

300627

5

24



UNIVERSIDAD LA SALLE

ESCUELA DE CIENCIAS QUIMICAS
INCORPORADA A LA U. N. A. M.

" Aspectos Generales Del Acido Gamma
Aminobutírico (GABA) "

TESIS DE LICENCIATURA

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE :
**QUIMICA FARMACEUTICA
BIOLOGA**

PRESENTA:

LINDA PATRICIA GATICA CARRERA

DIRECTOR :

Q. F. B. MA. LETICIA LINARES ESTUDILLO

**TESIS CON MEXICO, D. F.
FALLA DE ORIGEN**

1996

**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 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.

A MIS PADRES :

A quienes debo tanto el ser
como la manera de ser; con
amor infinito por su continuo
aliento en mi destino.

A MI HERMANA:

En reiteración de cariño
intrañable.

A MIS MAESTROS:

Con infinito agradecimiento.

A MIS AMIGOS:

Quienes por su sinceridad
de sentimientos merecen
mi leal correspondencia.

A TODAS AQUELLAS PERSONAS:

Que me alentaron a culminar
mi propósito.

A MI ESCUELA:

TEMARIO

OBJETIVOS

INTRODUCCION

CAPITULO I: SISTEMA NERVIOSO

I.1.-Clasificación

I.1.1.-Sistema Nervioso Somático

I.1.2.-Sistema Nervioso Autónomo

I.2.-Anatomía

I.2.1.-Neurona

I.2.2.-Fibras nerviosas

I.2.3.-Médula espinal, tallo cerebral, formación reticular, cerebelo, tálamo óptico, hipotálamo.

I.3.-Fisiología

I.3.1.-Sinapsis: excitación e inhibición.

I.3.2.-Reflejos

I.3.3.-Transmisores químicos: tipos y funcionamiento.

CAPITULO II: ACIDO GAMMA AMINOBUTIRICO (GABA)

II.1.-Introducción

II.2.-Síntesis

II.3.-Distribución anatómica y almacenamiento.

II.4.-Propiedades bioquímicas

II.4.1.-Sitio de reconocimiento y regulación del receptor.

II.4.2.-Receptores GABA

II.4.2.1.-Receptor GABA_A

II.4.2.2.-Receptor GABA_B

II.4.3.-Receptores agonistas y antagonistas

II.5 Interacciones fisiológicas

II.5.1.-Canal iónico

II.6.-El GABA y su influencia en el comportamiento.

II.-Perspectivas clínicas

II.8.-Farmacología sináptica del GABA

CAPITULO III:

ANALOGO DEL GABA: BACLOFENO

III.1.-Origen y química

III.2.-Farmacodinamia y Farmacocinética

III.2.1.-Toxicidad

III.2.2.-Preparados y dosis

III.2.3.-Usos terapéuticos

CAPITULO IV:

EL GABA Y LAS BENZODIAZEPINAS

IV.1.-Aspecto histórico

IV.2.-Estructura química

IV.3.-Clasificación

IV.4.-Interacción con el GABA

IV.4.1.-Actividad anticonvulsiva

IV.4.2.-Relajación muscular

IV.4.3.-Actividad ansiolítica

IV.4.4.-Actividad sedante

CAPITULO V:

ACIDO GLUTAMICO

COMENTARIOS

BIBLIOGRAFIA

OBJETIVOS:

I.-Por medio de esta revisión se pretende explicar en forma general las características y funciones del ácido gamma aminobutírico (GABA), uno de los principales neurotransmisores ampliamente distribuido en el Sistema Nervioso Central y con función inhibitoria sobre éste.

II.-Explicar la intervención del GABA en el comportamiento y desórdenes clínicos del cuerpo humano.

ASPECTOS GENERALES DEL
ACIDO GAMMA AMINOBUTIRICO (GABA)

INTRODUCCION:

El ácido gamma aminobutírico(GABA) fue descubierto hace aproximadamente cuarenta y cuatro años por Roberts y Frankel en 1950, en el encéfalo de los mamíferos. Se creía que esta sustancia de composición química simple era un subproducto metabólico, actuando como un importante neurotransmisor cuya alteración se asocia a desórdenes psíquicos y neurológicos.

El GABA es inhibidor potente de la transmisión de los impulsos de las células nerviosas. El ácido glutámico tiene función excitadora, por lo tanto la producción de glutamato y la posterior conversión a GABA sirve como señal principal de control en la neurofisiología del cerebro. En un principio se creyó que el receptor GABA se componía de un sitio de reconocimiento y de los canales de cloro.

Existen dos tipos de receptores: GABA_A y GABA_B; los primeros intervienen en la regulación de la actividad neuronal por alteración del flujo iónico en los canales de cloro de las terminales presinápticas; los segundos se localizan en las terminales axónicas, regulan la liberación de otros neurotransmisores por una modificación en el flujo del calcio. El GABA existe en el sistema nervioso central como neurotransmisor con propiedades inhibitorias y dado que cuando se administra no puede llegar al sistema nervioso pues no atraviesa la barrera hematoencefálica, se pensó en crear un derivado liposoluble, tal es el caso del Baclofeno empleado en el tratamiento de parálisis espásticas, así como el Mal de

Huntington y esquizofrenia.

Los antagonistas del GABA son potentes convulsivantes, por lo que no tienen utilidad clínica, sin embargo, los agonistas son útiles en el tratamiento de enfermedades neuropsiquiátricas.

De esta manera el presente trabajo se ha desarrollado con la finalidad de recalcar la importancia que tiene el GABA con el Sistema Nervioso Central y algunas de sus consecuencias en el comportamiento humano.

C A P I T U L O I

I. - EL SISTEMA NERVIOSO

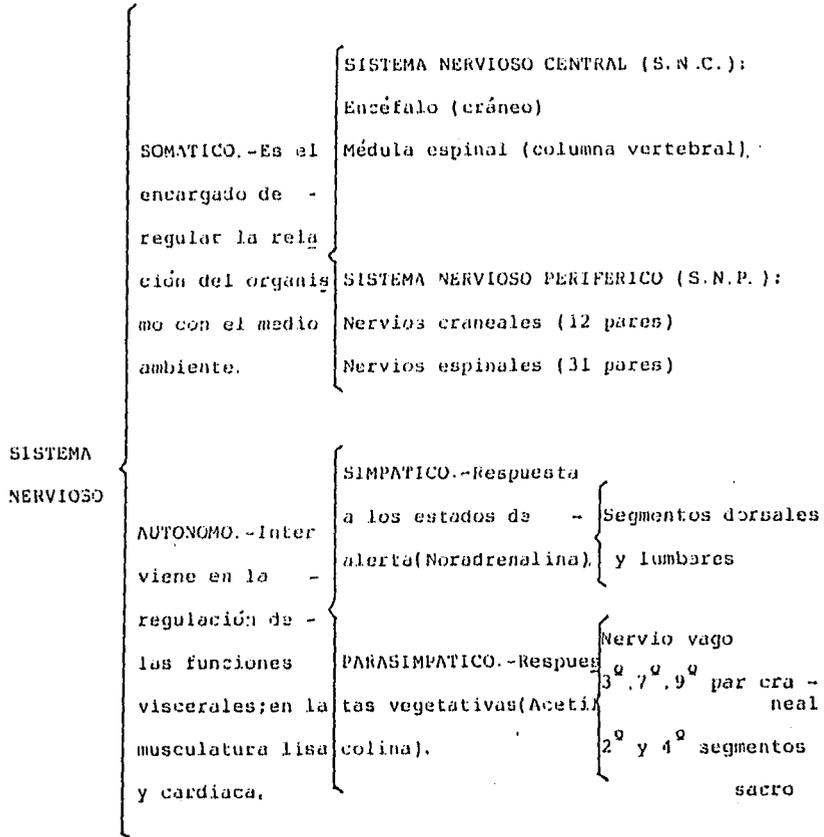
El sistema nervioso es el conjunto de elementos anatómicos encargados de regir el funcionamiento de los distintos aparatos del cuerpo humano.

En su más simple acción interviene un elemento nervioso (neurona sensitiva) que recoge las impresiones del medio ambiente o del interior del cuerpo y las transmite en forma de influjo nervioso mediante sus prolongaciones a otra neurona o célula efectora. Esta a su vez envía dicho influjo por medio de sus prolongaciones al órgano efector (músculo, glándula, etc.) donde se produce la reacción específica correspondiente (movimiento, secreción). 1, 2, 4, 13, 21, 22

Las células sensitivas que recogen las impresiones del exterior pueden estar situadas en la periferia, como las células olfativas, o agrupadas en ganglios como sucede con los nervios sensitivos raquídeos, o más profundamente colocadas en el espesor del Sistema Nervioso Central (S.N.C.). 1, 2, 4, 21, 22

Entre neurona sensitiva y motora se intercalan en la trayectoria del influjo nervioso otras neuronas que hacen el funcionamiento del sistema nervioso muy complejo. La acción de las neuronas intercalares permite la regulación de las respuestas efectuadas con arreglo a impulsos nerviosos provenientes de otros sitios orgánicos, este tipo de neuronas forman un sistema de coordinación que liga todas las partes del cuerpo de manera que una parte del mismo puede ser influenciada por las otras, lo que se traduce en una interdependencia de las funciones.

El sistema nervioso se clasifica en :



I.- ANATOMIA

Los centros nerviosos están constituidos por cuerpos celulares y fibras, existiendo ambos en la sustancia gris, mientras los segundos forman la mayor parte de la sustancia blanca.

Neurona.-Es la unidad estructural y fisiológica del sistema nervioso; en el ser humano existen unos 10,000 millones de neuronas. sus principales partes que las forman son : (Fig 1.1)

- Cuerpo celular o soma
- Dendritas
- Axón

Fibras nerviosas.-Los nervios están compuestos por prolongaciones de las neuronas y pueden ser amielínicas o no meduladas y mielínicas o meduladas, según estén envueltas o no por una vaina de mielina lipídica. En uno u otro caso pueden poseer o no una membrana delgada llamada neurilema.

La mielina de las fibras meduladas constituye una capa protectora y aislante de sustancia grasa que rodea al cilindro eje. No es continua en todo su trayecto, pues se interrumpe por estrangulamientos anulares (Nódulos de Ranvier, siendo esencial para la conducción del impulso nervioso). Interviene también en la nutrición de la fibra nerviosa.

La membrana de Schwan, también llamada neurilema o membrana limitante, es una vaina delicada que presenta núcleos celulares y que envuelve directamente al cilindro eje si la fibra es amielínica o a la mielina si se trata de fibras meduladas 1,15,21

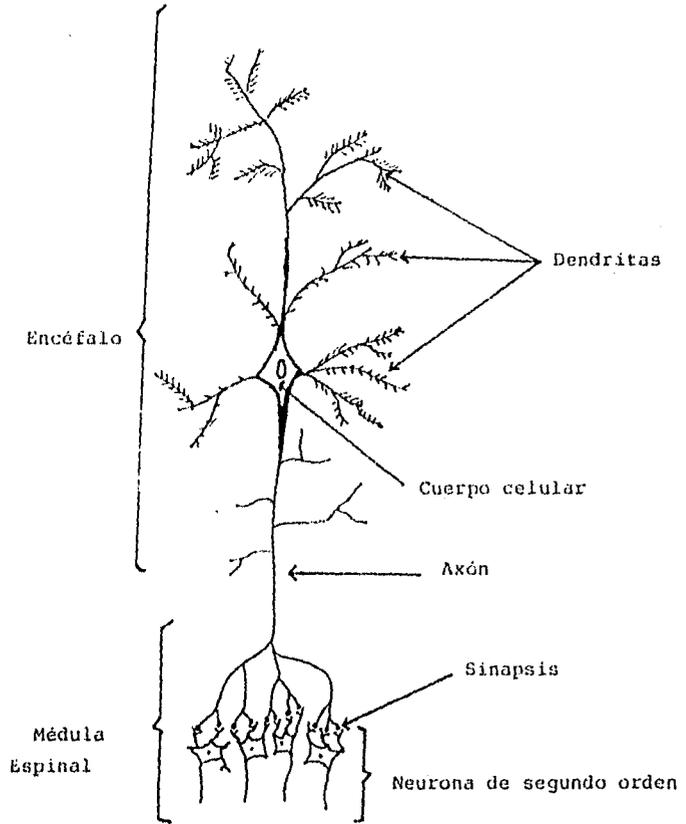


Fig. I.1 .-Estructura de una gran neurona del encéfalo; se observan sus partes funcionales importantes.⁴

Además de las neuronas, elementos fundamentales del sistema nervioso, contribuyen a la constitución de éste, elementos secundarios o de sostén, que comprenden las células ependimarias y las células de la neuroglia. Las primeras son células epiteliales que se encuentran alrededor del conducto central del neuroeje, las segundas son células no neuronales del S.N.C. que sostienen, nutren y mantienen un ambiente constante para las neuronas. Los oligodendrocitos del S.N.C. son el equivalente de las células del neurilema del S.N.P.; cada uno de éstos forman la vaina de mielina de un internódulo de una diferente fibra nerviosa. ^{1,2,14,15,21,22}

Cerebelo. - Interviene en la postura y movimientos voluntarios. Consta de un manto gris externo (corteza), un centro medular de sustancia blanca compuesto de fibras nerviosas que se proyectan hacia el cerebelo y cuatro pares de núcleos profundos (FASTIGIADO, GLOBOSO, EMBELIFORME Y DENTADO). Fig. 1.2 ; 1.2_a ^{1,14,15,21}

Corteza cerebral. - es el más elevado de los centros nerviosos con múltiples funciones motoras, sensitivas e intelectuales. Fig. 1.2 ^{1,21}

Formación reticular. - Red de fibras nerviosas que se extienden sobre el tallo cerebral, centro del tono muscular y vigilia.

Ganglios de la base. - Forman parte del sistema extrapiramidal, centro del tono muscular y funciones motoras automáticas. ^{1,21}

Hipotálamo. - Centro de integración de funciones viscerales y secretor de las hormonas de la neurohipófisis. (Fig. 1.2; 1.2_a) ^{1,21}

Médula espinal. - Es el centro reflejo (sustancia gris), posee una serie de vías que conducen impulsos nerviosos desde y hacia el cerebro. (Fig. 1.2)

Tálamo óptico.-Relevo de las vías sensitivas y sensaciones como las -
del dolor. ¹

Tallo cerebral(tronco encefálico).-Incluye el bulbo raquídeo, protu -
berancia y mesencéfalo;en él se encuentran los centros vitales como el
respiratorio, vasomotor, cardioestimulador y cardioinhibidor.(Fig.I.2) ¹

Sistema límbico.-Es el centro de las emociones.

