



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Química

62

Algunos Aspectos Toxicológicos del
Diazepam en el Ser Humano.

T E S I S

Que para obtener el título de
QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO
ORIENTACION BIOQUIMICO-MICROBIOLOGO
p r e s e n t a :
MIGUEL ASAI CAMACHO



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Mt. ~~508~~
48 BIS



JURADO ASIGNADO ORIGINALMENTE SEGUN EL TEMA

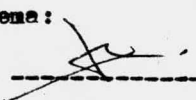
PRESIDENTE: Prof. IGNACIO DIEZ DE URDANIVIA MORA.
VOCAL: Profa. ETELVINA MEDRANO DE JAIMES.
SECRETARIO: Prof. ENRIQUE CALDERON GARCIA.
1er. SUPLENTE Prof. CESAR DOMINGUEZ CAMACHO.
2do. SUPLENTE Profa. ANA MARIA MENDEZ CHAVEZ.

Sitio donde se desarrollo el Tema: FACULTAD DE QUIMICA

Nombre completo y firma del sustentante:

MIGUEL ASAI CAMACHO 

Nombre completo y firma del asesor del tema:

Q.F.B. ENRIQUE CALDERON GARCIA 

A MIS PADRES

SIGO PENSANDO QUE EL DEDICAR
ESTE TRABAJO A MIS PADRES ES
UNA FORMA TOTALMENTE INADECUADA
DE EXPRESARLES MI AGRADECIMIENTO.

CONTENIDO:

Pag.

| | |
|---|-----------|
| CAPITULO I: INTRODUCCION..... | 1 |
| CAPITULO II: GENERALIDADES SOBRE BENZODIAZEPINAS..... | 4 |
| 2.1. Clasificación..... | 4 |
| 2.2. Orígenes..... | 6 |
| 2.3. Desarrollo de las benzodiazepinas.. | 8 |
| 2.4. Otras benzodiazepinas..... | 12 |
| 2.5. Relación estructura actividad..... | 19 |
| CAPITULO III: METABOLISMO DEL DIAZEPAM EN EL SER HUMANO..... | 23 |
| 3.1. Definición..... | 23 |
| 3.2. Propiedades químicas..... | 23 |
| 3.3. Química..... | 24 |
| 3.4. Relación estructura actividad..... | 25 |
| 3.5. Usos clínicos..... | 27 |
| 3.6. Posología..... | 28 |
| 3.7. Signos y síntomas de la intoxica- ción aguda..... | 28 |
| 3.8. Tratamiento..... | 28 |
| 3.9. Presentación..... | 30 |

| | |
|--------------------------------|----|
| 3.10. Metabolismo..... | 30 |
| 3.10.1. Absorción..... | 30 |
| 3.10.2. Distribución..... | 32 |
| 3.10.3. Biotransformación..... | 34 |
| 3.10.4. Excreción..... | 42 |

CAPITULO IV: ASPECTOS TOXICOLOGICOS.....46

| | |
|---|----|
| 4.1. Experimentación en animales..... | 48 |
| 4.2. Evidencias clínicas..... | 49 |
| 4.3. Mecanismo de acción..... | 53 |
| 4.3.1. Funciones excitadoras de las sinápsis..... | 54 |
| 4.3.2. Función inhibidora de la sinápsis...55 | |
| 4.3.3. El transmisor inhibitor..... | 56 |
| 4.3.4. Farmacología del sistema GABA..... | 62 |
| 4.3.5. Sitios de acción de drogas en una neurona GABAérgica..... | 64 |

CAPITULO V: DISCUSION.....68

CAPITULO VI: BIBLIOGRAFIA.....72

CAPITULO I: INTRODUCCION

Gracias a un hombre que hace más de cuatro siglos fue certificado de loco, estamos signados a llamarnos América. Cuando el genovés planteo a los Reyes Católicos la brillante posibilidad de arrojarse al mar en busca de las distantes Indias, tal vez estaba certificado el hecho de que toda gran empresa involucra al mismo tiempo el sistema del cálculo y el arrebató alegórico del sueño. Como sólo a un hombre de dudoso equilibrio mental podía ocurrírsele un viaje planetario a través de la todavía más nebulosa geografía de un escenario indiscriminado, la oportunidad fue aprovechada convenientemente, surgiendo así la historia que suena a leyenda cada vez más, en la medida que -- los tiempos modernos abortan la gesta por todas las articulaciones de su complejo mecanismo.

Hemos crecido escuchando aquel cuento de que no se puede precisar si son evidentemente locos quienes se encuentran aislados en fortines sombríos, navegando en sus extravíos incansables, o por el contrario lo son mucho más quienes transitan libremente por las calles del mundo, agenciados por la confianza de una normalidad quizá nunca puesta en tela de juicio. Si resulta difícil dividir las aguas que separan el sueño de la realidad, no lo resulta menos hallar la escisión perfecta en un género optimista el cual divide el camino, dejando para el-

otro grupo el calvario donde ha de ir a crucificar en un acto de purgación que no deja de sonar a villanía.

Este calvario, que no es precisamente un monte, esta también en la ciudad. La ciudad donde el hombre triunfa y se apaga irremediabilmente, donde la esperanza se curva dolorosamente para dar paso al sentimiento nefasto de la soledad; la ciudad donde tantos llegan poseídos de furor, y donde tantos que son las mayorías, terminan poco menos que triturados por las desventuras del desarrollo. La ciudad "donde a veces es preferible dormir para resistir a la evidencia de ver su rostro cara a cara", la ciudad donde cada hombre es apenas uno más aunque en cifras es tan fácil decir, equivale a millones. El hacinamiento de las grandes metrópolis como la nuestra, la crisis de valores del mundo actual, el aumento de la violencia y el avance tecnológico, contribuyen en gran medida al incremento de fenómenos en trastornos de la personalidad, con lo cual también se incrementa el florecimiento y uso de fármacos, como lo es el caso del Valium que hoy nos ocupa.

Cuando el hombre ha tenido que enfrentar enfermedades que le son desconocidas, recurre a todos aquellos fármacos los cuales le pueden ser de utilidad; ya sea para curar al paciente o en muchos casos para mejorarlo. Tal es el caso del Valium el cual se usa entre otras cosas para tratar estados epilépticos severos, en este padecimiento el individuo no se curara de su

epilépsia pero si se le puede controlar. Sin embargo a juzgar por el elevadísimo consumo de Valium en E.U.A. y México; es evidente que no todos los consumidores de Valium son epilépticos, por lo tanto, porqué se consume tal cantidad de Valium? La respuesta puede ser muy simple; los tranquilizantes se utilizan de una manera indiscriminada y no cuando son verdaderamente necesarios, la mayor cantidad de Valium se consume para combatir los estados de ansiedad, tensión emocional, insomnio etc., sin que el individuo presente un padecimiento orgánico — asociado con estas alteraciones. Por lo tanto el hombre de las ciudades, principalmente, no recurre a encontrar la tranquilidad emocional por otros métodos no farmacológicos y de manera casi mecánica ingiere Valium, combatiendo en ese momento su — ansiedad pero no la causa que la produce.

El presente trabajo tiene por objeto no solamente demostrar propiedades físicas, químicas o biológicas que el Valium posea, sino también poner de manifiesto que ingerimos drogas de las cuales prácticamente desconocemos su acción farmacológica con exactitud, además de no tener conciencia de que en la mayoría de los casos que se ingiere Valium resulta prácticamente innecesario.

CAPITULO II: GENERALIDADES SOBRE BENZODIAZEPINAS.

2.1. CLASIFICACION.

Con el objeto de ubicar a las benzodiazepinas dentro de la clasificación de las drogas de abuso a continuación se presenta esta clasificación desde el punto de vista farmacológico.

I.- ESTIMULANTES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

- 1) Estimulantes psicomotores
 - a) Anfetaminas
 - b) Xantinas
 - c) Cocaína
 - d) Otros
- 2) Alucinógenos
 - a) Mezcalina
 - b) Tetrahidrocannabinol
 - c) LSD
 - d) Psilocibina
 - e) Psilocina
 - f) Otros

II.- DEPRESORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.

- 1) Hipnóticos sedantes
 - a) Barbitúricos
 - b) No barbitúricos
- 2) Ansiolíticos (tranquilizantes menores, antineuróticos, ataráxicos)
 - a) Benzodiazepinas
 - b) Meprobamatos
 - c) Otros (grupo heterogéneo)
- 3) Analgésicos narcóticos.
 - a) Alcaloides naturales del opio
 - b) Derivados semisintéticos
 - c) Sintéticos.
- 4) Antagonistas de narcóticos
 - a) Pentazocina

III.- OTROS

- 1) Antihistamínicos
 - a) Atropina
 - b) Escopolamina
- 2) Anticolinérgicos (derivados de la belladona)
- 3) Antiparkinsonianos

2.2. ORIGENES.

La "década de los tranquilizantes" fue iniciada en la primera mitad de los años 60's, para describir una era sobresaliente en la cual la farmacoterapia alcanza un gran desarrollo. Durante este período, el tratamiento de enfermedades mentales con drogas llegaba a ser una realidad. Esto fue además muy complejo e incomprensible tanto que muchos médicos fueron incapaces de separar la realidad farmacológica de la conjetura. Innumerables volúmenes de la literatura clínica y experimental aparecieron en muy pocos años, mucho de lo cual fue irrelevante, prematuro o engañoso. Ahora no obstante los males mentales -- pueden ser afortunadamente tratados y su rehabilitación facilitada con drogas.

La década de los tranquilizantes comenzó después de que -- en los inicios de los años 50's, con el uso de los tranquilizantes fenotiazina y reserpina llegaban a esparcirse. La reaparición de los efectos psicotrópicos en la literatura occidental llevó 200 años, y estos efectos eran derivados de la "Rauwolfia serpentina". En 1775 Rumpf describió sus propiedades -- tranquilizantes en una publicación alemana "Herbari Amboinensis Auctuarium". Hacia 1956 la eficacia antipsicótica de las fenotiazinas fue epidemiológicamente tan bueno como el hecho científico. Durante esta época las estadísticas emergieron mostrando un declive en el total de la población de los pacientes en

los hospitales mentales. lo cual era opuesto a los datos incesantemente incrementados de la mitad de los años 20's, en adelante. Cientos de pacientes esquizofrénicos incapacitados en los hospitales fueron tratados a base de drogas y mejoraron lo suficiente como para ser enviados a sus hogares y comunidades de origen como ciudadanos funcionales. Para los pacientes con neurósis de ansiedad, el nuevo prospecto de la farmacoterapia efectiva fue igualmente brillante.

El meprobamato fue introducido en 1955, lo cual fue muy a clamado porque reducía específicamente la ansiedad y tensión sin producir somnolencia ni sueño. En todos los años siguientes millones de americanos fueron tratados con el meprobamato, y la eficacia de esta droga fue difundida por toda la prensa, no solamente la médica. Para 1958 llegó a ser claro para los observadores que el entusiasmo excesivo fue injustificado. Muchos de los reportes favorables estuvieron basados en ensayos y pruebas basincontroladas y algunos de los estudios controlados mostraron que el meprobamato añadía, un pequeño beneficio terapéutico, si lo había, al beneficio disponible por los barbitúricos. El meprobamato retrospectivamente, pudo haber sido un oportunista en la década de los tranquilizantes, y lo irónico del hecho fue que aquellos pacientes con enfermedades mentales mínimas, fueron también en forma mínima ayudados por la droga.

2.3. DESARROLLO DE LAS BENZODIAZEPINAS

La década de los tranquilizantes no terminó después de 10 años, ha continuado como una era de la psicofarmacología. La continua eficacia de los tranquilizantes mayores y antidepresivos es una razón para que esta década se convirtiera en una era.

