



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE  
MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTITLAN

FARMACIA HOSPITALARIA Y COMUNITARIA

ESTUDIO TEORICO DE ALGUNOS FARMACOS  
PERTENECIENTES AL GRUPO DE LAS BENZODIAZEPINAS.

"RELACION ESTRUCTURA QUIMICA - ACTIVIDAD  
BIOLOGICA."

## TRABAJO DE SEMINARIO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA

P R E S E N T A

VERONICA ARROYO PEREZ

ASESOR

M. EN F.C. RICARDO OROPEZA CORNEJO

278276



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

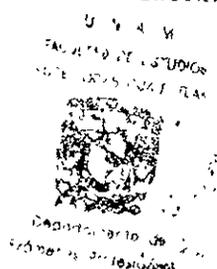
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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



ESTADOS UNIDOS MEXICANOS  
 GOBIERNO FEDERAL  
 SECRETARÍA DE EDUCACIÓN PÚBLICA

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN  
 UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR  
 DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES



DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO  
 DIRECTOR DE LA FES-CUAUTITLAN  
 PRESENTE.

AT'N: Q. MA. DEL CARMEN GARCIA MIJARES  
 Jefe del Departamento de Exámenes  
 Profesionales de la FES-C.

Con base en el art. 51 del Reglamento de Exámenes Profesionales de la FES-Cuautitlán, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el Trabajo de Seminario:

Farmacia Hospitalaria y Comunitaria:  
Estudio teórico de algunos fármacos pertenecientes al  
grupo de las Benzodiazepinas. "Relación estructura  
química-actividad biológica".

que presenta la pasante: Verónica Arroyo Pérez  
 con número de cuenta: 8911648-3 para obtener el Título de:  
Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VISTO BUENO.

ATENTAMENTE.

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Edo. de México, a 19 de Marzo de 2000

MODULO:	PROFESOR:	FIRMA:
<u>I</u>	<u>M.enF.C. M<sup>a</sup> Eugenia Posada Galarza</u>	
<u>II</u>	<u>M.en F.C. Beatriz Maya Monroy</u>	
<u>III</u>	<u>M.enF.C. Ricardo Oropeza Cornejo</u>	

## DEDICATORIA

A mis padres:

Lourdes Pérez Munguía  
Francisco Arroyo Juárez

A una persona que ha sido mi hermana, mi madre y mi amiga:

Irma Arroyo Pérez.

A mis amigos:

Maura Matus, Alberto Pedraza y Carlos Hernández.

A Paul Balbuena Mejía:

Por la compañía, la comprensión y la ayuda.

A Raúl G. De la Huerta Carrillo

No quiero dejar pasar esta oportunidad  
para expresarle mi enorme agradecimiento, cariño y respeto.

A David Arroyo y Martha Arroyo

Por creer en mi.

## **AGRADECIMIENTOS**

**A MIS PADRES**

Por su enorme cariño y por enseñarme el valor del trabajo.

**A MIS HERMANAS:**

En especial a IRMA ARROYO Y MARTHA ARROYO.

Por su incondicional ayuda y confianza.

**AL LABORATORIO DE QUIMICA MEDICINAL,**

**AL DR. ENRIQUE ANGELES ANGUIANO**

Por la asesoría brindada para el desarrollo de este trabajo.

**A LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.**

Por haberme abierto las puertas del conocimiento.

**AL Q.F.I. RAUL GUSTAVO DE LA HUERTA.**

Sin su ayuda este trabajo no se hubiera llevado a cabo.

# CONTENIDO

I.	RESUMEN.	1
II	INTRODUCCION.	2
III.	MARCO TEORICO.	4
	III.1. RELACION ESTRUCTURA QUIMICA –ACTIVIDAD BIOLOGICA.	4
	III.1.1. LA QUIMICA COMPUTACIONAL EN EL DISEÑO MOLECULAR.	6
	III.1.2 PARAMETROS FISICOQUIMICOS Y ELECTRONICOS IMPORTANTES EN EL DISEÑO MOLECULAR.	9
	III.2. FARMACOS PERTENECIENTES AL GRUPO DE LAS BENZODIAZEPINAS.	13
	III.2.1. CLASIFICACION	16
	III.2.2 MECANISMO DE ACCION	26
	III.2.3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS Y TERAPEUTICAS DE ALGUNOS FARMACOS PERTENECIENTES A ESTE GRUPO.	32
	III 3. SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.	46
	III.1. FISIOLOGIA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.	46
IV.	METODOLOGIA.	52
V.	RESULTADOS.	55

VI	DISCUSION DE RESULTADOS	74
	VI.1. RELACION ENTRE LA ESTRUCTURA QUIMICA DE LAS BENZODIAZEPINAS Y SU DIFERENTE ACCION FARMACOLOGICA.	74
	VI.2. IMPORTANCIA DE ESTE ESTUDIO EN LA FARMACIA HOSPITALARIA.	80
VII	CONCLUSIONES.	83
VIII.	REFERENCIAS.	86

# **ESTUDIO TEORICO DE ALGUNOS FARMACOS PERTENECIENTES AL GRUPO DE LAS BENZODIAZEPINAS. RELACION ESTRUCTURA QUIMICA - ACTIVIDAD BIOLOGICA.**

## **OBJETIVO GENERAL**

Resaltar la importancia que poseen los estudios entre la relación estructura química y la actividad biológica de moléculas con actividad farmacológica bien conocida, realizando un estudio teórico a una serie de fármacos comerciales pertenecientes al grupo de las benzodiazepinas, con el fin de determinar posibles diferencias estructurales que influyan sobre su acción farmacológica. Ayudando con esto al Químico Farmacéutico a ver a este tipo de estudios como una valiosa herramienta para llegar a conocer más y mejor a algunas benzodiazepinas comerciales, promoviendo con esto, una mejora en el manejo terapéutico del paciente con trastornos del sueño, estados de ansiedad o epilepsia.

## **OBJETIVOS PARTICULARES**

- ❖ Recopilar, organizar y depurar la información referente a:
  - Medicamentos pertenecientes al grupo de las benzodiazepinas usados en la actualidad
  - Perfiles farmacológicos y terapéuticos de estos medicamentos.

- ❖ Realizar un estudio de modelaje molecular, con ayuda de herramientas computacionales, de una serie de moléculas representativas del grupo de las benzodiazepinas, con el objetivo de determinar la influencia que tiene la estructura química sobre la acción farmacológica de estos fármacos, que nos permita inferir sobre:
  - Las posibles diferencias estructurales y propiedades electrónicas que influyen sobre las diferentes características farmacológicas que presentan algunas benzodiazepinas
  - La especificidad que poseen las benzodiazepinas hacia sus receptores

## I. RESUMEN.

Con el objetivo de determinar las propiedades estructurales de algunos fármacos pertenecientes al grupo de las benzodiazepinas, se realizó un estudio teórico comparativo entre los siguientes fármacos comerciales, los cuales, como podemos observar, presentan diferentes propiedades farmacológicas:

<b>ANSIOLITICOS</b>	<b>HIPNOTICOS</b>	<b>ANTIPILEPTICOS</b>
ALPRAZOLAM	FLUNITRAZEPAM	CARBAMAZEPINA
BROMAZEPAM	FLUORAZEPAM	CLONAZEPAM
CLOBAZAM	NITRAZEPAM	DIAZEPAM
CLORDIAZEPOXIDO	TRIAZOLAM	
CLOXAZOLAM		
DIAZEPAM		
LORAZEPAM		
MEDAZEPAM		
OXAZEPAM		
PRAZEPAM		
TEMAZEPAM		

Los estudios teóricos, se llevaron a cabo, construyendo y optimizando las moléculas en una PC, con la ayuda del programa computacional NEMESIS, para determinar la configuración energéticamente más estable de las moléculas, (Mecánica Molecular). Además para los cálculos de Mecánica Cuántica, se usó un método semiempírico y el Hamiltoniano AM1 (Austin Model 1) del programa HYPERCHEM.

De los estudios teóricos, se tomaron y analizaron algunos parámetros tales como la contribución electrónica hacia los orbitales moleculares HOMO y LUMO, la densidad electrónica y el potencial electrostático de cada una de las moléculas estudiadas, con el fin de comparar y

determinar las semejanzas así como las diferencias existentes entre éstas, que nos indiquen alguna justificación estructural determine la acción farmacológica que presentan en estos fármacos.

En los resultados obtenidos, no solo se observaron diferencias entre los fármacos que presentan acciones terapéuticas distintas, como era de esperarse, sino que se observan también diferencias entre algunos fármacos que presentan una misma acción farmacológica, lo que sugiere la existencia de una variedad de conjugaciones entre las subunidades proteicas de los receptores GABA<sub>A</sub>, que son los responsables del reconocimiento de las benzodiazepinas.

## II. INTRODUCCION.

Los enormes avances efectuados en la actualidad por la terapéutica gracias a la introducción de nuevos fármacos, son por demás conocidos. Sin embargo, no siempre se conocen con igual precisión los progresos llevados a cabo de manera paralela en el terreno más teórico, de la farmacología general. Y es evidente que ha sido precisamente este perfeccionamiento de nuestros conocimientos básicos lo que ha permitido la radical transformación cuantitativa y cualitativa, de nuestro arsenal terapéutico. Sin embargo, es necesario aclarar, que este hecho, no siempre es benéfico, ya que debido al gran número de medicamentos existentes en el mercado, cada vez se hace más difícil una elección adecuada de los medicamentos que se prescriben. Si a esto sumamos, que por parte de los médicos, la prescripción es en ocasiones un acto rutinario destinado solo a cubrir un expediente o a complacer los deseos de algunos enfermos los que

determinar las semejanzas así como las diferencias existentes entre éstas, que nos indiquen alguna justificación estructural determine la acción farmacológica que presentan en estos fármacos.

En los resultados obtenidos, no solo se observaron diferencias entre los fármacos que presentan acciones terapéuticas distintas, como era de esperarse, sino que se observan también diferencias entre algunos fármacos que presentan una misma acción farmacológica, lo que sugiere la existencia de una variedad de conjugaciones entre las subunidades proteicas de los receptores GABA<sub>A</sub>, que son los responsables del reconocimiento de las benzodiazepinas.

## II. INTRODUCCION.

Los enormes avances efectuados en la actualidad por la terapéutica gracias a la introducción de nuevos fármacos, son por demás conocidos. Sin embargo, no siempre se conocen con igual precisión los progresos llevados a cabo de manera paralela en el terreno más teórico, de la farmacología general. Y es evidente que ha sido precisamente este perfeccionamiento de nuestros conocimientos básicos lo que ha permitido la radical transformación cuantitativa y cualitativa, de nuestro arsenal terapéutico. Sin embargo, es necesario aclarar, que este hecho, no siempre es benéfico, ya que debido al gran número de medicamentos existentes en el mercado, cada vez se hace más difícil una elección adecuada de los medicamentos que se prescriben. Si a esto sumamos, que por parte de los médicos, la prescripción es en ocasiones un acto rutinario destinado solo a cubrir un expediente o a complacer los deseos de algunos enfermos los que

esperan tabletas o inyecciones que curen sus enfermedades, así como también nos encontramos con la presión que ejerce la propaganda a la que está sometido el médico, el cual en ocasiones se encuentra demasiado ocupado para hacer un análisis crítico de la mal llamada "literatura científica" que los laboratorios ponen a su disposición<sup>(1)</sup>.

Lo anterior, como es de suponerse, pueden traer como consecuencia en ocasiones, una terapia inadecuada y un mayor gasto económico al paciente, y lo que es peor aún, se pueden presentar posibles efectos indeseables. Es importante entonces comprender, de los fármacos, las bases químicas, bioquímicas y fisicoquímicas de su mecanismo de acción, las leyes que gobiernan el proceso de absorción, su distribución, metabolismo y eliminación así como los posibles efectos adversos que pueden presentar estos al administrarse a un paciente y de esta manera lograr una terapia efectiva y con un menor costo mejorando así la calidad de vida del enfermo, que es el objetivo final de cualquier profesional de la salud al entregar un fármaco.

Es aquí, en donde observamos claramente, la importancia del Farmacéutico, quien está obligado no solo a conocer, sino a dar a conocer, las propiedades de un fármaco, así como el mecanismo racional mediante el cual éste actúa, además de sus posibles efectos adversos. Hoy en día gracias a los avances científicos y tecnológicos, es posible contar con una serie de conocimientos y herramientas que nos ayudan a tratar de explicarnos mediante modelos apegados a la realidad, el mecanismo por el cual un fármaco presenta una acción o bien nos acerca al conocimiento más profundo de sus características físicas, químicas y fisicoquímicas, que nos permiten explicar dicha acción.

La química computacional, es una de estas importantes herramientas, que se han utilizado en las áreas de la medicina para tratar de explicar la forma en que actúan algunos fármacos, cuya acción terapéutica es bien conocida: en otros casos, se ha usado para encontrar moléculas análogas a algunos fármacos y poder así proponer nuevas perspectivas para la síntesis de nuevos fármacos, o bien para tratar de encontrar un modelo racional de algún receptor proteico de interés. Y sin dejar a un lado los no menos importantes estudios genéticos, que han ayudado a elucidar el genoma de algunas especies, la química computacional, es entonces desde hace ya algunos años un valioso instrumento para el Químico Farmacéutico en su búsqueda por poner a disposición del paciente, fármacos que sean no solo eficaces, sino también seguros y ¿por que no? También económicos.

### **III. MARCO TEORICO.**

#### **III.1 RELACION ESTRUCTURA QUIMICA- ACTIVIDAD BIOLOGICA.**

La acción farmacológica de un compuesto, está determinada por la interacción entre el fármaco y los receptores de un organismo, (el término receptor se usa para describir una macromolécula con la que interactúa un fármaco para producir su efecto biológico característico). (2) Siendo la unión entre los receptores y un fármaco, por lo general un proceso reversible, por lo que dichas uniones requieren ser lo bastante débiles como para ser rotos con el aporte de cantidades de energía tales como las que el organismo puede obtener (aproximadamente 11 kcal./mol), lo que

La química computacional, es una de estas importantes herramientas, que se han utilizado en las áreas de la medicina para tratar de explicar la forma en que actúan algunos fármacos, cuya acción terapéutica es bien conocida; en otros casos, se ha usado para encontrar moléculas análogas a algunos fármacos y poder así proponer nuevas perspectivas para la síntesis de nuevos fármacos, o bien para tratar de encontrar un modelo racional de algún receptor protéico de interés. Y sin dejar a un lado los no menos importantes estudios genéticos, que han ayudado a elucidar el genoma de algunas especies, la química computacional, es entonces desde hace ya algunos años un valioso instrumento para el Químico Farmacéutico en su búsqueda por poner a disposición del paciente, fármacos que sean no solo eficaces, sino también seguros y ¿por que no? También económicos

### **III. MARCO TEORICO.**

#### **III.1 RELACION ESTRUCTURA QUIMICA- ACTIVIDAD BIOLÓGICA.**

La acción farmacológica de un compuesto, está determinada por la interacción entre el fármaco y los receptores de un organismo, (el término receptor se usa para describir una macromolécula con la que interactúa un fármaco para producir su efecto biológico característico). (2) Siendo la unión entre los receptores y un fármaco, por lo general un proceso reversible, por lo que dichas uniones requieren ser lo bastante débiles como para ser rotos con el aporte de cantidades de energía tales como las que el organismo puede obtener (aproximadamente 11 kcal./mol), lo que

permite sugerir uniones de tipo iónico, de hidrógeno, o de Van der Waals; permitiendo cuando mucho enlaces covalentes tales como el amídico. (3)

A pesar de que durante muchos años la mayor parte de los receptores han permanecido sin caracterizar. debido a que estos son estructuras macromoleculares que por lo general se encuentran unidos a membranas biológicas y que pierden su funcionalidad al aislarlos, dificultando así la determinación directa de su estructura; el concepto de receptor ha resultado de gran valor al discutir los posibles mecanismos de acción de los fármacos. El hecho de que los enantiómeros de una molécula con acción farmacológica, presenten frecuentemente diferente grado de actividad biológica. es una razón y una base, para suponer que los receptores interactúan con moléculas que son sus complementos estructurales. En la actualidad, es innegable la relación existente entre la estructura química de los fármacos y su acción biológica, por lo que no es de extrañar que sustancias cuya constitución química sea similar, presenten acciones farmacológicas similares también (4)

Mientras no se cuente con la información estructural detallada sobre los receptores biológicos, se consideran las características estructurales (estereoisomería), estructura electrónica, flexibilidad, hidrofobicidad y tamaño de compuestos activos, como características de gran importancia para comprender como y por que las moléculas producen eventualmente una respuesta biológica, lo que también permite en un momento dado, hacer una comparación cualitativa con otras moléculas que se encuentren en pruebas biológicas.

La suposición de que las interacciones fármaco-receptor siguen los mismos principios que las reacciones orgánicas clásicas, es fundamental. Sin embargo debemos recordar también que las interacciones fármaco-receptor, involucran muchos más aspectos que aún son desconocidos.

### III.1.1 LA QUÍMICA COMPUTACIONAL EN EL DISEÑO MOLECULAR.

La química computacional se enfoca principalmente al descubrimiento de nuevos compuestos con propiedades específicas deseadas. Sin embargo podemos decir, que los objetivos y al mismo tiempo desafíos para la Química Computacional, son caracterizar y predecir la estructura y estabilidad de sistemas químicos, explicar mecanismos de reacción, así como realizar estudios de actividad biológica.

Las herramientas que la Química Computacional emplea para hacer diseño molecular en computadora, incluyen mecánica cuántica (tanto métodos *ab initio* como semiempíricos), mecánica molecular y otras simulaciones empíricas.

En la actualidad, con los programas computacionales existentes, se puede predecir tanto la conformación como todas las propiedades electrónicas y fisicoquímicas asociadas a una molécula; las dos aproximaciones teóricas más usadas en el estudio de aspectos tridimensionales de fármacos, son la mecánica molecular y la mecánica cuántica, en la primera se considera a una molécula como un conjunto de átomos que se mantienen unidos por diferentes fuerzas como lo son: alargamiento y doblamiento de longitudes de enlace y ángulos de valencia, interacciones de no-

enlace y electrostáticas, torsión a través de enlaces, etc. Este método, se usa en los casos en los que se requiere saber cuales son las conformaciones más estables (energéticamente preferidas). Mientras que los estudios de mecánica cuántica, no solo proporcionan las conformaciones de mínima energía, sino también de distribución de cargas y muchas otras características moleculares que se pueden obtener a partir de funciones de onda, sin embargo, el tiempo de cómputo requerido es mucho mayor en un estudio de mecánica cuántica que en el de mecánica molecular. (5) Ambos análisis se complementan el uno al otro y ambos son muy valiosos en la evaluación de compuestos potencialmente activos.