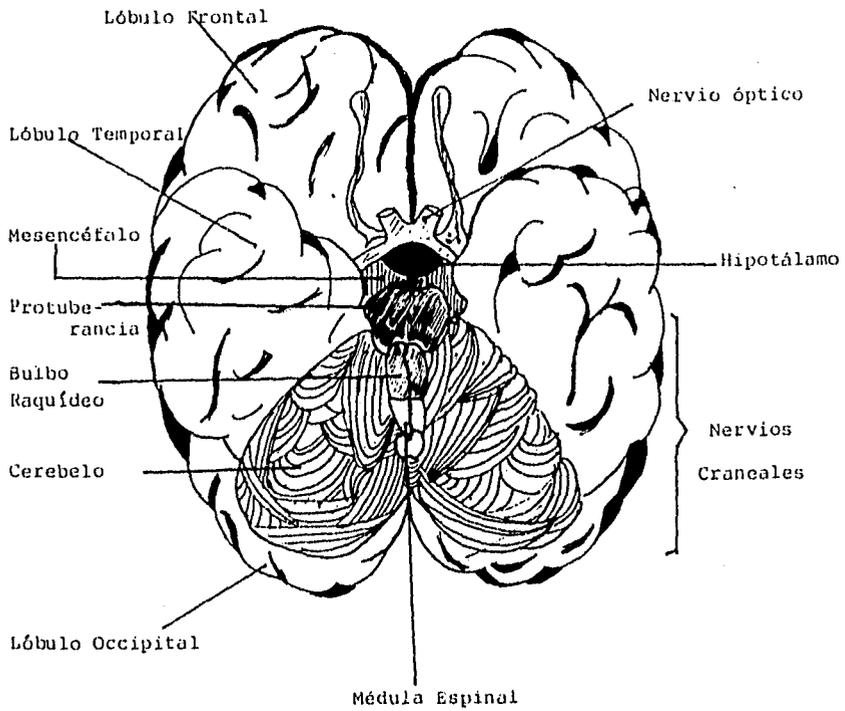


Fig. 1.2 .- Vista basal del encéfalo. 13

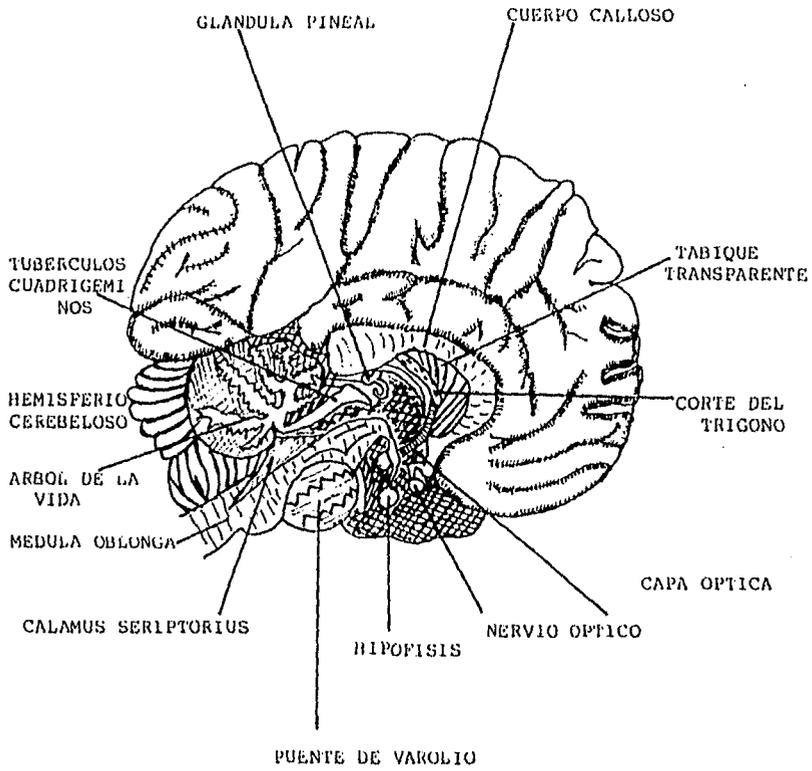


Fig. 1.2_a : ANATOMIA DEL SISTEMA NERVIOSO. 14,15

I.3.- FISILOGIA

En la mayoría de las neuronas la unidad cuerpo celular - dendrita se especializa como un receptor e integrador de las aferencias sinápticas - de otras neuronas, mientras que el axón se especializa en conducir información codificada de la unidad cuerpo celular - dendrita a las uniones - sinápticas, donde toma lugar funciones de transformación de información, con otras neuronas o efectores (músculos y glándulas). Para efectuar estas tareas, la neurona se organiza en un segmento receptor (dendrita y cuerpo celular), un segmento conductor (axón) y un segmento efector.

La sinapsis es la conexión entre dos neuronas; la conducción es en un solo sentido: el impulso va del axón de una neurona a las dendritas de la otra. La membrana pre y postsináptica están separadas por la hendidura sináptica y las terminaciones presinápticas poseen las llamadas vesículas sinápticas. (Fig. 1.3)^{1,2,4,14,15,21}

La neurona en reposo es una célula cargada negativamente que no está conduciendo el impulso nervioso. Un elemento crítico en el mantenimiento de este estado cargado o potencial de reposo, es la membrana plasmática, la cual actúa como un límite fino entre dos líquidos: Uno es el líquido extracelular (intersticial) y el otro es el intracelular (neuroplasma). La carga eléctrica a través de la membrana depende de una fina suspensión de iones positivos y negativos, distribuidos desigualmente a través de la membrana y son: ion sodio (Na^+) y cloruro (Cl^-), los cuales están en mayor concentración en el líquido intersticial y los iones potasio (K^+) y proteínas (orgánicos) que están en mayor concentración en el neuroplasma. Existe una tendencia para la difusión de los iones Na^+ , K^+ y Cl^- a través de la membrana de las regiones de mayor a menor concentración, por

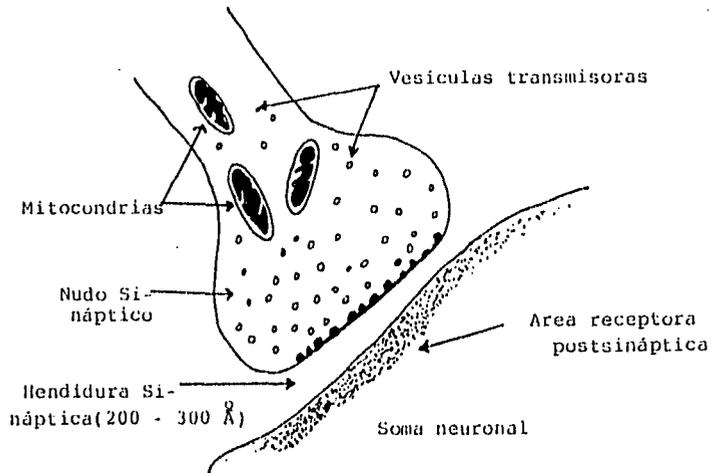


Fig. 1.3 .- Anatomía fisiológica de la sinápsis.¹⁵

medio de sus canales correspondientes. El paso de estos iones es conocido como conductancia. De esta manera la membrana plásmática es selectivamente permeable por medio de canales no abiertos no controlados para los iones Na^+ , K^+ y Cl^- e impermeable para los iones proteicos. Estos canales que están siempre abiertos son importantes para la determinación del potencial en reposo. Las concentraciones iónicas a cada lado de las membrana se producen y se mantienen por un sistema de bombas en la membrana llamadas BOMBAS DE SODIO-POTASIO, que requieren adenosíntrifosfato (ATP). La actividad de la bomba favorece el paso de iones sodio al exterior y de potasio al interior de la neurona. La consecuencia es una menor concentración de iones K^+ de 30 ó más veces superior dentro del neuroplasma que en el líquido intersticial y una concentración de Na^+ de 10 veces y de Cl^- de 14 veces superior en el líquido intersticial que en el neuroplasma. La mayoría de las neuronas no tiene bomba de cloro de aquí que estos iones difunden pasivamente la membrana; éstas son las concentraciones iónicas responsables para el establecimiento de un potencial eléctrico a través de la membrana. Esta diferencia de potencial de membrana conocido como potencial de reposo es de aproximadamente - 60 a - 70 milivolts (mV) con un exceso de cargas negativas dentro de la neurona.

Excitación central:

Al llegar el impulso nervioso a las terminaciones presinápticas de una fibra excitadora libera un transmisor químico excitador (serotonina, acetilcolina) substancia que atraviesa la hendidura sináptica y provoca despolarización de la membrana postsináptica. el potencial de reposo es de - 70 mV, al aumentar la permeabilidad al Na^+ que penetra a través de la membrana da lugar al potencial postsináptico excitador (EPSP), que al alcanzar el nivel crítico de - 60 mV origina un potencial de acción que estimula la neurona y propaga al axón descargando así el impulso

nervioso (Fig. 1.4).^{1,14,15,21,22}

Inhibición central :

Al llegar el impulso a las terminaciones presinápticas de una fibra --
inhibidora libera un transmisor químico inhibidor(noradrenalina,dopamina)
que atraviesa la hendidura sináptica y provoca la hiperpolarización de la
membrana postsináptica,hay aumento en la permeabilidad de la membrana al
 K^+ que aumenta su salida.existiendo el potencial postsináptico inhibidor
(IPSP).Esta hiperpolarización reduce al EPSP bloqueando el proceso de
despolarización y hay una inhibición.(Fig. 1.4)

Las mismas células nerviosas pueden recibir impulsos excitadores e inhi-
bidores de otras partes del sistema nervioso por lo que un sistema neu-
ronal puede influir sobre distintas células.^{1,14,15,21,22.}

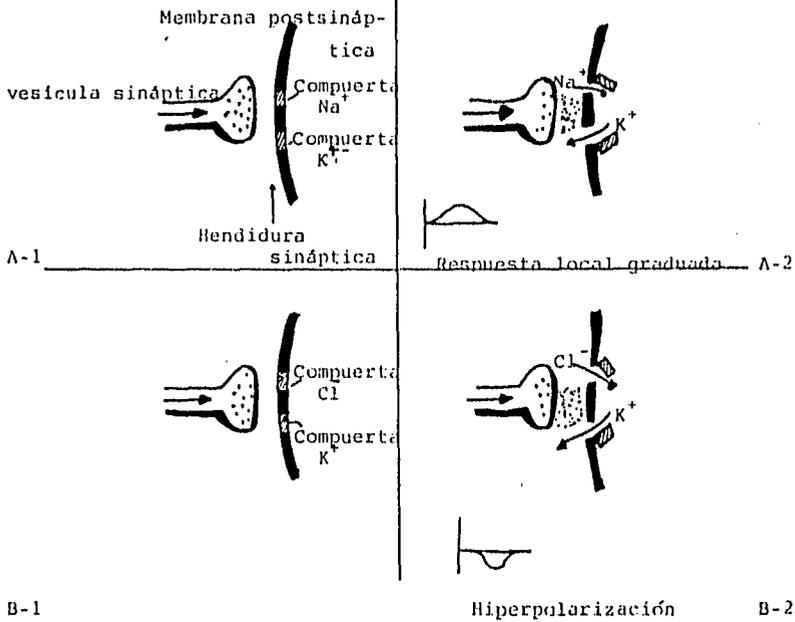


Fig.1.4.-Sinapsis excitatoria(A) e inhibitoria(B).¹⁵
 A-1,B-1:Antes de la liberación del neurotransmisor.
 A-2:Respuesta excitatoria postsináptica(EPSP)después de la liberación del neurotransmisor.Entrada de sodio y salida de potasio.
 B-2:Respuesta inhibitoria postsináptica (IPSP)después de la liberación del neurotransmisor.Entrada de Cl⁻ y salida de potasio.

Arco reflejo.- La actividad refleja es una respuesta que se debe al -- pasaje de impulsos nerviosos por un arco reflejo, constituido por una neurona aferente, una eferente y una o varias interneuronas. (Fig. 1.5).

NEURONA AFERENTE, RECEPTORA O SENSITIVA.- va desde el receptor sensitivo que transforma la energía en un impulso nervioso hasta el S.N.C.

NEURONA EFERENTE O EFECTORA.- Se extiende desde el S.N.C. hasta el órgano efector (músculo) y se le denomina motoneurona. Un arco reflejo que -- consta de estas dos neuronas se le considera monosináptico. La neurona eferente corresponde a las células del asta anterior o ventral de la -- médula espinal, única ruta a los músculos esqueléticos constituyendo la vía final común de todos los impulsos.

INTERNEURONA O NEURONA CONECTORA.- Se halla colocada entre aquellas dos formando sinapsis en el S.N.C. 1,2,4,14,15,21.

Cuando un estímulo es aplicado a un receptor, el impulso llega al centro nervioso o la motoneurona, ocasionando un estado de excitación o inhibición central provocando en el músculo una contracción y/o relajación.

El reflejo flexor es un reflejo nociceptivo que protege contra un estímulo perjudicial, este reflejo es polisináptico ya que quedan implicadas tres neuronas: aferente, interneurona y eferente.

Si se estira un músculo se produce la contracción refleja del mismo, el estímulo de elongación actúa sobre los husos musculares transformándose en impulso, siendo esto un reflejo monosináptico llamado de estiramiento o miotático. 1,2,4,14,15,21

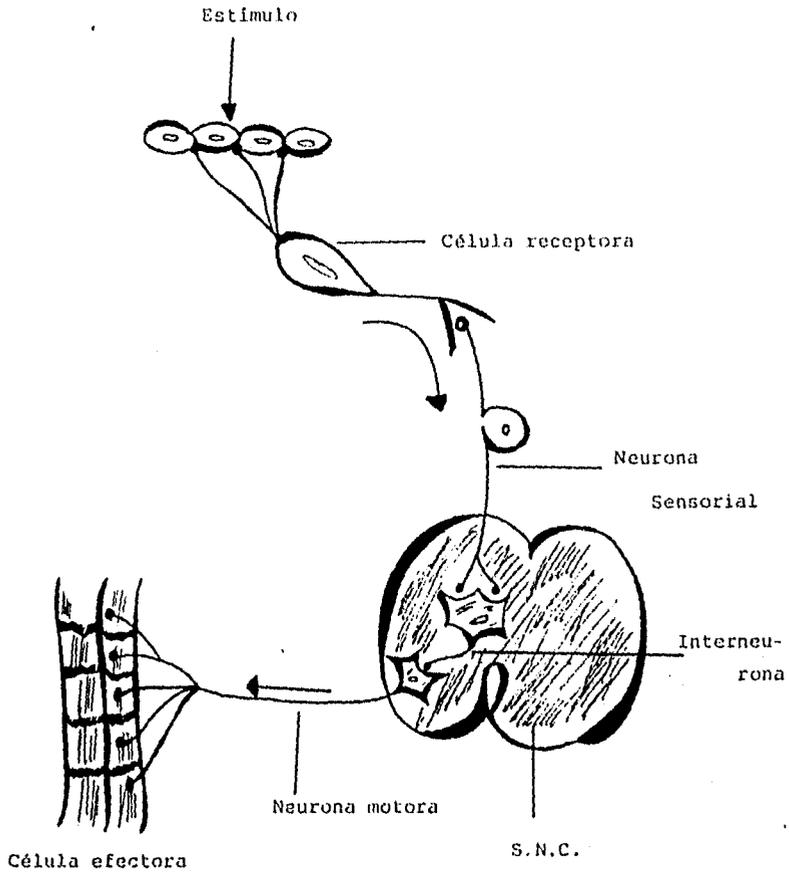


Fig. 1.5 .- Arco reflejo ⁴

NEUROTRANSMISORES

Los neurotransmisores son sustancias químicas localizadas en las terminaciones de las fibras nerviosas a nivel de la sinapsis para la transmisión de impulsos nerviosos, provocando la despolarización o -- hiperpolarización de las mismas.

