

*DIACEPAM. NEUROTRANSMISORES Y RECEPTORES BENZODIACEPINICOS REVISION BIBLIOGRAFICA

**DR. CARLOS R. MORENO ALATORRE

**DR. LOPOLDO GUILLERMO TORRES VIEYRA

RESUMEN

Los autores hacen una revisión bibliográfica de la acción de los compuestos benzodiazepínicos y sus efectos en el organismo humano.

Se anota un breve resumen histórico de estas drogas, así como de las características anatómicas y fisiológicas que constituyen el sustrato que propicia los cambios en la conducta del individuo provocado por estas sustancias.

En su mecanismo de acción se destaca la síntesis que se efectúa como neurona presináptica a nivel mitocondrial; cuando un estímulo llega a esta neurona, los neurotransmisores se liberan a espacio sináptico para ocupar receptores específicos situados en la membrana celular de la neurona postsináptica.

Es indudable que las benzodiazepinas influyen en la producción, almacenamiento, liberación, consumo y metabolismo de neurotransmisores como las aminas biogénicas del cerebro.

Se hace una descripción detallada de la acción farmacológica de estos productos, así como un estudio comparativo con la de otros que pueden actuar interfiriendo o potencializando estas acciones.

Se piensa en la posibilidad de que existan sustancias endógenas naturales capaces de ocupar las moléculas denominadas receptores benzodiazepínicos y, si existen, deberá investigarse su función en la economía del ser humano, en especial en el sistema nervioso central.

SUMMARY

A bibliographical review is made by the authors regarding the action of benzodiazepinic compounds and their effects in the human organism.

A brief historical summary is listed in relation with these drugs, as well as the anatomical and physiological characteristics which make up the substratum responsible for the behavioral individual changes triggered by these substances.

In their action mechanism stands out the synthesis effected as pre-synaptic neuron at a mitochondrial level. When a stimulation reaches this neuron, the neurotransmitters are liberated at a synaptic space to occupy specific receptors placed in the cell membrane of the postsynaptic neuron.

No doubt these benzodiazepines influence production, storing, liberation, consumption and metabolism of neurotransmitters, such as the biogenetical amines in the brain.

A detailed description is made regarding the pharmacological action of the substances mentioned, including a comparative study of other products which may interfere with or potentialize such actions.

It is considered the possibility that such natural endogenous substances may exist and may be capable of taking the place of the so-called molecules 'benzodiazepinic receptors'. If they do exist, their function in the economy of human beings should be investigated, specially in relation to their nervous central system.

*Tesis para obtener el título de Médico Anestesiólogo.

**Departamento de Anestesiología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional, IMSS. México.

INTRODUCCIÓN

La primera benzodiacepina sintetizada fue el clorodiacépxido en 1957;¹ este progreso farmacológico inició una era en los fármacos psicotrópicos. Las benzodiacepinas pertenecen a los tranquilizantes menores que se agrupan con los psicolépticos.²

Randall usó en clínica humana el clorodiacépxido y el diacepam en 1960 y 1961 respectivamente. Se sabe que las características farmacológicas de las benzodiacepinas son: ansiólisis, amnesia anterógrada, hipnosis, efecto anticonvulsivante y relajación muscular.^{1 a 3}

En esta época, después de varios años de investigación clínica y farmacológica, se logró la síntesis de benzodiacepinas halogenadas que incluyen en su núcleo químico átomos de fluor y cloro, lo que constituye un progreso real respecto al diacepam que por más de 10 años fue la benzodiacepina representativa. El flunitracepam y el loracepam han aumentado la intensidad de las características comunes, la duración de tiempo de acción, modificando su camino biodegradativo y variando el orden prioritario de sus características farmacológicas, de las que lo más sobresaliente del flunitracepam es la hipnosis y del loracepam la amnesia anterógrada.⁵

Las benzodiacepinas se agrupan entre los psicotrópicos por su influencia en la conducta del ser humano, ya que inhiben sus funciones anímicas (psicolépticos).⁶

