Nervioso Central según el estado de irritabilidad del organismo.⁹

EL ACIDO GAMA AMINOBUTIRICO COMO NEUROTRANSMISOR

El GABA neuromodulador cerebral, desempeña un importante papel en el mecanismo de los Benzodiazepínicos.^{1,3,5,10,11,12}

Actualmente, sabemos de la existencia de un buen número de diversos grupos de sustancias que intervienen en forma fundamental en el fenómeno de la transmisión Sináptica del Sistema Nervioso Central, llamados neurotransmisores. (Tabla 1) Barchas y Cols,⁶ han enumerado criterios que se resumen en cinco requisitos para identificar a un neurotransmisor: - (Fig. 3)

- 1) El compuesto debe estar presente (con sus precursores y enzimas que lo sintetizan) dentro de las terminaciones Sinápticas del Sistema Nervioso Central.
- 2) Deben existir mecanismos para su inactivación (catabolismo y recaptura).
- 3) Cuando el compuesto es administrado exógenamente, deberá producir el mismo efecto como la estimulación neuronal.
- 4) Las drogas que se conocen para modular el sistema sináptico en cuestión, deberán tener los efectos similares sobre los cambios postsinápticos causados -

por los compuestos exógenos y por estimulación del nervio presináptico.

- 5) Cuando el nervio presináptico es estimulado, el compuesto será liberado del nervio terminal.

Existe un grupo de aminoácidos que ha sido difícil de comprobar su función como neurotransmisores, por formar parte de los mismos componentes celulares. Sin embargo, éstos reúnen los requisitos antes mencionados. De este grupo, se destacan: el GABA y la Glicina.⁶

El GABA es un aminoácido que se ha comprobado sus propiedades de neurotransmisor inhibitorio o neuromodulador, que interactúa en algunos mecanismos de acción de las Benzodiazepinas.^{1,3,5,10} Al parecer, la Glicina también es un neuromodulador implicado en el mismo mecanismo de acción, sólo que a nivel de médula espinal y probablemente en tronco cerebral, aunque a la fecha es aun poco estudiado.^{1,5} En lo que se refiere a este grupo, se puede hacer una observación:⁸ que los aminoácidos neutros son inhibidores y los aminoácidos ácidos se comportan como sustancias estimuladoras. (Fig. 4)

El GABA se obtiene de la Descarboxilación del ácido Glutámico. (Fig. 4) Utilizando el Sistema Nervioso de los - -

crustáceos y otros trabajos realizados posteriormente en ratas,^{1,10,11,12} se descubrió que el GABA es el neurotransmisor que en mayor proporción se encuentra en el Sistema Nervioso Central de los mamíferos.^{12,13} Ciertas drogas que provocan convulsiones, tales como el Pentilinetetrazol y la Isoniazida, inhiben la actividad de la enzima descarboxilasa -- del Acido Glutámico (GAD), ésto, disminuye la síntesis del GABA,^{9,10} otras drogas como la Picrotoxina y Bicuculina son GABAantagonistas, ocupando directamente el receptor GABA;^{9,10} estos dos grupos de fármacos, disminuyen la inhibición de -- las neuronas motoras, controladas por el GABA, resultando -- una actividad convulsiva mioclónica.⁹ (Fig. 5) Aunque el mecanismo sobre la actividad convulsiva no está bien entendida, y es mucho más complicada que el simple hecho del antagonismo y deficiencia del GABA.^{1,6,9} Hay ejemplos de convulsionantes o anticonvulsionantes (fenitoina y barbituratos) que no tienen efecto sobre el mecanismo GABA.

Existía la hipótesis y ahora comprobada por Guidotti y Costa¹⁰ que el sistema GABA es un neuromodulador, que a su vez, interactúa con otro neuromodulador llamado GABAmodulina;^{10,11} estos autores, han encontrado dos tipos de receptores GABA: el receptor GABA 1 y GABA 2. El primero, que tiene poca afinidad para el GABA y no es regulado por la GABAmodulina, y el segundo, es regulada su afinidad por el GABA -- por modificación alostérica de su estructura.

Altas concentraciones del GABA en sus receptores fueron encontradas en proporción decreciente en las siguientes estructuras del Sistema Nervioso:^{10,11,12} cerebelo, corteza cerebral (en región frontal), bulbo olfatorio, cuerpo estriado, hipocampo, en proporciones más bajas fueron observados en médula espinal.¹¹

Este neuromodulador (GABA), controla otros sistemas que inhiben la actividad motora. Las neuronas GABAérgicas pueden modular la actividad de neuronas que secretan Dopamina o Serotonina.^{10,14} El aumento de liberación de GABA por células adyacentes a las Sinápsis, disminuyen la liberación de noradrenalina y aumentan la liberación de Serotonina.^{10,11,12}

Cheng y Brunner¹ han estudiado cambios en las concentraciones del GABA causados por agentes anestésicos, y sugieren que los anestésicos pueden incrementar las concentraciones del GABA en regiones críticas del cerebro, y que el incremento en la concentración de este neurotransmisor inhibitorio, puede contribuir a los efectos anestésicos de ciertas drogas.