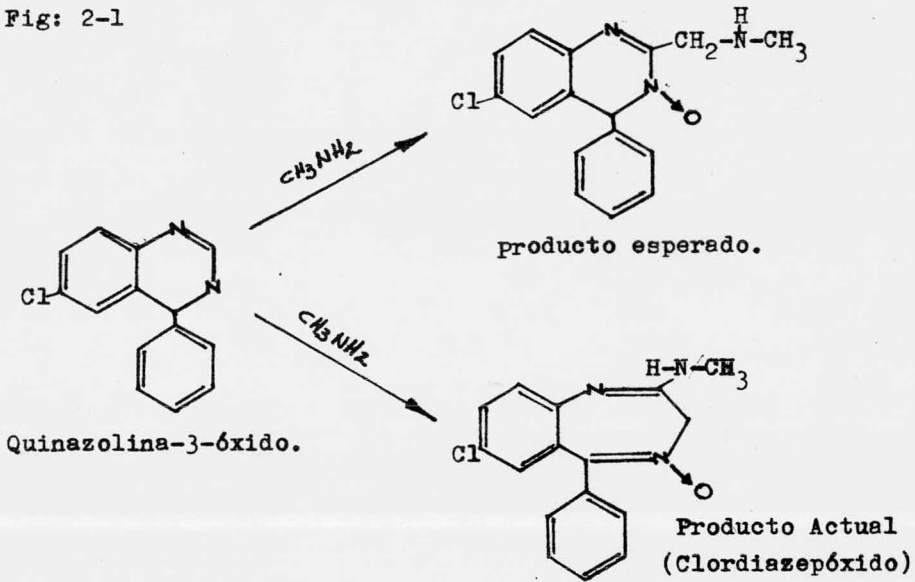
La síntesis de clordiazepóxido, el primer tranquilizante benzodiazepínico fue casual. Leo.H.Sternbach, mientras trabajaba en la estructura de la benzofenona en Cracovia, Polonia, durante la mitad de los años 30's, pudo sintetizar varios compuestos conocidos como heptoxidiazinas, teniendo siete átomos en los anillos. Su interés en estos compuestos permaneció latente hasta 1954 cuando él y sus asociados de los laboratorios Roche estudiaron un número de heptoxidiazinas en una exploración para compuestos psicofarmacológicamente activos. Haciendo esto Sternbach encontró que la estructura designada a esta heptoxidiazina era incorrecta; las heptoxidiazinas no estaban formadas por siete miembros en el anillo sino de seis miembros y este último conocido como quinazolina-3-óxido. De unos 40 derivados examinados para una actividad farmacológica todos parecieron ser inertes; mas tarde en 1955, Sternbach trató una de estas quinazolininas con metilamina, una amina primaria, los otros 40 derivados fueron tratados con aminas secundarias y terciarias. Este nuevo compuesto Ro-5-0690 al que se le asumieron y

y adjudicaron propiedades inertes, fue puesto fuera del estudio de los investigadores. Las pruebas no fueron emprendidas nuevamente sino hasta mayo de 1957 cuando Randal encontró que el Ro-5-0690 tenía propiedades inesperadas, "efectos hipnóticos y sedativos similares al meprobamato en ratones; en gatos, este -- efecto era cerca de 2 veces más potente causando la relajación muscular y 10 veces más potente como bloqueador del reflejo flexor.

Análisis químicos en 1958, mostraron que el tratamiento con metilamina de el precursor o sea la quinazolina-3-óxido, no producía el derivado esperado. De hecho ocurría un rearrreglo y alargamiento del anillo heterocíclico, produciendo un sustituto las "1,4 benzodiazepinas", específicamente el 2-metilamino-7-cloro-5-fenil-3H-1,4benzodiazepina-4-óxido (fig 2-1) un compuesto con siete miembros en la estructura de los anillos. Por lo cual el Ro-5-0690 resulta ser un compuesto diferente de la quinazolina-3-óxido parecido a sus 40 compuestos antecesores -- los cuales resultaron inertes. La nueva droga recibió la designación trivial de meta-aminodiazepóxido, cambiando después a -- Clordiazepóxido.

La muestra preparada de Clordiazepóxido es soluble en agua un material cristalino incoloro lo caracteriza; existiendo como

Fig: 2-1



un conjugado hidrociorhídrico. Cuando es expuesto a la luz ultravioleta ocurre la isomerización del n-óxido, formando una oxaziridina con un alto grado de fusión y diferentes propiedades farmacológicas que resultan exclusivo de este compuesto. Aunque la implicación es que la droga debe ser protegida de la luz, la estructura original puede ser reestablecida por calentamiento o tratamiento con ácidos. (fig. 2-2)

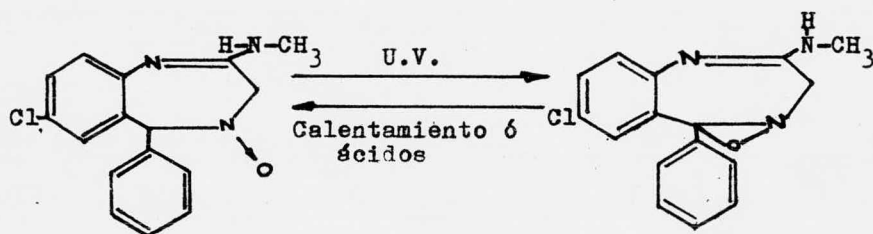


Fig. 2-2: Fotoisomerización del Clordiazepóxido.

El clordiazepóxido es del mismo modo inestable en solución y las preparaciones para administración parenteral deben ser frescas, y usadas inmediatamente. Los detalles de la farmacología del clordiazepóxido aparecen en los años 60's, los cambios más sobresalientes o sea sus efectos fueron los cambios inducidos en el comportamiento de animales agresivos, estos experimentos fueron llevados a cabo con mones agresivos³⁵, los cuales llegaron a ser mansos y calmados (ensayándose dosis de 1mg/kg oralmente). Amansamientos similares pueden ser producidos con meprobamato, clorpromazina y fenobarbital, pero con estas tres drogas la dosis de amansamiento produce somnolencia y ataxia. Igualmente los experimentos fueron hechos con ratas y los resultados eran iguales, se manifestaba calma y amansamiento, inclusive a dosis menores (11mg/kg intraperitonealmente)

en comparación con aquellas que reducen la actividad locomotora. Se desarrollo el estudio de los efectos anticonvulsionantes, la incidencia de las dosis de fenil-tetrazolio a las convulsiones fue reducida en un 50% en animales pretratados con clordiazepóxido; otras propiedades fueron efectos antiinflamatorios, analgésicos con dosis de 12.5mg/kg oralmente, además se descubrió una estimulación del apetito con una administración crónica en perros y ratas.

La toxicidad fue mínima, la LD₅₀ es muy alta, la administración crónica de largas dosis en perros y gatos no produce evidencia de daño hepático o hematológico. Los efectos teratogénicos también estuvieron ausentes. La administración aguda en perros con clordiazepóxido no causo alteración significativa en la presión sanguínea, ni en el corazón³⁶.

2.4. OTRAS BENZODIAZEPINAS

Algunas otras benzodiazepinas, originadas por las investigaciones en Roche son de importancia (fig.2-3). El fluorazepam tiene una substitución 2'fluor y un nuevo grupo dietilamino etil en la posición 1, manteniendo en la posición 2 un grupo carbonilo, esta droga fue introducida en los E.U.A. como Dalmane y ha provado ser un hipnótico seguro y efectivo.

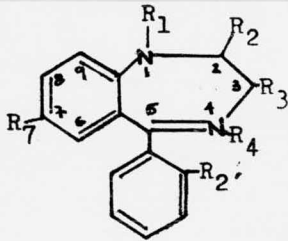


Fig.2-3: Núcleo de las 1,4 benzodiazepinas

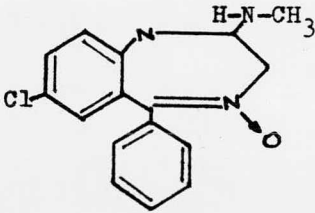
El medazepam (Nobrium) es un análogo del diazepam con el grupo 2-cetona omitido y es usado como un ansiolítico de potencia cercana al clordiazepóxido. El demoxepam, formado por remoción del grupo 2-metaamino del clordiazepóxido el cual posee actividad farmacológica propia, del mismo modo que los metabolitos del diazepam formados por el N-demetil diazepam y el hidroximetil diazepam, los cuales son farmacológicamente activos. El derivado 3-hidroxi del diazepam es de hecho marcado como una droga psicotrópica (Temazepam) por una firma farmacéutica italiana. El flunitrazepam y clonazepam son análogos del nitrazepam con potentes propiedades sedativas, ahora bajo investigación como agentes hipnóticos y anticonvulsivantes respectivamente.

Los laboratorios Wyeth han producido otro importante grupo de 1,4 benzodiazepinas. Estos investigadores trabajaron primero

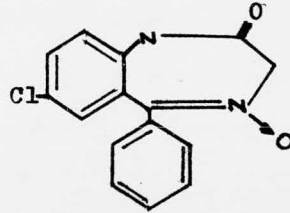
con 3-hidroxiderivados. El oxazepam, compuesto sintetizado en 1961 por S.C.Bell fue de potencia inmediata entre el clordiazepóxido y el diazepam, pero parece ser menos tóxico que las otras dos drogas. Los investigadores de Wyeth atribuyen esto al grupo 3-hidroxi necesario para la conjugación al glucurónido y destoxicación, la cual estuvo presente con el diazepam y clordiazepóxido. Los investigadores propusieron que el oxazepam era el metabolito en mayor concentración derivado del diazepam en la mayor parte de los sistemas "in vivo". El oxazepam ha estado disponible desde 1965, y conocido comercialmente como Serax. La sustitución 2'cloro del oxazepam produce un marcado incremento en su potencia. Su análogo el lorazepam esta entre las benzodiazepinas con potencia más grande por miligramo. El prazepam un producto del instituto de investigación de Warner-Lambert, tiene un grupo N-1-metil ciclopropil, en lugar del N-1-metil del diazepam. La gran cadena alquílica le imparte gran resistencia a la degradación metabólica, por lo cual el prazepam puede ser una benzodiazepina de larga duración como tranquilizante.

El clorazepato dipotásico (Tranxene) ha sido vendido en Francia desde 1968 y en los E.U.A. desde 1972, por los laboratorios Abbott. Un gran número de otras benzodiazepinas que han sido descritas estan ahora bajo investigación.

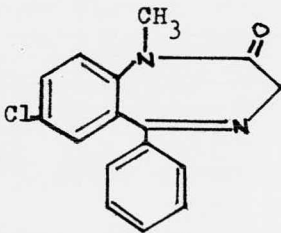
Ha continuación presentare las estructuras químicas de las benzodiazepinas más estudiadas, así como los nombres genéricos y las abreviaturas correspondientes.



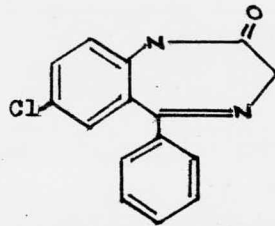
Clordiazepóxido (CDX)



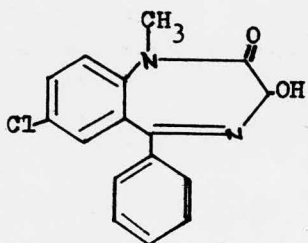
Demoxepam (DMX)
Lactam



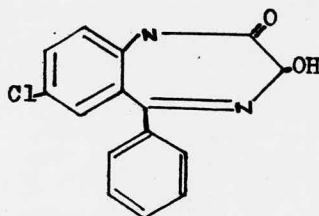
Diazepam (DZ)



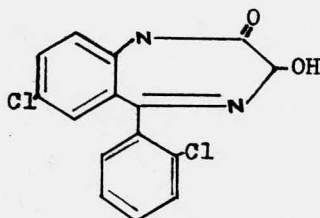
Desmetil diazepam (DMDZ)



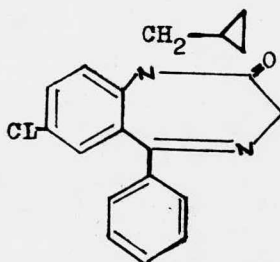
Temazepam (TMZ)



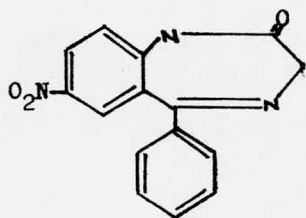
Oxazepam (OXZ)



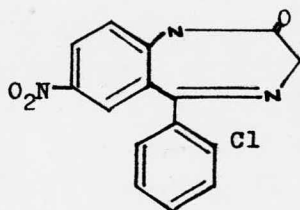
Lorazepam (LRZ)



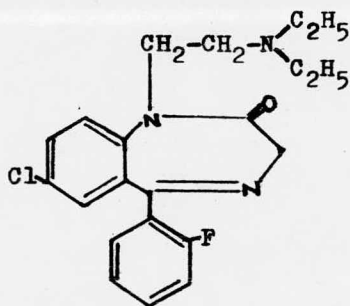
Prazepam (PRZ)



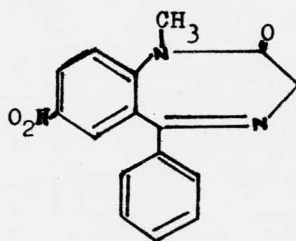
Nitrazepam (NTZ)



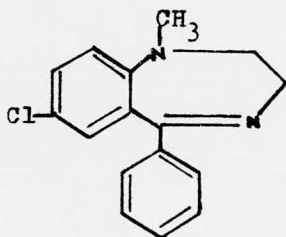
Clonazepam (CNZ)



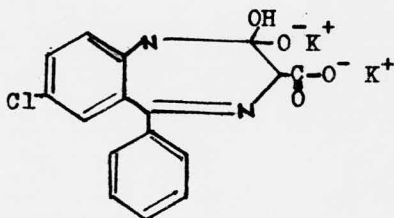
Flurazepam (FLZ)



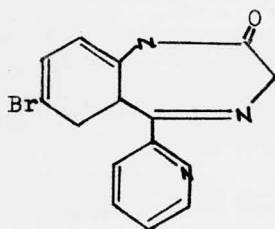
Nimetazepam (NMTZ)



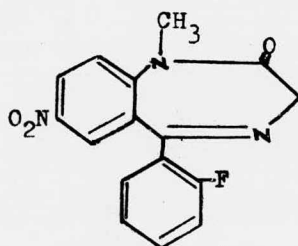
Medazepam (MDZ)



Clorazepato (CZP)



Bromazepam (BMZ)



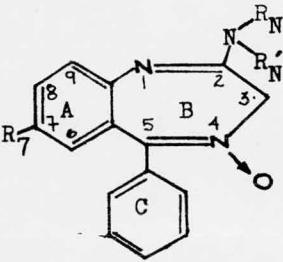
Flunitrazepam (FNTZ)

2.5. RELACION ESTRUCTURA ACTIVIDAD

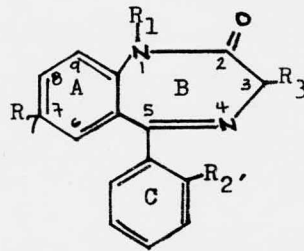
Un intensivo examen farmacológico de cientos de benzodiazepinas ha generado una gran cantidad de información, observando la relación de la estructura química con la actividad farmacológica en animales. Actualmente un número de generalizaciones son posibles. Las benzodiazepinas parecen caer dentro de 2 subcategorías:

- 1) Las 2-amino-4-óxido
- 2) Las 1,3-dihidro-2-cetonas (fig.2-4)

Fig.2-4: Estructura de las benzodiazepinas farmacológicamente activas.



