



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN

"ESTUDIO CUALITATIVO Y CUANTITATIVO DE
SIMILARIDAD ESTRUCTURAL EN FARMACOS
ANTIEPILEPTICOS"

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
Q U I M I C A
P R E S E N T A :
SANDY MARIA PACHECO ORTIN

ASESORA: DRA. ESTHER AGACINO VALDES

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEX.

2005

m.340472



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.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Sandy Maria

Pacheco Ortín

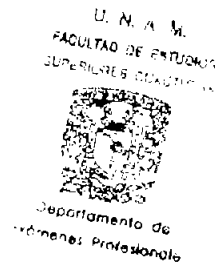
FECHA: 26/OCT/04

FIRMA: [Signature]



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

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS



DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
 DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
 P R E S E N T E

ATN. Q. Ma. del Carmen García Mijares
 Jefe del Departamento de Exámenes
 Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS:

"Estudio Cualitativo y Cuantitativo de Similitud Estructural en Fármacos Antiepilépticos"

que presenta la pasante: Sandy María Pacheco Ortín
 con número de cuenta: 9853611-3 para obtener el título de :
Química

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

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 17 de Septiembre de 2004

- | | | |
|------------------|--------------------------------------------|--|
| PRESIDENTE | <u>M. en C. Ana Ma. Velázquez Sánchez</u> | |
| VOCAL | <u>Dr. Enrique Angeles Anquiano</u> | |
| SECRETARIO | <u>Dra. Esther Agacino Valdés</u> | |
| PRIMER SUPLENTE | <u>I.Q. Miriam Rivas Salgado</u> | |
| SEGUNDO SUPLENTE | <u>M. en C. María Inés Nicolás Vázquez</u> | |

Agradecimientos

A Dios, por permitirme vivir en este mundo.

A mis padres María del Carmen Ortín y Víctor Manuel Pacheco por darme, su amor y apoyo a lo largo de todo este tiempo dando hasta la última gota de sudor para poder ofrecerme la mejor educación y el mejor ejemplo enseñándome a resolver cualquier problema enfrentando todas las dificultades para obtener la mejor solución y así lograr el éxito. Gracias

A mis hermanos Félix Manuel y Diego por su cariño y apoyo tal vez expresado de manera extraña pero siempre demostrando que están presentes en cualquier dificultad. Gracias

A Roberto Mejía Olvera por el apoyo incondicional que me ha brindado a lo largo de todo este tiempo por que con su ayuda he logrado un triunfo más en mi vida ya que el fue una parte importante en la realización de esta tesis y además por su tiempo, paciencia y principalmente por todo el Amor que me ha brindando incondicionalmente y por que me motiva día a día para alcanzar todos mis sueños. Además de que con el he pasado los mejores momentos de vida y me ha enseñado a disfrutar cada momento de ella. Gracias

A mis abuelos Carmen Gómez, Raúl R. Ortín, Cenovia Paredes y Manuel Pacheco; a mis tíos Alberto, Sonia, Milagros, María, Raúl y Olivia; y primos Israel, Betel, Maritza, César, Javier, Beto, Bertha O., Ana, Carlos, Jeannette y Abraham por su apoyo ya que en algún momento estuvieron presentes en mi vida. Gracias

A Leonor Adriana Castrejón y Reyna Elizabeth Martínez por su cariño, consejos y apoyo a lo largo de toda mi vida. Gracias

A Virgilio Leopoldo Ortín por su interés y apoyo en mi vida y en mi desarrollo profesional. Gracias

Agradecimientos

A Claudia Briones por su apoyo, paciencia y colaboración en el desarrollo de esta tesis y principalmente por brindarme su sincera amistad en las buenas y en las malas además de hacerme pasar unos momentos muy agradables y por todas las locuras que hicimos. Gracias

A Ana Lilia V, Sandra María L., Eva Gines, Raymundo Zepeda, Wendy Martell y Alejandro C. por su apoyo incondicional además de brindarme su amistad y por todos los momentos emocionantes y de locura que disfrutamos juntos en su momento. Gracias

A Lucia, Cesar Sandoval y Francisca por las buenas comidas, por los buenos momentos en el C del A, por su apoyo y principalmente por su amistad. Gracias

A Lidia C., G. Alejandra, Teresa PP. y Rosa por los buenos momentos de chisme, por su confianza y amistad. Gracias

A todos los compañeros de la generación Q25 Fernando David, Claudia Bernal, Rafael, Rubén, José Luis, José Luis, Mary, José Ernesto y Jorge Eduardo. Gracias

A Lilia, Josefina, Violeta, Mónica (Q24), Laura Angélica, Laura, Jessica, Nayefy, Nancy (QFB25), Yessica y Edith (IQ25) por su amistad y apoyo. Gracias

A Meily A. Seay, Alondra López, Natxyelly Pérez y Sandra Rodríguez por su amistad sincera y apoyo desde el bachillerato. Gracias

A Elvia Angélica M. por su amistad a través de todos estos años por los buenos cafés y fiestas que hemos disfrutado. Gracias

A Ruth Ivett Fajardo por todos los años que llevamos siendo muy buenas amigas y por todos los momentos que vivimos desde la secundaria. Gracias

A Tania M., Amanda M., Zita, María de la Paz, Alexandra y Gary por todos los buenos momentos que pasamos juntas que nunca olvidare, por las tardes de papas fritas y principalmente por su amistad. Gracias

A Natxyelly Cabrera por su apoyo y consejos. Gracias

A la Familia Mejía Olvera por su confianza y apoyo. Gracias

Agradecimientos

A la Universidad Nacional Autónoma de México, por ser el pilar de mi desarrollo profesional. Gracias

A la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, por ser parte fundamental de mi formación académica. Gracias

Al CFI, por las horas de computo. Gracias

A la Dra. Esther Agacino Valdés por su asesoría y apoyo en el desarrollo de esta tesis, por enseñarme un buen método de investigación, por su tiempo, por su optimismo, por ser una persona humanista y principalmente por su amistad. Gracias

A todos los profesores de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, principalmente a Antonio García, Elia Catalina, Rafael Barrera, Rocío, Olivia García, Ofelia, Victoria, Guillermo Penieres, Espino, Karina y Maru por los conocimientos que imparten, por sus consejos y por su amistad. Gracias

A los sinodales de esta tesis Ana María Velásquez, María Inés Nicolás, Enrique Ángeles y Miriam Rivas por sus contribuciones. Gracias

A Virineya Bertin por su apoyo con el proyecto conacyt. Gracias

A la Sra. Martha Guevara por su apoyo y amistad. Gracias

A Iván por sus colaboraciones. Gracias

Dedicatorias

A mis padres Maria del Carmen y V. Manuel Pacheco con amor, respeto y orgullo.

A mis Hermanos Diego Pacheco y Félix Manuel con cariño.

A Roberto Mejia Olvera con todo mi amor, admiración y orgullo. TE AMO

A Claudia Briones con admiración y cariño.

A Ana Lilia V., Eva Gines, Sandra M. Lagunas y Raymundo Zepeda con cariño.

A Francisca y César con cariño.

A Lucia, Lidia C. y G. Alejandra con cariño.

A la Dra. Esther Agacino con admiración y respeto.

A todos los compañeros de la generación de Quimica25.

Índice

Objetivos.....	1
Resumen.....	2
1. Capítulo 1	
1.1 Generalidades de la epilepsia.....	3
1.2 Naturaleza, tipo y mecanismo de las convulsiones.....	4
1.2.1 Ácido Gamma Aminobutírico (GABA).....	7
1.2.2 Tipos de convulsiones.....	9
1.2.2.1 Crisis parcial.....	9
1.2.2.2 Crisis generalizada.....	9
1.2.3 Mecanismo de acción de las convulsiones.....	10
1.2.3.1 Mecanismo de acción de la crisis parcial.....	10
1.2.3.2 Mecanismo de la crisis generalizada.....	12
1.3 Fármacos Antiepilépticos (FAE's).....	14
1.3.1 Clasificación de FAE's.....	15
1.3.2 Características y efectos secundarios de los FAE's.....	17
Glosario.....	33
2. Capítulo 2	
2.1 Generalidades de química farmacéutica.....	36
2.2 Métodos para el estudio de la relación estructura –actividad: QSAR y QSPR.....	38
2.2.1 Tipos de descriptores.....	39
2.2.1.1 Descriptores empíricos.....	39
2.2.1.2 Descriptores de propiedades.....	40
2.2.1.3 Descriptores geométricos.....	41
2.2.1.4 Descriptores de aromaticidad.....	42
2.2.1.5 Descriptores constitucionales.....	43
2.2.1.6 Descriptores topológicos.....	45
2.2.1.7 Descriptores mecánico- cuánticos.....	46
2.3 Esquema teórico para el cálculo de los descriptores mecánico-cuánticos.....	47

2.3.1 Generalidades de la mecánica cuántica.....	47
2.3.2 Ecuación de Schrödinger.....	49
2.3.3 Método de variaciones.....	50
2.3.4 Determinante de Slater.....	53
2.3.5 Métodos mecánico cuánticos.....	54
2.3.6 Método de Hartree-Fock.....	55
2.3.7 Funciones de Base.....	57
2.3.8 Teoría de Funcionales de la densidad.....	61
2.3.8.1 Matriz densidad.....	62
2.3.8.2 Teorema de Hohenberg-Kohn.....	63
2.3.8.3 Teorema variacional de Hohenberg-Kohn.....	64
2.3.8.4 El método de Kohn-Sham.....	65
2.3.8.5 La aproximación densidad local (LDA) y aproximación de densidad de espín local (LSDA).....	67
2.3.8.6 Funcionales del gradiente corregido o híbrido del tipo LDA y LSDA.....	68
2.3.8.7 Planteamiento de los cálculos del funcional de la densidad de Kohn-Sham.....	69
2.4 Metodología y detalles computacionales.....	70
2.4.1 Programa Gaussian98.....	72
2.4.2 Programa DRAGON.....	72
3. Capítulo 3	
3.1 Evaluación de la ruta a seguir para la optimización de los FAE's.....	74
3.2 Optimización de los FAE's con la ruta seleccionada.....	76
3.3 Similaridad.....	77
3.3.1 Análisis de los FAE's tipo I.....	79
3.3.2 Análisis de los FAE's tipo II.....	80
3.3.3 Análisis de los FAE's tipo III.....	82
3.3.4 Análisis de los FAE's tipo IV.....	83
3.3.5 Análisis de los FAE's tipo V.....	84
3.3.6 Análisis de los FAE's tipo VI.....	84
3.3.7 Análisis de cargas.....	86
Apéndice	

4. Capitulo 4	
4.1 Cálculo de los descriptores y análisis exploratorio.....	88
4.1.1 Resultados.....	88
4.1.2 Discusión.....	90
4.1.2.1 Descriptores empíricos.....	98
4.1.2.2 Descriptores de propiedad.....	98
4.1.2.3 Descriptores de aromaticidad.....	99
4.1.2.4 Descriptores constitucionales.....	99
4.1.2.5 Descriptores topológicos.....	99
4.1.2.6 Descriptores mecánico cuánticos.....	99
4.1.2.7 Valores Atípicos.....	99
4.1.2.8 Variabilidad.....	100
5. Capitulo 5	
5.1 Resultados.....	104
5.2 Discusión.....	105
5.2.1 Análisis de la matriz de correlaciones.....	105
5.2.2 Selección de los componentes principales.....	106
5.2.3 Contribución de los descriptores de los componentes principales.....	113
5.2.4 Contribuciones de cada fármaco/descriptor a la formación de los componentes principales.....	121
Conclusiones.....	125
Referencias.....	127

Objetivo General:

- ❖ Estudiar la relación estructura-actividad en un grupo de fármacos antiepilépticos desde un punto de vista cualitativo y cuantitativo para poder correlacionar algunos parámetros.

Objetivos particulares:

1. Evaluar teóricamente las repercusiones que a nivel mundial y en nuestro país tiene ésta enfermedad, así como las perspectivas que están ofreciendo en la actualidad los fármacos utilizados para su tratamiento.
2. Comprender de forma general el mecanismo de acción de los fármacos antiepilépticos para poder sustentar los criterios de selección existentes.
3. Modelar sus estructuras y encontrar una buena ruta de optimización, para así obtener las mejores geometrías de equilibrio, con los parámetros geométricos más confiables para establecer relaciones cualitativas de similitud.
4. Seleccionar un conjunto de descriptores representativos, que permitan estudiar cuantitativamente la relación estructura actividad y calcularlos para cada uno de los FAE's en estudio.
5. Establecer correlaciones entre los descriptores, para toda la población de FAE's y posibles subconjuntos mediante el análisis de componentes principales (ACP), para generar así índices que sean combinaciones lineales de los descriptores iniciales.
6. Reportar un modelo matemático *preliminar* que describa sintéticamente todo el conjunto de información obtenida y esclarezca algunas de las regularidades de grupo de fármacos en lo referente a la relación estructura-actividad.

Resumen

Se realizó un estudio de la relación estructura-actividad en una población de 15 fármacos antiepilépticos desde un punto de vista cualitativo y cuantitativo. Un aspecto importante para el cálculo de algunos descriptores moleculares es disponer de la geometría más probable de la molécula llamada *geometría de equilibrio* empleando algoritmos semiempíricos o *ab initio*. A tal efecto: del grupo de FAE's se tomó un fármaco, el cual se sometió a diversas rutas de optimización. A partir de los resultados obtenidos se eligió, una ruta en cual, el tiempo de cómputo no fuera tan costoso pero que se obtuvieran valores adecuados de ciertos parámetros geométricos; la ruta seleccionada fue la combinación de optimizaciones HF/3-21G//B3LYP/6-31G Opt con esta ruta se optimizaron las geometrías y se obtuvieron descriptores mecanocuánticos como; cargas atómicas, E_{Homo} , $E_{\text{Homo-1}}$, $\Delta E_{\text{Homo-Lumo}}$, parámetros geométricos como; las distancias y ángulos de enlace de las geometrías. Todos estos se fueron efectuaron con el programa Gaussian98. La segunda etapa fue calcular, con el programa DRAGON 3.0, un grupo de descriptores geométricos (SPH, ASP, Mecc), descriptores de aromaticidad (AROM, HOMA, HOMAT, RCI), descriptores constitucionales (Sv, Se, Sp), descriptores empíricos (Hy), descriptores topológicos (ICR, W3D, J3D) y descriptores de propiedades (Mlog P, MR).

El análisis cualitativo consistió en buscar similitudes estructurales y de carga mediante una comparación entre las geometrías de la población de los 15 FAE's y de subconjuntos clasificados según el mecanismo de acción. Se encontró que el grupo carbonilo y los nitrógenos con hibridación sp^2 y sp^3 , insertados en anillos aromáticos aparecieron frecuentemente en los tipos I, II y III. En el análisis cuantitativo se hizo primeramente un análisis exploratorio inicial de todos los datos obtenidos a través de curvas de distribución normal en forma de diagramas de barras con su respectiva curva de ajuste, lo cual permitió encontrar similitudes en el comportamiento de los descriptores y fármacos con valores atípicos a estos. Posteriormente se efectuaron correlaciones entre los descriptores, usando el método de análisis de componentes principales, una técnica estadística efectiva de análisis multivariante, lográndose la simplificación del conjunto de descriptores considerados; los coeficientes de correlación fueron obtenidos de este mismo análisis, obteniendo así los componentes principales (CP) que representan la variabilidad de los datos con lo que se obtuvieron los modelos matemáticos respectivos para la población de los 15 FAE's y los subconjuntos tipo I, II, V y la población de FAE's.

CAPITULO 1

ASPECTOS GENERALES DE LA EPILEPSIA, SU CLASIFICACION Y FARMACOTERAPIA

1.1 GENERALIDADES DE LA EPILEPSIA

La epilepsia es una enfermedad frecuente y a menudo devastadora que afecta al 1% de la población en el mundo por lo tanto afecta acerca de un millón de mexicanos. El término *epilepsia* viene del griego "estar poseído"; y su origen está relacionado con una alteración de la actividad eléctrica normal de las células nerviosas del cerebro, con brotes de energía excesiva.

Los ataques convulsivos epilépticos, se inician con descargas eléctricas sincrónicas anormales procedentes de millones de neuronas encefálicas, quizá debida a circuitos reverberantes anormales. Las descargas estimulan a muchas otras neuronas para que envíen impulsos nerviosos hacia sus vías de conducción. Como consecuencia, la persona que sufre el ataque puede contraer sus músculos de manera involuntaria, o puede sentir luces, ruidos u olores sin que sus ojos, oídos o nariz hayan sido estimulados.^[13]

La epilepsia tiene muchas causas; la mas frecuente se produce durante el nacimiento pero otras causas pueden deberse a trastornos metabólicos (hipoglucemia, hipocalcemia, uremia, hipoxia), infecciones (encefalitis o meningitis), toxinas (alcohol, tranquilizantes, alucinógenos), trastornos vasculares (hemorragia, hipotensión), los tumores y abscesos cerebrales. Sin embargo, la mayor parte de los casos de epilepsia son idiopáticos, es decir, no tienen una causa demostrable.^[3]

Las crisis epilépticas pueden ser parciales o generalizadas. En una "crisis parcial", la actividad eléctrica excesiva se limita a una parte del cerebro, o foco epiléptico y solo una actividad controlada por esa parte del cerebro se ve afectada; estas crisis parciales generalmente están relacionadas con algún daño cerebral. Cuando la actividad se extiende a todo el cerebro el paciente experimenta una "crisis generalizada"; estas crisis pueden iniciarse sin un punto de partida local y casi nunca están relacionadas con daño cerebral.^[1-2]

Hace más de un siglo, Jonh Hughlings Jackson,^[3] quien revolucionara los conceptos sobre la epilepsia, postuló que las convulsiones eran causadas por "*descargas ocasionales, repentinas, excesivas, rápidas y locales de la sustancia gris*", y que "*sobrevenía una crisis convulsiva generalizada cuando el tejido cerebral se veía invadido por actividad convulsiva iniciada en un foco anormal*". Esta importante deducción, brindó una estructura muy valiosa a los conceptos sobre los mecanismos de acción de la epilepsia.

Con el advenimiento del electroencefalograma pudo registrarse la actividad eléctrica y quedó demostrado que las diversas formas de esta enfermedad eran comportamientos anómalos de la *excitabilidad neuronal*.

1.2 NATURALEZA, TIPO Y MECANISMO DE LAS CONVULSIONES

El sistema nervioso central (SNC) es muy complejo; está constituido por millones de células comunicadas entre sí, denominadas neuronas, las cuales se encargan de la integración y transmisión de impulsos nerviosos. Las neuronas se presentan en muchas formas y tamaños diferentes; sin embargo, la mayor parte poseen las mismas partes que la neurona motriz (fig. 1.1). Esta célula posee una parte ensanchada y otra estrecha y alargada; de la parte ensanchada nacen de 5 a 7 prolongaciones denominadas dendritas, las cuales se extienden hacia fuera del cuerpo celular y se ramifican de manera extensa; la parte más estrecha se extiende como un axón largo y fibroso, y finalmente el soma, (cuerpo celular) que se localiza en la zona dendrítica y terminal del axón.

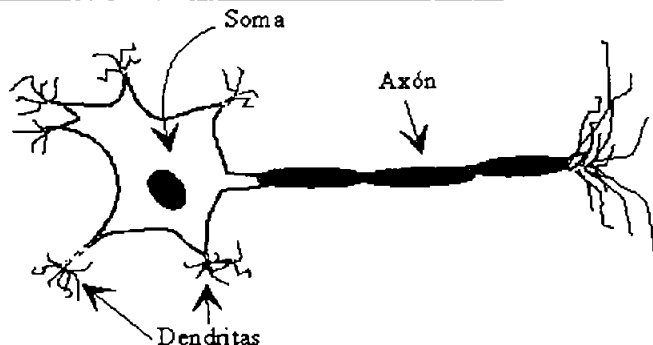


fig. 1.1 (esquema de una neurona)

La vinculación entre las neuronas para formar vías de conducción de los impulsos se realiza por contacto de la terminal del axón de una célula nerviosa (neurona presináptica) con el soma, la prolongación dendrítica o, en algunos casos con el axón de otra (neurona posináptica); también podría terminar en una célula glandular o muscular (célula posináptica). Esta unión, que no tiene continuidad anatómica, se denomina *sinapsis*.^[14]

En casi todas las especies, las neuronas están separadas mediante un espacio presináptico en el cual se encuentran difundidos los iones Na^+ , K^+ o Cl^- .

La generación y transmisión de un impulso nervioso comprende dos procesos conceptualmente independientes pero relacionados en cuanto a su función: la excitación y la conducción.

Cuando se estimula un nervio, se producen en la membrana sucesos eléctricos que no son propagados. Pero si estos hechos locales tienen características peculiares, el potencial de la membrana sufre un cambio brusco que se denomina *potencial de acción*, y este potencial es autopropagado a lo largo del axón. La *excitación* se refiere a hechos que generan un potencial de acción; y la *conducción*, a la propagación de dicho potencial de acción, el cual se alejará del sitio de excitación.

El nervio responde al estímulo eléctrico siempre y cuando esté tenga ciertas características específicas. Debe ser de intensidad y duración suficiente como para reducir el potencial a través de la membrana. Esta reducción del potencial de membrana recibe el nombre de *despolarización*, y el voltaje crítico necesario para la *propagación* del impulso se denomina *umbral de voltaje* o *potencial crítico* de descarga.

11

* Se le denomina umbral a la corriente necesaria para provocar un estímulo

La transmisión química de las uniones sinápticas produce un potencial de acción en el axón presináptico que provoca la secreción de una sustancia conocida como *neurotransmisor*, esta molécula es la encargada de transmitir un mensaje de una neurona a otra, por ello actúa de mediador químico. La función del mediador químico de los neurotransmisores consiste en regular el flujo de los iones sodio y calcio a través de los *canales iónicos*¹¹. Los neurotransmisores, envían una señal a las sustancias receptoras que son las encargadas de abrir (activación) y cerrar (inhibición) los canales iónicos.

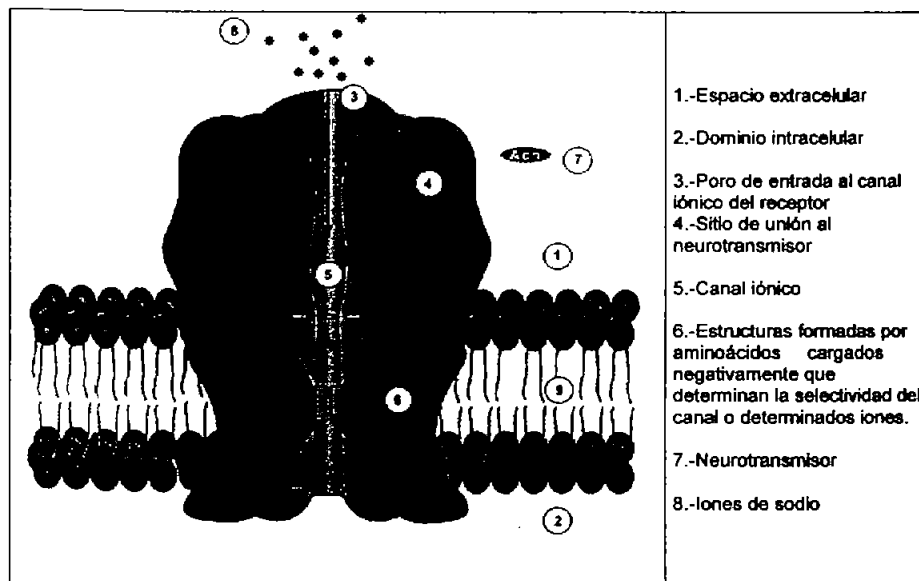


fig. 1.2 (receptor)

Este flujo de iones disminuye el potencial de membrana aumentando la probabilidad de generar potenciales de acción en la neurona y su excitación. De esta forma, los receptores (fig. 1.2) a través de los canales iónicos participan en las respuestas rápidas excitadoras o inhibitorias que dan las neuronas.^[10]

El origen de estas respuestas se relaciona con una pequeñísima corriente generada por el paso de iones a través de los canales iónicos, y es utilizada por la célula como un mecanismo de señalización muy eficiente y rápido; así los impulsos eléctricos, mandan señales desde el cerebro a nuestros músculos para que podamos movernos y realizar actividades cotidianas.

[1] _____

¹¹ Un canal iónico es una estructura proteica que forma túneles macromoleculares a través de la membrana plasmática y se encarga de controlar el flujo de partículas cargadas eléctricamente (iones) hacia el interior o exterior de las células; funciona como un canal específico para los iones (K^+ , Na^+ , Ca^{2+} y Cl^-); cada uno presenta formas y propiedades diversas, según sea el tipo de ión involucrado.

En la actualidad, los aminoácidos reconocidos como neurotransmisores son: el ácido g-amino butírico (GABA), la glicina, la taurina y los aminoácidos ácidos, ácido glutámico, histamina y ácido aspártico. Los tres primeros, que son aminoácidos neutros, tienen un efecto inhibitorio mientras que los tres últimos son claramente excitatorios. El glutamato y el aspartato están presentes en altas concentraciones en el SNC y son liberados de forma dependiente del Ca^{2+} ante estimulación eléctrica. Los sistemas de captación de alta afinidad se localizan en los terminales nerviosos de muchas vías neuronales.

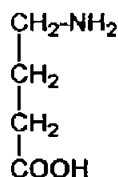
El *neurotransmisor* cerebral denominado GABA, ayuda a las neuronas a decidir ante qué señales han de responder, una habilidad cerebral básica para que el cerebro funcione al cien por ciento. Las neuronas gabaérgicas son de tipo inhibitorio, es decir, impiden que se disparen otras células, lo que permite que pasen impulsos por una cierta vía de manera regulada.

2.1 Acido Gamma Aminobutírico (GABA)

Como ya se menciona el GABA es el neurotransmisor inhibitorio predominante del SNC. El GABA se forma a partir de otro aminoácido también abundante en el cerebro; el 1 - glutamato.

El 1 - glutamato es el neurotransmisor excitatorio más importante, mientras que el GABA es el inhibitorio; y precisamente la falla en la transmisión de impulsos en las vías que utilizan estos substratos es la explicación neuroquímica de la *epilepsia*. Entre otras posibles implicaciones funcionales del GABA, se sugiere que su alteración participa en los otros trastornos neurológicos y psiquiátricos, como alcoholismo, esquizofrenia, trastornos del sueño y la enfermedad de Parkinson.

El GABA (fig. 1.3) se identificó como constituyente químico único del cerebro en 1950, pero su potencia depresora del SNC no se reconoció de inmediato solo cuando se demostró que el GABA era el único *aminoácido inhibitorio* (1963) que se encontraba exclusivamente en los nervios inhibidores y que la potencia inhibitoria de los extractos de estos medios se debía a su contenido de GABA. La descarga de GABA se correlacionó entonces con la frecuencia de la estimulación nerviosa. ^[3]



**Ácido γ -Aminobutírico
GABA**

fig. 1.3

Se distinguen dos tipos de receptores GABAérgicos: el GABA_A, (posináptico), y el GABA_B, (presináptico).

- El receptor GABA_A posináptico es un canal de Cl⁻ de compuerta de ligando que se abre después de la descarga de GABA a partir de las neuronas presinápticas
- El receptor GABA_B tiene baja afinidad y son presinápticos. Es un miembro de la familia de receptores acoplados con proteína G que actúa tanto en las vías bioquímicas como en la regulación de los canales de iones. Su función parece estar centrada en la regulación de la liberación de otros neurotransmisores distintos al GABA, desde la neurona presináptica por excitabilidad del GABA_B y actuando a través de la intervención del Ca⁺⁺.

Se ha caracterizado bien la proteína receptora del GABA_A a causa de una gran abundancia y su función en casi todos los circuitos neuronales.

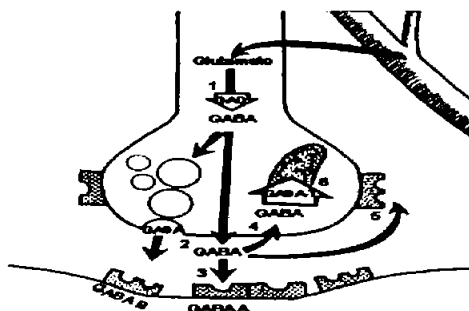


fig 1.4

La sinapsis GABAérgica. El ácido y aminobutirato (GABA) se sintetiza a partir del glutamato a través de una descarboxilasa (1). El GABA puede liberarse hacia el espacio sináptico directamente o desde almacenes vesiculares (2). Una vez fuera de la terminal, el GABA puede ocupar receptores postsinápticos (3), los cuales se han clasificado en tipo A (GABA_A) o el tipo B (GABA_B). El aminoácido puede recaptarse (4), ocupar autorreceptores (AR), que usualmente son tipo B (5), o metabolizarse por la transaminasa del GABA (GABA-T) (6).

1.2.2 Tipo de convulsiones

1.2.2.1 Crisis parcial

Son las crisis que parecen empezar en una zona del cerebro y no extenderse necesariamente a todo el cerebro o afectar a los hemisferios. Según el punto en que se encuentre el foco epiléptico, pueden aparecer diferentes síntomas y esas crisis se denominan crisis focales. En este tipo de crisis, el canal comprometido es el de Na^+ .

Esta se subdivide en: parcial simple (estas crisis dependen de las manifestaciones clínicas que incluyen fenómenos relacionados con su localización), compleja, y tónico clónicas generalizadas de manera secundaria; a continuación se describe cada una de ellas:

- **Simple:** Se presentan sacudidas en alguna parte del cuerpo (dedos, manos, pies) dependiendo de la corteza activada por la crisis convulsiva que duran aproximadamente 20 a 60 s. El aspecto clave es la conservación del conocimiento.
- **Compleja:** Pérdida del conocimiento que dura 30" a 2', en muchos casos aunada a movimientos propositivos como mover los labios o agitar la mano.
- **Tonicoclónicas generalizadas de manera secundaria:** Pérdida del conocimiento y contracciones sostenidas (tónicas) de los músculos de todo el cuerpo, a lo que siguen períodos de contracción muscular alternada con períodos de relajación (convulsiones clónica), que en su forma característica duran uno a dos minutos, conservando su inicio parcial. [2,3]

1.2.2.2 Crisis Generalizada

Como ya se mencionó anteriormente las convulsiones de tipo generalizado se originan sin un punto de partida local, afectando por tanto desde su inicio a ambos hemisferios. Suele alterarse la conciencia y ésta suele ser la manifestación inicial; tienen con frecuencia su comienzo en la infancia o adolescencia y suelen recogerse antecedentes hereditarios. En este tipo de crisis no hay daño cerebral y los cambios corresponden a procesos moleculares a nivel de canales de Ca^{2+} , Cl^- aminoácidos y/o GABA.

Se subdivide en diferentes tipos de acuerdo a las manifestaciones que se presenten; estas son: ausencias, mioclónicas, tónicas, clónicas, tónico-clónicas y atónicas.

- **Ausencias:** Breves pérdidas de conciencia, súbitas, que duran por término medio de 5 a 15 segundos, este tipo de crisis es más común en niños que en adultos.
- **Mioclónica:** Son movimientos espasmódicos súbitos, como sacudidas de un músculo o grupo de músculos, manifestación de sobresalto, susto o brinco, no rítmico en donde se recuerda el evento por su corta duración (quizá de un segundo de duración),
- **Clónica:** Corresponde a un fenómeno en el cual se presentan sacudidas en el cuerpo lo que provoca una caída en el suelo.
- **Tónica:** Contracción generalizada y sostenida con hiperextensión, se manifiesta con rigidez en los músculos torácicos y la cara puede ponerse azul.
- **Tónico-Clónica:** En este caso primero se presenta una rigidez en el cuerpo (tónica) y luego sacudidas rápidas (clónica), se da una pérdida de conciencia y se presenta un desvanecimiento provocando una caída en el suelo.
- **Atónica:** Crisis inhibitoria, donde el paciente cae súbitamente en la que no se presenta rigidez ni sacudidas en el cuerpo.

Algunas veces también se pueden manifestar diferentes combinaciones de los tipos de crisis como por ejemplo; mioclónica-tónico-clónica, esto va a depender de las manifestaciones que se presenten durante la etapa de crisis y con base en esto se va a llevar acabo la farmacoterapia. Al final del capítulo se presenta unas tablas en las cuales se encuentran los fármacos empleados para las diversas crisis existentes.

1.2.3 Mecanismo de acción de las convulsiones

1.2.3.1 Mecanismo de acción de la crisis parcial

Los análisis electrofisiológicos de neuronas individuales durante una crisis convulsiva parcial muestran que las neuronas presentan *despolarización y potenciales de acción de activación a frecuencias altas*. Este patrón de activación neuronal es característico de las convulsiones, y es infrecuente durante la actividad neuronal fisiológica.

Se han creado distintos fármacos para inhibir la activación de alta frecuencia la cual se considera mediada por el decremento de la capacidad de los canales del Na^+ para producir un potencial de acción en la membrana de una neurona. [3] Esto es, se requiere la apertura desencadenada por la despolarización de los canales de Na^+ en la membrana axoniana de una neurona, para que se produzca un potencial de acción. Después de su apertura, los canales se cierran de manera espontánea, proceso que se denomina inactivación; al recuperarse de la inactivación, los canales de Na^+ quedan de nuevo preparados para participar en otro potencial de acción. Cuando la activación ocurre a una velocidad baja, hay tiempo suficiente para que los canales de Na^+ se recuperen de la inactivación y esta tiene poco o ningún efecto en la estimulación de baja frecuencia. Por tanto, el decremento de la velocidad de recuperación de los canales de Na^+ limitará la capacidad de una neurona para activar a frecuencias altas; y está es la acción de algunos fármacos anticonvulsivos: estos fármacos se indican en la fig. 1.5.

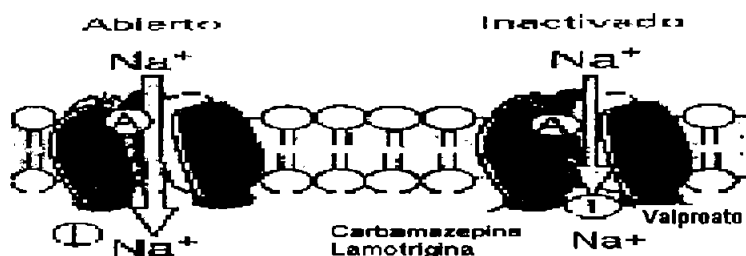


fig. 1.5

Estos fármacos prolongan la inactivación de los canales del Na^+ y por tanto reducir la capacidad de las neuronas para efectuar activación a frecuencias altas. El propio canal inactivado parece conservarse abierto pero queda bloqueado por la puerta de inactivación.

Así el incremento de la inhibición sináptica mediada por el GABA reduce la excitabilidad neuronal y eleva el umbral convulsivo. Entonces la activación del receptor posináptico GABA_A inhibe a la célula posináptica incrementa el flujo de iones Cl^- hacia el interior de la célula, e hiperpolariza a la neurona.

Se supone que la acción de diversos fármacos es bloquear las convulsiones al regular la inhibición sináptica mediada por GABA a través de una activación en sitios distintos de la sinapsis. Este mecanismo tal vez sea eficaz contra las convulsiones parciales y tónico-clónicas.^[3]

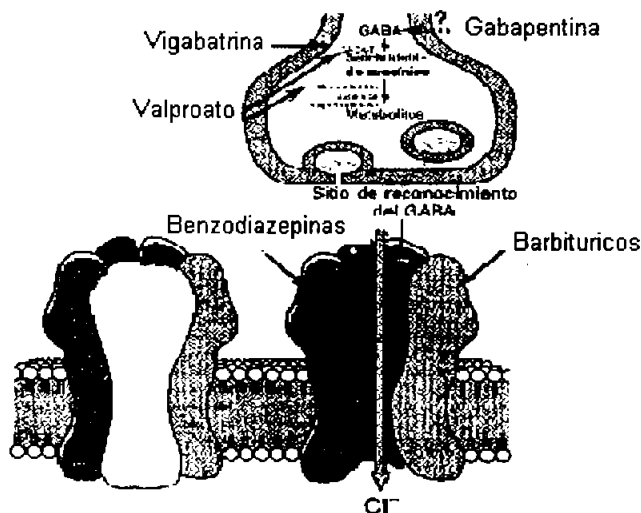


Fig. 1.6

Se muestra que la presencia de GABA; el receptor GABA_A se abre lo que permite la entrada de Cl⁻, que a su vez incrementa la polarización de la membrana. Algunos fármacos anticonvulsivos actúan mediante la reducción del metabolismo del GABA. Otros actúan a nivel del receptor GABA_A e incrementan la entrada de Cl⁻ por la reacción de GABA.

1.2.3.2 Mecanismo de acción de la crisis generalizada

A diferencia de las convulsiones parciales, originadas en regiones circunscritas de la corteza cerebral, las convulsiones de inicio generalizado se originan en la activación recíproca del tálamo y de dicha corteza. La sincronía sobresaliente en la aparición de las descargas convulsivas generalizadas en zonas diseminadas de la neocorteza dio origen a la idea de que sincronizaba estas descargas convulsivas una estructura situada en el tálamo o tallo encefálico o en ambos sitios.

Una propiedad intrínseca de las neuronas talámicas es que posee una función central en la generación de espigas y ondas con una frecuencia de tres por segundo; esto origina una forma particular de corriente de Ca^{2+} regulada por voltaje, la corriente de umbral bajo ("T"). No obstante su pequeño tamaño, en la mayor parte de las neuronas, principalmente en las del tálamo, la corriente T es de gran amplitud y su activación media la descarga de potenciales de acción de las neuronas.

De esta forma, el mecanismo principal por medio del cual parece actuar la mayor parte de los fármacos en las crisis de ausencias es la inhibición de la corriente T, lo cual reduce el flujo de iones Ca^{2+} a través de los canales de Ca^{2+} del tipo T, reduciéndose el ritmo talámico de de generación de espigas y ondas.

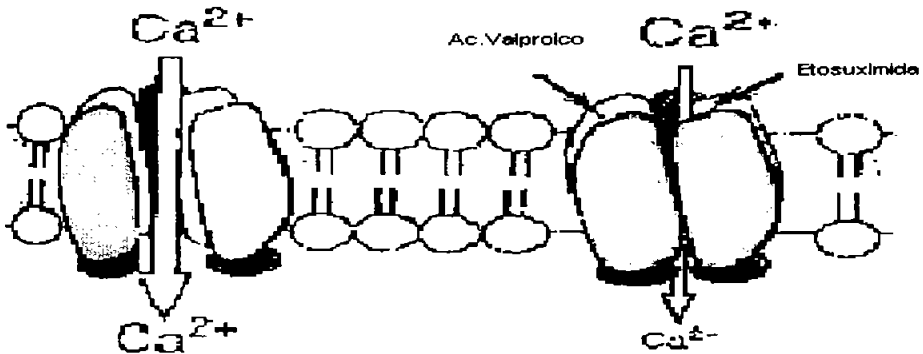


fig. 1.7

Algunos fármacos presentados en esta figura reducen el flujo de Ca^{2+} a través de los canales de Ca^{2+} del tipo T.

En general, la inhibición de los canales de iones regulados por voltaje es un mecanismo frecuente de acción de los anticonvulsivos; aquellos fármacos que fueron descritos para las crisis parciales inhiben a los canales de Na^+ y los fármacos indicados para las crisis de ausencia bloquean a los canales del Ca^{2+} activados también por el voltaje; la fig. 1.6 lista algunos de los FAE's con este mecanismo de acción.

1.3 LOS FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS (FAE'S)

El tratamiento de las epilepsias se inició a mediados del S. XIX con la introducción de los bromuros por Sir Charles Locock. Se empezó a usar el fenobarbital como anestésico y en el mismo año se señaló como el primer compuesto orgánico sintético reconocido por su actividad anticonvulsiva (Hauptmann, 1912); sus propiedades sedantes llevó a los investigadores a someterlo a prueba y demostrar su eficacia para suprimir las convulsiones.^[9]

Las estructuras químicas de la mayor parte de los fármacos que aparecieron antes de 1965 guardaban relación estrecha con el fenobarbital; entre ellas están fenilhidantoinas y succinimidas. Las sustancias que aparecen después de 1965 son las benzodiazepinas (clonazepam), un iminoestilbena (carbamazepina), un ácido carboxílico de cadena ramificada (ácido valproico), una feniltiazina (lamotrigina) y un análogo cíclico del GABA (gabapentina).

El médico que trata a los pacientes epilépticos afronta por tanto, un riesgo al seleccionar el fármaco adecuado o la combinación de varios para lograr un mejor control de las convulsiones del paciente; si ignora una valoración previa de los efectos adversos que éstos pueden ocasionar el riesgo es mayor. Para reducir la toxicidad, suele buscarse el tratamiento con un solo fármaco;^[9] sin embargo, la elección de un tratamiento antiepiléptico debe considerar diferentes aspectos del mismo encaminados a mejorar la calidad de vida del paciente, siendo el control de crisis un punto fundamental más no el único que el médico debe tomar en cuenta.

