

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS**

**ESCUELA DE FARMACIA**

**UTILIZACIÓN DEL MÉTODO QUIMERA PARA LA COMBINACIÓN DE  
BENZODIACEPINAS CON INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTURA  
DE SEROTONINA, PARA ELABORAR UN ÚNICO FÁRMACO EN EL  
TRATAMIENTO DEL TRASTORNO DE LA ANSIEDAD**

**MODALIDAD DE TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO DE  
LICENCIATURA EN FARMACIA**

**MARVIN EDUARDO MORA GARCÍA**

**TUTOR**

**DENNIS JIMÉNEZ VARGAS**

**SEDE ARANJUEZ, SAN JOSÉ, MARZO, 2022**

## Contenidos

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN.....	14
Planteamiento del Problema .....	15
Objetivos.....	17
Objetivo general.....	17
Objetivos específicos .....	17
Justificación .....	18
Antecedentes.....	20
Antecedentes históricos .....	20
Antecedentes internacionales.....	21
Antecedentes nacionales .....	22
Proyecciones .....	22
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO.....	23
Historia de los medicamentos .....	23
Importancia del desarrollo de medicamentos innovadores.....	25
Fases de desarrollo de los nuevos medicamentos.....	26
Descubrimiento de fármacos desde la química medicinal.....	28
Estrategia para identificar compuestos líderes .....	28
Diseño de fármacos asistido por computadora .....	29
El DIFAC es una integración de métodos .....	29
Cribado virtual y su filtro computacional.....	31
Quimioinformática.....	33
QSAR y métodos comunes .....	33
Metodo quimera en el desarrollo de nuevos fármacos .....	34
Trastorno de la ansiedad .....	36

Efecto Bioquímico en el desencadenamiento de la ansiedad. ....	40
Relación del cerebro y la generación de la crisis de ansiedad.....	44
Patologías neurológicas en el trastorno de la ansiedad.....	46
Afectación producida por los trastornos de la ansiedad en el sistema cardiaco .....	46
Enfermedades gastrointestinales relacionadas con el trastorno de la ansiedad .....	47
Características de las Patologías respiratorias en el trastorno de la ansiedad	47
Enfermedades endocrinas producidas por los trastornos de ansiedad .....	47
Enfermedades mentales desarrolladas por trastornos de ansiedad .....	47
Diagnóstico de los trastornos de la ansiedad .....	48
Tipos de trastornos de ansiedad.....	50
Fobia social.....	50
Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG).....	50
Psicoterapias en los trastornos de la ansiedad .....	50
Guías clínicas para los tratamientos del manejo de la ansiedad .....	52
Benzodiazepinas .....	52
Propiedades y acciones clínicas.....	53
Efecto ansiolítico .....	53
Farmacocinética de las Benzodiazepinas.....	54
Metabolismo de las Benzodiazepinas .....	54
Mecanismo de acción de Benzodiazepinas.....	55
Bioquímica de las benzodiazepinas .....	57
Desarrollo de tolerancia por parte de los usuarios de benzodiazepinas .....	59
Efectos adversos relacionados con el uso de Benzodiazepinas .....	59

Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina .....	61
Bioquímica de los ISRS.....	66
Efectos secundarios de los Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina .....	72
Síndrome serotoninérgico .....	72
Utilización de Paroxetina-Alprazolam en casos de trastorno de ansiedad generalizada y depresión.....	73
CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO.....	77
Enfoque de Investigación .....	77
Diseño de la investigación .....	78
Descriptivo.....	79
Experimental.....	79
Fuentes de información.....	80
Fuentes de información primarias .....	80
Fuentes de información secundarias .....	81
Fuentes de información terciarias .....	82
Procedimiento de selección de la población .....	82
Delimitación de la población .....	83
Tipo de muestra .....	83
Criterios de inclusión.....	83
Criterios de Exclusión.....	84
Instrumentos para utilizar .....	84
Categoría de análisis .....	85
Procedimiento de recolección y análisis de datos.....	87
Procedimiento para análisis de datos .....	87

CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	89
Análisis SAR de las moléculas de Alprazolam y Paroxetina .....	89
Análisis de los resultados obtenidos a partir de las características fisicoquímicas de las fracciones de los fármacos Alprazolam y Paroxetina para la elaboración de análogos ..	91
Modificaciones estructurales a las moléculas de Alprazolam y Paroxetina .....	91
Modificaciones estructurales a las fracciones de moléculas de Alprazolam y Paroxetina para la elaboración de los análogos respectivos .....	93
Propiedades fisicoquímicas de los análogos de Alprazolam y Paroxetina .....	100
Solubilidad en agua de los análogos de Alprazolam y Paroxetina .....	104
Farmacocinética de los análogos de Alprazolam y Paroxetina .....	107
Drogabilidad de los análogos de Alprazolam y Paroxetina.....	111
Lipofilicidad de los análogos de Alprazolam y Paroxetina .....	116
Predicción de objetivos macromoleculares de los análogos de Alprazolam y Paroxetina .....	121
Anclaje molecular de los análogos para posible hit de Alprazolam y Paroxetina .....	128
Propiedades fisicoquímicas de las quimeras elaboradas a partir de las fracciones de.....	133
Paroxetina y Alprazolam .....	134
Solubilidad en agua de las quimeras elaboradas a partir de las fracciones de Paroxetina y Alprazolam .....	135
Farmacocinética de las quimeras elaboradas a partir de las fracciones de Paroxetina y Alprazolam .....	135
Drogabilidad de las quimeras elaboradas a partir de las fracciones de Paroxetina y Alprazolam.....	136
Lipofilicidad de las quimeras elaboradas a partir de las fracciones de Paroxetina y Alprazolam.....	136

Análisis de resultados de las quimeras elaboradas .....	137
<b>CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....</b>	<b>151</b>
Conclusiones.....	151
Recomendaciones .....	154
<b>CAPÍTULO VI REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>155</b>
Bibliografía.....	155
<b>CAPÍTULO VI. ANEXOS .....</b>	<b>164</b>

### Tablas

<b>Tabla 1. Psicofármacos Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina utilizados en niños.....</b>	<b>63</b>
<b>Tabla 2. Matriz de codificación .....</b>	<b>85</b>
<b>Tabla 3. Matriz de conceptualización .....</b>	<b>86</b>

### Figuras

<b>Figura 1. Escritura cuneiforme en arcilla, con recetas médicas de físicos de Nippur, Mesopotamia.....</b>	<b>23</b>
<b>Figura 2. Fases de un proyecto destinado a producir un fármaco comercializable que cubra una necesidad clínica específica .....</b>	<b>27</b>
<b>Figura 3. Etapas principales en el desarrollo clásico de un medicamento .....</b>	<b>28</b>
<b>Figura 4. Falsas expectativas y visión realista del diseño de fármacos.....</b>	<b>30</b>
<b>Figura 5. Diagrama de flujo en la elaboración de hits para su optimización y desarrollo .....</b>	<b>32</b>
<b>Figura 6. Descripción general de compuestos quiméricos con una diversidad de estructuras .....</b>	<b>35</b>

<b>Figura 7. Algoritmo de diagnóstico para el paciente ansioso .....</b>	<b>36</b>
<b>Figura 8. Estructuras químicas de catecolaminas. ....</b>	<b>41</b>
<b>Figura 9. El cerebro como centro generador de las crisis de ansiedad.....</b>	<b>45</b>
<b>Figura 10. Algoritmo para el diagnóstico diferencial de las crisis de pánico. .</b>	<b>49</b>
<b>Figura 11. Algoritmo de actuación ante un nuevo diagnóstico de ansiedad ..</b>	<b>51</b>
<b>Figura 12. Mecanismo de acción de benzodiazepinas .....</b>	<b>56</b>
<b>Figura 13. Descripción general de los mecanismos moleculares de la recaptación de 5-HT en el cerebro .....</b>	<b>66</b>
<b>Figura 14. Representación de la síntesis de serotonina a partir de L triptófano. .....</b>	<b>67</b>
<b>Figura 15. Síntesis e inactivación de serotonina .....</b>	<b>69</b>
<b>Figura 16. Representación de los ISRS sobre el receptor SERT.....</b>	<b>71</b>
<b>Figura 17. Sitio de unión de los ligandos sobre el receptor de GABA .....</b>	<b>74</b>
<b>Figura 18. Resultados de la predicción de objetivos macromoleculares de la molécula de Alprazolam y análogos .....</b>	<b>121</b>
<b>Figura 19. Resultados de la predicción de Unión a receptores y transportadores de Serotonina de la molécula de Paroxetina y análogos 1-5 .....</b>	<b>122</b>
<b>Figura 20. Resultados de la predicción de Unión a receptores y transportadores de Serotonina de la molécula de Paroxetina y análogos 6-10 .....</b>	<b>123</b>
<b>Figura 21. Resultados de la predicción de Unión a receptores y transportadores de Serotonina de la molécula de Paroxetina y análogos 12-15 .....</b>	<b>124</b>
<b>Figura 22. Resultados de la predicción de Unión a receptores y transportadores de Serotonina de la molécula de Paroxetina y análogos 16-20 .....</b>	<b>125</b>
<b>Figura 23. Resultados de la predicción de Unión a receptores y transportadores de Serotonina de la molécula de Paroxetina y análogos 21-25 .....</b>	<b>126</b>

<b>Figura 24. Resultados de la predicción de Unión a receptores y transportadores de Serotonina de la molécula de Paroxetina y análogos 26-3 .....</b>	<b>127</b>
<b>Figura 25. Puntos de sustitucion de Benzodiacepinas y molécula de alprazolam .....</b>	<b>138</b>
<b>Figura 26. Puntos de sustitución de la molécula de Paroxetina .....</b>	<b>139</b>
<b>Figura 27. Estructura criogénica de alfa1beta3gamma2L GABA(A)R, heteromérico humano de longitud completa, en complejo con alprazolam (Xanax), GABA y megacuerpo Mb38 PDB 6HUO .....</b>	<b>142</b>
<b>Figura 28. Estructura de rayos X del transportador de serotonina humana S439T complejado con paroxetina en el sitio central, PDB 6AWN.....</b>	<b>143</b>
<b>Figura 29. Molécula Quimera a partir del análogo 15-A y 20-P.....</b>	<b>148</b>
<b>Figura 30. Molécula Quimera a partir del análogo 15-A y 20-P.....</b>	<b>148</b>
<b>Figura 31. Estructura Química de la Glicilglicina.....</b>	<b>146</b>

### Cuadros

<b>Cuadro 1. Modificaciones estructurales a la Molécula de Alprazolam según criterio SAR.....</b>	<b>91</b>
<b>Cuadro 2. Modificaciones estructurales a la Molécula de Alprazolam para la generación de análogos .....</b>	<b>93</b>
<b>Cuadro 3. Modificaciones estructurales a la fracción de la molécula de Paroxetina según criterio SAR .....</b>	<b>96</b>
<b>Cuadro 4. Resultados propiedades fisicoquímicas de la molécula de alprazolam y sus análogos .....</b>	<b>100</b>
<b>Cuadro 5. Resultados propiedades fisicoquímicas de los análogos de Paroxetina .....</b>	<b>101</b>

<b>Cuadro 6. Resultados de solubilidad en agua de la molécula de Alprazolam y sus análogos .....</b>	<b>104</b>
<b>Cuadro 7. Resultados de solubilidad en agua de la molécula de paroxetina y sus análogos.....</b>	<b>105</b>
<b>Cuadro 8. Resultados farmacocinéticos de la molécula de alprazolam y sus análogos.....</b>	<b>107</b>
<b>Cuadro 9. Resultados farmacocinéticos de la molécula de Paroxetina y sus análogos.....</b>	<b>108</b>
<b>Cuadro 10. Resultados de Drogabilidad de la molécula de alprazolam y sus análogos.....</b>	<b>111</b>
<b>Cuadro 11. Resultados de Drogabilidad de la molécula de Paroxetina y sus análogos.....</b>	<b>112</b>
<b>Cuadro 12. Resultados de Lipofilicidad de la molécula de Alprazolam y sus análogos.....</b>	<b>116</b>
<b>Cuadro 13. Resultados de Lipofilicidad de la molécula de Paroxetina y sus análogos.....</b>	<b>117</b>
<b>Cuadro 14. Resultados del anclaje molecular para los análogos con posibilidad de hit de la molécula de alprazolam .....</b>	<b>128</b>
<b>Cuadro 15. Representación de afinidad de unión de 6HUO.....</b>	<b>129</b>
<b>Cuadro 16. Resultados del anclaje molecular para los análogos con posibilidad de hit de la molécula de Paroxetina .....</b>	<b>130</b>
<b>Cuadro 17. Representación de afinidad de unión de 6AWN.....</b>	<b>131</b>
<b>Cuadro 18. Combinación de los análogos de alprazolam y Paroxetina para la elaboración de las Quimeras.....</b>	<b>133</b>
<b>Cuadro 19. Resultados de las propiedades fisicoquímicas de las quimeras ..</b>	<b>134</b>

<b>Cuadro 20. Resultados de solubilidad en agua de las quimeras.....</b>	<b>135</b>
<b>Cuadro 21. Resultados farmacocinéticas de las quimeras .....</b>	<b>135</b>
<b>Cuadro 22. Resultados de drogabilidad de las quimeras elaboradas a partir de los análogos de Alprazolam y Paroxetina .....</b>	<b>136</b>
<b>Cuadro 23. Resultados de lipofilidad de las quimeras .....</b>	<b>136</b>

## CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

La ansiedad se ha visto experimentada en muchas personas, ya que se presentan situaciones, las cuales desencadenan una respuesta emocional reflejada en el organismo, como un estado de alerta. Debido a esta problemática, entre los trastornos mentales en América Latina y el Caribe, los trastornos de ansiedad ocupan el 3.4 % de la población según un estudio de la OMS, y otra cifra a destacar es que, en Chile, en el 2017, alcanza el 6.5 % de la población, lo que se traduce a más de un millón de personas<sup>1-2</sup>.

Desde hace muchos años la ansiedad ha estado integrada en la sociedad, en ocasiones de una manera oculta como una enfermedad no tratada, por lo que muchas personas no buscan ayuda. El resultado de este tipo de situaciones puede llegar a agravar el cuadro clínico. Desde hace más de medio siglo, el uso de tratamientos para el manejo de la ansiedad ha tenido un papel fundamental, para disminuir los síntomas presentados por pacientes con cuadros en algunos casos muy graves o exacerbados, en los cuales destaca un deterioro en la salud física y mental<sup>3</sup>.

Este tipo de situaciones se ven acompañadas por crisis de pánico, fobia, y sentimiento de que la persona muere; por lo consiguiente, se busca un efecto rápido de los tratamientos, en estos casos la aplicación de benzodiazepinas y como terapia adjunta inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina. El desarrollo de la investigación estuvo enfatizado en el control de la ansiedad, ya que si bien se sabe que desde el año 1977 se prescribían benzodiazepinas con criterio para la prescripción, debido a esto se habló de “estrés”, y conforme pasaron los años ese término cambio y se distinguieron los síntomas característicos de los trastornos de ansiedad<sup>3</sup>.

Actualmente, el desarrollo de nuevos fármacos involucra un largo proceso donde va a iniciar identificando compuestos, los cuales tienen como objetivo actuar sobre un blanco terapéutico o explicado de otra forma que muestre actividad biológica. Como se puede ver, el sentido de esta investigación se centrará en la elaboración de un fármaco, donde se buscó

elaborar una molécula a partir de dos moléculas existentes; debido a esto, el nuevo fármaco presentó propiedades óptimas para ser considerada un hit<sup>4</sup>.

Posterior a este desarrollo, se evaluaron las características farmacocinéticas de la molécula, dentro de las cuales se buscó mejorar la solubilidad acuosa para poder ser administrada mediante la vía oral, y además se buscó mejorar la absorción gastrointestinal, liposolubilidad y drogabilidad; cabe destacar que el procedimiento siempre va a ser dirigido hacia un modelo in silico, por lo que los resultados obtenidos se desarrollaron mediante modelos virtuales, dirigidos a la práctica de la química medicinal<sup>4</sup>.

### **Planteamiento del Problema**

La industria farmacéutica está enfocada en la salud de las personas, por lo cual, con el desarrollo de nuevas tecnologías, también ha venido a renovar el mercado de los medicamentos. La Farmacia se ha visto envuelta en una transición desde el pasado a la actualidad; conforme se entiende esto se ve cómo los tratamientos para la ansiedad son cada día más frecuentes; desarrollar estrategias y acciones que mejoren la calidad de los productos farmacéuticos es de vital importancia, ya que contribuyen a que se mejore la adherencia, reducción de efectos adversos y el estado de salud del paciente<sup>5</sup>.

La salud mental va a contribuir significativamente en la calidad de vida de las personas, por lo que los trastornos mentales constituyen una carga tanto económica como social, por la incapacidad que en muchos casos producen. Los trastornos de ansiedad, que están asociados a otras patologías son una de las causas más frecuentes de consulta en atención primaria. La carencia de una falta de presentación y la asociación a otras enfermedades, además de que a veces son muy largas, genera un grupo de pacientes que dan como resultado que los trastornos de ansiedad sean de las enfermedades mentales más comunes, y existe una alta prevalencia de aproximadamente 2-8% en la población general y 10-12% en las consultas de atención primaria<sup>4</sup>.

Situaciones como enfrentar acontecimientos traumáticos, que no están dentro de la rutina normal de las personas, generan daños en la fisiología cerebral normal, que son asociados a síntomas graves de ansiedad, por lo que el tratamiento farmacológico se divide en dos fases: a corto plazo o agudo y a largo plazo o de mantenimiento; primeramente, a corto plazo va a referirse a un tratamiento agudo de una crisis ansiosa, en el cual se utilizarán benzodiazepinas, como por ejemplo lorazepam, alzapram o diazepam. No obstante, se debe ver la efectividad del fármaco con respecto al paciente y sus características clínicas<sup>5</sup>.

Por otra parte, a largo plazo se aplican, cuando el paciente ya está estable, los tratamientos como los inhibidores selectivos de recaptura de serotonina (ISRS), que tienen un buen efecto en el paciente, además de tener un amplio rango terapéutico, el manejo de la ansiedad en otros pacientes requiere de terapias combinadas, en las cuales se les administran dos fármacos, por lo que se genera la siguiente pregunta<sup>6</sup>:

¿Es posible elaborar un fármaco, combinando benzodiazepinas con inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina para el tratamiento de la ansiedad, utilizando el método Quimera?