El substrato anatómico y fisiológico de la conducta afectiva se empezó a comprender a partir de la publicación de W. Papez en 1937, quien consideró que había estructuras en el sistema nervioso central directamente responsables de la actitud anímica del individuo. Diversos autores han establecido una discusión al respecto; en la actualidad hay aceptación universal acerca del término ideado por Papez "sistema límbico" que incluye língula, tienda de hipocampo, amígdala, área septal, bulbo, tubérculo olfatorio, habénula, núcleos interpiramidales, mesencéfalo límbico, haces de fibras interconectadas;^{7, 8} Alvin y Larry⁹ excluyen hipotálamo, cuerpos mamilares y corteza frontal. A pesar de lo anterior, algunos neurofisiólogos consideran que estos órganos deben estudiarse con el sistema límbico.

El sistema límbico para actuar e imprimir a las funciones anímicas las características personales de cada individuo, requiere la existencia de sustancias endógenas, las cuales denominan neurotransmisores.¹⁰ Existe bibliografía que informa el destacado papel en el sistema nervioso central de los transmisores siguientes: acetilcolina, ácido gamma amino butírico,

dopamina, noradrenalina, histamina, sustancia P., serotonina, endomorfina y una enzima con importante repercusión bioquímica, denominada deniliclasa.^{10, 11} La interacción de estas neurosecreciones en el substrato anatómico denominado sistema límbico e hipotálamo, tiene como resultado la conducta humana.¹²

Los medicamentos o sustancias exógenas capaces de interactuar con los neurotransmisores y que influyen en las estructuras nerviosas relacionadas con la vida afectiva de las personas, se conocen como psicotrópicos.² Los recursos farmacológicos del anestesiólogo están constituidos en más del 90 por ciento por drogas capaces de interferir con los neurotransmisores.

El conocimiento de estos conceptos es imprescindible para, el correcto ejercicio de la anestesiología.

Las benzodiacepinas fueron aceptadas pronto en la terapéutica del anestesiólogo y en la actualidad le son indispensables. El objeto de esta revisión bibliográfica es analizar y comprender estos conceptos para después aplicarlos a la anestesiología clínica.

MECANISMO DE ACCIÓN

Debemos entender que estos neurotransmisores se sintetizan a nivel mitocondrial en neurona presináptica y se depositan en pequeñas vesículas distribuidas en su axón terminal; cuando un estímulo llega a neurona presináptica, estos neurotransmisores se liberan a espacio sináptico para ocupar receptores específicos situados en la membrana celular de la neurona postsináptica.

Esta interacción del neurotransmisor con el receptor, provoca la reacción característica de cada transmisor en especial.¹³

Existe el consenso universal de que el neurotransmisor excitatorio clásico es la acetilcolina y que el neurotransmisor inhibitorio clásico es el ácido gamma-amino-butírico. Cuando la acetilcolina ocupa los receptores colinérgicos en la membrana celular postsináptica, propicia la ampliación del diámetro de sus poros y permite el paso a las moléculas de sodio al espacio extracelular, con lo que se logra la despolarización de la membrana, que genera un potencial de acción y, consecuentemente, un estímulo que se transmitirá por la neurona postsináptica.¹⁴

El ácido gamma-amino-butírico (GABA) ocupa los receptores gabanérgicos e impide que aumente el diámetro de los poros de la membrana postsináptica; las moléculas de sodio permanecen en el espacio extracelular y las de potasio y cloro llegan a este espacio logran-

do una hiperpolaridad de la membrana postsináptica que, en términos fisiológicos, se conoce como hiperpolarización de la membrana, que temporalmente deja de reaccionar a los estímulos.⁹

El camino metabólico del ácido gamma-aminobutírico es conocido como cortocircuito GABA porque es una vía colateral del ciclo de Krebs.

