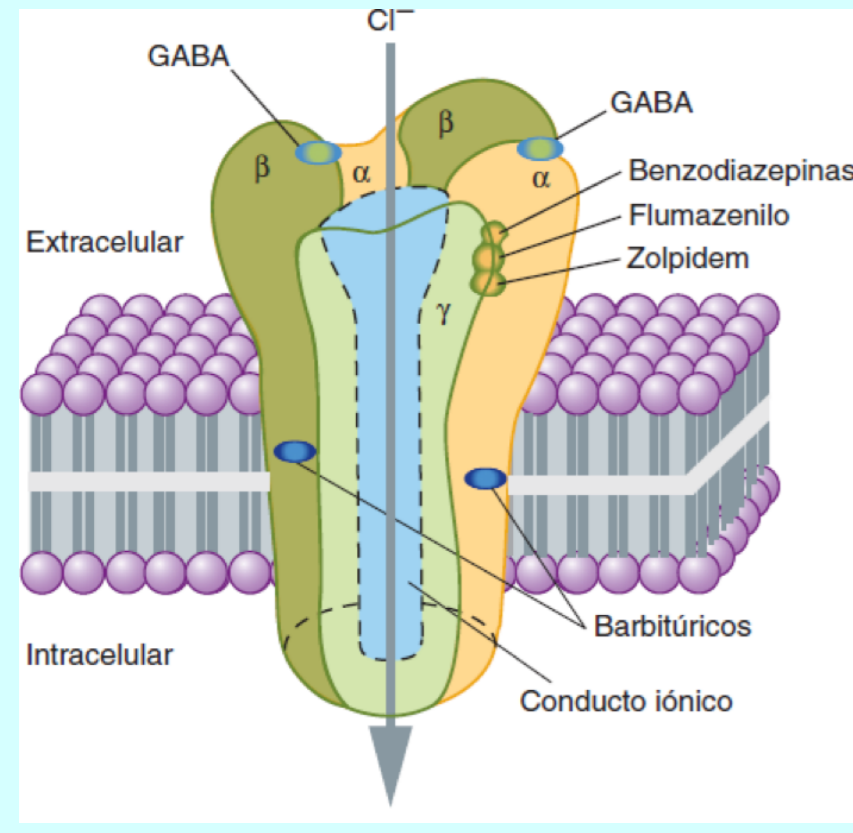


ENDOZEPINAS: EL VALIUM CEREBRAL

Blanca Piñeiro García y M^a Isabel Sánchez Afán de Rivera
Farmacia UCM

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

RECEPTOR GABA



- Receptor ionotrópico postsináptico
- 5 subunidades: 2 α + 2 β + 1 γ

↓ Unión GABA
Apertura canal Cl⁻
↓
Hiperpolarización = Efecto inhibitorio

BENZODIAZEPINAS

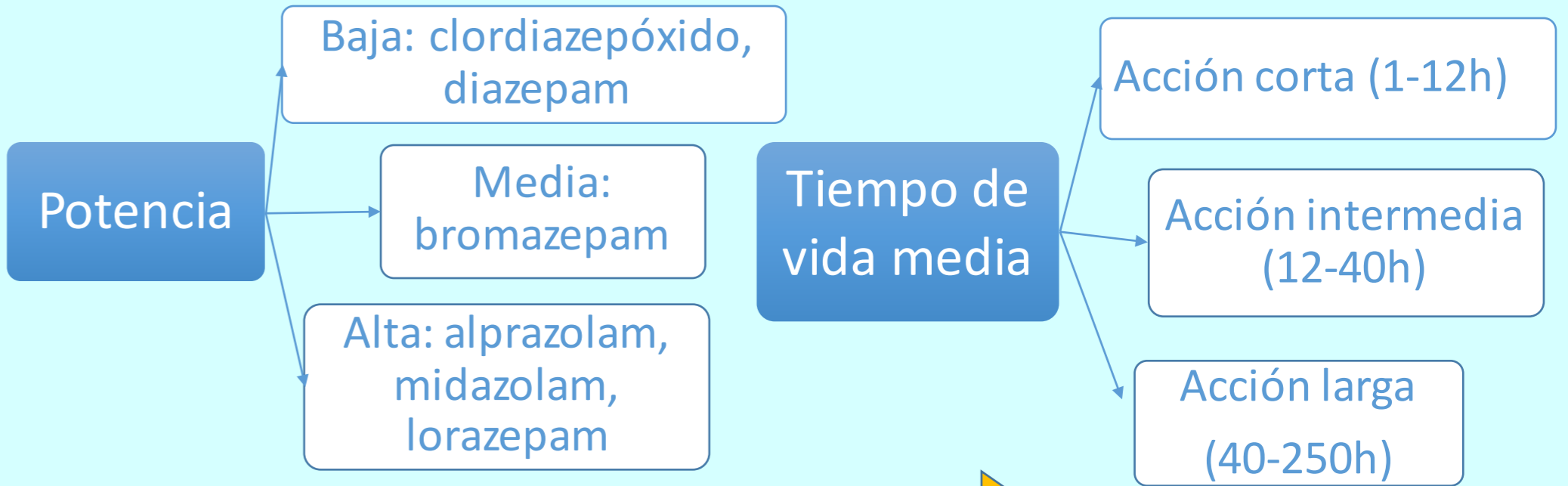
MECANISMO

Moduladores alostéricos positivos del receptor GABA_A su unión aumenta la afinidad por GABA
↑ Efecto inhibitorio