2-amino-4-óxidos



1,3-dihidro-2-cetona.

El clordiazepóxido pertenece al primer grupo y esta entre los más activos. La sustitución 2-metilamino ($RN=CH_3$, $R'N=H$) parece ser la óptima. La actividad es reducida sin la sustitución o con grupos acilo grandes ($RN=$, $RN=H$). Cualquier sustitución en la posición 3 reduce la potencia. Un grupo electro--negativo en la posición 7 es esencial para la actividad psico--farmacológica. La sustitución 7-cloro este dentro de los mejores, la sustitución 7-trifluorometil ($R_7=CF_3$), incrementa las propiedades anticonvulsionantes. La sustitución 7-bromo y 7-nitro son farmacológicamente activos pero menos que la 7-cloro. El reemplazamiento en R_7 con hidrógeno o con un radical metilo reduce marcadamente la actividad, la sustitución con un grupo fenilo en la posición 5 esencial para una actividad óptima -- todas las demás reducen la potencia. Casi todas las otras benzodiazepinas usadas clínicamente pertenecen al grupo de las 1,3 dihidro-2-cetona, y en general tienen mayor potencia por miligramo en comparación de los análogos del clordiazepóxido.

Nuevamente la electronegatividad es necesaria en la posición 7. La sustitución 7-trifluorometil produce una mayor potencia. La sustitución 7-nitro, -bromo, -cloro, -flúor; tienen -- respectivamente un decremento en la potencia. La sustitución 7-ciano y 7-nitro son aproximadamente equivalentes. Otros análogos ($R_7=H, CH_3, SCH_3, SOCH_3$) son menos activos, los grupos fenilos, aunque fuertemente electronegativos parecen reducir la

actividad cuando están substituidos en la posición 7, como lo hacen los substituyentes de gran tamaño. El efecto del reemplazamiento en otras posiciones en el anillo A es uniforme; así si la substitución es en la posición 6, 8 ó 9, inclusive en las 3 simultáneamente reduce la actividad. El grupo fenilo en la posición 5 del anillo B, produce actividad óptima. Los derivados 5-piridílicos son menos activos y la actividad es marcadamente reducida por cualquier otro substituyente en la posición 5. La halogenación en 2' realza completamente la actividad, tal como lo hacen otras substituciones en el grupo fenilo de la posición 5. La reducción del doble enlace 4,5 también influye adversamente la actividad farmacológica.

La substitución N-1 es benéfica, con un grupo l-metil es óptima; substituciones l-etil, l-alil ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), l acetonil ($-\text{CH}_2\text{CO}-\text{CH}_3$) y análogos del l-ciclopropil son menos activos. Substituyentes más largos reducen la actividad considerablemente. El compuesto l-acetamido ($\text{R}_1=\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}_2$) reduce la actividad como relajante muscular y las propiedades de amansamiento en los animales; pero los efectos anticonvulsionantes en la posición anterior son equivalentes al diazepam. De las substituciones en la posición 3, un grupo metilo o sin ninguna substitución parece ser óptima. Grupos electronegativos (hidroxilo o metoxi), reducen la potencia, pero también parecen reducir la toxicidad debido probablemente a su gran facilidad de conjuga-

ción, compuestos largos reducen la actividad. los análogos en la posición 2-tio son de menor potencia; comparados con los - compuestos 2-cetona. El reemplazamiento por átomos de hidrógeno en la posición 2-cetona también reduce la actividad.

CAPITULO III: METABOLISMO DEL DIAZEPAM EN EL SER HUMANO

3.1. DEFINICION

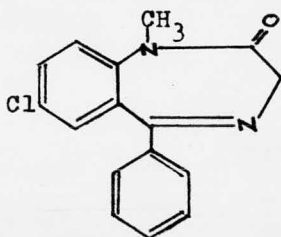
El diazepam así como todos los fármacos que integran el grupo de los ansiolíticos; serán considerados como el grupo de medicamentos utilizables en el control de los estados de ansiedad ligados a situaciones ambientales de tensión. Estas substancias, que provocan depresión del SNC, afectan la actividad psíquica aun con dosis menores de las que se requieran para producir depresión hipnótica y se emplean también en el manejo de sujetos alcohólicos, especialmente durante el período de su presión.

3.2. PROPIEDADES QUIMICAS.

El diazepam fue sintetizado por Stenbarch en 1959 y sus propiedades farmacológicas fueron descritas en 1961¹; el diazepam (nombre comercial VALIUM), se presenta como un agente psicoterapéutico de la clase de las 1,4 benzodiazepinas con una acción similar al clordiazepóxido como tranquilizante y relajante muscular en animales y 10 veces más potente como un anticonvulsivo.

3.3. QUIMICA.

La fórmula del diazepam esta dada a continuación:



(7-cloro-1metil-5fenil-3dihidro-2H-1,4 benzodiazepina-2-ona)
Llamado también meta-amino diazepóxido.

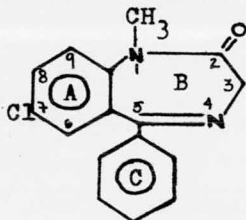
El diazepam presenta una estructura principal siendo un derivado de la benzodiazepina; estructura que presenta sustituciones, lo cual se confiere al diazepam tener propiedades y características especiales. Se presenta un grupo metilo en la posición 1, un grupo carbonilo en la posición 2, un anillo aromático en la posición 5 y un halógeno en la posición 7, en este caso el halógeno es el cloro. El diazepam es un polvo cristalino incoloro, soluble en lípidos e insoluble en agua. En el uso clínico la administración parenteral se realiza disolviendo el diazepam en un sistema no acuoso considerando que la naturaleza del solvente puede modificar la biodisponibilidad.

En la composición del solvente que presenta los laboratorios - Roche, la composición con sus porcentajes correspondientes es la siguiente:

Propilen glicol.....40%
Alcohol etílico.....10%
Benzoato de sodio.....5%
Alcohol bencílico.....1.5%
Concentración final de diazepam 5mg/ml

Sin embargo el propilen glicol que es el mayor componente puede producir una variedad de efectos depresivos centrales en los animales.

3.4. RELACION ESTRUCTURA ACTIVIDAD



El diazepam y sus análogos del grupo de las 1,3-dihidro-2-cetona tienen en general mayor potencia por miligramo, que los análogos del clordiazepóxido⁴. El diazepam tiene además sus características estructurales las siguientes relaciones:

- a).- El diazepam presenta un grupo metilo en la posición 1, la cual es óptima, substituyentes mayores reducen la actividad. Otro tipo de substituyentes tales como el 1-etil, 1-alil ($-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$), 1-acetonil ($-\text{CH}_2\text{COCH}_3$), y los análogos del 1-ciclopropil son menos activos. Substituyentes grandes como el 1-aceamido ($\text{R}_1=\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}_2$), decrecen las propiedades relajantes para el músculo y de amansamiento, pero los efectos anticonvulsionantes en animales son equivalentes a las del diazepam.
- b).- En la posición 2 los análogos de los compuestos 2-tio, son de baja potencia comparados con los 2-ceto.
- c).- De las substituciones en la posición 3, parece ser mejor la actividad sin substituyente. Los grupos electronegativos como los grupos metoxi o hidroxil, reducen la potencia pero también reducen la toxicidad, posiblemente debido a su facilidad de conjugación para ser excretados.
- d).- El grupo 5-fenilo en el anillo B, produce una actividad óptima, cualquier substitución disminuye la actividad. La reducción del doble enlace 4,5 da resultados adversos en la actividad farmacológica.
- e).- Los grupos electronegativos en la posición 7, son necesarios con un aceptor de electrones poderoso aumenta la potencia. Los grupos fenilo los cuales son fuertemente nega

tivos, reducen la potencia por ser demasiado grandes. La sustitución 7-cloro esta entre las mejores. La sustitución 7-trifluorometil produce una mayor potencia. Substituciones 7-nitro,-bromo,-cloro y análogos del flúor decrecen la potencia en el orden señalado.

El efecto del reemplazamiento de otras posiciones en el anillo A es uniforme; cualquiera o todas las sustituciones en las posiciones en 6,8 ó 9 reducen la actividad.

3.5. USOS CLINICOS.

El diazepam tiene principalmente su empleo en:

- a).- El tratamiento de la neurósis, sobre todo en los casos de ansiedad, tensión emocional, histeria, reacciones obsesivas, estados depresivos con tensión y en los estados emocionales que acompañan a las enfermedades orgánicas.
- b).- Para la reducción del espasmo del músculo esquelético y de las convulsiones.
- c).- En medicación preanestésica³⁸
- d).- Como un adjunto en Analgesia Obstétrica.³⁹
- e).- En el tratamiento de alucinaciones crónicas.⁴⁰
- f).- Para el control del estado epiléptico y Tetanus.⁴¹
- g).- Para el tratamiento del alcoholismo crónico y síndrome de abstinencia cuando el alcohol es retirado.
- h).- Utilizado en Cardioversión, por corriente directa.⁴²

3.6. POSOLOGIA.

Para los adultos por vía oral; de 4 a 40mg divididos en tres dosis diarias, pero se recomienda hacer el ajuste necesario de la dosis. En niños, emplear de 3 a 12mg divididos en 3 y 4 dosis diarias.

3.7. SINTOMAS Y SINTOMAS DE LA INTOXICACION AGUDA.

Signos clínicos: somnolencia, letargia, nistagmus (movimiento rápido involuntario del globo ocular), diplopía (visión doble) visión borrosa, pupilas puntiformes, debilidad, lasitud, relajamiento muscular, tinnitus (zumbido de los oídos), confusión mental, alucinaciones, disminución de los reflejos, coordinación pobre, hiperactividad, convulsiones en algunos casos, excitación paradójica, irascibilidad en algunas ocasiones, hipotensión, shock, coma con cianosis y depresión respiratoria.

3.8. TRATAMIENTO

- a).- Mantener permeables las vías respiratorias superiores.
- b).- Retardar la absorción de la droga mediante ingestión de agua o leche(50-500ml) 2 ó 3 veces, ó carbón activado -

(50mg en 500ml de agua)

- c).- Inducir el vómito en pacientes conscientes.
- d).- Iniciar un lavado gástrico y dejar una solución de sulfato de sodio (30g/260ml) en el estómago como catártico. En el caso de pacientes inconscientes usar un tubo endotraqueal. En el caso del diazepam no es soluble en agua, por lo que se obtiene mejor resultado si el lavado se realiza lo más pronto posible después de la ingestión de la droga. El -- diazepam además permanece mucho tiempo en el plasma en can-- tidades medias, de tal manera que la hemodiálisis puede -- ser necesaria.
- e).- En el caso de hipotensión y/o coma hay que mantener el ba-- lance de fluidos con la aplicación de líquidos intraveno-- sos sin olvidar que estos pacientes son susceptibles de -- sufrir trastornos cardíacos por aumento del volúmen lí-- quido circulante y edema pulmonar, debiendo cuidar por ello todos los detalles al aplicar soluciones intravenosas.
- f).- Si el coma no responde a las medidas de rutina, entonces se puede proceder a una diuresis osmótica o con manitol, o bien, una diálisis peritoneal o hemodiálisis. No dar -- epinefrina ya que su acción puede ser paradójica y no ad-- ministrar barbitúricos a pacientes que muestre signos de estimulación.

3.9. PRESENTACION.

El valium se presenta tanto en comprimidos como en jarabe; en comprimidos de 2mg., color blanco en frascos de 30 y 100 tabletas, de 5mg, color amarillo en frascos de 30 y 100 tabletas; de 10mg., de color azul en frascos de 25 y 100 tabletas. El jarabe contiene un equivalente de 2mg de Valium// 5ml.de jarabe se vende en frascos de 100ml.