El precursor del ácido gamma-amino-butírico es el ácido glutámico, sintetizado a partir del alfa-aceto-glutarato.

La enzima descarboxilasa sólo existe en el sistema nervioso central de los mamíferos, es la responsable de los niveles de ácido gamma-amino-butírico porque cataliza el paso de ácido glutámico hacia ácido gamma-amino-butírico.⁹

Es semejante clínicamente la aplicación de ácido gamma-amino-butírico y la estimulación de algunas células cerebrales (células de Purkinje).

Estos dos neurotransmisores (acetilcolina y ácido gamma-amino-butírico) interactúan de manera importante con las benzodiazepinas, el primero por ser de características excitatorias es inhibido en varias regiones límbicas y tiene como manifestaciones clínicas: amnesia anterógrada (cuando la tasa de acetilcolina es baja a nivel de la amígdala), hipotermia o hipertermia dependiendo de su concentración a nivel de hipotálamo y de manera indirecta la hipnosis y narcosis farmacológicas (cuando su concentración es poca en corteza frontal y otras estructuras límbicas).

Respecto al ácido gamma-amino-butírico se sabe que facilita la unión de las benzodiazepinas con moléculas estereoespecíficas¹⁵ situadas en la membrana neuronal postsináptica a las cuales Braestrup¹⁶ denominó receptores benzodiazepínicos. Se sabe que el ácido gamma-amino-butírico no es sólo un facilitador de la unión química mencionada, sino que influye en el efecto hipnótico de otras sustancias (barbitúricas), por lo que se puede pensar que el GABA es responsable directo de que una sustancia pueda ejercer un estado narcótico o hipnótico.¹⁷

Es indudable que las benzodiazepinas influyen en la producción, el almacenamiento, la liberación, el consumo y el metabolismo de neurotransmisores como las aminas biogénicas del cerebro.^{18, 19, 20}

Varias drogas afectan el consumo de las catecolaminas en las neuronas, el clordiazepóxido y el diacepam a nivel del cuerpo estriado producen poca inhibición del consumo de noradrenalina.

El clordiazepóxido y el diacepam a nivel del hipotálamo son mil veces menos potentes

que la dismetilimipramina y cien veces menos que la clorpromacina. En el cuerpo estriado estas dos benzodiazepinas son quinientas veces menos que la benzotropina y siete veces menos que la clorpromacina.

Las benzodiazepinas no interfieren en la biodegradación de la dopamina y la noradrenalina, ya que no influyen en la actividad enzimática de la mono-amino-oxidasa y la catecol o metiltransferasa.¹⁰

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Los niveles altos de dopamina están relacionados con la actividad muscular, función que se explica a nivel del cuerpo estriado. La agresividad también se debe en parte a las concentraciones de dopamina en el sistema límbico.

Snyder y Taylor demostraron en sus trabajos experimentales, la relación que existe entre estados de *stress* y la liberación de histamina e histidina a nivel hipotálamico. Cuando previó a la agresión, existe tratamiento a base de benzodiazepinas, los niveles de estos dos neurotransmisores a nivel hipotálamico no se altera.²¹

Las benzodiazepinas se relacionan con el decremento de la 5HT o serotonina.¹⁹

Las dosis pequeñas de 5 hidroxitriptofano son convertidas en el cerebro en serotonina y producen sedación y sincronización del electroencefalograma. Las grandes dosis producen excitación o convulsiones o ambas; esto es probablemente debido a que se desplaza a noradrenalina de los lugares de almacenamiento.¹⁹ Otros autores atribuyen a la serotonina el control de la onda lenta del sueño. La vigilia forzada incrementa la síntesis de 5 hidroxitriptamina. El incremento de serotonina cerebral produce; sedación, letargia y depresión con rasgos psicóticos y defectos de la discriminación visual.