APLICACIONES

- ✓ Tratamiento de la ansiedad
- ✓ Tratamiento del insomnio
- ✓ Anticonvulsivos
- ✓ Coadyuvantes en anestesia
- ✓ Relajantes musculares
- ✗ Drogas de abuso

CLASIFICACIÓN

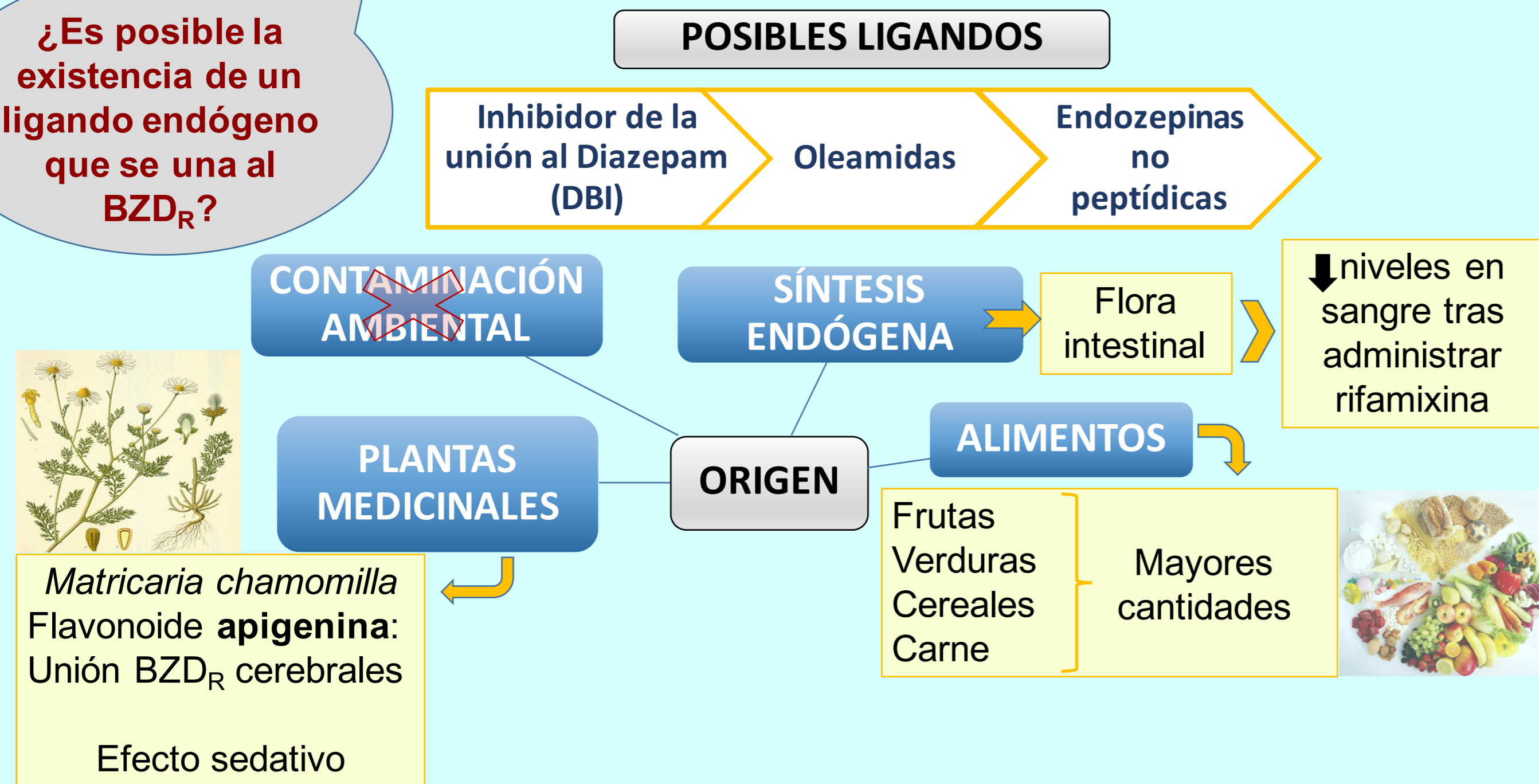


EFFECTOS SECUNDARIOS

Dosis bajas	Letargo, somnolencia, fatiga
Dosis altas	Vértigo, visión borrosa, descoordinación motora, cambios de humor, dificultad en el habla
Otros problemas asociados:	Metabolismo hepático por cit P-450 → interacción con fármacos inhibitorios/inductores Afinidad por tejido adiposo → bioacumulación