3.10. METABOLISMO.

El metabolismo del diazepam ha sido abordado por un extenso grupo de investigadores, con resultados que nos muestran gran concordancia. Para poder establecer un orden en los mecanismos que involucran el metabolismo del diazepam, lo dividiremos en los pasos que normalmente sigue un fármaco en el organismo.

3.10.1 ABSORCION

El diazepam es rápidamente absorbido después de una dosis oral de 10 mgs por el intestino, con esta dosis se puede obser-

una concentración máxima de diazepam en el plasma, la cual --- oscila entre (0.2-0.3 $\mu\text{g/ml.}$) dentro de las 2hrs. siguientes de pendiendo de las variaciones en cada individuo. En este período todos los pacientes muestran somnolencia. Después de las 2 a 4 horas siguientes los niveles de diazepam decaen, primero rápidamente, después lo hacen lentamente⁴.

Estudios realizados en humanos³ muestran las determinaciones realizadas en sangre total, por medio de tritio H_3 , la radioactividad en muestras éter-soluble, muestran que el promedio de máxima concentración del H_3 extraído del éter, fue de 71eq, de diazepam/ml de sangre a las dos horas; y declina durante el primer día con un promedio de vida media de 10hrs. En estos casos al analizar muestras de sangre solo encontramos - diazepam como único fármaco circulante en altas concentraciones lo cual indica que no ha habido tiempo para ser metabolizado. Schwartz estima este efecto³ como la aparición de un componente rápido y otro lento como veremos adelante.

Al 2° día no se muestra ningún cambio apreciable sino hasta el 5° día cuando la concentración de diazepam comienza a descender hasta fracciones despreciables, esto ocurre hasta el 14° - día aproximadamente, el tiempo de vida media es de 2.7 días y esto caracteriza la etapa de los componentes lentos. El análisis de estos componentes muestra que los extractos de muestras que varían entre las 8horas-9días representan componentes lentos;

los cuales son; N-desmetil e hidroximetil diazepam. Estudios realizados por Schwartz muestran además que en un sistema de TLC (Cromatografía en Capa Delgada) los extractos del H₃ en el éterestuvieron asociados al N-desmetil diazepam en su mayor parte, por lo cual estos resultados indicaban que tanto en el hombre y en el perro (gatos y ratas no presentan el N-demetil-diazepam) el mayor metabolito es el N-desmetil diazepam en la sangre. Se considera solamente el hombre y al perro como poseedores del equipo enzimático para transformar el diazepam, a diferencia de otros animales.

3.10.2. DISTRIBUCION

Después de haber sido absorbido o inyectado por vía intravenosa (i.v.) el diazepam pasa a los compartimientos líquidos del organismo; plasma, líquido intersticial etc. Como vimos en la absorción los niveles de diazepam en plasma aumentan considerablemente en las primeras horas y desciende lentamente.

El diazepam es un fármaco que se almacena en la grasa; por su gran solubilidad en lípidos. En los obesos, el contenido de lípidos en el organismo es de un 50% y aún en la inanición alcanza un 10% del peso corporal. La grasa sirve pues como un importante sitio de almacenamiento. Se ha demostrado⁵ que en pacientes a los cuales se les ha administrado diazepam (10mg/i.v.)

mostraron la presencia de diazepam a los 30 y 60min después de la administración; pasados los 60 min. se encontraron cantidades despreciables del diazepam (menos de 25ng/gr.de grasa). No se encontró otro tipo de metabolito del diazepam, en concordancia con otros trabajos ya publicados, donde son necesarios varios días de tratamiento con diazepam para que aparezcan sus derivados. La tabla 3-1 muestra la concentración de diazepam en tejido adiposo en dos pacientes⁵.

Tabla 3-1. Concentraciones de diazepam en dos pacientes.

| Tiempo después de la administración | Niveles de Diazepam (g/g) | |
|-------------------------------------|---------------------------|------------|
| | paciente 1 | paciente 2 |
| 15 minutos | n.d. | n.d. |
| 30 " | 0.345 | 0.305 |
| 60 " | 0.239 | 0.200 |
| 120 " | n.d. | n.d. |
| 180 " | n.d. | n.d. |

n.d. Significa menos de 20ng/gr de grasa.

Hay que hacer notar que el diazepam se acumula en cantidades relativamente altas en el hombre, en la rata y en los ratones^{5,6,7} los derivados N-demetilados después de una dosis de diazepam, estuvieron presentes en el ratón pero no en ratas ni en humanos. El diazepam estuvo presente en el tejido adiposo - caféy blanco⁵ de las ratas. Es bien conocido que los tejidos difieren en sus funciones y composición bioquímica, porque el

tejido adiposo café tiene un mayor nivel de norepinefrina; y valores bajos de triglicéridos comparativamente con el tejido adiposo blanco.

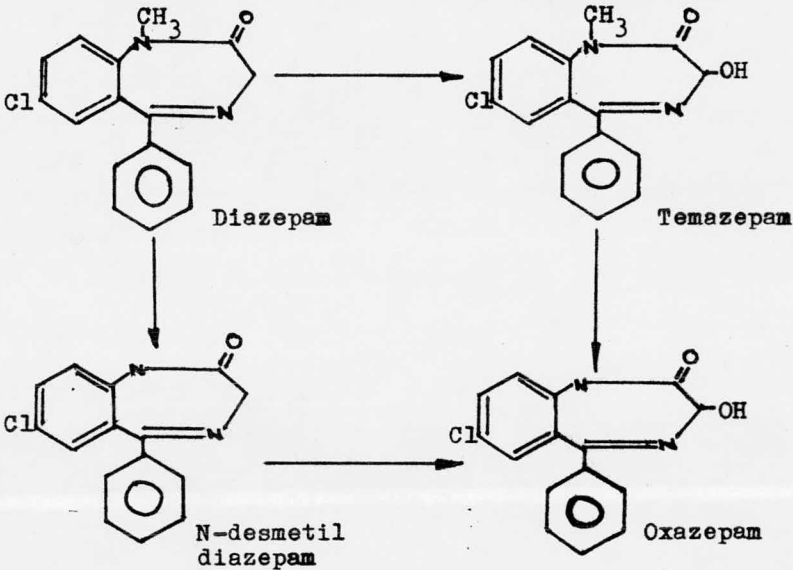
Se ha encontrado también una acumulación de diazepam en el cerebro⁶ teniendo aparición los metabolitos del diazepam en los primeros 5 min. con una dosis i.v. de 5mg/kg, la concentración de diazepam comenzó a descender hasta valores indetectables a los 60 min., después de la administración. Tiene su aparición a los 5 min. el N-desmetil diazepam y sus valores llegan a un valor máximo a las 5 horas; desapareciendo 20 horas después. Es importante observar que detectamos el diazepam en el cerebro al primer minuto de administrar la dosis y en una concentración alta en comparación con la sangre y tejido graso, su desaparición es lenta comparativamente con los líquidos. Estos datos sugieren que el almacenamiento en el tejido adiposo juega un papel muy importante en la terminación de la actividad farmacológica de esta droga; porque su tiempo de eliminación será más largo, además que la actividad anticonvulsiva se puede deber a este período tan prolongado antes de que el diazepam sea eliminado.

3.10.3. BIOTRANSFORMACION

Aunque mucho de lo concerniente a la biotransformación de los fármacos se funda en investigaciones en animales de laboratorio; los estudios clínicos actuales indican que en el ser humano participan mecanismos similares. Sin embargo la magnitud en que tales reacciones se verifiquen en las diversas especies es a menudo muy diferente; un fármaco puede ser rápidamente inactivado y tener una acción breve en los animales, pero ser lentamente inactivado en el hombre y tener una acción más duradera; tal es el caso del diazepam y de sus metabolitos farmacológicamente activos.

Las reacciones químicas por las cuales se cumple la biotransformación de los medicamentos pueden clasificarse en sintéticas y no sintéticas⁹. Las reacciones no sintéticas implican oxidación, reducción o hidrólisis y pueden producir activación, un cambio en la actividad o inactivación del medicamento primitivo. Las reacciones sintéticas también llamadas de conjugación implican acoplamiento entre el fármaco o su metabolito y un substrato endógeno que generalmente es un carbohidrato, un amino ácido, un derivado de estos o un sulfato orgánico. El metabolismo del diazepam incluye ambos tipos de reacciones, así como el de la mayoría de los fármacos que son metabolizados por enzimas hepáticas microsomales, por lo cual se propone la vía metabólica para diazepam en la fig.3-1.

Fig.3-1: Metabolismo del Diazepam



El oxazepam es conjugado en una reacción de tipo sintética y eliminado en la orina como glucurónido, lo mismo ocurre con el temazepam.⁴⁻¹⁴ Es necesario sin embargo detenerse y analizar los pasos y vías metabólicas que se llevan a cabo en la transformación y eliminación de los metabolitos del diazepam. Por lo cual es necesario dar algunos detalles respecto al camino que sigue el diazepam en el cuerpo humano después de ser ingerido y señalar los detalles de las enzimas que interviene con su metabolismo y los factores que influyen en su actividad.

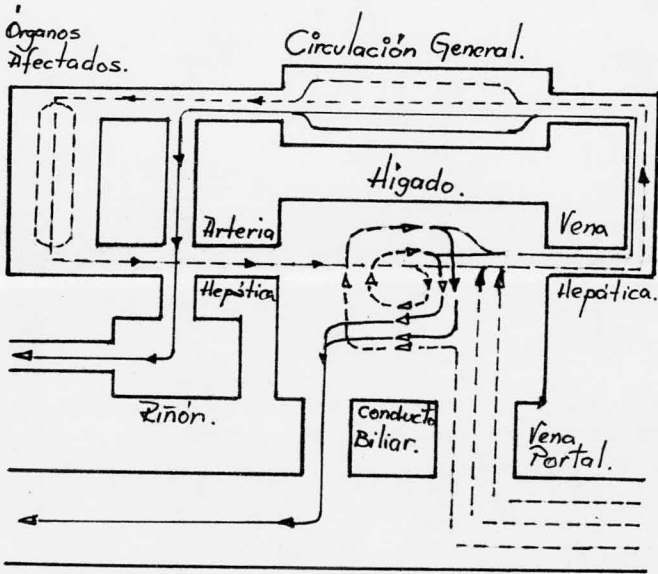


Fig. 3-2. Vía por la cual una droga es transformada en el Hígado.

En la fig.3-2; se muestra la vía de una droga que es trans formada en el hígado, la droga (línea punteada) entra al hígado a través de la vena portal, después de lo cual pasa a la circulación general teniendo su efecto en los órganos a los cuales esta programado que actúe o tenga su efecto farmacológico y eventualmente regresa al hígado. Cada vez que la droga pasa por el hígado una fracción de esta es modificada, usualmente en un metabolito inactivo (línea continua). Los metabolitos pueden ser llevados por la bilis hacia el intestino para su excreción o pueden pasar a través de la circulación al riñón y ser excretados por la orina.⁴³

El retículo endoplásmico es semejante a conductos dentro de la célula y funciona como transporte de sustancias de un lado a otro de la célula; guarda además continuidad con la membrana nuclear y la membrana celular. Existen dos tipos de retículo endoplásmico; el rugoso o granular, el cual tiene ribosomas pegados en su superficie por lo cual se le adjudican propiedades de síntesis de proteínas; y el retículo endoplásmico liso o agranular el cual no tiene ribosomas pegados en su superficie. Cuando las membranas son fragmentadas durante la homogenización de un tejido¹¹ los fragmentos de membrana son recogidos en la forma de pequeñas vesículas encerradas llamadas microsomas. A los microsomas del retículo endoplásmico liso se les adjudica la propiedad de metabolizar varias drogas o componentes orgánicos.

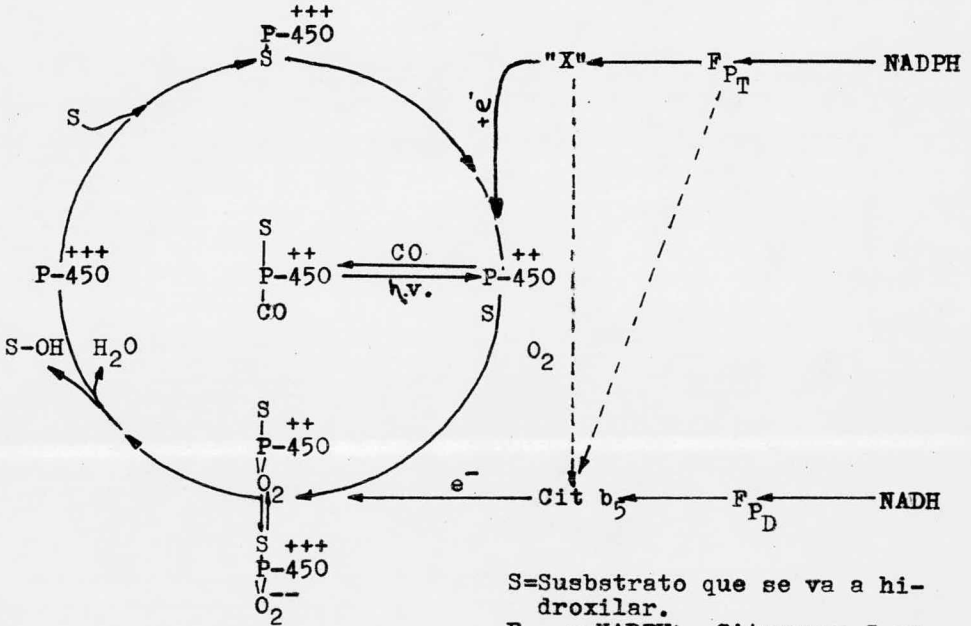
En los microsomas se realizan los procesos de oxidación biológica¹⁵, pues tienen también cadena respiratoria; las enzimas asociadas a este mecanismo se les llama oxidasas de función mixta o monooxigenasas¹² se involucra al citocromo b₅ y flavoproteínas unidas a las membranas del retículo endoplásmico. Se relaciona también una enzima no-hem que contiene en su estructura el fierro y ocupa equivalentemente el lugar de los citocromos a, b y c de la mitocondria. En la fase inicial de esta cadena respiratoria interviene el citocromo P-450, análogo de la citocromo oxidasa.