El fármaco anticonvulsivo ideal debería suprimir todas las convulsiones, sin generar efectos adversos de ninguna clase. Desafortunadamente, los medicamentos de uso actual logran el control de la actividad convulsiva en algunos pacientes, no sin causar, en muchos casos, efectos adversos que varían desde un trastorno mínimo del SNC hasta muerte por anemia o insuficiencia hepática. Por ello las razones para continuar con la búsqueda de nuevas moléculas antiepilépticas podrían resumirse en:

- a) las epilepsias están entre los procesos neurológicos más frecuentes, con una prevalencia aparentemente uniforme en todo el mundo situada entre el 0.5% y 0.8% de la población general (como mínimo un epiléptico por cada 200 habitantes);
- b) para la mayoría de las habitantes (90-95%) el único tratamiento capaz de impedir la aparición de una crisis es el farmacológico;
- c) aunque muchos pacientes pueden suprimir la medicación sin que aparezcan las crisis, alrededor del 30 % de los enfermos van a recaer al intentar suprimir el tratamiento, por que van a precisarlo de por vida;
- d) todos los FAE's disponibles son potencialmente neurotóxicos y poseen efectos adversos para otros sistemas; finalmente y sin duda la más importante;
- e) un 20-25% de los enfermos epilépticos responden mal o son refractarios a los FAE's actuales por lo que desarrollan penosas formas crónicas de epilepsia con crisis no controladas.^[5]

1.3.1 Clasificación de los FAE's

Un fármaco se define como una sustancia pura, químicamente definida, extraída de fuentes naturales o sintetizadas en el laboratorio, dotado de una acción biológica, que puede o no ser aprovechada por sus efectos terapéuticos. Fármaco antiepiléptico significa que previenen el desarrollo de la epilepsia.^[15] Los FAE's han sido clasificados de acuerdo a su mecanismo de acción terapéutica como:^[5]

Tipo I

Bloqueantes de canales de sodio; este fenómeno aparece mediante el decremento en la velocidad de recuperación de los canales de Na⁺ activados por el voltaje, a partir de la inactivación. Son efectivos en ataques parciales y secundariamente en ataques generalizados tónico-clónicos pero no en ausencias.

Ejemplo; *Carbamazepina, Fenitoina y Lamotrigina.*

Tipo II

Bloqueantes de canales de cloro; intensifican el incremento inducido por GABA en la conductancia del Cl⁻.

Ejemplos: Clobazam, Clonazepam, Diazepam, Nitrazepam y Primidona.

Tipo III

Bloqueantes de canales Ca²⁺; reduce las corrientes del Ca²⁺ de bajo umbral (corrientes T) en las neuronas talámicas, tienen eficacia relativa en los ataques de ausencias.

Ejemplos: *Etosuximida*.

Tipo IV

Estimulantes de la liberación presináptica de GABA; actúa incrementando la concentración del mismo en la sinapsis gabaérgicas del cerebro, mediante la inhibición irreversible de la GABA-transaminasa.

Ejemplos: *Vigabatrina*.

Tipo V

Tienen diversos tipos de mecanismo de acción, pueden ser como tipo I y II o tipo III y IV o diferentes combinaciones.

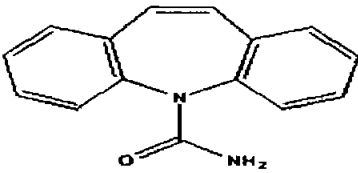
Ejemplos: Ácido Valproico, Topiramato, Fenobarbital y Felbamato.

Tipo VI

No se conoce su mecanismo de acción. La Gabapentina es un nuevo fármaco diseñado para actuar como agonista de GABA, pero parece actuar por un mecanismo nuevo aun no identificado.

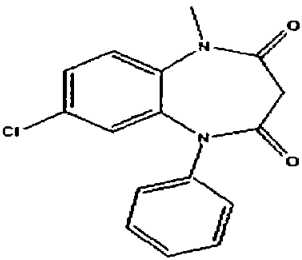
1.3.2 Características y efectos secundarios de los FAE'S

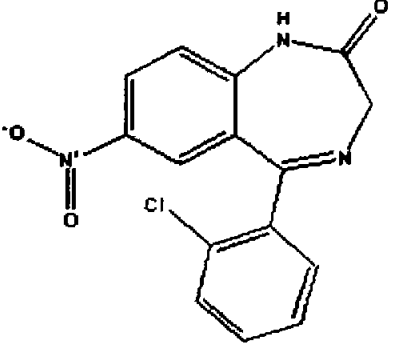
Las siguientes tablas presentan algunas características de todos los FAE's, que se considerarán en el estudio: estructura química,^[12] fórmula química, características y administración, efectos secundarios, mecanismo de acción y tipo de FAE.^[3-9] El objetivo de esta sección es disponer de una información mínima estructural y farmacológica, la cual puede ser consultada en caso de ser necesario.

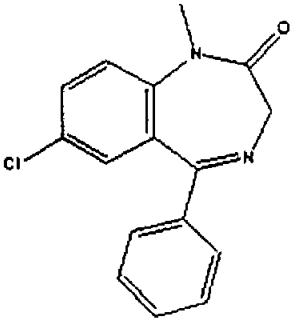
ESTRUCTURA QUÍMICA DEL FAE	CARACTERÍSTICAS Y ADMINISTRACION
<p style="text-align: center;">Carbamazepina</p>  <p>Nomenclatura: 5-carbamoyl-5H-dibenz[b,f]azepina; 5H-Dibenz[b,f]azepina-5-carboxamide.</p> <p>Nombre comercial: Epitol, Tegertol, Tegretol, Teril.</p>	<p>Anticonvulsivo que se ha utilizado desde 1960. Es un derivado del iminoestilbeno, con un grupo carbamilo en la posición 5, está mitad es esencial para la actividad convulsiva.</p> <p>Dosis: 200 mg por vía oral 3 veces al día en el primer día. Puede aumentarse en 200 mg por vía oral diarios en dosis fraccionadas con intervalos de 6 a 8 horas (adultos y niños mayores de 12 años).</p> <p>De 10 a 12 mg/kg diarios vía oral en 2 a 4 dosis fraccionadas. (Niños de 12 años y menores).</p>
EFECTOS SECUNDARIOS	MECANISMO DE ACCION Y TIPO DE FAE
<p>Hemáticas: anemia aplásica, leucocitosis</p> <p>SNC: mareo, vértigo, fatiga, ataxia, agravamiento de convulsiones, trastornos del habla.</p> <p>CV: insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, hipotensión.</p> <p>OONG: conjuntivitis, sequedad bucal y faríngea, visión borrosa, diplopía, nistagmo.</p> <p>GI: náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, anorexia, estomatitis, glositis, sequedad bucal.</p> <p>Hepáticas: anormalidad de las pruebas de función hepática, hepatitis.</p> <p>Metabólicas: intoxicación por agua, hipocalcemia.</p> <p>Dérmicas: exantema, urticaria, eritema multiforme.</p>	<p>TIPO I:</p> <p>Bloqueante de canal de sodio. Patrones de convulsión tónico-clónica generalizada (gran mal), parcial-compleja (psicomotora) y mixta.</p> <p>Actúa inhibiendo la propagación del impulso nervioso desde el foco epiléptico.</p> <p>En la actualidad se considera un medicamento primario, para el tratamiento de las convulsiones parciales y tonicoclónicas. Se relaciona con los antidepresores tricíclicos</p>

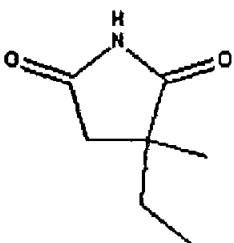
SNC: sistema nervioso central, **CV:** cardiovascular, **OONG:** ojos, oídos, nariz y garganta,

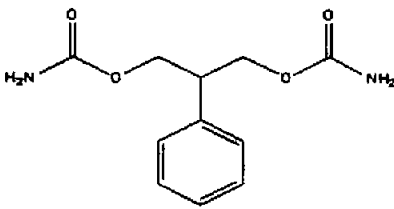
GI: gastrointestinal, **GU:** ginecouterino.

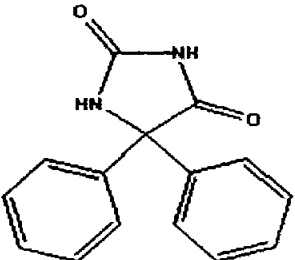
ESTRUCTURA QUÍMICA DEL FAE	CARACTERÍSTICAS Y ADMINISTRACION
<p style="text-align: center;">Clobazam</p>  <p>Nomenclatura: 7-Clor-1-metil-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepina-2,4(3H,5H)diona. Nombre Comercial Clamyl, Noiafren.</p>	<p>Es un agente benzodiazepínico ansiolítico que fue introducido en 1975 y mucho tiempo después se reconocieron sus propiedades antiepilépticas. Tranquilizante perteneciente a la familia de las benzodiazepinas.</p> <p>Dosis: inicial en adultos y adolescentes sobre 15 años debe ser baja (5 a 15 mg diarios), y, si es necesario, aumentos graduales hasta una dosis máxima de 80 mg/día. Dosis de hasta 30 mg pueden ser tomadas como dosis únicas por la tarde. Dosis inicial en niños entre 3 y 15 años de edad normalmente es 5 mg. Dosis de mantención de 0.3 - 1.0 mg/kg de peso/día usualmente es suficiente.</p>
EFECTOS SECUNDARIOS	MECANISMO DE ACCION Y TIPO DE FAE
<p>SNC: cansancio y somnolencia, torpeza emocional, confusión, cefalea, constipación, mareos, debilidad muscular, ataxia o temblor fino de dedos también pueden presentarse. hablar enlentecido o inentendible, inestabilidad de la marcha y otras funciones motoras.</p> <p>OONG: desórdenes visuales (diplopía, nistagmus)</p> <p>GI: pérdida del apetito, náuseas, sequedad de la boca.</p> <p>Metabólicas: aumento de peso</p> <p>Dérmicas: erupciones (urticaria)</p>	<p>TIPO II:</p> <p>Acción directa sobre los canales de cloro. Esta droga es útil en crisis parciales, aunque se vio que la droga es útil en pacientes con crisis de ausencia típicas y atípicas, en aquellas con convulsiones mioclonicas y crisis tónico-clónicas secundaria- mente generalizadas; en crisis atónicas y en aquellas con síndrome de Lenox-Gastaud.</p>

ESTRUCTURA QUÍMICA DEL FAE	CARACTERÍSTICAS Y ADMINISTRACION
<p style="text-align: center;">Clonazepam</p>  <p>Nomenclatura: 5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona. Nombre comercial: Clonopin, Klonopin, Rivotril.</p>	<p>El <i>clonazepam</i> pertenece al grupo de las benzodiazepinas; es anticonvulsionante. Clonazepam posee todos los efectos farmacológicos característicos de las benzodiazepinas: ansiolítico, sedante; disminuye rápidamente muchos tipos de actividad paroxismal: descargas de puntas y ondas en las crisis de ausencias típicas.</p> <p>Dosis: La dosis inicial no exceder de 1.5 mg diarios por vía oral, fraccionados en 3 dosis. Podrá aumentarse 0.5 a 1mg cada 3 días, hasta controlar las convulsiones. La dosis máxima recomendada es de 20 mg.</p>
EFECTOS SECUNDARIOS	MECANISMO DE ACCION Y TIPO DE FAE
<p>Hemáticas: leucopenia SNC: ataxia trastornos de conducta (en especial en niños), habla balbuceante, temblor confusión y cefalea. CV: disritmias (han ocurrido muertes). OONG: aumento de la salivación, diplopía, nistagmo, movimientos anormales de los ojos, rinorrea. GI: estreñimiento, gastritis cambio en el apetito, náuseas, sed anormal dolor de encías. Metabólicas: hipocalcemia Dérmicas: exantema</p>	<p>TIPO II:</p> <p>Fármaco de acción directa sobre los canales de cloro.</p> <p>Clonazepam está indicado solo o como adyuvante, en el tratamiento del síndrome de Lennox-Gastaut (variante del mal petit), crisis convulsivas y mioclónicas. Puede ser empleado en pacientes con crisis de ausencia (petit mal) refractarias a las succinimidas. Clonazepam está indicado como fármaco de segunda elección en los espasmos infantiles (síndrome de West).</p>

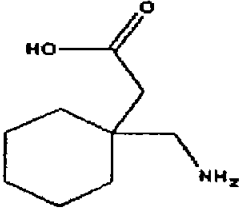
ESTRUCTURA QUÍMICA DEL FAE	CARACTERISTICAS Y ADMINISTRACION
<p style="text-align: center;">Diazepam</p>  <p>Nomenclatura: 1-metil-5-fenil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona. Nombre comercial: Valeo, valitran, Valium, Valium R, Valrelease, Zipan.</p>	<p>El principio activo de Diazepam pertenece al grupo de los tranquilizantes benzodiazepínicos, sustancias que tienen propiedades ansiolíticas y antineuróticas, psicosedativas y antiagresivas, sedantes, miorelajantes (del músculo estriado y uterino), <i>anticonvulsivantes</i> y potencializadoras de hipnóticos, anestésicos y analgésicos. Se sabe actualmente que estos efectos se basan en un refuerzo de la acción del ácido gama-aminobutírico (GABA), principal neurotransmisor inhibitor, en el cerebro.</p> <p>Dosis: De 5 a 10 mg repetidos en intervalos de 10 a 15 minutos hasta una dosis máxima de 5 mg. Lactantes de 1 mes hasta niños de 5 años: 0.2 a 0.5 mg/kg cada 2 a 5 minutos hasta una dosis máxima de 5 mg. Niños de 5 años o más: 1 mg cada 2 a 5 minutos hasta un máximo de 10 mg. Este es un medicamento que es aplicado por medio de una inyección.</p>
EFECTOS SECUNDARIOS	MECANISMO DE ACCION Y TIPO DE FAE
<p>SNC: confusión, depresión, somnolencia, letargo, efecto de resaca, ataxia, mareo, síncope, pesadillas, fatiga, lenguaje balbuceante, temblores vértigo, cefalea, calambres musculares, parestesias, nerviosismo, euforia. CV: colapso cardiovascular, hipotensión transitoria, bradicardia, disritmias. OONG: diploplia, visión borrosa, fotosensibilidad, nistagmo. GI: estreñimiento, cambios en la salivación, anorexia sabor metálico, náuseas, vomito y malestar abdominal. GU: incontinencia o retención urinaria Dérmicas: urticaria, erupciones. Locales: dolor, flebitis en el sitio de la inyección descamación de la piel.</p>	<p>TIPO II:</p> <p>Fármaco de acción directa sobre los canales de cloro. Este fármaco ayuda a las convulsiones parciales combinadas con otros.</p>

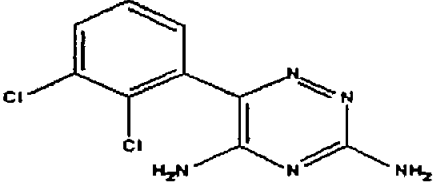
ESTRUCTURA QUÍMICA DEL FAE	CARACTERISTICAS Y ADMINISTRACION
<p style="text-align: center;">Etosuximida</p>  <p>Nomenclatura: 2-Etil-2-metilsuccinimida Nombre comercial: Etosuximida, Zarontin.</p>	<p>Antiepiléptico derivado de la succinimida. Las succinimidias se obtuvieron a partir de la búsqueda de medicamentos eficaces menos tóxicos para el tratamiento de las crisis de ausencia. La etosuximida es un compuesto primario para tratar este tipo de epilepsia. La etosuximida bloquea la liberación de distintos neurotransmisores estimulantes a nivel cerebral normalizando la conducción de señales a través de los nervios previniendo la aparición de crisis epilépticas.</p> <p>Dosis: Dosis en adultos y niños mayores de 6 años: 500 mg al día, aumentando la dosis en 250 mg cada 4 ó 7 días hasta una dosis de mantenimiento de 15 a 40 mg por Kg. de peso al día. La dosis máxima es de 2000 mg al día. Dosis en niños de 3 a 6 años: 250 mg al día, aumentando la dosis en 125 mg cada 4 ó 7 días hasta una dosis de mantenimiento de 15 a 40 mg por Kg. de peso al día. La dosis máxima es de 1000 mg al día.</p>
EFECTOS SECUNDARIOS	MECANISMO DE ACCION Y TIPO DE FAE
<p>Hemáticas: anemia aplasia, leucopenia. SNC: letargo, cefalea, fatiga, mareo, ataxia irritabilidad, hipo, euforia, somnolencia, conducta psicótica. OONG: miopía. GI: nauseas, vomito, diarrea, hipertrofia de encías, perdida de peso, calambres, tumefacción de la lengua, anorexia, dolor epigástrico y abdominal. GU: hemorragia vaginal. Dérmicas: urticaria, erupciones pruriginosas y eritematosas, hirsutismo, síndrome Stevens-Johnson, síndromes de tipo lopus.</p>	<p>TIPO III:</p> <p>Actúa, antagonizando de forma selectiva los canales de calcio voltaje-dependientes de tipo T, en neuronas talámicas. De elección en los ataques de ausencias.</p>

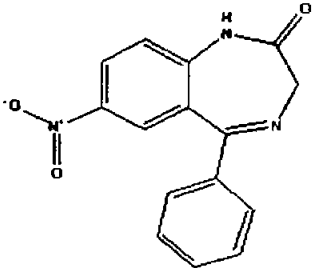
ESTRUCTURA QUÍMICA DEL FAE	CARACTERÍSTICAS Y ADMINISTRACION
<p style="text-align: center;">Felbamato</p>  <p>Nomenclatura: 2-Fenil-1,3-propanodiol dicarbamato. Nombre comercial: Felbamate, Felbatol.</p>	<p>Fue aprobado en 1993 como droga coadyuvante en la epilepsia. Es un antiepiléptico estructuralmente parecido al meprobamato, sin la tolerancia y dependencia de éste. Tiene un espectro de actividad parecido a la fenitoína y a la carbamazepina.</p> <p>Dosis: No se encuentra bien definida debido a riesgo de efectos adversos ya que la FDA (Food and Drug Administration) a restringido su uso.</p>
EFECTOS SECUNDARIOS	MECANISMO DE ACCION Y TIPO DE FAE
<p>Hemáticas: anemia. SNC: cefalea, mareos, insomnio, fatiga, somnolencia. GI: anorexia, náuseas y vómitos.</p>	<p>TIPO V: Su mecanismo de acción anticonvulsivante se, podría unirse a los sitios de enlace de glicina en el receptor de N-metil -D-aspartato (NMDA). El felbamato es un nuevo anticonvulsivante útil para controlar las diferentes crisis que se producen en el síndrome de Lennox Gastaut. También es efectivo como coadyuvante y en monoterapia en crisis parciales que son refractarias a carbamazepina y/o fenitoína.</p>

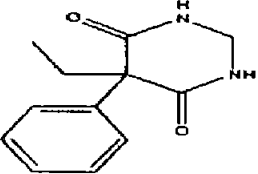
ESTRUCTURA QUÍMICA DEL FAE	MECANISMO DE ACCION Y TIPO DE FAE
<p style="text-align: center;">Fenitoína</p>  <p>Nomenclatura: 5,5-Difenilhidantoina. Nombre comercial: hydantoinal, Hydantol, Dilantin.</p>	<p>La <i>fenitoína</i> ejerce sus acciones anticonvulsivantes sin producir una depresión generalizada del SNC. La fenitoína no afecta el umbral del estímulo (no "inhibe" el comienzo de las descargas epilépticas), limita la propagación de la actividad convulsiva.</p> <p>Dosis: la dosis oral de ataque es de 1 g/día fraccionado en 3 dosis (400 mg, 300 mg, 300 mg) administrados con intervalos de 2 horas. La dosis de sostén es de 300 mg diarios por vía oral (acción prolongada) o fraccionada 3 veces al día.</p>
EFECTOS SECUNDARIOS	MECANISMO DE ACCION Y TIPO DE FAE
<p>Hemáticas: trombocitopenia, leucopenia, agrulocitosis, pancitopenia, macrocitosis. SNC: ataxia, lenguaje balbuceante, confusión, mareo, insomnio, nerviosismo, sacudidas, cefalea CV: hipotensión, fibrilación, ventricular OONG: nistagmo, diplopía, visión borrosa. GI: nauseas, vómitos hiperplasias, gingival Hepáticas: hepatitis tóxica Dérmicas: Erupción escarlatiniforme o morbiliforme dermatitis bulosa, exfoliativa o purpúrica: Síndrome de Stevens-Johnson; lupus y fotosensibilidad. Locales: dolor, necrosis e inflamación en el sitio de inyección, síndrome del guante púrpura.</p>	<p>TIPO I:</p> <p>La fenitoína actúa en canales de sodio voltaje sensibles estabilizando las membranas neuronales contra la hiperexcitabilidad. La fenitoína produce una inhibición del canal de sodio <i>dependiente del voltaje</i> y también inhibe mejor los canales que se abren y cierran continuamente (dependiente de frecuencia). Por ello la fenitoína es selectiva para neuronas hiperexcitadas y a concentraciones farmacológicas no modifica la excitabilidad celular normal.</p>

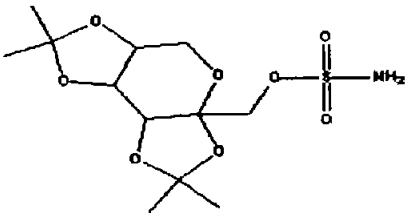
ESTRUCTURA QUÍMICA DEL FAE	CARACTERÍSTICAS Y ADMINISTRACION
<p style="text-align: center;">Fenobarbital</p>  <p>Nomenclatura: 5-Etil-5-fenilbarbitúrico ácido.</p> <p>Nombre comercial: Barbita, Gardenal, Solfoton.</p>	<p>El fenobarbital fue el primer compuesto orgánico sintético en el que se reconoció la actividad convulsiva (Hauptmann, 1912)</p> <p>Dosis: Su larga vida media permite una sola toma diaria, y usando dosis de ataque de (10 -20 mg/kg) se adquiere rápidamente un estado estable siguiéndose luego con dosis mucho menores (2-6 mg/kg/día) de mantenimiento. Sin dosis de ataque en dos semanas se alcanza el estado estable.</p>
EFECTOS SECUNDARIOS	MECANISMO DE ACCION Y TIPO DE FAE
<p>SNC: somnolencia, letargo, vértigo, cefalea, depresión del SNC, excitación, paradójica, confusión ya agitación; hiperexcitabilidad en los niños; insomnio de rebote, aumento de sueños y pesadillas, posiblemente convulsiones (después de supresión aguda o de reducción de la dosis).</p> <p>CV: Hipotensión, bradicardia, colapso circulatorio.</p> <p>OONG: miosis</p> <p>GI: dolor epigástrico, náuseas, vómitos, diarrea estreñimiento.</p> <p>Hepáticas:</p> <p>Dérmicas: urticaria, erupción, dermatitis esfoliativa y síndrome de Stevens-Johnson.</p> <p>Locales: tromboflebitis, dolor y posible daño de los tejidos en el sitio de inyección extravascular.</p>	<p>TIPO V:</p> <p>El fenobarbital inhibe las crisis inducidas por electroshock máximo y por pentilentetrazol. Eleva el umbral de estímulo y limita la propagación de la actividad del foco epileptógeno.</p> <p>Su mecanismo de acción anticonvulsivo se intenta explicar teniendo en cuenta que aparece en dosis más bajas que las sedantes y que no se desarrolla tolerancia para este efecto. El fenobarbital facilita la inhibición GABAérgica actuando sobre el sitio aceptor para barbitúricos en el canal de Cl⁻ del receptor GABA-A. Los barbitúricos aumentan las probabilidades de apertura del canal de Cl⁻ y el tiempo de permanencia de abierto. Otros efectos sobre canales de K y calcio (tipo N) podrían ser importantes pero aún no se aclaró su rol.</p> <p>Actúa par las convulsiones tónico-clónicas generalizadas y para estados epilépticos. Son menos útiles para convulsiones parciales y mioclónicas.</p>

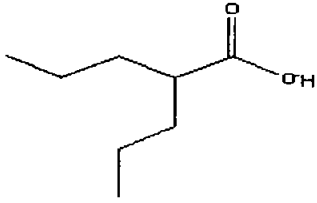
ESTRUCTURA QUÍMICA DEL FAE	CARACTERÍSTICAS Y ADMINISTRACION
<p style="text-align: center;">Gabapentina</p>  <p>Nomenclatura: 1-Aminometilciclohexanoacético ácido. Nombre comercial: gabapentin, Neurontin.</p>	<p>Fue aprobada para su utilización en 1994 en EEUU. Es un nuevo agente antiepiléptico. La estructura química de la gabapentina consiste en una molécula de GABA ligada de manera covalente a un anillo ciclohexano lipófilo.</p> <p>Dosis: la gabapentina como terapia suplementaria en dosis de 600 a 1800 mg/día redujo en un 30% la frecuencia de las crisis.</p>
EFECTOS SECUNDARIOS	MECANISMO DE ACCION Y TIPO DE FAE
<p>SNC: son somnolencia, vértigo y ataxia, en menor frecuencia fatiga, nistagmo y temblor. OONG: diplopía, faringitis.</p>	<p>Se expende como tratamiento coadyuvante para crisis parciales (tónico, clónicas) o generalizadas mal controladas con antiepilépticos clásicos.</p> <p>La gabapentina es un aminoácido estructuralmente relacionado con el GABA. La gabapentina se diseñó para actuar como agonista del GABA de actividad central y su alta solubilidad tiene como finalidad facilitar su transferencia a través de la barrera hematoencefálica.</p> <p>Su mecanismo preciso de acción no se conoce bien, se piensa que se une a receptores propios en el cerebro.</p>

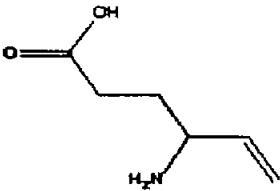
ESTRUCTURA QUÍMICA DEL FAE	CARACTERÍSTICAS Y ADMINISTRACION
<p style="text-align: center;">Lamotrigina</p>  <p>Nomenclatura: 6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazina-3,5-diamina; Nombre comercial: Lamictal; Lamotrigine</p>	<p>Aunque no se relaciona químicamente con otros antiepilépticos, tiene semejanzas con la fenitoína.</p> <p>Dosis: niños la dosis es 5-15 mg/Kg/día y en adolescentes y adultos es de 200-400 mg/día.</p>
EFECTOS SECUNDARIOS	MECANISMO DE ACCION Y TIPO DE FAE
<p>SNC: cefalea, somnolencia, ataxia y en menor frecuencia mareos, náuseas, nerviosismo. OONG: diplopía</p>	<p>TIPO I:</p> <p>Actúa en canales de sodio voltaje sensibles, estabiliza las membranas neuronales e inhibe la liberación de neurotransmisores excitatorios, especialmente glutamato, posee actividad antífólica.</p> <p>Tienen especial interés en la lamotrigina por ser efectiva en niños con convulsiones generalizadas idiopáticas, ya que parece no alterar la parte cognoscitiva.</p>

ESTRUCTURA QUIMICA DEL FAE	CARACTERISTICAS Y ADMINISTRACION
<p style="text-align: center;">Nitrazepam</p>  <p>Nomenclatura: 1,3-Dihidro-7-nitro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona. Nombre Comercial: Alodorm, Mogadon, Nitrados, Nitrazepam.</p>	<p>Se utiliza para inducir el sueño y como fármaco antiepiléptico para tratar los espasmos infantiles. Ansiolítico benzodiazepínico de acción intermedia.</p> <p>Dosis: Vía oral. Adultos: 5-10 mg/24 h, ancianos y pacientes debilitados: 2,5-5 mg/24 h. Deben evitarse los tratamientos superiores a dos o tres semanas, sugiriéndose el uso intermitente del fármaco durante este período.</p>
EFECTOS SECUNDARIOS	MECANISMO DE ACCION Y TIPO DE FAE
<p>SNC: fatiga muscular, sueño, somnolencia, confusión y ataxia, especialmente en ancianos y debilitados; mareos, sedación, cefalea, depresión, desorientación, disfasia o disartria, reducción de la concentración, temblor, cambios en la libido. OONG: alteraciones de la visión, diplopía. GI: náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, sequedad de boca, hipersalivación, dolor epigástrico Hepáticas: insuficiencia hepática, hepatitis. Dérmicas: reacciones de fotosensibilidad, dermatitis, urticaria.</p>	<p>TIPO II:</p> <p>Actúa incrementando la actividad del ácido gamma-aminobutírico (GABA), actúa directamente sobre los canales de cloro</p>

ESTRUCTURA QUÍMICA DEL FAE	CARACTERÍSTICAS Y ADMINISTRACION
<p style="text-align: center;">Primidona</p>  <p>Nomenclatura: 2-dioxifenobarbital, 5-etildihidro-5-fenil-4,6(1H,5H)-pyrimidinadiona.</p> <p>Nombre comercial: rimaclone, primacone, primakton, Primidona.</p>	<p>Fármaco sintetizado a partir del fenobarbital su metabolismo produce 3 sustancias: Primidona y fenobarbital</p> <p>Dosis: Niños dosis inicial 10 mg/kg/día y dosis de mantenimiento 20-30 mg/kg/día. En adultos dosis inicial 125 mg/día, dosis de mantenimiento 750-1500 mg/día.</p>
EFECTOS SECUNDARIOS	MECANISMO DE ACCION Y TIPO DE FAE
<p>Hemáticas: leucopenia</p> <p>SNC: letargo, ataxia, trastornos emocionales, vértigo, hiperirritabilidad, fatiga.</p> <p>OONG: diplopía, nistagmo, edema palpebral</p> <p>GI: anorexia, náuseas, vómito.</p> <p>Hepáticas: impotencia, poliuria</p> <p>Dérmicas: erupción morbiliforme, alopecia.</p> <p>Otras: edema y sed.</p>	<p>TIPO II:</p> <p>La Primidona está indicado para el control del gran mal y para la epilepsia psicomotriz (lóbulo temporal). También es valiosa para el control de ataques focales o jacksonianos, convulsiones mioclónicas.</p> <p>Fármaco de acción directa sobre los canales de Cl⁻.</p>

ESTRUCTURA QUÍMICA DEL FAE	CARACTERÍSTICAS Y ADMINISTRACION
<p style="text-align: center;">Topiramato</p>  <p>Nomenclatura: 2,3:4,5-di-O-isopropilidona-beta-D-fructopyranosa sulfamato. Nombre comercial: Topamax, topiramate, Tracrium.</p>	<p>El TPM fue sintetizado originalmente como un proyecto de investigación para descubrir análogos estructurales de la fructosa 1,6 difosfato capaces de inhibir su enzima, para el bloqueo de la neoglucogénesis. De los nuevos FAE el TPM ha sido sometido a un extenso programa de estudio de FAE en su desarrollo desde ciencias básicas, estudios clínicos y farmacológicos.</p> <p>Dosis: Se utiliza en dosis bajas de 1 a 10 mg/Kg.</p>
EFECTOS SECUNDARIOS	MECANISMO DE ACCION Y TIPO DE FAE
<p>SNC: fatiga, vértigo, somnolencia, parestesias y dificultad de pensamiento.</p>	<p>TIPO V:</p> <p>Su mecanismo de acción no se conoce bien pero puede bloquear los canales de sodio atenuando las respuestas en receptores de aminoácidos excitatorios y aumenta las acciones de GABA.</p> <p>Es un agente que según los ensayos clínicos parece ser efectivo en crisis parciales y en secundariamente generalizadas.</p>

ESTRUCTURA QUÍMICA DEL FAE	CARACTERÍSTICAS Y ADMINISTRACION
<p style="text-align: center;">Ac. Valproico</p>  <p>Nomenclatura: 2,2-Di-n-propilacetico ácido; 2-propilvalerico ácido.</p> <p>Nombre comercial: Valporal, Valproic acid, Vistora Depakene, Valcote, Logical.</p>	<p>Fue descubierto como anticonvulsivante, en la Argentina en el año 1972. El ácido valproico es un ácido carboxílico alifático saturado simple cuyo mecanismo de acción se desconoce. Se han hecho muchas sales del ácido. La sal de sodio (valproato de sodio) se vende actualmente, pero también se usan el ácido libre así como las sales de calcio y magnesio.</p> <p>Dosis: Adultos y niños, inicialmente 15 mg/kg diarios fraccionados 2 a 3 veces al día; puede aumentarse en 5 a 10 mg/Kg diarios con intervalos semanales hasta un máximo de 60 mg/kg diarios con intervalos semanales hasta un máximo de 60 mg/kg diarios.</p>
EFECTOS SECUNDARIOS	MECANISMO DE ACCIÓN Y TIPO DE FAE
<p>Hemáticas: inhibición de la agregación plaquetaria, trombocitopenia, prolongación del tiempo de hemorragia.</p> <p>SNC: sedación, trastorno emocional, depresión, psicosis, agresión, hiperactividad, deterioro de la conducta, debilidad muscular, temblores, ataxia, cefalea, alucinaciones.</p> <p>OONG: estomatitis, hipersialorrea, nistagmo, diplopía, escotomas.</p> <p>GI: náuseas, vómitos, indigestión, diarrea, calambres abdominales estreñimiento, aumento de apetito y de peso, anorexia, pancreatitis.</p> <p>Hepáticas: aumento de los valores de enzimas, hepatitis tóxica.</p> <p>Dérmicas: elevación de los valores séricos de amoníaco.</p> <p>Otras: alopecia, enuresis, pelo rizado o con ondulaciones.</p>	<p>TIPO V:</p> <p>Numerosos estudios han documentado la eficacia del ácido valproico en la mayoría de los tipos de convulsiones. Parece ser especialmente útil en las crisis de ausencia, pero también es útil para las convulsiones tónico-clónicas generalizadas, simples parciales y complejas parciales, mioclónicas menores.</p> <p>Sus efectos pueden deberse al aumento de los valores cerebrales de GABA un transmisor o inhibidor. El ácido valproico también puede reducir el catabolismo enzimático de GABA.</p>

ESTRUCTURA QUÍMICA DEL FAE	CARACTERÍSTICAS Y ADMINISTRACION
<p style="text-align: center;">Vigabatrina</p>  <p>Nomenclatura: Gamma-Vinil-GABA. Nombre comercial: Sabril, Vigabatrin.</p>	<p>El antiepiléptico vigabatrina se autorizó en España en julio de 1992. se utiliza cuando el paciente no ha respondido a otros fármacos y para el tratamiento de un tipo de epilepsia de los niños (Síndrome de West). El médico debe revisar periódicamente el estado de la visión de los pacientes que estén tomando este medicamento, mediante pruebas específicas que miden la amplitud del campo visual (campimetrías).</p> <p>Dosis: Dosis en adultos: Inicialmente 500 mg al día. En caso de ser necesario aumentar la dosis administrada en 500 mg al día hasta una dosis máxima de 4000 mg al día. Dosis en niños: Inicialmente 40 mg por kg de peso al día. En caso de ser necesario aumentar la dosis administrada hasta una dosis de 80 a 100 mg por kg de peso al día según la respuesta del paciente.</p>
EFECTOS SECUNDARIOS	MECANISMO DE ACCION Y TIPO DE FAE
<p>SNC: somnolencia, agitación, insomnio, cansancio, alucinaciones y confusión. Raramente puede producir otros efectos como hiperkinesia (movimiento excesivo y actividad del músculo exagerada), ataxia (descoordinación de movimientos), mareos, aumento de peso</p> <p>OONG: pérdida de visión</p> <p>GI: náuseas</p>	<p>TIPO IV:</p> <p>La Vigabatrina evita el cúmulo excesivo, rápido y repetitivo de impulsos eléctricos. De esta forma, la actividad nerviosa eléctrica en el cerebro se estabiliza, previniendo ataques y manteniendo normal la actividad cerebral. Actúa incrementando la concentración del mismo en la sinapsis gabaérgicas del cerebro, mediante la inhibición irreversible de la GABA-transaminasa. Epilepsia. Síndrome de Lennox-Gastaut en niños (enfermedad cerebral que cursa con crisis epilépticas y retraso mental). Síndrome de West en niños (enfermedad cerebral que cursa con crisis epilépticas y retraso en la motilidad). Su mayor utilidad parece manifestarse en las formas parciales de epilepsia.</p>

Como puede observarse en las tablas anteriores, muchos de los FAE's presentados, tienen efectos secundarios graves y muy similares. Los efectos secundarios que se presentan con mayor frecuencia al administrar cualquier tipo de FAE son los que afectan al SNC; lo cual la mayoría de las veces impide que se lleve una vida normal por lo cual, surge la necesidad de seguir con los estudios de estos compuestos. El diagnóstico y el tratamiento oportuno de los trastornos convulsivos con un solo medicamento apropiado ofrece las mayores probabilidades de lograr períodos prolongados libres de convulsiones, con el riesgo más bajo de intoxicación; para lograr esto se requiere llevar a cabo una investigación y de esta manera desarrollar nuevos fármacos que presenten mayor eficacia y seguridad.

Glosario (Términos Clínicos) ^[68]

A

Agranulocitosis: es una enfermedad en la cual no existe el número suficiente de glóbulos blancos sanguíneos llamado granulocito. Esto puede ser causado por una deficiencia de la médula ósea para producir suficientes neutrofilos o cuando la destrucción de los glóbulos blancos es más rápida que su producción. Las personas afectadas con esta condición son susceptibles a infecciones. Ver pruebas de diferencial sanguíneo.

Alopecia: Es la pérdida del cabello sin causa conocida, caracterizada por parches redondos de calvicie total.

Anemia aplasia: insuficiencia medular global que origina una producción insuficiente de los elementos que forman la sangre.

Ataxia: trastorno caracterizado por la disminución de la capacidad de coordinar los movimientos.

B

Bradycardia: disminución de la frecuencia cardiaca por debajo de 60 latidos por minuto. Puede ser un fenómeno fisiológico y asintomático en casos de vagotonia, en los deportistas, etc.

C

Cefalea: hace referencia a los dolores y molestias localizadas en cualquier parte de la cabeza, aunque en la práctica se aplica al dolor de la bóveda craneal.

D

Diplopía: visión doble; generalmente debido al desalineamiento de los ojos.

Disfasia: se define como un trastorno en el desarrollo del lenguaje, que generalmente afecta tanto el aspecto expresivo como el comprensivo.

Disritmias: ritmos anormales del corazón.

E

Enuresis: mojar la cama durante la noche.

Eritema multiforme: es una reacción aguda que afecta a la piel y a veces a las mucosas, que puede ser inducida por múltiples desencadenantes, autolimitada y con lesiones características en forma de diana.

Estomatitis: es una infección viral de la boca caracterizada por úlceras e inflamación.

Exantema: erupción cutánea de color rojizo.

F

Flebítis: inflamación de una vena.

H

Hiperkinesia: movimiento excesivo y actividad del músculo exagerado.

Hipertensión: es un término que se refiere al hecho de que la sangre viaja por las arterias a una presión mayor que la deseable para la salud.

Hipertofria: aumento del tamaño de un órgano o tejido, secundario al aumento de tamaño de sus células constituyentes, generalmente es producto de la adaptación a sobrecargas funcionales, exigidas a dichos órganos.

Hipocalcemia: la hipocalcemia es un cuadro clínico caracterizado por una disminución de los niveles de calcio en el organismo.

Hipotensión: significa tensión arterial baja.

Hirsutismo: abundancia de vello, especialmente llamativo en la mujer o en los niños.

L

Letargo: es una condición de somnolencia o indiferencia que usualmente es signo de fatiga crónica o debilidad después de una prolongada enfermedad.

Leucopenia: disminución de la cifra de leucocitos en la sangre periférica por debajo de 4.000/ μ l.

Lupus: es una enfermedad inflamatoria crónica que puede afectar varias partes del cuerpo, especialmente la piel, articulaciones, sangre y riñones.

M

Mal petit: epilepsia generalizada no convulsiva (mal pequeño).

Miosis: Pupila con un diámetro menor de 2 mm sin reflejo fotomotor que lo justifique.

N

Nistagmo: espasmo de los músculos motores oculares produciéndose movimientos involuntarios en varios sentidos.

P

Parestesias: sensación de hormigueo en un territorio cutáneo, que se observa cuando se comprime o se lesiona parcialmente un nervio.

Poliuria: Es la emisión anormal de grandes cantidades de orina (para un adulto, por lo menos 2,5 litros diarios).

S

Sincope: es la pérdida transitoria del conocimiento. La mayoría de las veces se debe a hipoxia cerebral secundaria a una disminución del flujo sanguíneo cerebral.

Síndrome de Stevens-Johnson: es una variedad de ectodermosis erosiva pluriorificial con predominio de ataque de las mucosas. Se caracteriza por lesiones erosivas de las mucosas bucofaringea, labial, conjuntival, urogenital (cistitis, balanitis, uretritis, vaginitis), anal y se acompaña a veces de erupciones cutáneas como las del eritema polimorfo o multiforme.

Síndrome de West: es una encefalopatía epiléptica dependiente de la edad caracterizada por la tríada electroclínica de espasmos epilépticos, retardo del desarrollo psicomotor y patrón electroencefalográfico de hipsarritmia en el electroencefalograma, aunque uno de estos elementos puede estar ausente.

T

Trombocitopenia: es un trastorno en el cual se presenta un número de plaquetas (tipo de células sanguíneas) anormalmente bajo, lo cual algunas veces se asocia con sangrado anormal.

Tromboflebitis: es la inflamación de una vena en relación con un coágulo sanguíneo.

V

Vértigo: es una sensación de falta de estabilidad o de desconocer cuál es nuestra situación en el espacio, rotatoria, que suele ir acompañada de náuseas, vómitos, y falta de estabilidad para andar. Es como si las cosas del entorno, el suelo y todo lo situado alrededor diera vueltas o no estuviera quieto.