El AMP cíclico es el metabólico del ATP bajo la acción de la enzima denominada acetilciclase. Los niveles altos de AMP cíclico a nivel de amígdalas se han relacionado con su estado de ansiólisis.^{9, 10}

Las benzodiazepinas, igual que las xantinas, tienen acción directa inhibitoria en la enzima denominada fosfodiesterasa, que es la responsable de la degradación de AMP cíclico (3, 5 monofosfato de adenosina) a 5 AMP (5 monofosfato de adenosina).⁹ De manera que las benzodiazepinas y las xantinas (teofilina y cafeína), al inhibir la acción de la fosfodiesterasa, indirectamente producen el incremento de los niveles de AMP cíclico; es la explicación del efecto anti-ansiedad de estas drogas.⁹

En los dos últimos años se han hecho in-

vestigaciones cuyos resultados indican la existencia de moléculas estereoespecíficas de gran afinidad con las benzodiazepinas, las que varios autores han llamado receptores benzodiazepínicos.^{22, 23, 24}

Se piensa que la unión receptor-benzodiazepina interfiere con acciones simpáticas del neurotransmisor inhibitorio ácido-amino-butírico a nivel cerebral.² Al inicio faltaban elementos que indicaran alguna relación directa entre las benzodiazepinas y el ácido gamma-amino-butírico a nivel receptor, ahora se sabe con precisión que el ácido gamma-amino-butírico funciona como un facilitador de la unión receptor benzodiazepina.^{2, 25, 26}

Se sabe que el ácido gamma-amino-butírico interactúa con moléculas estereoespecíficas, a las que se denomina receptores gabaérgicos.⁹

Estudios recientes sugieren la existencia de una interacción entre receptores benzodiazepínicos y gabaérgicos. Briley efectuó un estudio con objeto de investigar la conducta de la interacción ácido gamma-amino-butírico receptor como agonista o antagonistas a nivel del receptor benzodiazepínico.²⁷ Tallman y colaboradores²⁸ informan que el ácido gamma-amino-butírico y el muscimol (substancia gabamimética) incrementan la afinidad del receptor benzodiazepínico con las benzodiazepinas.

Estas moléculas estereoespecíficas de gran afinidad con las benzodiazepinas han sido identificados primordialmente en el sistema nervioso central.^{22, 23, 24} Karobath y colaboradores²⁹ también los han encontrado a nivel periférico (corazón, pulmón, riñón y músculo esquelético).

Mohler y Okada notifican que las moléculas estereoespecíficas a las benzodiazepinas situadas en el sistema nervioso central son químicamente diferentes a las periféricas, (en riñón, corazón, pulmón y musculoesquelético). Comunican también que la albúmina sérica tiene gran afinidad con las benzodiazepinas.³⁰

Conviene mencionar que la densidad de estos receptores en el sistema nervioso central no es uniforme. Braestrup Squieres y Albreshtsen²² publicaron una relación que indica la densidad de estos receptores en el sistema nervioso central, a continuación los anotamos en orden decreciente de densidad.

1. Corteza del lóbulo frontal
2. Corteza del lóbulo occipital
3. Vérnix
4. Corteza del lóbulo temporal
5. Hipocampo
6. Corteza del cerebro
7. Amígdala
8. Hipotálamo

9. Núcleo caudado
10. Putamen y globo pálido
11. Tálamo
12. Médula espinal
13. Bulbo raquídeo
14. Puente
15. Núcleo dentado
16. Cuerpo caloso

Estos receptores se han identificado en especies representativas de toda la escala zoológica, además del hombre (18 vertebrados y cinco invertebrados).^{31, 32}

El mismo Braestrup²² analizó la afinidad de varias benzodiazepinas a estas moléculas estereoespecíficas a nivel de la corteza frontal y encontró que había diferencia.