Cabe señalar que a menudo existen discrepancias entre los resultados teóricos obtenidos con este tipo de análisis y los resultados obtenidos experimentalmente.

En años recientes, tanto la Industria Farmacéutica como la Clínica ha puesto mayor atención en los métodos de investigación, que les permita diseñar o seleccionar de manera "racional" nuevos compuestos, los cuales presenten las propiedades farmacológicas deseadas.(6)

El análisis conformacional involucra la determinación de las características tridimensionales de una molécula; la importancia de determinar la conformación de moléculas con actividad biológica, es debido a que la conformación tiene una influencia importante sobre las interacciones moleculares. Se debe resaltar, que el análisis conformacional no es el resultado final, sino el principio y la base para saber cuál podría ser la conformación preferida de la molécula del fármaco en el sitio del receptor. (7)

De tal forma que, si sabemos más acerca de la conformación tridimensional de los fármacos, estaremos en mejor posición para poder inferir sobre que átomos o grupos de éstos pueden ser los responsables de la unión con el receptor ya que se considera que la molécula de un fármaco (o parte de ésta) es el complemento estructural del receptor, ocasionando entonces la interacción fármaco-receptor y desencadenando así una acción farmacológica.

Aunque todas las moléculas tienen un tamaño y una forma tridimensional que influye en su interacción con otras moléculas (receptores). La mayoría de las moléculas no son rígidas y pueden tener un gran número de conformaciones, aunque exista una conformación de mínima energía que puede ser "preferida". Cuando se le adiciona a esta molécula algún sustituyente, cambia el tamaño y la conformación de ésta, lo cual puede generar aumento, disminución o quizá no tener efecto alguno sobre la interacción con alguna otra molécula tal como una proteína receptora en el caso de los fármacos. En el caso de los fármacos pertenecientes al grupo de las Benzodiazepinas, se observa claramente que, a pesar de poseer las mismas estructuras químicas básicas, la adición de algún(os) sustituyente(s) ocasiona efectos y reacciones diversas, entre las que encontramos: (8)

- \* efecto ansiolítico
- \* efecto hipnótico
- \* efecto anticonvulsivo
- \* efecto relajante muscular
- \* efecto anestésico
- \* síndrome de supresión en alcoholismo

Actualmente existen programas de cómputo capaces de producir gráficas en perspectiva de la molécula en estudio. los cuales facilitan la apreciación de sus rasgos conformacionales. Empero, se debe hacer notar que estos métodos proporcionan únicamente una toma instantánea de alguna conformación en particular. de las muchas que una molécula puede adaptar. Además la información que estos programas nos ofrecen, no siempre se puede extrapolar a las condiciones biológicas reales (disolvente, grado de ionización, temperatura, etc ) en donde se lleva a cabo la interacción entre la molécula del farmaco y el receptor biológico.

### **III.1.2. PARAMETROS FISICOQUIMICOS Y ELECTRONICOS IMPORTANTES EN EL DISEÑO MOLECULAR.**

1 - El Orbital molecular ocupado de más alta energía, (HOMO), es una característica electrónica importante al momento de inferir sobre la actividad farmacológica de los compuestos analizados, ya que estos, son combinaciones de orbitales atómicos que pueden frecuentemente ser interpretadas en terminos de contribuciones químicas de los enlaces o de pares de electrones no enlazados en una molécula

El HOMO, describe la ubicación de la carga negativa en una molécula, es decir, un centro nucleofílico: como sabemos muchas de las reacciones químicas se llevan a cabo mediante mecanismos en los cuales el centro nucleofílico de una molécula, ataca al centro electrofílico de otra, obteniéndose de esta forma un producto. En otras palabras, los orbitales moleculares, pueden ayudarnos a prever la reactividad de una molécula.

En el caso de las moléculas que presentan actividad biológica, se busca que éstas puedan interactuar con los receptores moleculares a fin de desencadenar una respuesta farmacológica. Si pensamos en una interacción entre la parte electrofílica (LUMO) del receptor y la parte nucleofílica (HOMO) del fármaco, nos daremos cuenta de la importancia que tiene este parámetro electrónico para poder inferir, si los fármacos en estudio, que poseen las mismas propiedades terapéuticas, poseen también ciertas semejanzas en el orbital HOMO.

2.- Los gráficos de densidad electrónica, muestran la posible ubicación de electrones en una molécula. Como es de esperarse, la densidad electrónica se concentra principalmente alrededor de átomos y enlaces; por lo que al observar este tipo de gráficos, se determina qué átomos están enlazados en la molécula.

La densidad electrónica también da información sobre los tamaños y formas de las moléculas y es indicativa de cuánto espacio ocupan éstas realmente.

Por lo tanto, la densidad electrónica de un fármaco, debe ser apropiada para interactuar con la molécula receptora, ya que si ésta presenta un mayor tamaño, impedirá el acercamiento o acoplamiento con el receptor y por lo tanto la posibilidad de interacción entre ambas moléculas, (impedimento estérico), ocasionando que el efecto farmacológico, no se observe.

3 - El potencial electrostático es la energía de interacción de una carga positiva puntual con los núcleos y los electrones que forman una molécula. Un potencial electrostático negativo, indica las áreas que son particularmente ricas en electrones y por lo tanto, está sujeto a un ataque

electrofílico, mientras que un potencial electrostático positivo, indica las áreas que son pobres en electrones y por ende sujeto a ataques nucleofílicos. (5)

Si se conoce la región de la molécula rica en electrones, podemos entonces conocer en donde puede llevarse a cabo una interacción entre el fármaco y el receptor. La atracción electrostática, puede operar entre los grupos ionizados y los átomos de una molécula de fármaco que no está ionizada de manera evidente, pero que tiene un carácter parcialmente iónico, un buen ejemplo lo constituyen los grupos carbonilo, ya que estos se consideran como un dipolo, porque algún otro ion puede atraer cualquiera de sus polos.

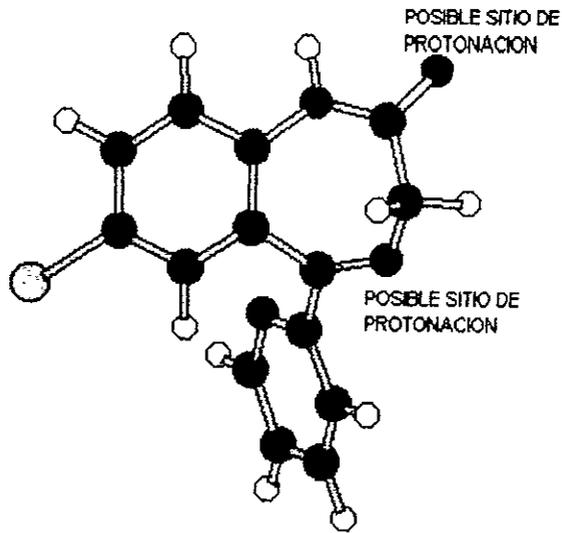
La interacción que entonces se lleva a cabo entre una molécula de fármaco y su sitio receptor, puede ser desde un acercamiento, hasta un enlace de tipo iónico, los cuales son sumamente importantes ya que por ser enlaces débiles permiten la separación posterior del fármaco, si esto no sucediera así, la mayoría de los fármacos en el cuerpo tendrían una persistencia excesiva y la duración del efecto se prolongaría, llegando incluso a ser peligroso para el paciente. Por esta razón la contribución al potencial electrostático de la molécula, también se tomará en cuenta, con el fin de determinar la posible relación entre las benzodiazepinas y su o sus receptores.

4 - Como ya se habia mencionado, la fuerza de unión que mantiene a un fármaco en combinación con su receptor se debe a numerosas uniones. tales como fuerzas de Van der Waals, enlaces iónicos y puentes de hidrógeno<sup>a</sup> Estos últimos tienen una gran importancia biológica, ya que estos pueden estabilizar complejos entre fármacos y receptores. los que de otra manera interaccionarían débilmente. También tienen una función importante en la estructura terciaria de las proteínas por la unión de residuos de aminoácidos que están muy separados en la cadena primaria, estabilizando así las conformaciones plegadas específicas. Por último los puentes de hidrógeno pueden afectar de manera importante las propiedades físicas de las moléculas del fármaco.

Dentro del grupo de las benzodiazepinas, observamos que a pesar de su naturaleza hidrofóbica, todas las moléculas en estudio, tienen al menos dos grupos fuertes que aceptan protones en una región hidrofílica como se puede observar en la **Figura 1**. Lo anterior puede sugerir una participación en una interacción con el receptor mediante uniones de hidrógeno donados por este último

---

<sup>a</sup> El puente de hidrógeno es una unión iónica de tipo especial que se origina en la capacidad de un protón para aceptar un par de electrones provenientes de átomos donadores de electrones como el oxígeno o el nitrógeno, y de formar entre ellos un puente de aproximadamente 3 Amstrons.



**figura 1.** Modelo de Bromazepam, en el que se muestran los posibles sitios en los que puede llevarse a cabo la protonación de la molécula. El grupo carbonílico y en el Nitrógeno menos impedido estéricamente.

### III.2. FÁRMACOS PERTENECIENTES AL GRUPO DE LAS BENZODIACEPINAS.

Dentro de los fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central (SNC), nos encontramos con dos grupos:

a) Depresores del SNC

- Anestésicos generales
- Sedantes
- Hipnóticos
- Tranquilizantes mayores (Neurolépticos) y Tranquilizantes menores (Ansiolíticos)
- Anticonvulsivos
- Analgésicos
- Relajantes musculares
- Antiparkinsonianos

b) Estimulantes del SNC

- Analépticos
- Estimulantes cerebrales

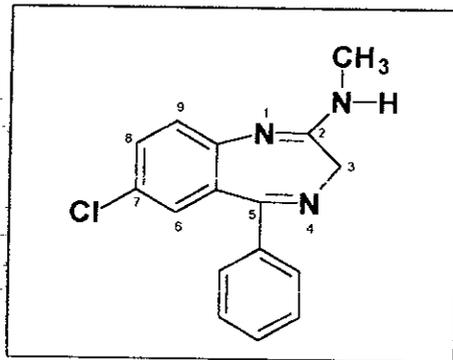
Dentro de los fármacos depresores del SNC, encontramos al grupo de las benzodiazepinas. En general, las benzodiazepinas, son fármacos tranquilizantes menores potentes (Ansiolíticos) y también actúan como anticonvulsivos; además existen algunos que poseen actividad hipnótica. (4,9)

Los fármacos ansiolíticos como las benzodiazepinas, son depresores selectivos del SNC, que se usan en el tratamiento de trastornos mentales leves, tales como: neurosis y ansiedad, pueden actuar. además como relajantes musculares, además presentan algunas características de los

fármacos sedantes. tales como, la disminución de la agresividad en los individuos, además de promover la sensación de relajación y bienestar. incrementan también la sociabilidad. regularmente este tipo de fármacos ocasionan tolerancia. así como dependencia tanto psíquica como física en los pacientes pueden además producir síntomas de abstinencia

Este grupo de fármacos empezó a ser investigado en la década de los años 50, siendo el Clordiazepóxido la primera sustancia de este grupo al que se le descubrieron las propiedades antes mencionadas. (10)

Las benzodiazepinas son fármacos de origen sintético, en general, están formadas por un sistema anular heterocíclico formado por un anillo bencénico y un anillo heptagonal que contiene dos átomos de nitrógeno:



### 1,4- BENZODIAZEPINA

### 7-CLORO-3-HIDRO-5-FENIL-2(N-METIL)AMINO-1,4-BENZODIAZEPINA

## III.2.1 CLASIFICACION

### 1.- CLASIFICACION DE BENZODIACEPINAS POR SU ACCION FARMACOLOGICA

En la actualidad, se cuenta con un gran número de fármacos pertenecientes al grupo de benzodiazepinas, dentro de este grupo podemos encontrar que poseen diferentes características farmacológicas a pesar de su similitud química.<sup>(11)</sup> Sobre la base de estas diferencias, podemos hacer una primera clasificación de estos fármacos, tal como se observa en la **tabla 1 y en el anexo 1**.

### 2.- CLASIFICACION DE BENZODIACEPINAS POR LA DURACION DE SU EFECTO

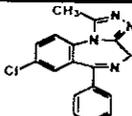
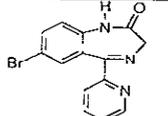
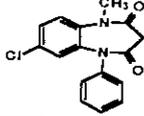
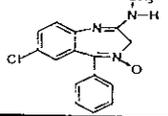
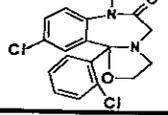
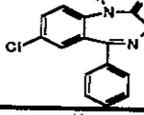
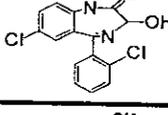
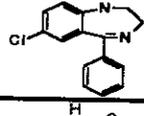
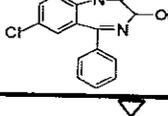
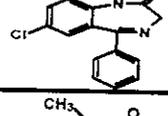
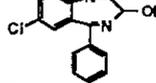
Otra forma de clasificar a este importante grupo de fármacos, es basándose en la duración de su efecto: Como de larga duración, para un efecto persistente por mas tiempo, estos fármacos tienen un tiempo de vida media<sup>b</sup> mayor a 20 horas; y los de corta duración, en donde encontramos que el efecto farmacológico es poco persistente ya que el tiempo de vida media de estos es menor a 20 horas, por lo que resultan útiles en pacientes que requieren mejorar el proceso de conciliación del sueño, además de que este tipo de fármacos se recomiendan en pacientes con enfermedades hepáticas,<sup>(12)</sup> ya que al eliminarse rápidamente, reducen el conjunto de transformaciones metabólicas que el hígado lleva a cabo para convertir al fármaco administrado en una sustancia polar que pueda ser fácilmente eliminada por el riñón (regularmente) y de esta manera el hígado,

---

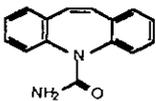
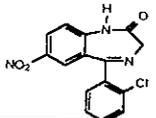
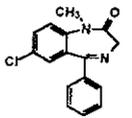
<sup>b</sup> La vida media biológica de un fármaco, se encuentra al medir el tiempo requerido para que un nivel plasmático dado decline a la mitad. Con este parámetro se valora cuantitativamente la persistencia de la acción de los fármacos.<sup>(1, 32)</sup>

que es el sitio principal donde se lleva a cabo la mayor parte de estas transformaciones metabólicas de los fármacos. no se vea afectado. Esta segunda clasificación, se muestra en la **tabla 2. y en el anexo 1.**

**BENZODIAZEPINAS CON EFECTO ANESTESICO**

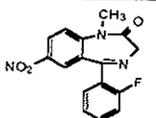
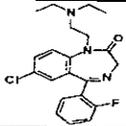
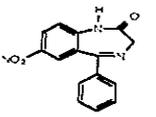
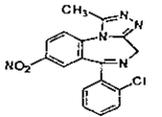
FARMACO	ESTRUCTURA QUIMICA
ALPRAZOLAM	
BROMAZEPAM	
CLOBAZAM	
CLORDIAZEPOXIDO	
CLOXAZOLAM	
DIAZEPAM	
LORAZEPAM	
MEDAZEPAM	
OXAZEPAM	
PRAZEPAM	
TEMAZEPAM	

## BENZODIAZEPINAS CON EFECTO ANTIPILEPTICO

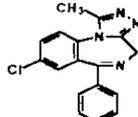
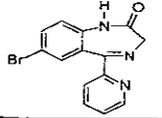
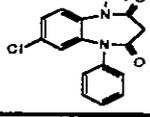
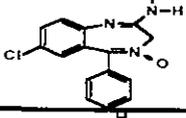
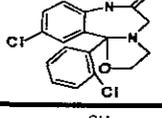
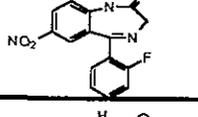
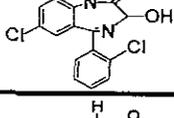
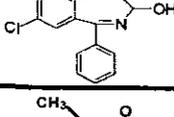
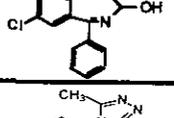
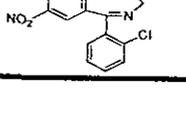
FARMACO	ESTRUCTURA QUIMICA
CARBAMAZEPINA	
CLONAZEPAM	
DIAZEPAM	

**TABLA 1** (CONTINUACION)

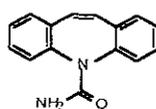
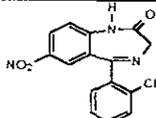
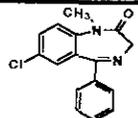
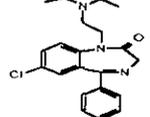
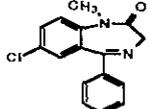
## BENZODIAZEPINAS CON EFECTO HIPNOTICO

FARMACO	ESTRUCTURA QUIMICA
FLUNITRAZEPAM	
FLURAZEPAM	
NITRAZEPAM	
TRIAZOLAM	

**BENZODIAZEPINAS DE ACCION CORTA**

FARMACO	ESTRUCTURA QUIMICA
ALPRAZOLAM	
BROMAZEPAM	
CLOBAZAM	
CLORDIAZEPOXIDO	
CLOXAZOLAM	
FLUNITRAZEPAM	
LORAZEPAM	
OXAZEPAM	
TEMAZEPAM	
TRIAZOLAM	

**BENZODIAZEPINAS DE ACCION LARGA**

<p>CARBAMAZEPINA</p>	
<p>CLONAZEPAM</p>	
<p>DIAZEPAM</p>	
<p>FLURAZEPAM</p>	
<p>PRAZEPAM</p>	

## ANEXO 1

### CARACTERÍSTICAS FARMACOCINETICAS DE ALGUNOS ANSIOLITICOS

#### ALPRAZOLAM (ACCION CORTA)

Este fármaco **se absorbe rápidamente** después de la administración oral, alcanzado sus niveles plasmáticos más altos entre 1 y 2 horas después de su administración. Su **vida media es de 12 a 15 horas**, excretándose principalmente por vía renal.

#### BROMAZEPAM (ACCION CORTA)

La concentración plasmática mayor de éste fármaco, se alcanza entre 1 y 2 horas después de su ingesta. Se metaboliza en el hígado principalmente y los metabolitos se eliminan en forma conjugada en la orina. **Su vida media es de 10 a 20 horas.**

#### CLOBAZAM (ACCION CORTA)

Después de administraciones repetidas de este fármaco la concentración sérica se estabiliza en 4 ó 5 días. **Su vida media es de 20 horas.** Se excreta por vía renal.