El funcionamiento de un neurotransmisor es el siguiente:

1.-BIOSINTESIS

El primer paso en la vida del transmisor es la captación de precursores en la neurona (por ejemplo la tirosina de la sangre que dará origen a la dopamina), seguido de su conversión y transformación hasta generar la -- sustancia transmisora (Fig. I.6). La inhibición en la síntesis de un -- neurotransmisor originará la inhibición de la transmisión a nivel de la sinapsis en donde se utiliza. Si se intensifica la síntesis del transmisor, cabría esperar que aparezca facilitación en la transmisión.^{1,2}

2.- ALMACENAMIENTO

Casi todas las sustancias transmisoras se almacenan en pequeñas --- estructuras llamadas vesículas sinápticas, localizadas en las terminaciones presinápticas. La disminución de las reservas dentro de las terminaciones nerviosas se le conoce como liberación intraneuronal, mientras que el neurotransmisor liberado fisiológicamente por fármacos desde las terminaciones nerviosas a la célula postsináptica, recibe el nombre de -- liberación extraneuronal o sináptica. (Fig. I.7).^{1,2}

3.-LIBERACION

El transmisor es liberado de las terminaciones presinápticas para pasar a la hendidura sináptica, sitio del cual emigra hasta los receptores de -- la neurona postsináptica para interactuar en definitiva con ellos. Los fármacos como las benzodiazepinas, a veces interactúan en dicho sitio y

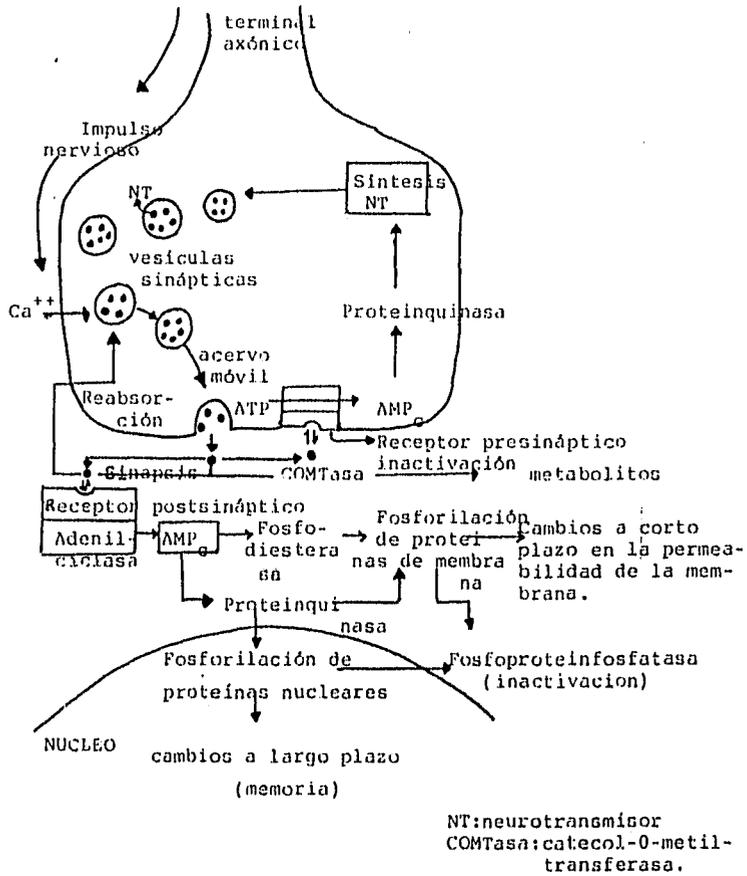


Fig 1.6.-Biosíntesis y degradación del neurotransmisor. ¹

bloquean o facilitan la liberación del transmisor.

4.-INTERACCION DE RECEPTORES

La interacción del neurotransmisor con el receptor postsináptico desencadena los cambios de permeabilidad en la neurona postsináptica que --origina la despolarización o hiperpolarización de la neurona. Los fármacos (benzodiazepinas, barbituratos, bicuculina, baclofeno) que estimulan o bloquean tales receptores poseen efectos potentes en la acción de las neuronas postsinápticas.

5.-TERMINACION DE LA ACCION

Puede terminar al desaparecer de la hendidura sináptica el neurotransmisor; por recaptación en la neurona presináptica, por metabolismo o por difusión desde el receptor postsináptico. (Fig. 1.7) ^{1,2,15}

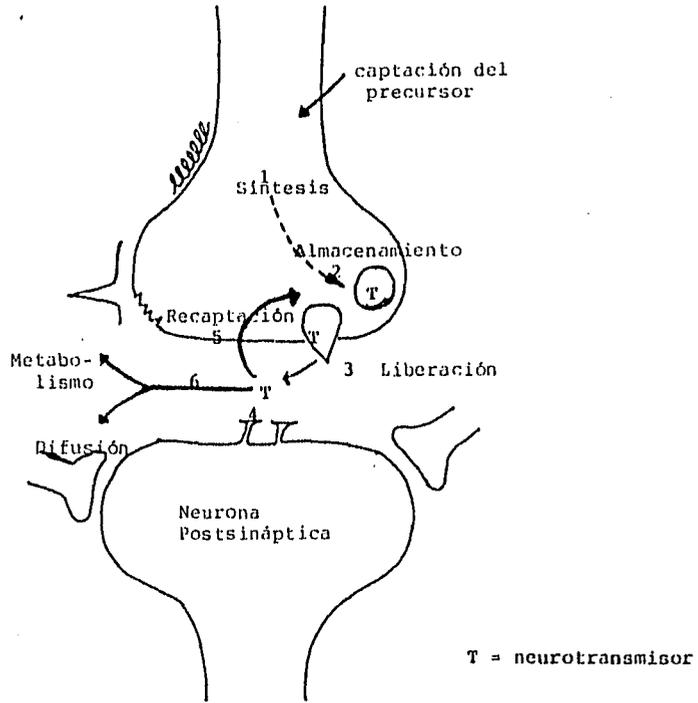


Fig. 1.7 : FUNCIONAMIENTO DE UN NEUROTRANSMISOR. ²

En el tejido nervioso existen varias monoaminas a las que se les atribuye el papel de neurotransmisores sinápticos y son :

Noradrenalina (acción excitadora o inhibidora a nivel de la corteza cerebral, tallo cerebral e hipotálamo)

Dopamina (acción inhibidora, localizada en los ganglios de la base, núcleo caudado, putamen, substancia nigra, hipotálamo, mesencéfalo y tálamo). Precursora metabólica de la noradrenalina.

Serotonina (acción excitadora e inhibidora; se encuentra distribuida en la mucosa gastrointestinal, plaquetas, bazo, hipotálamo, tallo cerebral, tálamo, ganglios basales, sistema límbico y cerebelo).

Histamina (es una amina biógena sintetizada a partir de la histidina, su distribución es semejante a la serotonina pero también podemos encontrarla en la piel, pulmones y médula ósea.)

Acetilcolina (acción excitadora en médula espinal y cerebro; se encuentra en los ganglios de la base, tálamo, hipotálamo, tallo cerebral; cabe mencionar que este transmisor químico no es una monoamina)

Acido gamma aminobutírico (GABA)

Se explicará con detalle más adelante.

Se han identificado otras sustancias que no son neurotransmisores químicos, es decir, que no inician el proceso de la transmisión sináptica sino que son moduladores, pues modifican el proceso de la transmisión en el sentido de aumento o inhibición del mismo, entre las que podemos mencionar:

-GLICINA.-Localizada en la médula espinal y tallo cerebral, el cual tiene una acción inhibidora. 1,2,15,19,21,22

-ACIDO GLUTAMICO.-Se encuentra en todo el S.N.C., tiene un efecto excitador.

CAPITULO II

II.1. - INTRODUCCION

El ácido gamma aminobutírico (GABA) fue descubierto hace aproximadamente cuarenta y cuatro años por Roberts y Frankel en 1950, en el encéfalo de los mamíferos. Se creía que esta sustancia de composición química simple era un subproducto metabólico del ácido glutámico, actuando como un importante neurotransmisor cuya alteración se asocia a desórdenes psíquicos y neurológicos.

El GABA es inhibidor potente de la transmisión de los impulsos de las células nerviosas. El ácido glutámico tiene una función excitadora por lo tanto, la producción de glutamato y la posterior conversión a GABA sirve como señal principal de control en la neurofisiología del cerebro.

En un principio se creyó que el receptor GABA se componía de un sitio de reconocimiento y de los canales de cloro, pero estudios posteriores indicaron que es mucho más complejo, concluyendo de la existencia de múltiples tipos de receptores GABA en el cerebro; los que dependen de la funcionalidad hacia los canales de cloro y de calcio.^{1,6,15,16,17,19,21} Existen receptores GABA_A y GABA_B; los primeros intervienen en la regulación de la actividad neuronal por alteración del flujo iónico en los canales de cloro de las terminales presinápticas; los segundos se localizan en las terminales axónicas, regulan la liberación de otros neurotransmisores por una modificación en el flujo del calcio, como el glutamato y aspartato.^{6,17,18,19,21}

11.2.-SINTESIS

El GABA es sintetizado a partir del ácido glutámico, el cual proviene de una reacción de transaminación entre un L-aminoácido y el alfa-cetoglutarato que es un intermediario en el Ciclo de Krebs, mediante una reacción de descarboxilación por la enzima glutámico desacarboxilasa (GAD) con piridoxalfosfato como cofactor, tal y como se muestra en la figura 11.1

El empleo de agentes que actúan en contra del piridoxalfosfato como la 4-deoxipiridoxina o isoniazida, reducen significativamente las concentraciones del GABA en el ser vivo.⁶

El catabolismo del GABA se lleva a cabo por una transaminación con el alfa-oxocetoglutarato dando como productos de degradación al semialdehído succínico y glutarato, siendo responsable de esta reacción la enzima GABA-alfa-oxoglutarato transaminasa (GABA-T). El semialdehído succínico es oxidado a ácido succínico por la enzima semialdehído succínico deshidrogenasa (SSADH).

La GABA-T se encuentra en la neurona postsináptica o en el lugar extraneuronal. Su inhibición incrementa la concentración del GABA.

La SSADH es una enzima muy activa, su inhibición tiene poco efecto sobre la concentración del GABA.^{6,17,19}

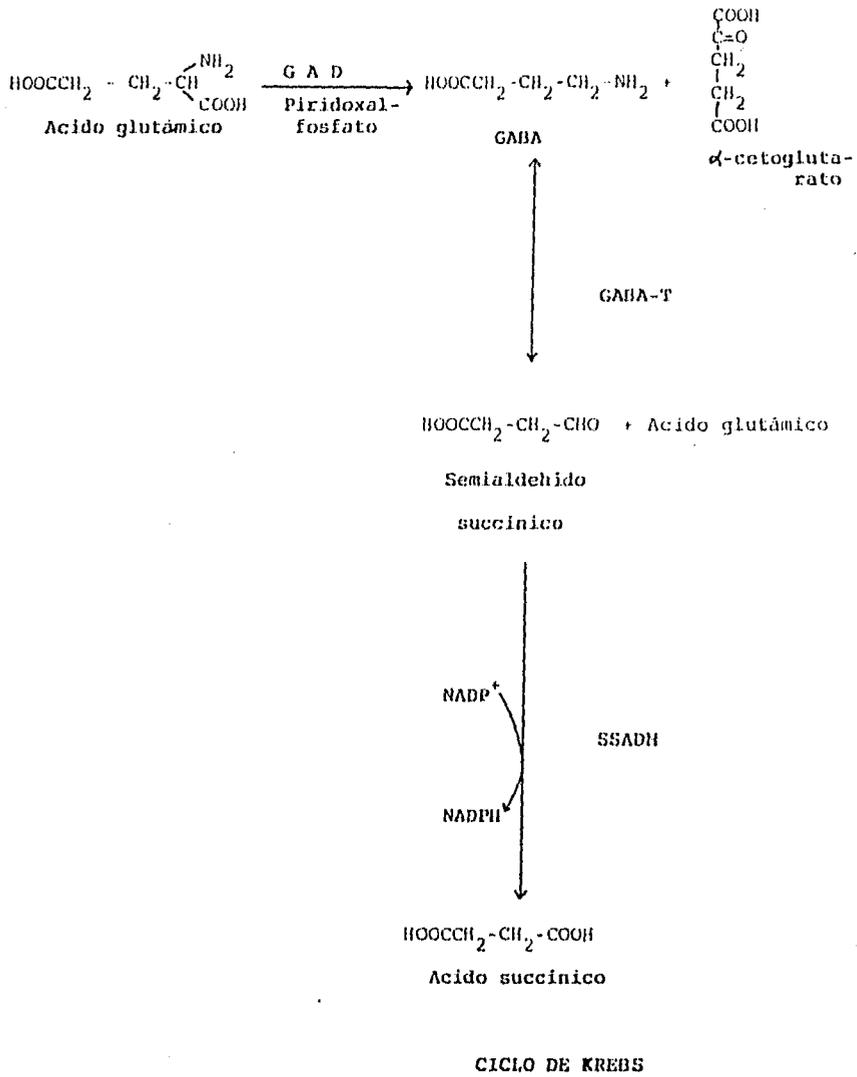


Fig II.1 .- Síntesis y degradación del GABA.6,17,19

II.3.-DISTRIBUCION ANATOMICA

Estudios electrofisiológicos y de sitios de unión han revelado que los lugares de respuesta del GABA están presentes en todo el S.N.C., desde la retina hasta la médula espinal.

Todas las neuronas del S.N.C. responden al GABA, siendo unas más sensibles que otras.

En el ser humano la distribución de los receptores GABA_A en el cerebelo la corteza cerebral y el hipocampo es mayor en comparación con el núcleo caudado, amígdala y tálamo que presentan niveles intermedios y es baja su concentración en el núcleo cerebelar y la médula; encontrándose también en la retina. La corteza cerebelar contiene cuatro veces más sitios de unión de los receptores GABA_A y GABA_B que el hipocampo, ver tabla 2.1.

Localmente dicho aminoácido en la médula espinal es capaz de deprimir las respuestas postsinápticas espontáneas tanto excitadoras como inhibitoras; a nivel de la motoneurona puede producir una hiperpolarización celular, es decir un fenómeno de inhibición. También en la corteza cerebral, el GABA, puede inhibir las respuestas postsinápticas excitadoras e inhibitoras y provocar inhibición (hiperpolarización) celular. El citado aminoácido es liberado por la estimulación del cerebelo y de la corteza cerebral occipital. 6,16,17,18,19

Los receptores GABA_A y GABA_B también se localizan en tejidos periféricos por ejemplo en los islotes pancreáticos siendo mayor su concentración en las células beta. Existe el dato de que el GABA pancreático influye en la síntesis de la insulina y no en su liberación y regula la somatostatina pancreática.

Experimentos posteriores revelaron la presencia de dos sitios de unión del GABA, siendo detectado en membranas tratadas y lavadas con Triton X-100, un detergente no iónico. Un sitio tiene un equilibrio de disociación aproximadamente de 10 nM y la afinidad del segundo sitio es de 10 a 20 veces menor que el primero.

El receptor GABA_A es sodio-dependiente y el GABA_B calcio-dependiente, este último es inhibido por el Baclofeno, un análogo electrofisiológicamente inactivo a receptores GABA_A.