## Objetivos

### Objetivo general

Analizar la combinación de benzodiazepinas con inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina mediante el método Quimera, para la elaboración de un único fármaco en el tratamiento del trastorno de la ansiedad.

### Objetivos específicos

- Evaluar las características de los estudios SAR de Paroxetina (Benzodiazepina) y Alprazolam (Inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina), mediante revisión bibliográfica, para la elaboración de análogos con actividad sobre sus receptores.
- Identificar propiedades fisicoquímicas, farmacocinéticas y de drogabilidad, de análogos de Paroxetina y Alprazolam, mediante métodos in silico.
- Predecir la interacción de los análogos de Alprazolam y Paroxetina con sus dianas moleculares, mediante técnicas in silico de anclaje molecular.
- Diseñar moléculas Quimera mediante la combinación de análogos de Benzodiazepinas con inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina.

## **Justificación**

La ansiedad es una alteración emocional en la que la causa puede venir de lo desconocido para el paciente, donde las respuestas del grupo de personas son subjetivas, fisiológicas y conductuales, similares al miedo. Los trastornos de ansiedad se clasifican como enfermedades de mucha importancia, ya que generan un desbalance familiar tanto en el paciente como en el aspecto personal, y además afectan la calidad de vida, el aspecto socioeconómico, debido a que tienen que dedicar un aporte asistencial, Por otra parte, disminuye la productividad laboral; entre otros aspectos, este tipo de trastornos hacen que entre el 14 y el 18% de la población padece depresión y/o estados de ansiedad que son clínicamente significativos, pero únicamente el 3 o 4% de los casos van a ser adecuadamente diagnosticados<sup>7</sup>.

El desarrollo de fármacos innovadores va a ser una de las principales características cuando se habla de medicina moderna, ya que durante décadas se vino innovando la industria farmacéutica, porque se han elaborado medicamentos que permiten, más que tratar, prevenir enfermedades con un mayor rango de eficacia y seguridad para el paciente, con el fin de mejorar el pronóstico, la calidad y la sobrevivencia de él, por lo cual es indispensable la investigación de este nuevo tipo de terapias, o en otro campo mejorar las ya existentes, por lo que se plantea, en esta investigación, la conjugación de terapias para el tratamiento de los trastornos de la ansiedad, facilitando, por medio de modelos in silico, el desarrollo de nuevos fármacos<sup>8</sup>.

La salud mental contribuye de una manera significativa en la calidad de vida de las personas; se parte de este hecho para realizar la investigación, ya que dentro de las patologías que afectan este estado, se encuentran los trastornos de la ansiedad, los cuales son equivalentes a un deterioro en la salud física y emocional de las personas, ya que, según la OMS: "La salud Mental es un estado de completo bienestar físico, mental y social y no solamente la ausencia de afecciones o enfermedades"<sup>9</sup>.

De acuerdo con la patología, va a englobar la interacción entre un estado de vulnerabilidad específicamente de orden neurobiológico y de variables ambientales, por lo que se encontró un vínculo en la disfunción de los sistemas de neurotransmisores, en este caso noradrenalina y serotonina, por lo que el autor del presente trabajo investigativo se enfocará en tratamientos de dos grupos en específico: los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina y las benzodiazepinas<sup>10</sup>.

Los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina están indicados en diversas subclasificaciones del trastorno de la ansiedad, como por ejemplo TAG y TAS; en este caso se contempla que este tipo de fármacos están bien tolerados por los pacientes, no constantes, pueden presentar efectos secundarios dentro de los primeros días, como inquietud, incremento de los síntomas de la ansiedad, nerviosismo, entre otros<sup>10</sup>.

Cuando se habla de las benzodiazepinas, estas también tienen indicación en los trastornos de la ansiedad, mejorando estados mentales y físicos, dentro de los cuales se pueden mejorar la angustia y los síntomas fisiológicos como la sudoración, síntomas digestivos y taquicardia; este tipo de fármacos van a tener acción sobre el sistema límbico, hipocampo y amígdala, además de las neuronas serotoninérgicas y noradrenérgica, pero con un efecto terapéutico más rápido<sup>11</sup>.

En síntesis, la utilización de inhibidores le ayuda al paciente en diversos factores, ya que no producen dependencia y van a ser seguros en casos de sobredosis; estos son de elección en pacientes que presenten cualquier subclasificación de ansiedad, con lo que se busca un pronóstico adecuado para llegar a un efecto terapéutico, sumándoles a estos las benzodiazepinas, y que trabajan en conjunto<sup>12</sup>.

Si bien se sabe estas van a tener un inicio de acción mucho más rápido, mientras los ISRS hacen su efecto, por lo cual se busca el mejor esquema de tratamiento para el paciente, combinando estos fármacos y haciendo un análisis *in silico*, se podría llegar a administrar una sola dosis y además reducir frecuencias de tratamiento, para así llegar a un punto donde

se comienza a bajar la dosis de benzodiazepinas, y así dejar el ISRS como tratamiento de largo plazo<sup>12</sup>.

La relevancia de esta investigación es evaluar, mediante datos virtuales, la combinación entre fármacos, y desarrollar una biblioteca virtual para obtener un determinado HIT, el cual será el fármaco para evaluar en este trabajo de investigación. El desarrollo siempre será dirigido a tratar a los pacientes con trastornos de ansiedad, por lo cual se evaluarán tanto características químicas como físicas, y se desarrollará un modelo in silico de la muestra a tratar. El análisis siempre buscará el método Quimera, ya que es bien sabido que es una combinación y en la cual se tendrán tres agentes: las benzodiazepinas, un enlazador y los ISRS, actuando como un solo elemento<sup>12</sup>.

### **Antecedentes**

En este apartado se mostrará cómo la farmacia ha estado involucrada en los tratamientos de la ansiedad. Como bien se sabe, las terapias psicológicas y las charlas que se les hacen a los pacientes no siempre resuelven el problema en su totalidad, por lo que ellos, a través del profesional en salud, buscan un tratamiento farmacológico. Además, como se puede demostrarlo, los BZD e ISRS han sido utilizados en los trastornos de la ansiedad, por lo que, contemplando antecedentes históricos, se puede llegar a la actualidad, donde se ve cómo se han integrado fármacos para elaborar un solo compuesto, con lo que estos antecedentes nos funcionarán como un precedente para la elaboración de la investigación.

#### **Antecedentes históricos**

Benedí et al., en el 2007, realizan un trabajo titulado "Ansiedad. Tratamiento farmacológico y fitoterapéutico", el cual relata cómo la ansiedad va a estar estrechamente relacionada con trastornos en el entorno social y laboral de las personas, por lo que, cuando esto ocurre, la persona se exige cada vez más, lo que conlleva a buscar un tratamiento

farmacológico, por lo que el farmacéutico debe estar preparado para realizar el debido seguimiento, en colaboración con el médico tratante<sup>13</sup>.

### **Antecedentes internacionales**

Sarudiansky<sup>14</sup>, en el 2013, indica que las conductas “de tipo ansioso”, “inquietud y desasosiego”, podrían ser observadas en distintas etapas de la historia, ya que, desde los primeros textos atribuibles a la disciplina médica occidental, ya hacían referencia a estados de angustia o aflicción que acompañaban el curso de distintas enfermedades físicas, pero de tal modo que no fueran circunscritos a cuadros mórbidos específicos. Dentro de la historia se puede mencionar que en el siglo V a. C., en “Aforismos y sentencias”, Hipócrates explicaba sobre un enfermo, y el médico manifestó: “En el día tercero estuvo muy caído, tuvo sed, congoja en el estómago, mucha inquietud y aflicción con angustias, deliró”.

En el 2014, Martínez et al.<sup>15</sup> realizan un trabajo donde ponen de manifiesto la necesidad de investigar cómo podrían prevenir la ansiedad. El estudio se realizó en una población de 106 estudiantes de la Facultad de Educación de la Universidad Complutense de Madrid, en el cual se les aplicó un cuestionario, con lo que obtuvieron un gran porcentaje de alumnos con una elevada ansiedad, por lo que se valora la salud mental en las universidades, además de una guía para nuevas investigaciones.

Los conocimientos en biología molecular y celular han tenido un crecimiento considerable a través de los últimos años, dado el caso del campo de la biología química, ya que ha permitido la aplicación del conocimiento en el ámbito químico para desarrollar biomoléculas que actúen de una manera específica en la membrana celular y en las células. Estos conceptos se han traducido en el desarrollo de nuevos fármacos a partir de moléculas quiméricas, las cuales muestran un direccionamiento y una molécula efectora entre la misma construcción química, además de que su función individual puede modularse, en gran medida, con estrategias de química de conjugación apropiadas mediante un enlazador<sup>16</sup>.

Melgarejo-Rubio et al.<sup>12</sup> (2020), en su trabajo titulado " Anticuerpos conjugados a fármaco: la nueva generación de terapias biotecnológicas contra el cáncer", mostraron la combinación de un anticuerpo monoclonal, un fármaco citotóxico con alta potencia y un enlazador químico que los une, para formular un solo fármaco, el que está dentro de las nuevas generaciones de anticuerpos monoclonales, los cuales tienen actividad contra las células cancerosas. Este tipo de fármacos fueron conocidos como anticuerpos conjugados a fármacos.

### **Antecedentes nacionales**

Navas Orozco et al.<sup>17</sup>, en el 2012, realizaron una revisión, la cual está dirigida a la atención primaria, describieron los diversos tipos de ansiedad existentes, además de que buscaron cómo abordar a los pacientes con ansiedad, para así determinar cuál tratamiento sería mejor para la salud física y mental, además de que buscaron la prevención primaria y secundaria, para así concluir en que la ansiedad va a estar estrechamente relacionada con cambios en la vida, que se podrían considerar normales.

### **Proyecciones**

- Se pretende describir, mediante revisión bibliográfica, los estudios SAR de las benzodiazepinas y los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina.
- Se procura desarrollar, mediante el método Quimera, un fármaco con características funcionales, para el receptor de benzodiazepinas e inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina.
- Se pretende analizar, mediante el análisis in silico, los mejores candidatos para un futuro fármaco con actividad frente a los trastornos de la ansiedad.

## CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

### Historia de los medicamentos

Los primeros humanos surgieron en un período relativamente reciente, en términos de cosmovisión, durante la evolución del universo y la aparición del planeta Tierra. Como lo menciona Carl Sagan, en su libro “Los dragones del Edén”, “el mundo es viejísimo y el ser humano sumamente joven”. Además del concepto de seres sobrehumanos, dioses que tenían poder sobre las enfermedades y las fuerzas de la naturaleza, surgieron supersticiones y brebajes, a los que se les asignaba un eventual poder curativo<sup>18</sup>.

**Figura 1. Escritura cuneiforme en arcilla, con recetas médicas de físicos de Nippur, Mesopotamia**



Fuente: imagen tomada de [www.isciii.es](http://www.isciii.es).

Por instinto, y observando además a bestias, aves y animales domésticos, descubrieron que estos se trataban sus propias dolencias, al comer tal o cual hierba; ellos siguieron su ejemplo, y por medio de un lento y doloroso proceso de ensayo y error,

aprendieron a distinguir los venenos de los alimentos y de las plantas con poder curativo. Quizás aquellos primeros remedios incluían algunos órganos de animales y también ciertos elementos minerales<sup>18</sup>.

Según este diseño experimental, se realizaron aplicaciones en la curación de fracturas, alivio del dolor y heridas, de tal manera que se elaboraron con ciertos componentes como agua, lodo, alguna hoja (con poder curativo); en este caso se aplicaron para contrarrestar algún tipo de malestar, y posteriormente se comenzó a popularizar y extender entre los habitantes. Debido a los descubrimientos, los pobladores encontraron que el color rojo tiene un importante valor, ya que muchas plantas medicinales presentaban esta pigmentación; así mismo, muchos medicamentos presentaban esta coloración<sup>18</sup>.

Otro dato importante es que, debido a esta coloración, también se usaba en el embalsamamiento de las momias, ya que, dado el aspecto de vida, se utilizaba una combinación de aceite vegetal, probablemente aceite de sésamo, extracto de plantas o raíces "tipo bálsamo" que podría originarse de una especie de junco llamado *Scirpus holoschoenus*, goma vegetal, un azúcar natural que pudo ser extraído del árbol de acacia, crucialmente resina de alguna conífera, probablemente resina de pino. También existieron colgaduras rojas antiviruela en los cuartos de los enfermos, franela roja contra la ronquera, hilo rojo en el cuello contra el sangrado nasal, o píldoras rojas en la antigua China<sup>18</sup>.

Como se puede ver, los productos naturales han jugado un rol trascendental, y como principal implicación está el desarrollo de fármacos analgésicos, anticancerígenos, hipoglucemiantes, antibióticos, antimicóticos y antiparasitarios. En la actualidad se denota que un nuevo fármaco, en sus inicios, va a partir del hallazgo de un compuesto de origen natural, o bien se puede elaborarlo mediante la síntesis orgánica con una molécula que posea actividad biológica, pero dentro de esto no se reconoce que reúna las mejores condiciones de uso terapéutico, con lo cual se va a utilizar como un prototipo o cabeza de serie y se comienzan a analizar posibles modificaciones estructurales<sup>19</sup>.

Con esto lo que se busca es la optimización para dar una mejor actividad terapéutica utilizando los conocimientos biológicos, para buscar la mejor molécula con acción óptima; debido a eso, estas moléculas pueden ser analizadas, visualizadas e inclusive modificadas

tridimensionalmente para mejorar sus propiedades, y con esto se logra que cuando se unan a su receptor mejoren sus propiedades, en cuanto a potencial biológico, solubilidad y formulación. Este proceso es conocido como farmacomodulación, junto a las propiedades físicas, químicas y biológicas de las moléculas<sup>19</sup>.

Las propiedades farmacológicas de una sustancia pueden ser modificadas y analizadas, mediante el diseño molecular, de forma cualitativa y cuantitativa en términos de relaciones estructura-actividad, SAR y QSAR. Como se puede analizar, las plantas superiores son fuente de millones de moléculas, las cuales presentan gran variedad de estructuras diferentes, con funciones específicas para las plantas, y además pueden presentar actividad farmacológica útil para la sociedad<sup>19</sup>.

### **Importancia del desarrollo de medicamentos innovadores**

Dentro del desarrollo de las drogas o medicamentos innovadores, se busca cómo producir tratamientos que permitan prevenir y tratar enfermedades con el mayor porcentaje de éxito y seguridad. Gracias a esto, existen tratamientos que mejoran el pronóstico, calidad y sobrevida de los pacientes; se pueden mencionar ejemplos estadísticos, como que la sobrevida a los cinco años de los pacientes con cáncer entre 1975 y 1979 era del 49%, y posterior a esto tuvo un aumento del 67% en pacientes que eran diagnosticados a partir del 2003<sup>19</sup>.

Al igual que la esperanza de vida, también otro punto a considerar es la mortalidad por enfermedad cardiovascular, la cual tuvo una disminución del 28% entre 1997 y 2007, y la disminución del 45% de las muertes por paro cardiorrespiratorio e insuficiencia cardíaca entre 1999 y 2005. En estos casos, la introducción de nuevos fármacos ayudó a la disminución de la mortalidad; un tema a tratar es el de los antirretrovirales, ya que la mortalidad por SIDA, reportada en 1995, ha caído en un 83% en los Estados Unidos de América, además de que su tasa de transmisión también disminuyó en un 96 %, enfermedades como la diabetes mellitus tienen un 31% menos riesgo de desarrollar desórdenes lipídicos y ha disminuido en un 13% el riesgo de desarrollar hipertensión arterial<sup>19</sup>.

## **Fases de desarrollo de los nuevos medicamentos**

Los profesionales en salud están en la obligación de conocer todos los detalles de los productos farmacéuticos elaborados, porque van a llevar una crítica estricta de los productos confeccionados; también se evalúa la importancia de informar efectos adversos y educar a pacientes acerca de la participación en ensayos clínicos. También es de suma importancia que los pacientes puedan tener acceso a esta información, al igual que las instancias administrativas de los proveedores de salud y entidades reguladoras gubernamentales<sup>8</sup>.

El investigador está de acuerdo en que las agencias regulatorias de cada país norman sus respectivos procedimientos, para la aprobación de los ensayos clínicos y registro de medicamentos, por lo que es normal referirse a la normatividad de la Food and Drug Administration (FDA) de los EE. UU., para instruir el proceso de aprobación de un nuevo fármaco, dado el alto nivel de vigilancia y el alto grado de especialización requerido<sup>8</sup>.

Dentro del desarrollo de nuevos fármacos se encuentran diversas fases y etapas como las siguientes<sup>8</sup>:

- Exámenes de síntesis y tamizaje: es el proceso de investigación de los blancos terapéuticos y el desarrollo de nuevas moléculas que interactúan con estos blancos.

- Estudios preclínicos; evalúan la eficacia y seguridad de las nuevas drogas en animales de laboratorio.

- Fase I: es el primer estadio de desarrollo de medicamentos en seres humanos, con el fin de evaluar su perfil de seguridad con ensayos de dosis respuesta, en una pequeña muestra de voluntarios sanos; además de esto, se evalúan parámetros farmacocinéticos, vías de administración, interacciones con otros fármacos y alimentos. Para acceder a ensayos fase I, el fabricante debe incluir datos químicos y de manufactura, además de los resultados de pruebas en animales, con la finalidad de probar una nueva droga.

- Fase II: es aplicada a pequeños grupos de sujetos de investigación, con la finalidad de evaluar la eficacia, en pacientes que padecen una enfermedad en particular. En esta fase

se van a encontrar las relaciones entre la dosis administrada y la respuesta terapéutica generada, y en esta fase se aplica generalmente a cientos de personas.

– Fase III: en esta fase se va a determinar cómo se modifica la historia natural de la enfermedad en grupos numerosos de personas, generalmente cientos o miles de personas; en este caso se establecen criterios de superioridad, no inferioridad o equivalencia con respecto a la droga de comparación con placebo.