#### CLORDIAZEPOXIDO (ACCION CORTA)

Este fármaco se metaboliza en tres diferentes metabolitos activos (desmetilclordiazepoxido, demoxepam y desoxidemoxepam), estos metabolitos contribuyen a aumentar la actividad del fármaco. Sin embargo, estos al igual que el clordiazepoxido, **tienen una vida media de 8 a 20 horas.**

### **DIAZEPAM (ACCION LARGA)**

Este fármaco se absorbe rápidamente por el tubo digestivo, la concentración plasmática llega al máximo en 30 a 90 minutos después de la toma oral. **Este fármaco se metaboliza, sufriendo un proceso de dimetilación y oxidación para transformarse finalmente en oxazepam, que es activo y tiende a acumularse hasta por 7 días.** Después de su completa distribución, **se elimina lentamente, su vida media es de 20 a 50 horas,** se elimina principalmente por la orina.

### **LORAZEPAM (ACCION CORTA)**

Este fármaco es rápidamente absorbido después de la administración oral. Los niveles plasmáticos más altos se alcanzan 2 horas después de su administración. **Posee una vida media de 12 horas.**

### **OXAZEPAM (ACCION CORTA)**

Posee un metabolismo en un solo paso, ya que no presenta metabolitos secundarios y se elimina fácilmente por vía renal. **Su tiempo de vida media es corto, 3 a 21 horas.**

### **PRAZEPAM (ACCION LARGA)**

Este fármaco se absorbe y se excreta lentamente, alcanzado sus niveles sanguíneos más altos a las 6 horas de haberse administrado. **Tiene una vida media de 70 horas.**

## CARACTERÍSTICAS FARMACOCINETICAS DE ALGUNOS HIPNOTICOS

### **FLUNITRAZEPAM (ACCION CORTA)**

Se absorbe bien cuando se administra por vía oral, su vida media es de 24 horas y se excreta por vía renal, así como por heces fecales.

### **FLURAZEPAM (ACCION LARGA)**

**Este fármaco es rápidamente metabolizado en N-desalquilflurazepam, el cual presenta actividad y posee una vida media de 24 a 100 horas puede acumularse de 7 a 10 días después de administrado. Se excreta por orina.**

### **NITRAZEPAM (ACCION CORTA)**

Es un fármaco cuya absorción es sumamente rápida, alcanzando los niveles plasmáticos más altos 0.5 horas después de su administración por vía oral. **Su vida media es de 17 a 39 horas. Se han identificado 5 metabolitos, sin embargo, éstos no presentan actividad.**

### **TRIAZOLAM (ACCION CORTA)**

**Este fármaco tiene una vida media plasmática de 1.5 a 5.5 horas. El nivel plasmático más alto se alcanza en 2 horas después de la administración oral.**

## CARACTERÍSTICAS FARMACOCINETICAS DE ALGUNOS ANTIEPILEPTICOS

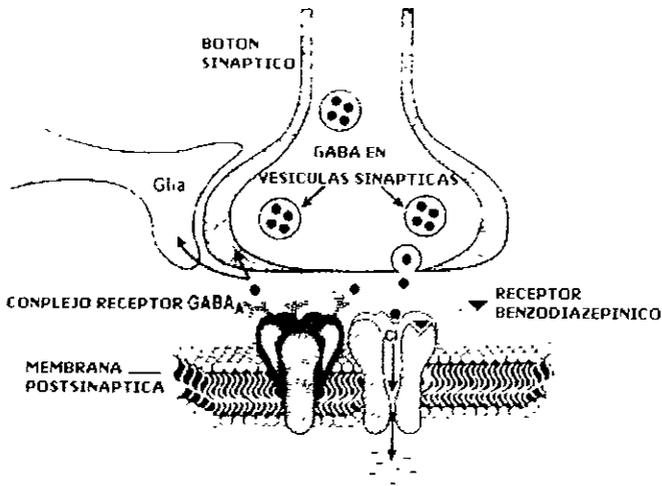
### **DIAZEPAM (ACCION LARGA)**

Este fármaco se absorbe rápidamente por el tubo digestivo, la concentración plasmática llega al máximo en 30 a 90 minutos después de la toma oral. **Este fármaco se metaboliza, sufriendo un proceso de dimetilación y oxidación para transformarse finalmente en oxazepam, que es activo y tiende a acumularse hasta por 7 días.** Después de su completa distribución, **se elimina lentamente, su vida media es de 20 a 50 horas,** se elimina principalmente por la orina.

### III.2.2. MECANISMO DE ACCION

Desde hace treinta años, las benzodiazepinas se prescriben como fármacos ansiolíticos, hipnóticos y antiepilépticos. Incrementándose cada vez más su uso clínico, indudablemente esto se debe a que este grupo de fármacos no solo han demostrado ser eficaces, sino también relativamente seguros.

Los estudios realizados a lo largo de este tiempo para llegar a conocer el mecanismo de acción de los fármacos pertenecientes al grupo de las benzodiazepinas, han revelado que éstos, facilitan el efecto inhibitor de la neurotransmisión que esta mediada por GABA<sup>(13)</sup>. Dicho mecanismo es activado por una modulación alostérica positiva de los receptores GABA<sub>A</sub>, los cuales regulan el paso del Cl<sup>-</sup> en la membrana postsináptica de las neuronas blanco (como se observa en la **figura 2**), empero no alteran el tiempo de apertura de los canales, ni el tiempo de conductancia (14,15,16)



**Figura. 2** Supercomplejo del receptor GABA/ionoforo de  $Cl^-$ . donde se esquematiza, la función de las benzodiazepinas aumentando la afinidad del neurotransmisor GABA por su receptor, facilitando así el paso de los iones  $Cl^-$  hacia el interior de la célula.

Una vez que el aminoácido neutro GABA es reconocido y enlazado por su receptor, se abren los canales iónicos que permiten la entrada de los iones del  $Cl^-$  provocando una hiperpolarización de la membrana neuronal lo que desencadena dentro de la célula receptora (neurona postsináptica) una serie de fenómenos bioquímicos, tales como la síntesis de Adenosin Monofosfato cíclico (AMPC) que es un mensajero secundario. La síntesis de AMPC es catalizada por la enzima adenil ciclasa, la cuál esta situada en la membrana de la célula y esta es activada por algunas modificaciones de la membrana, es decir que al existir una interacción del neurotransmisor

con la membrana celular, ocasiona la activación de esta enzima y por lo tanto la formación del AMPc

El papel del AMPc es de suma importancia, ya que este induce la fosforilación de algunas enzimas activándolas; las enzimas activadas mediante este proceso, a su vez son responsables de catalizar una serie de reacciones bioquímicas que darán como resultado, la síntesis de RNAm que finalmente codifica para la síntesis del GABA. En este caso, el GABA es biosintetizado por la enzima ácido glutámico descarboxilasa (GAD) dependiente del piroxal fosfato; esta enzima actúa sobre el glutamato (eliminando el grupo  $\gamma$ -carboxilo, como lo indica su nombre), formando así la molécula de GABA

Sin embargo, no solo este proceso se lleva a cabo sino además el proceso de empaquetamiento y almacenamiento de dichos neurotransmisores en las vesículas presinápticas, así como el traslado de éstas hacia el axón para acumularse finalmente en la región presináptica de la neurona

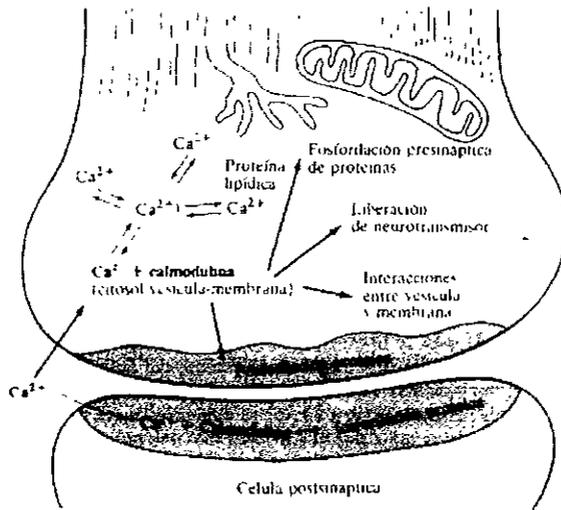
La liberación del neurotransmisor también forma parte de esta serie de procesos bioquímicos, la cuál se debe al reconocimiento entre GABA y receptor, facilitado por las benzodiazepinas, ya que se desencadena también un proceso neuroquímico que es el influxo de  $Ca^{2+}$  al citoplasma de la célula presináptica. El calcio penetra en las terminales presinápticas y pone en funcionamiento una serie de eventos bioquímicos responsables de aumentar la excitación y por lo tanto, la liberación de la molécula neurotransmisora. Cabe mencionar, que la entrada de  $Ca^{2+}$  a la célula presináptica, está mediada por cambios de voltaje generados por estímulos químicos o

físicos, los cuales permiten la apertura de los canales de  $\text{Ca}^{2+}$ . Existen además evidencias de que existen en la célula canales de calcio dependientes de potasio.<sup>(17)</sup>

Una vez que el  $\text{Ca}^{2+}$  se encuentra en la terminal presináptica, se desencadena una serie de eventos que permiten la liberación del neurotransmisor desde las vesículas presinápticas, hacia la hendidura. Actualmente, es aceptado que la acción del  $\text{Ca}^{2+}$  está mediada por una proteína de la membrana presináptica llamada calmodulina <sup>(8)</sup> Al formarse el complejo calcio-calmodulina, se activan varias enzimas que son responsables de fosforilar a una proteína asociada a la membrana de las vesículas terminales y este evento ocasiona que el citoesqueleto, incluyendo los filamentos de actina, pierdan afinidad por las vesículas y de esta manera se induce la liberación del neurotransmisor.<sup>(18)</sup> (Dicho proceso se esquematiza en la **figura 3**).

Es importante decir que la calmodulina, interviene además en la hidrólisis del AMPc, regulando de esta forma los niveles celulares de AMPc, que como recordamos, es el responsable de activar las enzimas necesarias para la síntesis del neurotransmisor.

Una vez, que el neurotransmisor es liberado al espacio presináptico, este es reconocido por los receptores que se ubican en las espinas dendríticas de la célula postsináptica, en donde actúa como estímulo químico y a su vez desencadena el proceso bioquímico y neuroquímico antes explicado.



**Figura 3** PAPEL DEL CALCIO Y DEL COMPLEJO CALCIO-CALMODULINA, EN LA LIBERACION DEL GABA.

El complejo calcio-calmodulina, es el responsable de la liberación del neurotransmisor a partir de una neurona presináptica, hacia la hendidura sináptica, como consecuencia de una serie de rutas metabólicas importantes.

Una vez que el GABA ha actuado como impulso químico, es inactivado mediante una transaminación y posteriormente la oxidación del producto, formando así el succinato. Las enzimas que intervienen en dichas reacciones se han encontrado en las mitocondrias neuronales y en la glia.

Actualmente se conoce que las benzodiazepinas se unen a una porción del complejo receptor específico para el aminoácido GABA. Investigaciones recientes, han evidenciado una diversidad en los receptores GABA<sub>A</sub> que se encuentran en el SNC, dichos receptores difieren en su composición y en su estereoisomería. Los receptores GABA<sub>A</sub>, aparentemente están compuestos de combinaciones de diferentes subtipos de subunidades peptídicas, las cuales son:  $\alpha 1-\alpha 6$ ,  $\beta 1-\beta 4$ ,  $\gamma 1-\gamma 3$ ,  $\delta$  y  $\rho 1-\rho 2$ , y estas combinaciones pueden producir una multitud de isómeros de los receptores GABA (19,15)

Además, el análisis del comportamiento de varias benzodiazepinas con diferentes isómeros del receptor GABA purificados, revela la existencia de dos subclases de sitios de enlaces a las benzodiazepinas, tipo I y tipo II.(15) Esta diferencia, tiene sus bases en la heterogeneidad de subunidades encontradas en los receptores GABA<sub>A</sub>. Las bases moleculares de las diferencias entre los sitios de enlace tipo I y tipo II, se encuentra en las combinaciones de las subunidades  $\alpha$  y  $\beta$ . La combinación de las subunidades  $\alpha 1\beta 1\gamma 2$  de los receptores GABA, producen el sitio de enlace para las benzodiazepinas tipo I; mientras que la combinación de las subunidades  $\alpha 2\beta 1\gamma 2$ ,  $\alpha 3\beta 1\gamma 2$  o  $\alpha 5\beta 1\gamma 2$ , producen el sitio de enlace tipo II. (9) Aunque se habla de la existencia de otros sitios receptores, (tipo I, tipo IIA, tipo IIB, y tipo III).

Es importante decir, que recientes estudios en humanos, sugieren que la unión de las benzodiazepinas a su receptor, depende de la edad del individuo ya que se conoce que existen diferencias en el metabolismo y en el desarrollo de los neurotransmisores, que depende de la edad.(20)

III.2.3. PROPIEDADES TERAPEUTICAS DE ALGUNOS FARMACOS PERTENECIENTES AL GRUPO DE LAS BENZODIAZEPINAS. (2,3,18,21,22,23,24,25,26,2728,29)

**ALPRAZOLAM**

**INFORMACION GENERAL**

**SUSTANCIA CONTROLADA DE LA CATEGORIA IV**

Farmaco perteneciente al grupo de las benzodiazepinas de accion corta introducida en 1982 como agente ansiolitico. es usado pncipalmente en el tratamiento de la ansiedad asociada con la depresión y en trastornos de pánico, se usa además para tratar los estados de ansiedad asociada a la fase crónica de abstinencia alcohólica, los médicos lo recetan también contra fobias

**INFORMACIÓN PARA LOS USUARIOS**

**Presentación** Tabletas para administración oral

**Tratamiento** Para el tratamiento de la ansiedad, 0.25 a 0.5 mg 3 o 4 veces al día son usadas, la dosis diaria máxima es de 4 mg.

**Contraindicaciones** El alprazolam esta contraindicado en personas sensibles a las benzodiazepinas. glaucoma. Este farmaco deprime el SNC

**Suspensión del medicamento** La suspensión repentina del medicamento. cuando se ha tomado por tiempo prolongado, puede causar sindrome de abstinencia.

**POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

Síntoma o efecto	Frecuencia	
	Común	Raro
Somnolencia	*	
Mareos	*	
Cefalea y confusión		*
Alucinaciones		*
Falta de memoria		*
Toxicidad hepática		*

**PRECAUCIONES**

**Embarazo** Este fármaco puede causar defectos al bebé cuando se administra durante el embarazo, además se corre el riesgo de que el bebé nazca dependiente del fármaco

**Lactancia** Las benzodiazepinas, son excretadas en la leche humana, lo cual puede causar serios efectos en el lactante, debido a la potencial toxicidad de este tipo de fármacos.

**Uso en niños** No se recomienda su administración en menores de 18 años.

**Uso en ancianos** Los ancianos y la gente debilitada, puede ser particularmente susceptible a presentar efectos adversos, se recomienda reducir la dosis.

**Evitar el manejo de autos y tareas peligrosas**

**INTERACCIONES**

El alcohol aumenta el efecto sedante de este fármaco. Los anticonceptivos orales, así como la cimetidina pueden incrementar la concentración de alprazolam en sangre. Todos los medicamentos con efecto sedante sobre el SNC (antihistaminicos, antidepresivos, antipsicóticos) intensifican el efecto de alprazolam.

**USO PROLONGADO**

Puede crear dependencia si se toma por periodos prolongados, ocasionando además tolerancia.

# BROMAZEPAM

## INFORMACION GENERAL

### SUSTANCIA CONTROLADA DE LA CATEGORIA IV

Farmaco perteneciente al grupo de las benzodiazepinas de acción corta. Su ingreso en el mercado es reciente. A dosis bajas, actúa como ansiolítico usado para diversos estados de ansiedad, especialmente en las neurosis fóbicas, manifestaciones hipocondríacas. A dosis altas es sedante y miorelajante. Las personas predispuestas pueden desarrollar dependencia después de un tratamiento prolongado.

INFORMACIÓN PARA LOS USUARIOS		PRECAUCIONES
<p><b>Presentación</b> Tabletas para administración oral. Gotas para administración oral.</p> <p><b>Tratamiento</b> Para el tratamiento de la ansiedad, se usan 1.5 a 3.0 mg 2 o 3 veces al día. En casos graves se usan de 6.0 a 12.0 mg 2 o 3 veces al día. Una dosis de 24 mg antes de dormir, tiene efectos hipnóticos.</p> <p><b>Contraindicaciones</b> El alprazolam esta contraindicado en personas sensibles a las benzodiazepinas, en personas con miastenia grave o en estados de shock.</p> <p><b>Suspensión del medicamento</b> No reportado</p>		<p><b>Embarazo</b> Este fármaco esta contraindicado en el periodo de gestación, especialmente durante el primer trimestre de embarazo.</p> <p><b>Lactancia</b> Las benzodiazepinas, son excretadas en la leche humana, lo cual puede causar serios efectos en el lactante, debido a la potencial toxicidad de este tipo de fármacos.</p> <p><b>Uso en niños</b> No se recomienda su administración en menores de 6 años.</p> <p><b>Uso en ancianos</b> Los ancianos y la gente debilitada, puede ser particularmente susceptible a presentar efectos adversos, se recomienda reducir la dosis.</p> <p><b>Evitar el manejo de autos y tareas peligrosas</b></p>
POSIBLES EFECTOS ADVERSOS		
Síntoma o efecto	Frecuencia	
	Común	Raro
Somnolencia	*	
Resequedad en la boca	*	
Reacciones alérgicas		*

INTERACCIONES	USO PROLONGADO
<p>El alcohol aumenta el efecto sedante de este fármaco.</p> <p>Todos los medicamentos con efecto sedante sobre el SNC (antihistaminicos, antidepresivos, antipsicóticos) intensifican el efecto de alprazolam.</p>	<p>Puede crear dependencia si se toma por periodos prolongados.</p>

# CLOBAZAM

## INFORMACION GENERAL

### SUSTANCIA CONTROLADA DE LA CATEGORIA IV

Fármaco perteneciente al grupo de las benzodiazepinas de acción larga. Es un ansiolítico y anticonvulsivante, además mejora la calidad del sueño alterado por la ansiedad. En algunos casos se muestra más activo que el diazepam. Su margen de seguridad es elevado.