CAPITULO 2

QUÍMICA FARMACEUTICA, ESTUDIOS QSAR Y QUÍMICA TEORICA: MÉTODOS Y METODOLOGÍA

2.1 GENERALIDADES DE QUÍMICA FARMACEUTICA

La química farmacéutica tiene como objetivo el estudio de fármacos desde el punto de vista químico, así como los principios básicos utilizados en su diseño^[15]. Como ya se había mencionado, *un fármaco es una sustancia pura, químicamente definida, extraída de fuentes naturales o sintetizadas en el laboratorio y dotada de una acción biológica, que puede ser aprovechada por sus efectos terapéuticos*. La especificidad de un fármaco es una de sus propiedades más importantes y está relacionada con su mecanismo de acción (o interacción) con alguna macromolécula biológica para originar un proceso que culmina con la respuesta farmacológica. El *receptor* es la especie macromolecular, que interactúa selectivamente con el fármaco; por lo tanto, todos los fármacos (con excepción de los anestésicos volátiles) "interactúan" con un receptor en el organismo. Esto nos lleva a precisar algunos conceptos de la propiedad de *especificidad* de los fármacos:

- a) Cualquier compuesto (ligando) que estimule selectivamente al receptor se denomina *agonista*.
- b) La selectividad del estímulo lleva implícita la consideración de que entre todas las moléculas que pueden interactuar con el receptor, solo los agonistas son reconocidos por el.
- c) Los ligandos que se unen al receptor sin desencadenar los acontecimientos biológicos involucrados en un estímulo se denominan *antagonistas*.

El efecto biológico de un fármaco es decir, su interacción con el receptor depende de su estructura y esta relación se conoce como relación *estructura-actividad biológica*.

Por lo tanto la *actividad biológica*, es consecuencia de una interacción específica entre el fármaco y el receptor pudiendo comportarse el fármaco como agonista o antagonista de dicho receptor. La efectividad de la interacción, fármaco-receptor está relacionada con la estructura de la molécula a varios niveles:

- 1) Nivel atómico-molecular (geometría).- incluye el tipo de átomos y la forma en que se agrupan espacialmente (distancias de enlace y ángulos de enlace 2D y 3D entre ellas)
- 2) Nivel electrónico.- distribución electrónica por orbitales moleculares, donde la contribución de las orbitales atómicas al orbital molecular determinará su energía y simetría.

Los muchos e importantes progresos de la química farmacéutica en los últimos años, pueden atribuirse en gran parte, al desarrollo acelerado del conocimiento de la estructura de los fármacos a estos dos niveles y de sus propiedades fisicoquímicas.

Por ello, la modificación estructural en un prototipo permite optimizar su actividad farmacológica principal, a fin de disponer de fármacos más selectivos y menos tóxicos, con mejor farmacocinética o sin problemas de formulación farmacéutica debidos a una solubilidad o estabilidad inadecuada. ^[15]

Las correlaciones cualitativas y cuantitativas que pueden establecerse entre las modificaciones estructurales realizadas y los datos de la actividad biológica son de gran utilidad para avanzar en el conocimiento del grupo farmacóforo es decir, el fragmento del fármaco que interactúa con su receptor farmacológico y por tanto, explica su acción biológica a nivel molecular.

Es por ello que el problema de predicción de la actividad biológica de las sustancias químicas y el diseño de nuevos compuestos, con una actividad determinada a partir del estudio de una estructura ha sido uno de los retos más importantes de la química moderna. La forma más directa de resolver este problema es el estudio del mecanismo de interacción de las moléculas activas con el receptor; pero una aproximación del problema consiste en comparar todos los compuestos químicos activos con los inactivos que tengan estructuras similares y determinar las similitudes y

diferencias entre ellos, o simplemente, realizar un estudio sistemático de aquellos con probada actividad biológica en el tratamiento de alguna enfermedad.

El campo que estudia la geometría y estructura electrónica de las moléculas y establece correlaciones relacionadas con sus propiedades físicas, químicas y su actividad biológica se inserta dentro de la *Química Teórica*; sin embargo, los estudios estructura-actividad biológica han traspasado los límites de la Química Teórica, para definir varios parámetros (descriptores experimentales o teóricos) y modelos matemáticos que han contribuido a la mejor comprensión de toda la gama de efectos estructurales y de interacción que pueden inferir en la acción de los fármacos a lo cual se le ha llamado estudios QSAR. Los estudios QSAR constituyen en la actualidad, una etapa importante en las investigaciones de diseño de fármacos que se realizan en el mundo.

2.2 Método para el estudio de la relación estructura-actividad: QSAR y QSPR

Los pioneros en el trabajo de describir las relaciones estructura-actividad biológica en un lenguaje matemático se debieron a Hansh y Leo, incluyéndose como primeras propiedades el logP (octanol/agua), pKa y la refractividad molar. Posteriormente a estos trabajos comenzaron los primeros esfuerzos por establecer correlaciones basadas en análisis de regresión lineal y de esta forma surgieron los primeros trabajos QSAR aplicados a series análogas.^[21-22]

Los métodos QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationships) son un conjunto de métodos y metodologías estadísticas utilizadas para relacionar la actividad biológica de las sustancias con índices estructurales y propiedades fisicoquímicas; con el desarrollo de los métodos de modelación molecular y cálculos de orbitales surgieron los métodos QSAR-3D y otros, de los cuales han surgido una buena cantidad de base de datos de estructuras 3D.^[23] Otra línea de investigación también han sido los métodos QSPR (Quantitative Structure Properties Relationship) que trabajan en las relaciones propiedad-propiedad de gran aplicación en el área de la fisicoquímica.^[24] A partir de estos primeros trabajos, comenzó un avance vertiginoso en la definición de más y más parámetros, que fueron llamados descriptores moleculares y que tienen en cuenta las posiciones relativas en el espacio 2D o 3D, de los átomos que forman las moléculas. *Un descriptor es el resultado de un procedimiento lógico-matemático en el que se transforma la información*

química contenida en una estructura molecular o electrónica o un experimento estandarizado en un número. [25]

Con el incremento del número de descriptores, más modelos lineales y no lineales fueron introducidos, así como técnicas para discriminar los descriptores apropiados. Ante la cantidad excesiva de descriptores y de métodos estadísticos, surgieron confusiones acerca de la validez de los procedimientos para la selección y combinación de descriptores y los complejos métodos estadísticos que comenzaban a aparecer en la literatura. Es por ello que surgieron tendencias hacia el uso de colecciones de descriptores fijos: si una colección de descriptores puede ser usada para construir modelos razonables de muchas propiedades de interés usando muchas técnicas de modelación, entonces el espacio químico mapeado por los descriptores reflejará toda la diversidad molecular existente. [26]

Los descriptores derivados del esquema QSAR y QSPR han sido exitosamente aplicados a la predicción de puntos de ebullición; tiempos de retención en cromatografía de gases, toxicidad, efectos de contaminación ambiental actividad de pesticidas y particularmente en el área de la Farmacología, han sido y son importantes en el estudio de los antiasmáticos, antihipertensivos, anticonvulsivos y anticancerígenos. [27-31]

La finalidad de este procedimiento es obtener la información más detallada posible de la estructura de la molécula, establecer las propiedades comunes a compuestos estructuralmente parecidos o diferentes y poder evaluar su mecanismo de acción farmacológica.

2.2.1 Tipos de Descriptores [20,55]

Para realizar un estudio bien definido de los descriptores usados en este trabajo, estos se han agrupado para su estudio como se presentan a continuación.

2.2.1.1 Descriptores Empíricos

Muchas de las ecuaciones de los descriptores en QSAR/QSPR se obtienen teóricamente pero, para referirnos a algunas de las propiedades de la estructura molecular de los compuestos es necesario recurrir a información experimental para la definición de los descriptores empíricos. Estos descriptores reflejan las interacciones de un soluto con un solvente, a continuación el cual se presenta a continuación;

- *Factor hidrofílico (Hy)*: este factor está relacionado negativamente con el log P. Este es definido por. [46]

$$Hy = \frac{(1 + N_{Hy}) \log_2(1 + N_{Hy}) + N_c \left[\frac{1}{A} \log_2\left(\frac{1}{A}\right) \right] + \sqrt{\frac{N_{Hy}}{A^2}}}{\log_2(1 + A)} \quad (2.1)$$

Donde N_{Hy} , representa el número de grupos hidrofílicos (-OH, -SH, NH), N_c representa el número de átomos de carbono y A el número total de átomos excluyendo al hidrogeno.

2.2.1.2 Descriptores de Propiedades

Estos descriptores también se obtienen de una forma empírica y están relacionados con las propiedades individuales de el un soluto y el disolvente:

- *Coefficiente de partición de Moriguchi octanol-agua (log P)*: Se asocia con la relación entre la distribución del soluto entre dos fases; octanol y agua $P = C_{org}/C_{ac}$ y generalmente se expresa en forma logarítmica. Como descriptor, ha sido evaluado por diversos métodos, basados en modelos de solvatación.^[49] Es una medida de la tendencia relativa que tiene un soluto, para preferir un entorno no acuoso frente a uno acuoso. Considerando contribuciones atómicas, fragmentos moleculares, dinámica molecular y MonteCarlo,^[50-52] también puede ser evaluado experimentalmente por Cromatografía líquida (HPLC).^[53] En este trabajo, fue calculado por el método estructural de Moriguchi (logP),^[54] este descriptor aparece frecuentemente, como variable independiente para establecer correlaciones lineales con otros descriptores, propiedades físicas, fisicoquímicas y actividad biológica. Desde el punto de vista físico puede dar información acerca del carácter hidrofóbico de la interacción fármaco-receptor. Este es descriptor muy utilizado porque describe satisfactoriamente la naturaleza de las interacciones entre los fármacos y las proteínas o partes hidrofóbicas de las membranas celulares.
- *Refractividad Molar Ghose-Crippen (MR)*: Está relacionado con el volumen molecular y los efectos estericos, esta dada por dada por la ecuación;^[65]

$$MR = \left(\frac{n^2 - 1}{n^2 + 2} \right) \frac{MW}{d} \quad (2.2)$$

Donde n es el índice de refracción, MW el peso molecular y d la densidad.

2.2.1.3 Descriptores Geométricos

Estos proporcionan una idea de la forma y las dimensiones de la molécula donde los grupos funcionales y los sustituyentes juegan un papel importante. El tamaño molecular, generalmente se define a partir de las distancias de enlace y, para tal efecto se han definido tres descriptores los cuales se presentan a continuación;

- *Esféricidad (SPH)*: A través de un algoritmo matricial y discriminante, se define el coeficiente de *Esféricidad*, el cual es cero para moléculas totalmente planas como el benceno y 1 para aquellas totalmente esféricas.^[32] En forma muy resumida podemos decir, que se parte de la posibilidad de representar a las moléculas a través de coordenadas atómicas (x,y,z), todas ellas medidas respecto a un centro molecular; así para una molécula de N átomos, podemos construir una matriz de 3xN, donde estas coordenadas quedan almacenadas; de ésta matriz podemos generar una matriz de distancias (D3), donde cada elemento de matriz representa el cuadrado de la distancia euclidiana entre dos átomos ($d_{3_{ki}} - d_{3_{kj}}$).^[33] Consideremos ahora aquellos átomos cuyas coordenadas solo incluyen un vector 2D y con ellos construyamos otra matriz distancia (D2) con elementos de matriz ($d_{2_{ki}} - d_{2_{kj}}$); de esta forma podremos obtener una matriz con elementos iguales a $(d_{3_{ki}} - d_{2_{ki}})^2$ que multiplicados por una matriz factor de peso, darán la matriz error E. Se trata de reducir la data 3D de una molécula a una data 2D, pero incluyendo la información de distancias geométricas disponibles en la estructura 3D; se estima entonces el error de la representación 2D respecto a la 3D, y la representación 2D se mapea mediante técnicas que incluyen el algoritmo para evaluar al coeficiente de *esféricidad* (Ω),
- *Asféricidad (ASP)*: Se define a partir del momento de Inercia (I_i);

$$\Omega = \frac{\sum_{i=1}^2 \sum_{j=i+1}^3 (I_i - I_j)}{2(\sum_{i=1}^3 I_i)^2} \quad (2.3)$$

Así, para estructuras esféricas $\Omega \approx 0$ y para elongadas $\Omega \approx 1$ ó 0.25. Por tanto la asféricidad caracteriza de alguna manera el grado, de anisotropía de la forma molecular.

En cambio, $\Omega = 1 \Rightarrow I_1 \square I_2 \square I_3$ y tendríamos una forma prolato ó

$\Omega = 0.25 \Rightarrow I_1 \square I_2 \square I_3$ lo que daría una forma oblato.

- *Excentricidad Molecular (Mecc)*: La excentricidad molecular es un descriptor geométrico, pero como tantos otros descriptores basados en la matriz distancia, tienen sus bases en la teoría de los grafos.^[34] En esta teoría, la molécula es reducida a un esqueleto carbonado (grafo), los hidrógenos son excluidos y solo los carbonos y heteroátomos son considerados, constituyendo los vértices, los cuales se encuentran unidos por enlaces que son los segmentos; de ésta forma, la estructura de una molécula se considera un ensamble de vértices y segmentos. Sobre esta base, se construyen matrices distancia, que son la base de los índices topológicos, de conectividad y algunos geométricos como la excentricidad. La característica fundamental de estos índices es su bidimensionalidad (2D), a diferencia de otros índices 3D. La excentricidad (E_i) se asocia con un vértice (átomo) i en un grafo G (Molécula), y se define como la distancia del vértice i al vértice j , el cual corresponde al vértice mas lejano de i , entonces:^[35]

$$E_i = \max (d_{ij}) \quad (2.4)$$

para todos los valores de j en el grafo G

Por tanto la excentricidad molecular (MEcc) se define como la sumatoria de E_i sobre todos los vértices del grafo:

$$MEcc = \sum E_i \quad (2.5)$$

2.2.1.4 Descriptores de Aromaticidad

La aromaticidad es uno de los conceptos fundamentales de la Química Orgánica y ha sido definida de muy diferentes formas.^[36] Se ha demostrado que, dependiendo del entorno topológico que tenga un anillo bencénico, el carácter aromático puede variar en un amplio rango.^[39] La pérdida de aromaticidad puede deberse a dos factores fundamentales; uno geométrico producto del aumento en las longitudes de los enlaces alternantes y otro producto de la disminución de la energía de resonancia.^[40] Cada uno de estos factores puede dominar, en dependencia del número de anillos a los que esté fusionado el anillo en cuestión. Como resultado de esto, desde hace varias décadas se han definido una serie de índices de aromaticidad relacionados con estas magnitudes estos son;

- *Aromaticidad (AROM)*
- *Índice de aromaticidad del modelo oscilador armónico oscilador (HOMA)*: este se define como^[41]

$$\text{HOMA} = 1 - \alpha/n \sum [R_{\text{opt}} - R_i]^2 \quad (2.6)$$

donde n es el número de enlaces considerados y α una constante empírica tal que para la estructura de Kekulé de un sistema aromático típico haría $\text{HOMA} = 0$ y para un sistema con todos los enlaces iguales al valor óptimo ($\alpha = 257.7 \text{ \AA}$) haría $\text{HOMA} = 1$; el valor óptimo de los enlaces, $R_{\text{opt}} = 1.388 \text{ \AA}$. R_i es el valor real de la longitud de enlace, por lo que mientras mayor sea la diferencia de R_i con el valor óptimo, mayor será la pérdida de aromaticidad.

La expresión anterior se ha podido dividir en dos términos, que están en función de R_{av} , la longitud de enlace media de todos los enlaces presentes en la estructura estudiada, lo que ha permitido tener en cuenta además el factor energético, el cual representa el primer término en la siguiente expresión:^[42]

$$\text{HOMA} = \alpha \sum [R_{\text{opt}} - R_{\text{av}}]^2 + \alpha/n \sum [R_{\text{av}} - R_i]^2 \quad (2.7)$$

Mientras mayor es el valor numérico del término energético, menor es la energía de resonancia del anillo en cuestión. El segundo término continúa siendo la parte geométrica.

- *HOMA total (HOMAT)*: Este índice está definido por la suma de todos los HOMA para una molécula.
- *Índice de Jug (RCI)*: parte de los promedios de las distancias de los carbonos periféricos:^[43]

$$\text{RCI} = 1 - 225/n \sum (1 - dr/d)^2 \quad (2.8)$$

donde d y dr representan la distancia promedio y la longitud de enlace del enlace r-ésimo, corriendo la sumatoria sobre los n-enlaces periféricos.

2.2.1.5 Descriptores Constitucionales

Los descriptores constitucionales son los más simples que conforman el grupo, estos nos dan información acerca de la composición química de una molécula. El número de diferentes átomos que constituyen la molécula, el número de enlaces, el peso molecular y el número de anillos presentes son descriptores constitucionales típicos. A continuación se presentan los que fueron calculados;

- *Suma de volúmenes atómicos (Sv)*: se define por la sumatoria de los volúmenes de las esferas de van der Waals definidas para cada átomo de la molécula, y

donde el radio es tal que los átomos deben quedar inscritos, menos V_{ov} las zonas de traslape de las esferas en la ecuación (2.9) se muestra esta relación:^[44]

$$V_M = \sum_i V_{vw}^{(i)} - V_{ov} \quad (2.9)$$

Donde, $V_{vw}^{(i)}$ son los volúmenes de van der Waals del átomo constitutivo de una molécula y V_{ov} es el traslape de esferas.

- *Suma de electronegatividades atómicas de Sanderson (S_e)*: El concepto de electronegatividad fue introducido por Pauling en 1932, el cual describe la capacidad de un átomo en una molécula para atraer electrones. Pauling demostró esta idea a través de conceptos termodinámicos relacionando la energía de enlace, al introducir una idea del escalamiento de la energía. Algunos años más tarde, Mulliken propuso una simple definición de electronegatividad, al saber el valor de la energía de ionización y la afinidad electrónica podemos conocer la electronegatividad de la siguiente forma:

$$X = \frac{I + A}{2} \quad (2.10)$$

$$I = -\mathcal{E}_{\text{Homo}} \text{ y } A = -\mathcal{E}_{\text{Lumo}}$$

Donde I corresponde al potencial de ionización y A es la afinidad electrónica.

Esto representa una definición homogénea de la energía donde las escalas de Pauling y Mulliken son las que se usan con mayor frecuencia para las comparaciones de electronegatividad de elementos. Otras definiciones fueron propuestas por Gordy, Allred y Sanderson y muchos otros investigadores.

Las electronegatividades de Sanderson se derivan de la relación lineal de las cargas atómicas parciales de los átomos.^[45]

- *Suma de polarizabilidades atómicas (S_p)*: La polarizabilidad se describe por las interacciones de Van der Waals y las interacciones electrostáticas dipolo-dipolo y dipolo inducido de las moléculas, está definida por:^[68]

$$\mu' = \mu + \alpha E + \frac{1}{2} \beta E^2 + \dots \quad (2.11)$$

Donde α , es la polarizabilidad molecular, μ es el momento dipolar permanente de la molécula, μ' es el momento dipolar reinducido de la molécula y E es el campo eléctrico externo.

2.2.1.6 Descriptores Topológicos

Los índices topológicos son simples números que describen de manera condensada, ciertas propiedades estructurales relacionadas con las conectividades de un átomo en una molécula; dentro de estas conectividades podemos citar, el grado de ramificación de una cadena carbonada y el entorno químico de un átomo. En general; estos descriptores están relacionados con propiedades matemáticas del esqueleto molecular y no consideran los enlaces con los hidrógenos. Estas propiedades matemáticas se pueden definir a partir de la Teoría de Grafos y pueden correlacionar con ciertas propiedades experimentales. Existen varias formas de hacer los cálculos de índices topológicos, siendo una de las más utilizadas la forma matricial, como lo evidencian los índices de Balaban.

- *Índice de información céntrica radial (ICR)*
- *Índice de Wiener (W3D): cuenta las longitudes de todas las distancias entre cada par de átomos en una molécula; este índice, desde el punto de vista físico, da una idea de la compactación molecular.^[47] Este índice se puede obtener con la siguiente ecuación:^[44]*

$$W = \frac{1}{2} \sum_{i,j}^{N_{SA}} d_{ij} \quad (2.12)$$

Donde d_{ij} es el número de enlaces que son la trayectoria más corta que conecta el par de átomos i y j y N_{SA} es el número de átomos que no son hidrógenos en la molécula.

- *Índice de Balaban (J3D): este índice, toma en cuenta los radios covalente (JX) y la electronegatividad de los átomos de la molécula (JY). Estos índices, raramente presentan degeneración; brindan una información estructural no apreciable a simple vista y diferenciable entre ellos.^[48] Este índice se obtiene de la siguiente manera:^[44]*

$$j = \frac{q}{\mu + 1} \sum_{edg(sj)} (S_i S_j)^{\frac{1}{2}} \quad (2.13)$$

Donde q es el número de bordes en el grafo molecular μ es igual a $(q - n + 1)$, n es el número de átomos dentro del gráfico molecular y S_{ij} es la suma de las distancias calculadas sobre las filas o columnas de la matriz D topológica de la molécula.

2.2.1.7 Descriptores mecánico-cuánticos

Por su importancia en la determinación de la estructura electrónica de átomos y moléculas, estos descriptores serán tratados ampliamente en un apartado diferente. A continuación solo se mencionará la definición de los calculados en este trabajo;

- *Descriptores de carga:* aquí se encuentran las cargas de cada uno de los átomos de las moléculas ya optimizadas. Anteriormente se mencionó en los descriptores constitucionales dentro de la suma de electronegatividades atómicas de Sanderson (Se) que, había diferentes métodos para la obtención de cargas atómicas parciales, aquí de igual forma se emplea el análisis de poblaciones de

$$\text{Mulliken, } q_A = Z_A - \left(\sum_{k \in A} P P_{kk} + \frac{1}{2} \sum_{j \neq k} k j \right) = Z_A - \sum P_{kl} \text{ donde } Z_A \text{ es la carga}$$

atómica nuclear y donde P_{kl} son las poblaciones atómicas del elemento matriz sobre cada uno de los átomos de la molécula. Las cargas atómicas en una molécula determinan la intensidad de las interacciones electrostáticas. Se ha establecido que a través de la densidad electrónica puede predecirse algunos mecanismos de reacción y propiedades fisicoquímicas de las moléculas. Por lo tanto, los descriptores de carga pueden ser empleados extensamente como índices de reactividad química o como medidas de interacciones intermoleculares dentro de los tratamientos QSAR/QSPR.^[55]

- *Descriptores de energía:* aquí se encuentran los valores energéticos y la diferencia energética entre el HOMO (orbital ocupado de más alta energía), y LUMO (orbital molecular desocupado de más baja energía). Se ha reconocido que estos orbitales desempeñan un papel importante en la determinación de la reactividad química y en los mecanismos de las reacciones químicas. De acuerdo con el teorema de Koopmans,^[56] la energía del HOMO está directamente relacionada con el potencial de ionización (IP);

$$IP = -\epsilon_{HOMO} \quad (2.14)$$

La energía del LUMO está directamente relacionada con la afinidad electrónica de la molécula (EA);

$$EA = \varepsilon_{LUMO} \quad (2.15)$$

La energía del HOMO caracteriza la susceptibilidad de las moléculas hacia un ataque electrofílico mientras que la energía de LUMO ofrece una susceptibilidad a la molécula hacia un ataque nucleofílico. Las energías del HOMO-LUMO son importantes en la determinación de la reactividad y la estabilidad química de las moléculas.^[59]

- **Descriptores estructurales:** estos descriptores representan las geometrías moleculares derivadas de las coordenadas tri-dimensionales de los átomos por lo cual aquí se encuentran las distancias de enlace de los átomos A-B y los ángulos de enlace A-B-C y ángulos diedro A-B-C-D los cuales dan un ángulo a cuatro átomos; este ángulo es el que forma los planos ABC y BCD.

2.3 Esquema teórico para el cálculo de los Descriptores Mecánico Cuánticos

La continua mejora en las técnicas derivadas de los métodos de la mecánica cuántica ha permitido que en la actualidad, sea posible una descripción muy detallada de las propiedades fisicoquímicas de las moléculas.

Como se vio en la sección anterior, los descriptores mecanocuánticos pueden dividirse en varios grupos: de carga, energía, estructurales y los de reactividad, no considerados en este trabajo; son muy variables estos descriptores por lo que son una fuente importante para la definición de nuevos descriptores.

2.3.1 Generalidades de la mecánica cuántica^[16]

A principios del siglo XX, los físicos encontraron que la llamada mecánica clásica describía correctamente el comportamiento de partículas tan pequeñas como los electrones y los núcleos de los átomos y las moléculas. Tras una sucesiva serie de descubrimientos que se desencadenaron a partir de los trabajos de Planck ($E = h\nu$) donde comenzó hablarse de la "cuantización energética" un comportamiento no conocido

hasta ese momento, surge en 1925 la "mecánica cuántica" cuyos postulados, principio y formalismo permitieron explicar el comportamiento de las partículas del micromundo.

El desarrollo de la mecánica cuántica comenzó en el año 1900 con el estudio que realizó Planck sobre la radiación emitida por un cuerpo negro. La hipótesis de Planck de que solamente pueden emitirse ciertas cantidades de energía electromagnética radiante (es decir que la emisión es cuantizada) estaba en franca contradicción con las ideas preestablecidas de la física. El 1905, Einstein mostró que estas observaciones experimentales podían explicarse suponiendo que la luz estaba compuesta por ciertas entidades llamadas "fotones". A principios de 1909, Rutherford, Geiger y Marsden hicieron pasar repetidamente un haz de partículas alfa a través de láminas metálicas delgadas, por tanto Rutherford concluyó que las grandes desviaciones observadas solo podían ocurrir si la carga positiva estaba concentrada en un núcleo pesado y diminuto. En 1911, Rutherford propuso un modelo planetario del átomo, en el que los electrones dan vueltas alrededor del núcleo, en diferentes órbitas. Niels Bohr supuso en 1913, que la energía del electrón en el átomo de hidrógeno estaba cuantizada de manera que el electrón solo podía moverse en una órbita de las comprendidas dentro de un cierto número de orbitas permitidas. Históricamente la mecánica cuántica fue formulada en primer lugar por Heisenberg, Born y Jordán en el año de 1925, usando un formalismo matricial; algunos meses antes de que en 1926, Schrödinger desarrollase su formulación, usando ecuaciones diferenciales. En 1930 Hartree y Fock propusieron el método del campo auto consistente, que resolvía el problema de los n-electrones en el átomo; este fue el punto de partida de los cálculos *ab initio* actuales, que posteriormente se aplicaría a las moléculas.

Con la introducción del método de las combinaciones lineales de orbitales atómicos (función de onda) para representar la función de onda molecular, comenzó la aplicación de la mecánica cuántica a las moléculas y el *enlace químico*, paso de ser un concepto cualitativo para ser un concepto cuantitativo, con lo cual surgió la Química Cuántica. El proceso de mejoramiento de las funciones de onda moleculares derivó el surgimiento de nuevas bases formuladas de funciones gaussianas lo cual disminuyó considerablemente el tiempo de cómputo al ser más fácilmente integrables estas funciones. Con ello se abrieron las puertas a todo tipo de sistemas, sólo limitados por las disponibilidades técnicas de almacenaje de datos y rapidez de los algoritmos para resolver las ecuaciones algebraicas.

En lo que se refiere a esta aproximación, durante el resto del siglo XX los esfuerzos se han concentrado en explorar los revolucionarios cambios aportados por la

informática; los años sesenta fueron el reino de los cálculos semiempíricos, que fueron perdiendo terreno al aumentar la capacidad de cálculo de los ordenadores y al hacerse accesibles los cálculos *ab initio*. En 1964, Hohenberg y Kohn, al demostrar que para el estado fundamental la energía depende únicamente de la densidad de probabilidad, sentaron la base de la Teoría de Funcionales de la Densidad (DFT: Density Functional Theory). Las ecuaciones de Kohn y Sham, un año más tarde, posibilitaron su aplicación práctica. En los últimos años, las aplicaciones de DFT han crecido espectacularmente, ya que proporcionan buenos resultados a un costo reducido.

El aumento creciente de la potencia de cálculo y el surgimiento de paquetes computacionales muy interactivos, ha permitido la difusión de todos estos métodos. Se han desarrollado numerosos algoritmos que permiten optimizar geometrías y hallar estados de transición o calcular propiedades. Son varios los paquetes de programas accesibles hoy en el mercado que incluyen gran diversidad de opciones; actualmente dos paquetes de los más usados son el paquete Gaussian y MOLCAS.^[16-17]

2.3.2 Ecuación de Schrödinger

En 1926, el físico austriaco Edwin Schrödinger (1887-1961), resolvió el átomo de hidrógeno, abriendo la posibilidad de disponer de una vía alternativa, y más intuitiva de encontrar la energía y la función de la probabilidad para el movimiento de los electrones; surgió el concepto de "orbital atómico", esto es la función de onda atómica $\Psi_{n,l,m}(r, \theta, \varphi)$. La función de onda contiene toda la información que es posible conocer acerca del sistema y se encuentra contenida en la ecuación de Schrödinger independiente del tiempo:

$$H\Psi = E\Psi \quad (2.16)$$

donde

$$\hat{H} = -\sum_{i=1}^N \frac{\nabla_i^2}{2} - \sum_{A=1}^M \frac{\nabla_A^2}{2} - \sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N \frac{1}{r_{ij}} + \sum_{A=1}^M \sum_{B=1}^M \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \quad (2.17)$$

\hat{H} es el operador de energía total o el operador Hamiltoniano, en honor del físico Irlandés Hamilton está formulado aquí para el caso molecular de un sistema de M núcleos y N electrones con términos de *Energía Cinética* y términos de *Energía Potencial*. Los núcleos

son pesados con relación a los electrones por lo que podemos suponer que si repartimos equitativamente la energía entre núcleos y electrones, estos últimos se moverán mucho más rápidamente que los núcleos, en promedio. De esta forma, podemos suponer que un electrón realizará todo un ciclo de movimiento antes de que los núcleos hayan variado apreciablemente su posición, lo que permite desacoplar los movimientos de los núcleos y electrones, permitiendo separar la ecuación de Schrödinger. La aproximación de Born-Oppenheimer supone que la variación de la función de onda electrónica con la posición de los núcleos es nula por lo cual se trabajará con un hamiltoniano electrónico (términos 1, y 4 en la ecuación 2.17). Dado un sistema de M_A núcleos y N electrones, el problema consiste en resolver la ecuación de Schrödinger, donde el Hamiltoniano electrónico no relativista, en unidades atómicas, una vez considerada la aproximación de Born-Oppenheimer, pudo condensarse en:

$$\hat{H}_{el} = \sum_i \hat{h}_i + \sum_i \sum_{j >} \frac{1}{r_{ij}} \quad (2.18)$$

\hat{h}_i es el hamiltoniano efectivo que incluye los términos 1 y 3.

$$H_{el} \Phi_{el} = E_{el} \Phi_{el} \quad (2.19)$$

de forma que la energía total se calcula por:

$$E = E_{el} + \sum_A \sum_{B > A} \frac{Z_A Z_B}{r_{AB}} \quad (2.20)$$

2.3.3 Método de variaciones

A causa de que la ecuación de Schrödinger, no tiene solución exacta para el sistema de N electrones y M núcleos, se aplican diversas técnicas numéricas para encontrar, sus solución aproximada, una de ellas es el método variacional.

Dado un sistema cuyo operador Hamiltoniano \hat{H} es independiente del tiempo y cuyo valor propio de la energía más baja es E_1 , si ϕ es cualquier función dependiente de las coordenadas del sistema, normalizado, que se comporta bien y que satisface las condiciones límite del problema, entonces:

$$\int \phi^* \hat{H} \phi \, d\tau \geq E_1 \quad \text{si } \phi \text{ está normalizada} \quad (2.21)$$

$$\phi = \sum a_k \Psi_k \quad (2.22)$$

el teorema de variaciones nos permite calcular la energía por un método de minimización energética y de acercamiento a la energía del estado fundamental del sistema.

Para funciones no normalizadas; deberemos considerar la ecuación de normalización quedando:

$$E \leq \frac{\int \phi^* \hat{H} \phi \, d\tau}{\int \phi^* \phi \, d\tau} \quad (2.23)$$

La ecuación (2.23) recibe el nombre de integral variacional; la integral variacional se aproxima variacionalmente a E_1 mucho más rápidamente de lo que la función variacional de prueba se aproxima a Ψ_1 , y es posible obtener una aproximación muy buena de E_1 usando una función ϕ no tan exacta.

La función ϕ se llama función variacional de prueba; para obtener una buena aproximación a la energía del estado fundamental E_1 , se utilizan diferentes funciones variacionales de prueba y buscamos aquella que proporcione el valor más bajo de la integral variacional. De acuerdo con la ecuación cuanto más bajo sea el valor de la integral variacional, mejor será la aproximación que obtengamos para E_1 .

La función variacional de prueba usada en sistemas moleculares es una combinación lineal de n funciones atómicas linealmente independientes f_1, f_2, \dots, f_n :

$$\phi = c_1 f_1 + c_2 f_2 + \dots + c_n f_n = \sum_{j=1}^n c_j f_j \quad (2.24)$$

donde ϕ es la función variacional de prueba y los coeficientes c_j son parámetros que hemos de determinar minimizando la integral variacional. Las funciones f_j (**que se llaman funciones de base**) deben satisfacer las condiciones límite del problema.

Sustituyendo (2.24) en (2.23) y definiendo:

$$\int \phi^* \phi \, d\tau = \int \sum_{j=1}^n c_j f_j \sum_{k=1}^n c_k f_k = \sum_{j=1}^n \sum_{k=1}^n c_j c_k \int f_j f_k \, d\tau \quad (2.25)$$

donde $\int f_j f_k d\tau$ se define como la integral de traslape S_{jk} entre los respectivos orbitales atómicos j y k :

$$S_{jk} = \int f_j^* f_k d\tau \quad (2.26)$$

Tenemos entonces que:

$$\int \phi^* \phi d\tau = \sum_{j=1}^n \sum_{k=1}^n c_j c_k S_{jk} \quad (2.27)$$

y

$$\int \phi^* \hat{H} \phi d\tau = \sum_{j=1}^n \sum_{k=1}^n c_j c_k H_{jk} \quad (2.28)$$

donde $H_{jk} = \int \phi_j^* \hat{H} \phi_j d\tau$ se denomina integral de Coulomb para $i=j$ y de Resonancia para $i \neq j$, obtenemos que:

$$E = \frac{\int \phi^* \hat{H} \phi d\tau}{\int \phi^* \phi d\tau} = \frac{\sum_{i=1}^n \sum_{k=1}^n c_i c_k H_{ik}}{\sum_{j=1}^n \sum_{k=1}^n c_j c_k S_{jk}} \quad (2.29)$$

$$E \sum_{j=1}^n \sum_{k=1}^n c_j c_k S_{jk} = \sum_{j=1}^n \sum_{k=1}^n c_j c_k H_{jk} \quad (2.30)$$

Nótese que en (2.30) la integral variacional es una función de las n variables independientes c_1, c_2, \dots, c_n ; la condición necesaria para que se tenga un mínimo, es que sus derivadas parciales con respecto a cada una de las variables se anule en el mínimo, es decir que:

$$\frac{\partial E}{\partial c_i} = 0 \quad \text{para } i = 1, 2, \dots, n \quad (2.31)$$

Las derivadas obtenidas de (2.30) permitirán obtener las n ecuaciones lineales homogéneas simultáneas en las incógnitas c_1, c_2, \dots, c_n (es decir los coeficientes de la función variacional lineal (2.24) con la forma:

$$\sum [(H_{ik} - S_{ik})c_k] = 0, \quad i = 1, 2, \dots, n \quad (2.32)$$

Para que exista solución del sistema de ecuaciones lineales homogéneas el determinante de los coeficientes debe ser igual a cero.

$$\begin{vmatrix} H_{11} - S_{11}E & H_{12} - S_{12}E & \dots & H_{1n} - S_{1n}E \\ H_{21} - S_{21}E & H_{22} - S_{22}E & \dots & H_{2n} - S_{2n}E \\ \cdot & \cdot & \dots & \cdot \\ \cdot & \cdot & \dots & \cdot \\ H_{n1} - S_{n1}E & H_{n2} - S_{n2}E & \dots & H_{nn} - S_{nn}E \end{vmatrix} = 0 \quad (2.33)$$

El desarrollo del determinante da una ecuación algebraica de grado n en la incógnita E ; así pues el método de variaciones lineales proporciona límites superiores a las energías de los n estados enlazantes más bajos del sistema usando las raíces E como aproximaciones de las energías de los estados más bajos y posteriormente para los coeficientes c_{ik} en las n ecuaciones.

2.3.4 Determinante de Slater

La construcción de la función de ψ como combinación lineal de orbitales atómicos (f_i) ec. (2.22) debe cumplir con el principio de antisimetría y la mejor forma es estableciendo el determinante correspondiente, el cual recibe el nombre de determinante de Slater. [19]

Los elementos del determinante son funciones atómicas spin-orbital; todos los elementos de una columna en un determinante de Slater se refieren al mismo spin-orbital, mientras que los elementos de la misma fila se refieren al mismo electrón:

De esta forma la función de onda molecular está expresada como determinante de Slater

$$\Psi = \frac{1}{\sqrt{n!}} \begin{vmatrix} \psi_1(X_1) & \psi_2(X_2) & \dots & \psi_1(X_N) \\ \psi_1(X_1) & \psi_2(X_2) & \dots & \psi_1(X_N) \\ \cdot & \cdot & \dots & \cdot \\ \cdot & \cdot & \dots & \cdot \\ \psi_1(X_1) & \psi_2(X_2) & \dots & \psi_1(X_N) \end{vmatrix} \quad (2.34)$$

n es el factor inicial necesario para cumplir la condición de normalización y X incluye las coordenadas espaciales y el spin. Esta simple aproximación satisface captura mucho de los requerimientos para precisar las soluciones del \hat{H} .

Esta forma de construir las funciones de onda moleculares ha permitido que durante décadas se definieran las diversas funciones base como una combinación lineal antisimétrica de orbitales atómicos:

$$\text{Si } \psi_i = \sum_{\mu=1} C_{\mu} \phi_{\mu} \quad (2.35)$$

Una vez hallado el valor de la energía, del propio determinante (2.34) Se podrá encontrar el valor de los coeficientes (C) que den los mejores OM.

2.3.5 Métodos mecánico-cuánticos

La función de onda electrónica de una molécula diatómica es una función de un parámetro solamente: la distancia ínternuclear. En contraste, la función de onda electrónica de una molécula poliatómica depende de varios parámetros; las distancias de enlace, ángulos de enlace y ángulos diedros de rotación en torno a enlaces simples (estos ángulos definen la conformación molecular). Un tratamiento teórico completo de una molécula poliatómica incluye el cálculo de los coeficientes en la función de onda molecular, las energías orbitales y la energía total. La energía total de la molécula es una función de sus coordenadas. Las cuales determinan las posiciones de los átomos que la forman en el espacio. Estas posiciones determinan la geometría de la molécula. De esta forma cualquier variación de la geometría cambia la energía total.

Así, el mejor cálculo de una molécula es aquel referido a una geometría cercana a la experimental y corresponde a un mínimo absoluto, en el espacio N dimensional donde N corresponde a la E y a las coordenadas. Este espacio donde la energía es proyectada a la superficie de energía potencial. En la superficie de Ep el mínimo absoluto corresponde a la geometría más probable que presentará la molécula llamada geometría de *Equilibrio*.

Los tres niveles de teoría más utilizados para realizar cálculos mecanocuánticos son: los métodos *ab initio*, los métodos *semiempíricos*, el método de funcionales de la densidad.

Los métodos *mecanocuánticos semiempíricos* ajustan las integrales que salen del procedimiento variacional a datos experimentales o a resultados de los cálculos *ab initio* en un proceso de parametrización.

Un cálculo *ab initio* (o de *primeros principios*, es el término latino para "desde el principio" e indica un cálculo basado en los principios fundamentales) calcula las integrales.

El método de *funcionales de la densidad* no intenta calcular la función de onda molecular, sino calcula la densidad de probabilidad electrónica molecular, ρ , y calcula la energía electrónica a partir de ρ (*también se hablará de este método en otro apartado*)

Todos estos métodos parten de una generalización del método variacional en la que se considera a cada electrón moviéndose bajo un potencial generado por lo núcleos y los n-1 electrones. Veamos sus elementos conceptuales fundamentales.

2.3.6 Método de Hartree-Fock^[16]

La ecuación de Schrödinger para el átomo no es separable debido a términos de repulsión interelectrónica; está ecuación se separa entonces en n ecuaciones hidrogenoides monoeléctricas, y la función de onda de orden cero es el producto de n orbitales hidrogenoides (monoeléctricos):

$$\psi^{(0)} = f_1(r_1, \theta_1, \phi_1) f_2(r_2, \theta_2, \phi_2) \dots \dots \dots f_n(r_n, \theta_n, \phi_n) \quad (2.36)$$

donde los orbitales hidrogenoides son

$$f = R_n(r) Y_l^m(\theta, \phi) \quad (2.37)$$

para el estado fundamental de una átomo, llenamos en cada uno de los orbitales más bajos con dos electrones de espín opuesto, obteniendo así la configuración del estado fundamental. Lo siguiente es usar una función variacional que tenga la misma forma que la ecuación (2.22), pero sin que este restringida al orbital hidrogenoide o cualquier otra forma particular. Tomamos

$$\phi = g_1(r_1, \theta_1, \phi_1) g_2(r_2, \theta_2, \phi_2) \dots \dots \dots g_n(r_n, \theta_n, \phi_n) r_s(R_s R_{ms}) \quad (2.38)$$

y buscamos sucesivamente las funciones g_1, g_2, \dots, g_n , que minimizan la integral variacional; para simplificar, aproximamos los mejores orbitales atómicos posibles por orbitales dados, por el producto de un factor radial por un armónico esférico:

$$g_i = h_i(r) Y_l^m(\theta_i, \phi_i) \quad (2.39)$$

Así, el procedimiento para calcular las funciones g_i es iterativo hasta lograr una consistencia (convergencia) en el potencial efectivo, y por tanto en la energía. Esta técnica fue introducida por Hartree en 1928 y se denominada *método del campo autoconsistente*⁽⁶⁶⁾ (SCF) de Hartree. La demostración de que el procedimiento de Hartree proporciona la mejor función variacional de la forma (2.38) fue dada por Slater y por Fock en 1930.⁽¹⁶⁾ Si se escoge una función de onda en forma de producto antisimétrico o determinante de Slater:

$$\phi_0 = s_1(r_1, \theta_1, \phi_1) s_2(r_2, \theta_2, \phi_2) \dots s_n(r_n, \theta_n, \phi_n) \quad (2.40)$$

donde cada función s_i es una función normalizada de r que va multiplicada por un armónico esférico. Para esta función la densidad de probabilidad del electrón i es $|s_i|^2$.