– Fase IV: se van a explorar nuevas indicaciones terapéuticas, formulaciones e interacciones; en este caso se va a comprobar la eficacia terapéutica real, el seguimiento de eventos adversos a largo plazo y el impacto en la calidad de vida.

En la actualidad se ha incluido el concepto de Fase 0, aplicada en el desarrollo de drogas oncológicas, por una respuesta a la normativa de la FDA para hacer más expeditiva la evaluación de nuevas moléculas y explorar nuevos agentes a dosis subterapéuticas<sup>8</sup>.

**Figura 2. Fases de un proyecto destinado a producir un fármaco comercializable que cubra una necesidad clínica específica**

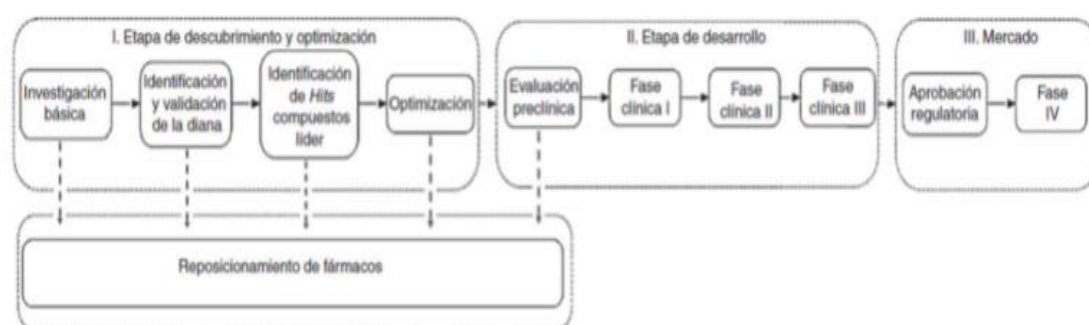
Fases de un proyecto «típico», destinado a producir un fármaco comercializable que cubra una necesidad clínica específica						
DESCUBRIMIENTO DEL FÁRMACO	DESARROLLO PRECLÍNICO	DESARROLLO CLÍNICO			APROBACIÓN POR LAS AUTORIDADES SANITARIAS	FASE IV
<ul style="list-style-type: none"> <li>Selección de la diana</li> <li>Búsqueda de la molécula de partida</li> <li>Optimización de la molécula de partida</li> <li>Evaluación de características farmacológicas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Farmacocinética</li> <li>Toxicología a corto plazo</li> <li>Formulación</li> <li>Síntesis a gran escala</li> </ul>	Fase I Farmacocinética, tolerabilidad, efectos secundarios en voluntarios sano	Fase II Ensayos a pequeña escala en pacientes para valorar eficacia y dosis Estudios toxicológicos a largo plazo	Fase III Ensayos clínicos controlados a gran escala	Se remiten los datos completos y son revisados por las autoridades sanitarias	Vigilancia tras la comercialización
2-5 años	1-5 años	5-7 años			1-2 años	
100 proyectos	20 compuestos	10	5	2	1,2	1
Fármaco candidato						
Compuesto en desarrollo						
				Remisión a la comisión de registro sanitario		
				Fármaco aprobado para su comercialización		

Fuente: imagen tomada de “Fases de desarrollo de un nuevo fármaco”<sup>8</sup>.

## Descubrimiento de fármacos desde la química medicinal

El desarrollo de un producto farmacéutico lleva múltiples procesos muy complejos, iniciando con la identificación del compuesto; este compuesto se va a unir a un blanco terapéutico; además de unirse, también podría mostrar actividad biológica en los ensayos de tamizaje, por lo cual a las moléculas que muestran esta actividad se les llama hits, y posterior a este se busca cuál molécula presenta propiedades farmacéuticas interesantes<sup>20</sup>.

**Figura 3. Etapas principales en el desarrollo clásico de un medicamento**



Fuente: imagen tomada de “Descubrimiento y desarrollo de fármacos: un enfoque computacional”<sup>21</sup>.

Lo que se busca, con este proceso, es que las nuevas moléculas posean una buena solubilidad acuosa, adecuada para administrarse vía oral, entre otras propiedades farmacocinéticas. A estos compuestos se les llamara líderes o cabezas de serie; generalmente los hits son encontrados mediante el tamizaje, ya que se analiza un gran número de moléculas, pero los compuestos cabezas de serie van a ser desarrollados mediante los hits y se van a ir modificando, tomando en consideración que el número de moléculas orgánicas sintéticamente factibles es de alrededor de  $10^{20}$  y  $10^{24}$ , como se observa sin la utilización de técnicas computacionales no se podría desarrollar su análisis<sup>20</sup>.

### Estrategia para identificar compuestos líderes

Existen diferentes estrategias para el desarrollo de compuestos líderes, por lo que mediante procesos experimentales y computacionales se busca la optimización de las moléculas para el estudio, por lo que se van a encontrar diversas etapas<sup>20</sup>:

- Optimización de fármacos ya aprobados para su uso clínico; lo que se busca es mejorar eficacia y reducción de efectos adversos.
- Ensayo biológico sistemático de colecciones de compuestos.
- Uso de información biológica disponible.
- Diseño de fármacos asistido por computadora (DIFAC).

### **Diseño de fármacos asistido por computadora**

Este procedimiento busca, como principal característica, entender las relaciones entre la estructura y la actividad biológica y farmacológica de un compuesto de interés; además, tiene como objetivos<sup>20</sup>:

1. Diseño o identificación de nuevos compuestos: se entiende que se van a buscar nuevas estructuras, con efecto biológico, para ubicarlas en la categoría terapéutica deseada.
2. Seleccionar candidatos: este proceso va a ayudar a buscar y distinguir, por medio de métodos computacionales, moléculas de interés, y estas se encaminan primeramente en las pruebas experimentales, pero con el cuidado de que la simulación de las pruebas no puede reemplazar a los experimentos.
3. Optimizar líderes para mejorar las propiedades deseadas y disminuir los efectos adversos.

### **El DIFAC es una integración de métodos**

En el caso del DIFAC integra diversas áreas; en esta investigación se incluyen la bioinformática, la quimioinformática, la visualización de datos, el modelado molecular y la química teórica; estos métodos emplean diversas características como: sistema, información experimental y objetivos específicos del proyecto. El DIFAC también va a presentar lo que se llaman falsas expectativas, que frecuentemente están asociadas con el diseño asociado a fármacos por computadora, las cuales se resumen en la tabla brindada por los autores Saldívar-González et al.<sup>20</sup>:

**Figura 4. Falsas expectativas y visión realista del diseño de fármacos**

<b>Falsa expectativa</b>	<b>Visión realista</b>
Las computadoras pueden diseñar fármacos	Los métodos computacionales no diseñan fármacos por sí solos; forman parte de un esfuerzo multidisciplinario para alcanzar un objetivo extremadamente complejo
Un cálculo teórico (por ejemplo de acoplamiento molecular o <i>docking</i> ) demuestra la unión fármaco-blanco molecular	Cálculos de acoplamiento molecular dan hipótesis y proponen modelos de unión; se utilizan como apoyo a los experimentos que son los que demuestran la unión
Se puede diseñar fármacos apretando botones ( <i>push-a-bottom drug discovery</i> )	El DIFAC es un proceso que requiere gran cantidad de preparación, análisis e interpretación de resultados que se obtienen de la computadora
El DIFAC es rápido porque lo hacen las computadoras	No; la preparación de datos e interpretación de resultados, que forman parte fundamental del DIFAC, son procesos que requieren de un tiempo que puede durar meses

Fuente: Imagen tomada de “Descubrimiento y desarrollo de fármacos: un enfoque computacional”<sup>20</sup>.

De acuerdo con esto, se entiende que cuando se diseñan fármacos, las computadoras no los pueden realizar por sí mismas; comprendiendo esto se genera la pregunta: ¿Algún medicamento se ha diseñado por métodos computacionales? De acuerdo con lo descrito por los autores, esto no ha sido posible, con lo cual una computadora no puede realizar diseños de fármacos de manera automatizada, ya que para que un diseño sea efectivo, se tienen que diseñar modelos teóricos, y a su vez estos integrar pruebas biológicas o biofísicas<sup>20</sup>.

Estos métodos computacionales forman parte de un esfuerzo multidisciplinario, que involucra otras áreas como síntesis orgánica, productos naturales y HTS; debido a esto, se puede indicar que, cuando se realizan cálculos computacionales, no se puede demostrar cómo una molécula pueda unirse a una enzima. En el acoplamiento molecular automatizado se ven cálculos cuando se realiza la predicción del modo de unión de la molécula con su respectivo blanco molecular; debido a esto, no se muestra visualmente dicha unión molecular y, por otra parte, otra falsa expectativa es que no se pueden diseñar fármacos presionando botones, y que los análisis de computadora son rápidos<sup>20</sup>.

Todos estos análisis llevan un tiempo prolongado; el procesamiento de los datos puede ser rápido, ya que, dependiendo de las capacidades en hardware del equipo, puede ser ventaja en lo que compete a procesamiento de datos, pero la interpretación de datos lleva mucho más cuidado y tiempo, ya que se deben validar métodos computacionales, además de

que se tienen que encontrar parámetros óptimos para dar a conocer cálculos apegados a la realidad<sup>20</sup>.

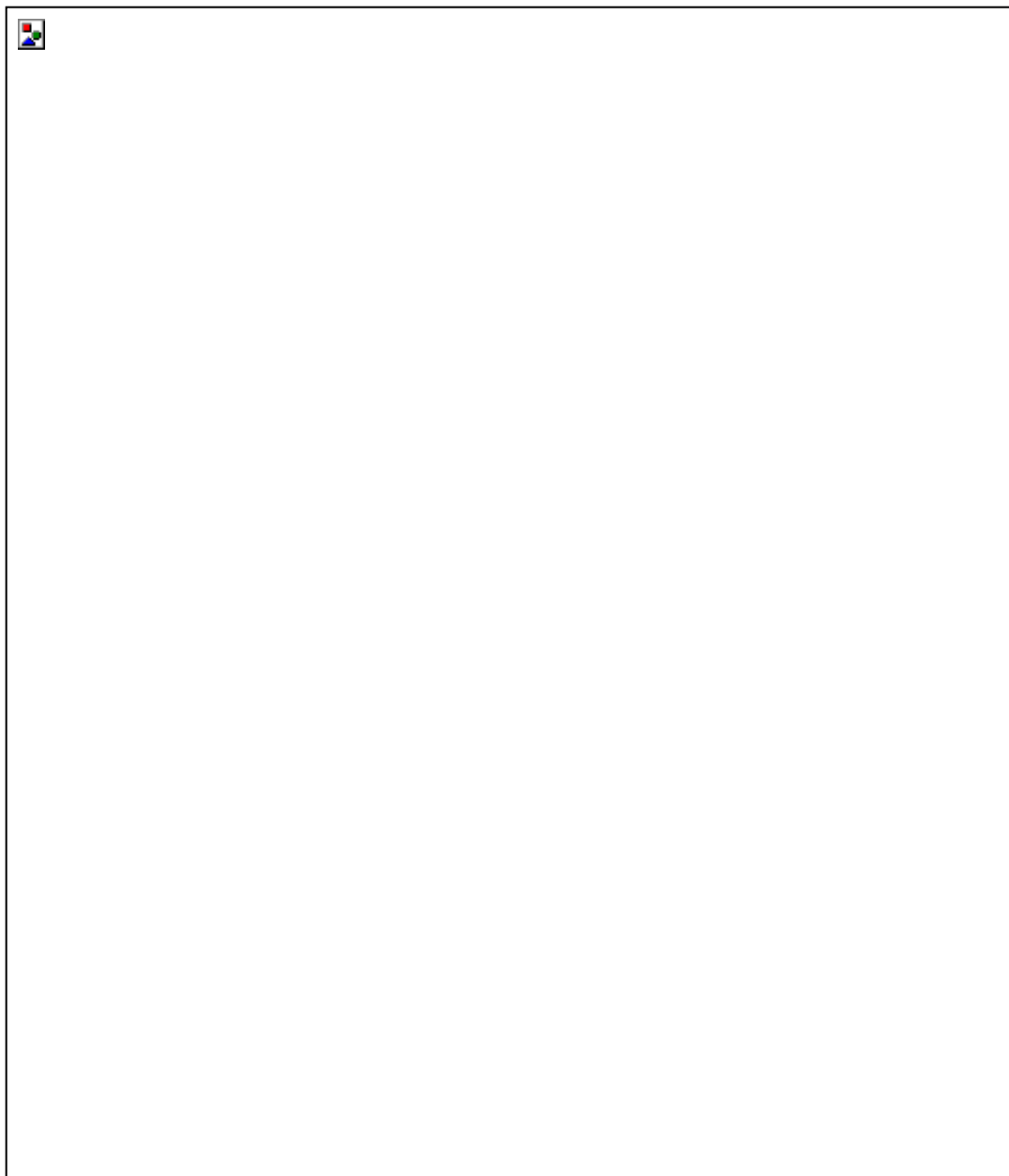
A lo que respecta a los farmacóforos en los modelados computacionales, se definen como arreglos tridimensionales modificando características mínimas estéricas y electrónicas, en las cuales se garantizan interacciones óptimas con un blanco farmacológico específico; con esto se busca desencadenar o bloquear una respuesta biológica específica<sup>20</sup>.

Esta visualización tridimensional del farmacóforo puede ser bi o tridimensional, pero con el cuidado de que este farmacóforo no va a representar una molécula real, este modelo es abstracto y va a indicar la capacidad de interacción molecular de un grupo de compuestos dirigidos a un blanco farmacológico específico, por lo que un farmacóforo puede ser considerado como el común denominador de un grupo de moléculas activas<sup>20</sup>.

### **Cribado virtual y su filtro computacional**

El modelo in silico de moléculas selecciona candidatos llamados hits, en los cuales se va a evaluar, experimentalmente, este cribado virtual, que va a reducir significativamente el número de ensayos biológicos que se podrían realizar si no existiera una selección de compuestos. No obstante, en un proceso predictivo y debe integrarse con ensayos experimentales, los cuales validan las predicciones elaboradas en el ensayo in silico<sup>20</sup>.

**Figura 5. Diagrama de flujo en la elaboración de hits para su optimización y desarrollo**



Fuente: imagen tomada de “Descubrimiento y desarrollo de fármacos: un enfoque computacional”<sup>20</sup>.

De acuerdo con los fármacos aprobados, en el cribado virtual se va a destacar el reposicionamiento de fármacos, en el cual se busca encontrar una nueva aplicación terapéutica distinta a la que un fármaco fue diseñado y posiblemente variando la dosis original del fármaco, esta estrategia busca reducir los gastos y tiempo de investigación, con esto se genera una hipótesis: “moléculas similares tienen propiedades similares”<sup>20</sup>.

Por eso, al partir de esta hipótesis se designa que, aplicando estrategias computacionales, se podrían reposicionar fármacos ya existentes; como ejemplo de esto se tiene que la olsalazina se ha podido reposicionar como un anticancerígeno, ya que su principal función ha sido la de antiinflamatorio aprobado para su uso clínico, y originalmente era identificada como un agente hipometilante gracias a la búsqueda de similitud asistida por computadora en DrugBank<sup>20</sup>.

### **Quimioinformática**

Otra herramienta importante en la combinación de los recursos informáticos y datos químicos, en los que la información química va a emplear el manejo, la visualización y el análisis sistemático de los datos brindados; además, permite analizar eficientemente miles de datos, y por otra parte es posible manejar y organizar información, visualizar el espacio químico, hacer minería de datos y establecer asociaciones matemáticas; esto, entre la estructura y actividad, se puede mencionar como un ejemplo importante al de las relaciones cuantitativas estructura-actividad, llamadas también QSAR<sup>20</sup>.

### **QSAR y métodos comunes**

El QSAR mencionado anteriormente utiliza cálculos; estos métodos QSAR se podrían dividir en tres grupos<sup>20</sup>:

- Primer grupo: utilizan un número relativamente pequeño de descriptores; entre sus ejemplos se mencionan los efectos hidrófobos, estéricos y electrostáticos.
- Segundo grupo: relacionado con propiedades calculadas a partir de la conectividad molecular, por lo cual son fórmulas estructurales bidimensionales, y se van a denominar estudios QSAR en 2 dimensiones o QSAR-2D.
- Tercer grupo: relaciona los métodos en los descriptores obtenidos por la representación tridimensional de las estructuras, y se les conoce como QSAR en 3

dimensiones o QSAR-3D. Un ejemplo de este es el análisis comparativo de campos moleculares.

Como se puede ver, los estudios QSAR pueden ser clasificados debido al tipo de métodos de correlación empleados, ya que pueden ser métodos lineales, como por ejemplo los casos de la regresión lineal o regresión lineal múltiple, y regresión no lineal.

### **Metodo quimera en el desarrollo de nuevos fármacos**

En el ámbito de desarrollo de nuevas moléculas también se establece la utilización de moléculas quiméricas, ya que va a ser la construcción de dos o más componentes en una sola molécula, con el fin de constituir un efecto terapéutico, diseñando un nuevo agente biológico. Este tipo de moléculas podrían llamarse variantes de una molécula original, pero con ciertas mejoras, ya que presenta una molécula bifuncional, en la que una de las unidades va a dirigir la molécula a una zona en específico y el segundo componente ejerce una actividad farmacológica. Algunas disciplinas atribuyen este tipo de nombres a moléculas múltiples de doble función también llamadas: quimeras, híbridos, bioconjugados, compuestos bifuncionales, moléculas de multidirección, compuestos de ingeniería, según el campo donde se trabajen, pero siguiendo el mismo concepto tres agentes unidos para elaborar un solo compuesto con actividad en un organismo vivo<sup>16</sup>.

El desarrollo de la biología molecular y celular ha tenido un incremento en el ámbito de la salud muy considerable, ya que nuevas tecnologías se han involucrado en la innovación de tratamientos. Por otra parte, la biología química ha permitido la aplicación de los conocimientos bioquímicos en la confección de biomoléculas, las cuales actúan a nivel de membrana celular e intracelular, por lo que las nuevas rutas para la elaboración de medicamentos se han visto envueltas en una evolución constante<sup>16</sup>.