TOLERANCIA Y DEPENDENCIA

DESCUBRIMIENTO DE LAS ENDOZEPINAS



OBJETIVOS

- Identificar los aspectos más relevantes de los estudios realizados hasta el momento.
- Analizar la posible implicación de las endozepinas en algunos procesos fisiopatológicos.

MATERIAL Y MÉTODOS

- Revisión bibliográfica de artículos científicos obtenidos de las bases de datos PubMed y ScienceDirect.
- Revistas científicas de consulta online.

PAPEL DE LAS ENDOZEPINAS EN EL ORGANISMO

DBI = Proteína de unión a acetil-CoA

Modulador alostérico

↓ [DBI] + ↑ Ansiedad, Agresividad, Insomnio

Su comportamiento como PAM o NAM depende del procesamiento intra/extracelular de la proteína.

Modulación de GABA

DIRECTA

Unión BZD_R

INDIRECTA

Unión PBR (Modulando la síntesis de GABA)

Liberación

- ↑ Hormonas esteroideas, urotensina II, K⁺
- ↓ Somatostatina, GABA_B

ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA

Depresión generalizada del SNC por fallo hepático o cirrosis

Causas: morfina, BZD, terapias diuréticas (N⁺, Ca⁺)

↑ NH₄ → disminución del metabolismo cerebral (↑ síntesis de GABA por la ruta ATC) y daño astrocítico.

↑ DBI ↑ Pregnenolona ↑ Colesterol
En pacientes con cirrosis y carcinoma hepático

Tratamiento

Flumazenilo → Revierte sintomatología
Rifamixina → ↓ [NH₄] y niveles endozepinas circulantes

ESTUPOR IDIOPÁTICO

Estado de inconsciencia parcial en el que las capacidades intelectuales están disminuidas → puede revertir con estimulación física

IRS=estupor idiopático sin causa aparente

↑ [Endozepina-4] ← Plasma: x 4000
LCR: x 20000

Periodo entre episodios → niveles normales

Reversión con flumazenilo IV

ODN: péptido de digestión de DBI

Agonista inverso de BZD_R

Acción esperada: reversión del estupor
Acción observada: aumento de los episodios

CÁNCER DE PULMÓN

Células tumorales → ↑ demanda energética

↓ Catabolismo β-oxidación

En pacientes con tumores a los que ↓ DBI
↓ Proliferación celular
↑ Apoptosis células tumorales

¿Por qué?

El DBI interviene en la β-oxidación de las células tumorales

Etomoxir → CPT1 → ↓ Acetil-CoA

No unión DBI

β-oxidación

CONCLUSIONES

- Dependiendo de [DBI] y localización actúa como PAM o NAM
- DBI ↑ tono GABAérgico → factor precipitante de encefalopatía hepática
- ↑ Endozepina-4 en plasma y LCR en pacientes con estupor idiopático
- Existe una correlación entre [DBI] en células tumorales y su proliferación → DBI regula β-oxidación de AG

BIBLIOGRAFÍA

- Farzampour Z, J.Reimer R, Huguénard J. Endozepines. In: Enna SJ, editor. Advances in Pharmacology, Volume 72 Palo Alto, California, USA: Elsevier Inc.; 2015. p. 147.
- Wick J. The History of Benzodiazepines. 538-548(11) 2013 September, 2013;9.
- Stephen C, James O. In Search of the Ever- Elusive Positive Endozepine. June 2013;Neuron, 78.
- Baraldi M, Avallone R, Corsi L, Venturini I, Baraldi C, Zeneroli ML. Natural endogenous ligands for benzodiazepine receptors in hepatic encephalopathy. Metab Brain Dis (2009) 24:81–93 2008 December, 11, 2008:81.
- Cortelli P, Avallone R, Baraldi M, Zeneroli ML, Mandril J, Corsi L, et al. Endozepines in recurrent stupor. Sleep Medicine Reviews (2005) 9, 477-487 2005 2005;9.
- Harris FT, Rahman JSM, Hassanein M.
- Acyl-Coenzyme A Binding Protein Regulates Beta Oxidation Required for Growth and Survival of Non-Small Cell Lung Cancer DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-14-0057 2014 May 12, 2014.