Las ecuaciones diferenciales para calcular los orbitales de Hartree-Fock es:

$$\hat{F} \psi_i = \epsilon_i \psi_i \quad (2.41)$$

Donde ψ_i es el i -ésimo espín-orbital, el operador \hat{F} , llamado *operador de Fock* (o de Hartree-Fock), es el Hamiltoniano de Hartree-Fock efectivo, y el valor propio ϵ_i es la *energía orbital* del espín-orbital i . El Hamiltoniano puede ser formulado como:

$$\hat{H} = \sum_{i=1}^N \left(-\frac{\hbar^2}{2m_i} \nabla_i^2 \right) + \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \sum_{j \neq i}^N \frac{Z_i Z_j}{4\pi\epsilon_0 |\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j|} \quad (2.42)$$

Originalmente, los cálculos atómicos de Hartree-Fock se hicieron usando métodos numéricos para resolver las ecuaciones diferenciales de Hartree-Fock (2.41) y los orbitales resultantes se daban como tablas de funciones de las funciones radiales para diferentes valores de r . Es en este contexto, que se definen las funciones de onda moleculares como combinación lineal de funciones atómicas spin-orbital, de la cual ya se habló. Esto se debió a Roothaan⁽⁶⁵⁻⁶⁶⁾ quien en 1951 propuso representar los orbitales de Hartree-Fock con estas combinaciones lineales de un conjunto completo de funciones conocidas, que fueron llamadas *funciones base* o *serie base*:

$$f = \sum_i b_i X_i, \quad g = \sum_i c_i X_i \quad (2.43)$$

Donde las funciones X_i son el conjunto completo de funciones, y las constantes b y c_i

son los coeficientes de los desarrollos que se obtienen mediante el procedimiento iterativo SCF. El método de Roothaan permite obtener la función de onda molecular dentro del esquema Hartree-Fock.

Las funciones de onda SCF de Hartree-Fock consideran las interacciones entre los electrones solamente de forma promediada. Sin embargo, estas son interacciones instantáneas entre pares, un efecto no descrito por el método de Hartree-Fock, en tanto tratan de minimizar las repulsiones por carga y espín. Se dice entonces que los movimientos de los electrones están correlacionados entre sí, para lo cual se utiliza el término de *correlación electrónica*. Para una ecuación de Hartree-Fock, hay poca probabilidad de encontrar electrones con el mismo espín en la misma región del espacio, lo que indica que esta función incluye una correlación de los movimientos de los electrones del mismo espín. La energía de correlación es la diferencia de la energía no relativista exacta $E_{no\ rel}$ y la energía de Hartree-Fock (no relativista) E_{HF} :

$$E_{corr} \equiv E_{no\ rel} - E_{HF} \quad (2.44)$$

La finalidad del método de Hartree-Fock, es optimizar la función de onda, como un producto antisimetrizado (determinante de Slater) de espín-orbitales monoeléctricos y proporcionar los mejores orbitales espaciales incluidos en los espín-orbitales. En la actualidad los cálculos de Hartree-Fock se hacen generalmente desarrollando cada orbital como una combinación lineal de ciertas funciones base que ya no son las utilizadas originalmente.

2.3.7 Funciones de Base

Un paso importante en los cálculos mecanocuánticos es la elección de funciones base f_r que se usan para representar los orbitales moleculares (OM) ϕ , como $\phi = \sum_i c_{ri} X_r$, ya que el uso de una base adecuada es un requerimiento esencial para el éxito del cálculo. Los criterios de selección dependen del sistema molecular, el nivel de la teoría a emplear y el problema a resolver.

Inicialmente las funciones se representaban a partir de los orbitales de Slater (STO: Slater type orbitals) u orbitales STO. Un STO centrado sobre un átomo tipo a tiene la forma $Nr_a^{n-1} e^{-Zr_a} Y_l^m(\theta_a, \phi_a)$. Para las moléculas poliatómicas, las funciones de onda moleculares, representadas por determinantes de Slater y con elementos del

determinante con la forma de los orbitales de Slater generó integrales formadas por tres y cuatro STO, las cuales tenían un costo computacional grande.

Para acelerar la evaluación de las integrales moleculares, Boys¹⁶⁷¹, en 1950, propuso usar para los orbitales atómicos, las *funciones tipo gaussianas (GTF)*, en lugar de las STO. Una gaussiana cartesiana centrada en el átomo b se define como:

$$g_{ijk} = N x_b^i y_b^j z_b^k e^{-\alpha r^2_b} \quad (2.45)$$

donde $i, j, y k$ son enteros no negativos, α es un *exponente orbital* positivo, y $x_b, y_b, y z_b$ son coordenadas cartesianas con el origen en el núcleo b la constante de normalización gaussiana N es:

$$N = \left(\frac{2\alpha}{\pi} \right)^{3/4} \left[\frac{(8\alpha)^{i+j+k} i! j! k!}{(2i)!(2j)!(2k)!} \right]^{1/2} \quad (2.46)$$

Cuando $i + j + k = 0$ (esto es $i = 0, j = 0, k = 0$), la GTF se denomina gaussiana de *tipo s*; cuando $i + j + k = 1$ tenemos la gaussiana *tipo p*, que contiene el factor x_b, y_b o z_b ; cuando $i+j+k = 2$, tenemos una gaussiana de *tipo d*. Hay seis tipos de gaussianas d, con los factores $x_b^2, y_b^2, z_b^2, x_b y_b, x_b z_b$ y $y_b z_b$. De forma similar hay diez gaussianas *tipo f* que podrían combinarse para tener el comportamiento angular de los siete OA 4f reales.

Cualquier orbital atómico s se representa por una combinación lineal de varias gaussianas con diferentes exponentes orbitales, pero con la forma $\exp(-\alpha r^2_b)$; cualquier orbital p_x se representa por una combinación lineal de gaussianas, cada una de la forma $x_b \exp(-\alpha r^2_b)$; y así sucesivamente.

Una función gaussiana no tiene la cúspide deseada sobre el núcleo, por tanto da una representación pobre de un OA para valores pequeños de r_b , para representar un OA, debemos usar una combinación lineal de varias gaussianas. Por tanto un OM implica la evaluación de muchas más integrales. El número de integrales de dos electrones es proporcional a la cuarta potencia del número de funciones base. Sin embargo, la evaluación de integrales gaussianas consume menos tiempo de computador que la evaluación de integrales de Slater.

Dentro de las bases STO hay bases más o menos extendidas Una *base minimal o mínima*, consta de un STO para cada OA de capa interna y de capa de valencia de cada átomo. Una *base doble zeta (DZ)* se obtiene reemplazando cada orbital STO de una base mínima por dos orbitales que difieren en sus exponentes. Ya que cada función de base Ξ ,

en $\phi_i = \sum_i c_{ii} X_r$ tiene sus propios coeficientes variacionales determinados independientemente c_{ii} , el número de parámetros variacionales en una función de onda de una base doble zeta, es dos veces los de la función de onda de una base mínima. En una base *triple zeta* (TZ) se reemplaza cada STO de una base mínima por tres STO que difieren en sus exponentes orbitales. Una base de valencia desdoblada (SV) usa dos o más STO para cada OA de valencia pero solamente un STO para cada OA de capa interna (core). Una base SV es mínima para los OA de capa interna, y DZ, TP, para cada OA de valencia. Las series de valencia desdoblada se denominan doble zeta de valencia (VDZ), (triple zeta de valencia (VTZ),..., de acuerdo con el número de STO empleados para cada OA de valencia.

Los OA se distorsionan en su forma y tienen sus centros de carga desplazados a consecuencia de la formación de la molécula. Para permitir esta polarización, se añaden STO a las funciones de base cuyos números cuánticos son mayores. Tal base es una base polarizada; por ejemplo, la base *doble z más polarización* (DZ^* ó DZP).

Como ya se señaló para las funciones gaussianas, la práctica corriente es tomar cada función de base como una combinación lineal normalizada de unas cuantas gaussianas, de acuerdo con:

$$\Xi_r = \sum_{\alpha} d_{\alpha r} g_{\alpha} \quad (2.47)$$

Donde las g_{α} son las gaussianas cartesianas normalizadas centradas en el mismo átomo y con los mismos valores i, j, k que las otras pero diferentes α . Los coeficientes de contracción $d_{\alpha r}$ son constantes que se mantienen fijas durante el cálculo Ξ_r (2.47) se llama función tipo gaussiana contraída (CGTF) y las g_{α} se llaman gaussianas primitivas. Usando como bases gaussianas contraídas en lugar de primitivas, se reduce el número de coeficientes variacionales a determinar, lo que ahorra mucho tiempo de cálculo con poca pérdida de precisión. Las clasificaciones dadas para las bases STO también se aplican a las bases CGTF, reemplazando *STO por "CGCT"* en cada definición. Una base mínima de gaussianas contraídas consta de una función gaussiana contraída para cada OA de capa interna y para cada OA de la capa de valencia. Una base DZ tiene dos CGTF para cada uno de tales OA y una DZP añade gaussianas contraídas con valores de l altos de la serie DZ, donde $l = i + j + k$ en (2.30).

En cálculos moleculares que usan funciones de base CGTF, los exponentes orbitales y los coeficientes de contracción de las funciones de base se mantienen fijos en los valores determinados de las bases usadas. Añadiendo funciones de polarización,

permitimos que las formas de los OA varíen, desplazando por tanto, densidad de carga de los núcleos al interior de las regiones de enlace en la molécula. Cada STO se aproxima por una combinación lineal de N funciones gaussianas, donde los coeficientes de la combinación lineal y los exponentes orbitales de las gaussianas eligen para que proporcionen mejor ajuste por mínimos cuadrados. El caso más común es el N=3, da una serie CGT llamada STO-3G¹; esta base se define para los átomos de H hasta Xe. La serie 3-21G (definida para los átomos comprendidos entre H y Xe) y la serie 6-31G (definida para los átomos comprendidos entre H y Zn) son series base de valencia dividida. En la serie 3-21G, cada OA de capa interna (1s para Li-Ne; 1s, 2s, 2p_x, 2p_y, 2p_z, para Na-Ar) y así sucesivamente se representa por una simple CGTF, que es una función lineal de dos primitivas gaussianas y una gaussiana difusa simple. La serie 6-31G usa seis primitivas en cada CGTF de capa interna y representa cada OA de la capa de valencia por una CGTF con tres primitivas y una gaussiana con una primitiva. La base 6-31G* (definida para los átomos entre H-Zn) es una base doble zeta polarizada que añade a la serie 6-31G seis funciones de polarización gaussianas cartesianas tipo d a cada uno de los átomos desde Li hasta Ca, y diez funciones de polarización gaussianas cartesianas tipo f para cada uno de los átomos de Sc a Zn. La base 6-31G** añade a la serie 6-31G* una serie de tres funciones de polarización gaussianas tipo p para cada átomo de H y He. Las bases anteriores también se pueden denotar por 6-31G(d) y 6-31G(d,p), respectivamente.

Los aniones, compuestos con pares solitarios tienen densidad electrónica significativa a grandes distancias del núcleo. Para mejorar la precisión para tales compuestos se forman las bases 3-21+G y 6-31+G* a partir de las series 3-21G y 6-31G* por la adición de cuatro funciones altamente difusas (s, p_x, p_y, p_z) sobre cada átomo de hidrógeno; una función altamente difusa es una función con un exponente orbital muy pequeño. Las series 3-21++G y 6-31++G* también incluyen una función s altamente difusa sobre cada hidrógeno.

Las bases STO-3G, 3-21G, 3-21G*, 6-31G*, 6-31G** fueron desarrolladas por Pople y sus colaboradores.^[57] Dunning y sus colaboradores^[6] han desarrollado las bases CGTF, cc-pVDZ, cc-pVTZ, cc-pVQZ y cc-pV5Z (conjuntamente denominadas cc-pVXZ), diseñadas para el uso de métodos de cálculo que incluyen la correlación electrónica, por ejemplo cc-pVDZ quiere decir correlación consistente con funciones doble zeta de valencia polarizadas.

¹ W.J. Hehre, F.F. Stewart, J.A. Pople. *J. Chem. Phys.*, 51 (1969) 2657.

Debido al ahorro de tiempo en la evaluación de las integrales multicéntricas con gaussianas, la mayor parte de los cálculos *ab initio* usan bases gaussianas contraídas. Para describir un cálculo mecanocuántico, se especifica el método y la base. Las letras HF (Hartree-Fock) denotan un cálculo OM SCF ab initio, sea o no la base lo suficientemente extensa como para aproximarse al límite de Hartree-Fock. Así, la notación HF/3-21G denota un cálculo ab initio que usa una base 3-21G.

2.3.8 Teoría de Funcionales de la Densidad

La Teoría del Funcional de la Densidad (DFT) representa una forma alternativa de los métodos ab initio convencionales al introducir los efectos de la correlación electrónica en la resolución de la ecuación de Schrödinger electrónica. De acuerdo con la DFT, la energía del estado fundamental de un sistema polielectrónico puede expresarse a partir de la densidad electrónica, y de hecho el uso de la densidad electrónica en lugar de la función de onda para el cálculo de la energía constituye la base fundamental de la DFT. La fórmula matemática exacta que relaciona la energía con la densidad electrónica no es conocida, y es necesario recurrir a expresiones aproximadas. Estas expresiones acostumbran a proporcionar resultados sorprendentemente buenos si uno considera las aproximaciones en las que estas se basan.

Consideremos un sistema de N electrones descrito por una función de onda $\Psi(x_1, x_2, \dots, x_N)$. El producto $\Psi(x_1, x_2, \dots, x_N) \Psi^*(x_1, x_2, \dots, x_N) dx_1 dx_2 \dots dx_N$ nos da la probabilidad de encontrar el electrón 1 entre x_1 y $x_1 + dx_1$, el 2 entre x_2 y $x_2 + dx_2$, ..., y el N entre x_N y $x_N + dx_N$. La probabilidad de encontrar el electrón 1 entre x_1 y $x_1 + dx_1$, independientemente de donde se encuentre el resto vendrá dada por:

$$d\vec{x}_1 \int \Psi(\vec{x}_1, \vec{x}_2, \dots, \vec{x}_N) \Psi^*(\vec{x}_1, \vec{x}_2, \dots, \vec{x}_N) d\vec{x}_2 \dots d\vec{x}_N \quad (2.48)$$

Y dado que los electrones son indistinguibles:

$$\rho(\vec{x}_1) d\vec{x}_1 = N \int \Psi(\vec{x}_1, \vec{x}_2, \dots, \vec{x}_N) \Psi^*(\vec{x}_1, \vec{x}_2, \dots, \vec{x}_N) d\vec{x}_2 \dots d\vec{x}_N \quad (2.49)$$

Nos da la probabilidad de encontrar un electrón entre x_1 y $x_1 + dx_1$ independientemente de donde se encuentre el resto, $\rho(x)$ es la denominada función densidad. Integrando respecto a la coordenada de espín se obtiene la densidad electrónica, $\rho(r)$.

$$\rho(\vec{r}_1) = \int \rho(\vec{x}_1) ds_1 = N \int \Psi(\vec{x}_1, \vec{x}_2, \dots, \vec{x}_N) ds_1 d\vec{x}_2 \dots d\vec{x}_N \quad (2.50)$$

Dado que Ψ está normalizada:

$$\int \rho(\vec{r}) d\vec{r} = N \quad (2.51)$$

2.3.8.1 Matriz Densidad.

Es conveniente presentar la densidad electrónica asociada a los N electrones como una matriz densidad de primer orden o de Fock-Dirac que se define según:

$$\rho_1(\vec{x}_1, \vec{x}_1) = N \int \Psi(\vec{x}_1, \vec{x}_2, \dots, \vec{x}_N) \Psi^*(\vec{x}_1, \vec{x}_2, \dots, \vec{x}_N) d\vec{x}_2 \dots d\vec{x}_N \quad (2.52)$$

Integrando respecto a la coordenada del espín se obtiene la matriz densidad de primer orden:

$$\rho_1(\vec{r}_1, \vec{r}_1) = \int \rho_1(\vec{x}_1, \vec{x}_1) ds_1 \quad (2.53)$$

A diferencia de las funciones densidad, los elementos de las matrices densidad no tienen significado físico, salvo los términos diagonales, que en el caso de la matriz densidad reducida de primer orden coinciden con la densidad electrónica.

$$\rho(\vec{r}_1, \vec{r}_1) = \rho(\vec{r}_1) \geq 0 \quad (2.54)$$

La suma de los elementos de las matrices densidad de primer orden, que es una integral por el carácter continuo de la matriz, nos da el número total de electrones tal como se desprende de la ecuación:

$$\rho_1 = \int \rho(\vec{r}_1, \vec{r}_1) d\vec{r}_1 = \int \rho(\vec{r}_1) d\vec{r}_1 = N \quad (2.55)$$

De forma equivalente pueden definirse matrices densidad de orden superior a uno. La más interesante es la matriz de segundo orden que se define a partir de la siguiente expresión:

$$\gamma_2(\bar{x}_1, \bar{x}_2; \bar{x}_1, \bar{x}_2) = N(N-1) \int \Psi(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_N) \Psi^*(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_N) d\bar{x}_3, \dots, d\bar{x}_N \quad (2.56)$$

Integrando respecto a las coordenadas de espín se obtiene la matriz densidad reducida de segundo orden

$$\gamma_2(\bar{r}_1, \bar{r}_2; \bar{r}_1, \bar{r}_2) = \int \gamma_2(\bar{x}_1, \bar{x}_2; \bar{x}_1, \bar{x}_2) ds_1' ds_2' ds_2 ds_1' \quad (2.57)$$

Al igual que en caso anterior, por un lado sólo los términos diagonales tienen significado físico, y por otro, la matriz nos da el número total de pares de electrones

$$\begin{aligned} \gamma_2(\bar{r}_1, \bar{r}_2; \bar{r}_1, \bar{r}_2) &= \gamma_2(\bar{r}_1, \bar{r}_2) \\ \gamma_2 &= \int \gamma_2(\bar{r}_1, \bar{r}_2; \bar{r}_1, \bar{r}_2) d\bar{r}_1 d\bar{r}_2 = \int \gamma_2(\bar{r}_1, \bar{r}_2) d\bar{r}_1 d\bar{r}_2 = N(N-1) \end{aligned} \quad (2.58)$$

2.3.8.2 Teorema de Hohenberg-Kohn.^[16-17]

En 1964, Pierre Hohenberg y Walter Kohn¹ probaron que para moléculas con estado fundamental no degenerado, la energía del estado fundamental no degenerado, la energía molecular del estado fundamental, la función de onda y todas las demás propiedades electrónicas, están determinadas unívocamente por la densidad de probabilidad electrónica del estado fundamental $\rho_0(x, y, z)$, una función de solamente tres variables. Se dice que la energía electrónica del estado fundamental E_0 es un funcional de ρ_0 y se escribe $E_0 = E_0[\rho_0]$, donde los corchetes denotan la relación funcional. La *teoría de funcionales de la densidad* (DFT) intenta calcular E_0 y otras propiedades moleculares del estado fundamental a partir de la densidad electrónica del estado fundamental ρ_0 .

Un funcional $F(f)$ es una regla que asocia un número a cada función f . La función de onda electrónica del estado fundamental, ψ_0 , de una función de onda de n -electrones es una función propia del Hamiltoniano puramente electrónico:

¹ P.Hohenberg & W. Kohn. *Phys. Rev.*, 136 (1964) B864

$$\hat{H} = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \overline{V}_i^2 + \sum_{i=1}^n v(r_i) + \sum_j \sum_{i>j} \frac{1}{r_{ij}} \quad (2.59)$$

Donde:

$$v(r_i) = -\sum_{\alpha} \frac{Z_{\alpha}}{r_{i\alpha}} \quad (2.60)$$

Es el potencial externo, el cual actúa sobre el electrón i , ya que está producido por las cargas externas al sistema de electrones. La cantidad $v(r_i)$, energía potencial de la interacción entre el electrón i los núcleos, depende de las coordenadas x, y, z , del electrón i y de las coordenadas nucleares. Ya que la ecuación de Schrödinger se resuelve para posiciones fijas de los núcleos, las coordenadas nucleares no son variables para la ecuación de Schrödinger electrónica.

Una vez que se han especificado el potencial externo, $v(r_i)$, y el número de electrones, se determinan las funciones de onda electrónicas y las energía permitidas de la molécula como soluciones de la ecuación de Schrödinger electrónica. Hohenberg y Kohn demostraron que para sistemas con un estado fundamental no degenerado, la densidad de probabilidad electrónica del estado fundamental, $\rho_0(r)$, determina el potencial externo (excepto en una constante aditiva arbitraria) y determina el número de electrones. Su teorema puede resumirse así: *"Cualquier estado estacionario fundamental no degenerado puede ser calculado, en principio de forma exacta, a partir de la densidad electrónica de este estado fundamental; esto es, cualquier observable^[1] puede escribirse como un funcional de la densidad electrónica del estado fundamental."*

2.3.8.3 Teorema variacional de Hohenberg-Kohn.

Esté es un segundo teorema demostrado por Kohn y Sham. Hohenberg y Kohn demostraron que para toda función densidad de prueba $\rho_{pr}(r)$ que satisface $\int \rho_{pr} = n$ y $\rho_{pr}(r) \geq 0$ para todo r , es válida la siguiente desigualdad $E_0 \neq E_v(\rho_0)$, donde ρ_0 es la verdadera densidad electrónica del estado fundamental; la verdadera densidad electrónica del estado fundamental minimiza el funcional energía $E_v(\rho_{pr})$.

[1] Observable: propiedad del sistema

La densidad electrónica de un estado fundamental no-degenerado, puede ser calculada en principio de forma exacta, determinando aquella densidad que minimiza la energía del estado fundamental.

2.3.8.4 El método de Kohn-Sham.

Si conocemos la densidad electrónica del estado fundamental $\rho_0(r)$, el teorema de Hohenberg-Kohn nos dice que es posible, en principio, calcular todas las propiedades moleculares del estado fundamental a partir de ρ_0 , sin haber tenido que obtener la función de onda molecular. Cuando Kohn y Sham, idearon un método práctico para obtener ρ_0 y para obtener E_0 a partir ρ_0 , utilizaron como sistema de referencia un sistema de N electrones que no interactúan entre ellos moviéndose bajo un potencial externo $v_s(r)$, donde $v_s(r)$ es tal que hace que la densidad de probabilidad electrónica del estado fundamental $\rho_s(r)$, del sistema de referencia sea igual a la densidad de probabilidad electrónica del estado fundamental exacto $\rho_0(r)$, de la molécula a estudiar: $\rho_s(r) = \rho_0(r)$. Ya que Hohenberg y Kohn probaron que la función densidad de probabilidad del estado fundamental determina el potencial externo $v_s(r)$, $\rho_s(r)$ definido por el sistema de referencia está determinado. Los electrones no interactúan entre sí en el sistema de referencia, de forma que el Hamiltoniano del sistema de referencia es

$$\hat{H} = \sum_{i=1}^n \left[-\frac{1}{2} \nabla_i^2 + v_s(r_i) \right] \equiv \sum_{i=1}^n \hat{h}_i \text{ donde } \hat{h}_i \equiv -\frac{1}{2} \nabla_i^2 + v_s(r_i) \quad (2.61)$$

\hat{h}_i es el Hamiltoniano de un electrón Kohn-Sham.

El funcional de la energía de correlación - intercambio total es $E_c[\rho]$, que se define como:

$$E_c[\rho] \equiv \Delta\bar{T}[\rho] + \Delta\bar{V}_{ee}[\rho] \quad (2.62)$$

donde $\Delta\bar{T}$ es la diferencia entre la energía cinética del sistema real y la del sistema de referencia y recibe el nombre de energía cinética de correlación $\Delta\bar{T}[\rho] \equiv \bar{T}[\rho] - \bar{T}_s[\rho]$,

y $\Delta\bar{V}_{ee}[\rho] \equiv \bar{V}_{ee}[\rho] - \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{r_{12}} dr_1 dr_2$, es la energía de correlación e intercambio de

la parte electrónica donde, r_{12} es la distancia entre los puntos de coordenadas x_1, y_1, z_1 y

x_2, y_2, z_2 . La cantidad $-\frac{1}{2} \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{r_{12}} dr_1 dr_2$ es la expresión clásica (en unidades atómicas) de la energía de repulsión electrostática interelectrónica si los electrones están dispersos en una distribución continua de carga con densidad electrónica ρ obsérvese la presencia de un término coulombico (clásico) y un término no coulombico (no clásico) el cual queda incluido en $E_{ex}[\rho]$. Con estas consideraciones la ecuación de la energía no queda como;

$$E_0 = E_v[\rho] = \int \rho(r)v(r)dr + T_s[\rho] + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{r_{12}} dr_1 dr_2 + E_{ex}[\rho] \quad (2.63)$$

Donde $E_v[\rho]$ se puede expresar en términos de cuatro cantidades (2.63) donde, los primeros tres términos son fáciles de evaluar a partir de ρ y que incluyen las principales contribuciones a la energía del estado fundamental y en la cuarta cantidad que es $E_{ex}[\rho]$ están contenidas todas las contribuciones no clásicas a la energía. En particular en $E_{ex}[\rho]$ es un funcional de la densidad y encontramos la energía de intercambio, la energía de correlación, la porción de energía cinética necesaria para corregir $T_s[\rho]$, y la corrección de la auto-interacción introducida al calcular la repulsión electrónica, ecuación (2.62).

Del mismo modo que podemos demostrar que los orbitales ortornormales que minimizan la expresión de Hartree-Fock para la energía molecular, satisfacen la ecuación de Fock, se pueden demostrar que los orbitales de Kohn-Sham que minimizan la expresión para la energía molecular del estado fundamental satisfacen:

$$\left[-\frac{1}{2}\nabla^2 - \sum_{\alpha} \frac{Z_{\alpha}}{r_{\alpha}} + \int \frac{\rho(r_2)}{r_{12}} dr_2 + v_{ex}(1) \right] \theta_i^{KS}(1) = \epsilon_i^{KS} \theta_i^{KS}(1) \quad (2.64)$$

Donde la función v_{ex} (potencial de correlación de intercambio) está definida por

$$v_{ex}(r) \equiv \frac{\partial E_{ex}[\rho(r)]}{\partial \rho(r)} \quad (2.65)$$

La siguiente formula nos permite obtener la derivada del funcional de la mayor parte de funcionales que intervienen en DFT. Para un funcional definido por

$$F[\rho] = \int \int \int_{c \ e \ a}^{f \ d \ b} g(x, y, z, \rho, \rho_x, \rho_y, \rho_z) dx dy dz \quad (2.66)$$

donde ρ es una función de x, y, z que desaparece en los límites de la integral.

Los orbitales de Kohn-Sham θ_i^{KS} son orbitales para el sistema de referencia de electrones no interactuantes, de forma que, estos orbitales no tienen otro significado físico que el permitir que se calcule ρ del estado fundamental molecular exacto a partir de la ecuación (2.63). La función de onda molecular del funcional de la densidad, no es un determinante de Slater de espín-orbitales.

2.3.8.5 La aproximación densidad local (LDA) y aproximación de densidad de espín local (LSDA)

Hohenberg y Kohn mostraron que si ρ varía de forma extremadamente lenta con la posición, entonces $E_{cl}[\rho]$ esta dada por

$$E_{cl}^{LDA}[\rho] = \int \rho(r) \varepsilon_{cl}(\rho) dr \quad (2.67)$$

donde la integral se extiende a todo el espacio; dr representa a $dx dy dz$, y $\varepsilon_{cl}(\rho)$ es la energía de intercambio y correlación por electrón, en un gas de electrones homogéneos con densidad electrónica ρ . *Jellium*.^[1] Tomando la derivada funcional E_{cl}^{LDA} ecuación (2.65);

$$v_{cl}^{LDA} = \frac{\delta E_{cl}^{LDA}}{\delta \rho} = \varepsilon_{cl}(\rho(r)) + \rho(r) \frac{\partial \varepsilon_{cl}(\rho)}{\partial \rho} \quad (2.68)$$

Kohn y Sham sugirieron el uso de la ecuación 2.66 y 2.67 como aproximaciones a E_{cl} y v_{cl} , un procedimiento que se denomina aproximación de densidad local; ε_{cl} se puede escribir como la suma de las partes de intercambio y de correlación:

$$\varepsilon_{cl}(\rho) = \varepsilon_i(\rho) + \varepsilon_c(\rho) \quad (2.69)$$

E_{cl} se define por la misma fórmula usada para la energía de intercambio en la teoría de HF, excepto que los orbitales HF están remplazados por los orbitales de Kohn-Sham:

$$E_i = -\frac{1}{4} \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n \langle \theta_i^{KS}(1) \theta_j^{KS}(2) | 1/r_{12} | \theta_j^{KS}(1) \theta_i^{KS}(2) \rangle \quad (2.70)$$

[1] *Jellium*: es un sistema hipotético eléctricamente neutro de volumen infinito, consistente en un número infinito de electrones interactuantes moviéndose en un espacio a través del cual la carga positiva está distribuida de forma continua y uniforme; el número de electrones por unidad de volumen tiene un valor constante no nulo, ρ .

E_i y E_c son negativas siendo $[E_i]$ mucho mayor que $[E_c]$. La definición de E_c en DFT difiere de la definición de la energía de correlación de HF (2.44), pero el análisis y los cálculos muestran que las dos cantidades son casi iguales.

Para moléculas de capa abierta y geometrías moleculares próximas a la disociación, la aproximación densidad de espín local LSDA, da mejores resultados. La generalización de la teoría del funcional de la densidad que permite diferentes orbitales para electrones con diferentes espines se denomina teoría del funcional de espín densidad (Parr y Yang).

Entonces en este caso E_{ci}^{LSDA} se define como

$$E_{ci}^{LSDA}[\rho^\alpha, \rho^\beta] = \int \rho(r) \varepsilon_c(\rho^\alpha, \rho^\beta) dr \quad (2.71)$$

2.3.8.6 Funcionales del gradiente corregido o híbrido del tipo LDA y LSDA

Las aproximaciones LDA y LSDA están basados en el modelo del gas uniforme de electrones, que es apropiado para un sistema en el que ρ varía suavemente con la posición. El integrando de la función (2.67) E_{ci}^{LDM} es función solamente de ρ y se y el integrando de la E_{ci}^{LSDA} es función de ρ^α y ρ^β . Ambos funcionales que van más allá del objetivo del LSDA; persiguen corregir mucho más la variación de la densidad electrónica con la posición; esto lo hacen incluyendo los gradientes de ρ^α y ρ^β ó de ρ según sea el caso; por ejemplo, para el funcional LSDA de gradiente corregido tendríamos:

$$E_{ci}^{GGA}[\rho^\alpha, \rho^\beta] = \int f \rho^\alpha(r) \rho^\beta(r), \nabla \rho^\alpha(r) \nabla \rho^\beta(r) dr \quad (2.72)$$

Donde f es función de las densidades de espín y sus gradientes. Las letras GGA significan aproximación del gradiente generalizado. Usualmente se dividen en partes de intercambio y correlación:

$$E_{ci}^{GGA} = E_{ci}^{GAA} + E_c^{GAA} \quad (2.73)$$

Se han desarrollado funcionales aproximados de energía de intercambio y energía de correlación de gradiente corregido, usando consideraciones teóricas tales como el comportamiento conocido de los funcionales verdaderos o métodos numéricos. Algunos funcionales de intercambio de gradiente corregido, E_i comúnmente empleados son el funcional Perdew y Wang de 1986 que no contiene parámetros empíricos (PW86 o

PWx86), el funcional de Becke de 1988, (B88, Bx88, Beckee88, o B) y el funcional Perdew y Wang de 1991, (PWx91). Los funcionales de correlación de gradiente corregido comúnmente usados, E_c , son entre otros, el funcional de Lee-Yang-Parr (LYP), y el funcional de correlación de Perdew 1986 (p86 o Pc86), el funcional de correlación libre de parámetros Perdew y Wang de 1991(PW91 o PWc91), y el funcional de correlación de Becke (Bc95 o B96).

Cualquier funcional de intercambio se puede combinar con cualquier funcional de correlación. Por ejemplo, la notación BLYP/6-31G* denota un cálculo DFT efectuado con el funcional de intercambio de Becke 1988 y el funcional de correlación Lee-Yang-Parr. También se usan los funcionales de intercambio híbridos. Un funcional híbrido mezcla las formulas para E_i y E_c del gradiente corregido. Por ejemplo el gradiente tan popular B3LYP o Becke3LYP, donde el 3 indica un funcional de tres parámetros, que viene definido por;

$$E_{\alpha}^{B3LYP} = (1 - a_0 - a_i)E_i^{LSDM} + a_0 E_i^{exacto} + a_i E_i^{B88} + (1 - a_c)E_c^{VWN} + a_c E_c^{LYP} \quad (2.74)$$

donde E_i^{exacto} viene dada por la ecuación (2.67) y los valores de los parámetros $a_0 = 0.20$, $a_i = 0.72$ y $a_c = 0.81$, se eligieron de forma que se obtuviera un buen ajuste a las energías de atomización experimentales. Los funcionales de gradiente corregido y los funcionales híbridos no solo dan buenas geometrías de equilibrio, frecuencias vibracionales y momentos dipolares, si no también energías de atomización molecular precisas.

2.3.8.7 Planteamiento de los cálculos del funcional de la densidad de Kohn-Sham

Una vez seleccionadas las funciones base que formaran la matriz densidad así como el potencial de intercambio y correlación se desarrolla el algoritmo variacional que genera ecuaciones de Kohn-Sham, las cuales se resuelven para la estimación inicial de los orbitales KS. Las ecuaciones se parecen a las Hartree-Fock-Roothaan, excepto que los elementos matriz de Fock se remplazan por los elementos matriz de KS $h_r^{KS} = \left\langle X_r \left| \hat{h} \right| X_s \right\rangle$. Así, que en DFT con un desarrollo en una base de orbitales se resuelve las ecuaciones

$$\sum_{s=1}^b c_{sr} (h_r^{KS} - \epsilon_r^{KS} S_{rs}) = 0, \quad r = 1, 2, \dots, b \quad (2.75)$$

Las θ_i^{KS} obtenidas inicialmente se usan para obtener la densidad electrónica mejorada, que a su vez se usa para obtener una v_{ei} mejorada, que entonces se usa en las ecuaciones KS para obtener los orbitales KS mejorados, y así sucesivamente. Esto por un método de convergencia autoconsistente tipo HF.

Los procedimientos mecanocuánticos de Hartree Fock (HF) y de funcionales de la densidad, son algunos de los algoritmos para calcular los descriptores mecanocuánticos.

2.3 Metodología y detalles computacionales

Se estudiaron 15 fármacos antiepilépticos (FAE's) distribuidos en los diferentes grupos de la siguiente manera:

Tipo I: 3 (carbamazepina, fenitoina y lamotrigina)

Tipo II: 5 (clobazam, clonazepam, diazepam, nitrazepam y primidona)

Tipo III: 1 (etosuximida)

Tipo IV: 1 (vigabatrina)

Tipo V: 4 (felbamato, fenobarbital, topiramato y ac. valproico)

Tipo VI: 1 (gabapentina)

Como ya se apuntó en el capítulo 1, ésta clasificación que aparece en la literatura revisada, se ha hecho atendiendo a su mecanismo de acción, lo cual determina ante qué tipo de crisis puede resultar efectivo. Además de estudiar la población de los 15 fármacos, se estudiaron en particular, los grupos I, II y V, con el objetivo de explorar si dentro de toda la población de FAE's podían existir comportamientos estructura-actividad específicos por cada tipo.

El modelaje molecular y la optimización de las geometrías se realizó con el paquete computacional *GAUSSIAN98*^[10] y el visualizador *Chem3D*.^[18] El análisis cualitativo de similitud tuvo en cuenta los grupos funcionales presentes en la estructura y algunos parámetros geométricos.

Para cada fármaco se calcularon 20 descriptores distribuidos de la siguiente forma, según el tipo de descriptor.

1. Empíricos: Factor de Hidrofilicidad (HY)
2. Propiedad: Factor de Hidrofobicidad (MlogP) y Refractividad Molar de Ghose-Crippen.

3. Geométricos: Esfericidad (SPH), Asfericidad (ASP) y Excentricidad Molecular (MEcc).
4. Aromaticidad: Aromaticidad (AROM), Índice de aromaticidad por el modelo del oscilador armónico (HOMA), HOMA total (HOMT) y el índice de Jug (RCI).
5. Constitucionales: Suma de los volúmenes de van der Waals (Sv), Suma de las electronegatividades (Se) y suma de las polarizabilidades (Sp).
6. Topológicos: Índice céntrico radial (ICR), Índice de Balaban (J3D) e Índice de Wiener (W3D).
7. Mecanicocuánticos: Energía del HOMO (E_{HOMO}), Energía del HOMO⁻¹ ($E_{\text{HOMO}^{-1}}$), Energía del LUMO (E_{LUMO}), Diferencia de energías entre el HOMO y el LUMO ($\Delta E_{\text{HOMO-LUMO}}$).

Los descriptores mecanicocuánticos fueron calculados con el paquete computacional *GAUSSIAN98* y al nivel de teoría B3LYP/6-31G, correspondiente al formalismo de funcionales de la densidad. El resto de los descriptores fueron calculados con el programa *DRAGON*^[20], versión 2003.

Finalmente, el análisis estadístico consistente en la obtención de las curvas e histogramas fue realizado con el programa *Microsoft Excel* y el análisis de componentes principales, con una versión macro del *Microsoft Excel*, el *XLSTAT*.

El análisis de componentes principales es una efectiva técnica estadística de análisis multivariante introducida por Pearson^[61] en 1901 y desarrollada por Hotelling^[62] en 1933 y que tuvo su principal avance con el surgimiento de las computadoras. Básicamente, con ésta técnica se logra la simplificación de un conjunto de datos, generalmente cuantitativos, procedente de un conjunto de variables interrelacionadas inicialmente medidas, observadas ó calculadas.^[63] Con esta simplificación se generan nuevas variables no correlacionadas, llamadas componentes principales (CP) que representan la variabilidad de los datos originales. Los componentes principales, obtenidos por diagonalización de la matriz de varianza o de correlaciones, son ordenados en forma decreciente según su varianza, y aquellos que representen el mayor % de variabilidad (respecto a los datos originales), serán los más importantes. Los componentes principales serán los nuevos indicadores, para representar el comportamiento de nuestros datos.^[64]

La selección de los componentes principales de mayor importancia y que serán los que se tendrán en cuenta en el modelo se puede realizar por varios caminos. Los más comúnmente utilizados son dos:

1. Regla de Kaiser,^[60] la cual señala que deberán tomarse únicamente, aquellos CP con valores propios mayores que la unidad .
2. Observación de la tendencia de los histogramas de CP.

En los histogramas del CP siempre se observa un decrecimiento, pues los CP son ordenados precisamente en orden decreciente de sus valores propios. Bajo este criterio, se eliminan aquellos CP donde ya no se aprecie un decrecimiento significativo.

2.4.1 Programa Gaussian98^[19]

El programa Gaussian, del que existen varias versiones, etiquetados con el año de su aparición, es un paquete de programas ampliamente usado, que incluye todos los programas ab initio comunes tales como Hartree-Fock, CI, MCSCF, funcionales de la densidad, MP y también incluye métodos semiempíricos, Gaussian98 incluye los métodos de la mecánica molecular. Algunas de las propiedades que calcula son:

- ❖ Optimización de la geometría
- ❖ Energías moleculares
- ❖ Energías y estructuras del estado de transición
- ❖ Frecuencias de Vibración
- ❖ Espectros IR y Raman
- ❖ Propiedades Termoquímicas
- ❖ Energías de enlace y reacción
- ❖ Rutas de reacción
- ❖ Orbitales Moleculares
- ❖ Cargas atómicas
- ❖ Momentos multipolo
- ❖ Desplazamientos de RMN
- ❖ Afinidad electrónica
- ❖ Potenciales de ionización
- ❖ Polarizabilidades y hyperpolarizabilidades
- ❖ Potencial electrostático y densidad electrónica

Gaussian está disponible en versiones para supercomputadora, estaciones de trabajo y computadoras personales que trabajen bajo Windows y Linux.

2.4.2 Programa DRAGON^[20]

DRAGÓN es un software para el cálculo de los descriptores moleculares desarrollados por Milano Chemometrics y el grupo de investigación de QSAR.

DRAGON es presentado en tres versiones:

DRAGON WEB: el cual se puede bajar libremente en la red;

DRAGON PROFESIONAL: la versión comercial que funciona en el modo independiente capaz de procesar la base de datos para moléculas grandes;

DRAGON PLUS: la versión comercial funciona de dos modos: tratamiento por lotes e independiente.

El programa DRAGON que se uso fue el WEB ya que se encuentra libre en la red pero tiene sus limitaciones ya que el número de cálculos que se pueden hacer es limitado pero es suficiente para los cálculos requeridos.