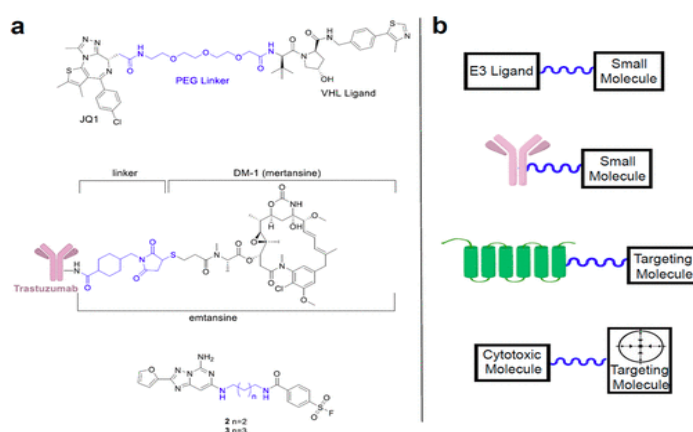
Muchos de los nuevos conceptos de biología molecular se han visto traducidos mediante el descubrimiento de moléculas quiméricas, las cuales muestran una molécula efectora, otra molécula de direccionamiento y una molécula con función individualizada, esta última con la capacidad de poder modularse en gran medida, gracias a conocimientos y estrategias químicas, donde se involucra un enlazador como puente entre las dos fracciones

de moléculas asociadas al quimerismo molecular, por lo que, al encontrarse con un sistema novedoso y además eficiente, se ha implementado en terapias anticancerosas<sup>16</sup>.

De acuerdo con la elaboración de moléculas pequeñas, primeramente, se relaciona el sitio específico sobre el cual necesita realizar su acción farmacológica, ya sea una célula en específico o una proteína, por lo que la molécula pequeña debe vincularse con el resto de la molécula, para así poder realizar su reconocimiento selectivo sobre la diana. Debido a esto, el enlazador que se utilice va a jugar un papel muy importante, ya que en el desarrollo de moléculas quiméricas va a permitir la unión de los farmacóforos dentro de la molécula, para así ser dirigida a la diana.

Con respecto a la variedad de enlazadores existentes, se da la clasificación por tipos y longitudes, parámetros esenciales en la elección del diseño de la nueva molécula, y además de la actividad biológica de la quimera a construir. Esta conexión física entre fracciones químicas o moléculas pequeñas va a considerar el objetivo, ya sea si es intracelular o extracelular, y además de qué tipo de célula o tejido se visualice para ser su objetivo. Por otra parte, los enlazadores van a jugar un papel muy importante en los experimentos de la actividad de proteínas<sup>16</sup>.

**Figura 6. Descripción general de compuestos quiméricos con una diversidad de estructuras**



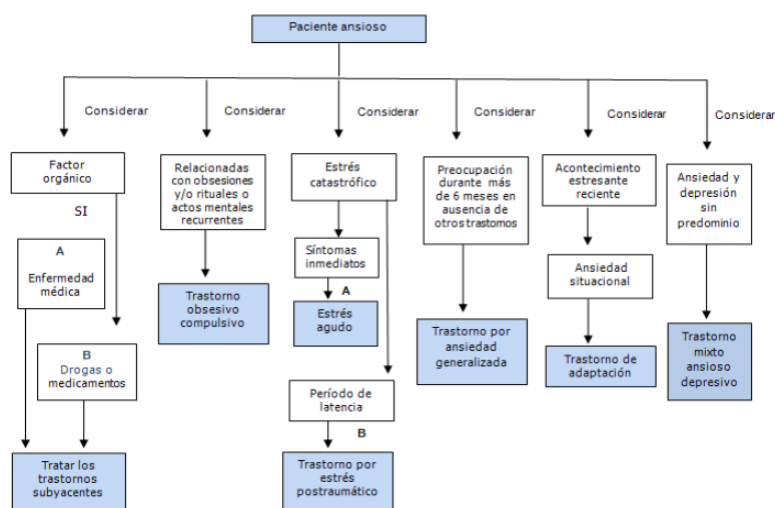
Fuente: Imagen tomada de “Designing chimeric molecules for drug discovery by leveraging chemical biology”<sup>16</sup>.

## Trastorno de la ansiedad

La ansiedad es el trastorno psiquiátrico más común entre la población, dejando de lado la adicción a las drogas. El trastorno de pánico es un tipo de miedo muy debilitante, pero al mismo tiempo provoca una gran angustia en el paciente que lo padece, con lo cual se le da un gran énfasis en los consejos que el farmacéutico puede darle al paciente con esta condición psiquiátrica, con lo que va a tener un impacto en la ayuda en ajustar y mejorar el desempeño del individuo. Sin embargo, ese miedo también puede ser una de las causas de un sufrimiento psicológico significativo<sup>21</sup>.

El trastorno de ansiedad es un tipo de enfermedad mental más frecuente de lo que se ha pensado; este produce un sufrimiento y discapacidad en el paciente, además de que contribuye con una carga en términos sociales y económicos. Se ha estimado que alrededor de un 7.7% de las mujeres y un 3.6% de los hombres lo padecen, según la Organización Mundial de la Salud. Cuando este tipo de reacciones se vuelven cotidianas, y además de ser muy perturbadoras para el paciente, se debe evaluar una connotación de ansiedad patológica<sup>22</sup>.

**Figura 7. Algoritmo de diagnóstico para el paciente ansioso**



Fuente: imagen tomada del manual para el diagnóstico y tratamiento de los trastornos ansiosos<sup>23</sup>.

Estos tipos de trastornos se caracterizan principalmente por un miedo y preocupación excesivas, en la mayor parte del día del paciente, y emergen de situaciones que no representan un peligro real para él o ella. La etiología de la enfermedad es compleja y se les adjudica a componentes genéticos y además factores estresantes, eso debido a acontecimientos de la rutina diaria de los pacientes<sup>23</sup>.

Se diagnostica mediante psiquiatras, quienes van a basarse en criterios clínicos establecidos en guías clínicas y manuales, como es el caso del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) e International Statistical of Diseases and Related Health problems (ICD), ya que este tipo de patologías ha representado en países como Estados Unidos de América un problema de salud mental. A pesar de que ocupan el 18% de la población, la mayoría de los individuos no buscan ayuda médica para tratar la enfermedad<sup>23</sup>.

Como se ha mencionado, el 18% de los estadounidenses de edad adulta presentan TA, y la mitad de ellos era diagnosticada con una patología grave, a pesar de que limitan su funcionalidad y actividades de una persona normal. Este tipo de trastornos se presentan como condiciones frecuentes, y generan complicaciones del desarrollo de una vida plena, además de presentar problemas en el ámbito psicosocial y psicopatológico<sup>24</sup>.

Dos instituciones costarricenses realizaron un trabajo en conjunto, la Universidad Estatal a Distancia (UNED) y la Universidad Nacional (UNA); estas fueron apoyadas por el Ministerio de Salud y la Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS), para una investigación que se realizó a 6.786 personas, quienes debían completar una encuesta en línea, en octubre del 2020, sobre la salud mental, y además debido a la pandemia por COVID-19<sup>24</sup>.

El estudio menciona que un 43,7% de la población presentaba inicios de una sintomatología de ansiedad generalizada severa, y de esos el 13,8 manifestaba síntomas de ansiedad. La OMS dice que alrededor de 160 millones de personas presentan trastornos de ansiedad, y además esta misma organización indica un incremento en síntomas de angustia en diversos países, como, por ejemplo: China, tuvo un aumento de angustia del 35%, Irán un 60% y Estados Unidos de América un 40%<sup>24</sup>.

La OMS, en el 2020, dio a conocer que el 90% de los adolescentes manifiestan y han experimentado ansiedad; mientras tanto, la OPS/OMS reveló que los TA son la segunda

patología psiquiátrica más incapacitante de la región de las Américas, en Brasil ocupa la primera posición con el 7.5%, comparado con el resto de los países sudamericanos, y esta cifra lo lleva por encima del promedio que es el 4.7% del total de países. Por otra parte, Costa Rica ha mostrado una discapacidad por TA del 4.1%, igualando a los Estados Unidos de América<sup>24</sup>.

Como se ve, este tipo de patología es más de lo que se esperaría. Aunque las cifras van en aumento y se identifican más casos en la población, son el tipo de trastorno mental más común entre la población, como en la Unión Europea, Suiza, Islandia y Noruega; además, son las enfermedades más comunes en pacientes con edades comprendidas entre los 14 y 65 años, siendo las mujeres las más afectados por este trastornos<sup>24</sup>.

Tiene características importantes, como la presencia de crisis recurrentes denominadas como ansiedad grave; estas, a su vez, no son limitadas a ninguna situación o conjunto de situaciones en particular, ya que se experimentan sensaciones de terror repentina y repetidamente sin aviso; los pacientes han manifestado que esta no se puede prevenir, o bien no saben cuándo va a suceder, y muchos manifiestan una ansiedad intensa entre uno y otro, al tener la preocupación de cuándo y dónde sucederá el siguiente evento<sup>24</sup>.

Cuando el ataque de pánico se manifiesta, se pueden encontrar dentro de los primeros síntomas palpitaciones y sensación sudorosa, debilidad y mareo; además de estos, se describe como un cosquilleo en las manos, debido al entumecimiento acompañado de escalofríos y sofoco; entre otros indicadores están el dolor en el pecho, la sensación de ahogo, de un estado de irrealidad, en el que el paciente piensa que está sufriendo un ataque al corazón, que está perdiendo la razón y está al borde de la muerte<sup>25</sup>.

Los trastornos de ansiedad, y en este caso, los ataques pueden ocurrir en cualquier momento y tienen una duración alrededor de dos minutos, aunque en otras ocasiones pueden durar hasta 10 minutos; en pacientes con casos atípicos estos ataques se pueden prolongar por una hora o más, y debido a esto, es que el paciente siente que de verdad está sufriendo un ataque al corazón, volviéndose loco y que va a fallecer; en este caso se destacan por lo menos cuatro síntomas alrededor de los primeros 10 minutos<sup>25</sup>:

- A. Cuando se tiene por lo menos una crisis seguida durante un mes, por uno o más de los siguientes síntomas:
- Miedo persistente a tener una nueva crisis.
  - Preocupación acerca de las implicaciones de las crisis o de sus consecuencias, como perder el control, tener una crisis cardíaca o volverse loco.
  - Cambios significativos en la conducta y relacionados con las crisis.
- B. Presencia/Ausencia de agorafobia.
- C. Crisis de pánico, que no son debidas a los efectos fisiológicos directos de una sustancia.
- D. Las crisis de pánico no son debidas a otra enfermedad mental.

Estos se van a caracteriza por un miedo excesivo y evitar dar respuestas a situaciones específicas que para la realidad del paciente no representarían ningún peligro real, por lo que, en México, se ha estimado que el 14,3% de la población presenta problemas psiquiátricos a lo largo de su vida; por otra parte, en los Estados Unidos de América este valor alcanza el 28,8% de la población<sup>26</sup>.

Como se puede ver, un gran porcentaje de la población tiene estos padecimientos con consecuencias graves, ya que van a afectar tanto el desempeño social como el académico, pues evidentemente consumen muchos recursos, tanto en salud como en trastornos cardiovasculares, de los cuales se hablará más adelante. Dada la situación del paciente, este llega a un estado en el que los trastornos psiquiátricos, como la depresión mayor, el abuso de sustancias, los trastornos alimentarios y los trastornos severos de la personalidad, van a llegar a ser los principales obstáculos para tratar estas enfermedades<sup>26</sup>.

Por otra parte, los trastornos de ansiedad también se han visto involucrados en un paradigma, ya que se conceptualizan como trastornos en la etapa el desarrollo, teniendo factores etológicos, genéticos, cognitivos, perinatales, del apego, del desarrollo de la personalidad, de traumas psicológicos severos, entre otros, los cuales van a expresar alteraciones en los circuitos cerebrales. Cuando se da este tipo de alteraciones, pueden ser evaluadas mediante estudios de imágenes cerebrales, y partiendo de aquí pueden comenzar

a ser tratados. Los trastornos de ansiedad tienen su base en alteraciones del circuito cerebral del miedo, y mediante la resonancia magnética funcional se pueden evaluar distintas alteraciones como<sup>26</sup>:

- Aumento en la respuesta de la amígdala a los estímulos de miedo.
- Disminución de la capacidad de la corteza prefrontal ventral, para disminuir la respuesta de miedo antes de que se extinga, junto con la disminución de la conectividad con el hipocampo.

De acuerdo con este tipo de conocimientos que se fueron adquiriendo, lo que se busca es tratar los trastornos de ansiedad con técnicas conductivas, posteriormente con psicofármacos, terapia cognitivo conductual, yoga, mindfulness, rehabilitación neuropsicológica, y se han realizado pruebas con la estimulación magnética transcraneal<sup>25</sup>.

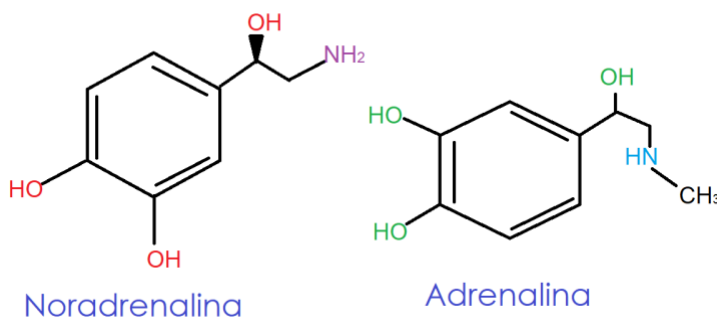
### **Efecto Bioquímico en el desencadenamiento de la ansiedad.**

Como se ha intervenido anteriormente, la ansiedad se va a generar como cualquier otra emoción, por lo que implica tres tipos de respuesta<sup>27</sup>:

- Subjetiva o cognitiva: individuo piensa o siente en relación con esa situación como por ejemplo temor, preocupación, inquietud, malestar.
- Motora o conductual: conductas externas: temblar, tartamudear, huir, no acercarse.
- Fisiológica o somática: cambios fisiológicos especialmente relacionados con la rama simpática del sistema nervioso autónomo, como por ejemplo el aumento de la conductancia de la piel, tasa cardíaca, presión cardíaca, dilatación pupilar, aceleración respiratoria.

Se consideran una serie de cambios orgánicos los cuales son percibidos de una forma molesta y desagradable ya que los sistemas hipotálamo-hipofisio-suprarrenal y médulo-suprarrenal van a activarse durante la respuesta de la ansiedad de una manera abrupta activando el sistema nervioso simpático es una señal de ansiedad y estado de alerta, ya que la ansiedad va a estar dominada por una excesiva activación del S. N. simpático generando la sobreabundancia de catecolaminas (adrenalina y noradrenalina) circulantes<sup>27</sup>.

**Figura 8. Estructuras químicas de catecolaminas.**



Fuente: imagen tomada de El Premio Nobel de Química 2012 Lefkowitz y Kobilka.

Posteriormente se activa la actividad noradrenérgica incrementándola, debido a la hiperactividad del locus coeruleus el cual contiene el origen principal de las neuronas noradrenérgicas del Sistema nervioso central, debido a la estimulación ya sea eléctrica o química, del locus coeruleus induciendo una respuesta de tipo ansiogénica, estimulando los receptores beta-adrenérgicos centrales y el bloqueo de receptores alfa-2-adrenérgicos produciendo el cuadro ansioso<sup>27</sup>.

Dentro de las principales alteraciones neurobiológicas de la ansiedad se localizan<sup>26</sup>:

- Hiperactividad noradrenérgica
- Hiperactividad serotoninérgica
- Participación de mecanismos GABA-érgicos
- Hiperactividad de la colecistoquinina.
- Hiperfunción de los sistemas dopaminérgicos mesocorticales
- Hipofunción de la adenosina

Consecuentemente la activación de la amígdala se produce diversas respuestas fisiológicas de la ansiedad<sup>27</sup>.

- Aferencias al hipotálamo lateral, que activan el sistema simpático, ocasionan taquicardia, dilatación pupilar, palidez y elevación de la tensión arterial
- Proyecciones al núcleo paraventricular del hipotálamo estimulan la respuesta endocrina, con la liberación de corticotrofina y la consiguiente activación del eje hipotálamo-hipofisio-adrenal
- Las proyecciones al núcleo parabraquial inducirían la hiperventilación y la disnea.
- Las vías eferentes directas hacia el área tegmental ventral, que actúa la vía dopaminérgica mesocortical hacia el locus coeruleus y proyecciones indirectas al locus coeruleus están implicadas en la hipervigilancia.
- Inervación del núcleo dorsal motor del vago y el núcleo ambiguus activan el sistema parasimpático, con manifestaciones como la diarrea y la bradicardia
- Proyecciones a la sustancia gris periacueductal son responsables de la respuesta de paralización y de la analgesia, mediado por la liberación de péptidos opiáceos hacia los nervios facial y el trigémino, que interviene en las expresiones faciales y en la exacerbación del reflejo palpebral

Otro de los factores importantes es el sistema renina-angiotensina ya que regula la secreción de aldosterona, esta a su vez depende de la concentración de angiotensina II, potasio plasmático y ACTH; por lo cual estos tres elementos pueden estimular directamente la secreción de aldosterona liberada a la sangre actuando en el túbulo contorneado distal de la nefrona de los riñones y estimulando los siguientes efectos<sup>27</sup>:

- Aumento de la excreción de potasio.
- Aumento de la reabsorción de sodio. El Na<sup>+</sup> posee una importante función en el metabolismo celular, en la transmisión del impulso nervioso, Mantiene el volumen y la osmolaridad, en la contracción muscular, el equilibrio ácido-base y la absorción de nutrientes por las células<sup>27</sup>.
- Aumento de la reabsorción de agua por medio de la ósmosis.

La aldosterona va a generar un incremento en la absorción de sodio por otra parte facilita la eliminación de potasio, cumpliendo un papel fundamental en el ciclo hidrosalino Na, K<sup>+</sup> y H<sub>2</sub>O. Por lo tanto cuando se produce un cuadro ansioso también se generan una serie de sucesos como<sup>27</sup>:

- las glándulas suprarrenales liberan aldosterona

- La aldosterona se encarga de reabsorber el sodio de la orina. Por tanto, hay una retención de sodio en la sangre. Ello causa una excesiva retención de líquido que aumenta la presión sanguínea.