INFORMACIÓN PARA LOS USUARIOS		PRECAUCIONES
<p><b>Presentación</b> Tabletas para administración oral.</p> <p><b>Tratamiento</b> De 20 a 60 mg distribuidos durante el día, se usan según la gravedad del caso.</p> <p><b>Contraindicaciones</b> El clobazam esta contraindicado en personas sensibles a las benzodiazepinas, o deprimidas.</p> <p><b>Suspensión del medicamento</b> La suspensión repentina del medicamento, cuando se ha tomado por tiempo prolongado, puede causar irritabilidad, ansiedad, insomnio, náuseas e incluso convulsiones aisladas.</p>		<p><b>Embarazo</b> Se recomienda evitar el empleo de este fármaco durante el primer trimestre de embarazo. Asimismo, debe evitarse durante los últimos tres meses de embarazo debido a riesgos de hipotonía, hipotermia o problemas respiratorios en el recién nacido.</p> <p><b>Lactancia</b> Las benzodiazepinas, son excretadas en la leche humana, lo cual puede causar serios efectos en el lactante, debido a la potencial toxicidad de este tipo de fármacos.</p> <p><b>Uso en niños</b> No se recomienda su administración en menores de 6 años.</p> <p><b>Uso en ancianos</b> Los ancianos y la gente debilitada, puede ser particularmente susceptible a presentar efectos adversos, se recomienda reducir la dosis.</p> <p><b>Evitar el manejo de autos y tareas peligrosas</b></p>
POSIBLES EFECTOS ADVERSOS		
Síntoma o efecto	Frecuencia	
	Común	Raro
Somnolencia	*	
Hipotonía	*	
Cefalea y confusión	*	
Amnesia	*	
Alucinaciones		*
Reacciones cutáneas		*

INTERACCIONES	USO PROLONGADO
<p>El alcohol aumenta el efecto sedante de este fármaco.</p> <p>La cimetidina puede incrementar la concentración de clobazam en sangre.</p> <p>Todos los medicamentos con efecto sedante sobre el SNC (antihistamínicos, antidepresivos, antipsicóticos) así como el cisapride intensifican el efecto de clobazam.</p>	<p>No existen suficientes estudios sobre la eficacia de este fármaco a largo plazo.</p>

# CLORDIAZEPOXIDO

## INFORMACION GENERAL

### SUSTANCIA CONTROLADA DE LA CATEGORIA IV

El clordiazepoxido fue el primer fármaco psicoactivo del grupo de las benzodiazepinas introducido en la década de 1960. Se usa como ansiolítico, así como para tratar el síndrome de abstinencia alcohólica. El clordiazepoxido puede formar hábito después de algunos meses de uso diario, sin embargo la dependencia a este fármaco, puede ocurrir más pronto.

### INFORMACIÓN PARA LOS USUARIOS

**Presentación** Tabletas para administración oral.

**Tratamiento** Se administra de 5 mg a 25 mg 3 o 4 veces al día, la dosis diaria máxima es de 300 mg.

**Contraindicaciones** El alprazolam está contraindicado en personas sensibles a las benzodiazepinas. Este fármaco deprime el SNC.

**Suspensión del medicamento** La suspensión repentina del medicamento, cuando se ha tomado por tiempo prolongado, puede causar síndrome de abstinencia.

### POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Síntoma o efecto	Frecuencia	
	Común	Raro
Somnolencia	*	
Depresión	*	
Hipotensión	*	
Toxicidad hepática		*
Alteración del número de glóbulos rojos en sangre		*

### PRECAUCIONES

**Embarazo** No se recomienda el uso de este fármaco durante el primer trimestre de embarazo, ya que se han observado malformaciones en el bebé.

**Lactancia** Las benzodiazepinas, son excretadas en la leche humana, lo cual puede causar serios efectos en el lactante.

**Uso en niños** No se recomienda su administración.

**Uso en ancianos** Los ancianos y la gente debilitada, puede ser particularmente susceptible a presentar efectos adversos, se recomienda reducir la dosis.

**Evitar el manejo de autos y tareas peligrosas**

### INTERACCIONES

El clordiazepoxido, puede disminuir el efecto de la carbamazepina, levodopa, así como el de algunos anticoagulantes orales como la warfarina. Por otro lado, incrementa los efectos de la fenitoína. Los anticonceptivos orales, así como la cimetidina incrementan la concentración de clordiazepoxido en sangre.

Todos los medicamentos con efecto sedante sobre el SNC (antihistamínicos, antidepresivos, antipsicóticos) intensifican el efecto de este fármaco.

### USO PROLONGADO

Puede formar hábito después de algunos meses de uso diario; sin embargo la dependencia a este fármaco puede ocurrir más pronto.

# DIAZEPAM

## INFORMACION GENERAL

### SUSTANCIA CONTROLADA DE LA CATEGORIA IV

Farmaco perteneciente al grupo de las benzodiazepinas de larga acción, indicada para el tratamiento de la ansiedad, síndrome de abstinencia del alcohol, y en el tratamiento de la epilepsia. Fue introducida a mediados de la década de 1960; es el fármaco más usado de este grupo. Después del uso diario durante varios meses, el diazepam puede formar una dependencia física o psicológica.

### INFORMACIÓN PARA LOS USUARIOS

**Presentación** Tabletas para administración oral.

**Tratamiento** Para el tratamiento de la ansiedad, 10 a 24 mg de 2 a 4 veces al día son usadas, hasta una dosis máxima diaria de 30 mg.

**Contraindicaciones** El alprazolam esta contraindicado en personas sensibles a las benzodiazepinas o con glaucoma.

**Suspensión del medicamento** Si se suspende abruptamente el tratamiento con este fármaco después de un uso prolongado, se puede incrementar la ansiedad, insomnio, e incluso presentarse severas convulsiones.

### POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Síntoma o efecto	Frecuencia	
	Común	Raro
Fatiga	*	
Mareos	*	
Cefalea y confusión	*	
Hipotensión		*
Colapso cardiovascular		*
Incontinencia		*
Neutropenia		*

### PRECAUCIONES

**Embarazo** No se recomienda el uso de este fármaco durante el primer trimestre de embarazo, ya que se han observado malformaciones en el bebé.

**Lactancia** Las benzodiazepinas, se excretan en la leche humana, lo cual puede causar serios efectos en el lactante, debido a la potencial toxicidad de este tipo de fármacos.

**Uso en niños** No se recomienda su administración en menores de 6 años.

**Uso en ancianos** Los ancianos y la gente debilitada, puede ser particularmente susceptible a presentar efectos adversos, se recomienda reducir la dosis.

**Se recomienda evitar el manejo de autos y tareas peligrosas**

### INTERACCIONES

El alcohol aumenta el efecto sedante de este fármaco. Los anticonceptivos orales, narcóticos, barbitúricos, inhibidores de la MAO, así como la cimetidina, intensifican los efectos del diazepam.

La rifampicina disminuye el efecto de este fármaco.

### USO PROLONGADO

Puede crear dependencia si se toma por periodos prolongados, ocasionando además tolerancia.

# LORAZEPAM

## INFORMACIÓN GENERAL

### SUSTANCIA CONTROLADA DE LA CATEGORIA IV

Fármaco perteneciente al grupo de las benzodiazepinas de acción corta introducida en 1982 como agente ansiolítico, es usado principalmente en el tratamiento de la ansiedad asociada con la depresión y en trastornos de pánico, se usa además para tratar los estados de ansiedad asociada a la fase crónica de abstinencia alcohólica, los médicos lo recetan también contra fobias. El alprazolam es particularmente adictivo, en general, crea tolerancia después de algunos meses de uso

INFORMACIÓN PARA LOS USUARIOS		PRECAUCIONES
<p><b>Presentación</b> Tabletas para administración oral.</p> <p><b>Tratamiento</b> Para el tratamiento de la ansiedad, 0.25 a 0.5 mg 3 o 4 veces al día son usadas, la dosis diaria máxima es de 4 mg.</p> <p><b>Contraindicaciones</b> El alprazolam esta contraindicado en personas sensibles a las benzodiazepinas, y en glaucoma. Este fármaco deprime el SNC</p> <p><b>Suspensión del medicamento</b> La suspensión repentina del medicamento, cuando se ha tomado por tiempo prolongado, puede causar síndrome de abstinencia.</p>		<p><b>Embarazo</b> Este fármaco puede causar defectos al bebé cuando se administra durante el embarazo, además se corre el riesgo de que el bebé nazca dependiente del fármaco.</p> <p><b>Lactancia</b> Las benzodiazepinas, son excretadas en la leche humana, lo cual puede causar serios efectos en el lactante, debido a la potencial toxicidad de este tipo de fármacos.</p> <p><b>Uso en niños</b> No se recomienda su administración en menores de 18 años.</p> <p><b>Uso en ancianos</b> Los ancianos y la gente debilitada, puede ser particularmente susceptible a presentar efectos adversos, se recomienda reducir la dosis.</p> <p><b>Evitar el manejo de autos y tareas peligrosas</b></p>
POSIBLES EFECTOS ADVERSOS		
Síntoma o efecto	Frecuencia	
	Común	Raro
Somnolencia	*	
Mareos	*	
Cefalea y confusión		*
Alucinaciones		*
Falta de memoria		*
Toxicidad hepática		*

INTERACCIONES	USO PROLONGADO
<p>El alcohol aumenta el efecto sedante de este fármaco. Los anticonceptivos orales, así como la cimetidina pueden incrementar la concentración de lorazepam en sangre. Todos los medicamentos con efecto sedante sobre el SNC (antihistamínicos, antidepresivos, antipsicóticos) intensifican el efecto de este fármaco.</p>	<p>Puede crear dependencia si se toma por periodos prolongados, ocasionando además tolerancia.</p>

# OXAZEPAM

## INFORMACION GENERAL

### SUSTANCIA CONTROLADA DE LA CATEGORIA IV

Benzodiazepina usada en el tratamiento de la ansiedad, incluyendo la ansiedad asociada con la depresión. Es también indicada para tratar el síndrome de abstinencia al alcohol; es una benzodiazepina de acción corta, ya que es rápidamente eliminada del organismo, por lo que reduce los síntomas de "resaca" al día siguiente.

### INFORMACIÓN PARA LOS USUARIOS

- Presentación** Tabletas para administración oral.
- Tratamiento** La dosis usual es de 10 a 30 mg de 3 a 4 veces al día.
- Contraindicaciones** Esta contraindicado en personas sensibles a las benzodiazepinas. Use con suma precaución en pacientes con antecedentes convulsivos.
- Suspensión del medicamento** El oxazepam, no debe retirarse abruptamente, esto puede causar síndrome de abstinencia.

### POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Síntoma o efecto	Frecuencia	
	Común	Raro
Somnolencia	*	
Letargo	*	
Hipotensión	*	
Nausea y Vómito	*	

### PRECAUCIONES

**Embarazo** Los efectos de este fármaco no han sido formalmente estudiados en mujeres embarazadas. Sin embargo otras benzodiazepinas han causado serios defectos al recién nacido.

**Lactancia** Las benzodiazepinas, se excretan en la leche humana, lo cual puede ocasionar somnolencia al bebé.

**Uso en niños** No se recomienda su administración en menores de 6 años.

**Uso en ancianos** Los ancianos y la gente debilitada, puede ser particularmente susceptible a presentar efectos adversos, se recomienda reducir la dosis.

**Evite el manejo de autos y tareas peligrosas**

### INTERACCIONES

El alcohol aumenta el efecto sedante de este fármaco. Los anticonceptivos orales, cimetidina, ironizada, ácido valpróico, narcóticos y barbitúricos, intensifican el efecto de este fármaco, el uso concomitante del oxazepam y litio, puede causar serias reducciones en la temperatura corporal.

### USO PROLONGADO

Al igual que otras benzodiazepinas como el diazepam, lorazepam, alprazolam y triazolam, el oxazepam causa adicción, ocasionando desordenes clínicos semejantes entre sí.

# PRAZEPAM

## INFORMACION GENERAL

### SUSTANCIA CONTROLADA DE LA CATEGORIA IV

Fármaco perteneciente al grupo de las benzodiazepinas de larga acción. Indicado para el tratamiento de la ansiedad y neurosis. Es un depresor del SNC que es lentamente absorbido y excretado.

## INFORMACIÓN PARA LOS USUARIOS

**Presentación** Tabletas y cápsulas para administración oral.

**Tratamiento** La dosis diaria es de 30 mg en dosis divididas.

**Contraindicaciones** El prazepam está contraindicado en personas sensibles a las benzodiazepinas, y en glaucoma. Use con precaución en disfunción renal o hepática.

**Suspensión del medicamento** La suspensión súbita del medicamento, cuando se ha tomado por tiempo prolongado, puede causar síndrome de abstinencia.

### POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Síntoma o efecto	Frecuencia	
	Común	Raro
Somnolencia	*	
Mareos	*	
Ataxia	*	
Toxicidad hepática	*	
Palpitaciones		*
Boca seca		*
Prurito		*
Salpullido		*

## PRECAUCIONES

**Embarazo** Este fármaco puede causar defectos al bebé cuando se administra durante el embarazo.

**Lactancia** Las benzodiazepinas, son excretadas en la leche humana, lo cual puede causar serios efectos en el lactante, debido a la potencial toxicidad de este tipo de fármacos.

**Uso en niños** No se recomienda su administración en menores de 18 años.

**Uso en ancianos** Los ancianos y la gente debilitada, puede ser particularmente susceptible a presentar efectos adversos, se recomienda reducir la dosis.

**Evitar el manejo de autos y tareas peligrosas**

## INTERACCIONES

El alcohol aumenta el efecto sedante de este fármaco.  
La cimetidina aumenta el efecto sedante de este fármaco.

## USO PROLONGADO

Son posibles el abuso y la adicción.

# TEMAZEPAM

## INFORMACION GENERAL

### SUSTANCIA CONTROLADA DE LA CATEGORIA IV

El temazepam es usado en el tratamiento del insomnio, se considera un fármaco sedante-hipnótico perteneciente al grupo de las benzodiazepinas. En comparación con otros fármacos de su grupo, el temazepam posee una relativa acción larga.

### INFORMACIÓN PARA LOS USUARIOS

**Presentación** Tabletas para administración oral.

**Tratamiento** Comúnmente la dosis es de 7.5 a 30 mg antes de dormir.

**Contraindicaciones** No se debe administrar a individuos deprimidos con tendencia al suicidio, ni a personas alérgicas a las benzodiazepinas; el paciente no debe fumar durante el tratamiento, su uso debe ser cuidadoso en personas con deficiencia renal o hepática.

**Suspensión del medicamento** No debe retirarse abruptamente, esto puede causar síndrome de abstinencia.

### POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Síntoma o efecto	Frecuencia	
	Común	Raro
Somnolencia	*	
Letargo	*	
Mareo	*	
Diarrea	*	
Anorexia	*	

### PRECAUCIONES

**Embarazo** Se restringe su uso durante el embarazo, ya que este fármaco, puede causar serios defectos de nacimiento.

**Lactancia** Las benzodiazepinas, son excretadas en la leche humana, ocasionando síndrome de abstinencia en el bebé.

**Uso en niños** No se recomienda su administración en niños.

**Uso en ancianos** Los ancianos y la gente debilitada, puede ser particularmente susceptible a presentar efectos adversos, se recomienda reducir la dosis.

**Evite el manejo de autos y tareas peligrosas**

### INTERACCIONES

El alcohol aumenta el efecto sedante de este fármaco.

Los anticonceptivos orales, cimetidina, isonizida, disulfuram, probencid, antibióticos macrólidos, así como narcóticos, barbitúricos y antihistamínicos, pueden incrementar los niveles sanguíneos del fármaco, intensificando su efecto. Por lo contrario, el tabaco, la rifampicina y la teofilina, reducen niveles de temazepam en sangre.

### USO PROLONGADO

Puede crear dependencia si se toma por periodos prolongados, ocasionando además tolerancia.

# CARBAMAZEPINA

## INFORMACION GENERAL

### SUSTANCIA CONTROLADA DE LA CATEGORIA IV

Fármaco usado desde 1960 en tratamientos prolongados de epilepsia, se considera adecuada en el tratamiento en niños, por su ligero efecto sedante.

INFORMACIÓN PARA LOS USUARIOS		PRECAUCIONES
<p><b>Presentación</b> Tabletas y suspensión para administración oral.</p> <p><b>Tratamiento</b> Para el tratamiento de epilepsia 400 a 1200 mg son usados de 2 a 4 veces al día.</p> <p><b>Contraindicaciones</b> No se debe administrar en personas con depresión de médula ósea. Usese con precaución en lesiones cardíacas, renales o hepáticas.</p> <p><b>Suspensión del medicamento</b> No suspender la carbamazepina en forma súbita cuando se estén tratando ataques o epilepsia, aún cuando aparezcan efectos secundarios.</p>		<p><b>Embarazo</b> No se receta durante el embarazo. Puede ocasionar anomalías en el feto.</p> <p><b>Lactancia</b> Este fármaco es excretado en la leche humana, pero no es usual que dosis normales afecten al bebé.</p> <p><b>Uso en niños</b> Se usa en dosis bajas.</p> <p><b>Uso en ancianos</b> Los ancianos y la gente debilitada, puede ser particularmente susceptible a presentar efectos adversos, se recomienda reducir la dosis. Puede presentar comportamiento confuso o agitado.</p>
POSIBLES EFECTOS ADVERSOS		
Síntoma o efecto	Frecuencia	
	Común	Raro
Somnolencia	*	
Vértigo	*	
Mareo	*	
Anemia aplásica		*
Inflamación de tobillos		*

INTERACCIONES	USO PROLONGADO
<p>La trolendomicina y eritromicina, así como el propoxifeno, incrementan la concentración de carbamazepina en sangre.</p> <p>La carbamazepina puede reducir el efecto de los anticoagulantes, así como de los anticonceptivos orales y la quinidina.</p>	<p>Existe el peligro de que con el uso prolongado haya anomalías en la sangre (anemia aplásica, agranulocitosis, eosinofilia, leucocitosis y trombocitopenia.</p>

# CLONAZEPAM

## INFORMACION GENERAL

### SUSTANCIA CONTROLADA DE LA CATEGORIA IV

Benzodiazepina introducida en 1975, usada casi exclusivamente como un anticonvulsivo, para prevenir y tratar los ataques epilépticos. Su efecto anticonvulsivo, puede desaparecer después de algunos meses de uso.