En médula espinal se encuentra como neurotransmisor --- inhibitorio o neuromodulador a la Glicina, cuyos receptores de ella, se hayan en la sustancia gris ventral (zona motora), como prueba de ésto, la Estricnina (agente convulsivante) es antagonista de la Glicina, al ocupar los receptores de ésta,

e inhibir el efecto modulador de la misma sobre las células motoras, provoca una hiperactividad motora.¹⁸ Los mismos investigadores sugieren que si el GABA es el mejor neurotransmisor inhibitorio del cerebro, la Glicina es el neuromodulador de la médula espinal, y posiblemente del tallo cerebral.¹⁸

BENZODIAZEPINAS

Las propiedades farmacológicas de las Benzodiazepinas - (BNZ) son: 2,3,5,7,12 (Fig. 6)

- 1) Ansiolíticos.
- 2) Anticonvulsionantes.
- 3) Sedantes.
- 4) Relajantes musculares (mediados centralmente).
- 5) Amnésicos.

El aislamiento y conocimiento de las propiedades de los receptores de drogas específicas, ha sido descrito como el primer paso para entender los mecanismos moleculares de la farmacología.^{1,3,5,12} (Fig. 7)

El descubrimiento de los receptores opiáceos y de las encefalinas a nivel cerebral por Hughes y Snyder,^{1,3,6,13} --

han estimulado la investigación para la identificación de receptores de una gran variedad de fármacos que actúan a nivel del Sistema Nervioso Central.

Los receptores Benzodiazepínicos (BNZ) fueron identificados en el tejido cerebral por Mohler y Okada¹² en 1977. Ellos utilizaron Diazepam radioactivo en diferentes cortes de áreas cerebrales de rata, encontrando que el Diazepam marcado se fijaba principalmente a nivel de la Sinápsis y anatómicamente en el siguiente orden: corteza cerebral, Hipotálamo, Cerebelo, Mesencéfalo, Hipocampo, Cuerpo estriado y médula espinal. Un estudio comparándolos con receptores GABA aparece en la tabla 2.

En el tejido cerebral humano, obtenido de autopsias con Diazepam radioactivo, se encontraron receptores Benzodiazepínicos con estereoespecificidad y distribución regional similar a las encontradas en el tejido cerebral de las ratas.^{12, 13,14}

Hay una gran similitud de distribución regional con los receptores del neurotransmisor inhibitorio GABA, aunque no compite con los mismos receptores del GABA.^{10,12,13,14,15} (Fig. 8) Otros neurotransmisores conocidos, no ocupan los receptores Benzodiazepínicos ni interfieren en el mecanismo de acción de ellos.¹⁰

Este paralelismo regional ya se sospechaba desde 1976.¹⁰ Braestrup y Squires¹ sugirieron en sus estudios, que el receptor de los BNZ podría ser una proteína de la membrana celular neuronal a nivel de la Sinápsis, esta sugerencia fue apoyada por los experimentos de Mohler y Okada,¹² quienes encontraron el 70 % de la distribución del Diazepam a nivel de la Sinápsis. Varios autores^{10,11,12} coinciden con el sitio específico que ocupan los Benzodiazepínicos y éste, puede ser el receptor de el neurotransmisor endógeno que modula al GABA en su afinidad (GABAmodulina).^{10,11}

Skolnick y Gols¹ han publicado recientemente, que la Inosina (una purina), podría ser la ligadura endógena específica del receptor que ocupan las BNZ. Sus datos demuestran que puede funcionar como una ligadura endógena y tiene propiedades anticonvulsivantes inyectándola en los ventrículos cerebrales de animales.

Investigaciones de Regan, Roeske y Yamamura,¹⁵ en el tejido cerebral de las ratas, encontraron un aumento progresivo de receptores Benzodiazepínicos conforme aumenta su edad: un día de nacido el 23% del nivel del adulto; el 47% a los 7 días de neonato; el 58% a los 15 días y el 100% de los niveles del adulto lo alcanza a los 21 días de nacido. El desarrollo de los receptores Benzodiazepínicos en el período neonatal, es el mismo porcentaje de los receptores GABA.¹⁵ (Tabla 3)

Costa y Guidotti,¹⁰ descubrieron que los Benzodiazepínicos tienen más actividad en antagonizar las convulsiones causadas por la deficiencia de GABA (ya sea por la falta de -- síntesis o bloqueo competitivo) que aquellas causadas por -- otro tipo. En muchos aspectos el Muscimol (un agonista directo del receptor GABA) se parece a los Benzodiazepínicos.^{10, 11,14,15} (Tabla 4) En pequeñas dosis, produce disminución de la actividad motora, ambas drogas bloquean las convulsiones producidas por los bloqueadores específicos de los receptores GABA y por las drogas que depletan el almacenamiento del GABA, inhibiendo su síntesis (pentilenetetrazol e isoniazida);¹¹ el Diazepam y el Muscimol en dosis bajas, disminuyen los niveles del GMPc cerebral, por activación de los mecanismos GABAérgicos;¹⁰ y por último, estas dos drogas, aumentan los efectos del GABA en todos los sitios que operan en estos receptores.^{10,11} Estos resultados, sugieren que el GABA y los receptores BNZ forman un complejo con una sucesión de eventos que participan en las respuestas neurotransmisoras inhibitorias del GABA; en analogía con el concepto de -- las enzimas, se sugirió que el receptor BNZ podría actuar en forma alostérica en los cambios de conformación de los sitios de los receptores GABA. (Fig.8) Esta serie de estudios ^{10,11,16} confirmaron que los BNZ compiten por el mismo receptor de una sustancia endógena aislada recientemente, que se presume como inhibidor del GABA (GABAModulina). De este inhibidor endógeno sólo se sabe que es una sustancia termoestable (95% --