- debido al efecto de la aldosterona, disminuye la excreción de calcio, por lo que hay una acumulación de calcio, por tanto, al reabsorberse, se excreta en menor cantidad.

- Se incrementa la excreción de magnesio, el cual está relacionado con la contracción muscular, es un “atenuante” de la tensión.

Finalmente podemos describir el proceso en el cual la ansiedad actúa a nivel celular por lo que las glándulas suprarrenales liberan aldosterona la cual se encarga de reabsorber el sodio, consecuentemente hay una retención de sodio, esto causa un aumento de la presión sanguínea y debido al efecto de la aldosterona, disminuye la excreción de calcio e incrementa la excreción de magnesio<sup>27</sup>.

Otro de los factores importante de los cuales la ansiedad está relacionada a nivel molecular es la interacción del cortisol, su relación con los neurotransmisores y los neuropeptidos ya que aunque en gran medida el grado de ansiedad va a depender de la personalidad del paciente, se ha documentado de que hay una relación directa con respecto a estas variables<sup>28</sup>.

Como bien se sabe las neuronas van a secretar a la hormona liberadora de corticotropina (CRH) está estará localizada en el núcleo paraventricular del hipotálamo y proyectan sus axones a la eminencia media, en donde se almacenan hasta ser liberadas a la circulación portal-hipotalámica-hipofisaria, por otra parte estas neuronas van a secretar otras hormonas hipotalámicas ADH, AgII y oxitocina, a su vez van a ser capaces de estimular la

secreción de ACTH y potencian la acción de la CRH en la síntesis de proopiomelanocortina (POMC), así como la secreción de péptidos derivados de esta proteína<sup>28</sup>.

Cuando se da la estimulación de la secreción hipofisiaria de ACTH, la CRH aumenta el tono simpático y la liberación de catecolaminas por la médula suprarrenal, por lo que las variaciones de la CRH están mediadas por las neuronas del núcleo paraventricular, los axones se proyectan hacia el tronco encefálico, con esto se explican las variaciones de reacciones psicológicas que aparecen ante situaciones ansiosas, influidas por el sistema nervioso autónomo<sup>28</sup>.

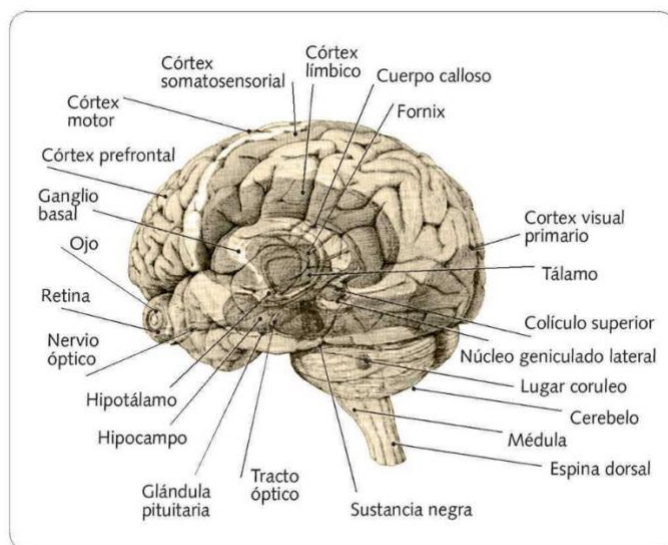
Además también se ha descrito de que la dopamina está involucrada en los estados de ansiedad ya que los sistemas dopaminérgicos mesocortical y mesolímbico ayudan a mantener la atención, la ideación, la evaluación correcta de la realidad, la motivación, el control del pensamiento y la conducta social de apego, entre otras funciones que pueden verse alteradas en diferentes situaciones de ansiedad<sup>28</sup>.

Se ha evaluado de que además de las catecolaminas, también las neuronas colinérgicas del telencéfalo basal y del ponto mesencéfalo, mediante las proyecciones directas a la corteza y de sus conexiones talámicas, van a desempeñar un papel importante en la actividad del sistema reticular activador ascendente, este es un elemento fundamental para mantener un tono general de alerta o de vigilia que, facilitando la excitabilidad de la corteza y modula el procesamiento sensorial<sup>28</sup>.

### **Relación del cerebro y la generación de la crisis de ansiedad**

En un primer plano se encuentra que, para que se produzca una crisis de pánico espontáneo, se tienen que integrar diversos mecanismos a nivel de sistema nervioso central, ya que es una alarma a un evento que está trascendiendo por el paciente, y con esto se llega a que cuando acontece este evento, la principal situación que inicia es en los mecanismos de la regulación respiratoria<sup>25</sup>.

**Figura 9. El cerebro como centro generador de las crisis de ansiedad**



Fuente: imagen tomada de “Trastornos de ansiedad. Agorafobia y crisis de pánico”<sup>24</sup>.

Al seguir esta brecha, se puede ver que existe un mecanismo fisiológico, el cual interviene en el estado del paciente, por lo que se debe monitorizar el estado respiratorio, ya que se podría malinterpretar una asfixia consecuentemente, se produciría un distrés respiratorio agudo, generador, a su vez, de hiperventilación, pánico, y llegando a lo que el paciente más teme en este estado de necesidad de huida, se puede identificar esto como una falsa alarma, porque la sensación de asfixia iría ligada a una hipersensibilidad de los quimiorreceptores medulares al dióxido de carbono<sup>25</sup>.

Al adentrarse un poco más en la importancia de la genética, en este tema cabe mencionar que la etiopatología del trastorno de la ansiedad está centrada en la crisis de pánico; existen factores que van a precipitar este desarrollo y que están ligados a este tipo de trastornos, como lo son <sup>25</sup>:

- La separación infantil genera una ansiedad relacionada con el alejamiento del hogar; además, en aquellas personas que tienen un vínculo, en este caso los niños, se ven absorbidos por una entrada de pánico que continúa hasta la etapa adulta.

- El prolapso de la válvula mitral está ligado al trastorno de pánico, ya que estaría relacionado con la hiperlaxitud articular propia de los trastornos de pánico, hiperlaxitud, que constituiría una alteración fundamental del colágeno, y este a su vez estaría dando origen al prolapso de la válvula mitral.

### **Patologías neurológicas en el trastorno de la ansiedad**

El paciente, dentro de sus síntomas comunes pertenecientes a la parte neurológica, comienza a presentar mareos y cefalea. En este caso es bastante habitual cuando se habla de una crisis de pánico; por lo consiguiente, muchos pacientes acuden a consulta, buscando el origen de estos síntomas y un tratamiento para resolver su afectación; además, la cefalea también es una afectación en pacientes con desórdenes psiquiátricos independientes de si es o no un paciente con ansiedad. Por otra parte, en pacientes con crisis de ansiedad sí se ha relacionado la cefalea de tipo migrañosa, manifestando una mayor frecuencia y severidad de la migraña cuando coexiste con el trastorno de pánico<sup>25</sup>.

Con respecto al mareo que sufre el paciente en una crisis de ansiedad, destaca que se refiere a él como un trastorno de pánico, el cual puede ser originado por diversas etiologías: otológica, neurológica o cardiovascular. De acuerdo con lo anterior, es de un origen neuro-otológico; este tipo de mareo es descrito como la sensación de la pérdida de la estabilidad, y además tiene la sensación de que los objetos alrededor están girando, por lo que se ha comprobado que existe una disfunción vestibular en el paciente con trastorno de pánico y agorafobia<sup>25</sup>.

### **Afectación producida por los trastornos de la ansiedad en el sistema cardiaco**

De acuerdo con los síntomas cardiacos y la crisis de pánico, se entra en un dilema, el cual es que los síntomas como taquicardia, dolor torácico o palpitaciones van a iniciar cuando existe una crisis de pánico; no obstante, también existe un trastorno de pánico en aquellos pacientes que sufren de alguna patología coronaria, por lo cual existe una mayor morbimortalidad de origen cardiovascular en pacientes que sufren trastornos ansiosos<sup>25</sup>.

Debido al hecho de que pacientes con ansiedad tienen una mayor frecuencia de factores de riesgo cardiovascular: hipercolesterolemia, tabaquismo, hipertensión arterial,

entre otros, además del entrelazamiento del trastornos de pánico y el prolapso de la válvula mitral, indica que el paciente debe tratarse con cautela, ya que no se busca alarmarlo o ponerlo en un cuadro ansioso, pues aquí se pone en juego que existen pacientes que rayan en la hipocondría<sup>25</sup>.

### **Enfermedades gastrointestinales relacionadas con el trastorno de la ansiedad**

De los cuadros ansiosos con presencia de síntomas en el tracto gastrointestinal se destaca que, primeramente, son los más comunes, y segundo que las náuseas y vómitos incrementan la posibilidad de padecer trastornos de pánico y con esto generar cuadros más graves de ansiedad; como consecuencia en estos pacientes se tiende comúnmente a padecer de colon irritable<sup>25</sup>.

### **Características de las Patologías respiratorias en el trastorno de la ansiedad**

Cuando se entra en detalle en lo referido a la vía respiratoria, se tienen conceptos como asma y cualquier otra enfermedad que obstruya de forma crónica el flujo de aire, por lo que cuando se relaciona con los trastornos ansiosos, esta comienza con una hiperventilación, y posterior a esto el paciente comienza a presentar una disnea en su cuadro ansioso<sup>25</sup>.

### **Enfermedades endocrinas producidas por los trastornos de ansiedad**

Se consideran trastornos endocrinológicos que se relacionan con los trastornos ansiosos, a aquellas como enfermedades tiroideas, especialmente hipertiroidismo, que en este caso es muy similar a la crisis de angustia<sup>25</sup>.

### **Enfermedades mentales desarrolladas por trastornos de ansiedad**

Con respecto a los desórdenes mentales, cabe mencionar que las comorbilidades están asociadas entre el trastornos de pánico y la depresión, y esta a su vez está demostrada en psiquiatría: la depresión es un factor de riesgo que favorece la aparición de trastornos ansiosos, en pacientes que han experimentado estas situaciones, y alrededor de un 20% de los afectados realizan algún intento de suicidio<sup>25</sup>.

Además, la comorbilidad por pánico-depresión está caracterizada por una mayor gravedad y problemas de adherencia a los tratamientos, que presentan trastornos ansiosos; otro punto importante es que existen trastornos de personalidad, y en este caso el trastorno dependiente de la personalidad el más habitual en esta asociación<sup>25</sup>.

### **Diagnóstico de los trastornos de la ansiedad**

De acuerdo con el “Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales IV”, describe que los trastornos ansiosos pueden ser diagnosticados mediante una serie de características como las siguientes<sup>25</sup>:

1. Crisis de pánico recurrentes e inesperadas, los cuales se caracterizan por un periodo sutil de miedo intenso, donde cuatro o más de los siguientes síntomas se desarrollan rápidamente y alcanzan un máximo en un tiempo de alrededor de 10 minutos:
  - 1.1 Síntomas autonómicos: palpitaciones, sudoración, temblores o sacudidas de los hombros, sequedad de boca.
  - 1.2 Síntomas en el pecho y abdomen: dificultad para respirar, sensación de ahogo, dolor o malestar en el pecho, náuseas o malestar abdominal.
  - 1.3 Síntomas relacionados con el estado mental: sensación de mareo, inestabilidad o desvanecimiento, despersonalización o desrealización, miedo a perder el control, volverse loco o muerte inminente, miedo a la muerte.
  - 1.4 Síntomas de tensión: tensión muscular o dolores y parestesias, inquietud y dificultad para relajarse, sentimiento de estar "al límite" o bajo presión o de tensión mental, sensación de nudo en la garganta o dificultad para tragar.
  - 1.5 Síntomas generales: sofocos o escalofríos, sensación de entumecimiento u hormigueo.
  - 1.6 Otros síntomas no específicos: respuesta de alarma exagerada a pequeñas sorpresas o sobresaltos, dificultad para concentrarse o sensación de tener la mente en blanco debido a la preocupación o ansiedad, irritabilidad persistente, dificultad para conciliar el sueño.

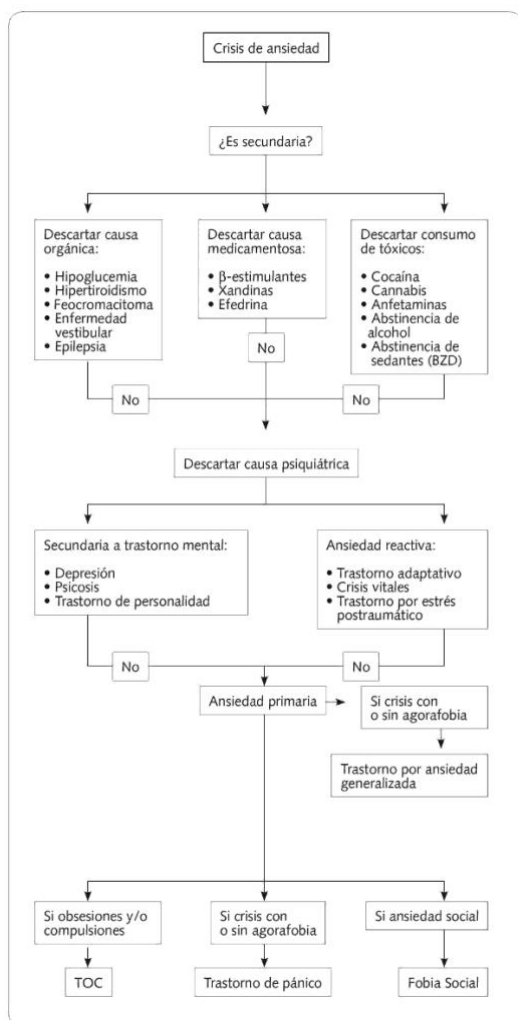
2. Al menos una de las crisis ha sido seguida durante al menos un mes de uno o más de los siguientes síntomas:

2.1 Miedo persistente a tener una nueva crisis.

2.2 Preocupación acerca de las implicaciones de las crisis o de sus consecuencias como, por ejemplo: perder el control, tener una crisis cardíaca o volverse loco.

2.3 Un cambio en la conducta, significativo y relacionado con la crisis.

**Figura 10. Algoritmo para el diagnóstico diferencial de las crisis de pánico.**



Fuente: imagen tomada de “Trastornos de ansiedad. Agorafobia y crisis de pánico”<sup>25</sup>.

## **Tipos de trastornos de ansiedad**

### **Fobia social**

La fobia social va a designar aquellas situaciones sociales cotidianas, en las cuales el individuo se llena de ansiedad; este tipo de personas van a presentar un miedo intenso, persistente y crónico a ser vistas y juzgadas por otras personas, al igual que cuando realizan tareas que les incomodan como hablar en público, comer, beber o escribir delante de otros. En determinadas ocasiones, este problema no se queda en el momento del acontecimiento, sino que persiste e incrementa horas o incluso días posteriores al hecho. En este caso, los síntomas pueden ocasionar una interferencia en el trabajo, los estudios y la socialización de este grupo de pacientes.<sup>26</sup>.

### **Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG)**

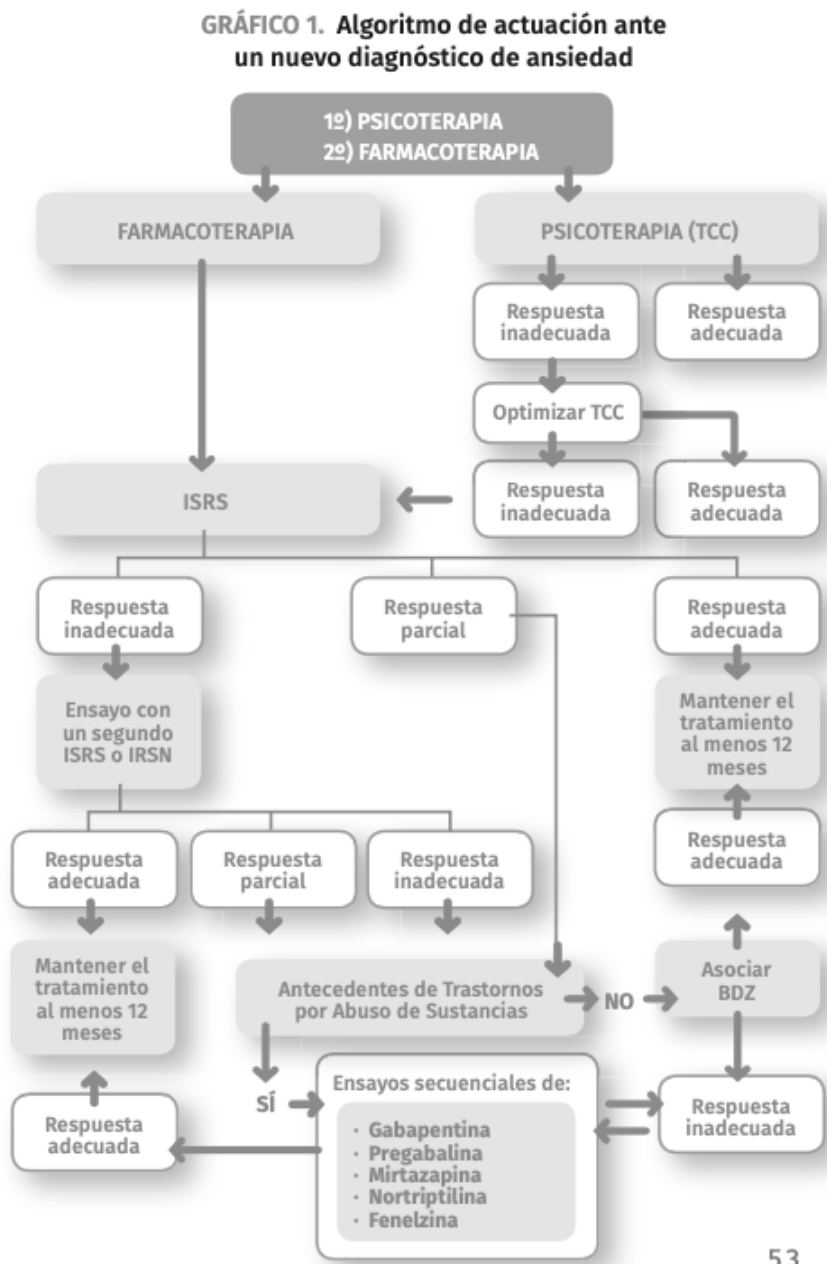
Dentro de las manifestaciones clínicas principales, el paciente presenta un estado de anticipación aprensiva y dificultad para controlar la preocupación existente, por lo que uno de los posibles síntomas asociados es la dificultad para concentrarse o quedarse con la mente en blanco. De acuerdo con la práctica clínica, el paciente con este trastorno va a manifestar mayoritariamente quejas cognitivas, y además una falta de confianza respecto a su rendimiento cognitivo, con lo que va a determinar su funcionalidad a nivel ocupacional<sup>26</sup>.