### INFORMACIÓN PARA LOS USUARIOS

**Presentación** Tabletas para administración oral.

**Tratamiento** 15 a 20 mg diariamente en adultos.

**Contraindicaciones** Usese con precaución en trastornos respiratorios, disfunción renal y glaucoma. Está contraindicado en personas sensibles a las benzodiazepinas,

**Suspensión del medicamento** No suspender el tratamiento en forma súbita cuando se estén tratando ataques o epilepsia, aún cuando aparezcan efectos secundarios.

### POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Síntoma o efecto	Frecuencia	
	Común	Raro
Somnolencia	*	
Trastornos de la conducta	*	
Perdida de la memoria		*
Dolor de cabeza		*
Salpullido		*

### PRECAUCIONES

**Embarazo** No se ha establecido su seguridad durante el embarazo.

**Lactancia** Las benzodiazepinas, son excretadas en la leche humana, y la presencia de este fármaco en esta, puede afectar al bebé.

**Uso en niños** Reducir la dosis.

**Uso en ancianos** Los ancianos y la gente debilitada, puede ser particularmente susceptible a presentar efectos adversos, se recomienda reducir la dosis.

**Evitar el manejo de autos y tareas peligrosas.**

### INTERACCIONES

El alcohol aumenta el efecto sedante de este fármaco.

El empleo de clonazepam y ácido valproico, puede producir ataques de ausencia.

### USO PROLONGADO

Este fármaco crea tolerancia, por lo que sus efectos pueden desaparecer después de algunos meses de uso.

# FLUNITRAZEPAM

## INFORMACIÓN GENERAL

SUSTANCIA CONTROLADA DE LA CATEGORIA IV.

Fármaco perteneciente al grupo de las benzodiazepinas, de reciente introducción. Está indicado para el tratamiento de insomnio crónico, el insomnio producido por los trastornos psiquiátricos. Es usado además para tratar el insomnio en geriatría, ya que es un fármaco bien tolerado. Se usa también en la medicación preanestésica.

### INFORMACIÓN PARA LOS USUARIOS

- Presentación** Tabletas para administración oral.
- Tratamiento** Se usa en dosis bajas, de 1 a 2 mg
- Contraindicaciones** Esta contraindicado en personas sensibles a las benzodiazepinas, en enfermedad pulmonar obstructiva, insuficiencia respiratoria o pulmonar.
- Suspensión del medicamento** La suspensión repentina del medicamento, cuando se ha tomado por tiempo prolongado, puede causar síndrome de abstinencia.

### POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Síntoma o efecto	Frecuencia	
	Común	Raro
Somnolencia	*	
Fatiga	*	
Cefalea y confusión	*	
Resequedad de boca	*	
Reacciones alérgicas		*
Reacciones cutáneas		*

### PRECAUCIONES

**Embarazo** Se recomienda evitar el empleo de este fármaco durante el primer trimestre de embarazo.

**Lactancia** Las benzodiazepinas, son excretadas en la leche humana, lo cual puede causar serios efectos en el lactante, debido a la potencial toxicidad de este tipo de fármacos.

**Uso en niños** No se administre a menores de 15 años.

**Uso en ancianos** Los ancianos y la gente debilitada, puede ser particularmente susceptible a presentar efectos adversos, se recomienda reducir la dosis.

**Evitar el manejo de autos y tareas peligrosas**

### INTERACCIONES

El alcohol así como los tranquilizantes, antidepresivos, antihistamínicos y barbitúricos, aumentan el efecto hipnótico de este fármaco.

### USO PROLONGADO

El uso prolongado aún a dosis terapéuticas puede causar dependencia.

# FLURAZEPAM

## INFORMACION GENERAL

SUSTANCIA CONTROLADA DE LA CATEGORIA IV

Benzodiazepina de acción larga. Es usada en todos los tipos de insomnio así como en dificultad para dormir y pesadillas nocturnas

### INFORMACIÓN PARA LOS USUARIOS

**Presentación** Cápsulas para administración oral.

**Tratamiento** Se usa en dosis bajas, de 1 a 2 mg

**Contraindicaciones** Administrar cuidadosamente en pacientes sensibles a las benzodiazepinas o deprimidos, así como en personas con problemas hepáticos o renales.

**Suspensión del medicamento** La suspensión repentina del medicamento, cuando se ha tomado por tiempo prolongado, puede causar síndrome de abstinencia.

### POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Síntoma o efecto	Frecuencia	
	Común	Raro
Somnolencia	*	
Ataxia	*	
Nauseas y vómito	*	
Hipotension		*
Prurito		*
Alucinaciones		*

### PRECAUCIONES

**Embarazo** Se recomienda evitar el empleo de este fármaco durante el primer trimestre de embarazo.

**Lactancia** Las benzodiazepinas, son excretadas un la leche humana, lo cual puede causar serios efectos en el lactante, debido a la potencial toxicidad de este tipo de fármacos.

**Uso en niños** No se administre a menores de 12 años.

**Uso en ancianos** Los ancianos y la gente debilitada, puede ser particularmente susceptible a presentar efectos adversos, se recomienda reducir la dosis.

**Evitar el manejo de autos y tareas peligrosas**

### INTERACCIONES

El alcohol así como los tranquilizantes, antidepresivos, antihistamínicos y barbitúricos, aumentan el efecto hipnótico de este fármaco.

### USO PROLONGADO

El uso prolongado aún a dosis terapéuticas puede causar dependencia.

# TRIAZOLAM

## INFORMACION GENERAL

SUSTANCIA CONTROLADA DE LA CATEGORIA IV.<sup>c</sup>

Benzodiazepina de acción corta. Este fármaco, fue introducido en 1983, se usa en el tratamiento a corto plazo del insomnio, casi no causa somnolencia al día siguiente a diferencia de otros hipnóticos

INFORMACIÓN PARA LOS USUARIOS		PRECAUCIONES
<p><b>Presentación</b> Tabletas para administración oral.</p> <p><b>Tratamiento</b> En adultos la dosis es de 0.25 a 0.5 mg al día</p> <p><b>Contraindicaciones</b> Esta contraindicado en personas sensibles a las benzodiazepinas, en pacientes embarazadas y en lactancia.</p> <p><b>Suspensión del medicamento</b> La suspensión repentina del medicamento, cuando se ha tomado por tiempo prolongado, puede causar síndrome de abstinencia.</p>		<p><b>Embarazo</b> No se receta, ya que no se ha comprobado su inocuidad.</p> <p><b>Lactancia</b> Las benzodiazepinas, son excretadas un la leche humana, lo cual puede causar serios efectos en el lactante, debido a la potencial toxicidad de este tipo de fármacos.</p> <p><b>Uso en niños</b> No suele recetarse.</p> <p><b>Uso en ancianos</b> Los ancianos y la gente debilitada, puede ser particularmente susceptible a presentar efectos adversos, se recomienda reducir la dosis.</p> <p><b>Evitar el manejo de autos y tareas peligrosas</b></p>
POSIBLES EFECTOS ADVERSOS		
Síntoma o efecto	Frecuencia	
	Común	Raro
Mareos	*	
Fatiga	*	
Confusión		*
Amnesia		*
Dolor de cabeza		*
Salpullido		*

INTERACCIONES	USO PROLONGADO
El alcohol así como los tranquilizantes, antidepresivos, antihistamínicos y barbitúricos, aumentan el efecto hipnótico de este fármaco.	Puede formar hábito si se ingiere por periodos largos.

<sup>c</sup> Los depresores y los estimulantes del SNC, así como los analgésicos y los fármacos que modifican el estado de ánimo son susceptibles de que el público los utilice como automedicación. Por lo tanto el acta de sustancias controladas establece V categorías de medicamentos. Bajo este sistema, los medicamentos se clasifican con la frecuencia del abuso en el consumo, es decir, los que tienen la frecuencia más elevada están en la cédula I y los que muestran frecuencia menor están en la cédula V.

### III.3 SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.

El Sistema Nervioso Central es el responsable de coordinar las funciones del organismo, así como de poner al individuo en relación con el mundo exterior. Se divide en dos partes fundamentales <sup>(4)</sup>

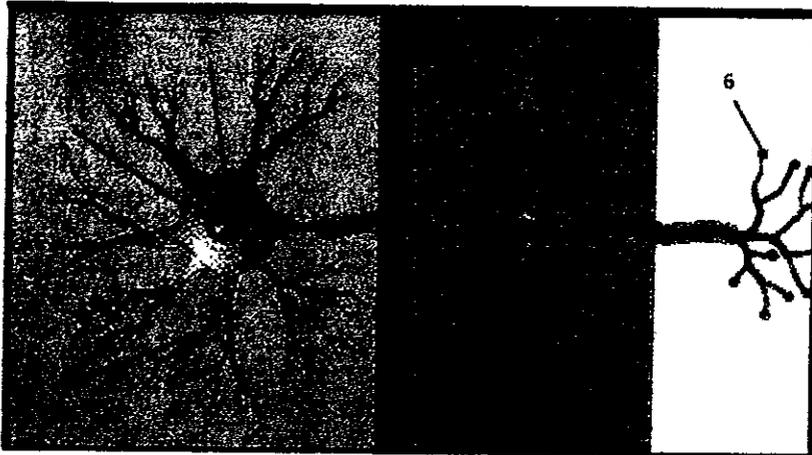
I El Sistema Nervioso Somático: Su principal función es el ajuste del organismo con el medio exterior y este a su vez se divide en dos secciones

- a) El Sistema Nervioso Central (SNC), los centros nerviosos
- b) Sistema nervioso periférico, los nervios

II Sistema Nervioso Autónomo (SNA) Su función es la de ajustar el organismo con el medio interno

#### III.3.1. FISILOGIA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

La unidad estructural y fisiológica del Sistema Nervioso, es la neurona (que se muestra en la **figura 4**), esta célula se encarga de la integración y transmisión de los impulsos nerviosos. El sistema nervioso humano contiene alrededor de  $10^{12}$  neuronas, además posee de 10 a 50 veces este número de células gliales.<sup>(30)</sup>



*Figura 4* ESTRUCTURA DE UNA NEURONA MOTORA TÍPICA.(32)

El cuerpo o soma **1**, contiene la mayor parte de los organelos incluyendo el núcleo **2**. Las dendritas **3** conducen señales de una forma pasiva hasta el cuerpo celular, mientras que el axón **5** transmite señales hacia el exterior activamente. La mayoría de las neuronas poseen una vaina discontinua de mielina **4** alrededor del axón que lo aísla eléctricamente y aumenta la efectividad de la transmisión. Cada segmento de la vaina de mielina está formada por una capa concéntrica de membrana, dando lugar a una célula de Shwann (Sistema Nervioso Periférico) ó a oligodendrocitos (Sistema Nervioso Central). Las zonas del mismo que no quedan recubiertas de mielina se denominan nódulos de Ranvier. Al final del axón existen numerosos botones sinápticos **6**.

## Sinapsis

Toda neurona genera un impulso nervioso eléctrico en respuesta a un estímulo químico o mecánico, conduciendo dicho impulso a través de su estructura celular (sinapsis) y convirtiendo la señal eléctrica en una señal química llamada neurotransmisor <sup>(31)</sup>; dicho neurotransmisor llega a la neurona siguiente, en donde interaccionará con receptores específicos, generando así un nuevo impulso eléctrico, el cuál se convertirá nuevamente en una señal. Estos neurotransmisores (señales) pueden tener una acción endocrina o bien paracrina.

La función del SNC está determinada entonces por el proceso de sinapsis, mediante el cuál se regula la función celular, ya sea aumentando (excitación) o bien disminuyendo ésta (inhibición). En el SNC, las sinapsis forman una serie de configuraciones pre y post-sinápticas. Las conexiones pueden tener lugar directamente desde el axón a la dendrita o a la espina dendrítica y no solo desde los botones terminales, sino también desde antes de la terminal del axón. En general, la transmisión del estímulo nervioso puede llevarse a cabo de numerosas formas:

- Sinapsis seriadas
- Sinapsis axoaxonicas
- Sinapsis axosomaticas
- Sinapsis dendodendríticas

Los estímulos que afectan a la célula nerviosa pueden ser eléctricos, mecánicos o químicos. Produciendo estos dos tipos de modificaciones fisicoquímicas: potenciales locales no propagados o generadores y cambios propagados, es decir los potenciales de acción o impulsos nerviosos. Estas

son las únicas respuestas de las neuronas, que se deben a cambios en la conducción de iones a través de la membrana celular, que son producidos por alteraciones en los canales iónicos. En la mayoría de las especies, las neuronas están separadas mediante un espacio presináptico en el cual se encuentran difundidos los iones  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  o  $\text{Cl}^-$ ; cuyos movimientos a través de la membrana dan lugar a los potenciales sinápticos.

Cuando los neurotransmisores que ejercen un efecto excitador cruzan el espacio sináptico y se unen a los receptores postsinápticos adecuados, se inicia la apertura de conductos iónicos químicamente independientes. La respuesta postsináptica, depende entonces del neurotransmisor, ya que de este dependerá el tipo de conducto iónico activado. Los neurotransmisores excitadores inician la apertura de conductos que permiten que el  $\text{Na}^+$ , pase con mayor facilidad, dando esto lugar a un Potencial postsináptico excitador. Por el contrario, cuando se trata de un neurotransmisor inhibitorio, se ocasiona un incremento local de la membrana postsináptica para el  $\text{Cl}^-$ , pero no para el  $\text{Na}^+$ . Un Potencial presináptico inhibitorio también se produce cuando hay una apertura localizada de conductos de  $\text{K}^+$  hacia el exterior de la célula postsináptica. En ocasiones, se produce el efecto inhibitorio por el cierre de canales de  $\text{Na}^+$  o de  $\text{Ca}^{2+}$  (30)

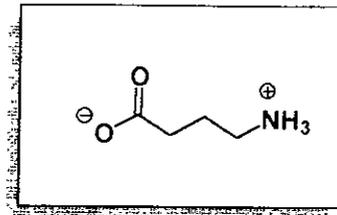
Todas las facetas de la actividad que presentan las neuronas son susceptibles a la manipulación farmacológica. Las funciones del SNC, por lo tanto, pueden ser modificadas por fármacos en un gran número de formas. (20) por lo tanto hoy en día existen muchos caminos con un enfoque terapéutico para dar respuesta a un gran número de desordenes del sistema nervioso.

## Neurotransmisores

Al finalizar la década de los años veinte se identificó la primera sustancia neurotransmisora, la acetilcolina <sup>(31)</sup> y tras una larga búsqueda, se identificaron una serie de sustancias con la misma función, siendo una serie de compuestos potentes localizados en las neuronas y en sus terminales de donde son liberadas. Durante la década de los cincuenta, se consideró a cinco aminoácidos como posibles neurotransmisores, glutamato, aspartato (actúan de forma excitadora), gama-aminobutírico (GABA), glicina (transmisores inhibidores) y por último, la taurina. Estos aminoácidos existen en todas las células y órganos en concentraciones altas; además son utilizados en un gran número de rutas metabólicas, tanto en las neuronas como en las células gliales. La diferencia entre los neurotransmisores aminoácidos y otros neurotransmisores, es su alta concentración en el tejido nervioso y su participación múltiple en procesos bioquímicos, tales como la biosíntesis proteica y el metabolismo intermediario. Cabe mencionar que cualquier alteración ontogénica en la regulación y expresión de los receptores de aminoácidos puede ser crítica, ya que esto da origen a trastornos neurológicos y psiquiátricos.<sup>(20)</sup>

Los receptores de los neurotransmisores son proteínas transmembranas que se hallan en lugares pos o presinápticos y que se unen muy específicamente al neurotransmisor, así como a muchos fármacos relacionados con este neurotransmisor, mediante uniones de alta afinidad (ya que se dan en concentraciones muy bajas), convirtiendo esta unión en una corriente iónica a través de la membrana o bien en una actividad enzimática en el interior de las células receptoras.

## Acido gama amino butírico (GABA)



El GABA, es el neurotransmisor inhibitor más importante en el SNC de los mamíferos. (14,19) La cantidad de fármacos y sustancias que actúan sobre sistemas de dicho neurotransmisor, es enorme, comprendiendo una serie de agentes que actúan sobre las diversas fases del metabolismo del GABA, sobre su captación o bien sobre sus receptores. (20) Los receptores del GABA parecen controlar las corrientes de Cl<sup>-</sup> a través de la membrana; su activación conduce a una hiperpolarización y por lo tanto a una inhibición postsináptica.

Los receptores GABA, teniendo en cuenta diversos estudios bioquímicos, farmacológicos y fisiológicos; (33) se han dividido cuando menos en tres subclases, los receptores GABA<sub>A</sub>, los receptores GABA<sub>B</sub> (34) y los receptores GABA<sub>C</sub>. (5,35) Algunas diferencias existentes entre estos receptores son: mientras las concentraciones de Ca<sup>2+</sup> o Mg<sup>2+</sup> son precisas para favorecer la unión a los receptores GABA<sub>B</sub>, la subpoblación GABA<sub>A</sub> no depende de la presencia de un ion particular. Además, los receptores GABA<sub>A</sub> parecen estar unidos a los canales de Cl<sup>-</sup>, mientras que el tipo GABA<sub>B</sub> está acoplado a los canales de Ca<sup>2+</sup> o K<sup>+</sup> vía proteína G. Por otro lado, los receptores GABA<sub>C</sub>, son insensibles a los típicos moduladores agonistas de GABA<sub>A</sub>, debido probablemente, a

que las subunidades que forman a este tipo de receptores, están formados por subunidades ( $\rho$ ), que aparentemente son imposibles de combinarse con las subunidades de los receptores GABA<sub>A</sub>.

Se conoce que estructuralmente los receptores GABA<sub>A</sub> son moléculas pentaméricas que a su vez están compuestas por subunidades  $\beta$  y  $\gamma$ . El peso de dicho receptor indica que posee dos copias de la subunidad  $\alpha$ , dos copias de la subunidad  $\beta$  y una copia de la subunidad  $\gamma$ . Aunque regularmente, dicha composición varía dependiendo de la región cerebral así como de la especie en estudio; hasta ahora han sido identificadas 17 diferentes combinaciones de las subunidades de los receptores GABA<sub>A</sub>. Por otro lado, se ha determinado que tanto la subunidad  $\alpha$  como la  $\beta$ , son sensibles a las benzodiazepinas, proponiéndose entonces, que el sitio de enlace entre este grupo de fármacos y el receptor, está formado por combinación de ambos péptidos.