La designación del P-450 ha sido derivada de la habilidad de esta heme-proteína, de enlazar al CO también como al O₂. El enlazamiento del CO está asociado a un cambio en la máxima absorción, alrededor 450nm; este cambio espectral es más convincente y fácil de demostrar por espectroscopía diferente. El complejo P-450-CO es fotodisociable, más fácilmente por luz monocromática de 450nm. Además de los substratos, los inhibidores y otros compuestos pueden enlazar al P-450 y causar cambios espectrales característicos en su máxima absorción. Aquellos compuestos que producen cambios de longitud de onda más bajas entre 385-390 mμ; 418-427 mμ; son considerados del tipo I. La máxima y la mínima dada por los compuestos del tipo II son 425-435 y 390-405 respectivamente, con longitudes de onda opuestas. Los espectros del tipo I y II corresponden a imágenes en el espejo uno del otro.



Se sugiere que existen dos formas de citocromo P-450, una como enzima no reactiva y la otra como enzima unida al sustrato; la primera forma se convierte a la segunda y esta transición va acompañada por el cambio del espectro del tipo I. La unión microsomal del tipo I se relaciona con mecanismos de demetilación y los del tipo II con procesos de hidroxilación. Fig.3-3

La figura 3-3 nos muestra como el sustrato interacciona con el citocromo P-450 dando el complejo férrico-sustrato. El complejo férrico-sustrato puede interaccionar aceptando un electrón y dar el complejo sustrato-ferroso $P-450^{++}$ -sustrato en este momento el complejo formado puede interaccionar con el monóxido de carbono para dar la banda característica en la absorción de 450nm. que tiene el complejo que forma el citocromo $P-450^{++}$ -CO reducido. El electrón para esta reacción solo puede venir del NADPH; por vía de la enzima NADPH citocromo C reductasa. "X" es un intermediario desconocido, el cual puede participar en las reacciones de transporte de electrones parecido a la adrenodoxina, requerida para la reducción del citocromo P-450 en la corteza adrenal de mitocondria. El citocromo P-450 reducido en la reacción anterior puede interaccionar con el oxígeno dando un intermediario oxigenado característico por una banda de absorbancia adicional que se observa en los 445nm. durante la fase aeróbica. El citocromo b_5 puede ser reducido en presencia tanto de NADH como de NADPH. Los experimentos cinéticos sugieren que el citocromo b_5 puede servir como donador de



S=Substrato que se va a hidroxilar.
 F_{PT} = NADPH - Citocromo C reductase.
 F_{PD} = NADH - Citocromo b_5 reductase
 "X" = Intermediario desconocido.

fig.3-3. Oxidaciones Microsomales.

el segundo electrón para la reducción del complejo P-450-O₂ ya reducido. El paso limitante del complejo o ciclo es la velocidad de la reducción del complejo enzima-sustrato.

3.10.4. EXCRECION

Los medicamentos salen del cuerpo inalterados o como metabolitos. Por lo general los compuestos más polares se eliminan sin alteración; los fármacos liposolubles menos polares no se eliminan fácilmente y requieren ser transformados por metabo--lismo en compuestos más polares¹¹. Estudios con diazepam marcado en el hombre² han demostrado que el organismo elimina un 65-75% de una dosis oral por la orina y un 9-11% en heces.

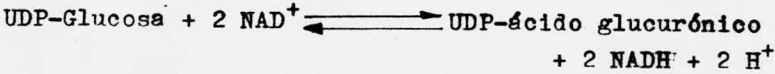
Escencialmente todos los productos urinarios son metabo--litos conjugados, en el caso del diazepam como glucurónidos o como sulfatos; esto no ha sido probado. Shawartz encontró el -oxazepam como un metabolito del diazepam, el cual en el perro y en el hombre se excreta como glucurúnido y en niveles muy elevados. Se asume que una vez que el oxazepam es formado del metabo--lismo del diazepam y no cambia ningun otro tipo de metabo--lito que no sea el glucurónido correspondiente. Se encuentra -también el temazepam en un 3% aproximadamente en orina en forma de glucurónido.¹⁴ El N-demetil diazepam se elimina intacto.

Tanto la excreción en orina del diazepam, como su desaparición de la sangre son similares³ tienen sus máximos valores durante las primeras 4 hrs y es seguido por un rápido declive durante el primer día, con un grado de excreción que permanece constante hasta el quinto día. Después de 4.5 días la caída en la excreción del H₃ estuvo caracterizada por una vida media de 2.7 días. Después del quinto día la concentración comienza a disminuir en forma constante hasta el 18° día; donde se registran valores despreciables de diazepam. Estos mismos efectos son concurrentes en la orina como en la sangre, así como su vida media.

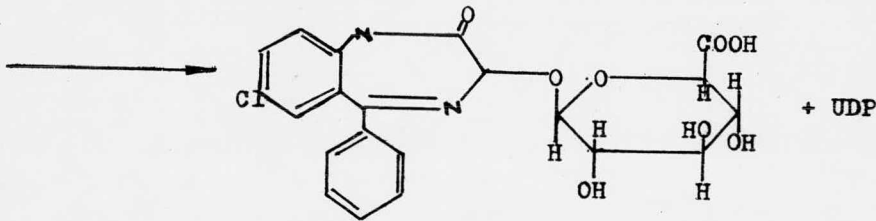
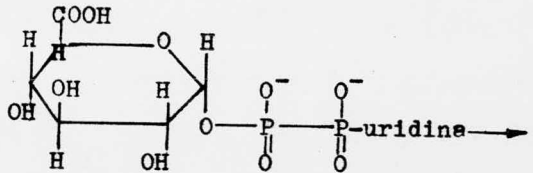
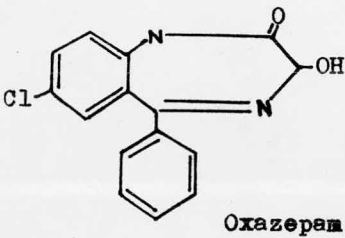
En la fig.3-4 se presentan las reacciones de conjugación, con las cuales son eliminados los compuestos resultantes del metabolismo del diazepam¹¹. El temazepam es eliminado directamente por la orina, el oxazepam igual que el temazepam es eliminado por la orina después de ser modificado en el hígado. El N-desmetil diazepam se elimina sin pasar por modificaciones en el hígado.

Fig.3-4. Reacciones de conjugación para la eliminación de los metabolitos del diazepam.

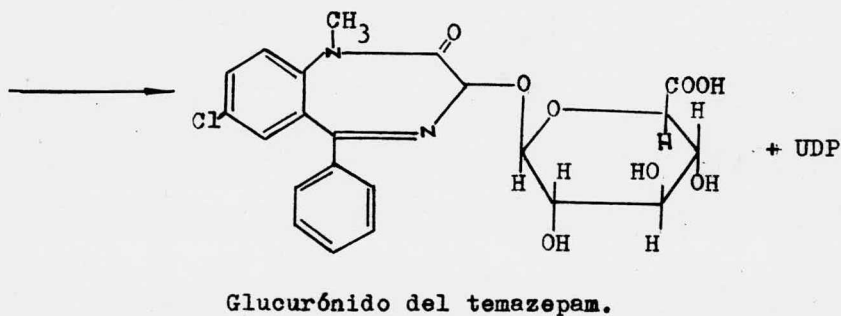
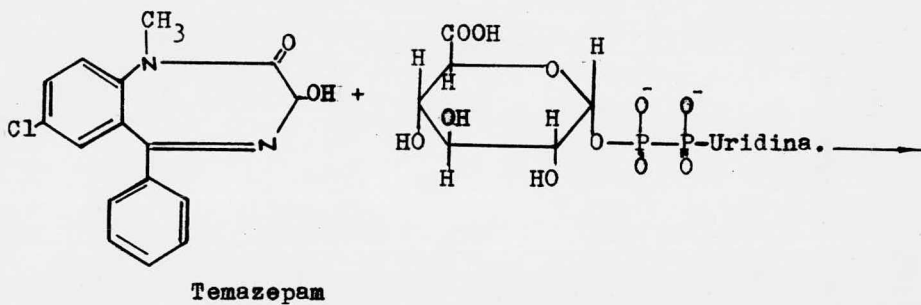
a. Formación del ácido glucurónico:



La reacción anterior ocurre en 2 pasos; lro, la oxidación del carbono 6 de la glucosa al aldehído y 2do, del aldehído al carboxilo.



Glucurónido del oxazepam



CAPITULO IV: ASPECTOS TOXICOLOGICOS.

DEFINICIONES

Los variados usos del diazepam representan además de una variada y valiosa ayuda clínica, un riesgo que difícilmente - puede prevenirse; este riesgo es desarrollar una habituación o adicción provocado por dosis altas y repetidas de diazepam. Por tanto con el fin de establecer claramente las diferencias entre una habituación y la adicción se señalan las diferentes características de cada una según la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Adicción: La Organización Mundial de la Salud lo define como "un estado de intoxicación periódica o crónica producida por el repetido consumo de la droga" sus características incluyen:

1. Un desmesurado deseo o necesidad (con compulsiones) para continuar tomando la droga y conseguirla por -- cualquier medio.
2. Una tendencia a incrementar la dosis.
3. Una dependencia psíquica (psicológica) y generalmente también una dependencia física en los efectos de la droga.

4. Un efecto nocivo en el individuo y en la sociedad.

Habitua \acute cion: Es definida como "un estado resultante del repetido consumo de una droga" sus caracter \acute sticas incluyen:

1. Un deseo (pero sin compulsiones) a seguir tomando la droga con el prop \acute sito de mejorarse o de mejora para quien la toma.
2. Con poca o ninguna tendencia a aumentar la dosis.
3. Alg \acute un grado de dependencia ps \acute iquica por el efecto de la droga, pero ausencia de la dependencia f \acute sica y - por lo tanto ausencia del s \acute ndrome de abstinencia.
4. Efectos nocivos, s \acute los hay de tipo primario en el individuo.

En el presente cap \acute itulo deividir \acute en 3 partes su contenido 1 \circ describire todos aquellos experimentos (actuales) en animales de laboratorio los cuales muestran tolerancia al diazepam. 2 \circ las evidencias cl \acute nicas reportadas en pacientes los cuales ingresan a los hospitales y son tratados con tranquilizantes y despu \acute s de dicho tratamiento desarrollan habituaci \acute on o adicci \acute on. 3 \circ se establecera un modelo neuroqu \acute imico, el cual de naturaleza te \acute rica esencialmente trata de establecer las bases para entender el mecanismo de acci \acute on del diazepam.

4.1. EXPERIMENTACION EN ANIMALES.

Algunos reportes en animales y algunos casos reportados en humanos, sugieren que las benzodiazepinas pueden producir tolerancia crónica y aguda. Barnett y Fiore¹⁷ han descrito una tolerancia aguda al diazepam en un modelo experimental; el reflejo linguomandibular (IMR) determinado en gatos. La tolerancia fué evidente tanto por vía intravenosa como intradérmica, con un progresivo decremento en la respuesta al incrementar la dosis del diazepam. La tolerancia se manifiesta solo cuando los intervalos entre las dosis fue mayor a los 15 min. sugiriendo que este puede estar relacionado con la formación de metabolitos. El N-desmetil diazepam produce una inhibición del reflejo linguomandibular muy parecida al diazepam. Una administración del N-desmetil diazepam con el incremento de las dosis de diazepam produce una menor inhibición del reflejo linguomandibular, que el diazepam solo. Estos resultados indican que la tolerancia ocurre después de una administración aguda del diazepam y también que los metabolitos del diazepam pueden ser los causantes de este efecto.

Efectos similares se observaron en el reflejo tibial flexor o la amplitud del Electroencefalograma como una prueba de tolerancia¹⁸. Algunos autores como Takahashi y Yanagita¹⁹ reportaron que una administración diaria intravenosa de diazepam

(8-10mg/kg), clordiazepóxido (75-113mg/kg), oxazolam (20-60mg/kg) en cambios dan como resultado una adicción después de administrar la droga durante 1 mes.