Este programa calcula 1497 descriptores moleculares los cuales se encuentran distribuidos en 18 bloques de la siguiente manera:

Tipo de descriptor	No. de descrps.	Tipo de descriptor	No. de descrps.
Constitucionales	47	RDF	150
BCUT	64	GETAWAY	197
Carga	14	Emprícos	3
Geométricos	70	Conteo de moléculas	21
WHIM	99	Auto correlación 2D	96
Fragmentos átomo-centrado	120	Perfiles moleculares Randic	4
Topológicos	266	3D-MoRSE	160
Índices de carga Galvez	21	Grupos funcionales	121
Índices de aromaticidad	4	Propiedades	3

Nota: DRAGON no optimiza la molécula calcula los descriptores con la geometría tal y como entra al programa.

Los formatos de los datos de entrada de la estructura molecular a estudiar soportados por DRAGON son:

- > SYBYL, simple o múltiple (.ml2, mol)
- > HyperChem files (.hin)
- > Simple MDL (.mol) and multiple MDL files (.sdf)

Todos los cálculos se realizaron en una PC, HP Brio, con procesador Intel Pentium III, 799 MHz y 248 MB de RAM. Sistema Microsoft Windows XP Professional Versión 2002.

CAPITULO 3

MODELACIÓN MOLECULAR Y SIMILARIDAD DE LOS FAE's

3.1 Evaluación de la ruta a seguir para la optimización de los FAE's

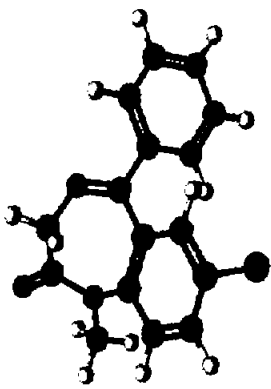
Para los 15 fármacos estudiados las geometrías iniciales se obtuvieron de la base de datos Chemfinder ^[19] como se menciona en el capítulo anterior. Con el objetivo de refinar la geometría de los 15 FAE's se utilizó una molécula de prueba, para probar varias rutas de optimización; las rutas fueron: PM3, AM1, HF/3-21G, B3LYP/6-31G, B3LYP/LANL2DZ y B3LYP/6-31G*, y el objetivo fue encontrar la mejor relación entre energía-geometría y tiempo de cómputo.

La ruta B3LYP/6-31G* fue tomada como referencia, ya que en el proceso de optimización da mejores geometrías pero con un costo computacional muy alto (tabla 3.1).

Como primer paso se elaboró la MATRIZ-Z^[1], de la molécula seleccionada, en la cual se encuentran las coordenadas internas de la molécula (distancias, ángulos planos y ángulos diedros); usando la geometría inicial definida en la matriz-z se efectuaron los cálculos para cada una de las rutas de optimización. En la tabla 3.1 se encuentran los resultados obtenidos del análisis, el cual se realizó con el **Diazepam** que es un FAE Tipo II; la tabla muestra las diferentes rutas de prueba, y para cada una de ellas las energías totales correspondientes a las geometrías de equilibrio obtenidas y algunos parámetros geométricos. En la tabla se muestra además el orden en que se fueron realizando los cálculos. Como podemos observar, los cálculos definidos como de primeros principios dan valores más bajos de energía (más negativos) que los semiempíricos. Una de las primeras rutas empleadas de tipo ab initio, fue la de HF/3-21G

^[1] La matriz-z contiene todos los datos geométricos de la molécula en coordenadas cartesianas o internas y son los datos de entrada al programa GAUSSIAN.

Tabla 3.1 ANALISIS DE CAMBIOS ENERGETICOS Y GEOMETRICOS

NOMBRE DEL FARMACO													
DIAZEPAM													
METODO	TIEMPO DE COMPUTO	E TOTAL ev	DIST. N7-C8	DIST. C6-H4	DIST. C13-C6	ANG. C13-N7-C8	ANG. C13-C6-C8	ANG. C6-H4-C3	ANG. C14-C3-H4	ANG. DIED. C13-N7-C8-C8	ANG. DIED. C13-C6-C8-N4	ANG. DIED. C8-H4-C3-C14	
PMS OPT	0 hrs 1 min 44 seg	1.2641912	1.402	1.432	1.241	117.740	120.848	121.008	119.402	-178.76	-123.870	-178.127	
AM1 OPT	0 hrs 0 min 58 seg	1.09823769	1.445	1.458	1.218	119.143	122.486	122.085	118.460	-178.43	-131.898	-178.808	
HF3-31G (SP)	0 hrs 8 min 18 seg	-34012.9983	1.367	1.489	1.208	119.200	123.700	109.900	118.900	-182.00	-102.900	-179.400	
B3LYP/6-31G (SP)	0 hrs 31 min 38 seg	-34344.1124	1.367	1.489	1.200	119.200	123.700	109.9	118.9	-182.00	-102.900	-179.400	
HF3-31G OPT	9 hrs 54 min 59 seg	-34016.3823	1.379	1.470	1.212	119.924	123.281	120.180	118.516	-177.888	-112.087	-179.791	
B3LYP/6-31G OPT	63 hrs 17 min 36 seg	-34347.1234	1.398	1.472	1.244	119.892	122.783	119.348	117.707	-179.951	-112.668	-179.445	
HF3-31G/ B3LYP/6-31G OPT	17 hrs 0 min 43 seg	-34347.1234	1.396	1.472	1.244	119.898	122.748	119.381	117.186	-179.841	-112.618	-179.463	
HF3-31G/ B3LYP/6-31G OPT	19 hrs 45 min 44 seg	-32233.6773	1.409	1.478	1.281	119.727	122.811	119.286	117.366	-179.907	-113.121	-179.078	
HF3-31G/ B3LYP/6-31G OPT	32 hrs 32 min 18 seg	-34345.832	1.394	1.484	1.218	119.161	123.191	118.833	117.343	-178.967	-112.846	-179.880	

sin optimización (SP: Single Point); y con optimización (HF/3-21G Opt), ello para conocer si la geometría obtenida de la base de datos había sido previamente optimizada. De la misma manera se ensayó la ruta B3LYP/6-31G sin y con optimización. En ambos cálculos se comprobó que la optimización debía ser un paso necesario ya que existía una diferencia de E_T en ambos cálculos por ambas rutas; por lo que los cálculos "Single Point" fueron descartados. Otro aspecto a valorar fue el tiempo de computo; como puede observarse en la tabla (3.1), los métodos semiempíricos son muy rápidos optimizando, pero si comparamos algunos parámetros geométricos, son aquellos obtenidos, con la ruta de mayor confiabilidad por trabajar con un función polarizada como es la ruta B3LYP/6-31G*, veremos que los métodos AM1 y PM3, no reproducen bien los ángulos planos obtenidos por está ruta y tampoco algunos ángulos diedros como el O12C6C5N4 cuya diferencia es de 11.025 grados en PM3 y 18.753 grados para el AM1. Por ello, y teniendo en cuenta que la geometría determinará la energía y el valor de los descriptores a calcular, se descartaron los métodos semiempíricos.

Finalmente se pudo observar que el método HF/3-21G combinado con B3LYP/6-31G da tiempos de mucho más racionales que B3LYP/6-31G directo. La ruta HF/3-21G, como optimización gruesa resulta efectiva.

La base LANL2DZ presentó cambios importantes en los parámetros geométricos por lo que fue descartada. En la tabla 3.1 se puede observar una sobre estimación respecto de los valores obtenidos con la base polarizada.

3.2 Optimización de los FAE's con la ruta seleccionada

Una vez seleccionada la ruta de optimización para todos los FAE's, la cual fue HF/3-21G Opt // B3LYP/6-31G Opt, se comenzó la optimización de todos los FAE's de la misma manera que se hizo para el Diazepam, realizando el archivo de entrada (matriz-z) de cada uno de los FAE's y los cálculos respectivos para así obtener la geometría de equilibrio de cada uno de ellos.

En el apéndice (I) mostrado al final del capítulo se encuentran las geometrías ya optimizadas de todos los FAE's; se detalla el mecanismo de acción con su respectiva energía a cada ruta de optimización y el tiempo de computo que se obtuvo. Solo en la fenitoina (Apéndice Ia) la segunda ruta de optimización (B3LYP/6-31G Opt) no convergió, por lo que se dejó a nivel HF/3-21G, en ello puede haber influido la presencia de dos

sustituyentes fenilicos en la misma posición lo cual causa problemas esféricos en la que se hace difícil el acomodo de los grupos en un estado de mínima energía .

En las tablas mostradas en el apéndice (II) se muestra los resultados de las geometrías para los 15 fármacos. Aún con la ruta de optimización seleccionada, en algunos fármacos el proceso de optimización fue de una semana aproximadamente, como el caso del clonazepam y la carbamazepina; en el clobazam se logró la optimización a los 11 días y en el caso extremo del topiramato se extendió a 2 semanas. Algunos como la lamotrigina, la etosuximida y el ácido valproico alcanzaron su geometría de equilibrio entre 14-16 horas, y la vigabatrina en sólo 7 horas.

En general, los mayores tiempos de optimización están en los tipos I y II donde aparecen anillos fusionados en la estructura y heteroátomos con hibridación sp^2 , efectos estructurales como estos disminuyen los grados de libertad para la libre rotación y por tanto para alcanzar la geometría de equilibrio.

3.3 SIMILARIDAD

La *similitud* se da cuando moléculas (fármacos) que tienen actividad biológica similar presentan estructuras moleculares similares. Para constatar este principio, se realizó un análisis estructural cualitativo, con la finalidad de comparar las geometrías de los FAE's y establecer posibles similitudes.

El análisis de las tablas en el apéndice (III) muestra algunos de los parámetros geométricos más relevantes de los 15 FAE's. Las distancias de los enlaces C-C, N-C, N-N o C=O, son los más relevantes ya que estos tipos de enlace se encuentran en la mayoría de los FAE's. Los ángulos planos que también se encuentran presentes están formados por los átomos C-N-C, C-C=O o N-C=O y por último se muestran los ángulos diedros, los cuales definen la conformación molecular y están formados por cuatro átomos.

El análisis de similitud es un paso importante para encontrar un "modelo estructural" de fármacos antiepilépticos.

Las tablas 3.2 (a-f) resumen cualitativamente lo observado en las tablas del apéndice (II) y lo presentan por "tipo" de fármacos, para facilitar el análisis de similitud.

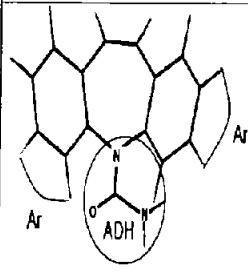
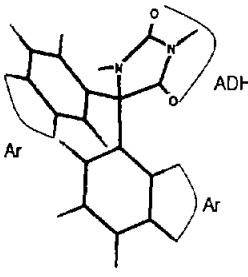
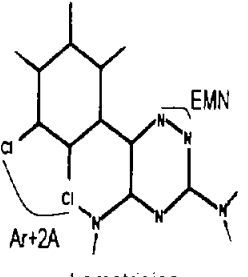
Tipo I	Heterociclos				Sustituyentes			
	#Heteroci.	#Atom	#Heterato	C=O	# Fenil	C=O	NH ₂ /NH	Cl
 <p>Carbamazepina</p>	1 Fus. 2 anillos	7	1 N	-	-	-	1	-
 <p>Fenitoina</p>	1	5	2 NH	2	2	-	-	-
 <p>Lamotrigina</p>	1	6	3 N	-	1	-	2	2

Tabla 3.2 (a)

ADH.- Aceptor Donador de Enlaces H
A.- Grupo aceptor
EMN.-Enlaces múltiples de Nitrógeno
Ar.- anillo aromático

3.2.1 Análisis de los FAE's tipo I (tabla 3.2 a)

Las relaciones de similitud más importante en este grupo de compuestos son:

- 1) Anillos con heteroátomo nitrógeno N: en la primera molécula se tienen dos anillos aromáticos fusionados al heterociclo y en las otras dos moléculas se presenta 1 y 2 fenilos sustituidos al heterociclo respectivamente. En la carbamazepina tenemos la presencia de un solo heteroátomo en la posición 5 (sp), en la fenitoina se encuentran presentes dos heteroátomos con posiciones 2 y 4 (sp²) y en la lamotrigina hay tres heteroátomos con posiciones 1, 2 y 4 (sp); en el tercer fármaco los heteroátomos presentan diferente hibridación;
- 2) Anillos aromáticos sustituidos o fusionados al anillo con heteroátomos N con o sin grupo electroceptor en el caso del primer fármaco la posición en la que se encuentra el heteroátomo se puede atribuir a que los anillos aromáticos se encuentran fusionados al heterociclo, por lo cual el N presenta este cambio de posición y además el heterociclo de la carbamazepina es el más grande de los tres fármacos. Obsérvese que los anillos aromáticos que favorecen las interacciones hidrofóbicas podrían estar condensados o sustituidos con grupos fenilos. Resulta interesante la presencia de un grupo electroceptor (Cl-) en el fármaco lamotrigina se ha sustituido el o los grupos carbonilos presente en el heterociclo por dos cloros en uno de los grupos fenilo.
- 3) Presencia de los grupos carbonilo (C=O), amida (NH₂-C=O) y amino (NH₂). En los FAE's de Tipo I la similitud está dada por la presencia de un heterociclo en cada uno de los fármacos con heteroátomos de N, la presencia de grupos NH o NH₂, ya sea formando parte del heterociclo o tal vez por la posición de dicho heteroátomo en los FAE's; sustituido a el, y la presencia de carbonilo; todo ello forma los llamados grupos aceptor-donor de hidrógenos (ADH).^[15]

En la carbamazepina y la lamotrigina las estructuras tienen mayor rigidez por la presencia de anillos aromáticos en un caso y enlaces múltiples de N de anillo en el otro lo que da más planaridad a estas moléculas. La rigidez permite la mayor presencia de la conformación activa lo que influye en la afinidad y selectividad hacia el receptor.

La fenitoina por su parte, al no tener las características anteriores, tiene mayor rotación libre y menos planaridad está tiene una estructura patrón que se asemeja a la etosuximida (tabla 3.2 c), nótese en la tabla 3.3 la sustitución de los grupos R₁ y R₂ en la etosuximida por grupos alquílicos respecto a los de la fenitoina que son aromáticos.

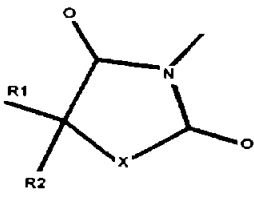
 <p>Modelo esquemático</p>	Fármacos	X	R ₁	R ₂	R ₃
	Fenitoina	-NH	Fenil	Fenil	H
	Etosuximida	-CH	CH ₃	C ₂ H ₅	H

Tabla 3.3

3.3.2 Análisis de FAE's tipo II (tabla 3.2 b)

En la tabla 3.2 (b) se encuentra el análisis realizado a los FAE's *Tipo II*; de igual forma que se hizo para los fármacos del Tipo I. Las regularidades estructurales se resumen en:

- 1) Anillo con heterociclo de N con anillo aromático fusionado a él excepto en la primidona; en todos los heterociclos de los FAE's se encontró la presencia de *nitrógenos* como heteroátomos ya sea como N, NH o N(CH₃), además de esto se observó que en el clonazepam, diazepam y nitrazepam la posición del heteroátomo es la misma (1,4) excepto que en el clonazepam en la posición 1 la hibridación del nitrógeno es diferente (sp²) y en los otros casos es sp. Existe también la presencia del grupo carbonilo dentro del heterociclo el cual en su mayoría se encuentra en la posición 2 excepto en la primidona esto se atribuye a que el número de átomos que forman el heterociclo en este fármaco es menor que en los otros.
- 2) Anillo bencénico fusionado al heterociclo y también sustituido como fenilo con grupo electroceptor sustituido: en las primeras cuatro moléculas se encuentra un anillo fusionado al heterociclo y existe la presencia de un sustituyente fenilo en la posición 5 incluyendo la quinta molécula.

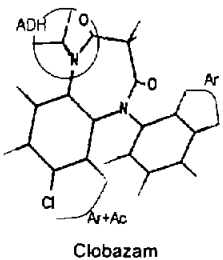
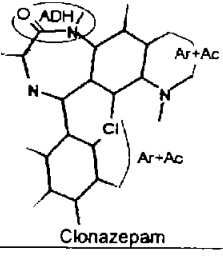
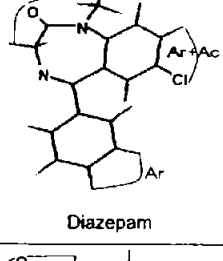
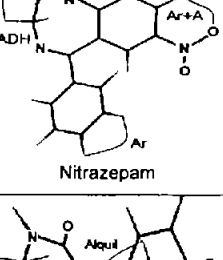
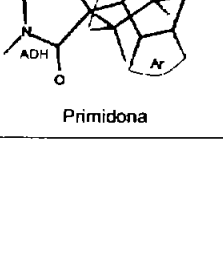
Tipo II	Heterociclos				Sustituyentes			
	#Hete	#Atom.	# Hetera.	C=O	# Fenil	NO ₂	NH ₂	Alquil
 <p>Clobazam</p>	1	7	2 N	2	1	-	-	1(N-CH ₃)
 <p>Clonazepam</p>	1	7	2 NH, N	1	1	1	-	-
 <p>Diazepam</p>	1	7	2 N	1	1	-	-	1(N-CH ₃)
 <p>Nitrazepam</p>	1	7	2 N	1	1	1	-	-
 <p>Primidona</p>	1	6	2 NH	2	1	-	-	1(-CH ₂ -CH ₃)

Tabla 3.2 (b)

A diferencia de los fármacos de tipo I abunda más el anillo condensado y el nitrógeno (sp^2) en el anillo. Así como la presencia de grupos carbonilos como sustituyentes.

<p>Modelo esquemático</p>	Fármacos	R1	R2	R3	X-Y
	Nitrazepam	H	H	NO ₂	-C=N-
	Clonazepam	Cl	H	NO ₂	-C=N-
	Diazepam	H	CH ₃	Cl	-C=N-
	Clobazam	H	CH ₃	Cl	-N-C=O

Tabla 3.4

En la tabla 3.4 se muestra el modelo esquemático que presentan los fármacos de tipo II a excepción de la primidona. Se observa la presencia de grupos electroceptores en R₃ y en R₁ en el caso del clonazepam.

En la primidona ya no aparece el anillo aromático condensado, solo el sustituyente fenilo; no hay grupos electroceptores y en el anillo heterociclo presenta la combinación aceptor-donor del clobazam doblemente: -N-C=O (tabla 3.2 b)

3.3.3 Análisis de FAE's tipo III (tabla 3.2c)

En los FAE's tipo III, solamente un fármaco integra este grupo y aunque no se puede hacer comparaciones con ningún otro se presenta una pequeña tabla donde se disponen todos los grupos funcionales que forman su geometría molecular, tabla 3.2 (c). En esta molécula se tiene la presencia de un solo heterociclo sin ningún sustituyente fenilo, lo que no había ocurrido en ninguno de los otros tipos, sin embargo se hace presente un grupo semejante a la primidona $\text{C}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{N}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{C}$ donde los grupos carbonilos están junto al N e insertados al anillo.

Como señalamos en el tipo I, la etosuximida presenta cierta similitud con la fenitoina del tipo I y la primidona del tipo II.

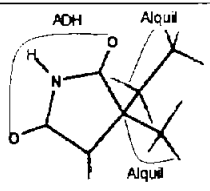
Tipo III	Heterociclos				Sustituyentes			
	#Hete.	#Atom.	# Hetera.	C=O	# Fenil	NO ₂	NH ₂	Alquil
 <p>Etosuximida</p>	1	5	1 N	2	1	-	-	2(-CH ₂ -CH ₃)

Tabla 3.2 (c)

La ausencia de anillo aromático produce falta de similitud con los anteriores fármacos; en su defecto tenemos la presencia de grupos alquílicos cuya función al igual que los anillos aromáticos es favorecer las interacciones hidrófobas.

3.3.4 Análisis de FAE's tipo IV (tabla 3.2 d)

En el tipo IV sucede lo mismo que con el anterior: solo estudiamos un fármaco clasificado en este tipo, presentándose sus características en la tabla 3.2 (d). Por primera ocasión se presenta una molécula con geometría lineal por lo que es poco probable establecer una relación de similitud con las demás moléculas.

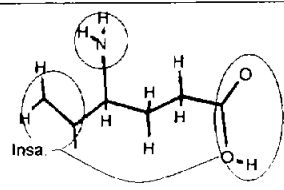
Tipo IV	Heterociclos				Sustituyentes			
	#Hete.	#Ato	# Hetera.	C=O	# Fenil	C=O	NH ₂	Alquil
 <p>Vigabatrina</p>	-	-	-	-	-	1	1	Presencia de carbonos sp ² en la cadena principal

Tabla 3.2 (d)

Sin embargo, existe la presencia del grupo carbonilo, el cual ha estado presente en algunos fármacos como sustituyente o perteneciente al heterociclo pero esta vez

como carboxilo; además de encontrarnos con la presencia del grupo amino. Cabe mencionar que esta molécula tiene gran similitud con uno de los principales receptores debido a la presencia del grupo funcional carboxilo y el sustituyente amino, la única diferencia es que la vigabatrina presenta un doble enlace C=C aumentando así un átomo más de carbono en la cadena principal.

3.3.5 Análisis de FAE's tipo V (tabla 3.2 e)

En todos los fármacos *tipo V*, cada molécula puede actuar con diversos mecanismos de acción, por lo cual es difícil relacionarlos altamente. En la tabla 3.2 (e) se muestran estas características. Aquí, se tiene la presencia de dos nuevos grupos funcionales el sulfamato (topiramato) y el carbamato (felbamato). Se observa la relación que hay del fenobarbital con los fármacos de tipo II: esta similitud puede ser consecuencia de la versatilidad de su mecanismo de acción. En este tipo de fármacos se encontró una geometría molecular diferente a todas las demás en la cual se presentan tres heterociclos fusionados siendo los heteroátomos presentes en todos los heterociclos el oxígeno(O).

El Ac. Valproico que es la segunda molécula lineal presente a lo largo de este trabajo solo presenta un ácido carboxílico y un sustituyente alquilo. La similitud encontrada en estos fármacos es muy poca, probablemente debido a la versatilidad que existe en sus mecanismo de acción pero si existe relación con otros tipos de fármacos por las actividades que presentan. No obstante se observa la presencia del grupo C=O ó S=O y grupos -NH, -NH₂ u OH.

3.3.6 Análisis de FAE's tipo VI (tabla 3.2 f)

En la tabla 3.2 (f) se encuentra la gabapentina la cual tiene un mecanismo de acción incierto. Esta molécula tiene cierta similitud con las demás debido a la presencia del grupo carbonilo, una amina y un fenilo grupos que han estado presentes en todos los tipos.

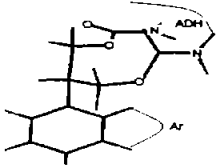
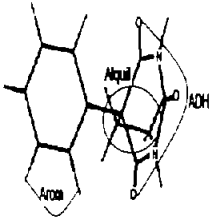
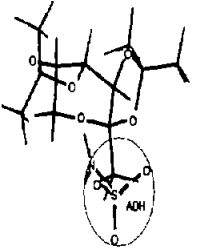
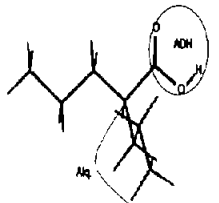
Tipo V	Heterociclos				Sustituyentes			
	#Hete.	#Atom.	# Hetera.	C=O	#Fenil	C=O	O=S=O	Alquil
 <p>Felbamato</p>	-	-	-	-	1	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{O}-\text{C}-\text{OH} \end{array}$ $\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{O}-\text{C}-\text{NH}_2 \end{array}$	-	-
 <p>Fenobarbital</p>	1	6	2 N	2	1	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{O}-\text{C}-\text{N}-\text{H} \\ \end{array}$	-	1
 <p>Topiramato</p>	3 Fusio	1° - 6 2°, 3°-5	1 O 2,2 O	-	-	-	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ -\text{O}-\text{S}- \\ \\ \text{NH}_2 \\ \\ \text{O} \end{array}$	2
 <p>Acido Valproico</p>	-	-	-	-	1	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ -\text{C}-\text{OH} \end{array}$	-	1

Tabla 3.2 (e)

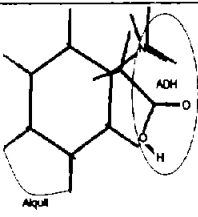
Tipo VI	Heterociclos				Sustituyentes			
	#Hete.	#Atom.	# Hetera.	C=O	# Fenil	C=O	NH ₂	Alquil
 <p>Gabapentina</p>	-	-	-	-	-	1	1	1

Tabla 3.2 (f)

3.3.7 Análisis de cargas (apéndice III)

Otro importante factor en el análisis de similitud son las cargas de los átomos presentes con mayor frecuencia en los FAE's como son el N (heteroátomo presente en los FAE's), N (NH y NH₂ como sustituyentes, C (C=O) y O (C=O), todos estos valores se encuentran en la tablas del apéndice (IV).

Los fármacos que contienen un grupo (C=O) perteneciente al heterociclo presentan en el C, cargas entre 0.3-0.55e⁻ excepto la fenitoina (tipo I). La carbamazepina (tipo I) tiene un valor de 0.68 lo cual se puede atribuir a que se encuentra como sustituyente no como parte del heteroátomo; la vigabatrina (tipo IV) y el ac. valproico (tipo V) las cuales presentan estructuras lineales tienen un grupo carbonilo y en el C tiene cargas entre 0.46-0.49e⁻ respectivamente. El felbamato (tipo V) es una molécula la cual no tiene un heterociclo pero si un sustituyente fenilo y las cargas que presentan los C del grupo (C=O) son 0.6947 y 0.7256e⁻ este valor es similar al que presenta la carbamazepina. La gabapentina (tipo VI) en el C (C=O) presenta una carga de 0.4 está dentro de los valores que presenta el primer grupo mencionado anteriormente.

Las cargas del O del grupo (C=O) presentes en los fármacos anteriores tienen valores entre -0.41 y -0.47e⁻ excepto por el clobazam y fenobarbital que están entre -0.3 y -0.24e⁻ respectivamente.

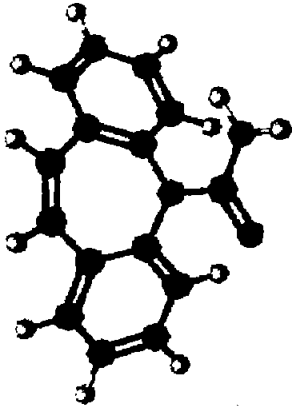
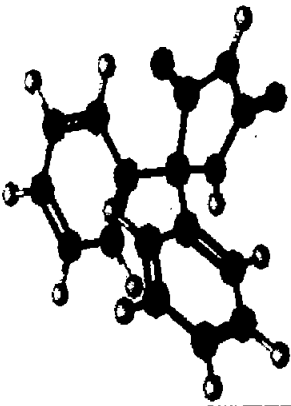
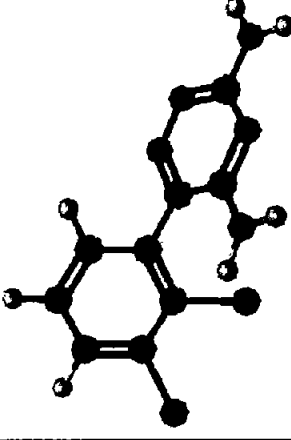
El N (heteroátomo) presente en algunos fármacos con hibridación sp presentan cargas con valores entre -0.76 y -0.64 y el N (heteroátomo) con hibridación sp² tiene valores entre -0.30 y -0.37. La lamotrigina la cual no presenta grupos carbonilo tiene valores más bajos ubicados entre -0.25 y -0.23e⁻.

Los sustituyente NH₂/NH tienen un rango entré -0.69 ≈ -0.74e⁻ y en el topiramato que es un fármaco de nueva generación tiene una carga de 0.88e⁻.

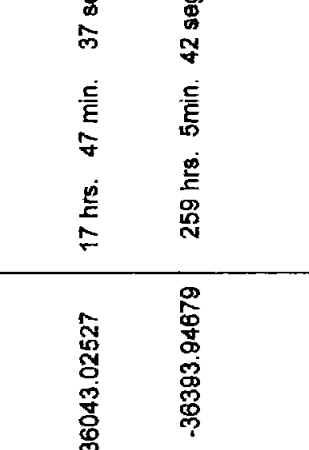
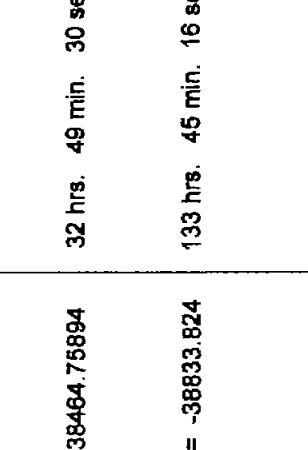
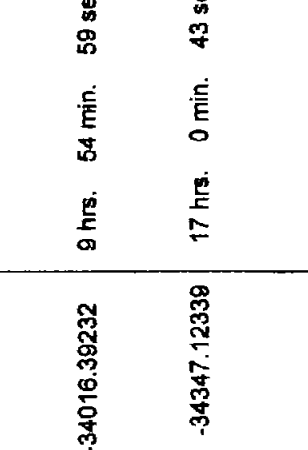
De esta manera se puede atribuir una similitud, ya que los valores presentes en muchos de los átomos de los fármacos son parecidos; esto podría atribuirse a que las cargas determinaron el nivel de las interacciones con los receptores de estos fármacos. Por su complejidad y diversidad el análisis cuantitativo de cargas no fue contemplado directamente en el trabajo y se contemplará indirectamente con el descriptor de polarizabilidad.

Apéndice

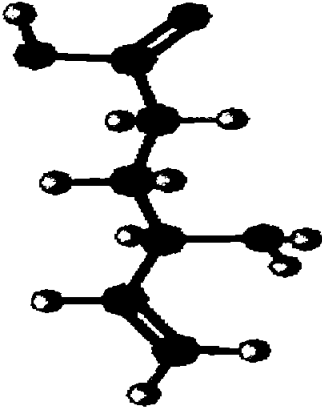
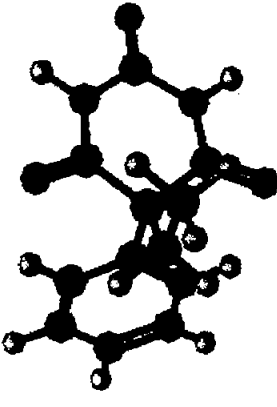
1. Cálculo de Energías de los FAE's (a)

Estructura	Nombre	Tipo	Etotal(ev)	Tiempo de computo
	Carbamazepina	I	HF/3-21GOpt = -20532.93994 B3LYP/6-31GOpt = -20772.52591	1 hrs. 50 min. 2 seg. 148 hrs. 28 min. 9 seg.
	Fenitoina	I	HF/3-21GOpt = -22559.62793	6 hrs. 49 min. 48 seg.
	Lamotrigina	I	HF/3-21G Opt = -41586.96423 B3LYP/6-31GOpt = -41935.2200	8 hrs. 40 min. 47 seg. 8 hrs. 12 min. 20 seg.

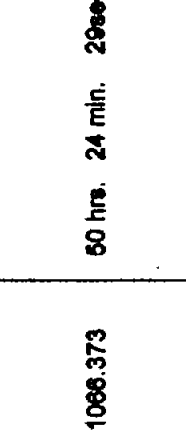
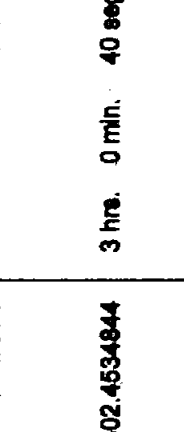
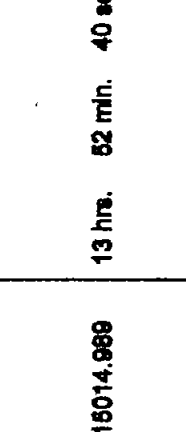
I. Cálculo de Energías de los FAE's (b)

Estructura	Nombre	Tipo	Etotal/H /Etotal/ev	Tiempo de computo
	Clonazepam	II	HF/3-21GOpt = -36043.02527 B3LYP/6-31GOpt = -36383.94679	17 hrs. 47 min. 37 seg. 259 hrs. 5min. 42 seg.
	Clonazepam	II	HF/3-21GOpt = -38464.75894 B3LYP/6-31GOpt = -38833.824	32 hrs. 49 min. 30 seg. 133 hrs. 45 min. 16 seg.
	Diazepam	II	HF/3-21G Opt = -34016.39232 B3LYP/6-31GOpt = -34347.12339	9 hrs. 54 min. 59 seg. 17 hrs. 0 min. 43 seg.

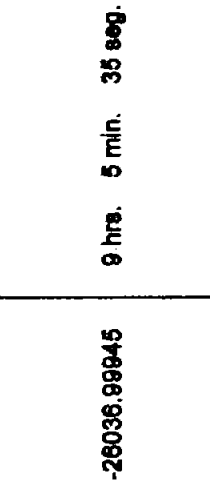
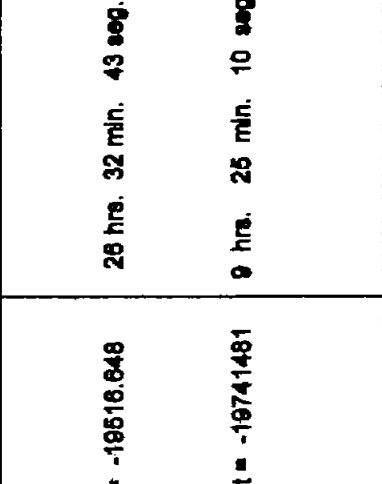
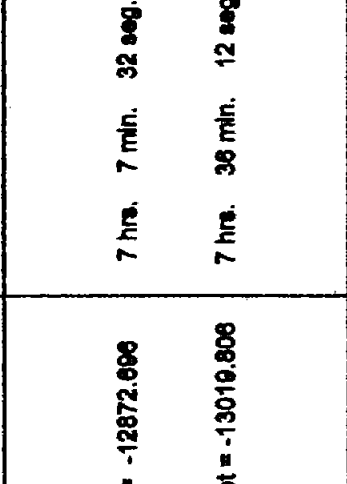
I. Cálculo de Energías de los PAE's (d)

Estructura		Nombre	Tipo	Etotal/H /Etotal/ev	Tiempo de computo
	IV	Vigabatrina	HF/3-21G Opt = -11846.304 B3LYP/6-31G Opt = -11981.59301	0 hrs. 4 min. 34 seg. 7 hrs. 44 min. 55 seg.	
	V	Felbamato	HF/3-21G Opt = -22644.519 B3LYP/6-31G Opt = -22797.769	9 hrs. 0 min. 38 seg. 17 hrs. 58 min. 23 seg.	
	V	Fenobarbital	HF/3-21G Opt = -21511.836 B3LYP/6-31G Opt = -21755.712	13 hrs. 52 min. 40 seg. 18 hrs. 33 min. 0 seg.	

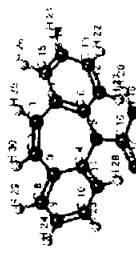
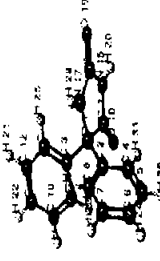
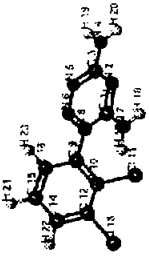
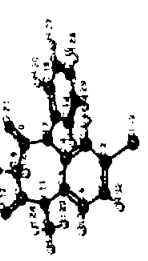
I. Cálculo de Energías de los FAE's (e)

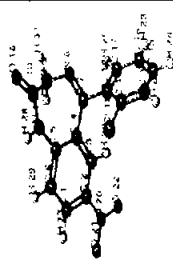
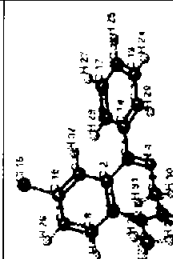
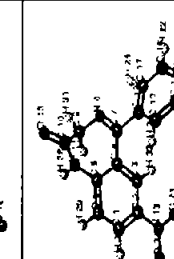
Estructura	Nombre	Tipo	Etotal/H /Etotal/ev	Tiempo de computo
	Topiramato	V	HF/3-21G Opt = -41088.373 B3LYP/6-31GOpt = -41471.638	50 hrs. 24 min. 29seg. 290 hrs. 19 min. 23 seg.
	Ac. Valproico	V	HF/3-21G Opt = -12502.4534844 B3LYP/6-31GOpt = -12648.73699	3 hrs. 0 min. 40 seg. 12 hrs. 42 min. 10 seg.
	Gabapentina	No se conoce	HF/3-21G Opt = -16014.989 B3LYP/6-31GOpt = -15180.797	13 hrs. 52 min. 40 seg. 71 hrs. 35 min. 30 seg.

I. Cálculo de Energías de los FAE's (C)

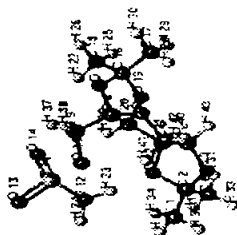
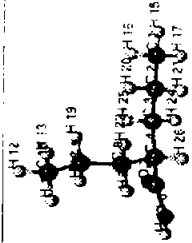
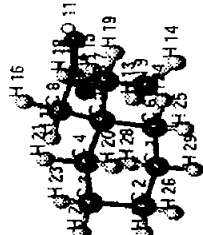
Estructura	Nombre	Tipo	Etotal/H /Etotal/ev	Tiempo de computo
	Nitrazepam	II	HF/3-21G Opt = -26036.99845 B3LYP/6-31G Opt = -26334.62072	9 hrs. 5 min. 35 seg. 166 hrs. 17 min. 1 seg.
	Primidona	II	HF/3-21G Opt = -19516.648 B3LYP/6-31G Opt = -19741481	26 hrs. 32 min. 43 seg. 9 hrs. 25 min. 10 seg.
	Etosuximida	III	HF/3-21G Opt = -12872.090 B3LYP/6-31G Opt = -13019.806	7 hrs. 7 min. 32 seg. 7 hrs. 36 min. 12 seg.