#### IV. METODOLOGIA

Se realizó una búsqueda bibliográfica y hemerográfica con el fin de recopilar información general referente al grupo de las benzodiazepinas, haciendo énfasis en los perfiles farmacológicos, así como en estudios enfocados a la relación existente entre la estructura química de éstos fármacos y su actividad farmacológica.

que las subunidades que forman a este tipo de receptores, están formados por subunidades ( $\rho$ ), que aparentemente son imposibles de combinarse con las subunidades de los receptores GABA<sub>A</sub>.

Se conoce que estructuralmente los receptores GABA<sub>A</sub> son moléculas pentaméricas que a su vez están compuestas por subunidades  $\beta$  y  $\gamma$ . El peso de dicho receptor indica que posee dos copias de la subunidad  $\alpha$ , dos copias de la subunidad  $\beta$  y una copia de la subunidad  $\gamma$ . Aunque regularmente, dicha composición varía dependiendo de la región cerebral así como de la especie en estudio: hasta ahora han sido identificadas 17 diferentes combinaciones de las subunidades de los receptores GABA<sub>A</sub>. Por otro lado, se ha determinado que tanto la subunidad  $\alpha$  como la  $\beta$ , son sensibles a las benzodiazepinas, proponiéndose entonces, que el sitio de enlace entre este grupo de fármacos y el receptor, está formado por combinación de ambos péptidos.

#### IV. METODOLOGIA

Se realizó una búsqueda bibliográfica y hemerográfica con el fin de recopilar información general referente al grupo de las benzodiazepinas, haciendo énfasis en los perfiles farmacológicos, así como en estudios enfocados a la relación existente entre la estructura química de éstos fármacos y su actividad farmacológica.

Una vez depurada la información obtenida, se eligieron algunas de las benzodiazepinas más comúnmente usadas en los tratamientos de ansiedad, desordenes del sueño o epilepsia, separadamente. a las cuales se les realizó un estudio teórico en computadora

Los estudios teóricos realizados consistieron en dos etapas. La primera de estas, corresponde a la mecánica molecular (construcción y optimización de las moléculas) en una PC, usando el programa computacional NEMESIS versión 1.1 de la serie Oxford Molecular Ltd. (1992). Mientras que para la segunda etapa, se utilizó el programa HYPERCHEM Release 5.01 developed and distributed by hypercube, Inc. (1996), en el cual se obtuvieron los cálculos de Mecánica Cuántica

Una vez obtenidos los resultados del Estudio Molecular en la computadora, se eligieron únicamente tres parámetros a analizar y discutir:

i. El porcentaje de contribución electrónica al HOMO externo: Todos los átomos en una molécula contribuyen al HOMO. sin embargo, existen átomos que contribuyen en un porcentaje mayor y por lo tanto, en este estudio se dio mayor importancia a aquellos átomos que contribuyen en un porcentaje significativo al orbital (mayor del 8%) en cada molécula. En este trabajo, se obtuvieron los porcentajes de contribución a los átomos, elevando al cuadrado los valores obtenidos en los cálculos de química cuántica por el programa HYPERCHEM y multiplicándolos por 100.

ii. La contribución atómica al potencial electrostático: Este se obtiene directamente de los resultados del programa, y se eligieron aquellos que por su valor más alto nos indiquen los átomos que contribuyan mayoritariamente a este parámetro.

iii *Densidad electrónica:* Al igual que en los anteriores parámetros, el programa HYPERCHEM, nos permite observar gráficamente la densidad electrónica teórica de cada compuesto.

Con los resultados anteriores, se realizó entonces la comparación de éstos parámetros, *entre los fármacos que pertenecen al mismo grupo terapéutico (ansiolíticos ó hipnóticos ó antiepilépticos)*, así como también entre los tres diferentes grupos

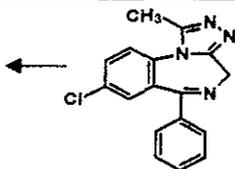
## V. RESULTADOS

Con la finalidad de entender mejor las tablas de resultados que se presentarán a continuación, se sugiere ver el siguiente esquema:

LA NUMERACION ASIGNADA POR EL PROGRAMA NO CORRESPONDE A LA QUE ASIGNA LA NOMENCLATURA IUPAC **NOMBRE DEL FARMACO**

### ALPRAZOLAM

**ESTRUCTURA QUIMICA**



CONTRIBUCION AL HOMO 0		POTENCIAL ELECTROSTATICO		DENSIDAD ELECTRONICA
ATOMO	CONTRIBUCION %	ATOMO	CONTRIBUCION	
▶ C15	20.97	◀ N13	-0.1618	
▶ C28	14.82	<b>AREA RICA EN ELECTRONES</b> → -0.1618 		
▶ N30	12.21			

**PRESENTACION QUIMICA DEL ORBITAL**



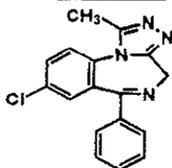
POSITIVO

NEGATIVO

**REPRESENTACION DEL PERFIL ELECTRONICO DE LA ESTRUCTURA**

**ANSIOLITICOS**

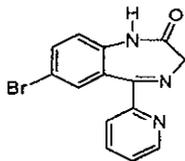
# ALPRAZOLAM



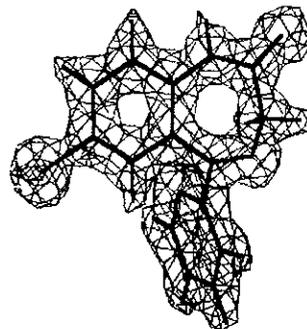
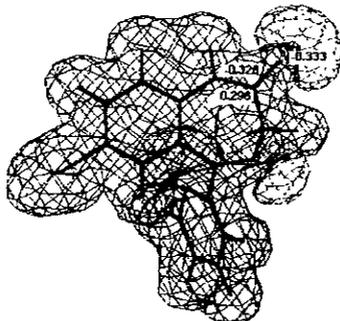
CONTRIBUCION AL HOMO 0		POTENCIAL ELECTROSTATICO		DENSIDAD ELECTRONICA
ATOMO	CONTRIBUCION %	ATOMO	CONTRIBUCION	
C15	20.97	N13	-0.1618	
C28	14.82			
N30	12.21			

En esta estructura, podemos observar que la mayor contribución al HOMO, se observa en el carbono 2 (nomenclatura IUPAC) del sistema de anillos benzodiazepínico, así como en el anillo sustituyente en esta posición; observándose también una menor contribución en el benzeno de la posición 5. Mientras que la parte más nucleofílica de la molécula, se encuentra en los átomos de nitrógeno unidos al carbono 2 y el de la posición 4 como se observa en el esquema representativo del potencial electrostático.

## BROMAZEPAM

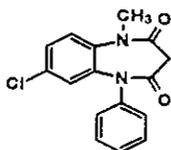


CONTRIBUCION AL HOMO 0		POTENCIAL ELECTROSTATICO		DENSIDAD ELECTRONICA
ATOMO	CONTRIBUCION %	ATOMO	CONTRIBUCION	
N7	36.39	N7	-0.326	
C4	14.62	O16	-0.333	
C1	11.19	C15	0.296	
C6	9.3			



En esta estructura se observa que la mayor contribución al HOMO, se encuentra ubicada básicamente en el sistema de anillos benzodiazepínico, así como en el grupo carbonilo de esta molécula. Nuevamente se observa que el sitio nucleofílico de la molécula, se encuentra en el sustituyente del carbono 2 que en este caso se trata del oxígeno del grupo carbonilo y en el nitrógeno 4.

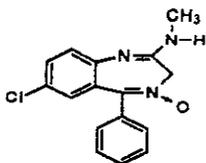
## CLOBAZAM



CONTRIBUCION AL HOMO 0		POTENCIAL ELECTROSTATICO		DENSIDAD ELECTRONICA
ATOMO	CONTRIBUCION %	ATOMO	CONTRIBUCION	
C12	14.88	O16	-0.328	
		O32	-0.319	
		C13	0.324	
		C15	0.313	

En esta estructura, a diferencia de la anterior, observamos que la contribución electrónica al HOMO, se encuentra en toda la molécula, siendo el átomo que más contribuye a éste, el nitrógeno de la posición 4 en el sistema benzodiazepínico. Sin embargo, nuevamente observamos en el gráfico de potencial electrostático, que el sitio nucleofílico se localiza en el oxígeno del grupo carbonilo que es el sustituyente del carbono 2, y 3.

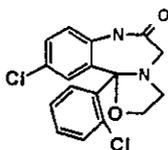
## CLORDIAZEPOXIDO



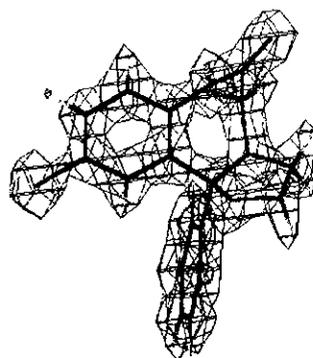
CONTRIBUCION AL HOMO 0		POTENCIAL ELECTROSTATICO		DENSIDAD ELECTRONICA
ATOMO	CONTRIBUCION %	ATOMO	CONTRIBUCION	
N 7	10.3	N7	-0.248	
C 4	15.35	N16	-0.286	
C 1	11.80			

La mayor contribución al HOMO en esta estructura se observa, al igual que en el Bromazepam, en el sistema anular benzodiazepínico, incluso son los mismos átomos los que contribuyen a este. Nuevamente encontramos al observar la contribución al potencial electrostático, dos sitios nucleófilos, en los nitrógenos 1 y 4 del sistema.

# CLOXAZOLAM

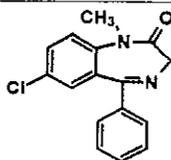


CONTRIBUCION AL HOMO 0		POTENCIAL ELECTROSTATICO		DENSIDAD ELECTRONICA
ATOMO	CONTRIBUCION %	ATOMO	CONTRIBUCION	
N 7	17.23	N7	-0.318	
C 4	19.70	O16	-0.347	
C 1	16.43	O31	-0.278	

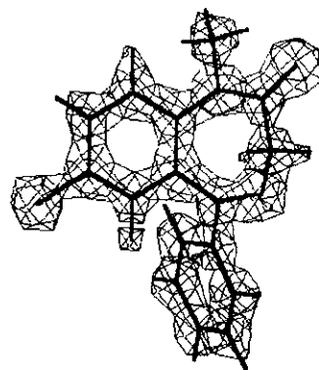
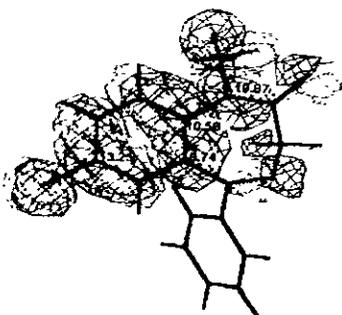


Al igual que en la estructura anterior, observamos que en esta, los átomos que están contribuyendo de manera significativa al HOMO, son exactamente los mismos; además también el esquema del potencial electrostático, es semejante, ya que encontramos dos sitios nucleofílicos en esta molécula, siendo nuevamente el oxígeno del carbonilo, sustituyente del carbono 2 y el oxígeno que se encuentra en el ciclo sustituyente en la posición 4.

## DIAZEPAM

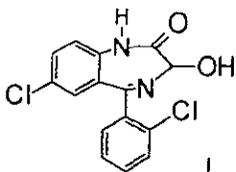


CONTRIBUCION AL HOMO 0		POTENCIAL ELECTROSTATICO		DENSIDAD ELECTRONICA
ATOMO	CONTRIBUCION %	ATOMO	CONTRIBUCION	
N7	19.87	O16	-0.287	
C4	13.25	O32	-0.331	
Cl	10.58	C15	0.295	
C6	8.74			



En esta estructura, se observa la enorme semejanza a la mayoría de las estructuras anteriores, tanto en los átomos que contribuyen al HOMO, como en los sitios nucleofílicos observados

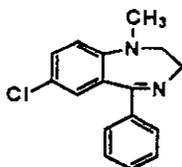
## LORAZEPAM



CONTRIBUCION AL HOMO 0		POTENCIAL ELECTROSTATICO		DENSIDAD ELECTRONICA
ATOMO	CONTRIBUCION %	ATOMO	CONTRIBUCION	
N 7	22.85	C15	0.263	
C 4	16.23	O16	-0.326	
C 2	12.58	O32	-0.284	
Cl	12.58			

Al igual que en la molécula anterior, encontramos en esta las mismas semejanzas en los átomos que contribuyen al HOMO; con lo que respecta al potencial electrostático, observamos que en el caso de esta estructura podemos encontrar otro sitio nucleofílico en el oxígeno del sustituyente del carbono 3, del sistema benzodiazepínico.

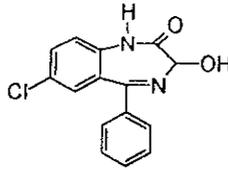
## MEDAZEPAM



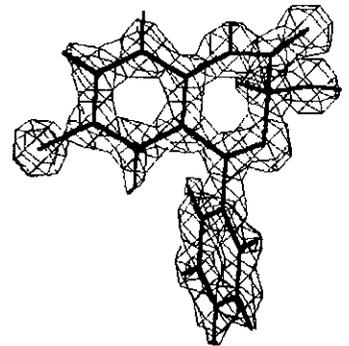
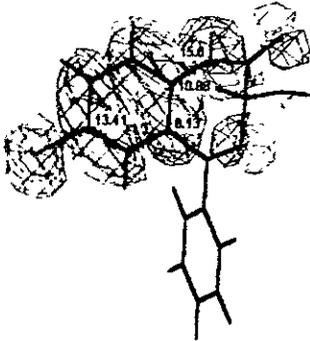
CONTRIBUCION AL HOMO 0		POTENCIAL ELECTROSTATICO		DENSIDAD ELECTRONICA
ATOMO	CONTRIBUCION %	ATOMO	CONTRIBUCION	
N7	27.77	N13	-0.286	
C4	16.06			
C1	8.78			
C6	10.60			

En esta estructura nuevamente se observa que la contribución al HOMO está mayoritariamente dada por los mismos átomos que en las otras moléculas de este grupo farmacológico. Sin embargo, también se observa que en esta estructura sólo encontramos un sitio nucleofílico, que es el del nitrógeno 4.

## OXAZEPAM

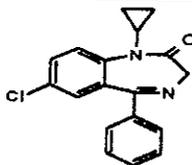


CONTRIBUCION AL HOMO 0		POTENCIAL ELECTROSTATICO		DENSIDAD ELECTRONICA
ATOMO	CONTRIBUCION %	ATOMO	CONTRIBUCION	
N 7	15.60	C15	0.264	
C 4	13.41	O27	-0.324	
C 1	10.88	O28	-0.286	
C 6	8.13	N7	-0.326	



Nuevamente podemos observar la similitud en cuanto a la contribución del HOMO en esta estructura, así como también en la presencia de los sitios nucleofílicos de la molécula, que en este caso los encontramos en los oxígenos de los carbonos 2 y 3.

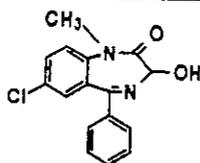
## PRAZEPAM



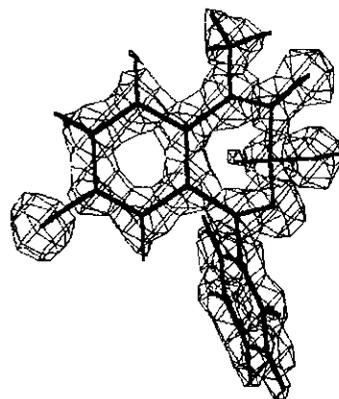
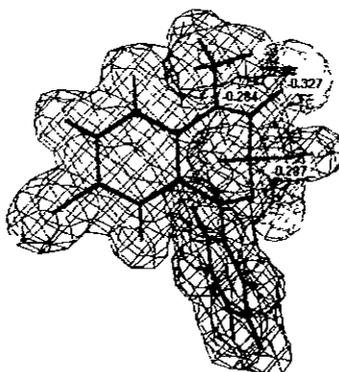
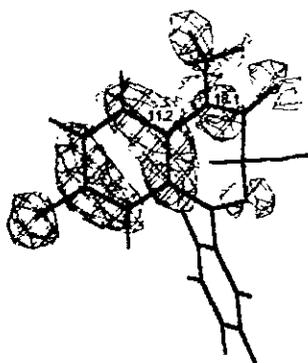
CONTRIBUCION AL HOMO 0		POTENCIAL ELECTROSTATICO		DENSIDAD ELECTRONICA
ATOMO	CONTRIBUCION %	ATOMO	CONTRIBUCION	
N7	21.88	O16	-0.323	
C4	14.36	C15	0.301	
C1	11.32	N7	-0.264	
C6	9.36			

Es evidente en esta molécula, la semejanza tanto en la contribución electrónica al HOMO, como en los sitios nucleofílicos que podemos observar con respecto a las anteriores estructuras.

## TEMAZEPAM



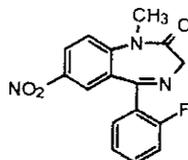
CONTRIBUCION AL HOMO 0		POTENCIAL ELECTROSTATICO		DENSIDAD ELECTRONICA
ATOMO	CONTRIBUCION %	ATOMO	CONTRIBUCION	
N 7	18.1	N7	-0.284	
C 4	14.2	O16	-0.327	
C 1	11.2	O33	-0.287	



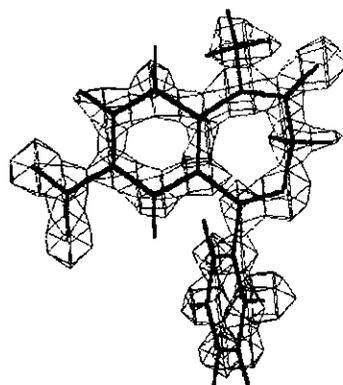
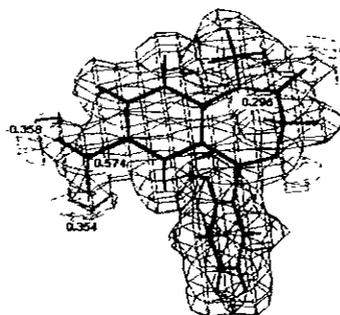
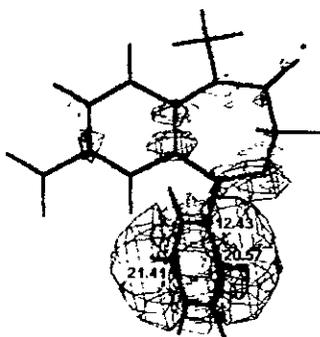
En esta última estructura perteneciente al grupo de ansiolíticos, nos encontramos con las mismas similitudes que en la mayoría de este grupo, ya que los átomos que contribuyen al HOMO son exactamente los mismos, y los sitios nucleofílicos que observamos en la contribución al potencial electrostático, son nuevamente los oxígenos de los sustituyentes de las posiciones 2 y 3 del sistema benzodiazepínico.