En orden decreciente de afinidad receptor-benzodiazepinas se encuentran las sustancias siguientes:

1. Loracepam
2. Flunitracepam
3. Clonacepam
4. Diazepam
5. Estazolam
6. Fluracepam
7. Nitrazepam
8. Bronacepam
9. Tranxene
10. Oxacepam
11. Clorodiazepóxido
12. Medacepam

La densidad de estas moléculas es también diferente según las edades del ser humano; el recién nacido tiene proporcionalmente mayor número de receptores en relación con el adulto.³³

Existen estudios que anotan diferencias en distribución y densidad de estos receptores en el cerebro normal y el anormal (corea de Huntington).³⁴ Los sistemas nerviosos lesionados química o quirúrgicamente, a los que se destruyen elementos neuronales del cuerpo estriado, cerebelo o del cerebro, se alteran en su densidad de receptores benzodiazepínicos.³⁴

Según lo informado por Braestrup²² acerca de la densidad de los receptores benzodiazepínicos, encontramos que los órganos del sistema nervioso central, considerado como producto de la teleencefalización, son los más ricos en estas moléculas estereoespecíficas, a pesar de que se encuentran en varias especies de la escala zoológica; se puede suponer que entre más especializado el sistema nervioso central, tiene mayor densidad de moléculas estereoespecíficas a los benzodiazepínicos.

La dosis de una benzodiazepina está en relación con los lugares estereoespecíficos que tiene que ocupar.³⁰

La evidencia de una molécula estereoespe-

cífica a las benzodiazepinas (receptor benzodiazepínico) que pueden exponerse a las drogas gabaérgicas (agonismo) y antigabaérgicas (antagonismo) hace pensar en la posible existencia de sustancias endógenas naturales, capaces de ocupar estas moléculas, las de-

nominadas receptores benzodiazepínicos y, si existen, interrogar acerca de su función dentro de la economía del ser humano, especialmente en el sistema nervioso central, así como de la posibilidad de existencia de antagonismo benzodiazepínico competitivo a nivel receptor.