II.Descriptores Estructurales (a)

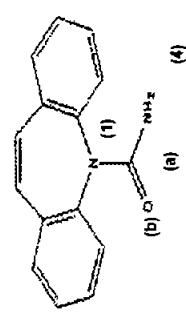
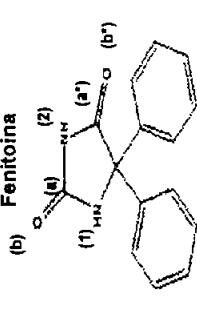

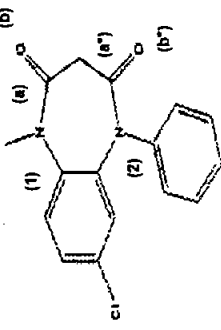
Estructura del FAE	Nombre	Distancias				Angulo plano				Angulos Diedro			
	Carbamazepina	N5-C16 1.250	C16-O17/C16-O18 1.407 / 1.374	O17-C16-N5 122.191	N18-C16-N5 115.809	H19-N18-C16 116.506	C16-N5-C4-C3 113.047	O17-C16-N5-C6 -175.668	N18-C16-N5-C4 -173.179				
	Fenitoina	N15-C14 1.366	N15-C16 1.395	N17-C1 1.461	O18-C14-C1 126.967	N17-C1-C3 112.958	O19-C16-N17 128.857	H20-N15-C16-N17 179.08	O19-C16-N17-C1 -179.369				
	Lamotrigina	N6-N5 1.347	N4-C3 1.354	N2-C1 1.348	N4-C3-N2 118.092	N7-C1-N2 116.678	C9-C8-N6 115.625	N6-N5-C3-N4 117.377	N7-C1-N2-C3 -175.968				
	Clonazepam	N11-C10 1.391	N7-C8 1.400	N7-C4 1.432	O21-C8-N7 122.465	C8-N7-C4 122.715	C20-N11-C5 119.124	O21-C8-N7-C4 174.218	O13-C10-C9-C8 -110.575				

II.Descriptores Estructurales (b)												
Estructura del FAE	Nombre	Distancias				Angulo plano				Angulos Diedro		
		N8-C9 1.474	N11-C10 1.394	C10-C9 1.519	N8-C7-C4 125.557	O18-C10-N11 120.697	N11-C5-C4 122.817	N11-C10-C9 115.336	C10-C9-N8-C7 68.713	O18-C10-N11-C5 175.503	C12-C7-N8-C8 175.526	
	Clonazepam	N7-C6 1.396	C5-N4 1.472	O12-C6 1.244	C13-N7-C6 116.586	O12-C6-C5 122.745	C5-N4-C3 119.351	C14-C3-N4 117.195	C13-N7-C6-C5 -179.941	O12-C6-C5-N4 -112.618	C5-N4-C3-C14 -179.453	
	Diazepam	N8-C9 1.471	C10-N11 1.396	C10-O18 1.239	N8-C9-C10 110.907	N11-C10-18 120.56	C9-C10-O18 124.31	C5-N11-C10 128.153	C5-N11-C10-O18 173.834	O18-C10-C9-N8 115.926	C4-C7-N8-C9 39.891	
	Nitrazepam	C1-N6 1.373	C5-N6 1.458	C1-O8 1.248	N4-C5-N6 108.99	O8-C1-N6 121.293	O7-C3-N4 121.722	C2-C3-C4 114.942	O8-C1-N6-C5 -177.628	C1-N6-C5-N4 38.322	O7-C3-N4-C5 -178.799	

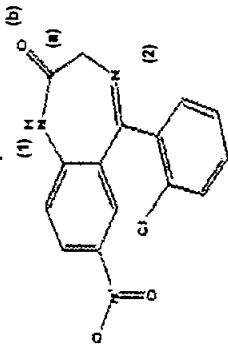
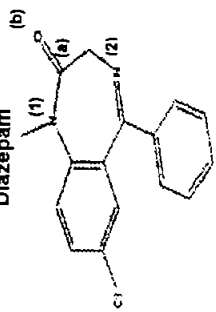
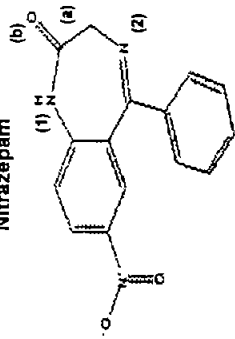
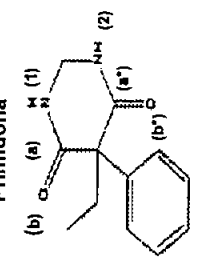
II.Descriptores Estructurales (c)														
Estructura del FAE	Nombre	Distancias					Angulo plano					Angulos Diedro		
		C5-N4 1.397	N4-C3 1.396	O7-C5 1.235	O6-C3-N4 124.397	C5-N4-C3 114.66	N4-C3-C2 108.128	O7-C5-N4-C3 -179.238	O6-C3-N4-C5 -176.691	C1-C5-N4-C3 1.556				
	Etosuximida	C5-N4 1.397	N4-C3 1.396	O7-C5 1.235	O6-C3-N4 124.397	C5-N4-C3 114.66	N4-C3-C2 108.128	O7-C5-N4-C3 -179.238	O6-C3-N4-C5 -176.691	C1-C5-N4-C3 1.556				
	Vigabatrina	O7-C5 1.234	O6-C5 1.387	C2-N1 1.464	O7-C5-C4 126.888	O6-C5-C4 111.725	C3-C2-N1 109.697	H10-O6-C5-C4 179.381	O7-C5-O4-C3 116.199	H10-O6-C5-O7 -0.140				
	Felbamato	C15-O10 1.389	N16-C15 1.361	C12-O11 1.388	C15-O10-C8 117.771	O17-C15-N16 126.123	O14-C12-N13 125.68	N16-C15-O10-C8 117.215	O17-C15-O10-C8 -2.637	N13-C12-O11-C9 -176.776				
	Fenobarbital	N9-C8 1.392	N11-C10 1.392	C12-N11 1.392	O16-C8-N9 119.843	O17-C10-N9 123.07	N11-C10-N9 113.928	O15-C12-N11 119.843	O17-C10-N11-C12 179.971	O15-C12-N1-C10 170.516				

II.Descriptores Estructurales (d)											
Estructura del FAE	Nombre	Distancias				Angulo plano				Angulos Diedro	
		C4-O3 1.467	O22-C2 1.481	O7-C5 1.465	O22-C2-O3 104.463	C21-C4-O3 103.857	O7-C5-C4 108.338	O10-C9-C8 110.541	O22-C21-C20-O19 -153.321	C6-C2-O3-C4 114.322	C8-O7-C5-C4 68.650
	Topiramato	O10-C9 1.467	O15-C8 1.430	O19-C16 1.472	C20-O19-C16 110.1190	C16-O15-C8 110.171	O13-S11-N12 108.276	O14-S11-N12 112.745	O19-C16-C17-H28 149.391	O10-C9-C8-O7 -81.459	O13-S11-N12-H23 -148.115
	Ac. Valproico	O6-C5 1.385	O7-C5 1.235	H11-O6 0.982	O7-C5-O6 121.259	O7-C5-C4 127.061	C8-C4-C5 109.871	H11-O6-C5 109.910	H11-O6-C5-O7 -0.622	C8-C4-C5-O7 114.176	C9-C8-C4-C5 -65.343
	Gabapentina	N9-C7 1.459	O12-C10 1.385	C10-C8 1.502	N9-C7-C5 113.832	O12-C10-C8 112.156	C10-C8-C5 113.976	O11-C10-C8 126.813	N9-C7-C5-C8 178.480	O12-C10-C8-C5 106.602	O11-C10-C8-C5 -72.362

III. Descriptores de Carga Tabla 3.5 (a)

Estructura del FAE	Cargas		Cargas del heteroatomo				Cargas	
	C=O		N / NH		NH2/NH			
	C(a)	O(b)	N(1)	N(2)	N(3)	N(4)	H	H
<p>Carbamazepina</p> 	0.685827	-0.469971	-0.759537	—	—	-0.744259	0.334537	0.331115
<p>Fenitoína</p> 	0.701646	-0.423292	-0.676969	-0.658287	—	—	—	—
<p>Lamotrigina</p> 	—	—	-0.257607	-0.266713	-0.436675	-0.748093	0.337767	0.337844
<p>Clobazam</p> 	0.395632	-0.311766	-0.639554	-0.78077	—	—	—	—
	0.413211	-0.312643				-0.725044	0.340696	0.334022

III.Descriptores de Carga Tabla 3.5 (b)

Estructura del FAE	Cargas		Cargas del heteroátomo				Cargas	
	C=O		N / NH				NH2/NH	
	C(a)	O(b)	N(1)	N(2)	N(3)	N(4)	H	H
<p>Clonazepam</p> 	0.507873	-0.413057	-0.731675	-0.31487	—	—	—	—
<p>Diazepam</p> 	0.513113	-0.437091	-0.641757	-0.336525	—	—	—	—
<p>Nitrazepam</p> 	0.5061	-0.413721	-0.728994	-0.336509	—	—	—	—
<p>Primidona</p> 	0.557392 *0.540322	-0.467943 *-0.46066	-0.30552	-0.302275	—	—	—	—

III. Descriptores de Carga Tabla 3.5 (c)

Estructura del FAE	Cargas			Cargas del heteroatomo				Cargas		
	C=O			N / NH				NH2/NH		
	C(a)	O(b)		N(1)	N(2)	N(3)	N(4)	H	H	
<p>Etosuximida</p>	0.516099	*-0.41182		-0.301561	—	—	—	—	—	
<p>Vigabatrina</p>	0.461287	-0.411707		—	—	—	-0.692326	0.288191	0.282983	
<p>Felbamato</p>	0.694744	-0.448694		—	—	—	—	0.338799	0.337102	
<p>Fenobarbital</p>	0.179021	-0.24907		-0.372552	-0.372544	—	—	—	—	

III. Descriptores de Carga Tabla 3.5(d)

ESTRUCTURA DEL FAE	Cargas		Cargas del heteroatomo			Cargas		
	C=O		N / NH			NH2/NH		
	C(a)	O(b)	N(1)	N(2)	N(3)	N(4)	H	H
<p>Topiramato</p>						-0.886145	0.432116	0.363792
			O(1)	O(2)	O(3)			
			-0.493085	-0.518657	-0.573614			
				*-0.535093	*-0.506872			
<p>Ac. Valproico</p>	0.489809	-0.422321						
<p>Gabapentina</p>	0.479221	-0.423596				-0.718686	0.288062	0.291584

CAPITULO 4

ANÁLISIS ESTADITICO DEL COMPORTAMIENTO DE LOS DESCRIPTORES

4.1 Cálculo de los descriptores y análisis exploratorio

Los datos recolectados servirán para establecer posibles relaciones y correlaciones entre los FAE's. Una vez calculados los 20 descriptores para los 15 fármacos, se obtuvieron un total de 3 datos que requerían ser ordenados para darles una interpretación. Por tanto, se recurrió a la aplicación de métodos estadísticos los cuales permiten analizar gran número de mediciones y encontrar las regularidades en su comportamiento.

La estadística está relacionada con métodos científicos para la recolección, organización, presentación y análisis de datos así como para sacar conclusiones validas y tomar decisiones razonables en base a esos análisis. ⁽⁵⁶⁾

El análisis exploratorio dará una idea de las tendencias centrales de los datos, su variabilidad y detección de valores atípicos.

4.1.1 Resultados

La tabla 4.1 muestra la matriz de 15 fármacos por 20 descriptores generada por la recolección de datos. Con la finalidad de visualizar y comparar todos estos datos se graficaron los comportamientos de los descriptores para toda la población de fármacos en forma de diagramas de barras con sus curvas de ajuste correspondientes, las cuales son mostradas en las figuras 4.1 (a-t). Las curvas de ajuste son líneas de tendencia que se usan para mostrar gráficamente el comportamiento promedio de los datos. Este análisis

Tabla 4.1
Descriptores

FAE's (Tipo)	Empíricos		Propiedad		Geométricos			Aromatibilidad			Constitucionales				Topológicos			Mecanicocuánticos		
	HY	M(logP)	MR	SPH	ASP	MEcc	AROM	HOMA	HOMT	RCI	Sv	Se	Sp	ICR	J3D	W3D	E _{Homo}	E _{Homo-1}	E _{Lumo}	DE _{Homo_Lumo}
1.-Carbal(l)	-0.818	2.695	67.737	0.57	0.179	0.977	0.965	0.682	10.377	1.45	20.5	29.98	21.3	1.772	2.17	1862.9	-5.81	-6.306	-1.37	-4.440661
2.-Fenitohal(l)	-0.296	1.795	69.981	0.692	0.118	0.975	1	0.736	8.633	1.42	21	31.31	21.7	2.076	2.23	2017.8	-6.983	-7.172	-1.26	-5.73402835
3.-Larotrigina(l)	2.334	1.396	46.329	0.97	0.479	1	0.885	0.793	10.311	1.42	16.6	23.95	17.3	2.18	2.17	1398.9	-6.074	-6.228	-1.46	-4.61481524
4.-Clonazepam(l)	-0.787	2.462	76.764	0.623	0.119	0.975	0.923	0.619	7.432	1.46	23.3	34.52	24.3	2.196	2.33	2607.9	-6.341	-6.739	-1.21	-5.12607202
6.-Clonazepam(l)	-0.672	2.781	76.764	0.699	0.107	0.967	0.447	0.468	6.303	1.5	22.6	33.19	23.3	2.191	2.14	2292.4	-7.062	-7.193	-3.11	-3.950569009
8.-Diazepam(l)	-0.787	2.781	74.358	0.663	0.162	0.991	0.704	0.471	7.062	1.49	22.8	33.19	23.9	2.148	2.2	2439.8	-6.47	-6.604	-1.79	-4.68012306
7.-Nitrazepam(l)	-0.704	1.944	71.979	0.768	0.19	0.896	0.478	0.527	8.955	1.49	21.9	32.88	22.4	2.201	2.15	2285.5	-6.839	-7.025	-3.15	-3.68989296
8.-Primidona(l)	-0.734	1.243	59.038	0.41	0.098	0.905	1	0.736	4.417	1.42	18.6	30.2	19.5	1.796	2.98	1713.3	-6.738	-6.838	-0.45	-6.29023346
9.-Etosuximida(l)	-0.052	0.391	35.658	0.426	0.272	0.988	0	0	0	0	12	21.21	12.7	1.485	3.74	668.37	-7.113	-7.778	-0.8	-6.3157682
10.-Vigabatrina(l)	0.883	0.430	34.29	0.753	0.607	0.999	0	0	0	0	11	20.21	11.7	1.891	5.93	656.39	-6.216	-7.083	-0.23	-5.99226644
11.-Felbamato(l)	0.558	2.11	54.828	0.904	0.339	0.999	1	0.736	4.417	1.42	29.7	26.42	17.3	2.217	3.75	1253.7	-6.57	-6.694	0.079	-6.64886234
12.-Fenobarbital(l)	0.477	0.779	58.746	0.858	0.327	0.989	1	0.736	4.417	1.42	29.7	18.51	19.2	2.084	2.85	1630.3	-7.088	-7.166	-0.19	-6.89848435
13.-Topiramato(l)	-0.538	0.146	64.046	0.633	0.193	0.989	0	0	0	0	24.2	44.71	25.9	2.267	2.85	4074.4	-7.231	-7.449	-2.76	-4.440661
14.-Ac.Valproico(l)	-0.768	2.06	40.249	0.712	0.193	0.994	0	0	0	0	13.8	25.76	15	1.846	7.45	1194.6	-7.464	-8.525	-0.22	-7.24726543
16.-Gabapentina(l)	0.604	1.521	46.329	0.372	0.134	0.969	0	0	0	0	15.6	26.67	17	1.855	4.67	1398.9	-5.774	-7.392	-0.27	-5.5061788

se denomina análisis de regresión, mediante el uso de éste, se puede representar una línea de tendencia en un gráfico más allá de los datos reales para predecir los valores futuros. Estas gráficas permiten que los datos de una población sean representados visualmente, y así tener una idea de las propiedades esenciales de una distribución. En las gráficas se utilizó la línea de tendencia media móvil. En un gráfico, una media móvil suaviza las fluctuaciones de datos lo que permite mostrar la distribución o la tendencia, con mayor claridad.

Obsérvese que los valores de los descriptores en las gráficas 4.1, han sido ordenados por tipo de fármaco (Tipo I, Tipo II, etc...), con este ordenamiento y el cálculo de la media, la mediana, la desviación estándar y la varianza, parámetros que caracterizan la tendencia general y la variabilidad en las gráficas se pudo observar la regularidad en su comportamiento.

Los cálculos de los parámetros estadísticos se muestran en las tablas 4.2 (a-g) y su visualización gráfica en las tablas 4.1 (a-g). La media y la mediana nos darán una idea de la tendencia general de la curva de distribución; mientras más semejantes sean más simétrica será la curva. La varianza y la desviación estándar serán indicadores de la variabilidad de los datos si los comparamos con el rango de estos.

4.1.2 Discusión

Se observó que el comportamiento en la mayoría de las gráficas de descriptores para la población de todos los fármacos estudiados presentan tendencias bimodales (presentan dos máximos) y multimodales (presentan más de dos máximos). Esta distribución bi o multimodal en muchos descriptores nos permite afirmar que tenemos presentes en nuestros datos grupos heterogéneos que pueden ser estudiados por separado; estos son los fármacos tipo I, tipo V y la población de los 15 FAE's que como ya se señaló incluye además un fármaco tipo III, uno tipo IV y uno tipo VI.

Descriptores como el Hy (empírico), MR (propiedad), Sv, Se, Sp (constitucionales) ICR, J3D, RCI y W3D (topológicos) mantienen un comportamiento casi constante para los fármacos tipo II, a diferencia del resto de los FAE's, como se puede apreciar en el comportamiento de los valores de los parámetros estadísticos del tipo II y la población de FAE's. Tomando como ejemplo HY, se destaca una diferencia marcada en la varianza y la desviación estándar del tipo II (2.58×10^{-3} y 5.08×10^{-2} respectivamente) respecto del tipo I (2.85 y 1.69) y la población de los FAE's (0.81 y 0.9) índices de variabilidad de la curva. La tendencia general también marca una diferencia significativa del tipo II respecto

Comportamiento de los descriptores (Gráficas 4.1)

Descriptores Empíricos

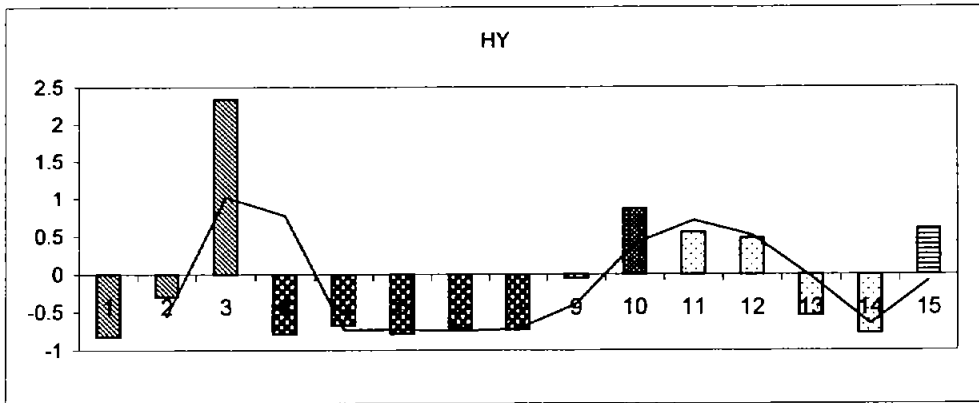


Figura 4.1 (a)

Descriptores de Propiedad

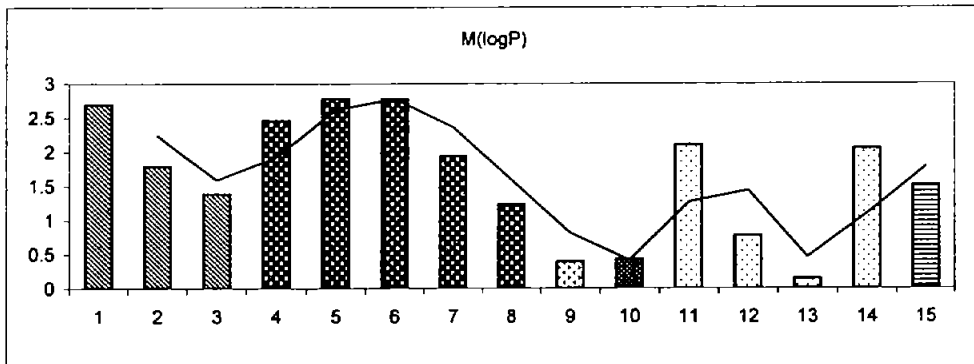


Figura 4.1 (b)

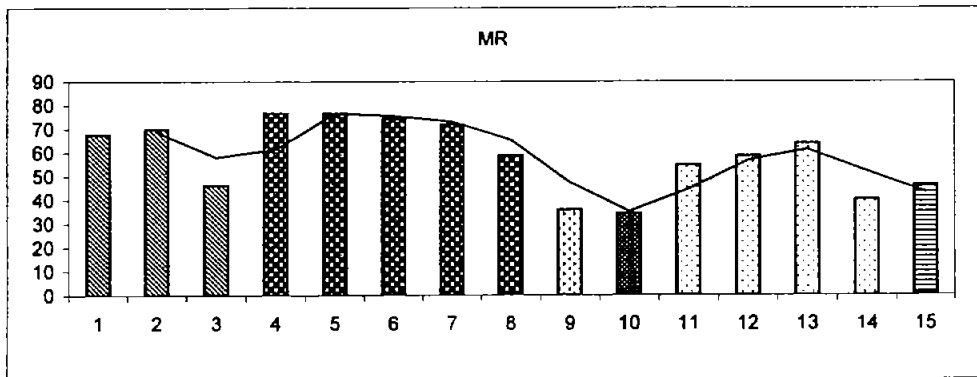


Figura 4.1 (c)

Comportamiento de los descriptores (Gráficas 4.1)

Descriptores Geométricos

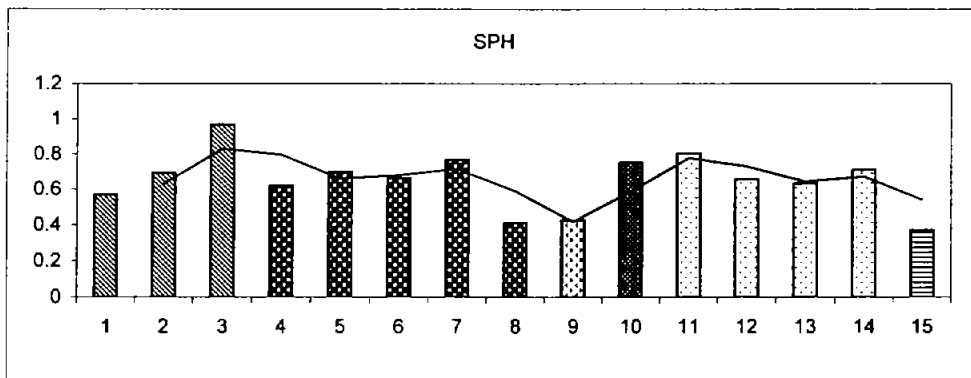


Figura 4.1 (d)

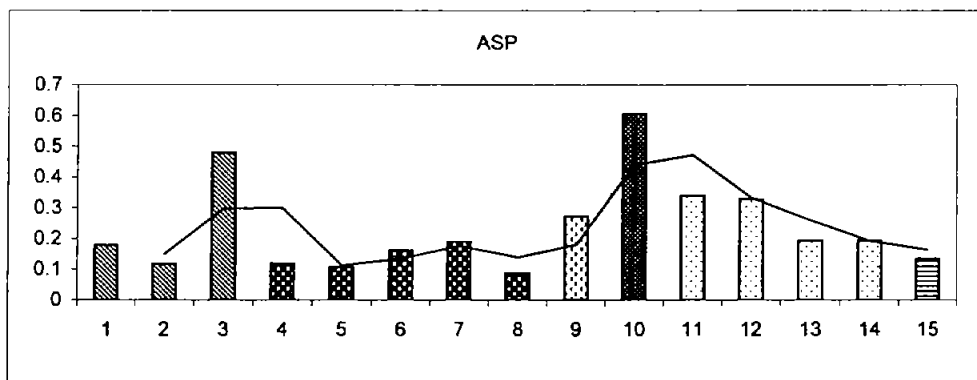


Figura 4.1 (e)

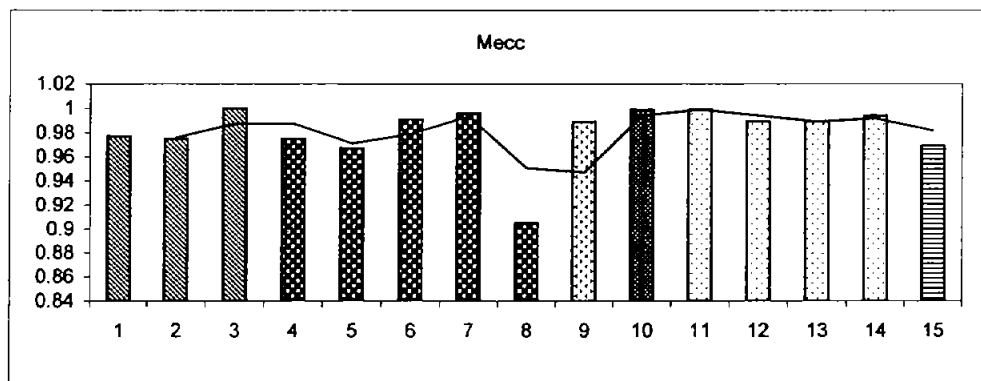


Figura 4.1 (f)

Comportamiento de los descriptores (Gráficas 4.1)

Descriptores de Aromaticidad

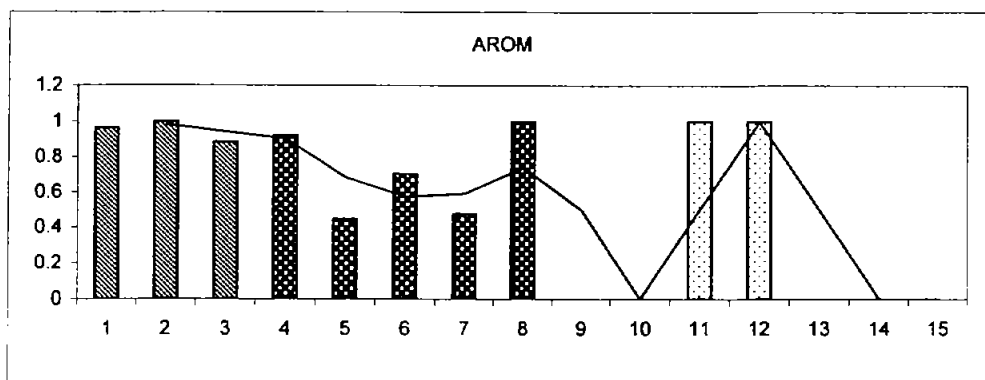


Figura 4.1 (g)

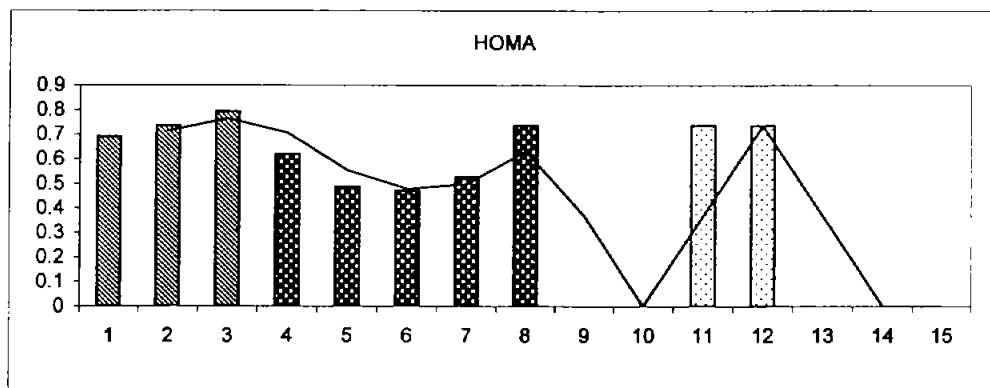


Figura 4.1 (h)

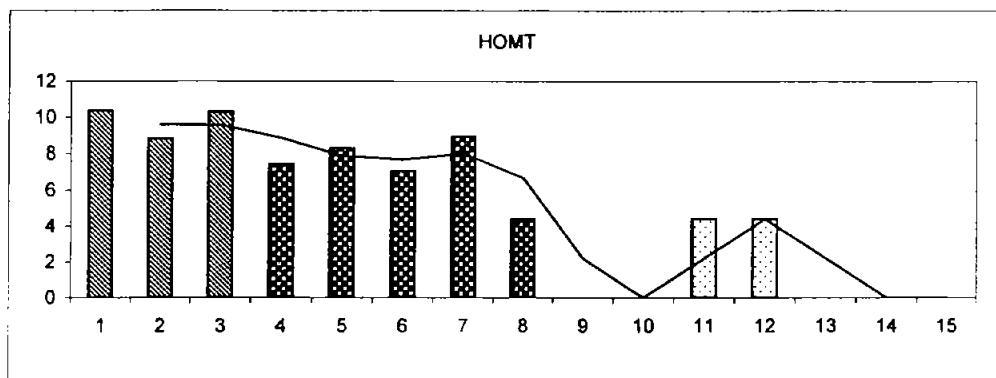


Figura 4.1 (i)

Comportamiento de los descriptores (Gráficas 4.1)

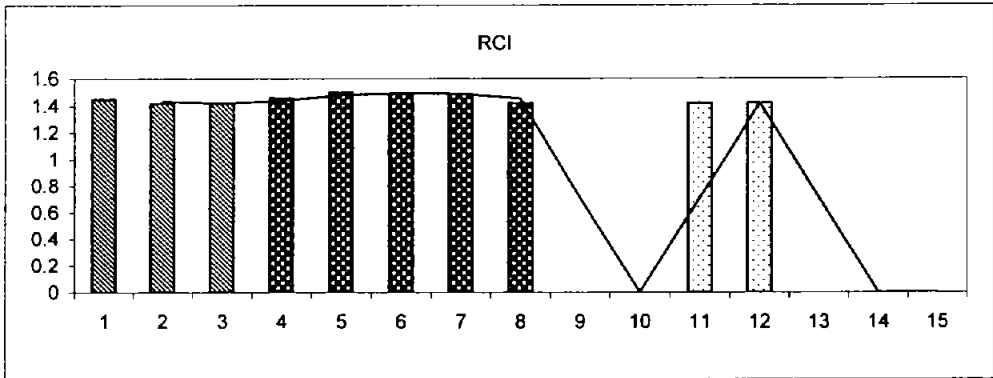


Figura 4.1 (j)

Descriptores Constitucionales

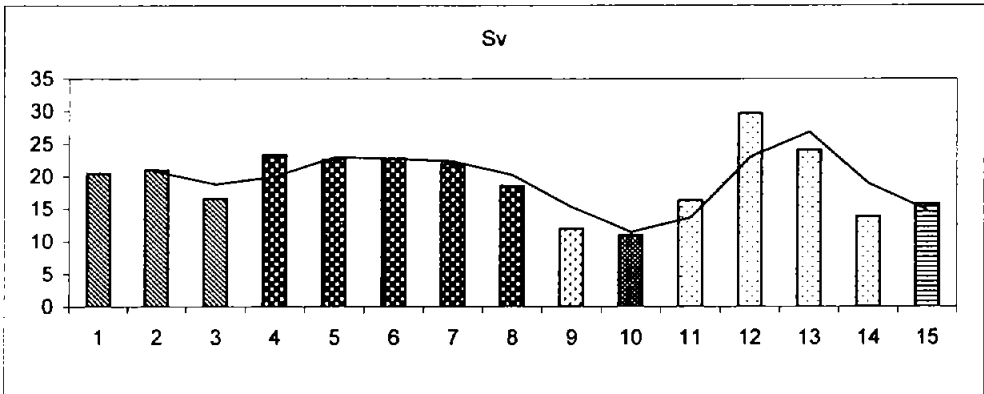


Figura 4.1 (k)

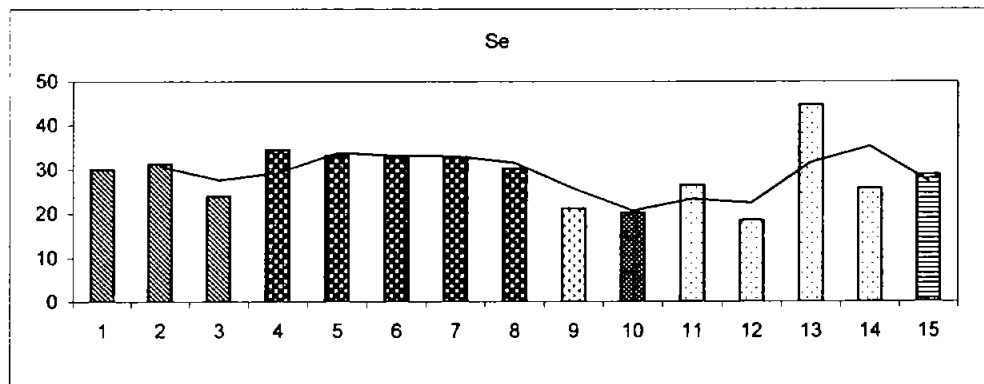


Figura 4.1 (l)

Comportamiento de los descriptores (Gráficas 4.1)

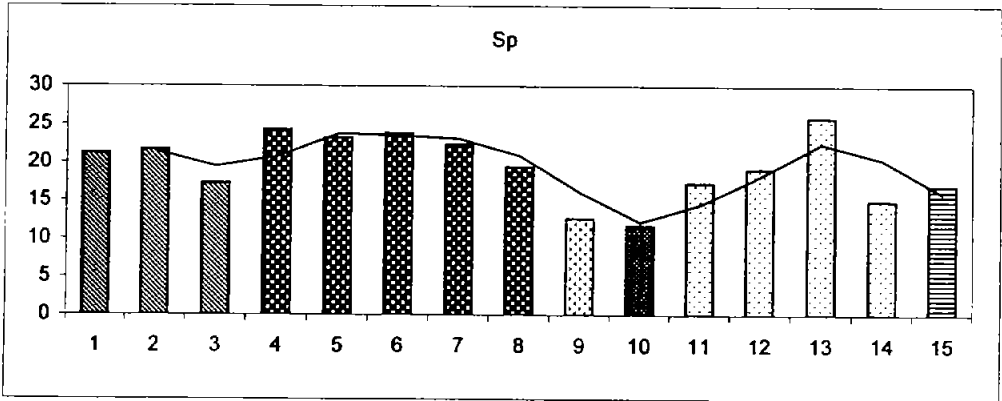


Figura 4.1 (m)

Descriptores Topológicos

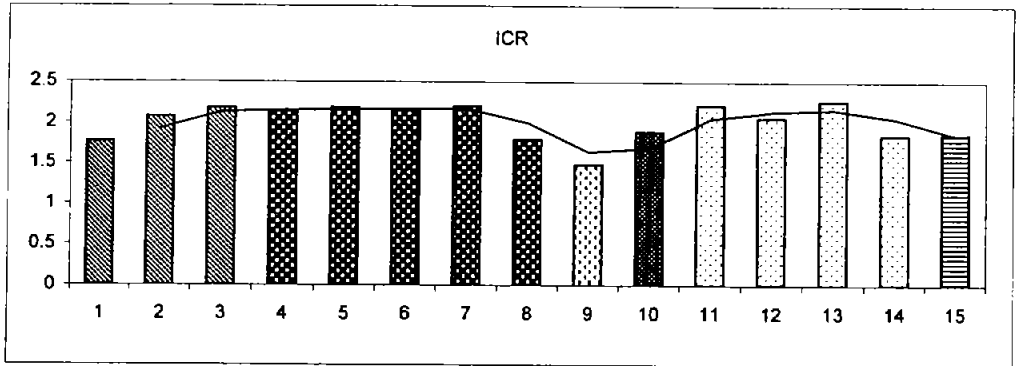


Figura 4.1 (n)

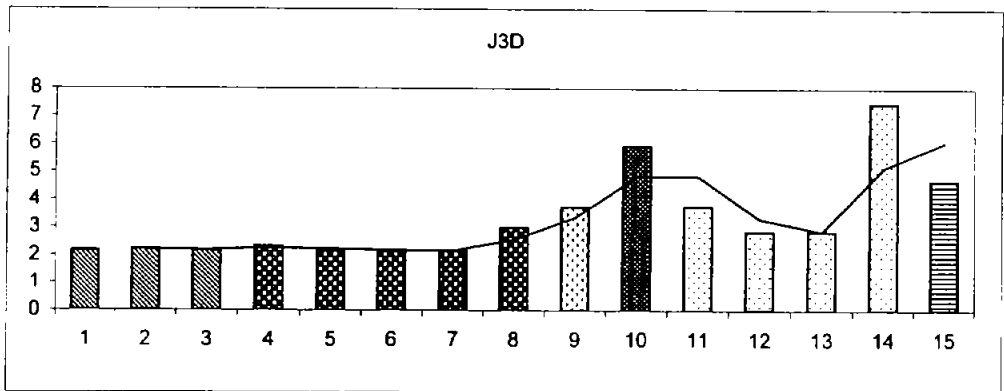


Figura 4.1 (o)

Comportamiento de los descriptores (Gráficas 4.1)

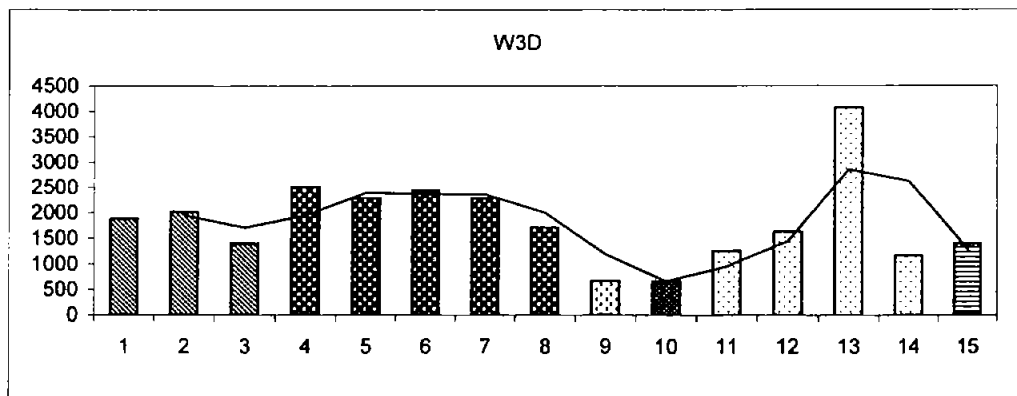


Figura 4.1 (p)

Descriptores Mecanicacuánticos

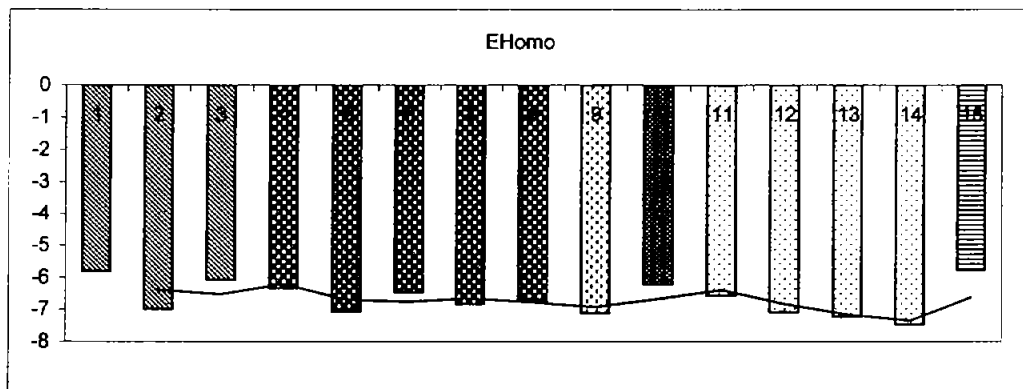


Figura 4.1 (q)

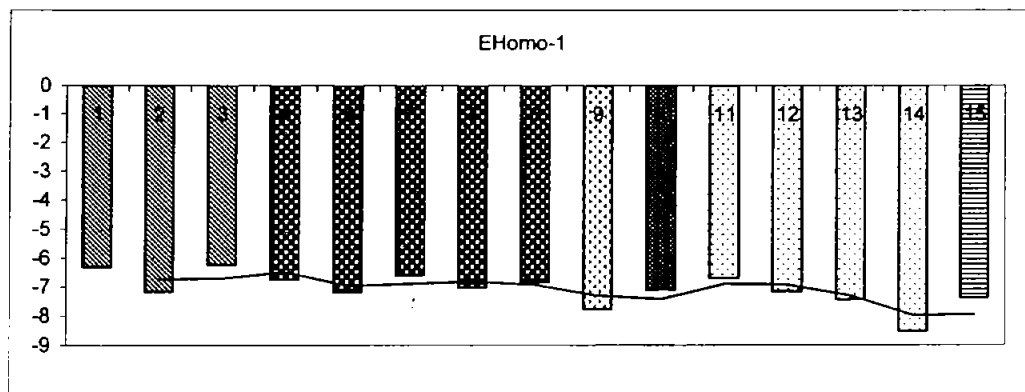


Figura 4.1 (r)

Comportamiento de los descriptores (Gráficas 4.1)

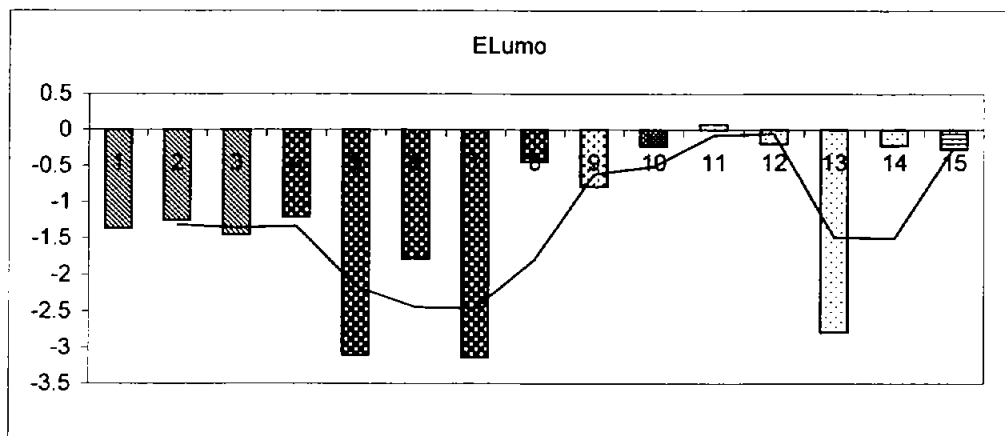


Figura 4.1 (s)

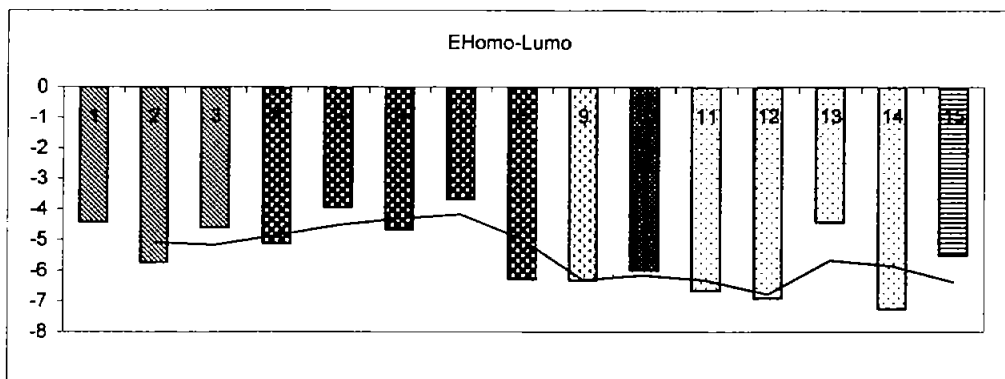


Figura 4.1 (t)

a la población de FAE's. En general para los descriptores señalados se observa una marcada dependencia en la variabilidad de la curva del tipo I respecto al tipo II y a la población de los FAE's.

Para los FAE's tipo I se encontró un comportamiento constante para los descriptores de aromaticidad (AROM, HOMA) y mecanocuánticos (LUMO) muy diferentes al comportamiento de los FAE's tipo II y de la población completa. Esto se puede observar en los valores de la varianza y la desviación estándar del tipo I respecto al Tipo II y al resto de la población de FAE's.

Los descriptores Mecc, ICR, J3D, E_{HOMO} y E_{HOMO}^{-1} permanecerán prácticamente constantes en toda la población de FAE's, por lo que debemos esperar que estos tengan contribuciones significativas en la caracterización de la actividad antiepiléptica. Otros descriptores como Sv, Se, E_{LUMO} y $\Delta_{\text{HOMO-LUMO}}$ presentaron una distribución bimodal que establece diferencias entre los fármacos tipo I / tipo II respecto a los fármacos tipo V.