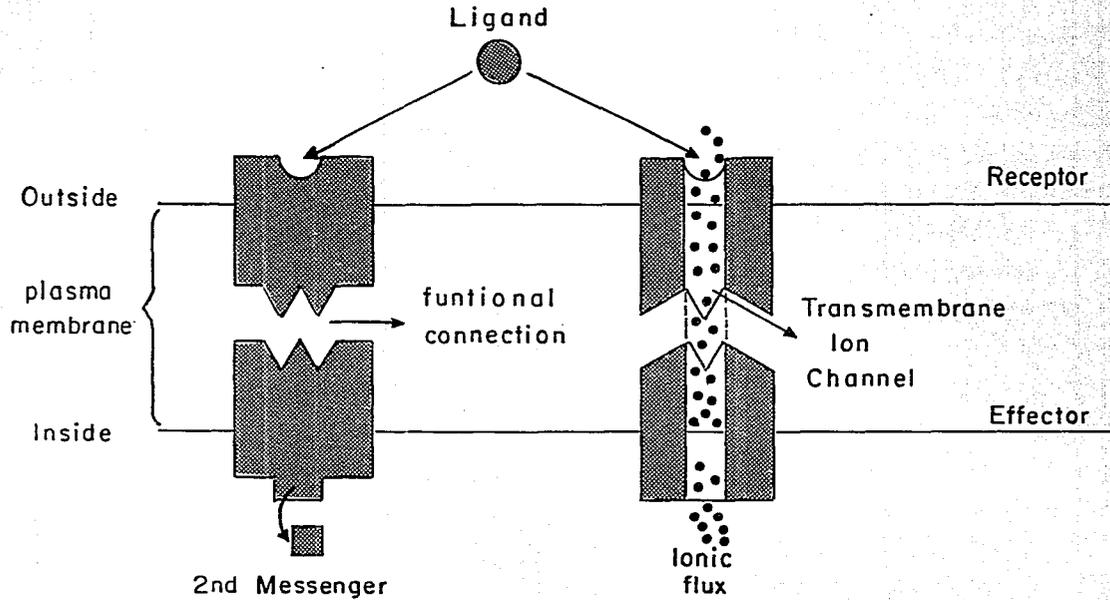
por 10 min.) y no dializable. Al desplazarlo los Benzodiazepínicos de sus receptores aumenta la afinidad del GABA por sus receptores GABA 2. (Tabla 5 y Tabla 6)

En los trabajos de Kolnick y Soubrie y Cols⁹ se encontraron estos hechos relevantes: a) ratas sometidas a un estado de stress previo, los fármacos que interfieren con el sistema GABA disminuyen su potencia; b) que las ratas sometidas al Stress (electroshock o baños de agua helada) o a las mismas drogas convulsivantes, se encontró un aumento de receptores Benzodiazepínicos a nivel cortical. Con esto, se llega a la conclusión que el estado fisiológico y bioquímico cerebral, (en estado de Stress o normal) regula el número de receptores Benzodiazepínicos que van a interactuar con el sistema GABA. Estas observaciones pueden ser relevantes para la potencia y rápida instalación de las propiedades anti convulsivantes de las Benzodiazepinas en el tratamiento del Status epilepticus o en el tipo de convulsiones que intervienen en el sistema GABA.^{9,18} Con la síntesis de un nuevo fármaco del grupo de las Benzodiazepinas llamado Irazepine,¹⁸ que desplaza a todas las drogas de este grupo de los receptores-específicos cerebrales por ser irreversible y no competitivo se podrá estudiar mejor este inquietante tema.

CONCLUSIONES

Estas investigaciones las podemos resumir en las conclusiones de Costa y Guidotti:¹⁰ los receptores del GABA y las Benzodiazepinas existen en proteínas diferentes que se encuentran en la porción lípida de la membrana neuronal; forman un complejo que interactúa entre ellos (receptores GABA y BNZ) semejantes a unidades de enzimas alostéricas. Las conclusiones de Snyder y Cols¹⁹ sugieren que en clínica, las propiedades sedativas de las Benzodiazepinas podría ser la facilidad que le dan a la neurotransmisión GABAérgica, posiblemente a nivel de corteza, y las propiedades sedativas y ansiolíticas, pueden ser distinguidas de sus efectos de relajación muscular. Las propiedades ansiolíticas a su vez se distinguen de las propiedades sedativas por su dosis. Las dosis ansiolíticas de las BNZ podrían no estar relacionadas con el sistema GABA, sino ser atribuido a la ocupación de los receptores de la Glicina por las Benzodiazepinas a nivel de tallo cerebral.¹⁹ La afinidad de los receptores de Glicina por las BNZ a nivel de médula espinal, se relacionan con su potencia de relajante muscular. Las propiedades amnésicas no han sido estudiadas, probablemente porque las propiedades y los modelos neuroquímicos de la memoria todavía son vagos.¹