## **Psicoterapias en los trastornos de la ansiedad**

Este campo implica un procedimiento, el cual, para ser considerado psicoterapéutico, se debe respaldar en la teoría científica en función de la actividad y del cambio conductual/psicológico de los pacientes, además de presentar un conjunto organizado de técnicas, capacidades o formas de comenzar un progreso en las circunstancias que componen el motivo de consulta del paciente. En el ámbito de la salud, la psicoterapia va a presentar una serie de factores indispensables para los procesos psicoterapéuticos, ya que para pacientes, sin llamarlos de otra manera, se van a presentar diversos estados de conflicto, ya

que la sociedad actual presenta situaciones como: familia, pareja, traumas, reacciones situacionales, entre numerosos aspectos productores<sup>29</sup>.

**Figura 11. Algoritmo de actuación ante un nuevo diagnóstico de ansiedad**



53

Fuente: “La psicoterapia: un momento oportuno para los psicólogos clínicos”<sup>30</sup>.

## **Guías clínicas para los tratamientos del manejo de la ansiedad**

Las guías clínicas van a presentar la ayuda con base en una serie de recomendaciones dirigidas a los profesionales en la salud, con el propósito de optimizar la atención. También se les ha llamado “pautas” o “normas”; estas han sido definidas como enunciados desarrollados sistemáticamente, con los cuales se desarrolla un diseño donde involucra al profesional de la salud y al paciente, con la finalidad de tomar decisiones<sup>30</sup>.

La patología a tratar recurre por diversas circunstancias clínicas a estas guías, que no van a ser tomadas como recetas de cocina, ya que no se pretende sustituir el conocimiento clínico del profesional, tampoco dictar qué decisión se debe tomar, ya que su finalidad es buscar problemas relevantes y aportar pruebas o evidencia sobre la base de investigaciones más rigurosas, con lo que lleva a la finalidad de dar un criterio clínico sobre el paciente, para determinar una mejora en su estado de salud<sup>30</sup>.

### **Benzodiacepinas**

Van a constituir el grupo conocido y de amplia prescripción tanto a nivel internacional como a nivel nacional. Este grupo de fármacos que acompañan sus aplicaciones farmacológicas son ansiolíticos, hipnóticos, anticonvulsivantes, además de que inducen a una amnesia anterógrada; no obstante, también van a compartir efectos adversos y tóxicos, dentro de los cuales se ven afectados de acuerdo con la posología y duración de tratamiento. Dentro de este grupo de fármaco se van a notar grandes diferencias, las cuales corresponden a características farmacocinéticas, como lo son: la vida media, la potencia, la latencia y la duración de acción, que modifican el efecto farmacológico de una benzodiacepina sobre otra<sup>30</sup>.

Este grupo farmacológico constituye los medicamentos tranquilizantes o inductores del sueño, los cuales son más utilizados en la práctica clínica. De acuerdo con esto, y cuestionando la utilización, existe una gran controversia hacia su eficacia y seguridad,

específicamente a pacientes que tienen antecedentes adictivos y personas mayores, y se comenzaron a desarrollar en los años sesenta<sup>30</sup>.

Las benzodiacepinas forjaron un gran avance en la farmacia, ya que su riesgo por sobredosis es mucho menos que en los barbitúricos; con ello se evidencia que las dosis elevadas producen una grave depresión respiratoria, provocando una disminución en la amplitud y frecuencia de los movimientos respiratorios, con lo que podría llevar a un paro respiratorio, sobre todo en pacientes que tienen insuficiencia respiratoria o que toman analgésicos opioides y bebidas alcohólicas a dosis elevadas<sup>30</sup>.

### **Propiedades y acciones clínicas**

El grupo de las benzodiacepinas presenta seis utilidades clínicas principales<sup>30</sup>:

- Ansiolíticos
- Hipnóticos
- Antiepilépticos
- Relajantes musculares
- Abstinencia de alcohol y otras drogas.

Debido al objetivo de estudio, el investigador se centrará en las primeras dos, las cuales son ansiolíticos e hipnóticos.

### **Efecto ansiolítico**

Van a presentar un efecto mucho más rápido que otros fármacos indicados en el tratamiento de la ansiedad, ya que cuando se prescriben en personas sanas y con dosis adecuadas no alteran la realización de ejercicios físicos y mentales, además de que en pacientes en quienes se requiere su indicación van a ayudar con la ansiedad, y también alivian la tensión subjetiva y los síntomas objetivos. Dentro de estos se mencionan: sudor, taquicardia y síntomas digestivos, en este grupo farmacológico, además de que va a presentar propiedades anti-ansiedad, también pueden ser usadas para el control temporal de la ansiedad grave<sup>30</sup>.

## **Farmacocinetica de las Benzodiazepinas**

Se absorben de una manera rápida y completamente por la vía oral, alcanzando su efecto farmacológico entre media hora y dos horas posteriormente a la ingesta. En el caso de diazepam, que es de las más liposolubles, se va a absorber más rápido y penetra en el sistema nervioso central. Debido a esto, ellas presentan un mayor potencial de abuso; además, aquellas con una vida media más larga es más probable que produzcan efectos como sedación y caídas el siguiente día<sup>30</sup>.

Comprendido esto, se sabe que mientras más rápido comienza la acción farmacológica, más intenso será el efecto, por lo que es necesario tener un refuerzo cada vez que se toman. También podrían producir un proceso de dependencia, ya que este esfuerzo por tomar el tratamiento va a requerir los refuerzos; otro factor a tomar en consideración es la dosis de dependencia, ya que cuanto más alta sea la dosis más fácil va a ser su efecto<sup>28</sup>.

De acuerdo con la duración de la acción, las benzodiazepinas van a ser más cortas que su vida media, ya que posterior a su ingesta van a ser absorbidas de una manera rápida por el tejido graso; cuando el paciente tiene un uso frecuente y repetido va a producir un efecto de saturación, esto conlleva a que las concentraciones en sangre sean altas, por lo cual cuando se administran repetidamente dosis de la benzodiazepinas, esta saturación alcanza un periodo de aproximadamente cinco vidas medias<sup>30</sup>.

Al igual, un uso prolongado de las benzodiazepinas hace que en los test de orina resulten positivos posteriormente de 4-6 semanas terminada la última dosis, ya que presentan una lentitud en su liberación de los depósitos de grasa. Cabe mencionar que los efectos aparentes tienen una duración de pocas horas, y que las benzodiazepinas tienen efectos en el organismo más sutiles, pero con el uso prolongado pueden llegar a mostrarse más. Un ejemplo de esto es la prescripción de diazepam, ya que se indica cada 12 horas y cada 8 horas en los tratamientos de la ansiedad, a pesar de que su vida media es de 48 horas y su metabolito activo es eliminado en alrededor de cuatro días<sup>30</sup>.

## **Metabolismo de las Benzodiazepinas**

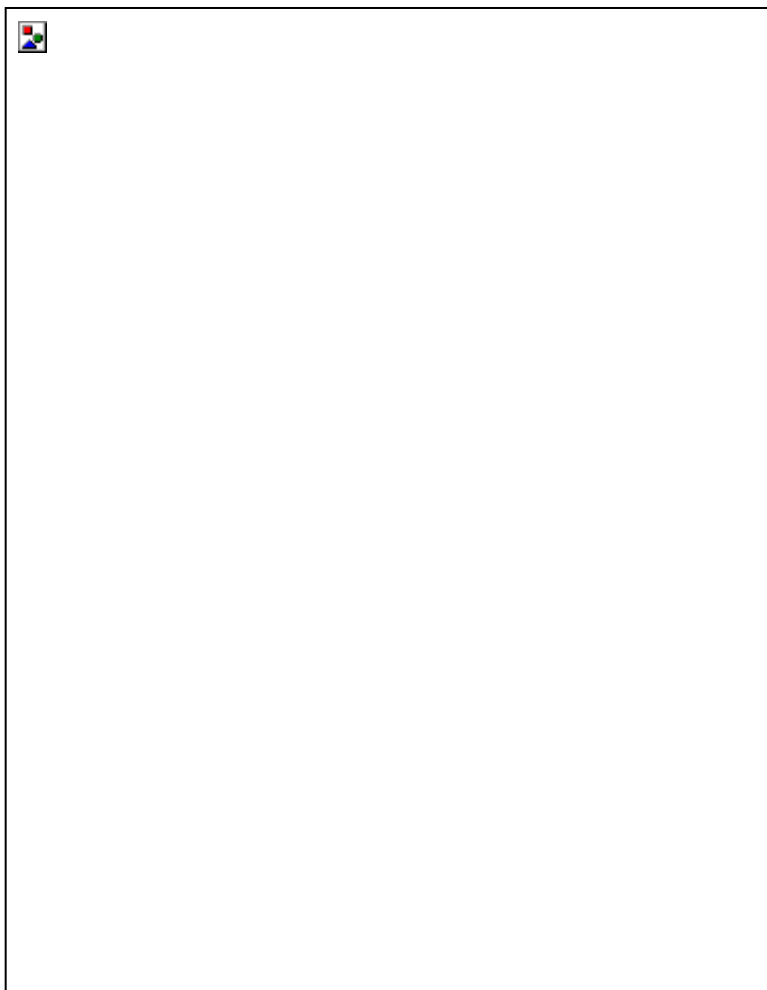
Las benzodiazepinas se van a metabolizar por medio de la vía hepática mediada por el citocromo p450; estas son oxidadas y posteriormente son conjugadas. Cuando sucede esto

los metabolitos resultantes ya conjugados son altamente hidrosolubles, y será eliminados mediante la vía renal; además, estos metabolitos van a ser medianamente activos, por lo que van a prolongar el efecto del fármaco original. Como forma de aclaración, la velocidad con que se producen estos metabolitos va a marcar las diferencias existentes en las vidas medias de las benzodiazepinas, y otras benzodiazepinas requieren únicamente de glucuronoconjugación para su eliminación, como por ejemplo el lorazepam y el oxazepam, y con esto se evita el primer paso hepático<sup>30</sup>.

### **Mecanismo de acción de Benzodiazepinas**

Dentro de los efectos farmacológicos de las benzodiazepinas, van a ser realizados mediante la potenciación del GABA; este es un neurotransmisor inhibitor, y ellas se van a unir a los receptores del complejo GABA-A, y con esto se va a ocasionar que tanto directa como indirectamente se afecten la mayor parte de las funciones cerebrales no selectivas; este efecto inhibitorio es el responsable de efectos de sedación, amnesia y déficit de coordinación motora<sup>30</sup>.

**Figura 12. Mecanismo de acción de benzodiazepinas**



Fuente: imagen tomada de “Las benzodiazepinas: cuál es su mecanismo de acción y cómo suspender la ingestión”.

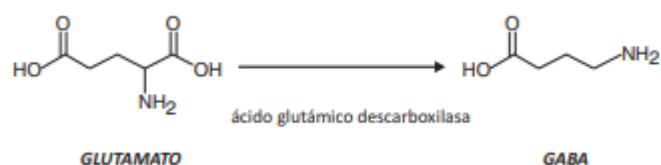
Además, otro de los efectos de su mecanismo de acción es la capacidad del sistema dopaminérgico mesolímbico; esto produce una disminución en todas las emociones, incluyendo miedo, ansiedad, que disminuyen todas las emociones, incluyendo el miedo, la ansiedad, el placer (este será mediado por circuitos de compensación) y además produce algo que se podría catalogar como una anestesia emocional; también en el córtex cerebral podría ejercer un deterioro cognitivo y somnolencia<sup>30</sup>.

Afecta el hipocampo, causando un deterioro de la memoria, pero también efectos anticonvulsivantes: en cerebelo y áreas motoras interfieren en el control motor, tono muscular y coordinación; por otra parte, y de consideración, es que todos estos efectos van a ser más marcados en personas mayores y en aquellas que tienen un uso prolongado<sup>30</sup>.

## Bioquímica de las benzodiazepinas

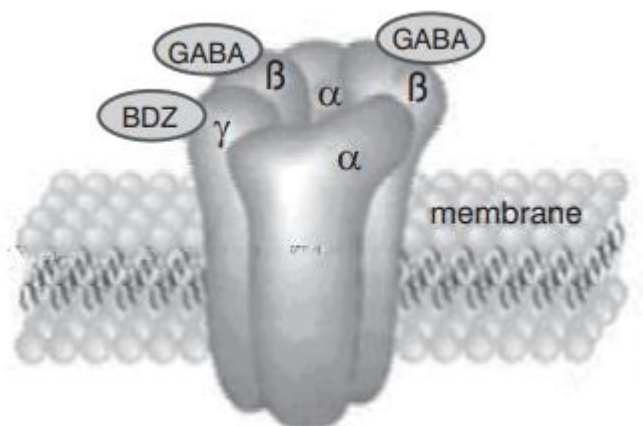
Se ha descrito de que la presencia de la ansiedad va a ser producto de la sobreactividad de los sistemas adrenérgicos o de los sistemas serotoninérgicos del sistema nervioso central, por otra parte se ha descrito de que también es producto por una leve atenuación del sistema GABA-érgico, generando como consecuencia alteraciones en el funcionamiento del receptor GABA<sub>A</sub> y que estas van a ser producto de los cambios en la concentración del GABA y del número de receptores, debido a esto los cambios en la sensibilidad del receptor, ya que los receptores GABA<sub>A</sub> tienen un sitio de reconocimiento a las Benzodiazepinas, este es una glicoproteína heteropentamérica formada por la combinación de múltiples subunidades polipeptídicas<sup>31</sup>.

El ácido  $\gamma$ -aminobutírico es el neurotransmisor inhibitor más importante en el sistema nervioso central y a su vez el más abundante, tiene como modular los sistemas excitadores, este neurotransmisor se va a sintetizar a partir del ácido glutámico mediado por la enzima ácido glutámico descarboxilasa (GAD), esta cataliza la  $\alpha$ -descarboxilación de glutamato, dando como producto a GABA y CO<sub>2</sub>, por otra parte GABA puede ser degradado para reconvertirse de nuevo en glutamato, mediante la reacción enzimática, realizada por la enzima GABA transaminasa, con piridoxal fosfato como coenzima<sup>31</sup>.



Se han identificado 3 tipos de receptores GABA: GABA<sub>A</sub>, GABA<sub>B</sub> y GABA<sub>C</sub>, estos controlan el estado de excitabilidad en todas las áreas del cerebro, y el nivel de actividad neuronal es regulado por el balance entre el suministro excitatorio, comúnmente glutamatérgico y la actividad inhibitoria GABA-érgica, las estructuras GABA-érgicas más importantes son cerebelo, ganglios basales, corteza cerebral e hipocampo, además la leve atenuación del sistema GABA-érgico resulta en excitación, ansiedad, agitación insomnio y reactividad exagerada, por lo cual cuando el receptor GABA-A es activado se incrementa el

flujo de cloro, produciendo una disminución en la excitabilidad neuronal y finalmente provocando una acción inhibitoria<sup>31</sup>.



GABA puede activar dos tipos de receptores, dentro de los cuales se encuentra uno metabotrópico llamado GABA-B, acoplado a una proteína G va a tener una función presináptica y postsináptica, y otro ionotrópico GABA-A, va a presentar funciones a nivel sináptico ya que se localiza en la membrana postsináptica, este receptor es inhibitorio acoplado a un canal iónico es el más abundante en el Sistema Nervioso Central, su espacio es conductor selectivo para iones  $\text{Cl}^{-19,20}$ , a su vez va a estar modulado alostéricamente por diferentes fármacos como las benzodiazepinas, los barbitúricos y también por el etanol<sup>32</sup>.

Debido a lo expuesto se considera que el efecto ansiolítico de las benzodiazepinas va a estar descrito por la reducción del estado de ansiedad en el paciente, debido a que se produce una alteración en el sistema GABA-érgico, ejerciendo el efecto inhibitorio sobre las neuronas noradrenérgicas. Se han descrito siete clases de subunidades formadoras del canal ( $\alpha, \beta, \gamma, \delta, \epsilon, \theta$  y  $\rho$ ) además de diversas isoformas para cada clase, por lo que se han identificado 18 subunidades, lo receptores más comunes son los formados por dos subunidades  $\alpha$ , dos  $\beta$  y una  $\gamma$ <sup>32</sup>.

Las benzodiazepinas van a unirse en el receptor GABA-A llamado benzodiazepínico, el cual está conformado en un gran porcentaje por el aminoácido histidina en la posición 101 de la subunidad  $\alpha 1$  y en sitios homólogos de las demás subunidades  $\alpha 1$ , este acoplamiento va a generar un incremento en la frecuencia de apertura del canal iónico con respecto a cuándo el receptor GABA-A se encuentra sólo en presencia del

neurotransmisor GABA, por lo cual las benzodiazepinas van a incrementar el efecto del neurotransmisor GABA sobre sus receptores ionotrópicos<sup>32</sup>.

Este proceso genera una mayor entrada del ion cloro a las neuronas beneficiando la hiperpolarización del potencial de membrana, produciendo que la neurona se vuelve menos susceptible a los estímulos activadores se produce un estado de inhibición neuronal, disminuyendo el estado de ansiedad, este efecto sobre el receptor GABAA es conocido como modulación alostérica por que modifica la disposición tridimensional del receptor, potenciando así el efecto de apertura del canal de Cl<sup>-</sup> por la acción del GABA<sup>32</sup>.