Existen dos sitios de unión diferentes para el receptor GABA_B en el tejido cerebral; estudios en lesiones cerebrales afirman de la existencia de un sitio de menor afinidad asociado a terminales nerviosas noradrenérgicas en la corteza cerebral después de la destrucción del haz dorsal perdiendo la afinidad por el sitio de unión del GABA_B. Esto, asociado a la concentración de Baclofeno o GABA necesario para activar los receptores GABA_B en cantidades micromolares, sugiere que el sitio de menor afinidad está asociado al receptor en el proceso de liberación del neurotransmisor. Ensayos acerca del sitio de unión empleados para marcar el canal iónico asociado al sitio de reconocimiento del receptor GABA_A, tal es el caso del ³H-dihidroxipicrotoxina (³H-DHP) y el ³⁵S-t-butilbencilfosfotionato. Estudios realizados con ³H-DHP sugieren que puede ser el sitio de acción de agentes sedativos, hipnóticos y convulsivantes.

Los barbituratos actúan como potentes inhibidores del ³H-DHP y son inactivos en otros sitios de unión del GABA.^{6,16,17,18,19.}

Estudios electrofisiológicos indican la presencia de células GABAérgicas en el ganglio cervical superior y espina dorsal.

El GABA es almacenado en las terminales nerviosas del S.N.C. y liberado mediante un proceso calcio-dependiente a través de la despolarización de éstas efectuándose un transporte activo.^{6,17}

TABLA 2.1

COMPARACION EN LA DISTRIBUCION ANATOMICA DEL NUMERO DE SITIOS DE ENLACE DEL GABA EN EL CEREBRO HUMANO Y DE BOVINO. ¹⁷

REGION	GABA _A HUMANO	GABA _B BOVINO
	moléculas / mg de proteína	
Corteza cerebral	70 ± 7	721 ± 42
Hipocampo	76 ± 12	147 ± 13
Amígdala	30 ± 3	
Tálamo	34 ± 6	223 ± 21
Núcleo caudado	36 ± 2	
Putamen	16 ± 2	182 ± 19
Cerebelo	190 ± 30	774 ± 39
Núcleo dentado	11 ± 1	
Substancia nigra	10 ± 1	
Médula	9	
Globus pallidus	14 ± 3	

II.-4.-PROPIEDADES BIOQUIMICAS

Al igual que otros neurotransmisores, el GABA no penetra fácilmente la membrana cerebral, por lo que sus principales efectos se llevan a cabo fuera del S.N.C.

Se han realizado pruebas donde se conjuga el GABA con moléculas menos polares como los fosfoacilgliceroles, esfingomielinas, cerebrósidos, gangliósidos, facilitando su entrada al cerebro. Una vez dentro, esta unión es hidrolizada obteniendo GABA libre incrementando su concentración celular. Fig. II.2 3,5,6,8,17,19.

Una manera de estimular o inhibir al GABA es usar agentes que penetren la membrana cerebral con facilidad y que sean resistentes al catabolismo y no ser sustratos que se incorporen al mecanismo del GABA.

a) SITIO DE RECONOCIMIENTO:

Durante la década pasada se ha acumulado información sobre las propiedades bioquímicas de los sitios receptores de neurotransmisores.

Esto ha sido producto de ensayos con marcadores selectivos en el sitio de reconocimiento del receptor GABA, a través de tejidos que se incuban con un ligando radiactivo ^3H -GABA o ^3H -muscimol (un agonista del GABA) y la cantidad de radioligando unido al sitio de reconocimiento es cuantificado por inhibición del isótopo con una alta concentración de ligando no marcado. La cantidad de radioactividad desprendida de la unión del tejido en las especies no marcadas representan una unión inespecífica y se elimina del total de las uniones para calcular la cantidad de radioligando asociado con el receptor en el sitio de unión. 6,8,17,19

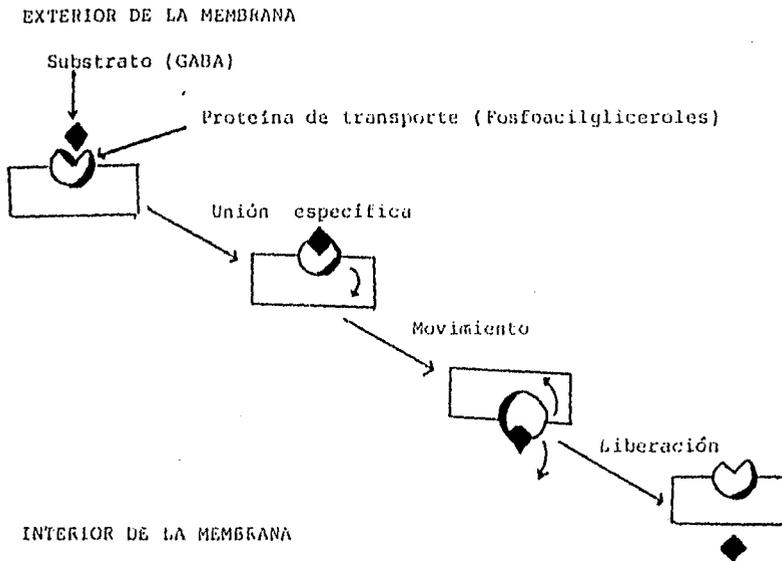


Fig.II.2.-Transporte de un substrato al interior celular.⁴

La membrana celular no es rígida ya que las proteínas y lípidos de ésta son moléculas móviles, pues son capaces de cambiar su posición y volver a su estado original. La membrana neuronal se compone de 10% de proteínas, 79% de lípidos y 3% de carbohidratos.

b) REGULACION DEL RECEPTOR:

Al igual que otros sistemas de neurotransmisión, una estimulación excesiva de receptores $GABA_A$ ocasiona disminución en el número de sitios de reconocimiento. Recíprocamente el sistema $GABA_A$ induce un incremento en el número de sitios de reconocimiento reflejando hipersensibilidad en los nervios. Esto es causado por un cambio en la síntesis o degradación del receptor, pudiendo ocurrir por un largo periodo.

Los receptores $GABA_A$ se desensibilizan en cuestión de segundos en presencia de un alta concentración del agonista como el muscimol.

El sitio de unión y de reconocimiento de receptores $GABA$ puede ser modificado por un cambio en su constante de disociación K_d . Se ha encontrado que agentes hipnótico-sedantes como las benzodiazepinas incrementan la afinidad del $GABA_A$; esto puede ocasionar el desplazamiento de un fosfolípido o proteína moduladora para el reconocimiento del $GABA_A$ haciéndose más sensible al sistema $GABA$. Los agonistas del $GABA_A$ modifican la afinidad hacia las benzodiazepinas. 6,8,17,18

El descubrimiento de moduladores endógenos del $GABA$ representa un avance para entender la acción del receptor, pues la presencia de estas sustancias hacen posible la rápida alteración en la afinidad de éste, en el número y en su actividad, por lo tanto se concluye que el receptor es una entidad dinámica que participa en el ajuste de la actividad sináptica.

RECEPTORES DEL GABA

El receptor se define como un constituyente de la superficie externa de la membrana neuronal ya sea pre o postsináptica, que regula la acción del GABA y su liberación en las terminales nerviosas.

Este receptor consta principalmente de dos partes, el sitio de reconocimiento y el canal iónico.

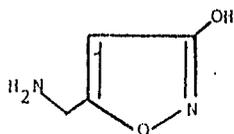
Se creyó que la respuesta GABAérgica podría ser bloqueada por la Bicuculina o Picrotoxina antes de involucrar al receptor GABA. Pero actualmente existen varias clases de receptores GABA que no son bloqueados por estas sustancias. Los receptores sensibles a la bicuculina se denominaron GABA_A y se encuentran en el cuerpo celular, dendritas y terminales axónicas. (Fig. II.4)^{1,2,8,17,18,19}

La activación de los receptores GABA_A causa cambios en la polaridad de la célula resultando hiperpolarización o despolarización de la neurona receptora. En contraste, insensibles a la bicuculina denominados GABA_B se localizan en las terminales nerviosas y su activación inhibe la liberación del neurotransmisor al penetrar calcio a la célula.

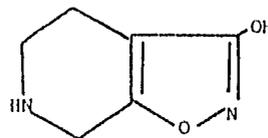
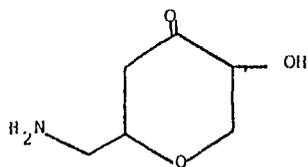
La activación del receptor GABA influye en la función de la pituitaria y ésta a su vez en la liberación del sistema hormonal. Siendo que la bicuculina y la picrotoxina bloquean este efecto se cree que el receptor es de tipo GABA_A. El baclofeno, agonista GABA_B es capaz de modificar la liberación de las hormonas sexuales.

Estos cambios GABAérgicos pueden ser causados por la regulación de otros neurotransmisores que actúan sobre la hipófisis.

Muscimol



THIP

 Δ 9-tetrahydrocannabinolFig. 11.3.- Agonistas del Receptor GABA_A¹⁷

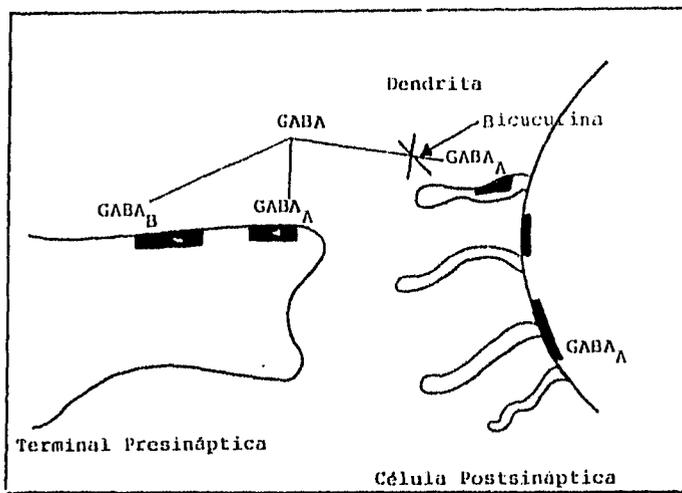


Fig. II.4.-Localización de receptores GABA en una región sináptica. Los receptores GABA_A son bloqueados por la Bicuculina, mientras que los GABA_B son resistentes a ésta. ¹⁷

Los receptores por lo tanto son capaces de ser reguladores de ciertas funciones celulares (neuronas y glándulas).

RECEPTORES AGONISTAS Y ANTAGONISTAS:

Varios agentes se han desarrollado como agonistas del GABA, incluyendo aquellos que inhiben a la GABA transaminasa, como el GABA acetilénico y los inhibidores de alta afinidad en el transporte del GABA como los derivados del etil-éster.

Aunque ninguno de estos fármacos tienen afinidad por el GABA en el sitio de reconocimiento, se activa este sistema por un incremento en el contenido sináptico de este aminoácido.

El primer agonista GABAérgico descubierto fue el muscimol sustancia derivada del hongo Amanita muscaria (fig. II.3); ésta es diez veces más potente que el GABA pero es altamente tóxico debido a la formación de metabolitos activos.

Utilizando como modelo al muscimol se han sintetizado análogos de este isoxazolol en busca de un agente seguro para no causar daño al organismo. De tales estudios surgió el THIP(4,5,6,7-tetrahidroisoxazolo-(5,4-c)piridín-3-ol)(Fig. II-3), que comparte varias propiedades del muscimol, exceptuando que tiene una LD_{50} más elevada. El muscimol y el THIP agonistas $GABA_A$ con poca o ninguna afinidad al sitio $GABA_B$.

El BAclofeno (p-clorofenil GABA), como se muestra en la Fig. II.6. es un lípido soluble; receptor agonista del $GABA_B$ y la acción de esta sustancia no es bloqueada por la bicuculina. Modula la liberación de monoaminas en el S.N.C. 6,7,8,16,17,18

La amina de Kojic fue designada un receptor agonista del $GABA_A$ encontrándose que su efecto es temporal y parecido al BAclofeno. También se encontró que esta amina es un activador pasajero del sitio de unión de las benzodiazepinas por lo que se pensó que existía una interacción

con los receptores GABA_A.

Otro compuesto fue el Progabide (4-(((4-clorofenil)(5-fluoro-2-hidroxi-fenil)metilen(amino)butanamida), junto con su metabolito activo son agonistas de receptores GABA_A y GABA_B pero cuyo efecto es más o menos fugaz que los agentes anteriormente mencionados.

La bicuculina y picrotoxina resultan ser antagonistas del receptor GABA_A el primero actúa en el sitio de reconocimiento del receptor y el segundo en el canal iónico.

RECEPTOR GABA_A:

Este receptor forma parte de un complejo macromolecular unido al cloro por lo que tiene sitios de unión para las benzodiazepinas, barbituratos y esteroides. (Fig. II.5)

Estructuralmente el receptor se compone de dos subunidades alfa y dos subunidades beta (proteínas), éstas dos últimas tienen un peso entre 55,000 y 58,000 daltones y es aquí donde se localiza el sitio de unión. Como ya se mencionó este tipo de receptor se encuentra asociado al canal iónico del cloro (Cl⁻) que al ser activado ocasiona el flujo del ión, dependiendo de la concentración de gradiente. El receptor GABA_A está localizado en el soma o las dendritas de las membranas pre y postsinápticas regulando el paso del Cl⁻ hasta causar hiperpolarización y decremento en la actividad celular. Presinápticamente esta activación permite un flujo neto del cloro causando una parcial despolarización.

Los receptores GABA_A también pueden compartir otros canales iónicos (calcio) junto con otros neurotransmisores (acetilcolina, glicina). Esto puede explicar las diferentes respuestas de la activación del GABA y las dificultades asociadas a las distintas respuestas farmacológicas del GABA_A donde intervienen receptores putativos como la glicina.

Al activarse el receptor hay un cambio intracelular en la concentración

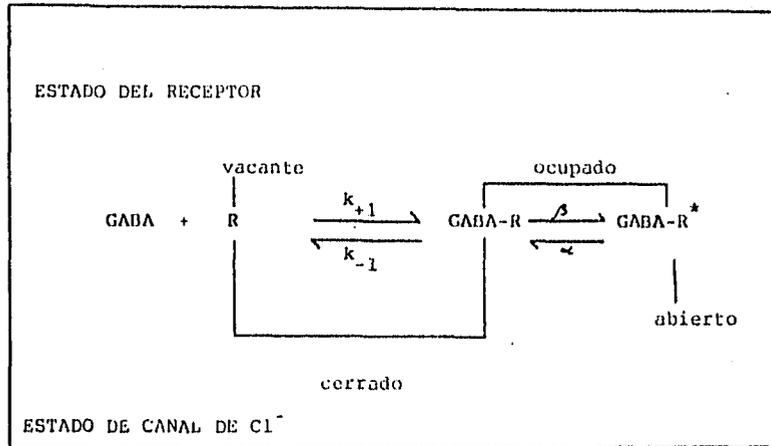


Fig. II.5.- Representación del receptor GABA_A y la apertura del canal de cloro (Cl⁻)⁸

TABLA 2.2

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS, ANATOMICAS Y FUNCIONALES DE RECEPTORES
GABA_A Y GABA_B.¹⁷

RECEPTOR	AGONISTAS	ANTAGONISTAS	LOCALIZACION	FUNCIONES
GABA _A	GABA Muscimol THIP Amina Kojic	Bicuculina Picrotoxina	Soma, dendri- tas, termina- les axónicas	Alteración en el flujo del ion clo ro, cambiando la - polaridad celular.
GABA _B	Baclofeno Acido 3-am nopropilfos fónico	CGP 35348 Phaclofeno	Terminales axónicas	Modificación en la liberación del neu rotransmisor con - la intervención de calcio.

del cloro alterando la polaridad de la neurona.