Por último los descriptores aromáticos deben analizarse con cautela, ya que hay ciertos grupos de fármacos que no presentan en su estructura anillos aromáticos. Los análisis deberán limitarse a los grupo I y II. Para analizar su incidencia en la población FAE's se requerirá de los análisis que se expondrán posteriormente.

4.1.2.1 Descriptores empíricos

El descriptor HY, que representa la hidrofiliidad del fármaco presenta sus valores extremos (máx. y min.) en la carbamazepina (-0.818) y la lamotrigina (0.234), ambas del tipo I; para el tipo II los valores son casi constantes y todos negativos, característica observable en este grupo a diferencia del resto de la población donde los valores son negativos y positivos; en este grupo se observa una distribución simétrica por lo debemos esperar contribuciones importantes de este descriptor en los fármacos tipo II.

4.1.2.2 Descriptores de propiedad

El descriptor M(logP) presenta una variabilidad del mismo orden en los descriptores del tipo I y tipo II por lo que este pudiera ser un descriptor que caracteriza un comportamiento global más que uno muestral. Por otra parte la media y la mediana son similares en la población de FAE's por lo que la distribución de los datos es simétrica

El descriptor MR evidencia un comportamiento significativo en el tipo II (54.78, 7.40) respecto a la población de FAE's (220, 50 y 14.85), lo que permite corroborar lo planteado en el tipo I respecto a este descriptor. Adicionalmente se observa que los

valores máximos de estos descriptores se encuentran también en fármacos tipo II. Este descriptor presenta distribución simétrica también en la población FAE.

4.1.2.3 Descriptores de aromaticidad

Los valores máximos para HOMA y HOMT se presentan en los fármacos tipo I.

4.1.2.4 Descriptores constitucionales

Se observó otra vez una marcada diferencia en la variabilidad de las curvas de tipo I, tipo II y población de FAE's. Los valores máximos aparecen en los fármacos tipo V.

La media y la mediana son similares en todos los tipos y en la población FAE, por lo que en todos los casos hay una distribución simétrica. Se espera contribuciones significativas de algunos de ellos. Se resalta la simetría en el tipo V.

4.1.2.5 Descriptores topológicos

En estos descriptores se resalta el valor de la varianza observado para J3D y W3D en los FAE's de tipo I y tipo II. Al igual que en los descriptores constitucionales los valores máximos están en los fármacos de tipo V. El índice de Wiener (W3D) solo presenta distribución simétrica en los fármacos tipo II, como se puede observar en sus valores de media y mediana; por tanto, es en este grupo donde debe esperarse su mayor contribución.

4.1.2.6 Descriptores mecanocuánticos

El rango para toda la población de FAE's está entre 1 y 4 eV, la desviación estándar, varianza y mediana son semejantes por lo que se debe esperar tendencias generales y variabilidades parecidas en todos, así como comportamientos parecidos en las correlaciones donde participen. Cabe destacar el valor máximo de la diferencia HOMO-LUMO localizado en el ácido valproico un fármaco de amplio uso en las diversas crisis epilépticas y mínimo de E_{HOMO} y $E_{\text{HOMO}-1}$; esto nos debe llevar a la hipótesis de que alguno de estos descriptores podrían ser relevantes en las correlaciones que se establezcan para fármacos de tipo V y para la población FAE.

4.1.2.7 Valores Atípicos

Siendo la lamotrigina uno de los FAE's de tipo I más utilizados en la actualidad presenta valor atípico en el descriptor HY (empíricos), y máximos en SPH, Mecc

(geométricos, HOMA (aromáticos) y $E_{\text{HOMO-1}}$ (mecanicocuánticos) por lo que debe ser una estructura a considerar.

Otro resultado relevante es el haber encontrado que el topiramato de reciente creación presenta valores atípicos en S_e y S_p (constitucionales), en W3D (topológicos) y MlogP (propiedad); este último con un valor mínimo. También presenta el valor máximo en ICR (topológico).

4.1.2.8 Variabilidad

Si comparamos la varianza con los rangos en que se presentan los datos no se observan grandes diferencias en las variabilidades de cada grupo para cada descriptor. Esto en cierta forma debe esperarse, teniendo que la población de los fármacos estudiada presenta actividad biológica semejante.

Parámetros estadísticos (Tablas 4.2)

Tabla 4.2 (a)

	HY						M(log P)						MR												
	Tipo I		Tipo II		Tipo V		FAE's		Tipo I		Tipo II		Tipo V		FAE's		Tipo I		Tipo II		Tipo V		FAE's		
Media	0.408667	-0.7368	-0.06775	-0.088	1.958667	2.2422	1.27375	1.634933	61.349	71.7882	54.4675	58.49567	1.889403	0.050801	0.683091	0.90013	0.669672	0.655003	0.9719669	0.892011	1.785	67.737	74.356	56.7875	59.038
Mediana	-0.296	-0.734	-0.0305	-0.538	1.795	2.462	1.4195	1.785	67.737	74.356	56.7875	59.038	2.854081	0.002581	0.4866	0.810234	0.44846	0.429006	0.9447003	0.795684	170.459	54.7784	104.11655	220.504	
Desviación estandar	1.889403	0.050801	0.683091	0.90013	0.669672	0.655003	0.9719669	0.892011	1.785	67.737	74.356	59.038	-0.818	-0.787	-0.787	-0.818	1.386	1.243	0.146	0.146	46.329	58.038	40.249	34.29	
Varianza	2.334	-0.672	0.558	2.334	2.695	2.781	2.11	2.781	2.11	2.781	2.11	2.781	2.11	2.781	2.11	2.781	2.11	2.781	2.11	2.781	2.11	2.781	2.11	2.781	2.11
Mínimo	3.152	0.115	1.326	3.152	1.309	1.538	1.964	2.635	23.652	17.746	23.797	42.494	0.4	0.358	0.171	0.598	0.361	0.102	0.146	0.519	0.025	0.091	0.01	0.095	
Máximo	0.4	0.358	0.171	0.598	0.361	0.102	0.146	0.519	0.025	0.091	0.01	0.095	0.97	0.768	0.804	0.97	0.479	0.19	0.339	0.607	1	0.996	0.999	1	
Rango	0.4	0.358	0.171	0.598	0.361	0.102	0.146	0.519	0.025	0.091	0.01	0.095	0.420208	0.018327	0.005734	0.025098	0.03734	0.00175	0.0085573	0.021993	0.00019	0.00133	2.292E-05	0.000564	

Tabla 4.2 (b)

	SPH						ASP						MECC											
	Tipo I		Tipo II		Tipo V		FAE's		Tipo I		Tipo II		Tipo V		FAE's		Tipo I		Tipo II		Tipo V		FAE's	
Media	0.744	0.6326	0.70175	0.6502	0.258667	0.1332	0.263	0.2338	0.984	0.9668	0.99275	0.980933	0.692	0.663	0.685	0.663	0.179	0.119	0.26	0.19	0.977	0.975	0.9915	0.989
Mediana	0.205007	0.135378	0.07572	0.158423	0.193236	0.04179	0.0809774	0.148301	0.01389	0.03649	0.0047871	0.023753	0.205007	0.135378	0.07572	0.158423	0.193236	0.04179	0.0809774	0.148301	0.01389	0.03649	0.0047871	0.023753
Desviación estandar	0.042028	0.018327	0.005734	0.025098	0.03734	0.00175	0.0085573	0.021993	0.00019	0.00133	2.292E-05	0.000564	0.57	0.41	0.633	0.372	0.118	0.088	0.193	0.088	0.975	0.905	0.989	0.905
Varianza	0.97	0.768	0.804	0.97	0.479	0.19	0.339	0.607	1	0.996	0.999	1	0.97	0.768	0.804	0.97	0.479	0.19	0.339	0.607	1	0.996	0.999	1
Mínimo	0.4	0.358	0.171	0.598	0.361	0.102	0.146	0.519	0.025	0.091	0.01	0.095	0.4	0.358	0.171	0.598	0.361	0.102	0.146	0.519	0.025	0.091	0.01	0.095
Máximo	0.4	0.358	0.171	0.598	0.361	0.102	0.146	0.519	0.025	0.091	0.01	0.095	0.4	0.358	0.171	0.598	0.361	0.102	0.146	0.519	0.025	0.091	0.01	0.095
Rango	0.4	0.358	0.171	0.598	0.361	0.102	0.146	0.519	0.025	0.091	0.01	0.095	0.4	0.358	0.171	0.598	0.361	0.102	0.146	0.519	0.025	0.091	0.01	0.095

Tabla 4.2 (c)

	AROM						HOMA						HOMT											
	Tipo I		Tipo II		Tipo V		FAE's		Tipo I		Tipo II		Tipo V		FAE's		Tipo I		Tipo II		Tipo V		FAE's	
Media	0.95	0.7104	0.5	0.560133	0.740333	0.5682	0.368	0.4356	9.84033	7.2338	2.2085	4.968267	0.965	0.704	0.5	0.704	0.736	0.527	0.368	0.527	10.311	7.432	2.2085	4.417
Mediana	0.965	0.704	0.5	0.704	0.736	0.527	0.368	0.527	10.311	7.432	2.2085	4.417	0.058949	0.251245	0.57735	0.445938	0.050639	0.1099	0.4249298	0.332648	0.873	1.73989	2.55015614	4.09297
Desviación estandar	0.003475	0.063124	0.333333	0.198861	0.002564	0.01208	0.1805653	0.110654	0.76213	3.02722	6.50329633	16.7524	0.003475	0.063124	0.333333	0.198861	0.002564	0.01208	0.1805653	0.110654	0.76213	3.02722	6.50329633	16.7524
Varianza	0.885	0.447	0	0	0.692	0.471	0	0	8.833	4.417	0	0	0.885	0.447	0	0	0.692	0.471	0	0	8.833	4.417	0	0
Mínimo	1	1	1	1	0.793	0.736	0.736	0.736	10.377	8.955	4.417	10.377	1	1	1	1	0.793	0.736	0.736	0.736	10.377	8.955	4.417	10.377
Máximo	0.115	0.553	1	1	0.101	0.265	0.265	0.265	1.544	4.538	4.417	10.377	0.115	0.553	1	1	0.101	0.265	0.265	0.265	1.544	4.538	4.417	10.377
Rango	0.115	0.553	1	1	0.101	0.265	0.265	0.265	1.544	4.538	4.417	10.377	0.115	0.553	1	1	0.101	0.265	0.265	0.265	1.544	4.538	4.417	10.377

Parámetros estadísticos (Tablas 4.2)

Tabla 4.2 (d)

	RCI			Sv			Se					
	Tipo I	Tipo II	Tipo V	FAE's	Tipo I	Tipo II	Tipo V	FAE's	Tipo I	Tipo II	Tipo V	FAE's
Media	1.43	1.472	0.71	0.966	19.37667	21.86	20.98	19.34733	28.41333	32.792	28.85	28.99267
Mediana	1.42	1.49	0.71	1.42	20.49	22.64	20.25	20.49	29.98	33.19	26.09	29.98
Desviación estandar	0.017321	0.032711	0.819837	0.707559	2.383702	1.892155	7.2622173	5.08639	3.922147	1.583184	11.164052	6.685185
Varianza	0.0003	0.00107	0.6721133	0.50064	5.682033	3.58025	52.7398	25.87136	15.38323	2.50647	124.69607	44.69189
Mínimo	1.42	1.42	0	0	16.84	18.6	13.81	11.01	23.95	30.2	18.51	18.51
Máximo	1.45	1.5	1.42	1.5	21	23.33	29.65	29.65	31.31	34.52	44.71	44.71
Rango	0.03	0.08	1.42	1.5	4.36	4.73	15.84	18.64	7.36	4.32	26.2	26.2

Tabla 4.2 (e)

	Sp			ICR			J3D					
	Tipo I	Tipo II	Tipo V	FAE's	Tipo I	Tipo II	Tipo V	FAE's	Tipo I	Tipo II	Tipo V	FAE's
Media	20.07333	22.67	19.3325	19.48667	2.009333	2.0944	2.0985	2.008333	2.191333	2.3602	4.22575	3.307533
Mediana	21.25	23.27	18.24	19.47	2.076	2.148	2.1405	2.076	2.174	2.188	3.3015	2.848
Desviación estandar	2.44725	1.927641	4.889743	4.287033	0.212013	0.169072	0.1891921	0.22238	0.032655	0.357398	2.192782	1.591225
Varianza	5.989033	3.7158	21.99369	18.37865	0.044949	0.028585	0.0357937	0.049453	0.001066	0.127733	4.808291	2.531988
Mínimo	17.26	19.47	14.97	11.71	1.772	1.796	1.846	1.485	2.171	2.139	2.848	2.139
Máximo	21.71	24.33	25.88	25.88	2.18	2.201	2.267	2.267	2.229	2.984	7.452	7.452
Rango	4.45	4.86	10.91	14.17	0.408	0.405	0.421	0.782	0.058	0.845	4.604	5.313

Tabla 4.2 (f)

	W3D			EHomo			EHomo-1					
	Tipo I	Tipo II	Tipo V	FAE's	Tipo I	Tipo II	Tipo V	FAE's	Tipo I	Tipo II	Tipo V	FAE's
Media	1766.517	2247.766	2030.752	1825.547	-6.292229	-6.689917	-7.08635	-6.652329	-6.56879	-6.87768	-7.458427	-7.080168
Mediana	1882.85	2292.371	1442.009	1713.349	-6.074445	-6.738136	-7.159644	-6.738136	-6.305744	-6.837731	-7.307539	-7.093248
Desviación estandar	325.4367	313.6833	1377.288	856.0367	0.820789	0.288703	0.378927	0.525321	0.524207	0.233046	0.776016	0.580372
Varianza	105909	98397.18	1886823	732798.8	0.385378	0.083349	0.1435957	0.275962	0.274793	0.054311	0.6022	0.336831
Mínimo	1396.901	1713.349	1164.611	656.39	-6.992585	-7.061854	-7.464414	-7.464414	-7.172434	-7.193386	-8.524578	-8.524578
Máximo	2017.8	2507.929	4074.379	4074.379	-5.809677	-6.340847	-6.569697	-5.774302	-6.228191	-6.603983	-6.694054	-6.228191
Rango	618.899	794.58	2909.768	3417.988	1.182888	0.721107	0.894714	1.680112	0.944243	0.589403	1.830524	2.296387

Parámetros estadísticos (Tablas 4.2)

	ELumo			DEHomo-Lumo				
	Tipo I	Tipo II	Tipo V	FAE's	Tipo I	Tipo II	Tipo V	FAE's
	Media	-1.36239411	-1.94214632	-0.7795239	-1.2138707	-4.92983487	-4.74777112	-6.30882578
Mediana	-1.3690156	-1.78943482	-0.20350195	-1.21282101	-4.61481524	-4.68012308	-6.77368835	-5.5051788
Desviación estandar	0.10071025	1.184490245	1.347155918	1.088653407	0.701874488	1.034768071	1.269390417	1.114021504
Varianza	0.010142555	1.40301714	1.814829067	1.185166241	0.492627798	1.070744962	1.617352031	1.241043911
Mínimo	-1.45963022	-3.14919847	-2.79027746	-3.14919847	-5.73402835	-6.29023346	-7.24726543	-7.24726543
Máximo	-1.2585365	-0.44790294	0.079185756	0.079185756	-4.440661	-3.68989296	-4.440661	-3.68989296
Rango	0.201093724	2.701295532	2.86946322	3.228384224	1.293367348	2.600340496	2.806604424	3.557372488

CAPITULO 5

CORRELACIONES Y ANÁLISIS DE COMPONENTES PRINCIPALES (ACP)

5.1 Resultados

Las tablas 5.1 (a-d), presentan las matrices de correlación entre los 20 descriptores calculados para los tipos I, II y V y toda la población de fármacos respectivamente; obsérvese en negrita, los valores de correlación por encima de una cierta cota inferior, lo cual da una idea cualitativa del comportamiento de las correlaciones en pares de descriptores a nivel de un grupo y de la población FAE, a partir de la matriz de correlaciones se realizó el cálculo de los componentes principales.

Las tablas 5.2 (a-d) muestran los *valores propios* de los componentes principales obtenidos, su %varianza y % de varianza acumulada, con lo cual podremos establecer el grado de importancia de cada componente principal, y determinar cuáles serán tomados en cuenta para el establecimiento del modelo. Las gráficas en forma de histograma, representadas en las figuras 5.1(a-d), también contribuyen a esta selección. Con estos criterios los componentes principales han sido ordenados en orden decreciente de importancia.

Las tablas 5.3 (a-d) muestran los coeficientes (*valores propios*) de la combinación lineal de descriptores, para cada componente principal y la tabla 5.4 (a-d) las correlaciones entre los descriptores y los componentes principales; éstas tablas, junto con el círculo de correlaciones de las figuras 5.2 (a-d) permite establecer la contribución de cada descriptor a los dos componentes principales de mayor importancia (CP1 y CP2).

El círculo de correlaciones es la proyección de los descriptores sobre un plano de dos dimensiones, constituidos por los componentes principales CP1 y CP2; aquellas variables lejanas del centro del círculo correlacionarán, solo si estuvieran muy cercas

($r \sim 1$) ó totalmente opuestas ($r \sim -1$); aquellas que sean ortogonales estarán significativamente no correlacionadas, las que se encuentren cerca del centro del círculo, probablemente presentarán una contribución baja y no deben tener un valor predictivo significativo. Un indicador auxiliar a este diagrama son las tablas 5-5 (a-d) de los cosenos cuadrados de los descriptores. Si unimos los puntos-descriptores con el centro del círculo, mientras más se acerque a cero el ángulo que forma este segmento con el eje CP mas contribuye ese descriptor al CP, lo que se traduce en valores del coseno cercanos a 1, los cuales aparecen en negritas en la mencionada tabla y permiten confirmar el hecho de que el descriptor está fuertemente vinculado al CP. Mientras mas elevado sea el cuadrado del coseno, mas vinculado estará el descriptor al componente principal correspondiente a ese eje. En esta tabla también se están representando a otros componentes principales que no fueron graficados como círculo de correlación.

En las tablas 5.6 (a-d) se representan las puntuaciones que obtienen cada uno de los fármacos en los componentes principales, así como el por ciento de contribución.

Finalmente la figura 5.3 representa los fármacos en un plano de dos dimensiones lo cual permitirá visualizar la similitud entre ellos y detectar casos muy particulares y dispersos.

5.2 Discusión

5.2.1 Análisis de la matriz de correlaciones

El análisis de la matriz de correlaciones presentado en la tabla 5.1a correspondiente al tipo I nos muestra un grupo con sus descriptores altamente correlacionados. Se observan alrededor de 26 pares de descriptores con índices de correlación entre 0.99 y 1; de ellos algunos serán variables redundantes que contribuirán a una disminución importante del número de descriptores calculados. Tomando como ejemplo la hidrofiliidad e hidrofobicidad dos descriptores muy relacionados con la interacción del fármaco con los receptores, se contó el número de correlaciones en que participan considerando una $r \geq 0.9$; encontrándose que $HY=f(MR, SPH, ASP, MECC, HOMA, Sv, Se, SP, W3D)$ y $MlogP=f(SPH, HOMA, RCL, ICR)$. Se observa una fuerte correlación de estos factores con 9 y 4 descriptores en fármacos tipo I respectivamente.

En los FAE's tipo II (tabla 5.1b) no se observan correlaciones por encima de 0.993 y aparecen 2 pares de descriptores con correlaciones por encima de 0.99 por lo que es

una matriz menos correlacionada. La hidrofiliidad (HY) correlaciona con E_{HOMO} (0.984) y E_{HOMO}^{-1} (0.969), mientras que de nuevo se repite la correlación entre la hidrofobicidad (MlogP) y la refractividad molar (0.921) y los descriptores constitucionales Sv y Sp (0.908 y 0.913).

Para los FAE's tipo V (tabla 5.1c), se observan correlaciones unitarias entre los descriptores aromáticos, lo cual se deriva del hecho de que de los 4 fármacos 2 no presentan aromaticidad, por lo que estos son datos ausentes en estas dos estructuras, tipifican a estos descriptores como variables redundantes. Por esta razón, en este grupo, los descriptores aromáticos no deben tener un factor predictivo confiable. La HY solo correlacionará con ASP (0.99) y la hidrofobicidad con Sp, descriptores geométrico y constitucional respectivamente. Para toda la población de FAE's se observan valores muy bajos de correlación (tabla 5.1d) en comparación con los analizados en los subconjuntos anteriores, lo que evidencia una gran dispersión estructural, resultado de los diversos mecanismos de acción que pueden tener estos fármacos dada la diversidad de crisis que pueden presentarse en ésta enfermedad. El grupo más altamente correlacionado en los 20 descriptores calculados es el de los fármacos tipo I; por ello podemos inferir que entre los componentes de este grupo hay una alta similaridad estructural.

5.2.2 Selección de los Componentes principales

La selección de los componentes principales de mayor importancia y que serán los que se tendrán en cuenta en el modelo se puede realizar por varios caminos. Los más comúnmente utilizados son dos:

1. Regla de Kaiser,^[60] la cual señala que deberán tomarse únicamente, aquellos CP con valores propios mayores que la unidad.
2. Observación de la tendencia de los histogramas de CP.

En los histogramas del CP siempre se observa un decrecimiento, pues los CP son ordenados precisamente en orden decreciente de sus valores propios. Bajo este criterio, se eliminan aquellos CP donde ya no se aprecie un decrecimiento significativo.

El análisis de la tabla 5.2 (a) y del histograma 5.1(a) correspondiente a los FAE's tipo I muestra que los dos CP tienen una importancia significativa al observarse la varianza de 69 y 31 respectivamente y reflejar valores propios por encima de la unidad.

Tabla 6.1 (a)

Descrip.	Emp.	Propiedad				Geométricos				Aromaticidad				Constitucionales				Topológicos				Mecanococlánticos			
		MlogP	MR	SPH	ASP	MEcc	AROM	HOMA	HOMT	RCI	Sv	Se	Sp	ICR	J3D	W3D	EHomo	EHomo-1	ELumo	DEHe-Lu					
HY	1	-0.836	-0.971	0.989	0.951	0.974	-0.898	0.957	0.325	-0.628	-0.866	-0.947	-0.969	0.800	-0.403	-0.934	0.153	0.428	-0.741	0.242					
M(logP)	-	1	0.680	-0.907	-0.625	-0.690	0.508	-0.959	0.248	0.852	0.664	0.616	0.674	-0.998	-0.167	0.585	0.415	0.139	0.251	0.331					
MR	-	-	1	-0.926	-0.997	-1.000	0.977	-0.860	-0.541	0.424	1.000	0.936	1.000	-0.633	0.810	0.992	-0.385	-0.632	0.880	-0.466					
SPH	-	-	-	1	0.898	0.931	-0.923	0.989	0.183	-0.735	-0.917	-0.860	-0.923	0.879	-0.264	-0.872	0.007	0.291	-0.635	0.097					
ASP	-	-	-	-	1	0.996	-0.990	0.921	0.801	-0.357	-0.999	-1.000	-0.998	0.575	-0.665	-0.999	0.450	0.686	-0.912	0.529					
MEcc	-	-	-	-	-	1	-0.974	0.967	0.529	-0.436	-0.999	-0.998	-1.000	0.644	-0.598	-0.991	0.372	0.821	-0.873	0.454					
AROM	-	-	-	-	-	-	1	-0.731	-0.708	0.220	0.881	0.981	0.979	-0.453	0.765	0.996	-0.573	-0.783	0.961	-0.645					
HOMA	-	-	-	-	-	-	-	1	0.036	-0.827	-0.849	-0.814	-0.856	0.939	-0.120	-0.791	-0.140	0.148	-0.515	-0.650					
HOMT	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0.532	-0.559	-0.610	-0.548	-0.308	-0.996	-0.640	0.984	0.994	-0.875	0.996					
RCI	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0.404	0.346	0.416	-0.989	-0.480	0.310	0.673	0.435	-0.057	0.604					
Sv	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0.998	1.000	-0.616	0.626	0.995	-0.404	-0.648	0.690	-0.485					
Se	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0.997	-0.565	0.674	0.999	-0.461	-0.695	0.917	-0.539					
Sp	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-0.627	0.616	0.993	-0.392	-0.838	0.684	-0.474					
ICR	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0.228	-0.533	-0.471	-0.200	-0.190	-0.390					
J3D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0.702	-0.968	-1.000	0.913	-0.966					
W3D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-0.865	-0.722	0.932	-0.571					
EHomo	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0.869	-0.777	0.686					
EHomo-1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-0.824	0.880					
ELumo	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-0.830					
DEHe-Lu	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1					

Table 5.1 (b)

Descrip.	Empl. HY	Propiedad		Geométricos			Aromaticidad			Constitucionales			Topológicos			Mecanicocuanticos				
		M(logP)	MR	SPH	ASP	MEcc	AROM	HOMA	HOMT	RCI	Sv	Se	Sp	ICR	J3D	W3D	EHomo	EHomo-1	ELumo	DEHL
HY	1	-0.118	-0.067	0.257	-0.082	-0.112	-0.670	-0.168	0.330	0.295	-0.205	-0.267	-0.312	0.121	-0.140	-0.315	-0.984	-0.969	-0.646	0.465
M(logP)	-	1	0.921	0.654	0.242	0.711	-0.484	-0.833	0.620	0.802	0.908	0.814	0.913	0.805	-0.824	0.861	0.116	0.020	-0.490	0.593
MR	-	-	1	0.805	0.371	0.831	-0.539	-0.782	0.818	0.818	0.987	0.954	0.968	0.930	-0.912	0.852	0.121	-0.104	-0.601	0.722
SPH	-	-	-	1	0.752	0.930	-0.850	-0.869	0.981	0.933	0.780	0.709	0.707	0.987	-0.967	0.768	-0.197	-0.340	-0.898	0.973
ASP	-	-	-	-	1	0.824	-0.538	-0.617	0.651	0.609	0.432	0.368	0.368	0.636	-0.651	0.514	0.100	0.103	-0.563	0.672
MEcc	-	-	-	-	-	1	-0.631	-0.843	0.874	0.855	0.863	0.805	0.828	0.941	-0.939	0.894	0.160	0.027	-0.683	0.827
AROM	-	-	-	-	-	-	1	-0.832	-0.891	-0.450	-0.318	-0.351	-0.754	0.791	-0.384	0.660	0.670	0.987	-0.948	
HOMA	-	-	-	-	-	-	-	1	-0.788	-0.979	-0.758	-0.604	-0.716	-0.879	0.927	-0.727	0.191	0.161	0.800	-0.862
HOMT	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0.887	0.777	0.737	0.696	0.967	-0.941	0.750	-0.243	-0.448	-0.900	0.962
RCI	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0.775	0.645	0.714	0.931	-0.964	0.732	-0.286	-0.338	-0.892	0.941
Sv	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0.975	0.992	0.911	-0.891	0.988	0.267	0.047	-0.516	0.665
Se	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0.872	0.852	-0.808	0.972	0.360	0.074	-0.413	0.573
Sp	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0.858	-0.838	0.988	0.366	0.156	-0.413	0.575
ICR	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-0.993	0.891	-0.057	-0.239	-0.810	0.911
J3D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-0.868	0.085	0.235	0.830	-0.924
W3D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0.377	0.163	-0.456	0.627
EHomo	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0.916	0.808	-0.417
EHomo-1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0.879	-0.522
ELumo	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-0.975
DEHo-Lu	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1

Tabla 5.1 (c)

Descripción	Emp.	Propiedad			Geométricos			Aromaticidad			Constitucionales			Topológicos			Mecanicocuánticos			
		M(logP)	MR	SPH	ASP	MEcc	AROM	HOMA	HOMT	RCI	Sv	Se	Sp	ICR	J3D	W3D	EHome	EHome-1	ELumo	DEHL
HY	-	0.117	0.383	0.421	0.990	0.281	0.989	0.989	0.989	0.359	-0.544	-0.143	0.394	-0.591	-0.375	0.843	0.868	0.511	-0.290	
M(logP)	-	1	-0.900	0.873	0.236	0.881	0.203	0.203	0.203	-0.921	-0.529	-0.908	-0.494	0.685	-0.856	0.270	-0.157	0.798	-0.767	
MR	-	-	1	-0.412	0.253	-0.460	0.263	0.263	0.263	0.755	0.441	0.859	0.881	-0.970	0.709	0.359	0.706	-0.592	0.736	
SPH	-	-	-	1	0.493	0.987	0.446	0.446	0.446	-0.695	-0.362	-0.651	-0.013	0.281	-0.675	0.685	0.305	0.673	-0.510	
ASP	-	-	-	-	1	0.353	0.998	0.998	0.998	0.998	0.273	-0.642	-0.278	-0.476	-0.496	0.823	0.800	0.625	-0.417	
MEcc	-	-	-	-	1	0.302	0.302	0.302	0.302	-0.790	-0.248	-0.623	-0.029	0.362	-0.612	0.606	0.208	0.588	-0.444	
AROM	-	-	-	-	-	1	1.000	1.000	1.000	0.319	-0.660	-0.268	0.256	-0.487	-0.494	0.790	0.788	0.621	-0.423	
HOMA	-	-	-	-	-	1	1.000	1.000	1.000	0.319	-0.660	-0.268	0.256	-0.487	-0.494	0.790	0.786	0.621	-0.423	
HOMT	-	-	-	-	-	1	1.000	1.000	1.000	0.319	-0.660	-0.268	0.256	-0.487	-0.494	0.790	0.786	0.621	-0.423	
RCI	-	-	-	-	-	1	1.000	1.000	1.000	0.319	-0.660	-0.268	0.256	-0.487	-0.494	0.790	0.788	0.621	-0.423	
Sv	-	-	-	-	-	1	1.000	1.000	1.000	0.319	-0.660	-0.268	0.256	-0.487	-0.494	0.790	0.788	0.621	-0.423	
S* Sp	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0.789	0.566	-0.224	0.891	-0.186	-0.055	-0.927	0.928	-	
ICR	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0.741	-0.710	0.970	-0.063	0.286	-0.921	0.938	-	
J3D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-0.848	0.620	0.616	0.797	-0.522	0.738	-	
W3D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-0.518	-0.506	-0.826	0.380	-0.554	-	
EHome	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-0.235	0.072	-0.988	0.978	-	
EHome-1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0.902	0.340	-0.062	-	
ELumo	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0.067	0.198	-
DEHe-Lu	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-0.990	-

Tabla 5.1 (d)

Descrip.	Emp.	Propiedad		Geométricos				Aromaticidad				Constitucionales				Topológicos				Mecanocócuánticos			
		HY	M(logP)	MR	SPH	ASP	MEcc	AROM	HOMA	HOMT	RCI	SV	Se	Sp	ICR	J3D	W3D	Ehomo	Ehomo-1	Elumo	DEH-		
HY	1	-0.397	-0.568	0.428	0.769	0.362	0.018	0.073	-0.047	-0.108	-0.330	-0.558	-0.525	0.080	0.111	-0.463	0.384	0.262	0.349	-0.160			
M(logP)	-	1	0.612	0.165	-0.480	-0.067	0.435	0.448	0.645	0.612	0.222	0.250	0.429	0.267	-0.279	0.127	0.236	0.321	-0.232	0.338			
MR	-	-	1	0.063	-0.635	-0.225	0.533	0.548	0.661	0.722	0.791	0.674	0.934	0.666	-0.760	0.736	-0.039	0.423	-0.639	0.608			
SPH	-	-	1	0.637	0.620	0.233	0.334	0.423	0.327	0.058	-0.094	0.041	0.656	-0.084	0.026	-0.044	0.283	-0.223	0.197	0.334			
ASP	-	-	1	0.663	-0.144	-0.116	-0.193	-0.239	-0.418	-0.628	-0.632	-0.007	0.321	-0.504	0.220	0.155	0.334	-0.222	0.089	-0.079			
MEcc	-	-	1	0.876	0.766	0.805	0.495	-0.027	0.385	0.363	-0.679	0.095	0.183	0.722	-0.056	0.141	0.450	0.669	0.328	0.328			
AROM	-	-	1	0.894	0.847	0.496	-0.027	0.385	0.363	-0.679	0.095	0.183	0.722	-0.056	0.141	0.450	0.669	0.328	0.328	0.328			
HOMA	-	-	1	0.894	0.847	0.496	-0.027	0.385	0.363	-0.679	0.095	0.183	0.722	-0.056	0.141	0.450	0.669	0.328	0.328	0.328			
HOMT	-	-	1	0.894	0.847	0.496	-0.027	0.385	0.363	-0.679	0.095	0.183	0.722	-0.056	0.141	0.450	0.669	0.328	0.328	0.328			
RCI	-	-	1	0.894	0.847	0.496	-0.027	0.385	0.363	-0.679	0.095	0.183	0.722	-0.056	0.141	0.450	0.669	0.328	0.328	0.328			
SV	-	-	1	0.894	0.847	0.496	-0.027	0.385	0.363	-0.679	0.095	0.183	0.722	-0.056	0.141	0.450	0.669	0.328	0.328	0.328			
Se	-	-	1	0.894	0.847	0.496	-0.027	0.385	0.363	-0.679	0.095	0.183	0.722	-0.056	0.141	0.450	0.669	0.328	0.328	0.328			
Sp	-	-	1	0.894	0.847	0.496	-0.027	0.385	0.363	-0.679	0.095	0.183	0.722	-0.056	0.141	0.450	0.669	0.328	0.328	0.328			
ICR	-	-	1	0.894	0.847	0.496	-0.027	0.385	0.363	-0.679	0.095	0.183	0.722	-0.056	0.141	0.450	0.669	0.328	0.328	0.328			
J3D	-	-	1	0.894	0.847	0.496	-0.027	0.385	0.363	-0.679	0.095	0.183	0.722	-0.056	0.141	0.450	0.669	0.328	0.328	0.328			
W3D	-	-	1	0.894	0.847	0.496	-0.027	0.385	0.363	-0.679	0.095	0.183	0.722	-0.056	0.141	0.450	0.669	0.328	0.328	0.328			
Ehomo	-	-	1	0.894	0.847	0.496	-0.027	0.385	0.363	-0.679	0.095	0.183	0.722	-0.056	0.141	0.450	0.669	0.328	0.328	0.328			
Ehomo-1	-	-	1	0.894	0.847	0.496	-0.027	0.385	0.363	-0.679	0.095	0.183	0.722	-0.056	0.141	0.450	0.669	0.328	0.328	0.328			
Elumo	-	-	1	0.894	0.847	0.496	-0.027	0.385	0.363	-0.679	0.095	0.183	0.722	-0.056	0.141	0.450	0.669	0.328	0.328	0.328			
DEHo-Lu	-	-	1	0.894	0.847	0.496	-0.027	0.385	0.363	-0.679	0.095	0.183	0.722	-0.056	0.141	0.450	0.669	0.328	0.328	0.328			

Valores Propios (Tablas 5.2)

Tabla 5.2 (a)

	CP1	CP2
Valores Propios	13.781	6.219
Varianza %	68.907	31.093
V. Acumulada %	68.907	100.000

Tabla 5.2(b)

	CP1	CP2	CP3	CP4
Valores Propios	13.584	4.599	1.263	0.553
Varianza %	67.922	22.994	6.317	2.766
V. Acumulada %	67.922	90.916	97.234	100.000

Tabla 5.2 (c)

	CP1	CP2	CP3
Valores Propios	9.887	7.683	2.431
Varianza %	49.434	38.414	12.153
V. Acumulada %	49.434	87.847	100.000

Tabla 5.2(d)

	CP1	CP2	CP3	CP4	CP5	CP6	CP7	CP8	CP9	CP10	CP11	CP12	CP13	CP14
Valores Propios	8.653	4.083	2.642	1.581	1.169	0.728	0.486	0.270	0.204	0.114	0.042	0.022	0.005	0.001
Varianza %	43.264	20.413	13.209	7.906	5.847	3.639	2.430	1.352	1.021	0.571	0.210	0.109	0.025	0.004
V. Acumulada %	43.264	63.678	76.886	84.792	90.639	94.279	96.708	98.060	99.081	99.653	99.863	99.972	99.996	100.000

Figuras 5.1

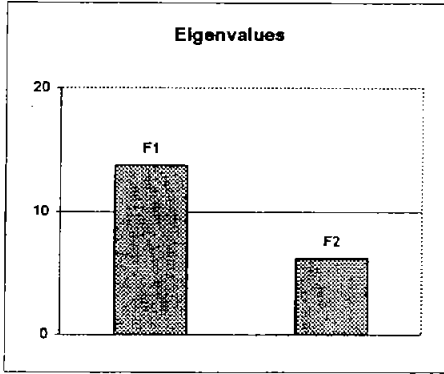


figura 5.1 (a)

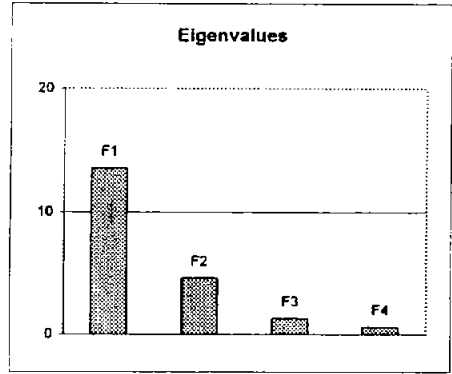


figura 5.1 (b)

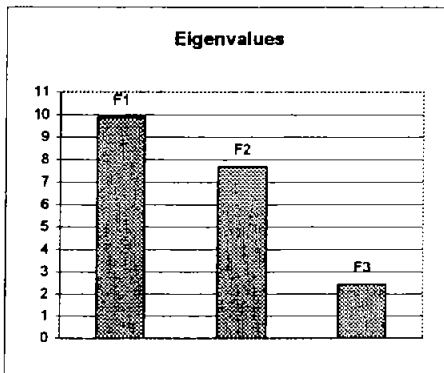


figura 5.1 (c)

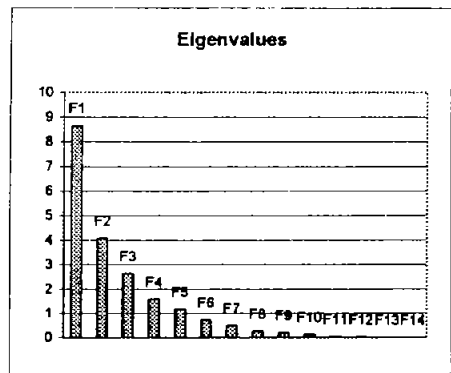


figura 5.1 (d)

De acuerdo con los criterios anteriores, para los tipos II y V (tablas 5.2b y c e histogramas 5.1 b y c) fueron seleccionados 2 y 3 CP que abarcan el 90.92% y 100% de la variabilidad. En el caso del grupo II fueron eliminados CP3 y CP4 por tener valores propios cercanos a 1 y por debajo de 1 respectivamente, además de no observarse una variación significativa en el histograma, al pasar de CP3 a CP4.

Para toda la población de FAE's fueron seleccionados 5 componentes principales, los cuales, como se observa en la tabla 5.2d abarcan el 90.64% de la variabilidad. Los componentes principales PC6 a PC14, no tienen un efecto importante en tanto presentan valores propios menores que 1 y en el histograma se observa un decrecimiento regular de CP6 a CP8 y valores muy pequeños de CP9 a CP14 que representan prácticamente el ruido inherente a todo estudio de naturaleza estadística.

5.2.3 Contribución de los descriptores a los componentes principales

Con la ayuda de las tablas 5.3 de coeficientes y 5.4 de correlaciones, descriptor-CP se pudieron seleccionar los descriptores con contribuciones importantes las cuales aparecer en negrita. La importancia para establecer esta diferenciación entre las seleccionadas y las no seleccionadas fue el círculo de correlaciones (figura 5.2) y la tabla 5.5 de cosenos cuadrados. Para lograr una uniformidad en el criterio se han descartado los $\cos^2 \theta < 0.75$.

Tipo I: El círculo de correlaciones (figura 5.2a) revela que el CP1 es mucho más importante, por estar muy correlacionado con los descriptores MR, ASP, Mecc, AROM, Sv, Sp, Se y W3D; tenemos un descriptor de propiedad, 3 geométricos, 1 de aromaticidad, tres constitucionales y uno topológico, por lo que no puede asignársele un carácter específico a este componente. El CP2 es esencialmente dependiente de RCL índice de naturaleza aromática y de E_{HOMO} , el cual tiene una fuerte contribución π .^[1]

Nótese además que en el caso de CP1, en el círculo de correlaciones las variables geométricas (HY, SPH, ASP y Mecc) se oponen a los descriptores de aromaticidad (AROM), constitucionales (Sv, Sp, Se) y el índice topológico de Wiener (W3D); este comportamiento se constata en la tabla de coeficientes al observar que estos grupos de descriptores tienen signos contrarios de sus coeficientes.

Finalmente, se presentan las combinaciones lineales de los 2 componentes principales representativos de los FAE's:

[1] En los compuestos de alta conjugación los orbitales frontera presentan una fuerte contribución del sistema π de la molécula.

Tipo I:

$$CP1 = 0.248 E_{LUMO} - 0.254 HY + 0.267 AROM + 0.268 MR - 0.268 ME_{cc} - 0.269 ASP + 0.269 Sv + 0.269 Se + 0.269 Sp + 0.269 W3D - 0.238 SPH$$

$$CP2 = 0.378 RCL + 0.354 E_{HOMO}$$

La tabla 5.4a, nos indica las correlaciones entre los descriptores y los componentes principales y en ella podemos observar para el CP1, una fuerte presencia de los descriptores constitucionales ($r = -0.885$ y 1.00), el índice de Wiener ($r = 1.00$), los geométricos ($r = -0.994$ y -1.00) y el descriptor AROM de aromaticidad ($r = 0.993$); en menor escala el factor de hidrofiliidad ($r = -0.944$) y la energía del orbital LUMO ($r = 0.922$); en cambio el CP2 solo depende de RCI ($r = 0.942$), un índice de aromaticidad y E_{HOMO} indirectamente relacionado con el sistema aromático como ya se señaló.