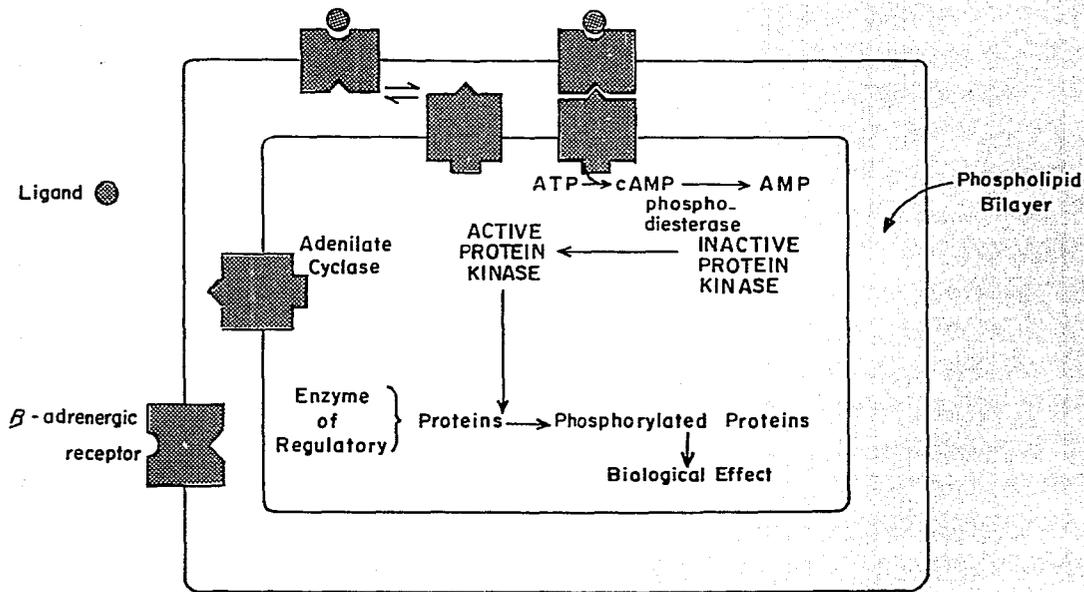
FIG. - 1
RECEPTOR EFFECTOR MECHANISM



MERVYN MAZE
Anesthesiology V 55, No. 2, Aug 1981

FIG.—2

β -ADRENERGIC RECEPTOR



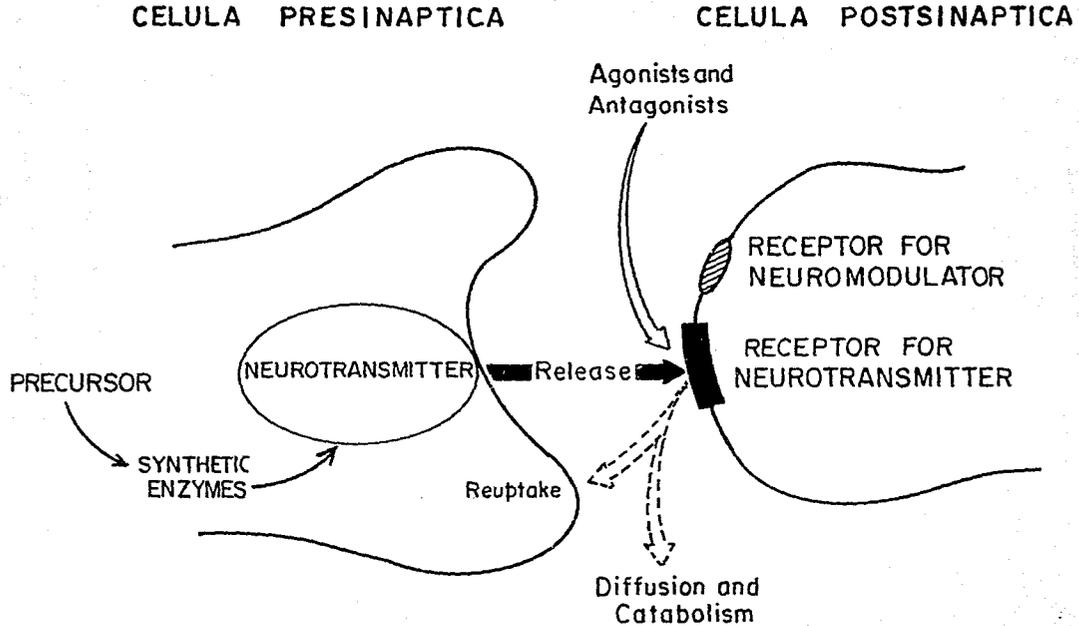
MERVYN MAZE

V 55 No. 2 Aug 1981

*TABLA I**NEUROREGULADORES S N C*

DOPAMINA	SEROTONINA	
NOREPINEFRINA	MELATONINA	
EPINEFRINA	DIMETILTRIPTAMINA (DMT)	
TIRAMINA	5 METOXI DIMETIL TRIPTAMINA	
OCTOPAMINA	5 HIDROXI DIMETIL TRIPTAMINA	
FENILETILAMINA	TRIPTOLINAS	
FENILETILANOLAMINA		
ACETILCOLINA	PROSTRAGLANDINAS	ENCEFALINAS
HISTAMINA	CORTICOSTEROIDES	B ENDORFINAS
GABA	ESTROGENO	SUBSTANCIA P
GAMA HIDROXIBUTIRATO	TESTOSTERONA	SOMATOSTATINA
GLICINA	HORMONATIROIDEA	ANGIOTENSINA
TAURINA		LHRH
PURINA		VIP
ASPARTATO		ACTH
GLUTAMATO		TRH