4.2. EVIDENCIAS CLINICAS

Dentro de la práctica médica, actualmente en los E.U.A. el Valium constituye el 4% de todas las recetas escritas y es la droga que con más frecuencia se receta; ninguna otra droga alcanza siquiera el 1%. En 1974 se vendieron en E.U.A. tres mil millones de pastillas de 5mg. de Valium y mil millones de cápsulas de Librium, con un valor al menudeo de 120 millones de dólares.⁴⁴ Es claro que el consumo de tranquilizantes alcanza valores y cifras muy elevadas, sin embargo los casos reportados de pacientes que han desarrollado habituación o adicción es muy escaso, no solamente en E.U.A. sino también en México y en el resto de Sudamérica.

El resultado del abuso potencial de benzodiazepinas en humanos obviamente es de gran importancia. Autores ingleses y --australianos han establecido que la habituación o adicción al diazepam, clordiazepóxido y nitrazepam ocurre; pero parece ser poco usual. Inclusive Smith y Wesson²⁰ establecen que las dosis adictivas son grandes, en el caso del diazepam es de 80-120mg, diarios, clordiazepóxido de 300-600mg/día, y deben ser tomados

durante 40 ó 60 días para que la habituación ocurra. Swanson²¹ estudio los registros de 225 pacientes hospitalizados entre 1966 y 1973 a causa de abuso de drogas. El meprobamato estuvo implicado en el 13% de los casos (29), el diazepam en el 9.8% (22), el clordiazepóxido en el 7.6% (17), el oxazepam en el 3.1% (7) y el fluorazepam solo en 1 caso estuvo reportado.

Bowes²² reporta que una sobre dependencia ocurre en el 1% de cada 500 que recibieron diazepam por varios desordenes emocionales. Casos de peortes de abuso o adicción a las benzodiazepinasson de hecho posible, pero la frecuencia de adicción entre los usuarios de la droga permanece desconocido. Por otro lado lo conocido es que muchos individuos toman grandes cantidades de benzodiazepinas durante mucho tiempo sin evidencia de dependencia.

En la tabla 4-1. se muestran algunos casos reportados de adicción o abuso a varias benzodiazepinas:

TABLA 4-1:

1. Características: (edad y sexo): mujer, 52 años.²⁴
Droga: Diazepam.
Dosis (mg/día): 40-60
Duración: 3 meses.
Resultados: Delirium Tremens al suspender la droga.

2. Características:(edad y sexo): Mujer, 39 años, con antecedentes de barbitúricos y alcohol.²⁵
Droga: Diazepam
Dosis (mg/día): Max.500
Duración: Semanas.
Resultados: Síndrome de abstinencia el diazepam, suprimido por el alcohol.
3. Características (edad y sexo): Mujer, 23 años.²⁶
Droga: Diazepam.
Dosis (mg/día): 60
Duración: 1 año.
Resultados: Después de suspender la droga se presenta tremulosidad y agitación.
4. Características (edad y sexo): mujer, 20años.²⁷
Droga: Diazepam.
Dosis (mg/día): 40-60
Duración: 11 días
Resultados: Síndrome de abstinencia severo y muerte después de suprimir la droga, 3 días después.
5. Características (edad y sexo): Mujer, 44 años.²⁸
Droga: Clordiazepóxido
Dosis: 169 mg/día
Duración: 2 meses
Resultados: Síndrome de abstinencia, suprimido con trifluoroperazina.

6. Características (edad y sexo): Mujer, 37 años²⁹
Droga: Clordiazepóxido
Dosis (mg/día): 50-140
Duración: años
Resultados: Dolor abdominal, diaforésis, alucinaciones después de retirar la droga y suprimidos al readministrar la droga.

7. Características (edad y sexo): Hombre, 29 años³⁰
Droga: Oxazepam
Dosis (mg/día): 90
Duración: 19 meses
Resultados: Depresión y agitación severas al retirar la droga.

8. Características (edad y sexo): Mujer, 29 años.³¹
Droga: Oxazepam
Dosis (mg/día)
Duración: 18 meses
Resultados: Delirium tóxico agudo al quitar la droga, 5 días después de suspender la droga.

9. Características (edad y sexo): Hombre, 51 años³²
Droga: Nitrazepam
Dosis (mg/día): 20
Duración: años
Resultados: Delirium tremens agudo al suspender la droga.

Gran cantidad de informes inequívocos pueden ser hechos - concernientes a los efectos indeseados de las benzodiazepinas. El clordiazepóxido y el diazepam parecen producir un exceso en la depresión del SNC, manifestado como somnolencia y/o ataxia en el 3% de los usuarios. Los efectos son siempre dependientes de la dosis, y pueden ser corregidos por un arreglo con una -- dosis decreciente; clínicamente las interacciones del diazepam con otras drogas no parecen ser un problema importante. Todos los casos reportados sobre adicción o malformaciones son bastante escasos; inclusive llegan a ser tan inseguros que hacen indispensable una investigación epidemiológica profunda para - para poder ser adecuadamente estimada.

4.3. MECANISMO DE ACCION.

Las benzodiazepinas son fármacos neurotrópicos por exelencia, sin embargo el mecanismo detallado de su modo de acción - es aún muy discutido. Para poder entender el mecanismo de acción se dará una explicación de los procesos fundamentales que se - llevan a cabo en las sinápsis; así como los mecanismos inhibitorios y exitatorios de las mismas, además se describirán las funciones del neurotransmisor involucrado con la acción de las benzodiazepinas; este procedimiento tiene como finalidad el poder establecer una comparación entre los procesos fisiológicos normales y los alterados por acción de los fármacos no solamente de la clase de las benzodiazepinas.

4.3.1. FUNCIONES EXCITADORAS DE LA SINAPISIS

El mecanismo en virtud del cual las terminales presinápticas excitan la neurona postsináptica se cree que es la secreción de una substancia excitadora denominada "transmisor excitador". La terminal presináptica está separada del soma neuronal por una "hendidura sináptica" con amplitud media de aproximadamente 200 Å. La terminal tiene dos estructuras internas importantes para la transmisión de los impulsos a través de la sinapsis, las "vesículas sinápticas" y las "mitocondrias". Las vesículas contienen el "transmisor excitatorio", que cuando es liberado en la hendidura sináptica excita la membrana del soma neuronal. El ATP necesario para la síntesis del nuevo transmisor excitador lo proporcionan las mitocondrias, y es posible que las mitocondrias incluso sintetizen su propio transmisor excitador. Este transmisor debe sintetizarse con extraordinaria rapidez, porque la cantidad almacenada en las vesículas sólo basta para unos pocos minutos de función normal.

Cuando una terminal presináptica excitadora libera su transmisor, la membrana neuronal se vuelve muy permeable a los iones tanto sódico como potásico durante aproximadamente una milésima de segundo. En este momento difunde suficiente sodio hacia el interior de la célula para neutralizar parte del potencial normal de reposo causado primariamente por la difusión del ion potasio, o sea, que el potencial dentro de la célula se vuelve -

menos negativo. Este cambio de potencial de membrana en reposo recibe el nombre de "potencial postsináptico excitador" (EPSP); persiste por cierto tiempo, hasta 15 milésimas de segundo.

4.3.2. FUNCION INHIBIDORA DE LA SINAPISIS

Hay dos tipos diferentes de inhibición a nivel de la sinápsis: "inhibición postsináptica" e "inhibición presináptica". La inhibición postsináptica depende de la secreción por algunas — terminales presinápticas de un "transmisor inhibidor" en lugar de un transmisor excitador. Estas terminales derivan de tipos especiales de neuronas que sólo secretan en todas las terminaciones transmisor inhibidor, en lugar del transmisor excitador

El mecanismo de la inhibición postsináptica no es bien conocido pero se ha supuesto que el transmisor inhibidor aumenta la permeabilidad de la membrana neuronal para el potasio y los iones cloruro, pero no para los iones sodio, por lo tanto el interior de la célula se hace muy negativo, que el potencial de membrana de reposo. Este estado llamado de "hiperpolarización" se ve aumentado por unos -10mv. en las células hiperpolarizadas, a este fenómeno se le llama "potencial postsináptico inhibidor" (IPSP). Las terminales inhibidoras presinápticas provienen de tipos especiales de neuronas denominadas neuronas inhibidoras, y todas las fibras terminales sólo secretan transmisor inhibidor y nunca excitador.

El segundo tipo de inhibición, denominado "inhibición pre-sináptica", se cree que depende de las terminales excitatorias que apoyan en las superficies de las fibrillas de nervios pre-sinápticos excitatorios. Cuando las terminales liberen el transmisor excitador, se cree que las fibrillas presinápticas y sus terminales quedan parcialmente despolarizadas, lo cual impide que liberen cantidades normales de transmisor excitador. Aunque todavía no está claro el mecanismo exacto de la división pre-sináptica, sabemos que la cantidad de transmisor excitador liberado disminuye.

Las sinápsis son vulnerables a muchas drogas y toxinas las cuales pueden modificar la síntesis, almacenamiento, liberación inactivación o recaptura de la substancia transmisora o bloqueen el sitio receptor en la membrana subsináptica para prevenir la combinación con el transmisor.

4.3.3. EL TRANSMISOR INHIBIDOR.

Las benzodiazepinas tienen efecto sobre los mecanismos postsinápticos inhibitorios en la médula espinal, substancia negra y corteza cerebral más los datos existentes ponen de manifiesto una interacción altamente selectiva entre las benzodiazepinas y las sinápsis inhibitorias mediadas por GABA en el Sistema Nervioso Central.

Considerando la gran importancia del Acido gamma-Aminobutírico, en todos los niveles funcionales del Sistema Nervioso y su interrelación con las benzodiazepinas, es necesario analizar sus propiedades fisiológicas así como su metabolismo, con detenimiento.

El Ácido gamma-aminobutírico (GABA) fué el primer aminoácido que mostró tener funciones como neurotransmisor en el Sistema Nervioso de vertebrados e invertebrados. Mucho de la evidencia clave para este papel es que el GABA ha sido obtenido de algunas sinápsis relativamente accesibles de mamíferos, crustáceos etc., donde ha podido ser detectada la estimulación del nervio con la liberación de GABA, la liberación del neurotransmisor ha mostrado un efecto inhibitor o hiperpolarizante. Sin embargo datos recientes sugieren una gran versatilidad de GABA porque también parece tener una acción excitatoria o despolarizante. Una extensa distribución neural de GABA y la enzima más importante en su biosíntesis, la descarboxilasa del ácido glutámico en muchos estudios inmunocitológicos y bioquímicos, más los datos fisiológicos sugieren que las neuronas liberadoras de GABA, juegan un papel decisivo en prácticamente todos los niveles funcionales del Sistema Nervioso.⁴⁵

Metabolismo:

El metabolismo del ácido gamma-aminobutírico, se

inicia con la descarboxilación del glutamato para producir el gamma-aminobutírico (fig.4-1). Una enzima que cataliza su formación a partir del glutamato por alfa-descarboxilación es la descarboxilasa del ácido glutámico (GAD), esta enzima se encuentra en los tejidos del Sistema Nervioso Central, principalmente en la sustancia gris. Esta enzima requiere de fosfato de piridoxal como coenzima. El gamma-aminobutírico es ulteriormente transformado por desaminación en semialdehído succínico. La desaminación es llevada a cabo por una enzima conocida como una transaminasa del alfa-cetoglutarico (GABA-T), la cual es dependiente del piridoxal y el amoníaco removido es transaminado al cetoglutarato, formando así más glutamato. Esta reacción es también catalizada por GABA-T.

El semialdehído succínico puede, entonces, ser oxidado y convertido en succinato o reducido a gamma-hidroxibutirato, el cual se ha encontrado existe dentro del encéfalo en cantidades significativas. La reducción del semialdehído succínico puede ser llevada a cabo por una enzima de la fracción proteica soluble indistinguible de la deshidrogenasa láctica.

Cuando el semialdehído succínico se ha oxidado hasta el ácido succínico se ha completado lo que equivale una "derivación alrededor del ciclo del ácido cítrico dentro del encéfalo en el sentido de que el cetoglutarato, en lugar de ir directamente hacia succinato (como en el ciclo del ácido cítrico), es transaminado y convertido en glutamato y luego, por descarboxi-

lación, en gamma-aminobutírico, el cual es la fuente de semialdehído succínico para formar succinato.