Compuestos como la isoguvacina, THIP, muscimol, ácido 3-aminopiranosulfónico (APSA) son agonistas de receptores $GABA_A$, mientras que la bicuculina actúa como antagonista. (Tabla 2.2)

RECEPTOR $GABA_B$:

Este término se introdujo en 1981 por Hill y Bowery cuando fue necesario distinguir el nuevo receptor del $GABA_A$ descubierto en la década de los 60.

Este receptor $GABA_B$ no se asocia a los canales iónicos del cloro ni es bloqueado por la bicuculina.

La estructura de este receptor no ha sido determinada, se localiza en las membranas pre y postsinápticas. A diferencia de los $GABA_A$ el sitio de unión no es regulado por las benzodiazepinas o barbituratos. (Tabla 2.3)

La activación del $GABA_B$ inhibe al calcio, componente de la acción potencial afectando la neurotransmisión. Esta inhibición se explica por la asociación directa entre el receptor y los canales de calcio dentro de la membrana a través de la proteína G o puede ser regulada por un segundo mensajero como el AMP_c o la proteína quinasa (PK), incrementándose la conductancia del K^+ y disminuyendo la del Ca^{++} . El AMP_c aumenta por la acción del receptor $GABA_B$.^{6,7,16,17,18,19}

El baclofeno es un agonista estereoespecífico, ha sido usado por más de 15 años en el tratamiento de la espasticidad. Esto se explica por una disminución del reflejo mono y postsináptico producido por reducción en la liberación del transmisor. El Baclofeno es anticonvulsivante y epileptogénico.

El ácido fosfórico derivado del Baclofeno (Phaclofeno) se ha empleado como antagonista para identificar la importancia de receptores centrales y periféricos. (tabla 2.2.)

TABLA 2.3

DIFERENCIAS ENTRE LOS RECEPTORES GABA_A Y GABA_B.¹⁷

	GABA _A	GABA _B
Consecuencias al activarse los canales del receptor	Conductancia del Cl ⁻	Conductancia K ⁺ Conductancia Ca ⁺⁺
Adenil ciclasa	..	activación/inhibición.
Acción sináptica	IPSP*(Rápido)	IPSP*(Bajo)
Influencia de iones o químicos, Ca ⁺⁺ /Mg ⁺⁺ dependientes	Insignificante	Absoluto
Benzodiazepinas	Ligando de unión y respuesta funcional	Sin efecto
Barbituratos	Respuesta funcional	Sin efecto
Agonista selectivo	Isoguvacina	Baclofeno
Antagonista selectivo	Bicuculina	Saclofeno

*IPSP:Potencial inhibitorio postsináptico.

Este resulta tener una baja afinidad a los receptores GABA_B. Recientemente se ha descubierto el CGP 35348 con mayor afinidad a este tipo de receptor, bloquea la actividad del Baclofeno, puede ser útil en la identificación del papel fisiológico del receptor. (Fig. II.6)

Los efectos postsinápticos propuestos en la regulación del GABA_B (Baclofeno induce hiperpolarización, bicuculina resiste las acciones del GABA y baja el IPSP), son bloqueadas por el Phaclofeno.

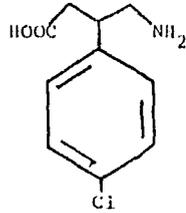
Las acciones asociadas con la activación del sitio GABA_B son la analgesia, hipotermia, relajación muscular, hipotensión, medición lenta del IPSP, e incremento en la motilidad gástrica. ^{6,7,11,17,18}

Estudios farmacológicos y del comportamiento creen de la existencia de otros receptores diferentes a GABA_A y GABA_B como el ácido cis-4-amino-crotónico. Estos análogos muestran estructuras similares al GABA, por lo que se propuso una clase de agonistas GABA que actúan sobre receptores insensibles a la bicuculina y al baclofeno a estos se les denominaron

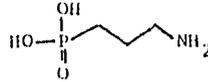
RECEPTORES GABA_C. ⁶

AGONISTAS :

Baclofeno

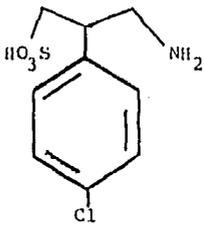


Acido 3-aminopropil fosfonico

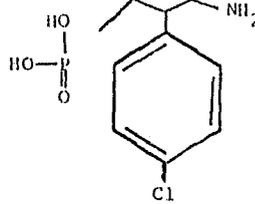


ANTAGONISTAS :

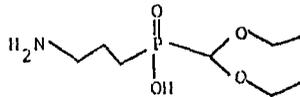
Saclofeno



Phaclofeno



CGP 35348

Fig.II-6.- Principales agonistas y antagonistas del receptor GABA_B.¹⁷

II.5.-INTERACCIONES FISIOLÓGICAS

La apertura de los canales iónicos en las neuronas centrales y periféricas de los vertebrados, es el primer evento en la propagación de la acción inhibitoria del GABA, el cual actúa sobre los canales de sodio y potasio. La acción farmacológica inhibitoria se ve involucrada en los canales de calcio.

El receptor GABA_B es sensible al Baclofeno que actúa como agonista y es resistente a los antagonistas de GABA_A, este último regula la apertura de los canales de cloro y sus consecuencias electrofisiológicas.

Las primeras demostraciones en donde el GABA actúa como inhibidor sobre las neuronas de los mamíferos aparecieron con la evolución de la técnica microionocofórica. El GABA hiperpolariza las neuronas centrales existiendo una asociación con el incremento en la conducción del cloro provocando la inhibición neuronal. 6,7,16

El incremento en la conductancia es el resultado de una hiperpolarización al existir un mecanismo que lo mantenga dentro del gradiente electroquímico para el cloro que atraviese la membrana neuronal, por ejemplo la despolarización de las terminales nerviosas asociadas con una inhibición presináptica mediada por el GABA.

Al existir la respuesta sodio-dependiente se refleja la asociación del sodio con el cloro que actúa sobre el gradiente electroquímico del cloro habiendo despolarización. Esta situación indica que ambos iones coexisten en la misma membrana neuronal y por lo tanto un equilibrio entre las bombas.

Al causar el GABA la hiperpolarización, hay un incremento en la conducción de la membrana neuronal; la despolarización de ésta ocasiona un

efecto excitatorio habiendo un incremento en la conductancia, seguido de un efecto inhibitorio.

Podemos decir que la acción del GABA vía receptores $GABA_A$ es similar en las terminales nerviosas y en las dendritas. La acción local de este neurotransmisor es inhibitoria y la despolarización se propaga a las membranas adyacentes facilitando su excitación. En el cuerpo celular de la neurona la acción GABAérgica es inhibitoria.

La inhibición postsináptica se define como un proceso donde se reduce la excitabilidad existiendo cambios en el potencial de membrana.

Como ya se indicó la reducción de la excitabilidad y disminución en el EPSP por una inhibición postsináptica son causados por un incremento en la permeabilidad al ion cloruro, esto es porque la despolarización debido al incremento en la corriente es automáticamente compensado por la infusión de este ion.

En caso de que el Cl^- no se encuentre bien distribuido en la membrana neuronal, el potencial de equilibrio es más negativo y por lo tanto existe hiperpolarización; los agentes que bloquean a este ion son Cu^{++} y sales cuaternarias de amonio.

La inhibición presináptica se debe a una lenta despolarización y un incremento en la excitabilidad de las terminales aferentes causando una reducción en la amplitud del potencial de acción y en la liberación del neurotransmisor sináptico. ^{6,7,16}

II.6. -EL GABA Y SU INFLUENCIA EN EL COMPORTAMIENTO

Durante los años pasados se ha demostrado que el GABA está ampliamente distribuido fuera del S.N.C.. La actividad central de los sistemas GABAérgicos puede afectar funciones autonómicas influyendo en el comportamiento. El GABA y GAD han sido detectados en más de 20 tejidos - periféricos, particularmente el primero ya se encuentra en todo el sistema nervioso, en ovarios, islotes pancreáticos y en el riñón.^{6,10,20,26}

Los mecanismos de inactivación del GABA son comunes en las neuronas - que están dentro y fuera del S.N.C.

Los agentes GABAérgicos modifican la motilidad intestinal a través de una acción directa sobre el sistema nervioso entérico. Se ha reportado que el Muscimol inhibe la motilidad intestinal y el Baclofeno estimula la duodenal.^{20,26,27}

El efecto periférico de los agonistas del GABA_A sobre la motilidad intestinal pueden llegar a ser importantes en el control de la alimentación, en cambio los efectos centrales de los agonistas GABA_B son indirectos habiendo una modificación en la motilidad intestinal.

El GABA incrementa la producción de estradiol y reduce la de la progesterona. En órganos reproductores masculinos por ejemplo en ratones y cobayos poseen receptores GABA_B en testículos, epididimo, conductos deferentes, próstata y vesícula seminal.^{6,25}

El GABA en bajas concentraciones estimula la producción de andrógenos y aumenta la respuesta de las gonadotropinas.

Los agentes GABAérgicos modifican la liberación de las catecolaminas y encefalina como péptidos de la glándula adrenal. La GAD inmunorreactiva se encuentra dentro de la cromatina y esta puede llegar a sintetizar, guardar liberar e inactivar al GABA.

El agonista del GABA_A aumenta la liberación de las catecolaminas mientras que la Bicuculina la reduce. Este fenómeno es independiente de los receptores nicotínicos que al ser activados por la acetilcolina liberada por las terminales nerviosas, el receptor GABA_A induce la apertura del canal de Cl^- causando una despolarización membranar inhibiendo la respuesta del receptor nicotínico.⁶

En resumen, los efectos del comportamiento por agentes GABAérgicos son regulados por el S.N.C. o acciones periféricas.

El GABA puede modificar la liberación de las hormonas hipotalámicas, - adenohipófisis y neurohipófisis.

La liberación de la prolactina se inhibe con el baclofeno. Los receptores GABA_A pueden participar en acciones inhibitorias sobre la liberación de la prolactina llevándose a cabo en dos sitios: en el cerebro vía - receptores GABA_B y en la pituitaria vía receptores GABA_A .

El GABA estimula o inhibe la liberación de la hormona gonadotrópica - GnRH. El GABA_A la inhibe y el GABA_B la estimula.

El GABA inhibe la liberación de la tirotropina.^{6,10,12,25}

Los receptores GABA_A inhiben la termogénesis en el tejido adiposo y los GABA_B la estimulan. Estos efectos influyen en el balance energético y sobre el consumo de alimentos.

Los receptores GABA_A inhiben la actividad metabólica del tejido adiposo y por lo tanto se desarrolla un balance energético a tal grado que el consumo de alimentos debe disminuir. La GABA-T inhibitorias ocasionan un menor consumo de alimentos (Efecto anoréxico).⁶

La administración de agentes GABAérgicos ocasiona hipomotilidad o seda - ción. El THIP tiene acciones más complejas que el Baclofeno, ambos redu - cen la actividad deambulatoria y este efecto no es antagonizado por la bicuculina y picrotoxina. La acción del THIP es moderada, siendo resultado de una pobre penetración a través de la barrera hematoencefálica.

En cuanto a comportamiento reproductivo, se ha observado que los esteroi - des modifican las propiedades del receptor GABA.^{11,12}

Los esteroides interactúan con el GABA_A. El estradiol y progesterona in - crementan los sitios de unión del muscimol en diferentes áreas del cere - bro de ratas y la producción de estrógenos no produce cambios.

El receptor GABA_A se asocia con la actividad ansiolítica y anticonvul - siva de las benzodiazepinas.⁶

En experimentos con ratas sometidas a situaciones de stress se encontró una baja afinidad con el número de receptores GABA en la corteza cere - bral.

Los estudios de laboratorio sobre mecanismos de defensa aportaron lo - siguiente:

El aumento de la neurotransmisión GABAérgica facilita el comportamiento asesino en ratas mientras que la disminución de éstas induce una respue - ta agresiva. Es posible que alguna actividad de los sistemas GABAérgicos mantenga al organismo dentro de límites normales de agresión y defensa. Al aumentar los niveles del GABA se produce el comportamiento agresivo y al disminuirlos sucede lo contrario.

El mecanismo sobre la analgesia todavía no ha sido dilucidado, se cree - que los fármacos actúan en sitios no GABAérgicos y son específicos para causar analgesia pero hasta el momento no existe evidencia experimental. Se cree que las vías nociceptivas son inhibidas como consecuencia de una hiperpolarización o de la liberación de un transmisor inhibitor.

Se ha encontrado que los receptores GABA_A inhiben al sistema de encefalinas y con el Baclofeno aumenta la liberación de éstas. Los agonistas de estos receptores son hiperalgésicos, mientras que los GABA_B producen analgesia.

Cuando existe una sobreexcitación o deficiencia en la inhibición, excediendo la capacidad de modulación del tejido ocurren las convulsiones. Desde que el GABA actúa como un neurotransmisor inhibitor en el S.N.C., una disminución en las funciones GABAérgicas es un factor presente en la epileptogénesis. También se ha demostrado que los agonistas del GABA tienen poca actividad anticonvulsiva.⁶

Como se ha podido estudiar, el GABA actúa en el comportamiento pero cabe mencionar que existe poca evidencia experimental para estar seguros de los resultados obtenidos.

II.7.-PERSPECTIVAS CLINICAS

Los antagonistas del GABA son potentes convulsivantes por lo que no tienen alguna utilidad clínica. Sin embargo, los agonistas como el Baclofeno son útiles en el tratamiento de enfermedades neuropsiquiátricas como la enfermedad de Huntington (afección hereditaria de los adultos y ancianos caracterizada por movimientos irregulares, trastornos del lenguaje y demencia), epilepsia, ansiedad y depresión, también se emplean como analgésicos (receptores GABA_B).

El muscimol, Progabide, THIP son agentes que han sido estudiados en el hombre. El Baclofeno ha sido empleado por años en el tratamiento de parálisis espásticas así como el Mal de Huntington y esquizofrenia.

El empleo de las benzodiazepinas así como el Baclofeno son útiles en el tratamiento de estos desórdenes. 6,7,25

11.8. -FARMACOLOGIA SINAPTICA DEL GABA

La utilidad de los fármacos para el estudio de la neurotransmisión es enorme.No sólo han permitido un gran avance en el conocimiento de los mecanismos básicos de la transmisión,sino que existe la posibilidad de que alguna de ellas pueda ser específica y poco tóxica como para ser usada - en la clínica,en el tratamiento de desórdenes neurológicos o psiquiátricos en cuya causá participe alguna alteración funcional sináptica.