FIG.- 3



James J. Richter
Anesthesiology V 54, No. 1 Jan 1981

FIG. 4

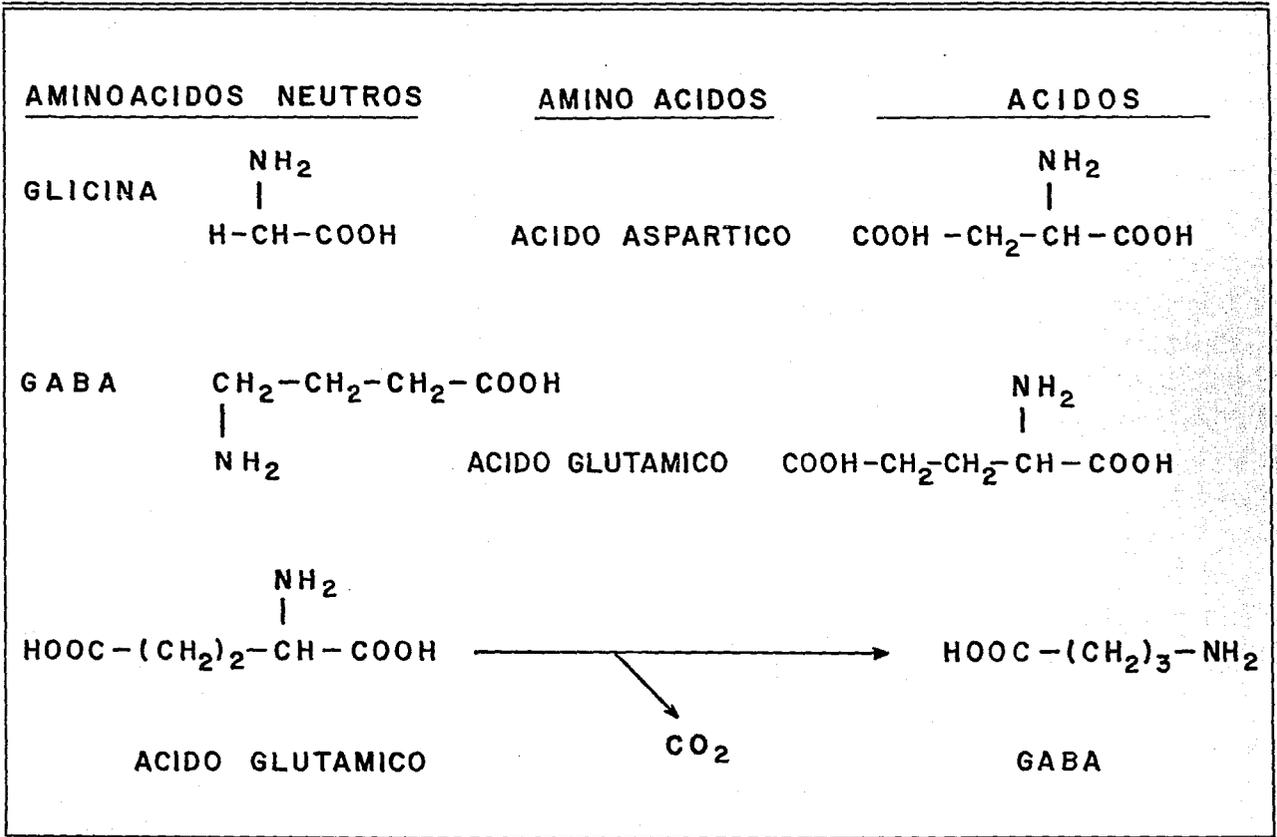
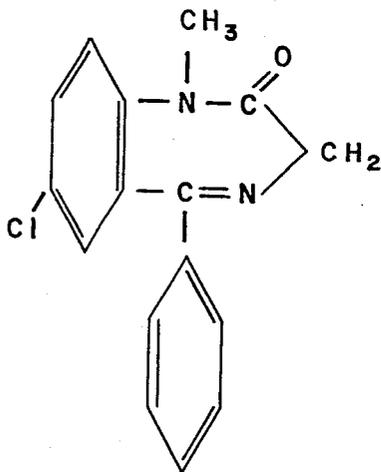


FIG. 5

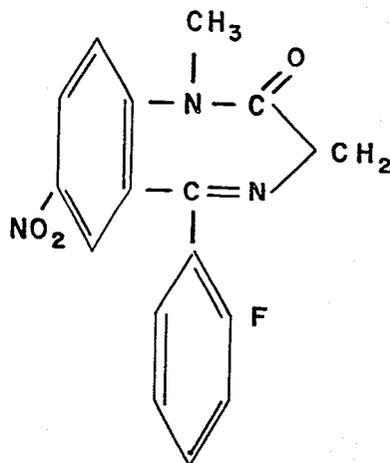
<u>INHIBIDORES DE LA GAD</u>	<u>ANTAGONISTAS DEL GABA</u>	<u>AGONISTA DEL GABA</u>
PENTILENETETRAZOL	BICUCULINA	MUSCIMOL
ISONIAZIDA	PICROTOXINA	
ACTIVIDAD CONVULSIVA MIOCLONICA	ACTIVIDAD CONVULSIVA MIOCLONICA	DISMINUCION DE ACT. MOTORA