REFERENCIAS

1. GARANTIN, S.; MUSSINI, E.; RANDALL, L.D.: *The benzodiazepines*. Ed. Raven Press. New York. 1972, Pág. 1.
2. IVERSEN, L.L.: *Gaba and benzodiazepine receptor*. Nature. 275:477, 1978.
3. BROWN, S.S.; DUNDEE, J.N.: *Clinical studies of induction agents. XXV Diazepam*. Br. J. Anaesth. 108:40, 1968.
4. GREENBLATT, D.; JOYCE, T.; COMER, W.; KNOWLES, J.; SHANDER, R.; KRYIAKODOULOS, A.; MAC LAUGHLIN, D.; RUELIS, H.: *Clinical pharmacokinetics of lorazepam intramuscular injection*. Clin. Pharmacol. Ther. 21:222, 1977.
5. MONTI, M.J.; ALTIER, H.: *Flunitrazepam (R05, 4200) and sleep cycle in normal subjects*. Psychopharmacologia. 32:343, 1973.
6. COSTA, E.; GUIDOTTE, A.; MAO, C.C.; SURIA, A.: *New concepts of the mechanism of action of benzodiazepines*. Life Sci. 17:167, 1975.
7. GROSSMAN, S.P.: *Essential of physiological psychology*. Wiley Ed. New York. 1973. Pág. 181.
8. THOMPSON, R.F.: *Fundations of physiological psychology*. Ed. Harper and Row. New York. 1967. Pág. 381.
9. ALVIN, K.; SNOGER LARRY, L.C.: *Drugs and therapy. A psychotherapist's handbook of psychotropic drugs*. Ed. Little, Brown and Company. Boston. 1976. Pág. 149.
10. IVERSEN, L.L.: *The chemistry of the brain*. Scientific American. 241:118, 1979.
11. KETY, S.S.: *The biogenic amines in the central nervous system: Their possible roles in arousal, emotion and learning*. F.O. Schnitt. Ed. The Neurosciences. Second Study Program. New York; Rockefeller University Press. 1970, Pág. 324.
12. GESCHWIND, N.: *Specializations of the human brain*. Scientific American. 241:158, 1979.
13. HUBEL, H.D.: *The brain*. Scientific American. 39:241, 1979.
14. CARLTON, P.L.: *Brain acetylcholine and inhibition*. Inhibition. En: O. Vinar, Z. Vontana and P.B. Bradley EDS. Reinforcement: Current Research and Theories. Amsterdam, North Holland, 1979, Pág. 415.
15. KAROBATH, M.; SPERK, G.: *Stimulation of benzodiazepine receptor binding by gamma aminobutyric acid*. Proc., Natl. Acad. Sci. USA. 76:1004, 1979.
16. BRAESTRUP, C.; SQUIERES, R.F.: *Brain specific benzodiazepine receptors*. Brit. J. Psychiatric. 133:249, 1978.
17. MOTHER, H.; OKADA, T.; ENNA, S.J.: *Benzodiazepine and neurotransmitter receptor binding in rat brain after chronic administration of diazepam or phenobarbital*. Brain Research. 156:391, 1978.
18. TAYLOR, K.M.; LAVERTY, R.: *The interaction of clorodiazepoxide, diazepam and nitrazepam with catecholamines and histamine in regions of the rat brain*. En: The benzodiazepines. Ed. Raven Press. New York. 1973, Pág. 191.
19. LINGJAERDE, O.: *Effect of benzodiazepines on uptake and efflux of serotonin in human blood platelets in vitro*. En: The benzodiazepines. Ed. Raven Press. New York 1973. Pág. 225.
20. BARTHOLINI, G.; KELLER, H.H.; PIERE, L.; PLETISHER, A.: *The effect of diazepam on the tumor of cerebral dopamine*. En: The Benzodiazepines. Ed. Raven Press. New York. 235, Pág. 1973.
21. ENNA, J.S.: *Benzodiazepines*. Molec. Pharmac. 13:442, 1977.
22. BRAESTRUP, C.; ALBRECHTSEN, R.; SQUIERES, R.F.: *High densities of benzodiazepine receptors in human cortical areas*. Nature. 269:702, 1977.
23. SQUIERES, R.F.; BRAESTRUP, C.: *Benzodiazepine receptors in rat brain*. Nature. 266:732, 1977.
24. KAROBATH, M.; SPERK, G.: *Stimulation of benzodiazepine receptor binding by gamma aminobutyric acid*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 76:1004, 1979.
25. BRILEY, M.S.; LANGER, S.R.: *Influence of gaba receptor agonists and antagonists on the binding of 3h diazepam to the benzodiazepine receptor*. Euro. J. Pharmac. 52:129, 1978.
26. TALLMAN, C. Y COL.: *Diazepam*. Nature. 279:383, 1978.
27. KAROBATH, C. Y COL.: *Benzodiazepine*. Euro. J. Pharmac. 49:323, 1978.
28. MOHLER, H.; OKADA, T.: *Benzodiazepine receptor: Demonstration in the central nervous system*. Science. 198:849, 1977.
29. CHANG, S.R.; SNYDER, S.H.: *Benzodiazepine receptors: Labeling in intact animals with 3h flunitrazepam*. Euro. J. Pharmac. 48:213, 1978.
30. MOHLER, H.; OKADA, T.: *The benzodiazepine receptor in normal and pathological human brain*. Brit. J. Psychiat. 133:261, 1978.

ANATOMIAE HUMANI CAPITIS
FIGURA SECVNDA



Dryander ("Eichmann" Johannes) ANATOMIA CAPITIS HUMANI, in Marpurgensi Academia superior anno publice exhibita... Marpurgi, Ex officina Eucharrii Cervicorni Agrippinatis, 1536.

Johann Dryander, profesor de matemáticas y medicina en Marburg, murió en esa ciudad en 1560. Se interesó especialmente en la anatomía y fue uno de los primeros en valorar la importancia de ilustrar con figuras las descripciones anatómicas. Fue amigo de Vesalius y se le reconoce como el primer anatomista que ilustró las disecciones que hizo.