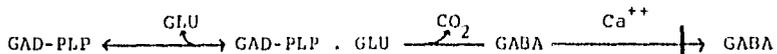
Un análisis de los pasos involucrados en la transmisión GABAérgica ,ex - puestos en la tabla 2.4 y en la figura 11.7,permite localizar los diferentes mecanismos de acción de las drogas que la afectan.Algunas de las sustancias con efectos más o menos específicos sobre dichos pasos,y su probable mecanismo de acción,se enlistan en la tabla 2.5.Debe hacerse no tar que no siempre ha sido posible correlacionar el efecto in vivo del - in vitro.Por ejemplo,el ácido aminooxiacético in vivo inhibe la GABA-T mucho más que la GAD,mientras que in vitro se comporta como un inhibidor de la GAD más potente que de la GABA-T. Sin embargo,en el caso de los - efectos convulsivantes de las drogas que impiden :

- a) La síntesis del GABA,
- b) Su liberación, y
- c) La interacción con su receptor postsináptico,la correlación de tales impedimentos con la actividad motora paroxística (convulsiones) es clara.¹⁹

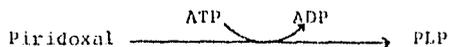
TABLA 2.4

PROCESOS FUNDAMENTALES DE LA TRANSMISION GABAérgica¹⁹

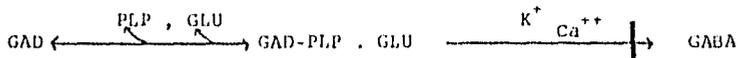
I. Actividad de la GAD independiente de PLP libre y liberación de GABA posteriormente a su síntesis:



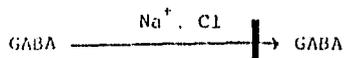
II. Actividad de la cinasa del piridoxal:



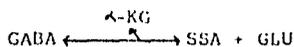
III. Actividad de GAD dependiente de PLP libre y liberación de GABA acoplada a su síntesis:



IV. Captura de GABA:



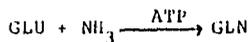
V. Actividad de la GABA-T:



VI Síntesis de glutamato por reacciones del Ciclo de Krebs y la transaminasa glutámico oxalacética:



VII. Actividad de la glutamino sintetasa:



VIII. Actividad de la glutaminasa:



IX. Interacción con su receptor postsináptico.

Las barras verticales en I, III y IV representan la membrana presináptica. En I y III los puntos indican una K_d alta y los guiones una K_d baja. PLP= Fosfato de piridoxal; KG= -cetóglutarato; SSA=semialdehído succínico. GLN=glutaminasa; GLU =glutamato

TABLA 2.5

EFECTOS DE ALGUNAS DROGAS SOBRE LA TRANSMISION SINAPTICA GABAérgica, IN VIVO ¹⁹

Evento afectado (Tabla 2.4)	Droga	Mecanismo de acción	Observaciones
I a III	Hidrazidas: Isonicotilhidrazida Tiosemicarbazida Semicarbazida Hidrazinas: No sustituida Mono y dimetil PLP-hidrazonas: Glutamihidrazona Hidrazona no sustituida Análogos de PLP: Metoxipiridoxina Otras: Acido mercaptopropiónico Alilglicina Alta presión de O ₂	Inhibición de GAD por atrapamiento del carbonilo de PLP Inhibición de la cinasa del piridoxal Inhibición de GAD por antagonismo con el PLP Inhibición de GAD por acción sobre la apoenzima.	Todas estas drogas - producen convulsiones y disminuyen la concentración de GABA
I (liberación)	Toxina tetánica Rojo de rutenio	Inhibición de la liberación. Interrupción de la entrada de calcio,	Convulsiones
IV	2,4 Diaminobutirato Acido nipecótico b-Alanina	Inhibición de la captura de GABA por células neuronales Inhibición de GABA por la glia	Estudios in vivo
V	A Aminoácido Glutamihidrazida n-Dipropilacetato Etanolamina-O-sulfato -Vinil-GABA	Inhibición de GABA-T o atrapamiento del carbonilo de PLP Inhibidor irreversible de GABA-T	Algunas son anticonvulsivantes, pero no está clara la relación entre este efecto y GABA-T.
IX	Bicuculina Picrotoxina Muscimol Diazepam	Antagonistas Agonista Interacción con GABA	Convulsivante Tóxico in vivo Tranquilizante, sedante, anticonvulsivante

CAPITULO III

III.-ANALOGO DEL GABA : EL BACLOFENO

El GABA existe en el S.N.C. como neurotransmisor con propiedades inhibitorias y dado que cuando es administrado no puede llegar al sistema nervioso pues no atraviesa la barrera hematoencefálica, se pensó en crear un derivado que pudiera atravesar dicha barrera, y entre los compuestos estudiados el BACLOFENO resultó el más conveniente.^{1,21}

ORIGEN Y QUIMICA:

El baclofeno (LIORESAL) es un compuesto sintético que resulta del agregado de un grupo p-clorofenilo en el carbono beta del ácido GABA. Fig. III.1

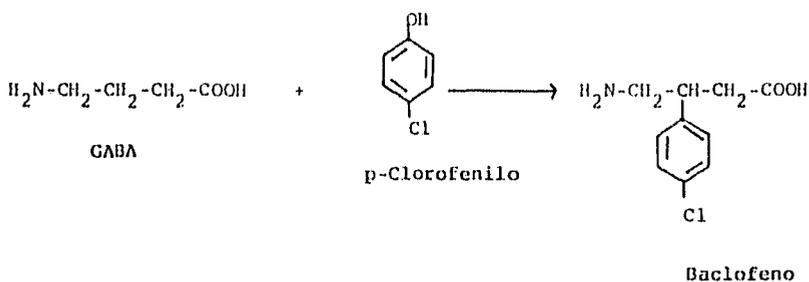


Fig. III.1.-Síntesis y estructura química del baclofeno.^{1,21}

FARMACODINAMIA:**1.-Sistema Nervioso Central:**

Acción relajante muscular. En los animales de experimentación provoca relajación muscular o sea disminución del tono, ataxia, siendo evidente la inhibición del reflejo rotuliano; a dosis elevadas + más de 100 mg/día = se produce depresión y parálisis respiratoria. No existe bloqueo neuromuscular de manera que los efectos relajantes musculares son de origen central.

El baclofeno disminuye la espasticidad de la rigidez y descerebración. En el hombre, actúa para mejorar la espasticidad de origen cerebral (hemiplejía) y espinal (paraplejía), incluyendo la esclerosis múltiple, sin modificar la motilidad voluntaria. En cambio el baclofeno no es útil en la hipertonia o rigidez de las enfermedades denominadas extrapiramidales como el Síndrome Parkinsoniano.^{1,21}

2.-Otras acciones centrales:

Existe también una leve acción analgésica; en el hombre se ha observado algunas veces fenómenos sedantes.

3.-Modo y mecanismo de acción:

El baclofeno es un relajante muscular de acción central, posee la propiedad de inhibir tanto los reflejos multisinápticos (formados por varias neuronas) y monosinápticos.

Cabe señalar que la acción del Baclofeno no se restringe en la médula espinal, se ha demostrado que son deprimidos los reflejos multisinápticos bulbares como el reflejo linguomandibular.

La acción relajante del Baclofeno se debe a la depresión de la motoneurona gamma.

La acción de estas fibras provoca hiperactividad de las motoneuronas

que originan las fibras alfa o extrafusales que son responsables de la espasticidad y quedan así inhibidas. Además el Baclofeno es capaz de estimular las células espinales de Renshaw.

En cuanto al mecanismo de acción, se ha sostenido, por la similitud en su estructura química con el GABA que puede actuar como agonista de los receptores GABAérgicos.

El Baclofeno aplicado por microiontoforesis es capaz de inhibir la actividad de las neuronas espinales internunciales y también la de células piramidales, en forma similar al GABA. Pero esta similitud termina ahí pues:

- a) la acción del Baclofeno comienza en forma más lenta y la duración del efecto es mucho mayor que con el GABA;
- b) la actividad local del GABA es antagonizada fácilmente por Bicuculina.

Otras acciones farmacológicas: son de poca importancia en los animales, apenas una ligera reducción de la frecuencia cardiaca y la presión arterial por vía intravenosa a dosis elevadas, por otra parte este fármaco puede producir salivación y vómito en el perro y gato.

En el hombre también se han observado náuseas, vómitos y diarreas como reacciones adversas al Baclofeno. ^{1,21}

FARMACOCINETICA:

Se absorbe fácilmente cuando se administra por vía bucal y la concentración sanguínea máxima se alcanza a las dos horas para decrecer luego. El fármaco se distribuye por todos los órganos, especialmente en el hígado y riñón; pasa al sistema nervioso atravesando la barrera hematoencefálica.

En el organismo, el Baclofeno se metaboliza en muy poca proporción (7%)

transformándose en ácido beta(p-clorofenil)-gamma-hidroxi-butírico, como se observa en la Fig III.2

El fármaco libre y su metabolito se excretan en una pequeña porción por la bilis y la mayor parte en la orina; unas 2/3 partes de la dosis en 6 horas y el resto en 24 horas. La vida media es de alrededor 3.5 horas.

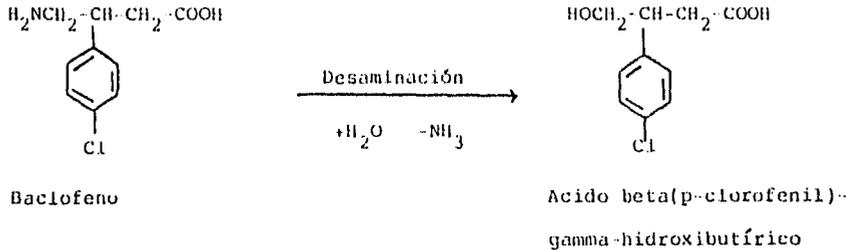


Fig. III.2.-Biotransformación del Baclofeno.¹

TOXICIDAD:

1.-Trastornos nerviosos: consisten en mareos, sedación, astenia y algunas veces euforia y estado confusional; en pacientes epilépticos se ha observado agravamientos del electroencefalograma.

2.-Las manifestaciones gastrointestinales son las náuseas, vómitos, cólicos y diarrea.

Todos estos trastornos desaparecen al disminuir las dosis o suprimir el medicamento. 1,21

PREPARADOS Y DOSIS:

El baclofeno (LIORESAL) se expende en tabletas de 10 y 20 mg, y para determinar la dosis óptima en pacientes se requieren cuidadosos ajustes. El tratamiento se inicia con una dosis oral de 5 mg administrada dos a tres veces por día, y a los 3 días se aumenta la dosis a 10 mg. La dosis máxima usual es de 20 mg, 4 veces por día. En ocasiones pueden ser beneficiosas las dosis totales de 100 a 150 mg diarios. Se debe evitar suspender drásticamente el tratamiento; administrando con cautela y en dosis bajas a pacientes con disfunción renal.

USOS TERAPEUTICOS:

Es muy eficaz para tratar la espasticidad causada por esclerosis múltiple o por otras enfermedades de la médula espinal como lesiones traumáticas. Lo mismo que en otros relajantes musculares puede comprometer la capacidad del paciente para caminar o permanecer de pie. No se recomienda para la espasticidad de los trastornos reumáticos o parálisis cerebral ni para la rigidez muscular del parkinsonismo.^{1,12,21}

CAPITULO IV

IV. - BENZODIAZEPINAS

Cuando Sternbach sintetizó la primera benzodiazepina: el Clordiazepóxido a fines de 1955, se creyó que el compuesto era inerte y fue dejado de lado. Durante una limpieza de laboratorio de rutina, se analizaron unos cientos de miligramos de la misma y así se descubrieron en forma inesperada sus efectos sedantes y miorelajantes. Posteriormente, el uso de dosis relativamente pequeñas de la primera benzodiazepina sintetizada para domar una variedad de especies animales promovió su evaluación clínica para el alivio de la ansiedad en el hombre.

Se han sintetizado más de 3,000 benzodiazepinas; de las cuales más de 40 son utilizadas clínicamente en la actualidad en varias partes del mundo entre las que podemos mencionar al Diazepam (Valium), Clorazepato (Taxene), Oxazepam (Serax), Temazepam (Restoril), Triazolam (Halcion), etc.

El término benzodiazepina se refiere a la porción de la estructura molecular (Fig. 1V.1) compuesta por un anillo hexagonal bencénico (A) unido a un anillo heptagonal diazepina (B). Sin embargo, dado que todas las benzodiazepinas importantes contienen también un anillo 5-arilo sustituyente (C), el término benzodiazepina se utiliza generalmente en referencia al núcleo completo con tres anillos. 1,8,9,17,19,21,22,24,28

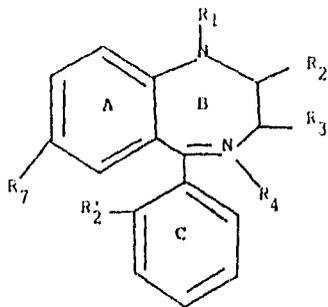
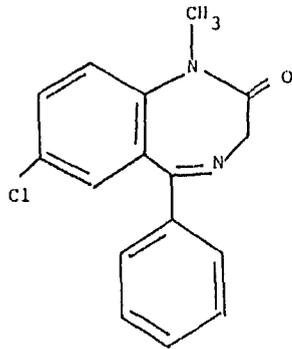


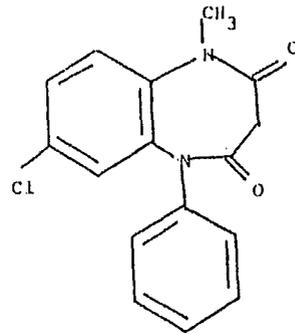
Fig.IV.1.-El núcleo de las Benzodiazepinas. 1,2,9,21,22

Las benzodiazepinas comúnmente utilizadas se clasifican en tres grupos:

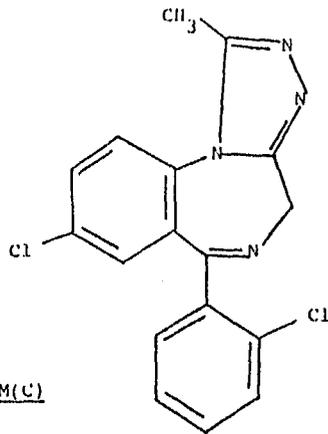
- A. 1,4 benzodiazepinas.- contienen átomos de nitrógeno en las posiciones 1 y 4 del anillo diazepina. A este grupo pertenecen los compuestos más importantes desde el punto de vista terapéutico, por ejemplo el diazepam.
- B. 1,5 benzodiazepinas.- contienen átomos de nitrógeno en las posiciones 1 y 5 del anillo diazepina, por ejemplo clonazepam.
- C. Benzodiazepinas tricíclicas.- a menudo formadas por el núcleo de la 1,4 benzodiazepina con un anillo adicional unidos a las posiciones 1 y 2 como ejemplo está el triazolam. (Fig.IV.2) 1,8,9,21,22



DIAZEPAM (A)



CLOBAZAM (B)



TRIAZOLAM (C)

Fig.IV.2.-Estructuras químicas de Benzodiazepinas comunes. 1,9,21,22

Existe otro grupo de diazepinas que tienen como rasgo distintivo el reemplazo del anillo bencénico unido (A en la Fig. IV.1) por otros sistemas heteroaromáticos tales como tieno o pirazolo. Aunque la mayor parte de los compuestos de este tipo se encuentran todavía en investigación, el brotizolam (tienodiazepina) es un ejemplo de este grupo. Dado que los efectos farmacológicos son similares a los de las benzodiazepinas, desde el punto de vista clínico ambos grupos de diazepinas se han considerado como tales.