### **Desarrollo de tolerancia por parte de los usuarios de benzodiazepinas**

La tolerancia es aquella que va a tener una reacción fisiológica de neuroadaptación, cuando se tiene un uso crónico de cualquier tratamiento susceptible de producir dependencia, como, por ejemplo: alcohol, nicotina, cocaína, BZD, opioides, entre otros. En este caso, el organismo va a responder por la forma continua en la que se administra este tratamiento, y comienza a ejercer una serie de cambios por el consumo de benzodiazepinas, a nivel de receptores GABA, con lo cual produce que sean menos sensibles; con esto se genera que los efectos disminuyan y se debe comenzar a administrar mayor cantidad de dosis para lograr el efecto deseado<sup>30</sup>.

Además, es importante señalar que la tolerancia no es aplicada a la sustancia concretamente, sino a sus efectos, por lo que para el efecto hipnótico la tolerancia se desarrolla de una manera más rápida; con una forma más lenta el efecto ansiolítico y la tolerancia a nivel de relajante muscular van a ser en un largo plazo. Otro punto importante es el de la tolerancia cruzada, en este caso los efectos producidos por el alcohol y otras sustancias<sup>30</sup>.

### **Efectos adversos relacionados con el uso de Benzodiazepinas**

Sus efectos adversos son difíciles de detectar; además de la sutileza en que actúan, se pueden mencionar casos, en los que se relaciona el consumo de benzodiazepinas, con el riesgo de accidentes de tráfico, amnesia aguda, caídas y fracturas, que aumentan con la edad

de la persona, y estos pueden ser eventos mortales para el paciente; van a activar los receptores para el ácido gamma-aminobutírico GABAA-BZD, con lo cual se produce un efecto de sedación, inducción del sueño, disminución de la ansiedad, relajación muscular, amnesia anterógrada y actividad anticonvulsiva. Como se puede analizar, el uso de las benzodiacepinas tiene una finalidad terapéutica, pero también podría producir efectos no deseados con lo que conlleva a efectos adversos<sup>30</sup>.

En pacientes de edades avanzadas, las BZD tienden a producir un riesgo grave en el deterioro del funcionamiento cognitivo, reducción de la movilidad y de las habilidades para conducir, además de un mayor riesgo de caídas. Se tiene evidencia científica de que este grupo farmacológico tiende a producir una gran diversidad de efectos adversos, los cuales se clasifican en<sup>33</sup>:

1. Sedación excesiva: esto es resultado del efecto depresor del SNC, la cual produce una disfunción en el cerebelo, que se manifiesta como una descoordinación motora; este estado aumenta el riesgo de accidentes, caídas, lesiones y fracturas. Como se trató al inicio, estos efectos van a presentar un mayor índice de gravedad en personas alcohólicas, usuarios de drogas depresoras del SNC, mayores de 65 años; por otra parte, pueden llegar a producir sobredosis accidentales, potencialmente mortales, con una depresión respiratoria cuando el paciente ha consumido analgésicos opioides y/o alcohol.
2. Las benzodiacepinas pueden hacer que el paciente tenga accidentes de tráfico; esto es producto de que se afecta la capacidad de conducción, el paciente no tiene percepción de la regulación de la velocidad, posicionamiento en carretera, y además percibe que no infringe en adelantamientos peligrosos, esto en personas mayores y pacientes que están iniciando a tomar benzodiacepinas.

La afectación en el SNC es importante; debido a esto, en rangos estadísticos en Canadá se designa que en una muestra de 1097 personas, quienes estuvieron involucradas en accidentes de tránsito, con edades de 20 y 50 años, se les atribuyó un 17% a conductores ebrios, un 12% a consumidores de cannabis y un 4% a consumidores de benzodiacepinas,

los pacientes de más edad fueron hospitalizados y con el historial clínico se atribuyó al consumo de estos fármacos<sup>34</sup>.

### **Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina**

Este grupo de fármacos han sido utilizados de una manera muy amplia en la práctica clínica, con lo que constituyen un grupo de fármacos efectivos en los tratamientos de la ansiedad y depresión. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina van a presentar un mayor perfil de seguridad y la minimización de los potenciales efectos adversos que se podrían presentar con su uso; no obstante, sí presentan numerosos efectos adversos, dentro de los cuales están los leves y también los graves<sup>35</sup>.

El mecanismo principal de acción va a ser la inhibición de la recaptación de serotonina en un nivel presináptico, por lo cual va a ser lo que establece una neurotransmisión serotoninérgica aumentada y prolongada. Estos fármacos tienen la desventaja de que su efecto farmacológico tarda aproximadamente 20 días, y su pauta debe ser escalonada para reducir efectos secundarios, principalmente en el tracto gastrointestinal<sup>36</sup>.

En los ochenta aparece el primer fármaco de esta clase, y que revolucionó el mercado farmacéutico, tanto en la industria como en sus aplicaciones clínicas; la fluoxetina actúa en la inhibición de la recaptación de serotonina, ya que en condiciones normales se reintroduce a la neurona para ser reciclada, por lo cual, inhibiendo esta recaptación, va a actuar libremente en receptores postsinápticos y además en autorreceptores 5-HT<sub>1A</sub>. En la actualidad se dispone de seis ISRS: fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, citalopram y escitalopram; estos van a tener como efecto el bloqueo en SERT, pero con una característica importante: difieren en su acción secundaria sobre otros receptores, concediéndoles cautelosas diferencias en sus efectos clínicos terapéuticos y secundarios<sup>37</sup>.

Cuando los ISRS actúan sobre el sistema de neurotransmisores, van a lograr cambios en la personalidad del paciente; entre este tipo de cambios se puede encontrar la disminución en las experiencias emocionales negativas y mayor capacidad en la conducta de afiliación, tanto en sujetos deprimidos como en los que no lo están. Estos tratamientos son los

psicofármacos, esenciales en el tratamiento del trastornos orgánicos del estado de ánimo, trastornos de ansiedad, tensión premenstrual, las manifestaciones vasomotoras de la menopausia y en el tratamiento del trastorno límite de la personalidad, además, y muy importantes aplicaciones en los trastornos depresivos, trastornos distímicos y trastornos bipolares<sup>38</sup>.

Estos fármacos surgen a partir de las observaciones realizadas sobre los efectos de la clomipramina, ya que esta posee un buen efecto antidepresivo y es capaz de bloquear la recaptación de serotonina en el botón presináptico; con esto se logra evitar la vía de la destrucción por la monoaminoxidasa mitocondrial, y con esto se facilita que una mayor cantidad de serotonina esté en el corredor sináptico, con lo cual incrementa el efecto serotoninérgico sobre los receptores postsinápticos<sup>38</sup>.

Las neuronas serotoninérgicas se van a localizar comúnmente en los núcleos del rafe medio en el tallo cerebral, desde el bulbo hasta el mesencéfalo; de acuerdo con sus funciones, van a regular la vigilia, las conductas emocional y sexual, la ingesta y el vómito. Además de participar en la percepción del dolor y el tono muscular, la paroxetina es el psicofármaco que va a contener, en su mayoría, el potencial de la inhibición de la recaptación de serotonina, por lo que con menor concentración del compuesto se va a obtener su efecto farmacológico<sup>38</sup>.

Por otra parte, el que va a contener su acción con un efecto más selectivo y específico es el citalopram, por lo que, proporcionando una menor cantidad del fármaco, se va a inhibir la recaptura de serotonina. Como se puede analizar, los ISRS van a contener la capacidad de bloquear la recaptura de serotonina, en los niveles de receptores presinápticas 1A, 2C y 3C (5-HT1A, 5-HT2C y 5-HT3C), con lo que aumentan la neurotransmisión de serotonina en este sistema, dando como resultado una mejoría en los trastornos ansiosos y depresivos<sup>38</sup>.

Los autorreceptores 5-HT1A presinápticos, los cuales tienen como función inhibir, van a mitigar la liberación de serotonina por las neuronas, por lo que se deben dejar transcurrir varias semanas para que estos autorreceptores se desensibilicen; consecuentemente, se va a dar un incremento en la retransmisión y esta, a su vez, va a dar

una mejoría clínica del estado del paciente. Por otra parte, los receptores 5-HT<sub>2</sub>, que se encuentran acoplados a la proteína G, van a inducir una cascada de efectos bioquímicos, ya que aumentan su sensibilidad; esto se da cuando se expone a antagonistas serotoninérgicos y disminuyen su sensibilidad con la exposición a los agonistas<sup>38</sup>.

Como causas importantes, se ve que los ISRS van a producir un efecto mínimo sobre receptores muscarínicos y antihistamínicos, por lo que carecen de capacidad colinérgica, lo que conlleva a que tengan una diferencia significativa con los antidepresivos tricíclicos, ya que estos sí ejercen efectos sobre estos receptores, produciendo sus efectos colaterales<sup>38</sup>.

**Tabla 1. Psicofármacos Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina utilizados en niños**

Fármaco	Descripción de su uso.
Fluoxetina	Único aprobado por la FDA para tratar la depresión en los niños de ocho años de edad y mayores, eficaz en la prevención de recaídas en el tratamiento de mantenimiento.
Sertralina	Aprobada por la FDA para tratar el trastorno obsesivo-compulsivo en los niños, pero no para la depresión.
Fluvoxamina	Aprobada por la FDA para tratar el trastorno obsesivo-compulsivo en los niños, pero no para la depresión en niños y adolescentes.
Paroxetina	No está aprobada por la FDA para ninguna indicación en los niños.
Citalopram	No está aprobado por la FDA para ninguna indicación en los niños.

Venlafaxina	Mecanismo dual inhibiendo tanto la recaptura de serotonina, como de norepinefrina, sin antagonizar en forma importante con otros sistemas de neurotransmisores. No está aprobada por la FDA para ninguna indicación en niños y adolescentes.
Duloxetina	Mecanismo dual, inhibiendo tanto la recaptura de serotonina como de norepinefrina, sin antagonizar en forma importante otros sistemas de neurotransmisores. No está aprobada por la FDA para ninguna indicación en niños y adolescentes.
Anfebutamona	Mecanismo dual inhibiendo la recaptura de serotonina, norepinefrina y dopamina. No está aprobada por la FDA para ninguna indicación en niños y adolescentes.

Fuente: Elaboración propia con respecto a la referencia<sup>38</sup>.

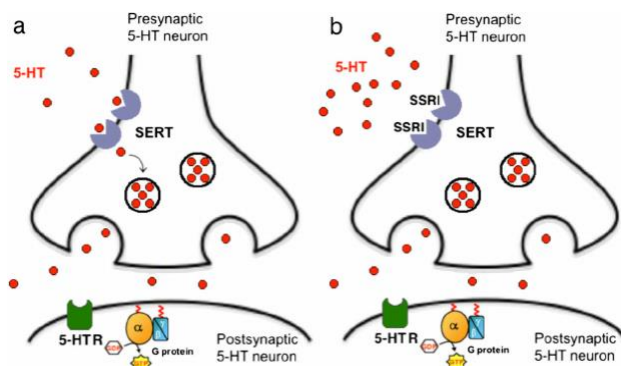
Como dato importante, cabe destacar que los ISRS no deben ser administrados junto a IMAO; además de esto, se debe dejar un tiempo de reposo de por lo menos cinco semanas para prescribir el otro medicamento, ya que podría producir un síndrome serotoninérgico, y como consecuencia la muerte del paciente. Además, también es posible desencadenar una hiponatremia en ancianos con síndrome de inapropiada secreción de la hormona antidiurética, lo cual puede provocar posteriormente estados confusionales, crisis convulsivas, coma y muerte<sup>38</sup>.

Al partir del hecho de que existen diversos tipo de receptores de serotonina, va a otorgar a los ISRS una serie de funciones diferentes; para ejemplificar esto se tiene que si un fármaco para tratar la depresión se administra, va a ejercer su acción sobre una diana en específico, mientras que otro ISRS para reducir el apetito va a actuar sobre otro receptor, pero siempre van a ejercer su acción sobre la serotonina, solamente que intervienen receptores diferentes<sup>38</sup>.

La serotonina cumple diversas funciones, en el estado de ánimo y la emoción, por lo que actualmente existe una gran diversidad de antidepresivos, especialmente los de la clase ISRS, ya que la inhibición de la recaptura de serotonina, enfocada en los receptores localizados en la región presináptica de una neurona serotoninérgica, van a generar un aumento de la neurotransmisión en el sistema<sup>39</sup>.

Este tipo de inhibidores van a actuar sobre la proteína de membrana o transportador de monoaminas 'SERT'; este va a estar encargado del paso de la serotonina de los espacios sinápticos a las neuronas presinápticas. Comprendido esto, la depresión va a estar causada por una baja concentración de serotonina en los espacios sinápticos; la explicación de este fenómeno es que existen diversos receptores de serotonina, por lo que van a actuar sobre la sustancia circulante<sup>39</sup>.

**Figura 13. Descripción general de los mecanismos moleculares de la recaptación de 5-HT en el cerebro**



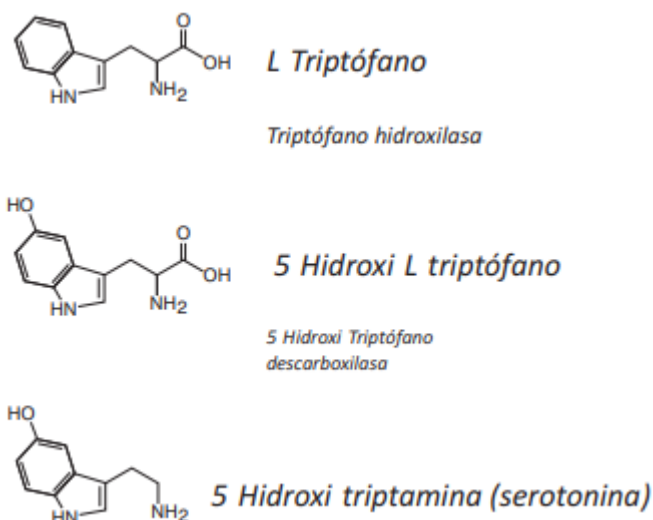
Fuente: imagen tomada de “Revisión de la hipótesis de serotonina: implicaciones para los trastornos depresivos mayores”.

### Bioquímica de los ISRS

Para comprender de una mejor manera cómo actúan los Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina se debe de explicar que es la serotonina. El neurotransmisor serotonina va a ser producido en su mayoría por los núcleos del rafé medio en el tallo cerebral, esta es una monoamina categorizada como neurotransmisora, la cual es sintetizada por las neuronas serotoninérgicas del Sistema Nervioso Central y las células enterocromafines del sistema digestivo, la cual es sintetizada a partir de la descarboxilación e hidroxilación del L- triptofano , a su vez su concentración depende de la interacción entre su síntesis, el mecanismo de recaptura y la actividad de la MAO tipo A, enzima que la destruye<sup>40</sup>.

La 5- hidroxitriptamina o 5-HT es sintetizada a partir del aminoácido triptófano, mediado por las enzimas triptófano-hidroxilasa y 5-hidroxitriptófano-decarboxilasa

**Figura 14. Representación de la síntesis de serotonina a partir de L triptófano.**



Fuente: imagen tomada de “Papel de la serotonina periférica en la secreción de insulina y la homeostasis de la glucosa”.

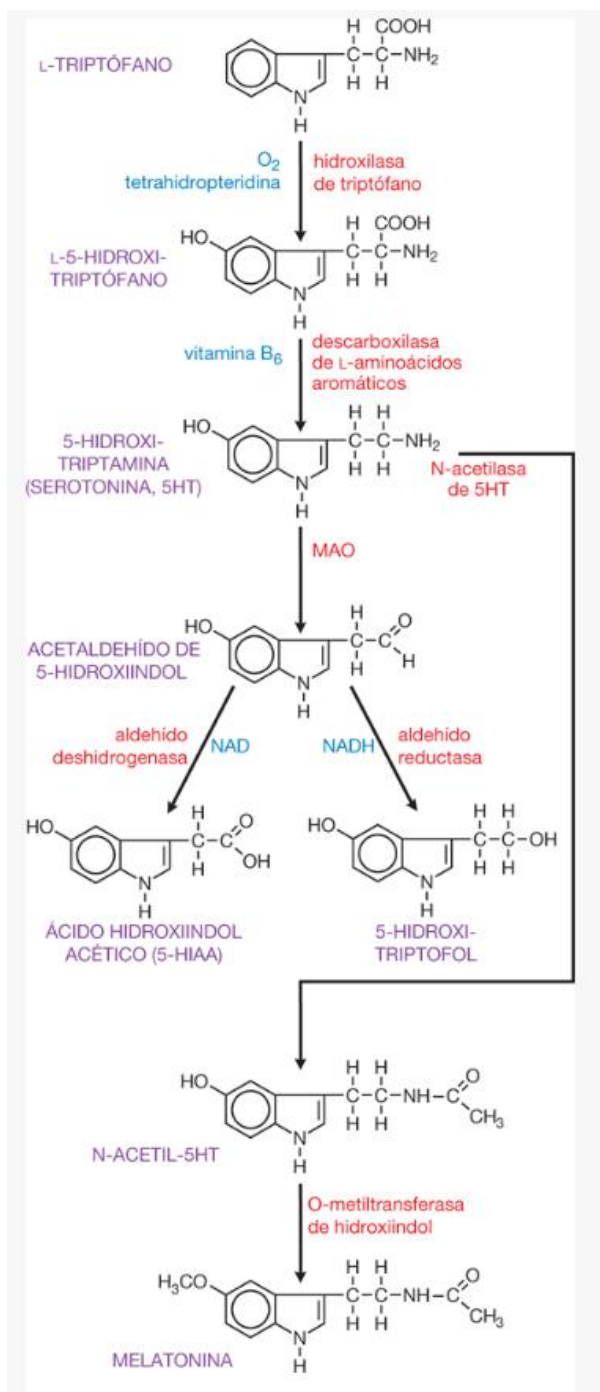
Al igual que todos los neurotransmisores va a tener un sistema síntesis de almacenamiento, de liberación, de inactivación a través de un mecanismo de recaptación de metabolismo y de ligadura con el receptor; la 5-hidroxitriptamina, una vez liberada por la neurona presináptica, puede ocupar receptores postsinápticos, recaptarse, ocupar autorreceptores o metabolizarse por la MAO mitocondrial y convertirse en ácido 5-hidroxi-indolacético, además los niveles de serotonina van a estar regulados por la disponibilidad de L-triptófano y por la acción de la monoaminoxidasa <sup>40</sup>.