FIG. 6

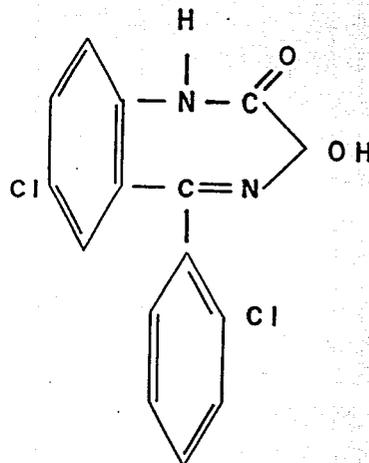
BENZODIAZEPINAS



DIAZEPAM



FLUNITRAZEPAM



LORAZEPAM

J.W. DUNDEE

RECEPTOR CEREBRAL BENZODIAZEPINICO

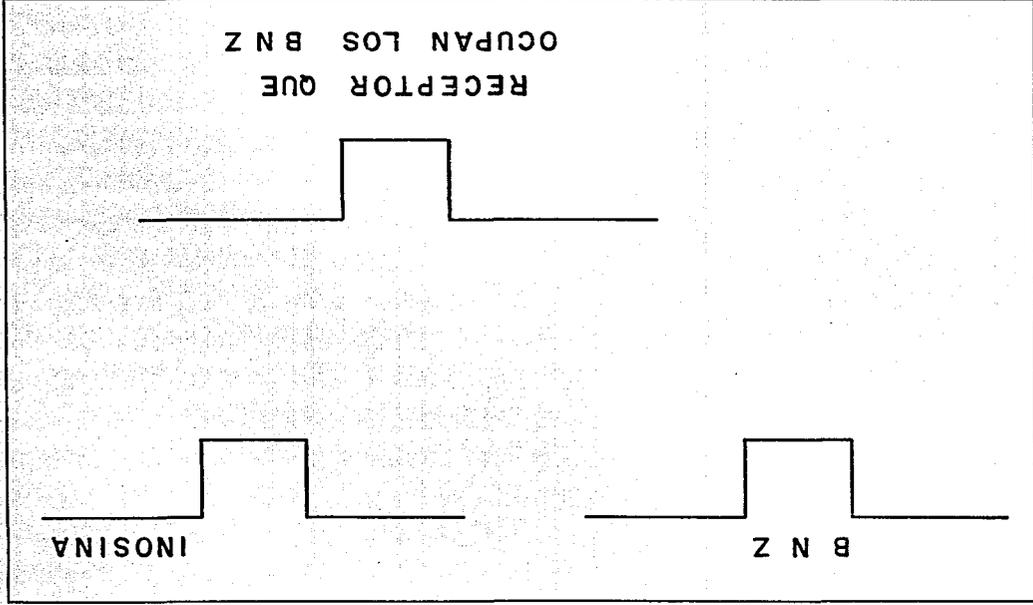
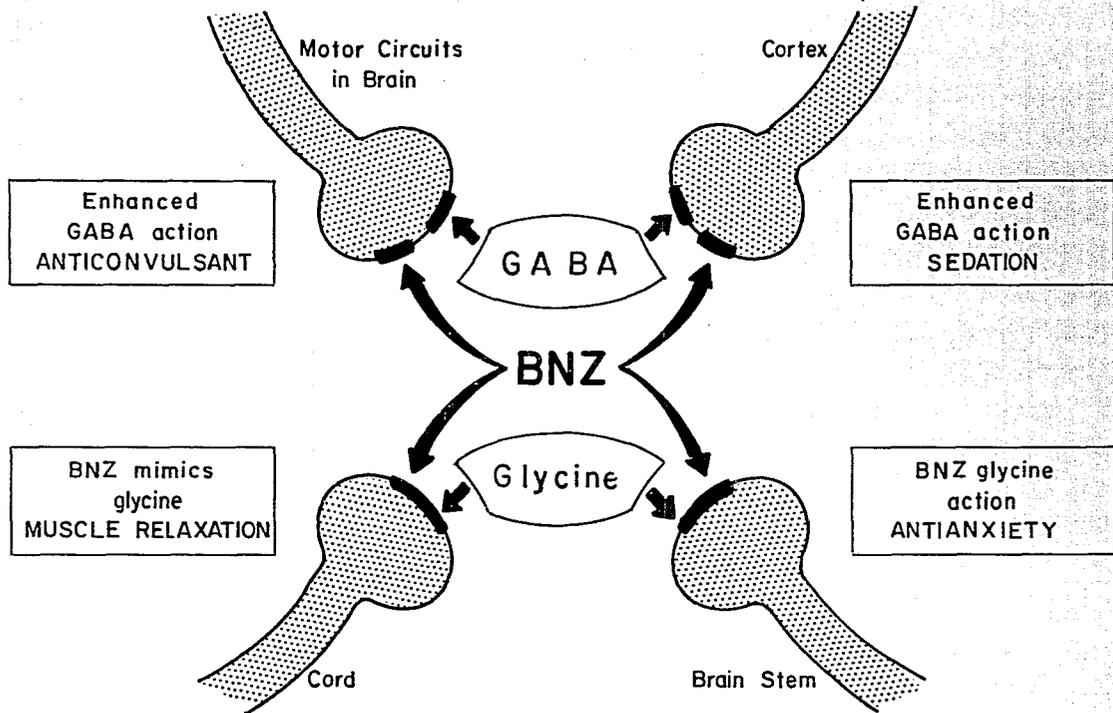