**HIPNOTICOS**

# FLUNITRAZEPAM



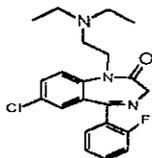
CONTRIBUCION AL HOMO 0		POTENCIAL ELECTROSTATICO		DENSIDAD ELECTRONICA
ATOMO	CONTRIBUCION %	ATOMO	CONTRIBUCION	
C13	12.43	N7	0.575	
C18	20.57	O16	-0.317	
C20	21.41	O28	-0.355	
		O29	-0.358	



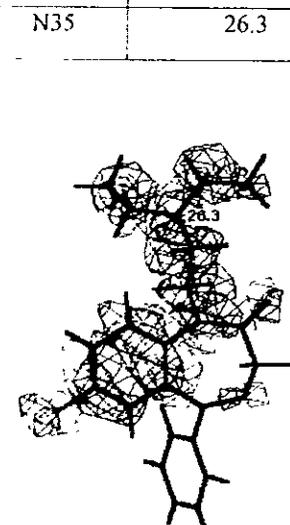
En esta primera molécula del grupo de benzodiazepinas que presentan un efecto hipnótico, encontramos que la contribución electrónica al orbital molecular HOMO, se encuentra mayoritariamente en el anillo aromático que es el sustituyente del carbono 5 del sistema anular benzodiazepínico. Con lo que respecta a los sitios nucleofílicos de esta molécula, observamos que estos se encuentran en los oxígenos del grupo nitro, que en este caso, es el sustituyente del átomo 8 del sistema, es importante observar, que en esta posición se había encontrado únicamente átomos de la familia de los halógenos en los fármacos con efecto ansiolítico.

Como podemos darnos cuenta, las características electrónicas de este fármaco, difieren demasiado de las de cualquier molécula del grupo anterior. Sin embargo, es necesario resaltar que la densidad electrónica de esta estructura es muy parecida a la de los fármacos ansiolíticos.

## FLURAZEPAM



CONTRIBUCION AL HOMO 0		POTENCIAL ELECTROSTATICO		DENSIDAD ELECTRONICA
ATOMO	CONTRIBUCION %	ATOMO	CONTRIBUCION	

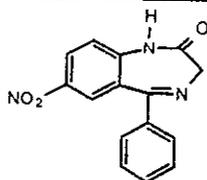


Comparando esta estructura con la anterior, nos encontramos con notables diferencias tanto en contribuciones al HOMO, ya que los átomos que contribuyen a este se encuentran ubicados fuera del sistema benzodiazepínico; los sitios nucleofílicos encontrados, se observan en el oxígeno del grupo carbonilo ubicado en el átomo 2.

Sin embargo tampoco observamos semejanzas con las estructuras pertenecientes al grupo de ansiolíticos.

La densidad electrónica en este caso es parecida a la de todas las anteriores (tanto sedantes como hipnóticos).

## NITRAZEPAM

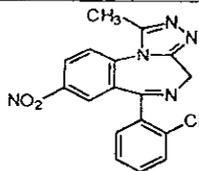


CONTRIBUCION AL HOMO 0		POTENCIAL ELECTROSTATICO		DENSIDAD ELECTRONICA
ATOMO	CONTRIBUCION %	ATOMO	CONTRIBUCION	
N13	10.49	N7	0.575	
C14	23.45	O16	-0.317	
C25	21.20	O28	-0.355	
		O29	-0.358	

En esta estructura, se observa una gran analogía con el flunitrazepam (que pertenece al mismo grupo farmacológico), ya que también encontramos que la contribución mayoritaria al HOMO está en el anillo aromático de la posición 5, y nuevamente la presencia de un grupo nitro en el carbono 8 nos ubica la parte nucleofílica de esta molécula en esta posición, aunque se observa también que el oxígeno del grupo carbonilo, también contribuye a esta característica.

Comparando esta estructura con las moléculas que presentan acción ansiolítica, la única analogía encontrada, es la densidad electrónica.

## TRIAZOLAM

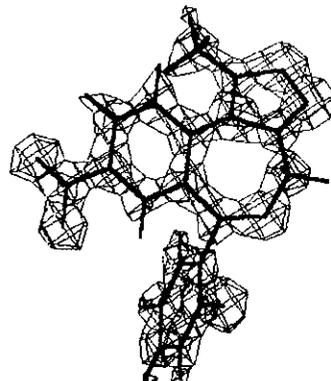
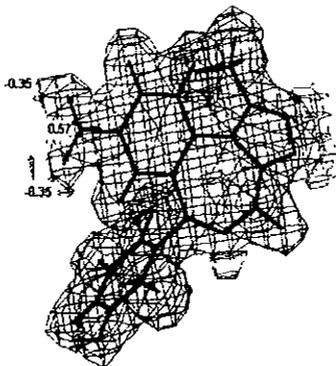
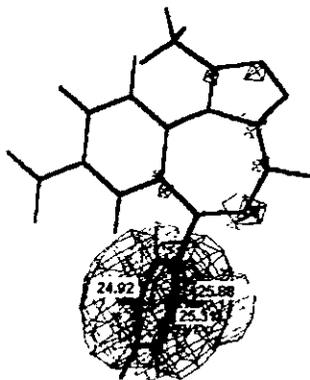


### CONTRIBUCION AL HOMO 0

### POTENCIAL ELECTROSTATICO

### DENSIDAD ELECTRONICA

ATOMO	CONTRIBUCION %	ATOMO	CONTRIBUCION
C20	25.31	N10	0.572
Cl22	25.88	O30	-0.35
C24	24.92	O31	-0.35

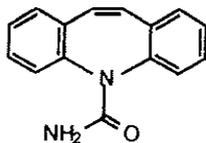


La semejanza de ésta molécula con las estructuras del flunitrazepam y nitrazepam (todas pertenecientes a este mismo grupo), son visibles tanto en la contribución al HOMO, como en la ubicación de los sitios nucleofílicos que al igual que en las otras se ubican en los oxígenos del grupo nitro.

Nuevamente observamos que el único parámetro electrónico semejante entre estas estructuras y las de los fármacos ansiolíticos, es la densidad electrónica.

**ANTIEPILEPTICOS**

## CARBAMAZEPINA

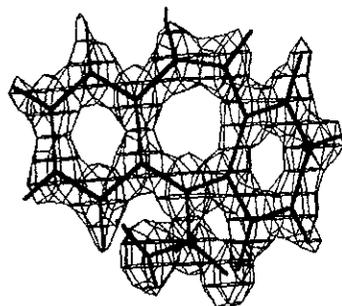
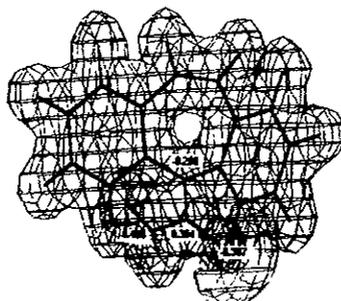
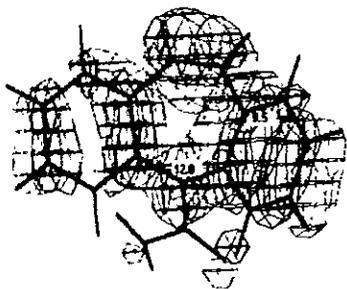


### CONTRIBUCION AL HOMO 0

### POTENCIAL ELECTROSTATICO

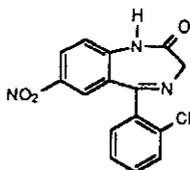
### DENSIDAD ELECTRONICA

ATOMO	CONTRIBUCION %	ATOMO	CONTRIBUCION
N10	12.0	N7	-0.266
C12	9.5	C14	0.394
		O23	-0.387
		N24	-0.406

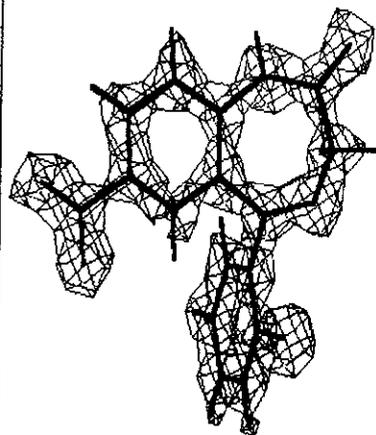
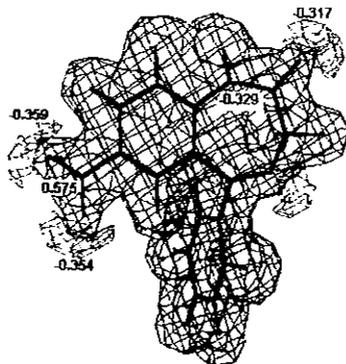
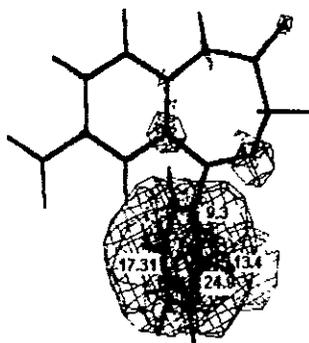


La carbamazepina es un fármaco antiepiléptico, que no pertenece al grupo de las benzodiazepinas, sin embargo para fines comparativos se tomo en consideración en este análisis.

# CLONAZEPAM



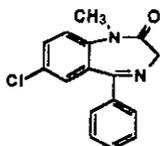
CONTRIBUCION AL HOMO 0		POTENCIAL ELECTROSTATICO		DENSIDAD ELECTRONICA
ATOMO	CONTRIBUCION %	ATOMO	CONTRIBUCION	
C21	17.31	N7	-0.329	
C14	9.3	N10	0.575	
C19	24.9	O16	-0.317	
Cl23	13.4	O28	-0.354	
		O29	-0.359	



En esta estructura, se observa que la contribución electrónica al HOMO, se encuentra en el anillo aromático de la posición 5 del sistema benzodiazepínico, además se encuentran tres probables sitios nucleofílicos, los dos átomos de oxígeno del grupo nitro y el oxígeno del carbonilo. No se observa ninguna similitud con la carbamazepina, que al igual que este, es un fármaco antiepiléptico.

Estas características electrónicas, son muy semejantes a las presentadas por la mayoría de fármacos hipnóticos, pero no a la de los ansiolíticos.

## DIAZEPAM



CONTRIBUCION AL HOMO 0		POTENCIAL ELECTROSTATICO		DENSIDAD ELECTRONICA
ATOMO	CONTRIBUCION %	ATOMO	CONTRIBUCION	
N7	19.87	O16	-0.287	
C4	13.25	O32	-0.331	
C1	10.58	C15	0.295	
C6	8.74			

La mayor contribución al HOMO en esta estructura se presenta en el sistema anular benzodiazepínico. Se observa que la contribución al potencial electrostático, se da mayoritariamente en dos sitios, en el oxígeno del grupo carbonilo y en el nitrógeno 4 del grupo benzodiazepínico.

No se observan analogías entre las propiedades electrónicas de las tres moléculas con acción antiépiléptica.

Tampoco se observan semejanzas con las moléculas de acción hipnótica, pero sí con las moléculas ansiolíticas (recordemos que el diazepam se clasifica también dentro de este grupo).

## VI. RESULTADOS Y DISCUSION

### VI.1. RELACION ENTRE LA ESTRUCTURA QUÍMICA DE LAS BENZODIAZEPINAS Y SU ACCION FARMACOLOGICA.

Se realizó, la comparación entre las propiedades electrónicas antes mencionadas (HOMO, potencial electrostático y densidad electrónica) de los compuestos analizados, con el fin de poder determinar las semejanzas y diferencias existentes entre las moléculas analizadas, que puedan sugerir una posible explicación a las diferencias farmacológicas encontradas entre los fármacos con acción ansiolítica, hipnótica y antiepiléptica, además de encontrar sitios comunes de la molécula que nos expliquen la posible relación entre estas estructuras y sus receptores.

En el grupo de benzodiazepinas, clasificado como ansiolíticos, se observan semejanzas importantes: En las estructuras de Clordiazepam, Bromazepam, Clordiazepóxido, Diazepam, Lorazepam, Medazepam, Oxazepam, Prazepam y Temazepam; se observa que los átomos que contribuyen de manera significativa al orbital molecular HOMO, son los mismos en todas estas moléculas. Con lo anterior podemos entonces inferir que posiblemente todos estos fármacos, desencadenan su actividad inhibitoria al unirse a un mismo tipo de receptores; recordemos, que las benzodiazepinas se unen a los receptores GABA<sub>A</sub>, formados por diferentes subunidades, las cuales pueden combinarse entre sí, dando lugar a diferentes sitios a los que se pueden unir las benzodiazepinas (receptor heterogénico). Por otro lado, fármacos pertenecientes a esta misma clasificación (ansiolíticos), como el Clobazam y Alprazolam, muestran propiedades fisicoquímicas muy diferentes al de las otras moléculas antes mencionadas, sin embargo entre estos dos fármacos

se observa una analogía en la contribución al potencial electrostático y densidad electrónica, lo que puede sugerir que el sitio de unión al receptor, en el caso de estas dos moléculas, es diferente al de las otras moléculas con propiedades farmacológicas semejantes, es decir, que el sitio por el que son reconocidos pertenece a otro tipo de conjugación de las subunidades de GABA<sub>A</sub>; además, como anteriormente se había mencionado, la propiedad química en la que estas dos moléculas son semejantes, podría sugerir que el enlace que se forma entre estas benzodiazepinas y el sitio del receptor, es un enlace iónico débil.

Es importante destacar la presencia del grupo carbonilo dentro de la mayoría de los fármacos con efecto ansiolítico, ya que se observó que la presencia de este contribuye a la existencia de un posible sitio nucleofílico muy semejante en las estructuras que lo presentan.

Por otra parte, el grupo de benzodiazepinas que se usa para inducir el sueño<sup>d</sup>, posee características totalmente diferentes a las presentadas por los fármacos ansiolíticos. Sin embargo, entre las moléculas de este grupo, las similitudes tanto del HOMO como del potencial electrostático son apreciables, entre Flunitrazepam, Triazolam y Nitrazepam. Existen evidencias de que el Flunitrazepam se incorpora de manera irreversible al receptor GABA<sub>A</sub> (36) y dada a las analogías que presentan estas moléculas, podemos inferir que estos fármacos presentan una enorme especificidad al sitio de enlace con GABA<sub>A</sub>. Por otro lado, la molécula del Flurazepam, que también pertenece a este grupo de fármacos, no presenta similitud alguna con las otras tres moléculas.

---

<sup>d</sup> Los fármacos hipnóticos, son aquellos que producen sueño, a diferencia de los sedantes, que sólo calman la hiperexcitabilidad nerviosa. Sin embargo estos fármacos, poseen ambas acciones si se cambia la dosis. Desde luego la acción principal es la primera.<sup>(4)</sup>

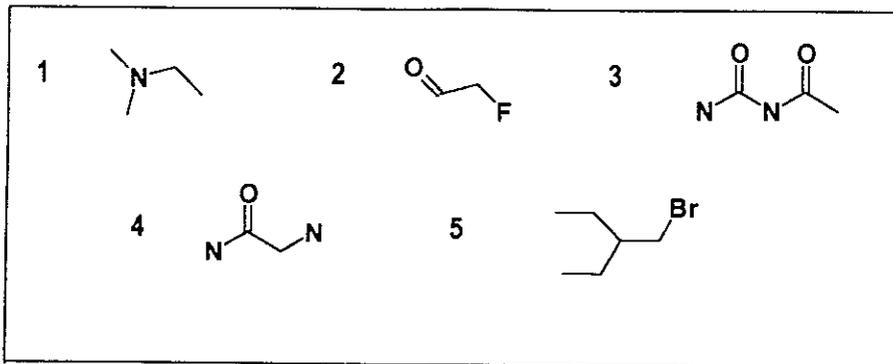
Nuevamente podemos en este caso, atribuir dichas diferencias a los diferentes sitios de unión que presentan las moléculas de los receptores GABA<sub>A</sub>

Es destacable la presencia del grupo nitro en la posición 8 del sistema anular benzodiazepínico, ya que en la mayor parte de las moléculas de acción hipnótica encontramos a este sustituyente en lugar de los halógenos que presentan las benzodiazepinas con efecto ansiolítico, siendo esto de suma importancia al tratar de explicar la diferencia de efectos, ya que esta propiedad, influye de manera importante sobre el potencial electrostático de la molécula, permitiendo que los sitios nucleófilos de esta se encuentren en posiciones diferentes a las del otro grupo farmacológico y probablemente esto determine que las moléculas hipnóticas presenten afinidad a otro tipo de conjugaciones de el receptor GABA<sub>A</sub>, como ya se explico.

Podemos además darnos cuenta de que la presencia de un halógeno como Flúor o Cloro en la posición 2 del grupo fenilo unido en la posición 5 al anillo benzodiazepínico, se encuentra en esta clase de fármacos, estos sustituyentes, pueden ser los responsables de modificar las propiedades fisicoquímicas analizadas entre las moléculas con acción ansiolítica y los hipnóticos.

Definitivamente, los sustituyentes de una molécula, así como los fragmentos que la forman, son determinantes de las propiedades farmacológicas de ésta. Un claro ejemplo que apoya esta discusión es el trabajo realizado (Estrada y colaboradores, 1998).<sup>(6)</sup> En donde se analizaron mediante un diseño computacional, parámetros tales como distancias entre enlaces, momentos dipolares, cargas atómicas y de enlaces entre otros, en un grupo de benzodiazepinas comerciales,

determinándose algunos fragmentos moleculares que contribuyen de manera positiva al efecto sedante-hipnótico de estos fármacos, dentro de los que encontramos:



Como podemos observar en estas fracciones, encontramos átomos que también se encuentran en la serie de moléculas que se analizaron en este trabajo, lo que nos indica que estos átomos influyen en las características moleculares de dichos fármacos y por ende en su acción hipnótica. Es destacable también, que el fragmento 1 es muy semejante al sustituyente que el Flurazepam presenta en la posición 1 del anillo benzodiazepínico, lo que podía de otra forma explicar la acción hipnótica que presenta este fármaco aunque sus propiedades fisicoquímicas no sean similares a las de otros fármacos de su clase.