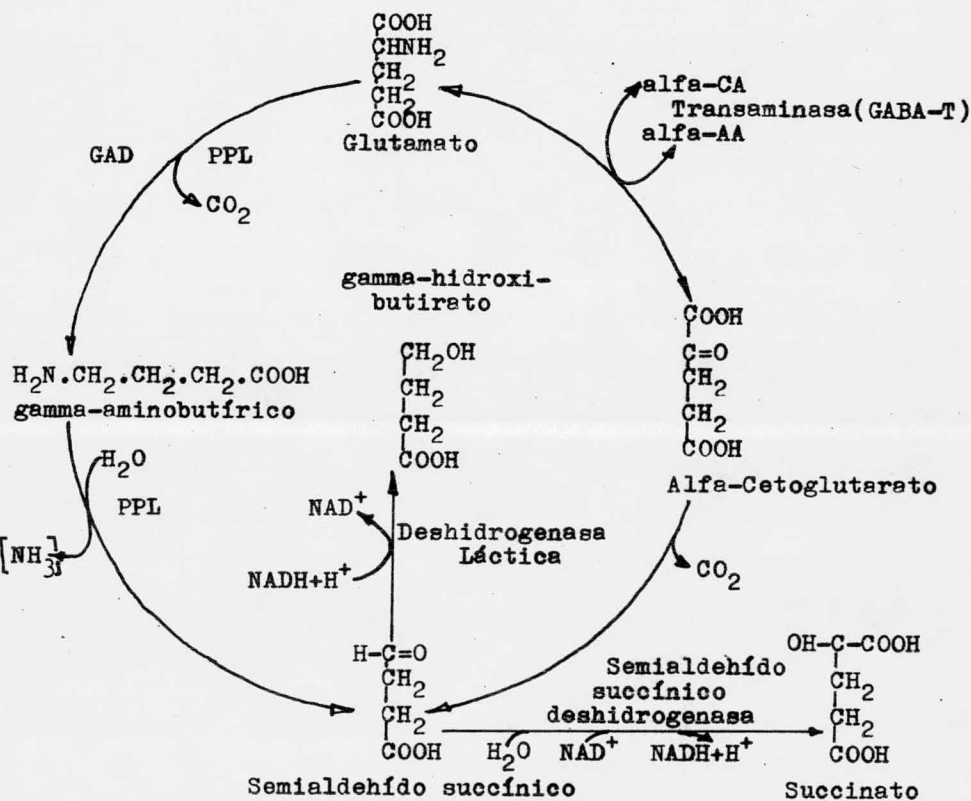
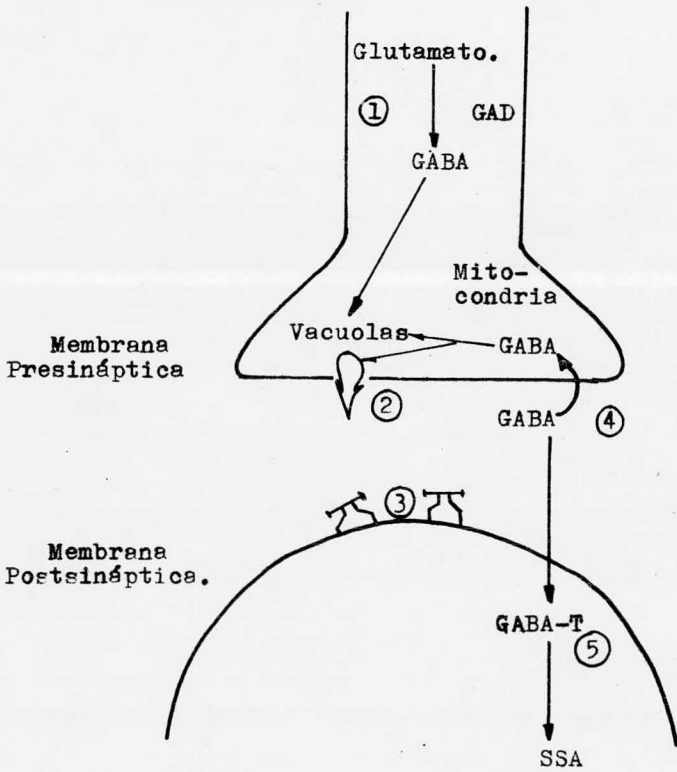


Fig. 4.1. Metabolismo del ácido gamma-aminobutírico. (alfa-CA= alfa-cetoácidos; alfa-AA=alfa-aminoácidos; PPL=fosfato de piridoxal; GAD=Deshidrogenasa del ácido glutámico).

Ha continuación se esquematiza una sinápsis GABAérgica — como normalmente ocurre sin la interacción de fármacos, para poder comparar sus diferencias con la acción de drogas.

Fi.4.2 Sinápsis GABAérgica.



- Sitio 1. Síntesis enzimática: El glutamato por acción de la GAD forma el ácido gamma-aminobutírico, el cual después de ser sintetizado se almacena en las vacuolas.
- Sitio 2. Liberación: La liberación del ácido gamma-aminobutírico parece ser dependiente de calcio.
- Sitio 3. Interacción con el inhibidor postsináptico: El GABA interacción con el sitio receptor provocando el paso de iones potasio y de cloro, el sodio al parecer no entra a la célula originando una inhibición o hiperpolarización.
- Sitio 4. Recaptura: El ácido gamma-aminobutírico parece ser recapturado activamente por las terminaciones presinápticas por un mecanismo sodio dependiente.
- Sitio 5. Metabolismo: El ácido gamma-aminobutírico en primera instancia es metabolizado por transaminación por la GABA-T, la cual parece estar localizada en mitocondria con lo cual GABA es transformado a semialdehído succínico. (SSA).

4.3.4. FARMACOLOGIA DEL SISTEMA GABA.

Polc y Haefely³³ estudiaron los efectos del diazepam y otras benzodiazepinas, en núcleos del Cuneato(NC) en gatos. Considerando 3 parámetros principales de la interacción de las benzodiazepinas con GABA.

- a. La interacción con los receptores GABAérgicos.
- b. El sistema de biotransformación de GABA,
- c. El mecanismo de recaptura de GABA.

Estos investigadores concluyen que el diazepam produce una variación en los 3 parámetros usados para evaluar los mecanismos inhibitorios a nivel presináptico, siendo estos efectos dependientes de la dosis. Los efectos de las Benzodiazepinas son -- muy similares a los observados en médula espinal y corresponden a un aumento en la inhibición presináptica.

Se sabe también que las benzodiazepinas no afectan los mecanismos excitatorios aún a dosis elevadas. Esto unido al hecho de que las benzodiazepinas no tienen efecto sobre los mecanismos postsinápticos inhibitorios en médula espinal, los datos -- anteriores y los encontrados en sustancia negra y corteza cerebral ponen de manifiesto una interacción altamente selectiva entre las benzodiazepinas y las sinápsis inhibitorias mediadas por GABA en el Sistema Nervioso Central. El mecanismo por el cual las benzodiazepinas aumentan la transmisión GABAérgica -- aún no está claro.

Un efecto GABA mimético del diazepam en los receptores de GABA o una liberación de GABA de las interneuronas terminales en la ausencia de impulsos parecen poco posibles, ya que la -- excitabilidad de las terminaciones aferentes primarias en los NC, también como la excitabilidad del retraso en ausencia de - impulsos aferentes no fueron alterados por las benzodiazepinas.

Estas drogas como las benzodiazepinas no producen un estado de despolarización de las terminaciones primarias aferentes en médula espinal, al igual que GABA en dosis elevadas intravenosamente. Las benzodiazepinas sólo aumentan los efectos sobre la actividad GABAérgica existente en las interneuronas. Este efecto puede estar asociado a una sensibilización de las membranas sub sinápticas al efecto sináptico de la liberación de GABA o por el aumento de la concentración sináptica de GABA por si mismo, por interferir con los procesos de inactivación o por aumentar la cantidad de GABA liberado durante el estímulo.

Nuevos descubrimientos⁴⁵ relacionan la acción de GABA, GMP cíclico y las benzodiazepinas, las cuales sugieren que facilitan la liberación de GABA. El transmisor excitatorio liberado de fibras ascendentes a sus sinápsis en las Células de Purkinje pueden activar la guanil ciclase en estas células, resultando un incremento en su contenido de GMP cíclico. La acción de las neuronas GABAérgicas sobre las células de Purkinje, contrarrestan los efectos de las fibras ascendentes en su suministro de GMPcíclico.

El diazepam y las otras benzodiazepinas ejercen una acción similar a la de GABA previniendo un incremento del GMP cíclico en el cerebelo, lo cual parece estar estrechamente relacionado con su potencia ansiolítica en humanos.

4.3.5. SITIOS DE ACCION DE DROGAS EN UNA NEURONA GABAérgica.

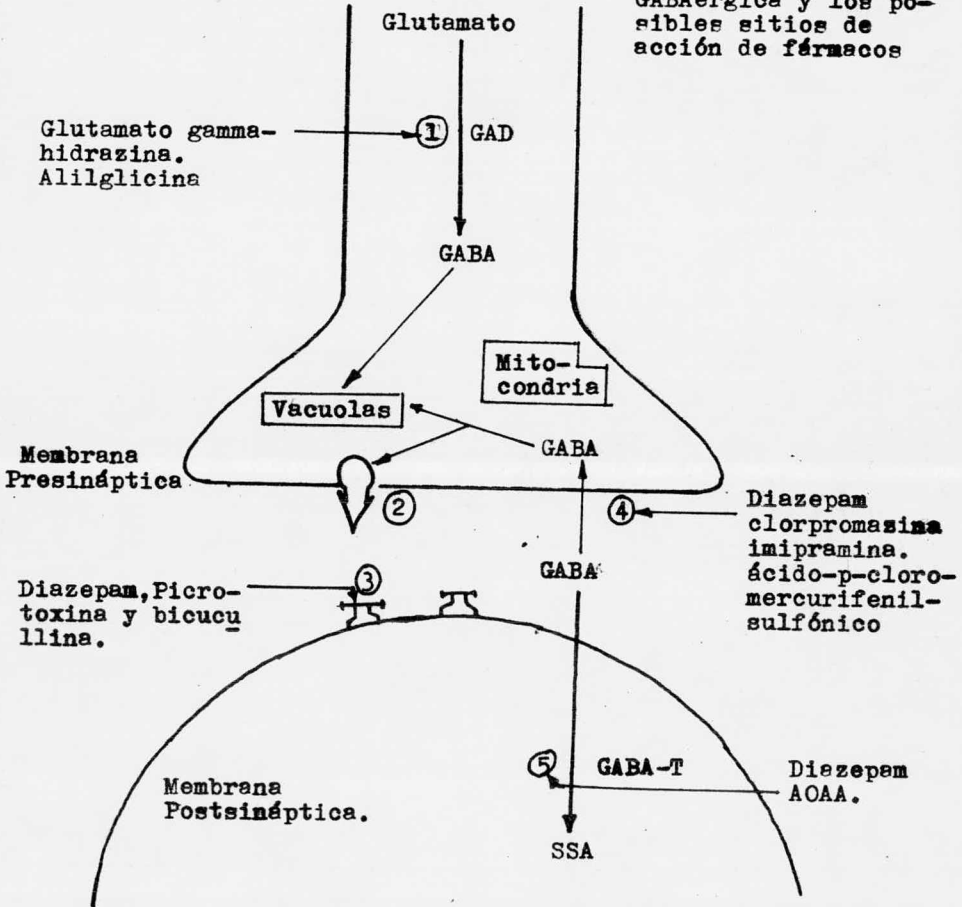
En la fig 4-3 se esquematizan los posibles sitios de acción de varias drogas incluyendo otras no analizadas.

Sitio 1. Síntesis enzimática: La enzima GAD es inhibida por un cierto tipo de hidrazinas; estos agentes parecen estar actuando como antagonistas del fosfato de piridoxal, requerido por la enzima, un pH de 6.5 es también requerido y son por tanto inhibidores altamente inespecíficos. La glutamato gamma-hidrazina y la alilglicina son inhibidores más específicos de GAD, pero estos agentes no son enteramente específicos en sus efectos sobre GAD.

Sitio 2. Liberación: La liberación de GABA parece ser dependiente de calcio. En el presente no ha sido encontrado ningún inhibidor específico de la liberación de GABA.

- Sitio 3. Interacción con el inhibidor postsináptico: El diazepam al interactuar con los sitios receptores aumenta la inhibición presináptica. La bicucullina y la picrotoxina, agentes bloqueadores de los receptores GABAérgicos, deprimen marcadamente e eliminan el fenómeno de inhibición presináptica; sin embargo la picrotoxina y la bicucullina antagonizan los efectos del diazepam.
- Sitio 4. El diazepam parece inhibir el mecanismo de recaptura presináptica, de GABA el cual parece ser recapturado activamente por un mecanismo sodio-dependiente, aparte del diazepam existen otros compuestos que inhiben este mecanismo, tales como; clorpromazina, imipramina y el ácido p-cloro-mercurifenil-sulfónico. Sin embargo no tienen un efecto específico en sus efectos inhibitorios.
- Sitio 5. Metabolismo: GABA en primera instancia es metabolizado por transaminación por la GABA-T, la cual parece estar localizada en mitocondria, con lo cual GABA; es transformado a semialdehído succínico (SSA). Efectos producidos por las benzodiazepinas son similares a los observados en la inhibición de GABA-T por el ácido amino-oxaloacético (AOAA), el aumento producido por el AOAA sobre la pre y postsinápsis inhibitoria es pequeño y la inyección subsecuente de benzodiazepinas acentúa-

Fig.4.3. Sinápsis GABAérgica y los posibles sitios de acción de fármacos



el fenómeno de inhibición, dado que existen variaciones individuales significativas es imposible concluir cuando son o no los efectos de AOAA y de diazepam de tipo adictivo. El AOAA es considerado un inhibidor -- efectivo de GABA-T.