Mediante un análisis similar y con apoyo de las tablas 5.3, 5.4 y 5.5 y las figuras 5.2 b, c y d, se obtuvieron los siguientes modelos:

Tipo II:

$$CP1 = -0.249 MR - 0.263 SPH - 0.254 ME_{cc} + 0.248 HOMA - 0.257 HOMT - 0.26 RCI - 0.270 ICR + 0.271 J3D - 0.243 Sv - 0.237 W3D - 0.25 \Delta_{HOMO-LUMO}$$

$$CP2 = -0.452 HY + 0.456 E_{HOMO} + 0.414 E_{HOMO}^{-1}$$

En este caso podría parecer contradictorio el descriptor ASP, que siendo colineal a CP1, no aparece en la función de CP1; resulta que el segmento que une el punto-descriptor con el centro del círculo de correlaciones es pequeño, por lo que este descriptor no tiene valor predictivo; esto se confirma con la tabla de cosenos cuadrados y de correlaciones.

Tipo V

$$CP1 = 0.287 ASP + 0.280 E_{LUMO} + 0.266 HY$$

$$CP2 = -0.355 MR + 0.360 J3D - 0.314 ICR$$

$$CP3 = 0.387 SPH + 0.440 ME_{cc} - 0.407 Sv$$

Coefficientes de la combinación lineal de los descriptores (Tablas 5.3)

Tabla 5.3 (a)		
	CPI	CP2
HY	-0.254	-0.133
M(logP)	0.163	0.319
MR	0.268	0.038
SPH	-0.238	-0.187
ASP	-0.269	-0.009
MEcc	-0.268	-0.044
AROM	0.267	-0.048
HOMA	-0.217	-0.237
HOMT	-0.167	0.315
RCI	0.090	0.378
Sv	0.269	0.030
Se	0.269	0.005
Sp	0.268	0.035
ICR	-0.150	-0.333
J3D	0.184	-0.293
W3D	0.269	-0.011
EHomo	-0.127	0.354
EHomo-1	-0.189	0.285
ELumo	0.248	-0.156
DEHomo-Lumo	-0.148	0.335

Tabla 5.3 (b)				
	CPI	CP2	CP3	F4
HY	-0.040	-0.452	-0.164	0.086
M(logP)	-0.223	0.137	-0.323	-0.439
MR	-0.249	0.119	-0.262	0.070
SPH	-0.263	-0.068	0.159	0.139
ASP	-0.173	0.017	0.684	0.056
MEcc	-0.254	0.096	0.253	0.060
AROM	0.213	0.279	-0.074	0.176
HOMA	0.248	0.035	-0.062	0.524
HOMT	-0.257	-0.089	0.051	0.337
RCI	-0.260	-0.083	0.016	-0.300
Sv	-0.243	0.181	-0.181	0.070
Se	-0.222	0.215	-0.210	0.330
Sp	-0.229	0.229	-0.194	0.016
ICR	-0.270	0.015	-0.004	0.106
J3D	0.271	0.000	-0.017	0.038
W3D	-0.237	0.222	-0.072	0.104
EHomo	0.026	0.456	0.140	0.142
EHomo-1	0.067	0.414	0.275	-0.313
ELumo	0.225	0.258	-0.062	-0.020
DEHomo-Lumo	-0.250	-0.168	0.110	0.063

Tabla 5.3 (c)			
	CPI	CP2	CP3
HY	0.266	-0.196	-0.036
M(logP)	0.198	0.256	0.213
MR	-0.057	-0.355	0.017
SPH	0.235	0.109	0.387
ASP	0.287	-0.152	-0.049
MEcc	0.198	0.135	0.440
AROM	0.284	-0.156	-0.087
HOMA	0.284	-0.156	-0.087
HOMT	0.284	-0.156	-0.087
RCI	0.284	-0.156	-0.087
Sv	-0.035	-0.276	-0.407
Se	-0.255	-0.104	0.336
Sp	-0.207	-0.271	0.061
ICR	-0.019	-0.314	0.313
J3D	-0.018	0.360	0.023
W3D	-0.257	-0.206	0.098
EHomo	0.231	-0.174	0.314
EHomo-1	0.169	-0.291	0.167
ELumo	0.280	0.158	-0.116
DEHomo-Lumo	-0.228	-0.220	0.216

Coefficientes de la combinación lineal de los descriptores (Tablas 5.3)

Tabla 5.3 (d)

	CP1	CP2	CP3	CP4	CP5	CP6	CP7	CP8	CP9	CP10	CP11	CP12	CP13	CP14
HY	-0.126	0.344	0.228	0.092	-0.285	0.049	-0.140	0.621	0.257	0.044	0.219	0.177	0.091	0.073
M(logP)	0.197	0.059	-0.145	0.043	0.673	0.225	0.050	0.196	-0.042	-0.103	0.528	0.107	0.250	-0.052
MR	0.325	-0.091	-0.050	-0.053	0.073	0.053	0.134	-0.039	-0.157	-0.220	-0.371	0.529	0.234	0.100
SPH	0.070	0.258	0.420	-0.254	0.222	0.021	-0.299	-0.135	-0.047	0.285	0.046	0.121	-0.196	-0.190
ASP	-0.173	0.304	0.314	0.005	-0.152	-0.043	0.023	-0.394	-0.388	-0.036	0.130	0.271	0.326	-0.211
MEcc	-0.066	0.108	0.472	-0.117	0.253	0.037	0.610	-0.150	0.437	-0.106	-0.111	-0.211	0.009	0.060
AROM	0.215	0.291	-0.242	-0.195	-0.103	0.084	-0.025	-0.194	0.210	0.112	-0.041	0.016	0.129	0.003
HOMA	0.230	0.304	-0.181	-0.183	-0.070	-0.055	-0.135	-0.018	0.120	0.110	-0.128	-0.395	0.508	-0.173
HOMT	0.274	0.229	-0.028	0.048	0.206	-0.262	-0.034	0.039	0.123	0.450	-0.236	0.262	-0.186	0.379
RCI	0.275	0.237	-0.146	-0.143	0.072	-0.109	-0.046	0.008	-0.149	-0.247	-0.006	-0.300	-0.431	-0.270
Sv	0.261	-0.068	0.003	-0.274	-0.285	0.058	0.499	0.246	-0.368	0.291	0.144	-0.126	0.111	0.157
Se	0.216	-0.311	0.109	0.148	-0.043	0.272	-0.306	-0.207	0.334	0.025	-0.045	-0.072	0.243	0.084
Sp	0.311	-0.173	0.046	-0.026	-0.088	0.164	0.071	-0.014	0.048	0.110	0.119	0.192	-0.307	-0.330
ICR	0.219	0.044	0.349	-0.214	-0.051	0.386	-0.226	0.265	-0.166	-0.393	-0.290	-0.099	-0.052	0.152
J3D	-0.292	-0.079	0.016	-0.112	0.263	0.335	-0.154	-0.040	-0.342	0.366	-0.111	-0.268	0.007	0.296
W3D	0.244	-0.264	0.175	-0.012	-0.236	0.210	-0.015	-0.154	0.103	0.280	0.286	-0.019	-0.047	-0.091
EHomo	0.024	0.252	-0.057	0.606	0.007	0.401	0.200	0.069	-0.095	0.191	-0.303	-0.062	-0.049	-0.292
EHomo-1	0.202	0.318	-0.015	0.300	-0.174	0.111	0.001	-0.348	-0.079	-0.227	0.335	-0.109	-0.174	0.544
ELumo	-0.226	0.188	-0.284	-0.143	-0.078	0.452	0.117	-0.068	0.133	0.024	-0.066	0.180	-0.137	-0.055
DEHomo-Lumo	0.232	-0.065	0.250	0.425	0.080	-0.252	-0.020	0.099	-0.175	0.067	-0.079	-0.205	0.110	-0.034

Correlaciones entre los descriptores y componentes principales (Tablas 5.4)

Tabla 5.4 (a)		
	CP1	CP2
HY	-0.944	-0.331
M(logP)	0.607	0.795
MR	0.995	0.096
SPH	-0.885	-0.465
ASP	-1.000	-0.024
MEcc	-0.994	-0.110
AROM	0.993	-0.119
HOMA	-0.807	-0.590
HOMT	-0.619	0.785
RCI	0.335	0.942
Sv	0.997	0.075
Se	1.000	0.012
Sp	0.996	0.088
ICR	-0.556	-0.831
J3D	0.683	-0.731
W3D	1.000	-0.027
EHomo	-0.471	0.882
EHomo-1	-0.703	0.711
ELumo	0.922	-0.388
DEHo-Lu	-0.549	0.836

Tabla 5.4 (b)		
	CP1	CP2
HY	-0.146	-0.970
M(logP)	-0.822	0.293
MR	-0.919	0.256
SPH	-0.968	-0.147
ASP	-0.637	0.037
MEcc	-0.935	0.205
AROM	0.787	0.597
HOMA	0.915	0.074
HOMT	-0.947	-0.192
RCI	-0.958	-0.178
Sv	-0.897	0.389
Se	-0.820	0.460
Sp	-0.843	0.491
ICR	-0.996	0.032
J3D	0.999	-0.001
W3D	-0.872	0.476
EHomo	0.096	0.977
EHomo-	0.249	0.888
ELumo	0.830	0.553
DEHo-Lu	-0.923	-0.361

Tabla 5.4 (c)			
	CP1	CP2	CP3
HY	0.838	-0.543	-0.056
M(logP)	0.622	0.710	0.331
MR	-0.178	-0.984	0.027
SPH	0.738	0.301	0.604
ASP	0.903	-0.423	-0.077
MEcc	0.624	0.374	0.686
AROM	0.892	-0.432	-0.135
HOMA	0.892	-0.432	-0.135
HOMT	0.892	-0.432	-0.135
RCI	0.892	-0.432	-0.135
Sv	-0.110	-0.765	-0.635
Se	-0.801	-0.289	0.524
Sp	-0.652	-0.752	0.095
ICR	-0.061	-0.871	0.488
J3D	-0.057	0.998	0.036
W3D	-0.807	-0.570	0.153
EHomo	0.726	-0.484	0.489
EHomo-1	0.530	-0.807	0.260
ELumo	0.881	0.437	-0.180
DEHo-Lu	-0.718	-0.609	0.337

Tabla 5.4 (d)					
	CP1	CP2	CP3	CP4	CP5
HY	-0.370	0.696	0.371	0.115	-0.309
M(logP)	0.579	0.119	-0.235	0.054	0.728
MR	0.957	-0.183	-0.081	-0.067	0.079
SPH	0.205	0.522	0.683	-0.320	0.240
ASP	-0.508	0.614	0.510	0.007	-0.165
MEcc	-0.193	0.217	0.768	-0.147	0.274
AROM	0.634	0.588	-0.393	-0.245	-0.111
HOMA	0.676	0.614	-0.294	-0.231	-0.076
HOMT	0.805	0.464	-0.046	0.061	0.222
RCI	0.808	0.479	-0.237	-0.180	0.078
Sv	0.768	-0.136	0.005	-0.344	-0.308
Se	0.635	-0.628	0.177	0.186	-0.047
Sp	0.915	-0.349	0.075	-0.032	-0.095
ICR	0.645	0.090	0.566	-0.269	-0.055
J3D	-0.859	-0.159	0.027	-0.141	0.285
W3D	0.718	-0.534	0.284	-0.015	-0.255
EHomo	0.070	0.508	-0.093	0.762	0.008
EHomo-1	0.595	0.643	-0.025	0.378	-0.188
ELumo	-0.665	0.380	-0.461	-0.180	-0.085
DEHo-Lu	0.683	-0.132	0.407	0.535	0.086

Cosenos cuadrados (Tablas 5.5)

Tabla 5.5 (a)		
	CP1	CP2
HY	0.891	0.109
M(logP)	0.368	0.632
MR	0.991	0.009
SPH	0.783	0.217
ASP	0.999	0.001
MEcc	0.988	0.012
AROM	0.986	0.014
HOMA	0.652	0.348
HOMT	0.384	0.616
RCI	0.112	0.888
Sv	0.994	0.006
Se	1.000	0.000
Sp	0.992	0.008
ICR	0.309	0.691
J3D	0.466	0.534
W3D	0.999	0.001
EHomo	0.222	0.778
EHomo-1	0.494	0.506
ELumo	0.849	0.151
DEHomo-Lumo	0.301	0.699

Tabla 5.5(b)		
	CP1	CP2
HY	0.021	0.941
M(logP)	0.676	0.086
MR	0.845	0.066
SPH	0.936	0.021
ASP	0.406	0.001
MEcc	0.875	0.042
AROM	0.619	0.357
HOMA	0.838	0.006
HOMT	0.897	0.037
RCI	0.918	0.032
Sv	0.805	0.151
Se	0.672	0.212
Sp	0.711	0.241
ICR	0.993	0.001
J3D	0.999	0.000
W3D	0.760	0.227
EHomo	0.009	0.955
EHomo-	0.062	0.788
ELumo	0.689	0.306
DEHomo-	0.852	0.130

Tabla 5.5 (c)			
	CP1	CP2	CP3
HY	0.702	0.295	0.003
M(logP)	0.387	0.503	0.110
MR	0.032	0.967	0.001
SPH	0.545	0.091	0.364
ASP	0.816	0.179	0.006
MEcc	0.389	0.140	0.471
AROM	0.795	0.187	0.018
HOMA	0.795	0.187	0.018
HOMT	0.795	0.187	0.018
RCI	0.795	0.187	0.018
Sv	0.012	0.585	0.403
Se	0.642	0.083	0.275
Sp	0.425	0.566	0.009
ICR	0.004	0.758	0.238
J3D	0.003	0.995	0.001
W3D	0.651	0.325	0.023
EHomo	0.527	0.234	0.239
EHomo-1	0.281	0.651	0.068
ELumo	0.776	0.191	0.033
DEHomo-Lumo	0.516	0.370	0.114

Tabla 5.5 (d)					
	CP1	CP2	CP3	CP4	CP5
HY	0.137	0.485	0.138	0.013	0.095
M(logP)	0.335	0.014	0.055	0.003	0.530
MR	0.915	0.034	0.007	0.004	0.006
SPH	0.042	0.272	0.467	0.102	0.057
ASP	0.259	0.377	0.260	0.000	0.027
MEcc	0.037	0.047	0.589	0.022	0.075
AROM	0.402	0.346	0.154	0.060	0.012
HOMA	0.457	0.377	0.086	0.053	0.006
HOMT	0.649	0.215	0.002	0.004	0.049
RCI	0.652	0.229	0.056	0.032	0.006
Sv	0.590	0.019	0.000	0.118	0.095
Se	0.404	0.394	0.031	0.034	0.002
Sp	0.837	0.122	0.006	0.001	0.009
ICR	0.417	0.008	0.321	0.072	0.003
J3D	0.738	0.025	0.001	0.020	0.081
W3D	0.516	0.285	0.081	0.000	0.065
EHomo	0.005	0.258	0.009	0.580	0.000
EHomo-	0.354	0.413	0.001	0.143	0.035
ELumo	0.442	0.145	0.213	0.032	0.007
DEHo-Lum	0.466	0.017	0.166	0.286	0.007

Circuitos de correlaciones (Figuras 5.2)

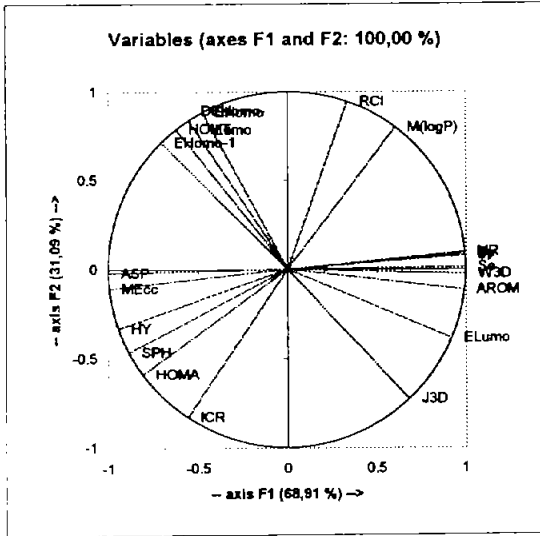


figura 5.2 (a)

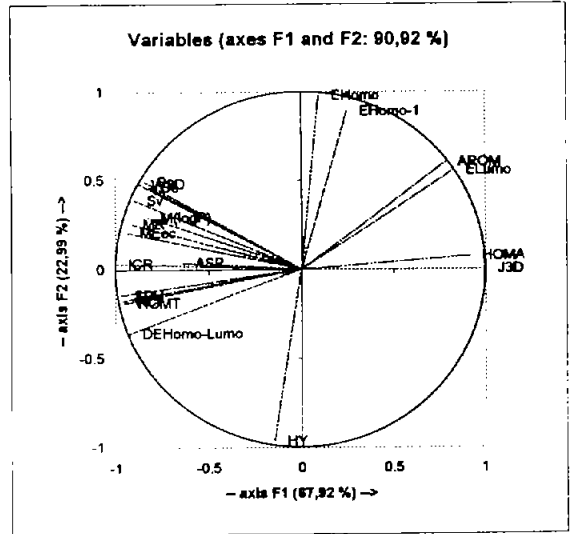


figura 5.2 (b)

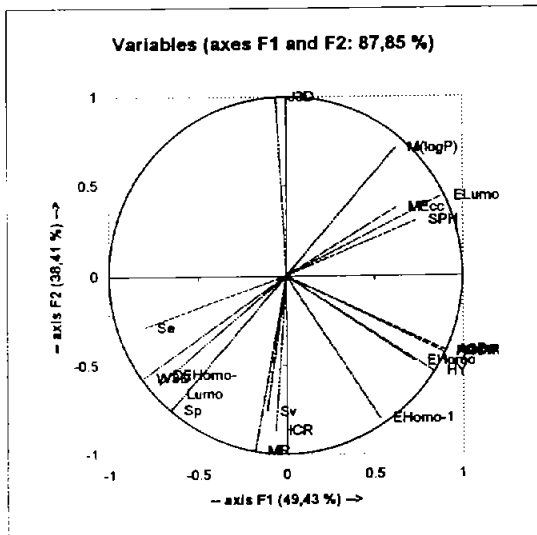


figura 5.2 (c)

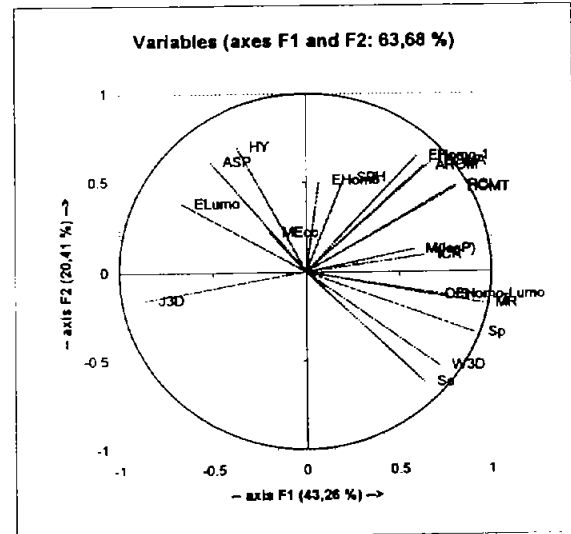


figura 5.2 (d)

Nótese en la tabla de correlaciones y en el círculo que los CP1 y CP3 están débilmente correlacionados ($R \sim 0.9$ y 0.5 respectivamente) lo que evidencia en primer lugar la variabilidad que presenta este grupo en cuanto a su mecanismo de acción; en segundo lugar y teniendo en cuenta que el CP2 es el más fuertemente correlacionado, podemos decir que este tipo puede representarse esencialmente por este CP en el cual las contribuciones corresponden a un descriptor de propiedad (MR) y uno topológico (J3D) y uno geométrico. El CP1 presenta contribuciones de un descriptor geométrico, otro mecanicocuántico (energía de orbitales frontera) y del factor hidrofiliicidad; CP2 de propiedad geométrica y topológico; y CP3 geométrico y constitucional.

Población de FAE's

$$CP1 = 0.325 MR + 0.311 Sp - 0.292 J3D$$

$$CP2 = 0.344 HY$$

$$CP3 = 0.420 SPH + 0.472 MEcc$$

$$CP4 = 0.606 E_{HOMO} + 0.425 \Delta_{HOMO-LUMO}$$

$$CP5 = 0.673 M(\log P)$$

Como se puede apreciar, el CP1 (43.264% de la variabilidad) se distribuye en la relación 1:1:1 entre un descriptor propiedad ($r = 0.957$), uno constitutivo ($r = 0.915$) que y uno topológico ($r = -0.859$); CP2 (20.413% de la variabilidad) depende esencialmente del factor de hidrofiliicidad ($r = 0.696$); CP3 (13.209% de variabilidad) de descriptores geométricos ($r = 0.683$ y 0.768); CP4 (7.906% de variabilidad) de energías asociadas a orbitales frontera ($r = 0.762$ y 0.535); y finalmente CP5 (5.847% de variabilidad) está relacionado con el factor de hidrofobicidad ($r = 0.728$). Para toda la población de FAE's los 5 componentes principales seleccionados abarcan todas las clases de descriptores analizados excepto los aromáticos. Esto nos indica que la aromaticidad no es un elemento importante en los FAE's aunque si en los tipo I y tipo II. Una prueba de esto es que las nuevas generaciones de FAE's como el topiramato y la gabapentina ya no presentan esta característica.

5.2.4 Contribución de cada fármaco/descriptor a la formación de los componentes principales (tablas 5.6)

Dentro de los fármacos del tipo I la lamotrigina contribuye fuertemente al componente principal CP1 con el 64.5%; otro tanto ocurre con la carbamazepina que contribuye con el 59.2% al CP2. Sin embargo, la fenitoína es el fármaco con la contribución más equilibrada entre los dos componentes CP1 y CP2 y podría ser el mejor representante del grupo.

En el tipo II, la Primidona contribuye fuertemente al CP1 con 76.64%, mientras que el clobazam y clonazepam son los de contribución más relevante en CP2. Esto justifica por la diferencia en similitud estructural entre la primidona y el resto del grupo.

En el tipo V, el felbamato y el topiramato presentan las mayores contribuciones al CP1, mientras que la mayor contribución al CP2 está en el ácido valproico y al CP3 contribuyen fuertemente al fenobarbital y también el felbamato.

Finalmente, la tabla 5.6(d) da las contribuciones de los 15 fármacos a los componentes principales.

Analizando la población de todos los FAE's, nos encontramos las siguientes contribuciones:

<u>Fármacos representativos</u>	<u>%de contribución al CP</u>	<u>Descriptoros presentes en el CP</u>
CP1 Etosuximida(III) Vigavatrina (IV) Acido Valpróico (V)	18.988 21.97 15.986	MR, Sp, J3D (propiedad, constitutivo y topológico)
CP2 Lamotrigina (I) Topiramato (V)	32.65 31.27	HY (factor de hidrofiliidad)
CP3 Primidona (II) Topiramato (V)	38.58 31.29	SPH, MEcc (geométricos)
CP4 Fenobarbital (V) Gabapentina (¿)	28.93 21.745	E _{HOMO} , Δ _{HOMO-LUMO} (Energía de orbitales frontera)
CP5 Acido Valpróico (V) Topiramato (V)	27.8 23.15	M(logP) (Factor de hidrofobicidad)

En la figura 5.3 se puede observar la ubicación de los fármacos con las principales contribuciones; nótese su dispersión, pero a la vez la tendencia de los fármacos tipo I y tipo II a separarse estructuralmente. Solo la primidona y lamotrogina están representados. Estos fármacos podrían ser importantes en un diseño de nuevos fármacos por caracterizar las contribuciones de los principales descriptores, junto con los de tipo III y tipo IV.

Se comprueba la versatilidad terapéutica de los fármacos tipo V, particularmente el Acido Valpróico, el Topiramato y el Fenobarbital los cuales tienen contribuciones a todos los componentes principales. La Gabapentina de clasificación algo incierta, podría ser ubicada dentro de los fármacos tipo V. Nótese a nivel de todos lo FAE's cada componente principal es un indicador con características muy particulares:

El componente CP4 es indicador de la energía de orbitales frontera, lo cual probablemente está relacionado con la contribución del grupo carbonilo; el CP5 es indicador relacionado con el factor de hidrofobicidad mientras que el CP2 está relacionado con la hidrofiliidad; CP3 es un indicador de tipo geométrico, siendo los descriptores SPH y Mecc los más relevantes.

Finalmente CP1 incluye al resto de los descriptores siendo MR, Sp y J3D los más relevantes. Llama la atención la ausencia de los descriptores aromáticos.

Puntuaciones para los farmacos (Tablas 5.6)

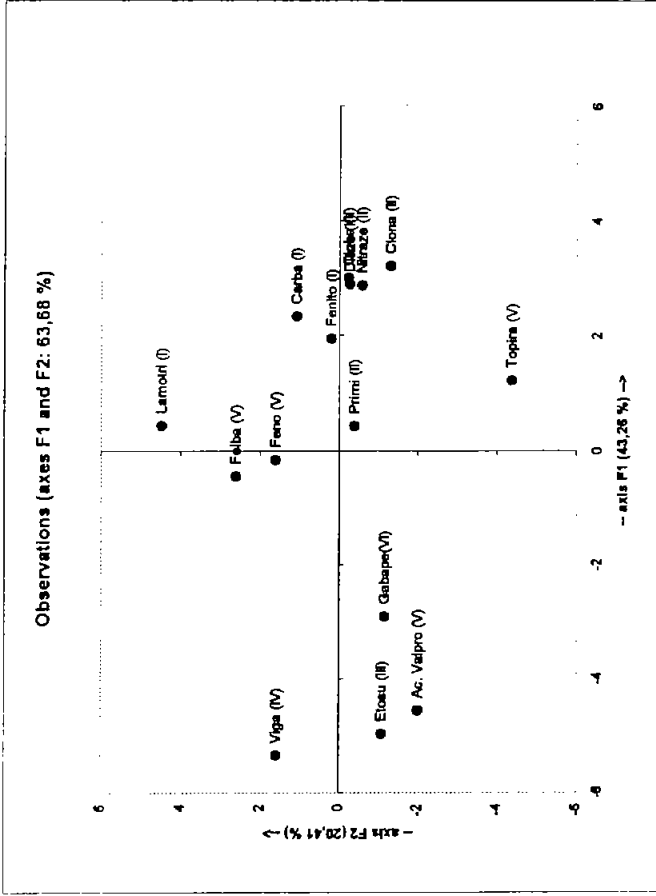
Tabla 5.6 (a)				
	CP1		CP2	
	Puntuc.	%Contrib.	Puntuc.	%Contrib.
Carba(I)	1.759	7.480	3.323	59.187
Fenitoina (I)	3.405	28.038	-2.684	38.628
Lamotrigina (I)	-5.163	64.482	-0.638	2.185

Tabla 5.6 (b)				
	CP1		CP2	
	Puntuc.	%Contrib.	Puntuc.	%Contrib.
Clobazam (II)	-0.482	0.342	2.961	38.124
Clonazepam (II)	-2.608	10.014	-2.414	25.343
Diazepam (II)	-1.658	4.048	2.097	19.122
Nitrazepam (II)	-2.467	8.959	-1.826	14.505
Primidona (II)	7.215	76.637	-0.817	2.906

Tabla 5.6 (c)						
	CP1		CP2		CP3	
	Puntuc.	%Contrib.	Puntuc.	%Contrib.	Puntuc.	%Contrib.
Felbamato (V)	3.771	35.949	-0.624	1.267	1.917	37.783
Fenobarbital (V)	1.836	8.524	-1.772	10.220	-2.339	56.256
Topiramato (V)	-4.570	52.811	-2.290	17.059	0.706	5.130
Ac. Valpc. (V)	-1.036	2.716	4.686	71.453	-0.284	0.831

Tabla 5.6 (d)										
	CP1		CP2		CP3		CP4		CP5	
	Puntuc.	%Contrib.	Puntuc.	%Contrib.	Puntuc.	%Contrib.	Puntuc.	%Cont.	Puntuc.	%Cont.
Carba(I)	2.337	4.209	1.076	1.890	-1.525	5.868	1.829	14.112	0.787	3.530
Fenitoina (I)	1.947	2.921	0.186	0.056	-0.735	1.362	-1.129	5.374	0.040	0.009
Lamotrigina (I)	0.433	0.144	4.472	32.653	2.244	12.706	0.761	2.439	-0.520	1.539
Clobazam (II)	3.011	6.985	-0.255	0.106	-0.746	1.404	0.114	0.055	0.200	0.227
Clonazepam (II)	3.217	7.972	-1.322	2.855	0.461	0.537	-0.055	0.013	1.083	6.682
Diazepam (II)	2.895	6.458	-0.279	0.127	0.191	0.092	0.339	0.486	0.768	3.359
Nitrazepam (II)	2.882	6.399	-0.592	0.573	1.577	6.275	0.125	0.065	0.800	3.650
Primidona (II)	0.425	0.139	-0.405	0.268	-3.910	38.584	0.111	0.052	-1.407	11.279
Etosuximida (III)	-4.964	18.988	-1.101	1.978	-0.815	1.676	0.454	0.868	-0.245	0.341
Vigabatrina (IV)	-5.340	21.974	1.578	4.067	1.715	7.422	0.938	3.706	-0.145	0.120
Felbamato (V)	-0.443	0.151	2.609	11.115	0.121	0.037	-1.169	5.758	0.423	1.019
Fenobarbital (V)	-0.152	0.018	1.599	4.177	-0.520	0.682	-2.620	28.933	-1.723	16.915
Topiramato (V)	1.216	1.139	-4.376	31.269	2.905	21.294	0.002	0.000	-2.015	23.146
Ac. Valpc. (V)	-4.555	15.986	-2.008	6.585	-0.062	0.010	-1.972	16.392	2.209	27.813
Gabapentin(VI)	-2.908	6.516	-1.182	2.280	-0.902	2.052	2.271	21.745	-0.255	0.370

Figura 5.3



Conclusiones

Conclusiones

- ❖ La epilepsia es una enfermedad frecuente y devastadora que afecta al 1% de la población en cada país por lo tanto afecta a cerca de un millón de mexicanos; por tal motivo se han estado investigando nuevos fármacos que conjugan efectividad y minimización de sus efectos secundarios.
- ❖ Los fármacos antiepilépticos han sido clasificados de acuerdo a su mecanismo de acción terapéutica.
- ❖ El proceso de la validación de la ruta de optimización para obtener la mejor geometría con un tiempo de computo racional dio que la mejor ruta era HF/3-21G//B3LYP/6-31G Opt a excepción de la Fenitoina la cual fue HF/3-21G; esta ruta refleja parámetros geométricos satisfactorios, los cual se refleja en valores óptimos de la energía y de los descriptores calculados.
- ❖ La similaridad es una factor importante para establecer relaciones cualitativas en los fármacos. Estos se caracterizan por las siguientes similaridades estructurales:
 - Anillo heterociclo con heteroátomo de carbono.
 - Grupos favorecedores de interacciones hidrofóbicas que pueden ser alquílicos o aromáticos.
 - Grupos aceptores-donadores de hidrógenos (ADH) formados por $-C=O$, $-N(H)$,
 - $-N(R)$, $-OH-C=O$ y $O=S=O$.
- ❖ La técnica de componentes principales (CP) permitió encontrar nuevas correlaciones para caracterizar la población de FAE's y los subconjuntos tipo I, tipo II y tipo V, sintetizándose así la máxima variabilidad total de los 20 descriptores calculados.
- ❖ Para la población de 15 FAE's la información contenida en los 20 descriptores, quedó sintetizada en 5 componentes principales que abarcaron el 90% de la variabilidad de los descriptores.

- ❖ Para los subconjuntos de FAE's tipo I, tipo II y tipo V, la información contenida en los 20 descriptores, quedó sintetizada en 2, 2 y 3 componentes principales respectivamente.
- ❖ Existe diferencia en las variabilidades de los descriptores tipo I y II con respecto a las poblaciones globales por lo que es posible establecer correlaciones que caractericen a los FAE's con estos mecanismo de acción específicos.
- ❖ En toda la población FAE aparecen representados al menos uno de los tipos de descriptores considerados, excepto los descriptores de aromaticidad.
- ❖ Los fármacos Lamotrigina, primidona, etosuximida, vigabatrina, ácido valpróico, topiramato y Gabapentina son los mas representativos de la población FAE's por su contribución a cada uno de los índices (componentes principales).
- ❖ Se confirma la heterogeneidad estructural entre los grupos I, II, III y IV, la cual está relacionada con los diferentes mecanismo de acción, así como la versatilidad del mecanismo de acción del tipo V.

Referencias

Referencias.-

- [1] Dirección electrónica.- <http://www.vnet.es/estu/epilep.htm>. *Epilepsia*. Boletín preparado por la Dra. Ann Hunt, Diciembre de 1980.
- [2] Dirección electrónica.- <http://www.epilepsia.org/epilepsia.htm>. *¿Que es la epilepsia?* Liga central contra la epilepsia. Bogota D.C Colombia 2002.
- [3] Joel G Hardman. Ph. D Lee E Limbird., PH D. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*, 9ª ed. Vol. 1 edit. Mc Graw Hill. Interamericana. Pág. 491-517
- [4] Dirección electrónica: <http://www.fne.gov.co/Boletines/Bo13/B3B.htm>. Fondo Nacional de Estupefacientes, ministerio de Salud-Colombia, No. 3, Agosto del 2000
- [5] Dirección electrónica.- <http://www.bio.hgy.es/neurocon/congreso-1/conferencias/epilepsias-6.html>. Dr. César Viteri Torres Unidad de epilepsias, Departamento de Neurología, Clínica Universitaria, Facultad de Medicina, Universidad de Navarra Pamplona.
- [6] Dirección electrónica.- <http://www.uam.es/departamentos/medicina/anesnet/forconred/neuro/epilepsia/> Tratamiento Antiepiléptico.
- [7] Bárbara Mc Van, RN. *Referencias Farmacéuticas*. Ed. Manual Moderno 1995, S.A de C.V México, D.F Santa Fe de Bogota
- [8] Dirección electrónica.- <http://www.ucm.es/info/ffarma/proyecto/asignaturas/Farmacológica-especial/Tema20.htm>
- [9] Dirección electrónica.- http://med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/temas-farma/volumen5/4_convulsiv.pdf. *Drogas anticonvulsiantes o antiepilépticas*. M. Valsecia-L. Malgor.

- [10] Dirección electrónica.- http://www.puc.cl/sw_educ/neurociencias/html/083.html. El canal iónico.
- [11] Dirección electrónica.- <http://www.unizar.es/eviliz/areas/aretecel/investigacion/ma/neurona.jpg>. *La estructura de la neurona*.
- [12] Visualizador: *CHEM3D Ultra Molecular Modeling and Analisis 2001*. Cambridge Soft.
- [13] William F Ganong. *Fisiología Médica*. 18ª ed. En español. Edit. Manual moderno. Santa Fe de Bogota. Págs. 57-70
- [14] Jonh B. West y Taylor. *Bases Fisiológicas de la Práctica Médica*. 11ª ed. 1987 Ed. Medica Panamericana.
- [15] Coordinación: Avendaño López Carmen, *Introducción a la Química Farmacéutica*, 2ª ed. Madrid. México; Mc. Graw-Hill Interamericana 2001.
- [16] Levine, Ira N. *Química Cuántica*, 5ª ed. Madrid, México: Pearson Educación: Prentice Hall, 2001.
- [17] Juan Andrés, Juan Beltrán. *Química Teórica y Computacional*, colección de ciencias Experimentales No. 2, Castelló de la Plana. Universitat Jaume 2000.
- [18] Base de Datos.- <http://Chemfinder.cambridgesoft.com>
- [19] Programa *Gaussian98*: Revision A.11,
M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria,
M. A. Robb, J. R. Cheeseman, V. G. Zakrzewski, J. A. Montgomery, Jr.,
R. E. Stratmann, J. C. Burant, S. Dapprich, J. M. Millam,
A. D. Daniels, K. N. Kudin, M. C. Strain, O. Farkas, J. Tomasi,
V. Barone, M. Cossi, R. Cammi, B. Mennucci, C. Pomelli, C. Adamo,
S. Clifford, J. Ochterski, G. A. Petersson, P. Y. Ayala, Q. Cui,
K. Morokuma, P. Salvador, J. J. Dannenberg, D. K. Malick,
A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. Cioslowski,

- J. V. Ortiz, A. G. Baboul, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko,
P. Piskorz, I. Komaromi, R. Gomperts, R. L. Martin, D. J. Fox,
T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe,
P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, J. L. Andres,
C. Gonzalez, M. Head-Gordon, E. S. Replogle, and J. A. Pople, Gaussian, Inc.,
Pittsburgh PA, 2001.
- [20] Programa *Dragon 2003* by R. Todeschini, V. Consonni, A. Mauri. Milano
Chemometrics and QSAR DRAGON Web version.
- [21] Hansh, C.; Fujita, T., *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 1616-26, (1964)
- [22] Leo, A., Hansh, C, Church, C., *J. Med. Chem.* **12**, 766-71, (1969)
- [23] Gasteiger, J.; Sadowski, J.; y otros *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **36**, 1130-37, (1996)
- [24] Livingstone, D.J. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **40**, 195-2089, (2000)
- [25] Hall, L.H.; Kier, L.B, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **35**, 1995
- [26] Bayada, D.M.; Hamersma, H.; van Geerestein, V.J. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **39**,
1-10, (1999)
- [27] Wiener, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **69**, 1720 (1947)
- [28] Estrada, E.; Gutierrez, Y. *J. Chromatogr. A*, **858**, 187-99, (1999)
- [29] Toropov, A; Duchowicz, P.; Castro, E.A. *Int. J. Mol. Sci.*, **4**, 272-83, (2003)
- [30] Shilova, E.V. *Pharmaceutical Chem J.*, **34(8)**, 419-23. (2000)
- [31] Estrada, E.; Uriarte, E.; Montero, A.; Teijeira, M.; Santana, L. *J. Med. Chem.* **43**,
1975-85, (2000)

- [32] Robinson, D.D.; Barlow, T.W.; Graham Richards, W. *Chem. Inf. Comput. Sci.* **37**, 939-42, (1997)
- [33] Havel, T.F.; Kuntz, I.D.; *Bull Math. Biol.* , **45**, 665-720, (1983)
- [34] Balaban, A.T. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **7**, 334-43, (2002)
- [35] Quigley, J.M.; Naughton, S.M. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **42**, 976-82, (2002)
- [36] Rudnick, J.; Gaspari, G. *J Phys.A*, **19**, 191, (1986)
- [37] Baumgärtner, A. *J.Chem. Phys.*, **98**, 7496, (1993)
- [38] Zhou, Zh. *Int. Rev. Phys. Chem.* **2**, 243-61, (1992)
- [39] Jug, K; Köster, A. M. *J. Phys. Org. Chem.* **4**, 163-69, (1991)
- [40] Krygowski, T.M.; Cyrańky, M.; Ciesielski, A.; Świrska, B.; Leszczyński, P. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **36**, 1135-41, (1996)
- [41] Kruszewski, T.M.; Krygowski, T.M. *Tetrahedron Lett.* 3839-42, (1972)
- [42] T.M.; Krygowski. ; Cyrańky, M.; *Tetrahedron* **52**, 1713-22, (1996)
- [43] Kruszewski, J.; Krygowski, T.M. *Tetrahedron Letters* **36**, 3839-42, (1972)
- [44] Dirección Web <http://www.codessa-pro.com/descriptors/electrortatic/mulliken.htm>
- [45] Jonh Wiley and Sons, *Journal of Comp. Chemis.* **20**, 129-154 (1999)
- [46] R. Todeschini. *P Gramática Quat. Structure-Act Relat.*, **16**, 120 (1997)
- [47] H. Wiener, *J. Am. Chem. Soc.* **69**, 17-20, (1947)

-
- [48] A.T. Balaban, *Chem. Phys. Lett.*, **89**, 399-404, 1989
- [49] Lin, S.T. and S.I. Sandler, *Ind. Eng. Chem. Res.*, **38**, 4081-4091, (1999)
- [50] Klopmann, G; Li, J-Y.; Dimayuga, Yang, S. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **34** (3), 752, (1994)
- [51] Leo, A.J.; *Chem Rev.*, **93**, 1281, (1993)
- [52] Jorgensen, W. L.; Briggs, J. M.; Contreras, M. L. *J. Phys. Chem.*, **16** 83-94, (1990)
- [53] Unger, S. J. *Pharm. Sci.* **67**, 1364, (1978)
- [54] Moriguchi I, Hirono S, Liu Q, Nakagome I and Matsushita Y, *Chem Pharm Bull* **40**: 127-139, (1992).
- [55] Mati Karelson, *Molecular Descriptors in QSAR/QSPR*, Wiley Interscience, New York, (2000).
- [56] T.C Koopmans, *Physica* **1**, 104 (1933)
- [57] J.A. Pople, M. Head-Gordon y K. Raghavachari, *J.Chem.Phys.*, **87** 5958 (1987)
- [58] P.W. Atkins, *Quanta*, Oxford University Press, Oxford, (1991)
- [59] Murray R. Spiegel, *Teoría y Problemas de Estadística*, Editorial Pueblo y Educación, La Habana Cuba, 4ta reimpresión (1977)
- [60] Carrasco, S. *Análisis de componentes principales*. Cap. 2, on line, Universidad de valencia
- [61] Pearson, K.; *Phil. Mag.*, **2**, 559-72, 1901.
- [62] Hotelling, H., *J. Educ. Psychol.* **24**, 417-41, 1933.