FIG. 7

FIG.— 8

BNZ FACILITATES INHIBITORY ACTIONS OF GABA



BNZ MIMICS INHIBITORY ACTIONS OF GLYCINE

Richter
Anesthesiology V 54 No. 1 Jan 1981

TABLA-2

CNS región	$[^3\text{H}]$ GABA				$[^3\text{H}]$ flunitrazepam	
	Kd ₁ (nM)	B _{max1} (pmol/g)	Kd ₂ (nM)	B _{max2} (pmol/g)	Kd(nM)	B _{max} (pmol/g)
CEREBELLUM	9.2	130	90	260	0.58	37
FRONTAL CORTEX	9.4	94	58	180	0.58	82
OLFACTORY BULB	13.3	92	78	165	0.58	70
HIPPOCAMPUS	12.2	45	84	68	0.69	29
STRIATUM	9.6	46	73	110	0.47	39
MIDBRAIN	16.6	62	58	106	0.54	58
MEDULLA-PONS	14.0	20	76	46	0.43	19
SPINAL CORD	10.8	9	47	18	0.35	8

PLANCHETA, KAROBATH
 BRAIN RESEARCH, 178, (1979) 580-583

Tabla 3

PORCENTAJE DE RECEPTORES BN Z

DIAS DE NACIDO	PORCENTAJE %
1	23
7	47
15	58
21	100

REGAN

ROESKE

YAMAMURA

J. of Pharm

and Ex. ther

Vol. 212 No. 1, 137

Tabla 4

EFFECTOS SIMILARES DEL MUSCIMOL Y
BENZODIAZEPINAS

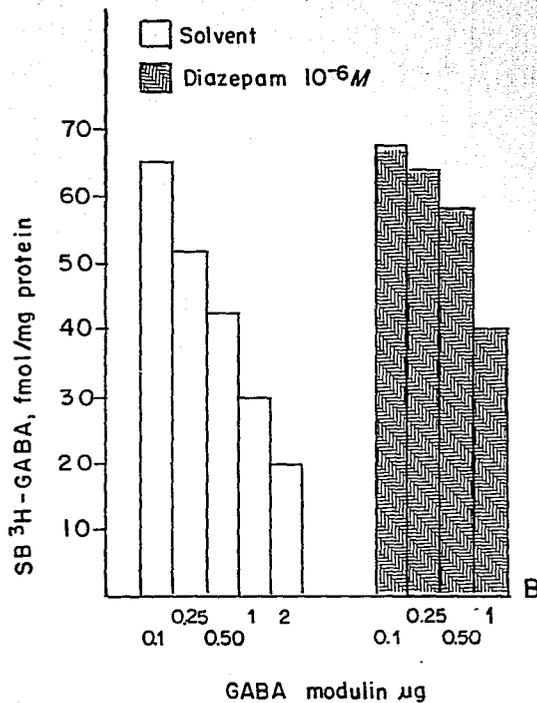
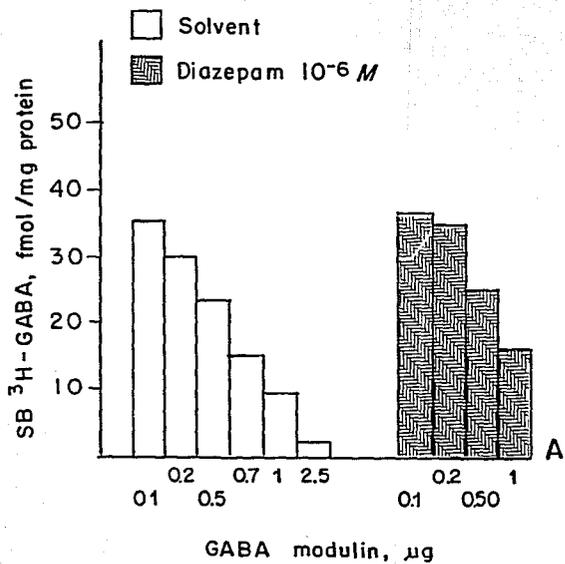
MUSCIMOL
BNZ

- a) Disminución de la actividad motora
- b) Bloquean las convulsiones de los antagonistas del GAD y GABA
- c) Disminuyen el GMP (cerebral)
- d) Aumentan los efectos del GABA

Costa y Guidotti

Pharmacology 19 267-277 (1979)

TABLA - 5



COSTA GUIDOTTI
 Farmacology 19: 267-277 (1979).