CAPITULO V: DISCUSION

Durante los últimos 15 años se ha desarrollado extensamente el uso de benzodiazepinas o tranquilizantes menores; --- entre ellos el más importante el diazepam (Valium), seguido por el clordiazepóxido (Librium). Estas drogas han alcanzado sin lugar a dudas los primeros lugares en ventas de las recetas escritas en los E.U.A. En el resto de América Latina su uso cobra día con día un uso mayor. El uso del diazepam está dirigido principalmente a tratar pacientes neuróticos por sus propiedades ansiolíticas; en el tratamiento del espasmo muscular esquelético debido a su acción central músculo-relajante y para reducir estados epilépticos severos.

El valium se absorbe rápidamente por el tracto gastrointestinal y su máxima concentración se encuentra en el plasma - 2 ó 4 hrs. después de su ingestión. Luego de metabolizarse en el hígado por un doble proceso de demetilación e hidroxilación se excreta con gran lentitud en la orina y en pequeñas cantidades en las heces. Su metabolización se lleva a cabo gracias a el sistema microsomal hepático. Su eliminación resulta tan lenta que se encuentran metabolitos en la orina y en el plasma 18 días después de ingerir una dosis de 10mgs.

La permanencia tan prolongada del diazepam circulante, en el organismo, sugiere que su efecto también es prolongado; a este efecto está asociado el de los metabolitos farmacológicamente activos del diazepam; los cuales son también pertenecientes a la familia de las benzodiazepinas; pero con diferencias como son su toxicología, sitio de acción y duración, lo cual pone de manifiesto una acción conjunta del diazepam y sus metabolitos.

Se ha demostrado que el diazepam produce tolerancia en animales y se consigue un efecto adictivo con una dosis intravenosa diaria de 8-10mg/kg durante 1 mes en cambios. Por lo tanto aunque la droga puede desarrollar adicción, no se ha podido demostrar claramente el mecanismo por el cual se desarrolla, y tampoco precisar la dosis necesaria para que un individuo presente un cuadro adictivo. Adversamente, el diazepam presenta como otras drogas, el problema de no tener el mismo efecto en todos los pacientes, en algunos el efecto tranquilizante sufre un cambio en los resultados esperados y el individuo se muestra muy agresivo y mucho más excitado, ignorando la causa de este cambio, por otro lado es bien conocido que muchos pacientes toman grandes cantidades diariamente de diazepam sin presentar ningún síntoma de dependencia física y tampoco síndrome de abstinencia, cuando la droga es retirada.

Se cree que el diazepam produce una variación en los mecanismos inhibitorios a nivel presinápticos en las neuronas - mediadas por GABA, siendo estos efectos dosis-dependientes; el aumento producido por el diazepam en las inhibiciones tanto - pre y postsinápticas corresponden al Sistema Nervioso Central ya que en médula espinal no se presentan estos mecanismos inhibitorios, estos datos y los encontrados en sustancia negra y corteza cerebral ponen de manifiesto una interacción altamente selectiva entre las benzodiazepinas y las sinápsis inhibitorias mediadas por GABA en Sistema Nervioso Central. El mecanismo por el cual las benzodiazepinas aumentan la transmisión GABAérgica aún no está claro.

Nuevos descubrimientos relacionan la acción de GABA, GMP cíclico y las benzodiazepinas. El transmisor excitatorio liberado de fibras ascendentes a sus sinápsis en las células de Purkinje pueden activar la guanil ciclase en estas células, resultando un incremento en su contenido de GMPcíclico. La acción de las neuronas GABAérgicas sobre las células de Purkinje contrarrestan los efectos de las fibras ascendentes en su suministro de GMPcíclico. El diazepam y las otras benzodiazepinas ejercen una acción similar a la de GABA previniendo un incremento del GMP cíclico en el cerebelo, lo cual parece estar estrechamente relacionado con su potencia ansiolítica en humanos.

Para concluir quisiera mencionar nuevamente que en los E.U.A. se vendieron durante 1974, 3 mil millones de pastillas de Valium, lo cual refleja el auge de estas drogas; sin embargo esto sucede en el país de las estadísticas, en el nuestro no tenemos cifras exactas ni datos que nos revelen cuantas personas ingresan a los hospitales (en el mejor de los casos) debido al uso indiscriminado de esta droga, ya que se toma por ignorancia o irresponsabilidad para tratar estados de nerviosismo que pueden ser triviales. Desconocemos también cuantos suicidios o intentos de los mismos ocurren diariamente con Valium pero si sabemos que esto ocurre con elevada frecuencia.

Quiero insistir en el hecho de que las condiciones del medio ambiente, hacen que el individuo desarrolle varios tipos de neurósis u otros padecimientos, como lo es el caso de los habitantes de la ciudad, provocando así el florecimiento de fármacos que si bien son de utilidad son también prácticamente desconocidos.

CAPITULO VI: BIBLIOGRAFIA

1. RANDALL.L.O., HEISE.G.A., SCHALLEK.W.: Pharmacological & Clinical Studies on Valium a New Psychotherapeutic Agent of the Benzodiazepines Class. Curr. Therap. Res. 3:405 (1961).
2. SCHWARTZ.M.A., KOECHLIN.B.A., POSTA.E., PALMER.S.,KROL.G. : Metabolism of Diazepam in Rat, Dog, and Man: J.Pharmac.exp. Ther. 149:423 (1965).
3. SCHWARTZ.M.A.,& POSTMA.E. : Metabolism of Diazepam in Vitro. Biochem. Pharmac. 17:2443-2449 (1968).
4. GREENBLATT.D.J.,SHADER.R.I.: Benzodiazepines in Clinical Practice. New York. Raven Press. N.Y. (1974).
5. MARCUCCI.F.,FANELLI.R. & MORSELLI.P.L.:Levels of Diazepam in Adipose Tissue of Rats, Mice and Man. Europ.J.Pharmac. 4:464-466 (1968).
6. MARCUCCI.R.,FANELLI.R.,MUSSINI.E.,& GARATTINI.S.: Further Studies on Species Difference in Diazepam Metabolism. Europ. J.Pharmac. 9:253-256 (1970).
7. MARCUCCI.F.,MUSSINI.E.,FANELLI.R.& GARATTINI.S.: Species Differences in Diazepam Metabolism-I. Metabolism of Diazepam Metabolites. Biochem. Pharmac. 19:1847-1851 (1970).
8. ZINGALES.IA. Diazepam Metabolism During Chronic Medication . Unbound Fraction in Plasma, Erythrocytes and Urine. J. Chromatogr. 75:55-78 (1973).
9. GOODMAN.LS. & GILMAN.A. Bases Farmacológicas de la Terapéutica.4a. Edición. Ed. Interamericana. (1974).
10. VANDER A.J. SHERMAN.J.H.& LUCIANO.D.S. Human Physiology. The Mechanism of Body Function. 2nd. Edition. McGraw Hill.(1975).

11. LEHNINGER.A. Biochemistry. 2nd. Edition. Worth. (1975), pag. 502.
12. STRYER.L.,Biochemistry. 2nd. Edition. Freeman. (1975), pag.496-498
13. ESTABROOK.R.W.,FRANKLIN.M.,BARON.A.S. & HILDEBRANDT.A.,Enrico Mihich. Ed. Drugs and Cell Regulation. Academic Press New York N.Y. (1971). pag.245-247
14. DUS.K., The Enzyme of Biological Membranes. Ed. Anthony Maltonsoni Vol.4 Chapter 7. (1976).
15. GITTLER.F.Y.T. Estudio de los Efectos Citototoxicológicos Producidos por los derivados de la Marihuana. Tesis. Facultad de Química. Universidad Nacional Autónoma de México.(1977).
16. SLATER.E. & ROTH.M. Mayer-Gross-Slater-Roth. "Clinical Psychiatry" Editions of Baylliere, Tindall & Cassel.London(1970)
17. BARNETT.A.,FIORE.J.W. Acute Tolerance to Diazepam in Cats and its possible Relationship to Diazepam Metabolism. Europ. J.Pharmac. 13:239-243. (1971).
18. BARNETT.A.F. Acute Tolerance to Diazepam in Cats. In, The Benzodiazepines. Edited by S. Garattini, E.Mussini, L.O. Randall, New York,N.Y. Raven Press,(1973), pag:545-547.
19. YANAGITA.T.,TAKAHASHI.S. Dependence Liability of Several Sedative-Hypnotic Agents Evaluated in Monkeys .J.Pharmac. Exp. Ther. 185:307-316 (1973).
20. SMITH DE.,WESSON.D.R. A New Method for Treatment of Barbiturate Dependence. JAMA 213:294-295 (1970).
21. SWANSON.D.W.,WEDDIGE.R.L. MORSE R.M. Abuse of Prescription Drugs. Mayo Clin Pros 48:359-367 (1973).

22. BOWES. H.A. The Role of Diazepam (Valium) in Emotional Illnesses. *Psychosomatics*. 6:336-340. (1973).
23. DITMAN.K.S.,BENOR.D. Diazepam(Valium) very high dosage: Longitudinal and single case study. *Western Med*. 7:109-110 (1966).
24. BARNET.H.H. Toxic Psychosis with Transient Dysmenestic Syndrome Following Withdrawal from Valium. *Amer.J.Psychiat*. 121:1210-1211 (1965).
25. CLARE. A.W. Diazepam, Alcohol and Barbiturate Abuse. *Brit. Med. J*. 4:340 (1971).
26. GORDON.E.B. Addiction to Diazepam (Valium) *Brit. Med. J*. 1:112 (1967).
27. RELKIN R: Death Following Withdrawal of Diszepem. *N.Y. State J. Med* . 66:1770-1772 (1966).
28. GUILDE.L.A. Rapid Habituation to Chordiazepoxide Hydrochloride (Librium). *Canad. Med. Assoc.J*. 95:416 (1966).
29. SLATER J. Suspected Dependence on Chordiazepoxide Hydrochloride (librium). *Canad.Med. Assoc. J*. 95:416 (1966).
30. HANNA.S.M. A Case of Oxazepam (Serenid D) dependence.*Brit. J.Psychiat*. 120:443-445 (1972).
31. SELIG.J.W. Apossible Oxazepam Abstinance Syndrome. *JAMA* 198:951-953 (1966).
32. DARCY L: Delirium Tremens Following Withdrawal of Nitrazepam. *Med. J. Aust*. 2:450. (1972).
33. HAEFELY W.,POLC P: Effects of Two Benzodiazepines. Phenobarbitone and Baclofen on Synaptic Transmission in the Cat Cuneate Nucleus. *Arch. Pharmacol*. 294: 121-131 (1976).

34. COOPER;J.R.,BLOM.S.E. & ROTH.R.H. "The Biochemical Basis of Neuropharmacology.2nd. Ed. Oxford University Press. London Toronto (1974).
35. RANDALL.L.O. Pharmacology of Methaminodiazepoxide.Dis.Nerv. Syst. 21 (march supp):7-10 (1960).
36. RANDALL.O.L.Pharmacology of Clordiazepoxide (Librium).Dis. Nerv. Syst. 22(july supp):7-15,(1961)
37. FARMACOS DE ABUSO. Prevención, Información Farmacológica y Manejo de Intoxicaciones. Editado por el Centro Mexicano de Estudios en Farmacodependencia. (1976).
38. BRANDT.A.L. OAKES.F.D. Preanesthesia Medication: Double-Blind Study of a New Drug, Diazepam. Anesthesia and Analgesia. Current Researches. Vol 44:1 Jan-Feb (1965).
39. FLOWERS.C.E. RUDOLPH.A.J. DESMOND.M.M.,Diazepam (Valium) as an Adjunct in Obstetric Analgesia. Obstetrics & Gynecology Vol 34:1 (jul.1969).
40. KRAMER.J.C. Treatment of Chronic Hallucinations With Diazepam and Phenotiazines. Diseases of the Nervous System. 28:593-594. (1967).
41. LOCKWOOD.W.R.ALLISON.F.: Injectable Diazepam: A new Drugs for the Treatment of Tetanus. J.of the Mississippi State Med. Assoc. Vol.VIII No.2 pag: 66-70 (1967)
42. KAHLER. R.L. Diazepam-Induce Amnesia for Cardioversion.Amer Med.Assoc.J. 200:997-998.(1967).
43. ATTALLAH.H. ALVARES.A.P.: How the Liver Metabolizes Foreign Substances. Human Physiology and the Environment in Health and Disease. Sci. Amer. pag:60-69 (1976).
44. LEDERMAN.MB. Los Tranquilizantes pueden ser peligrosos. Nego Banc. Julio 31 de 1976. pag:61-63.
45. SIEGEL.G.J.,ALBERS.R.W.,KATZMAN.R.AGRANOFF.B. Basic Neurochemistry. Little,Brown Ed. (1972). pag:218-230.