Existe muy poca evidencia de que los efectos farmacológicos de las benzodiazepinas varíen en forma substancial, dado que todas estas parecen unirse a tipos similares de receptores en el S.N.C. Existen sin embargo, diferencias farmacocinéticas significativas entre estos agentes, pues se ha señalado que dichas diferencias pueden ser clínicamente importantes al seleccionar el compuesto más apropiado. Por ejemplo, los requisitos terapéuticos para el tratamiento de la ansiedad y del insomnio son marcadamente diferentes en lo que se refiere a comienzo como así también duración del efecto. Ambas características están afectadas por la farmacocinética. 1,9,21

Influyen fundamentalmente dos parámetros farmacocinéticos sobre la velocidad de comienzo de acción de estos fármacos:

- a) La velocidad de absorción del fármaco en el aparato gastrointestinal y
- b) la velocidad de pasaje a través de la barrera hematoencefálica.

La constante de disociación (pK_a), la liposolubilidad y el pH del medio en el que se produce la absorción afectan a un fármaco determinado.

De acuerdo con la teoría de partición por pH, la cual describe las relaciones entre estos tres factores, las membranas gastrointestinales actúan como una barrera. El pasaje a través de esta barrera está dada por dos factores:

- 1) La tendencia relativa de un fármaco a permanecer en su forma no ionizada, de más fácil absorción, y
- 2) La solubilidad relativa del fármaco en las membranas gastrointestinales lipídicas.

La solubilidad y/o grado de absorción de un número de fármacos pueden variar dependiendo de factores como la motilidad gástrica, el pH en el sitio de absorción y la administración del fármaco en relación con las horas de alimentación. Además ciertos productos son profármacos, los cuales son convertidos a su forma activa en el aparato gastrointestinal antes de la absorción. Por ejemplo el clorazepato dipotásico se hidroliza y descarboxila en el estómago y se convierte en el fármaco activo (desmetildiazepam), el cual es luego absorbido. Debido a la importancia del jugo gástrico para la conversión a la forma activa, el uso de esta benzodiazepina debería evitarse en pacientes con hipoacididad gástrica ya sea natural o inducida por fármacos, o con anemia perniciosa. En todos estos casos se esperaría que el clorazepato tuviese un efecto notablemente reducido debido a que la conversión a su forma activa es reducida.

También relacionado con el pH en el sitio de absorción del fármaco se encuentra la relación entre el clordiazepóxido y los antiácidos que contienen magnesio o aluminio. Cuando estos dos agentes se administran en forma concomitante, se reduce la velocidad de absorción del clordiazepóxido aunque el grado de absorción global no resulta afectado.

Otro factor importante en la distribución de fármacos es la unión a proteínas; una vez presentes en el plasma una benzodiazepina se une a la albúmina y sólo la fracción libre es farmacológicamente activa.^{1,9,21,22}

Las benzodiazepinas pueden dividirse en tres grupos en base a su perfil metabólico :

GRUPO I :La biotransformación se produce por reacciones oxidativas en el hígado, fundamentalmente N-desmetilación o hidroxilación. Estos procesos dan como resultado metabolitos activos, los cuales deben someterse a otros procesos metabólicos antes de su excreción.

GRUPO II :A diferencia de las benzodiazepinas oxidadas, las benzodiazepinas conjugadas no son metabolitos activos, sólo el compuesto original tiene actividad clínica.

GRUPO III :Estas experimentan un alto efecto de primer paso antes de llegar a la circulación sistémica y la velocidad de su metabolismo está relacionado con el flujo sanguíneo hepático. Estos agentes pueden tener metabolitos de corta vida pero activos.

En base a su vida media de eliminación las benzodiazepinas se clasifican en :

*Acción ultracorta ($t_{1/2}$ 5 horas): triazolam

*Acción corta ($t_{1/2}$ 6 a 12 horas): lorazepam

*Acción prolongada ($t_{1/2}$ más de 12 horas): diazepam

Todas las benzodiazepinas tienen actividad miorrelajante, anticonvulsiva sedante-hipnótica y ansiolítica. La intensidad relativa de estos efectos variará según el compuesto específico y la dosificación.

Si bien no está completamente entendido, el mecanismo de acción de las benzodiazepinas se ha vuelto más claramente definido. Parece claro ahora que estos fármacos interactúan con un sitio de unión específico (Fig IV.3) asociado con el GABA, un importante transmisor inhibitor, el cual a su vez modula muchos sistemas de neurotransmisores. 1,9,21,22,17

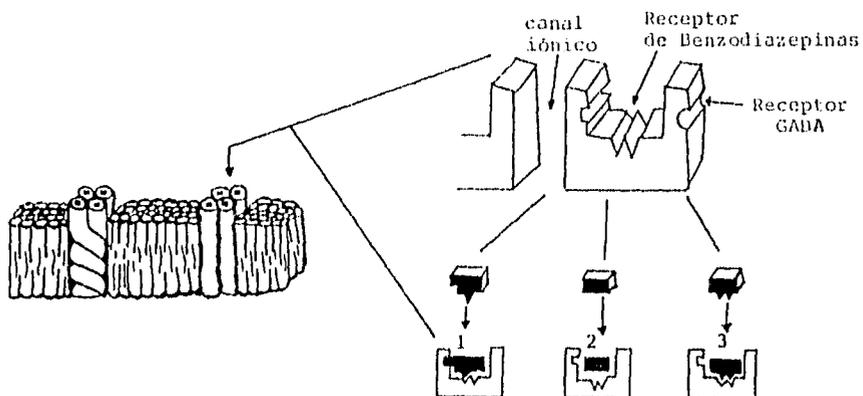


Fig. 14.3.-Izquierda: Posible arreglo tetramérico del receptor GABA/Benzodiazepina en la membrana, en la conformación abierta y cerrada. Derecha: Se muestra esquemáticamente cómo los agonistas y antagonistas interactúan con el receptor benzodiazepínico, junto con el GABA y el canal iónico. 8, 17

- 1.-Antagonista de Benzodiazepinas con actividad intrínseca.
- 2.-Antagonista selectivo de Benzodiazepinas.
- 3.-Agonista Benzodiazepínico.

De acuerdo con una teoría actual, el receptor de benzodiazepinas y el receptor del GABA son dos entidades separadas ubicadas cerca del canal iónico común. La unión GABA a su receptor produce un cambio conformacional que lleva a la apertura del canal de cloro y a la inhibición subsecuente de la neurona postsináptica. La unión de las benzodiazepinas a su receptor de GABA, lo cual aumenta la afinidad de unión a su ligando. Por lo tanto, las benzodiazepinas prolongan notablemente el periodo durante el cual ni el estímulo espontáneo ni el aplicado pueden producir descarga neuronal.

Las benzodiazepinas disminuyen el recambio de la dopamina y la norepinefrina cerebral. Estos fármacos interrumpen el aumento de norepinefrina causado por stress y se ha sugerido que tales efectos son resultado de una disminución del flujo del impulso nervioso en las células dopaminérgicas y noradrenérgicas.

Se ha demostrado que las benzodiazepinas alteran también el sistema serotoninérgico al disminuir el recambio de serotonina y este efecto puede relacionarse con su acción ansiolítica. Debido a que la picrotoxina, un interruptor de los receptores al GABA, revierte los efectos de las benzodiazepinas sobre el comportamiento, la acción de la serotonina podría ser secundaria a un efecto sobre el sistema del GABA. 1,8,9,17,19,21

También se ha estudiado el efecto de las benzodiazepinas sobre el sistema colinérgico. Los resultados más sobresalientes son: aumento en las concentraciones de acetilcolina (AC) en estriato, hemisferios e hipocampo; incremento del contenido de AC en sinaptosomas; recambio de AC aumentado; antagonismo del efecto letal de los inhibidores de acetilcolinesterasa. En tanto que la acción anticonvulsiva de las benzodiazepinas puede durar 20 h, los efectos sobre el sistema colinérgico son de corta duración (2 h). Se postula que el efecto primario de las benzodiazepinas incide sobre el sistema del GABA que afecta al sistema colinérgico.

La idea de que el GABA podría tener un papel clave al mediar las acciones de benzodiazepinas que alteran tantos sistemas de neurotransmisión es - relativamente nueva y ha tenido creciente auge. Existen variadas y numerosas evidencias que sugieren que al menos las acciones anticonvulsivas - de estos compuestos, podrían explicarse por su capacidad de mimetizar al GABA o aumentar la efectividad del mismo como neurotransmisor inhibitorio.

Las principales evidencias experimentales son:¹⁹

1.-Las benzodiazepinas protegen muy efectivamente contra convulsiones - que afectan al sistema GABA, tales como las inducidas por tiosemicarbazida, ácido beta-mercaptopropiónico, picrotoxina y bicuculina y son menos - efectivas contra estriquina y pentilentetrazol.

2.-El diazepam refuerza las acciones inhibitorias mediadas por el GABA en la médula espinal y en otras regiones del S.N.C. El aumento de la - inhibición presináptica en médula explica la acción relajante de estos - compuestos.

3.-Los niveles de GMP cíclico en cerebelo están relacionados directamente con la concentración de GABA y por tanto, los tratamientos farmacológicos que producen aumento en la concentración del GABA disminuyen la concentración de GMP cíclico cerebeloso y este efecto se antagoniza por picrotoxina y bicuculina al inhibir la síntesis del GABA con isoniazida y tiosemicarbazida.

4.-La distribución en el S.N.C. de los receptores GABA es similar a la - distribución de los sitios de unión de las benzodiazepinas.

Se han identificado receptores específicos de las benzodiazepinas en varias áreas del sistema nervioso. Las características de estos receptores se han determinado por la unión específica de ³(H)diazepam y ³(H)fluoroni-

trazepam.

Un hallazgo importante ha sido el aislamiento y purificación de ligandos endógenos que inhiben competitivamente la unión de ³(H)diazepam con terminales sinápticas, mismos que se han identificado como purinas, inosina e hipoxantina, encontrándose en el cerebro.

Las benzodiazepinas facilitan la función de los receptores GABA que se encuentran enmascarados y su desenmascaramiento se debe a una modificación alostérica de los sitios de reconocimiento del GABA y es mediada por una proteína reguladora que por su similitud funcional con la camodulina de los receptores de dopamina ha sido denominada GABAmodulina. Esta se encuentra cerca o forma parte del receptor GABAérgico y se libera en presencia de benzodiazepinas.¹⁹

La GABAmodulina ha sido purificada de los sinaptosomas de varias áreas del cerebro por congelación y descongelación repetidas o por extracción con TRITON X-100 (0.05%), con un peso molecular de 15,000 daltones.

La GABAmodulina se libera cuando éstas células se perfunden con benzodiazepinas 10^{-6} M. Como en los sinaptosomas de cerebro, en esas células existe una acción recíproca entre los receptores de benzodiazepinas y los de GABA, es decir la adición de éstos fármacos desenmascara los sitios de unión de alta afinidad del GABA y viceversa.

El GABA aumenta la constante de afinidad de benzodiazepinas por su receptor, debido a que son parte de un complejo proteínico. La GABAmodulina debe mediar esta interacción por regulación alostérica de los receptores GABAérgicos y con modulación competitiva de los receptores a benzodiazepinas. La adición de GABAmodulina suprime la función de receptores GABA y ser aumentada cuando ésta proteína reguladora se libera de la membrana sinaptosomal en el líquido extracelular.¹⁹

Actualmente se busca cuál es el agonista endógeno que modula la presencia

de GABAmodulina en la proximidad del sitio de reconocimiento del GABA y se ha propuesto que sea el mismo GABA el que cambie alostéricamente los receptores de alta afinidad. Cuando el GABA es liberado de las terminales sinápticas, los receptores de alta afinidad están ocupados por GABAmodulina por lo que el neurotransmisor inhibitorio sólo puede actuar sobre sus receptores de baja afinidad y probablemente libera la GABAmodulina membranal al líquido extracelular, con desenmascaramiento de los receptores GABAérgicos de alta afinidad. El mecanismo de acción de las benzodiazepinas depende de la facilitación de la transmisión del GABA, con aumento de disponibilidad de los receptores GABAérgicos de alta afinidad.

En la actualidad, existe un acuerdo razonable de que la mayor parte, si no la totalidad, de la actividad farmacológica de las benzodiazepinas se produce posiblemente por la potenciación de la inhibición neuronal mediada por el GABA.

ACTIVIDAD ANTICONVULSIVA:

La relación entre GABA y los trastornos convulsivos fue analizada por Meldrum, quien observó que las interneuronas liberadoras de GABA parecían suministrar una defensa importante contra la acumulación o la difusión de la actividad epiléptica. Otra prueba de esto es que el desarrollo de convulsiones en el hipocampo - un área muy susceptible a las convulsiones - coincide con un deterioro de mecanismos inhibidores que están relacionados con el GABA.^{8,9,19}

Se ha determinado que los fármacos que aumentan la actividad GABAérgica (muscimol, agonista del GABA) brindan protección contra las convulsiones. La transmisión GABAérgica, los trastornos convulsivos y la actividad anti-convulsiva de las benzodiazepinas están relacionadas. El efecto antiepiléptico de éstas parece ser la prevención de la propagación y subsecuente generalización de la actividad epiléptica. Este efecto protector se destaca

en las estructuras que contienen circuitos de retroalimentación GABAérgicos que limitan su actividad.

La intervención de los mecanismos GABAérgicos en la actividad antiepiléptica de las benzodiazepinas recibe un apoyo adicional a través de la acción anticonvulsiva del valproato de sodio, un anticonvulsivo que incrementa también los efectos del GABA.

Después de la administración del valproato, la concentración de GABA en el S.N.C. se incrementa y el curso temporal se correlaciona con la duración de la actividad anticonvulsiva, no hay cambio en las concentraciones de ácido glutámico, aspártico, glicina ni glutamina. Las enzimas que catabolizan el GABA son inhibidas, en tanto que la enzima responsable de la síntesis del GABA no resulta afectada.

La inhibición de GABA-T depende de la dosis de valproato administrado, por lo tanto la inhibición de esta enzima es competitiva, lo mismo sucede con la SSADH. Las convulsiones que causan disminución de la concentración de GABA por inhibición de GAD son interrumpidas por el valproato, el cual restaura los niveles de GABA.

Otros inhibidores de la GABA-T, como el ácido aminooxiacético, aumentan los niveles de GABA en el S.N.C. y tienen propiedades anticonvulsivas.

Todas estas evidencias tienden a demostrar que el valproato actúa a través de la inhibición de las enzimas reguladoras del catabolismo de GABA y la actividad anticonvulsiva resultaría de un aumento de este neurotransmisor en el cerebro. 8,9,17,19

RELAJACION MUSCULAR:

Varias vías que intervienen en el control del tono muscular esquelético contienen neuronas GABAérgicas. El cerebelo, por ejemplo, cumple una función importante en la modulación y coordinación del tono muscular. Los efectos

pronunciados de las benzodiazepinas en la corteza cerebelosa sugieren, por lo tanto, una contribución del cerebelo a los efectos mio-relajantes de las benzodiazepinas. A nivel de la médula espinal, el aumento de la inhibición del GABA por la benzodiazepina puede manifestarse mediante el incremento de la inhibición presináptica de las terminales neuronales aferentes en el arco reflejo primario.