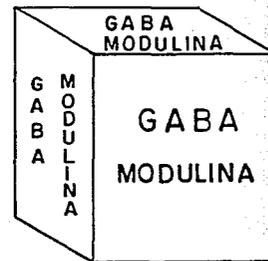
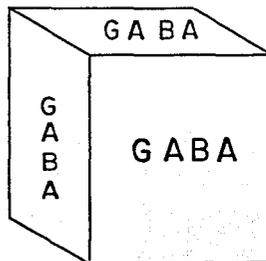
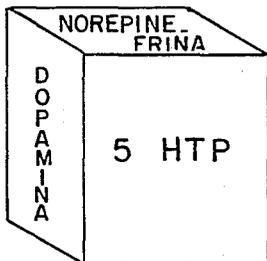
ESTA TESIS NO DEBE
 SALIR DE LA BIBLIOTECA

MECANISMO DE ACCION DE LA BENZODIAZEPINAS

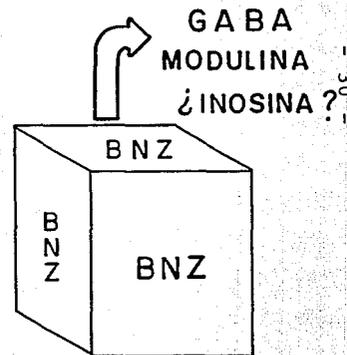
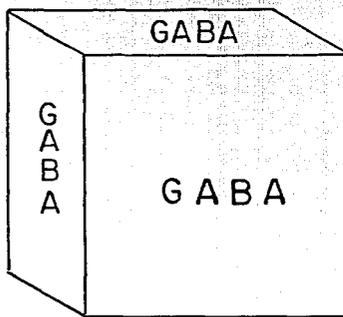
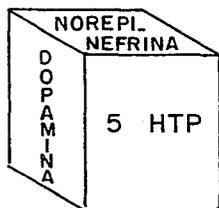
STRESS

ESTADO DE
ALERTA

SEDACION



SEDACION



B I B L I O G R A F I A

- 1.- Richter J. J.: Current Theories about the Mechanisms of Benzodiazepines and Neuroleptics Drugs. *Anesthesiology* 54: 66-72, 1981.
- 2.- Aldrete J. A.: Trends in Intravenous Anesthesia.
- 3.- Mervyn Maze et al.: Clinical Implications of membrane. Receptor function in Anesthesia. *Anesthesiology* - - - 55:160-171, 1981.
- 4.- Houssay B. A.: *Fisiología Humana*. Cuarta Edición.
- 5.- Goodman y Gilman: *Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. Cuarta Edición.
- 6.- Barchas D. J. et al.: Behavioral Neurochemistry Neuroregulators and Behavioral States. *Sciences* Vol. 200 -- May, 1978.
- 7.- Dundee J. W. Gordon M. W.: *Anestesia Intravenosa*. Salvat Editores, S. A., 1979.
- 8.- Bhagavan: *Bioquímica*. Editorial Interamericana, 1978.

- 9.- Soubrie P. et al.: Decreased Convulsant potency of Picrotoxin and Pentetrazol and enhanced (3H)Flunitrazepam Cortical Binding Following stressful Manipulations in rats. Brain Research, 189: 505-517, 1980.
- 10.- Guidotti A. Baraldi M. Acosta E.: 1,4, Benzodiazepines and Gamma-aminobutyric Acid.: Pharmacological and Biochemical Correlates. Pharmacology 19:267-277,1979.
- 11.- Plancheta P. Karobath M.: Regional Distribution of Na-Independent GABA and Benzodiazepine binding sites -- rat CNS. Brain Research, 178 580-583, 1979.
- 12.- Mohler H. Okada T.: Benzodiazepine Receptor: Demonstration in the Central Nervous System. Science 198, - - 849-851, 1977.
- 13.- Gavish M. Snyder H. S.: Benzodiazepine Recognition Sites on GABA receptor. Nature Vol. 237, 651-652, 1980.
- 14.- Steven M. P. Skolnick P.: Rapid Changes in Brain Benzodiazepine Receptors after Experimental Seizures. Science Vol. 202, 892-893 November, 1978.
- 15.- Regan W. J. Roeske R. and Yamamura I. H.: The Benzodiazepine Receptor: Its Development and Its Modulation-

by Gamma Aminobutyric Acid. The J. of Pharm. and Ex. Ther., Vol. 212 No. 1, 137-143.

- 16.- Mohler H. Richards G. J.: Autoradiographic Localization of Benzodiazepine receptors in Immunocytochemically-identified Gamma Aminobutyric Synapses. Proc. Natl.-Acad. Sci. USA, Vol. 78 No. 3, 1935-1938 March 1981.
- 17.- Kenner C. Rice Tallman J. Steven Skolnick P.: Irazepine a noncompetitive, irreversible inhibitor of 3H Diazepam binding to Benzodiazepine receptors. Nature - - Vol. 278 April 1979.
- 18.- Speeg K. V. Wang S. et al.: Antagonism of Benzodiazepine Binding in Brain by Antilirium, Benzyl Alcohol, - and Physostigmine. Journal of Neurochemistry 34 (4)- 856-865 April 1980.
- 19.- Snyder S. H. Enna E. J.: The Role of Central Glycine - receptors in the pharmacologic actions of benzodiazepines. Adv. Biochem. Psychopharmacol. 14:81-91, - - 1975.