Con lo que respecta al análisis realizado a los resultados obtenidos de los fármacos antiepilépticos Muestra una marcada diferencia entre los parámetros fisicoquímicos de las moléculas de este grupo, no existe ninguna semejanza entre éstas, sin embargo cada una de ellas

posee un efecto antiepiléptico clínicamente probado, lo que apoyaría nuevamente, la existencia de una gran variedad de conjugaciones entre las subunidades  $\alpha$  y  $\beta$  de los receptores GABA<sub>A</sub>, es decir, la existencia de múltiples receptores no selectivos <sup>(27)</sup>, a los que estos fármacos se unen para después desencadenar su acción.

Sin embargo, cabe mencionar, que a diferencia de las benzodiazepinas ansiolíticas e hipnóticas, los fármacos antiepilépticos parecen actuar sobre la inactivación de los canales de Na<sup>+</sup>, reduciendo así la hiperpolarización de la neurona <sup>(15)</sup> y no actuando sobre los canales de Cl<sup>-</sup>, como en los otros casos. Dicha diferencia, así como las diferencias estructurales antes mencionadas, pueden sugerir que los sitios receptores en GABA<sub>A</sub> para estos fármacos deben presentar una configuración muy diferente al de las otras benzodiazepinas antes analizadas.

Existen investigaciones que apoyan el uso de otras benzodiazepinas, tales como Clobazam, Oxazepam y por supuesto Diazepam como antiepilépticos, sin embargo, esto no podemos atribuirlo a los receptores, sino al mecanismo de acción propio de cada fármaco así como a la dosis administrada.<sup>(27)</sup>

En general, la orientación de los ligandos entre benzodiazepinas y las unidades  $\alpha$  y  $\beta$  de los receptores GABA<sub>A</sub> no es hasta ahora conocida, sin embargo con el presente estudio, podemos inferir la presencia de diferentes sitios de unión para las benzodiazepinas en los receptores, que bien puede estar dado por las diferentes combinaciones existentes de las distintas subunidades que forman a la molécula del aminoácido receptor.

Por otra parte, se debe tomar en cuenta que en una molécula que presenta acción farmacológica, existe un fragmento que no interviene en el reconocimiento del receptor hacia el fármaco, pero que sin embargo puede contribuir de forma decisiva en la acción farmacológica, así como en los procesos farmacocinéticos del compuesto (absorción, distribución, biotransformación y/o excreción). Es evidente entonces, que dicho fragmento debe ser considerado como necesario en el fármaco, aunque aparentemente no intervenga en la etapa farmacodinámica (unión al receptor) de éste. <sup>(15)</sup> Dentro del estudio realizado, se observa al sobreponer las estructuras de los fármacos con diferente acción farmacológica, que no existen diferencias significativas entre ellas, lo que permite pensar que las propiedades estructurales, quizá más que las electrónicas, pueden ser más importantes en el proceso de reconocimiento de las moléculas pertenecientes al grupo de las benzodiazepinas y que, las diferentes acciones farmacológicas que presentan estos fármacos (hipnóticos, ansiolíticos y antiepilépticos); son posiblemente determinadas por las características químicas así como el tamaño de los sustituyentes en cada uno de los grupos de estas moléculas.

Sin embargo, no debemos olvidar, que las moléculas receptoras de membrana, son flexibles conformacionalmente (flexibles y expandibles) <sup>(37)</sup> lo que permite sugerir, que los fármacos en cuestión, posiblemente inducen un cambio conformacional en el receptor y por lo tanto, las pequeñas diferencias conformacionales que se observan entre las moléculas, pueden conducir también a diferentes tipos de actividades.

Por otro lado, en estudios realizados (Villar H. y Uyeno E. 1989), <sup>(27)</sup> se ha demostrado que una serie de moléculas análogas estructuralmente a las benzodiazepinas presentan efectos agonistas, antagonistas, o bien de agonistas inversos, por lo que se sugiere, que los anillos

aromáticos comunes en todas las moléculas estudiadas, así como en las benzodiazepinas analizadas en este trabajo. juegan un papel de suma importancia en la activación del receptor benzodiazepínico.

Con lo que respecta a la duración del efecto farmacológico en las diferentes benzodiazepinas, se atribuye a la farmacocinética de éstas, ya que cuando el organismo las metaboliza, se producen metabolitos que presentan la misma actividad farmacológica de estas, <sup>(4)</sup> por esto encontramos benzodiazepinas cuyo efecto es más largo que el de otras.

## **VI.2. IMPORTANCIA DEL DISEÑO MOLECULAR POR COMPUTADORA EN LA FARMACIA HOSPITALARIA**

Si bien es cierto que el mayor impacto de la química computacional ha sido hasta ahora dentro de la industria farmacéutica, cuya finalidad es la búsqueda y el desarrollo de nuevas moléculas que presenten propiedades terapéuticas semejantes e incluso mayores a las ya existentes. no se puede negar que estos estudios benefician de manera significativa a otras áreas de la salud, tal es el caso de la farmacia hospitalaria, la cuál busca siempre el beneficio del paciente al menor costo, mediante servicios farmacéuticos integrales y profesionales. <sup>(38)</sup> Para tal fin, el farmacéutico debe estar en continua educación y actualización con respecto al uso racional de los medicamentos, así como en la obtención y difusión de la información de éstos, esto quiere decir que el farmacéutico debe permanecer siempre en un continuo proceso de investigación, y es aquí en

donde la Química Computacional así como el Diseño Molecular por computadora, se convierten en una valiosa herramienta, con lo que el farmacéutico puede ampliar sus conocimientos acerca de los medicamentos, ya que no debemos olvidar, que ellos son los responsables del seguimiento y la utilización correcta de los medicamentos, para evitar en lo posible que se presenten reacciones secundarias o interacciones entre medicamentos<sup>e</sup> en el paciente, y esto se logra gracias a la comprensión en forma racional del mecanismo de acción de éstos.

Es necesario aclarar, que el farmacéutico hospitalario cuenta con diferentes herramientas con las que puede llevar a cabo su labor y cumplimiento de objetivos. El conocer a profundidad los medicamentos, es muy importante, sin embargo el farmacéutico hospitalario, también debe estar en constante interacción con el paciente, hablar con él y de esta forma tener bien presente, las características, síntomas y problemas que el paciente presente, ya que de esta manera, el farmacéutico puede aconsejar al médico sobre la mejor terapia conveniente para cada paciente, encontrando con esto ventajas tales como, un menor costo de la terapia, y lo que es sumamente importante, la disminución de peligros relacionados con la medicación.

En el caso de medicamentos pertenecientes al grupo de las benzodiazepinas, es sumamente importante que el farmacéutico conozca muy bien las características farmacológicas de cada una de ellas, ya que son medicamentos que pueden usarse en diferentes padecimientos, tales como estados de ansiedad, desordenes del sueño e incluso en la epilepsia, encontrando además que dentro de estos diferentes grupos, localizamos medicamentos que poseen un efecto

---

<sup>e</sup> Interacción de medicamentos puede definirse como la acción de un fármaco sobre la eficacia o toxicidad de otro que se administró con anterioridad, en forma simultánea, o posteriormente. Como lo especifican muchos autores, el término "interacción" se refiere

farmacológico más prolongado que otros. Si el farmacéutico conoce además las características del padecimiento, hábitos del paciente así como otras enfermedades que este presente e incluso su estilo de vida, tendrá más posibilidades de elegir la benzodiazepina más adecuada para él.

Otra de las ventajas que observamos en el Diseño molecular por Computadora, es que si esta herramienta ayuda a la industria farmacéutica a disminuir costos de investigación y desarrollo de nuevos fármacos, esto repercutirá finalmente a otro importante beneficio para el paciente, un menor costo del producto final en el mercado.

---

en forma específica a los mecanismos de alteración, que incluyen el sistema enzimático metabólico del organismo.<sup>(28)</sup>

## VII. CONCLUSIONES

- 1 El diseño molecular auxiliado por computadora, es una valiosa herramienta que nos ayuda a conocer algunas propiedades fisicoquímicas de importancia en moléculas que presentan una acción farmacológica bien establecida, permitiéndonos con esto, encontrar teóricamente las similitudes y diferencias estructurales que pueden influir sobre el reconocimiento de estas moléculas por su receptor y de esta forma determinar su acción farmacológica.
2. Los fármacos depresores del SNC pertenecientes al grupo de las benzodiazepinas, poseen características estructurales semejantes entre sí, sin embargo, el efecto farmacológico que presentan, es diferente en algunos casos.
- 3 El sitio de acción para las benzodiazepinas, son los receptores GABA<sub>A</sub>, los cuales pueden presentar diferentes sitios de unión de las benzodiazepinas dichas diferencias en las proteínas receptoras, se debe principalmente a las diferentes combinaciones existentes entre las cuatro subunidades formadoras de la molécula receptora ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\rho$ ).
4. La mayoría de benzodiazepinas con efecto ansiolítico actúan al interaccionar con una misma clase de receptores GABA<sub>A</sub>.
- 5 Es muy probable que el alprazolam y clobazam, actúen al interaccionar con un receptor que presente una conjugación diferente a la de los demás ansiolíticos.

- 6 La presencia de un grupo carbonilo en la posición 2 del sistema anular benzodiazepínico juega un papel importante en el reconocimiento de la mayoría de benzodiazepinas con efecto ansiolítico
- 7 Las diferentes conjugaciones del receptor GABA<sub>A</sub>, son las responsables de los diferentes efectos producidos por las benzodiazepinas con efecto hipnótico y ansiolítico.
- 8 La presencia de un grupo nitro en el carbono 8 del grupo benzodiazepínico, puede ser el responsable del efecto hipnótico.
- 9 Los fármacos antiepilépticos, no actúan sobre los mismos receptores que las benzodiazepinas con efectos hipnótico y ansiolítico.
- 10 El efecto antiepiléptico de algunas benzodiazepinas puede deberse a un mecanismo de acción diferente, en el cual, la reducción de la hiperpolarización de la neurona, se debe a la inactivación de los canales de sodio, y no actuando sobre los canales de cloro como en los otros casos (ansiolíticos e hipnóticos).
11. Las benzodiazepinas, son moléculas muy específicas a sus receptores, ya que el cambio de alguno de los sustituyentes en la molécula base (1-4, benzodiazepina) da lugar a que esta sea quizás reconocida por otro receptor, modificando así probablemente su mecanismo de acción y finalmente su acción farmacológica.

12. El diseño molecular en computadora, es entonces una herramienta más del Químico Farmacéutico, para lograr un mejor entendimiento del mecanismo de acción de algunos fármacos que el médico prescribe a los pacientes, logrando con esto una mayor capacidad para sugerir la terapia más adecuada para cada paciente.
13. Es importante entonces para el Químico farmacéutico, un detallado conocimiento del efecto farmacológico de este importante grupo de fármacos (benzodiazepinas), para evitar errores en la prescripción médica, ya que al encontrar diferentes acciones terapéuticas, dentro del grupo, puede ser común que no se le dé al paciente el fármaco más específico para su padecimiento.

## VII. REFERENCIAS

- 1 Valdecasas, F.G. J. Laporte, J. A. Salvá, E. Cuenca, J. Esplugues, M. Bartolomé, J. Forn, F. Jané, A. Brugger, S. Erill y L. Rodríguez. Bases Farmacológicas de la Terapéutica Medicamentosa. Edit. Salvat. España, p1. (1973).
- 2 Goldstein, A. Aronow, L. Y. Kalman, S.M. Farmacología, Ed. Limusa. México, pp. 2, (1979)
- 3 Dipalma, Dril. Farmacología Médica. México, pp 21, 68, (1995).
- 4 Litter Manuel. Farmacología experimental y clínica. 7ª ed. Edit. El ateneo. México, pp 34,179-180 (1988).
- 5 Hehre, Warren J And J. Nelson. Introducing Molecular Modeling into the Undergraduate Chemistry Curriculum. U.S.A., pp 41-47 (1997).
- 6 Estrada Ernesto, Alfredo P. And Ramón G. Designing sedative/hypnotic compounds from a novel substructural graph-theoretical approach. Journal of Computer-Aided Molecular Design. **12** (6) pp 583-595, (1998).
- 7 Tollenaere, J. P. Moereels, H. Y Raymaekers L.A. Drug Design, **10**, pp 71, (1981).
- 8 <http://clendei.sg/cybermed/clinical/psychological-medicine/benzodia.html>

- 9 Murata T Matsumura K. Sihver S Onor H. Bergstrom M. Sihver W. Yonekuta Y. Langstrom B. and Watanabe Y. Trazolam-induced modulation of muscarinic acetylcholine receptor in living brain slices as revealed by a new positron-based imaging technique *Journal of Neural Transmission*. **105** pp 1117-1127, (1998).
- 10 Azcarate Carlos L. Minor tranquilizers in the treatment of aggression. *The Journal of Nervous Mental Disease*. **160** (2), pp 100-107, (1975).
- 11 Osol, A Chase G. Gennaro A Gibson M. Granberg C. Harvey S. King R. Martin A. Swinyard E. Zink G *Remington's Pharmaceutical Sciences*. 18<sup>th</sup> ed. Edit. Mack Publishing. U.S.A. (1982).
- 12 <http://ch.nus.sg/cybermed/clinical/psychological-medicine/benzodia.html>
- 13 Gonzalez. Luis E. Ouagazzal A and File S. Simulation of benzodiazepine receptors in the dorsal hippocampus and median raphe reveals differential GABAergic control in two animal tests of anxiety. *European Journal of Neuroscience*. **10**, pp 3673-3680, (1998).
- 14 MCKERNAN, Ruth M. Sophie Farrar, Ian Collins, Frances Emms, Ayodeji Asuni, Kathleen Quirk and Howard Beoughton. Photoaffinity Labeling of Benzodiazepine Binding Site of  $\alpha_1 \beta_3 \gamma_2$   $\gamma$ -Aminobutyric Acid<sub>A</sub> Receptors with Flunitrazepam Identifies a subset of ligands that Interact Directly with His 102 of the subunit and Predicts Orientation of These within the Benzodiazepine Pharmacophore. *Molecular Pharmacology*, **54**, pp 33-43, (1998).

- 15 Robert L Macdonald and Kevin M Kelly Antiepileptic Drug Mechanisms of Action. *Epilepsia*, **36** (Suppl 2) pp S2-S12 (1995)
- 16 Rodgers R J and S J Cooper 5-HT<sub>1A</sub> Agonists. 5-HT<sub>3</sub> Antagonists and Benzodiazepines, Their comparative behavioral pharmacology Edit Wiley. U S A pp 1-18 (1985)
- 17 Tegner Jesper and Sten Grillner Interactive Effects of the GABAergic Modulation of Calcium Channels and Calcium-Dependent Potassium Channels in Lamprey *Journal of Neurophysiology*. **81** (3), pp1318-1329 (1999).
- 18 Diccionario de Especialidades Farmacéuticas. Ediciones PLM (1998)
- 19 Brooks-Kayal. R. Jin H Price M. Dichter M A Developmental Expression of GABA<sub>A</sub> Receptor Subunit mRNAs in Individual Hippocampal Neurons In Vitro and In Vivo. *Journal of Neurochemistry*. **70** (3). pp 1017-1027 (1998).
- 20 Retz W. J Kornhuber, and P Riederer Neurotransmission and the ontogeny of human brain. *Journal of Neuronal Transmission*. **103** (4). pp 403-419 (1996).
- 21 <http://www.williams.edu:803/imput/lia1.html>. Williams College.
- 22 GIA PROFESIONAL DE MEDICAMENTOS. Edit El manual moderno 3ª ed, México, pp 261 (1984)

- 23 LIBRO DE LOS MEDICAMENTOS, nombres, usos y efectos. Edit Reader's Digest. Mexico pp 239 (1998)
- 24 <http://www.callrbi.com>. SIGMA/RBI
- 25 <http://ch.nus.sg>. ORTHO BIOTECH.
- 26 Bawden, H. F. Camfield c. S. Camfield P. R. Cunnongham C. Darwish H. Dooley J. M. Gordon K. Ronen G. Stewart J. and van Mastrigt R. Epilepsy Research. **33** pp 133-143. (1999).
- 27 Fisher Robert and David Blum. Clobazam, Oxcarbazepine, Tiagabine, Topiramate, and Other new Antiepileptic Drugs. Epilepsia. **36** (suppl2) pp s105-s114, (1995).
- 28 INTERACCIÓN DE MEDICAMENTOS. Ediciones PLM. México (1980).
- 29 DiPalma Joseph R. Farmacología práctica para el médico general. Ediciones PLM. México, pp 28-29, 207, (1993).
- 30 ganong F. Willam. Fisiología Médica. 13ª ed., Edit. El manual Modemo, México, pp37 (1990)
- 31 Bradford, H. F. Fundamentos de Neuroquímica. Edit. Labor, España, pp 1,351-354 (1988).
- 32 Herrera, Emilio. Edit. Interamericana- Mc Graw-Hill. Tomo II. España p 142 (1991).

- 33 Ault B. Gruenthal M., Amstorton D.R., Nadtr j, Wang C.M. *European Journal of Pharmacology*. **126** pp 289-292 (1986).
- 34 Strecker. G.J. Park W. K. And Dudek F. E. Zinc and Flunitrazepam Modulation of GABA-Mediated Currents in Rat Suprachiasmatic Neurons. *The American Physiological Society*. **0022-3077** pp 184-191 (1999).
- 35 Enz Ralf and Garry R. Cutting. GABA<sub>C</sub> receptor  $\alpha$  subunits are heterogeneously expressed in the human CNS and form homo- and heterooligomers with distinct physical properties. *European Journal of Neuroscience*. **11** pp 41-50 (1999).
- 36 Stephenson F.A., Duggan M and Pollard S. The  $\gamma$ 2 subunit is an integral component of the  $\gamma$ -aminobutyric acid A receptor but the  $\alpha$ 1 polypeptide is the principle site of the agonist benzodiazepine photoaffinity labeling reaction. *Journal Biology Chemistry*. **265** pp 21160-21165 (1996).
- 37 Murata, T. Matsumura K. Sihver S. Onor H. Bergstrom M. Sihver W. Yonekuta Y. Langstrom B. and Watanabe Y. Triazolam-induced modulation of muscarinic acetylcholine receptor in living brain slices as revealed by a new positron-based imaging technique. *Journal of Neural Transmission*. **105** pp 1117-1127 (1998).
- 38 Posada G. M.E. Maya M. B. Oropeza C. R. Y Hernandez C. *Manual de Seminario de Titulación "Farmacia Hospitalaria y Comunitaria. F.E.S. Cuautitlán. U.N.A.M. (1998).*