ACTIVIDAD ANSIOLITICA:

Las bases bioquímicas de los efectos de las benzodiazepinas sobre la conducta no pueden explicarse completamente en función del modelo GABA. Existe alguna evidencia de que los efectos mediados por GABA sobre el recambio central de dopamina y norepinefrina. Sin embargo es claro que podrían intervenir otros mecanismos adicionales, ya que existen ansiolíticos eficaces que no son benzodiazepinas los cuales al parecer actúan mediante mecanismos no relacionados con GABA.

ACTIVIDAD SEDANTE:

La utilidad de estos fármacos contra el insomnio se debe a una reducción de la tensión y la hiperexcitación que impiden que los mecanismos fisiológicos del sueño funcionen en forma completa.

En algunos experimentos se identificó un compuesto que tiene una alta afinidad por el receptor de benzodiazepinas como así también una ausencia de los efectos típicos de las benzodiazepinas. Este compuesto es una imidazodiazepina, Ro 15-1788, es un potente inhibidor de los efectos centrales de las benzodiazepinas. Particularmente útil en la investigación sobre receptores, el compuesto Ro 15-1788 (Flumazenil) se expende bajo la marca registrada ANEXATE. Una aplicación probable es la aceleración del tiempo de recuperación después de procedimientos quirúrgicos breves. Parece que este fármaco podría utilizarse para revertir los efectos de una sobredosis de benzodiazepina. 8, 9, 17, 19

CAPITULO V

CAPITULO V

V.-ACIDO GLUTAMICO

El ácido glutámico se encuentra en alta concentración en el tejido nervioso. La idea inicial de que este ácido podría actuar como neurotransmisor surgió hacia 1960, algunos años después de que el GABA fuera aceptado como el candidato a neurotransmisor inhibitor más importante en el Sistema Nervioso Central.

El glutamato tiene un poderoso efecto excitador sobre la mayor parte de las neuronas del Sistema Nervioso Central, los datos que apoyan esto tardaron en obtenerse debido a la falta de técnicas que permitieran diferenciar los compartimientos metabólicos destinados a la neurotransmisión o metabolismo energético.

El glutamato es un aminoácido no esencial, se sintetiza a partir de glucosa y otros precursores mediante el ciclo de los ácidos tricarbóxicos por reacciones de transaminación o bien a partir de la glutamina por la acción de la enzima glutaminasa. Otra vía de síntesis procede por la fijación del nitrógeno mediante la acción de la deshidrogenasa glutámica.

La vía principal por la que se sintetiza el ácido glutámico en el Sistema Nervioso parece ser la de la glutaminasa, ya que ésta enzima se ha encontrado en altas concentraciones en las terminales nerviosas.

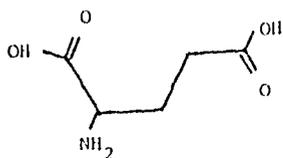
Mediante el uso de isótopos radiactivos de glucosa y glutamina se comprobó que el ácido glutámico marcado que se libera por estimulación con alto potasio procede de glutamina, midiendo la radiactividad específica del glutámico liberado al emplear diferente precursor. (Fig.V.1)

Las células gliales poseen un sistema muy activo para transformar glutamato en glutamina por medio de la enzima glutamino sintetasa, estos datos hacen suponer una interacción dinámica entre las neuronas glutamínicas y las células gliales: al liberarse el glutamato de la terminal sináptica, su síntesis se incrementa por el aumento en la captación de glutamina así como por el aumento de la actividad de la glutaminasa. Una vez liberado el glutámico es recapturada por la terminal o por las células gliales, en las cuales se convierte en glutamina. Esta es liberada por la glia, contribuyendo así el precursor para que la neurona forme el glutámico liberable durante la neurotransmisión.

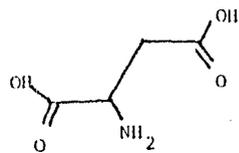
La excitación producida por el glutamato se acompaña de una disminución en la resistencia de la membrana y un aumento en la entrada de sodio (despolarización), diferente de la entrada de sodio por los canales determinantes del potencial de acción.

El ácido glutámico se encuentra en proporción de 13,5 micromoles/g de tejido húmedo y la del GABA es de 2,3 micromoles/g de tejido húmedo. La particular abundancia del glutamato se debe a su participación en funciones como síntesis de péptidos y proteínas, síntesis de ácidos grasos, regulación de los niveles de amonio, el control osmótico del balance aniónico, como precursor de numerosos substratos del Ciclo de Krebs y del GABA, además de formar parte de los cofactores glutatión y ácido fólico.

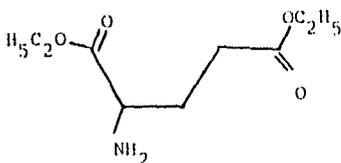
Cabe mencionar que la liberación de neurotransmisores en el sistema nervioso central de los mamíferos es un fenómeno dependiente del calcio y que se estimula por despolarización.



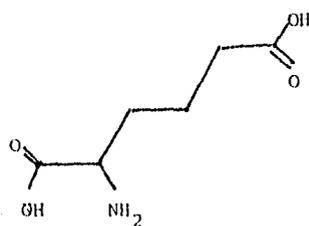
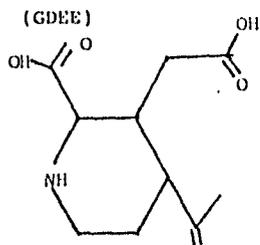
L- GLUTAMATO



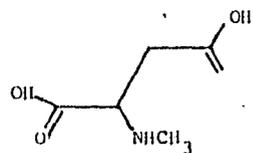
L- ASPARTATO



GLUTAMATO DIETIL ESTER

 α -AMINOADIPATO(α -AA)

KAINATO



N-METIL-D-ASPARTATO

(NMDA)

Fig.V.2.- Algunos análogos de los ácidos glutámico y aspártico.

El antagonista eficaz para inhibir el efecto del glutamato in vivo es el glutamato dietil éster (GDEE). EN lo que se refiere a los inhibidores de la captación, el compuesto específico es el beta-N-oxalil-L-diamionopropionato (B-QDAP) neurotoxina causante del neurolatirismo, la cual se ha aislado de las semillas de *Lathyrus sativus*.

Basándose en la sensibilidad de los receptores al GDEE y en la sensibilidad de la interacción farmacológica a la presencia de iones Mg^{++} y otros cationes divalentes se ha clasificado a los receptores aminoácido ácidos en:

- 1.- Los activados por N-metil-D-aspartato (NMDA), ibotenato, D-glutamato y L-homocisteato. La acción excitadora de estos agonistas es antagonizada por D-alfa-amino adipato (D-AAA) y se inhibe en presencia de concentraciones bajas de magnesio.
- 2.- Los receptores activados por quisqualato cuya respuesta es inhibida por el GDEE. (Fig. V.2). La excitación provocada por esta interacción no es sensible a los inhibidores de los receptores a NMDA ni se inhibe por el ion Mg^{++} .
- 3.- Los activados por el kainato (Fig. V.2), no son sensibles al magnesio ni a los inhibidores de la acción del NMDA o del GDEE.

Los receptores del glutamato se clasifican en :

- a).- Los que unen ácido glutámico en configuración extendida y pueden estudiarse usando kainato como ligando.
- b).- Los que unen ácido glutámico en configuración parcialmente plegada y se estudian usando L-glutamato como ligando.
- c).- Los que aceptan L-glutamato pero no interactúan con el kainato y se estudian empleando D-aspartato como ligando.

La modulación sináptica en numerosos sistemas se lleva a cabo empleando AMP o GMP cíclicos como efectores ,por lo tanto el glutamato y sus análogos estimulan la síntesis de éstos.

COMENTARIOS

- 1.-Como se ha podido observar a lo largo de esta revisión,la inhibición postsináptica debida a la hiperpolarización resultante de la interacción del GABA,como un neurotransmisor inhibitor,con su receptor es uno de los mecanismos fundamentales en la regulación de la actividad neuronal a nivel del S.N.C.
- 2.-Gracias a la acción de ésta simple molécula neurotransmisora que interviene en el control de la neurofisiología del cerebro y a estudios que se han realizado a partir de su descubrimiento se tiene una visión más clara del comportamiento del ser vivo.
- 3.-Debido a las investigaciones realizadas y a las propiedades fisicoquímicas del GABA,se creó un derivado de éste,el Baclofeno,debido a su liposolubilidad se emplea en parálisis espásticas,Mal de Huntington y enfermedades neuropsiquiátricas,también en las situaciones de angustia,stress, ansiedad,etc.
- 4.-La presente recopilación de datos fue realizada para recalcar la importancia del GABA en el S.N.C. y alguna de sus posibles consecuencias en el comportamiento humano.

BIBLIOGRAFIA

- 1.-Litter,Manuel.Farmacología Experimental y Clínica,Séptima Edición, Editorial El Ateneo.Diciembre 1985.
- 2.-Bevan A.,John.Fundamentos de Farmacología.Introducción a los Principios de Acción de los Fármacos,Segunda Edición,Editorial Haria Harper - and Row Latinoamericana.México 1982.
- 3.-Bohinski C.,Robert.Bioquímica.Fondo Educativo Interamericano.México 1986.
- 4.-Curtis,Helena.Biología. Cuarta Edición,Editorial Médica Panamericana S.A. .Buenos Aires 1989.
- 5.-Lehninger L.,Albert.Principios de Bioquímica.Segunda Reimpresión. Ediciones Omega S.A. Barcelona 1988.
- 6.-Paredes R.;Agmo A.GABA and Behavior:The Role of Receptor Subtypes. Neuroscience and Behavioral Reviews. 16:145-170,1992.
- 7.-Agmo and Giordano.Psychopharmacology.The Locomotor reducing effects of GABAergic drugs do not depend on the GABA_A receptor.87:51-54,1985.
- 8.-Simmonds,M.Actions and Interactions of GABA and Benzodiazepines. Edited by N.G. Bowery,Raven Press,New York,1984
- 9.-Rosser,W.Benzodiazepinas Preguntas y Respuestas.Wyeth-Ayrest International Inc. 1988.
- 10.-Paredes;Agmo and Fernandez.Pharmacology Biochemistry and Behavior. Differential Effects of GABA Transaminase Inhibitors on Sexual Behavior Locomotor Activity and Motor Execution in the Male Rat 28: 47-52.1987
- 11.-Minocha and Galligan.European Journal of Pharmacology.Excitatory and Inhibitory Responses Mediates by GABA_A and GABA_B Receptors In Guinea Pig Distal Colon.230: 187-193,1993.

- 12.-Paredes and Agmo,Psychopharmacology,Stereospecific Actions of Baclofen on Sociosexual Behavior, Locomotor Activity and Motor Execution. 97: 358-364,1989.
- 13.-Quiroz Gutiérrez,F.Anatomía Humana,Editorial Porrúa,México 1962.
- 14.-Bustamente B.,Jairo,Neuroanatomía Funcional.Editorial SITESA,México 1987.
- 15.-Noback Strominger.D El Sistema Nervioso. Introducción y Repaso. Interamericana Mc Graw Hill Cuarta Edición,México 1994.
- 16.- Manden and De Fendis.Advances in Experimental Medicine and Biology. Editorial Board,New York 1979,Vol. 123.
- 17.-Enna S.J.The GABA Receptors.The Human Press.Inc. 1989.
- 18.-Bowery,Bittiger and Olpe GABA_B Receptors in Mammalian Function. John Wiley and Sons Ltd. 1990.
- 19.-Pasantes,AAminoácidos y Péptidos en la Integración de Funciones Nerviosas.Segunda Edición,UNAM Direccion General de Publicaciones,1993
20. Agmo and Tarasco Journal of Neural Transmission. Interaction Between Naloxone and GABA in the Control of Locomotor Activity in the Rat. 61: 137-149,1985.
- 21.-Goodman y Gullman.Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Editorial Prentice Hall. 1990
- 22.-Berkow,R;et.al.El Manual Merck de Diagnóstico y Terapéutica.Novena Edición,Ediciones Doyma S.A.,Barcelona 1990.
- 23.-Enna,S.J;Bennett,J.Journal of Neurochemistry.Neurotransmitter Receptor Binding:Regional Distribution in Human Brain. 28:233-236,1977.
- 24.-Browner,M;Ferkany,J;Enna,S.J.Neurosci.Biochemical Identification of Pharmacologically and Functionally Distinct GABA Receptors in Brain. 1: 514-518,1981.

- 25.-Agmo and Paredes,Eur. J. Pharmacol.GABAergic Drugs and Sexual Behavior in the Male Rat 112: 371-378,1985
- 26 - Ong,J.and Kerr,D Eur.J.Pharmacol.GABA_A and GABA_B Receptor Mediated Modification on Intestinal Motility 86:9-13,1983.
- 27.-Grim,V.;Gottesfeld,Z.Pharmacol. Biochem. Behav.The Level of GABA in the Brain and Locomotor Behavior. 3:573-578,1985.
- 28.-Agmo.A ;Pruneda.R Arch Pharmacol GABAergic Drugs and Conflict Behavior in the RAT:Lack of Similarities with the Actions of Benzodiazepines.7:23-25,1993.
- 29.-Parducz,A;Perez,J.Neuroscience.Estradiol Induces Plasticity of GABAergic Synapses in the Hypothalamus.53:395-401,1993.
- 30.-Mehta,A.;Ticlu,M.Developmental aspects of Benzodiazepine receptors and GABA-gated chloride channels in primary cultures of spinal cord neurons.Brain Research,451:156-163,1988.
- 31.-Gallo,V.;Plevi,G.et.al Journal of Neurochemistry.Glutamate Receptor Subtypes in cultured cerebellar neurons:Modulation of glutamate and GABA release. 49:6:1801-1809,1987.
- 32.-Riekkien,P. et.al.Brain Research.GABA_A increases high voltage spindle activity in control and nucleus basalis-lesioned rats after sub-chronic treatment. 565:331-344,1991
- 33.-Grassi,F.Brain Research.Cl⁻ mediated interaction between GABA and glycine currents in cultured rat hippocampal neurons.594:115-123,1992
- 34.-Betz,H.Neuron.Ligand-gated ion channels in the brain:the aminoacid receptor superfamily. 5:383-392,1990.
- 35.-Walsh,T;et. al. Brain Research BulletinIntraseptal Injection of GABA and Benzodiazepine Receptor Ligands Alters High affinity choline transport in the Hippocampus. 31:267-271,1993.

- 36.-Foley,P,et. al. Neuropeptides,The presence of neuropeptides in GABAergic and cholinergic rat cerebrocortical synaptosome sub-population. 23:(2):67-72,1992.
- 37.-Billard,J.Neuroscience ResearchGABA,THIP and Baclofen inhibition of Purkinje cells and cerebellar nuclei neurons.16(1):65-9,1993.
- 38.-Pitler,T.A.,J NeurophysiologyDifferences between presynaptic and postsynaptic GABA_B mechanisms in rat hippocampal pyramidal cells. 72(5)2317-27,1994
- 39.-Bernardi,P.,et al.J NeuroscineceSynaptic interactions between primary afferent terminals and GABA nitric oxide-synthesizing neurons in superficial laminae of the rat spinal cord..15(2):1363-71,1995.
- 40.-Mergl Z.,et al.Life Sci. Growth hormone secretion and activation of cyclic AMP by growth hormone releasing hormone and GABA in the neonatal rat pituitary. 1356(8):579-85,1995.