La serotonina también tiene otra vía de metabolización hacia N-acetil-serotonina efectuado por la enzima arilalquilamina N-acetiltransferasa y, finalmente, a melatonina por la enzima hidroxiiindol-O-metiltransferasa. Por lo cual se destaca que la cantidad de esta monoamina va a depender de la disponibilidad de triptófano, asimismo de la expresión, funcionalidad y actividad, de las enzimas implicadas en su metabolismo<sup>40</sup>.

La vía para la obtención de serotonina inicia con la triptófano hidroxilasa, la enzima que limita la velocidad en la vía sintética, convierte el triptófano en L-5-hidroxitriptófano, posteriormente se descarboxilasa de L-aminoácidos aromáticos, convierte el L-5-hidroxitriptófano en 5HT; de acuerdo a esta enzima va a contener una amplia distribución y gran especificidad por el sustrato. Como producto se va a obtener 5HT, se acumula en gránulos secretores mediante un transportador de monoamina vesicular, 5HT vesicular se libera por exocitosis de las neuronas serotoninérgicas <sup>40</sup>.

Posteriormente en el sistema nervioso, 5HT que se encuentra liberada va a concluir con la captación neuronal mediante un transportador específico para 5HT llamado SERT, el cual está situado en la membrana de las terminaciones axónicas serotoninérgicas. Con respecto a la biodegradación de la serotonina, se lleva a cabo de nivel intracelular y en la hendidura sináptica por la acción enzimática de la MAO, que la convierte en su principal metabolito inactivo: el 5-hidroxiindolacetaldehído. Con respecto a este metabolito es oxidado por la enzima aldehído deshidrogenasa y transformado en ácido 5-hidroxi-indolacético<sup>40</sup>.

**Figura 15. Síntesis e inactivación de serotonina**



Fuente: imagen tomada del manual de farmacología y terapéutica segunda edición. [www.aceccssmedicina.com](http://www.aceccssmedicina.com).

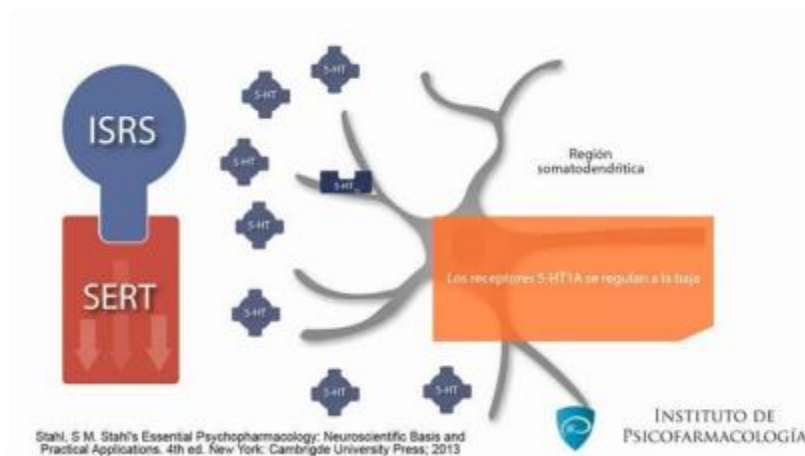
Con respecto a la unión de la serotonina-receptor, va a concluir de forma inmediata debido a que el mismo receptor pueda ser activado inmediatamente, por otra parte una de las vías de eliminación de la serotonina, dejando de lado la MAO, va a estar constituida por la receptación en la terminación presináptica, comúnmente este fenómeno se presenta a nivel de somatodendrito, posteriormente los receptores somato dendríticos van a disminuir su concentración, con lo que se aumenta el flujo axonal y genera una mayor liberación de serotonina en el terminal axónico<sup>40</sup>.

Comprendido esto se puede entender la latencia entre el mecanismo de acción y el efecto terapéutico de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, este proceso se va a ver estudiado mediante cuatro procesos<sup>40</sup>:

- 1) La inhibición de la recaptación.
- 2) Down regulation de los receptores 5HT1A.
- 3) Aumento del flujo axonal.
- 4) Aumento de la liberación del neurotransmisor.

Se puede deducir que la mayoría de los antidepresivos van a estimular la red de transmisión serotoninérgica, posterior a la administración prolongada, por lo que los Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina hacen reducir la sensibilidad de los 5HT1A somaticodendritos<sup>40</sup>.

**Figura 16. Representación de los ISRS sobre el receptor SERT.**



Fuente: imagen tomada del Instituto de Psicofarmacología.

Comprendidos estos mecanismo la inhibición de la recaptura del neurotransmisor serotonina a nivel de los receptores serotoninérgicos presinápticos 1A, 2C y 3C también llamados 5HT1A, 5HT2C y 5HT3C van a aumentar la neurotransmisión de este sistema, produciendo un efecto ansiolítico y la mejoría clínica, va a estar entre 2 a 3 semanas, primeramente se debe a la activación inicial de los autorreceptores 5-HT1A de las neuronas serotoninérgicas presinápticas, las cuales van a tener una función inhibitoria y con esto se va a atenuar la liberación de serotonina por las neuronas<sup>40</sup>.

Posteriormente se deben de esperar varias semanas para que los receptores estén desensibilizados con esto se permita el incremento de la neurotransmisión responsable de la mejoría clínica. Además receptores 5-HT2 que estan acoplados a la proteína G van a inducir una serie de efectos bioquímicos aumentando la sensibilidad cuando se exponen a antagonistas serotoninérgicos y disminuyen su sensibilidad con la exposición a los agonistas<sup>40</sup>.

## **Efectos secundarios de los Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina**

Estos efectos secundarios son significativamente similares, ya que dependen de la dosis administrada y puede ser que desaparezcan con el tiempo. Destacan los síntomas en el tracto gastrointestinal, intranquilidad, sudoración, cefaleas, acatisia, equimosis, variaciones del apetito o del sueño y disfunción sexual; además de estos, pueden desencadenar episodios maníacos o hipomaníacos; en estos casos, también el paciente podría volverse más impulsivo, agitado y osado<sup>38</sup>.

### **Síndrome serotoninérgico**

Es potencialmente mortal y está relacionado con una administración de diversos medicamentos que van a aumentar la disponibilidad de la serotonina. Este síndrome va a presentar tres efectos de mucha importancia<sup>38</sup>:

1. Cambios en el estado mental: nerviosismo, confusión, agitación estupor o coma.
2. Hiperactividad autonómica: diarrea, escalofríos, fiebre, sudoración, taquicardia, taquipnea, alteraciones en la presión arterial, hipertensión en casos moderados e hipotensión en los graves, dilatación pupilar, náusea y vómito.
4. Anomalías neuromusculares: acatisia, ataxia, rigidez, mioclonías, hiperreflexia, temblor e incoordinación motora y convulsiones

Simultáneamente a los mencionados anteriormente, también son poco comunes, pero sí de cuidado la leucocitosis, elevación de la creatinfosfoquinasa y las transaminasas, además de que puede presentarse una acidosis metabólica, aunque estos síntomas no son tan frecuentes como la triada mencionada anteriormente<sup>38</sup>.

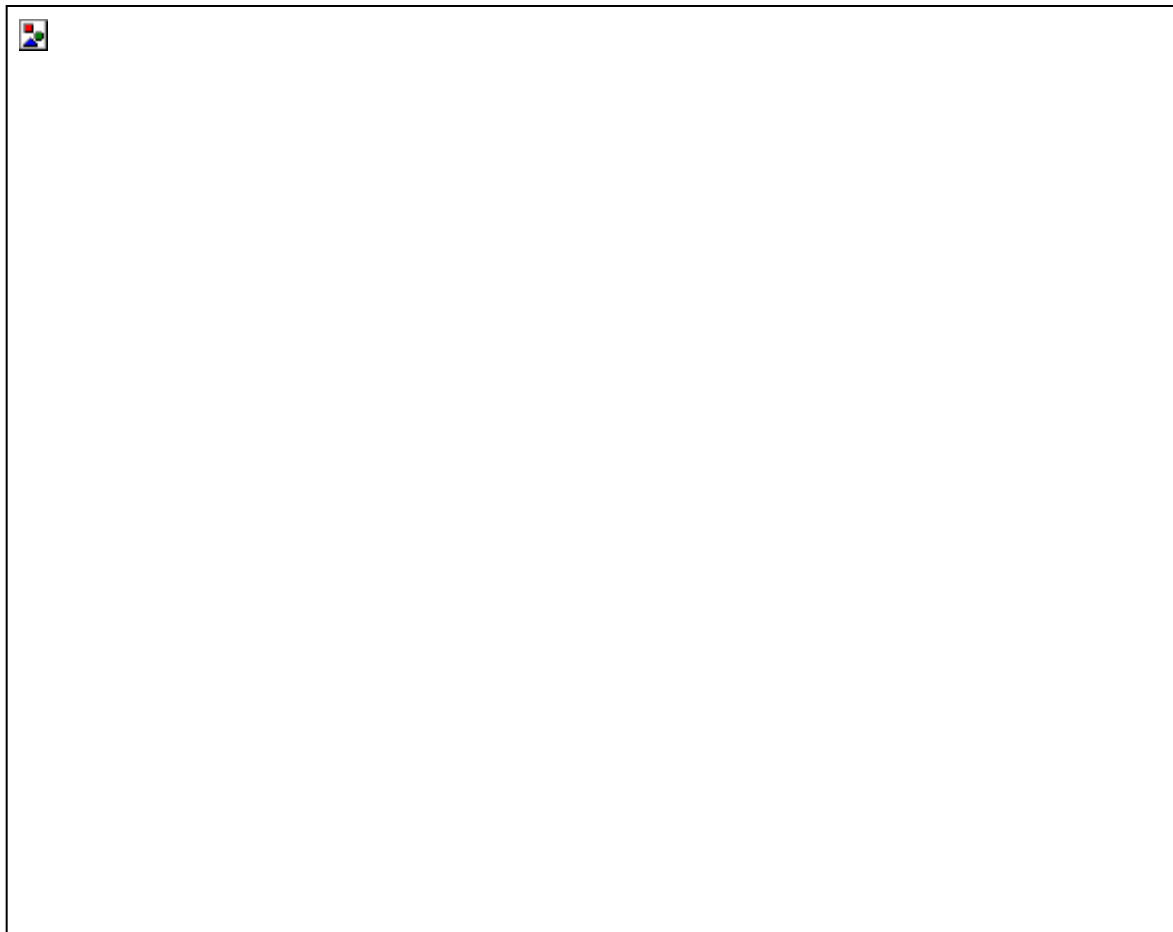
Además de lo tratado, la FDA advierte que se debe tener suma cautela con el llamado "recuadro negro", que expresa una extrema gravedad en el etiquetado de los medicamentos, ya que se debe advertir que los antidepresivos podrían incrementar el riesgo de pensamiento y comportamiento suicida, en niños y adolescentes con trastorno depresivo mayor. Con respecto a esto, se debe mantener extrema vigilancia en esta población al menos durante las

primeras cuatro semanas de tratamiento, con visitas médicas una vez por semana como mínimo por un mes; por otra parte, la suspensión abrupta de los ISRS también podría producir síntomas de abstinencia y de recurrencia de los episodios depresivos, y un fármaco que representa esta circunstancia es la paroxetina<sup>38</sup>.

### **Utilización de Paroxetina-Alprazolam en casos de trastorno de ansiedad generalizada y depresión**

Posterior a la adolescencia, los diversos manejos para el control de la ansiedad se ven intervenidos por los médicos tratantes; en estos casos, los jóvenes presentan una sintomatología en la que deben ser tratados con inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, antidepresivos tricíclicos, antidepresivos atípicos e inhibidores de la monoaminoxidasa; esto será designado por los médicos tratantes, quienes tienen la potestad, apegados en la medicina basada en evidencia, de cuál tratamiento será el mejor para determinado paciente<sup>41</sup>.

Cuando el médico tratante determina que se requieren medicamentos complementarios para una determinada patología, en este caso los trastornos de la ansiedad, se involucra el uso de las benzodiacepinas, estas actúan dos receptores de GABA A; GABA A tipo 1, el cual tiene una distribución amplia a nivel neuroatómico, y el receptor GABA A de tipo 2 va a estar concentrado en el hipocampo<sup>41</sup>.

**Figura 17. Sitio de unión de los ligandos sobre el receptor de GABA**

Fuente: imagen tomada de “Farmacología básica y clínica”.

Cuando al paciente se le comienzan a administrar benzodicepinas, estas van a presentar un alto en el tratamiento, ya que no deben prescribirse por más de cuatro a seis meses, pues podría conducir a una tolerancia, dependencia y además riesgo de abuso. No obstante, muchos pacientes las han catalogado como medicamentos de vital importancia, porque, frente a una crisis de ansiedad, es lo que mejor les ayuda a calmar ese estado, ya que el paciente depende del efecto terapéutico de este grupo farmacológico<sup>41</sup>.

Como se ha mencionado, antes el alprazolam era una triazolbenzodicepina, la cual está relacionada con la unión al complejo benzodicepínico GABA; esta va a favorecer la afinidad por el receptor neuroregulador. Posterior a esto se va a dar una entrada de cloro al

espacio intracelular, generando una disminución en la excitación neuronal en el sitio de los receptores 1 y 2, y estos dos van a producir un efecto sedante e inhibidor de la locomoción<sup>41</sup>.

Dentro de la práctica clínica, el uso del alprazolam se ha visto descrito por la eficacia en los tratamientos de la ansiedad, trastornos de pánico, ansiedad asociada a depresión, y además en los trastornos de pánico, en los cuales está la presencia o ausencia de agorafobia. Se han descrito mediante el debate del uso de alprazolam con antidepresivos, y se ha llegado al acuerdo de que el uso concomitante de benzodiazepinas con inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina es de los principales fármacos para el tratamiento de los trastornos de ansiedad<sup>41</sup>.

Además, de acuerdo con la descripción de los ISRS, estos han sido utilizados para el trastorno de ansiedad, tratamiento de la depresión y algunos trastornos de la personalidad. Los mismos van a actuar sobre los niveles de serotonina circulantes, por lo que, al inhibir la recaptación a nivel de la neurona presináptica, se generará un incremento de los niveles de serotonina, que se verá capturado por el receptor postsináptico. Dentro de las características de los ISRS es que, además de que son dirigidos al transportador de serotonina, también está involucrados en un grado de selectividad por los transportadores de monoaminas, y en un grado mucho menor por los transportadores de noradrenalina y dopamina<sup>41</sup>.

Dentro de la experiencia clínica, la paroxetina tiene una amplia utilización, ya que presenta estudios clínicos, que han determinado su respaldo en el uso clínico de la eficacia ansiolítica del efecto ansiolítico, además de que es un buen tratamiento en otras patologías como la depresión, los trastornos obsesivos compulsivos y los trastornos de pánico, por lo que se ha visto prescrita en muchos casos por los médicos tratantes, ya que representa el único fármaco de los ISRS con una indicación en adultos para patologías como: trastorno obsesivo compulsivo, pánico, ansiedad social, ansiedad generalizada, además de estrés postraumático con inclusión de depresión mayor<sup>41</sup>.

Actualmente, no existe una monoterapia que se pueda administrar al paciente, que combine una benzodiazepina con un inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina, ya que si bien se sabe que se podría combinar la eficacia con la rapidez de ambos fármacos trabajando conjuntamente, en muchos casos se administran por separado, y cuando el

paciente no presenta mejora se administra uno u otro tratamiento, además de que se sabe que los ISRS representan o contemplan un inicio de acción muy lento, por lo que se requiere administrar una benzodiazepina para controlar los síntomas que alteran al paciente<sup>41</sup>.

La combinación de paroxetina-alprazolam se ha visto involucrada en diversos estudios, en los cuales se expone de que es una buena alternativa para el control de los síntomas expuestos por los pacientes. Se ha descrito que en un manejo inicial han controlado sus síntomas ansiosos posterior al inicio del tratamiento, y que después de una segunda visita para el control de la enfermedad se observó una disminución del índice de severidad de la ansiedad, esto enfocado en los diversos síntomas, los cuales representan una disminución desde el 20 al 62%. Posteriormente, durante una tercera visita, se ha documentado una percepción de los síntomas desde 0 hasta 5%, lo que demuestra la efectividad de los tratamientos, en una impresión clínica global<sup>41</sup>.

Una explicación sobre la mejoría de los pacientes es que la utilización de benzodiazepinas va a mejorar los síntomas a nivel somático, mientras que los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina van a ejercer su efecto sobre los síntomas psíquicos, por lo que la combinación paroxetina-alprazolam, a pesar de que actúa por diferentes mecanismos, va a proporcionar resultados como: aumento de la eficacia a través de un modelo de sinergismo, por lo que se podría reducir la dosis de los fármacos para evitar efectos adversos, y además prevenir la tolerancia por parte del paciente<sup>41</sup>.

## CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO

### Enfoque de Investigación

Este apartado está destinado a la descripción del método aplicado al trabajo de investigación y las fuentes que se utilizaron para dicho fin. Según Hernández, la investigación es: “un conjunto de procesos sistemáticos, críticos y empíricos que se aplican al estudio de un fenómeno o problema” trabajando de una forma directa sobre textos o documentos, los cuales se relacionan con el tema a tratar, estimando la problemática de esta investigación, de esta manera va a consistir en diferentes procesos: enfoque, diseño de la investigación, recopilación de la información, análisis de la información y presentación final<sup>42</sup>.

El enfoque mixto va a brindarnos la posibilidad de mezclar los instrumentos y métodos de los enfoques cualitativos y cuantitativos, por lo cual es importante la recolección exhaustiva de información, para la investigación y el desarrollo de esta metodología para dar a conocer una respuesta al problema en cuestión<sup>42</sup>.

En un primer plano se va a realizar una exploración minuciosa de la información científica, con la finalidad de seguir con la ideología de la medicina basada en evidencia; para esto se pretende recopilar información importante de las características de la patología y los tratamientos, y con ello el desarrollo de nuevas moléculas en los trastornos de la ansiedad. Por otra parte, se pretende indagar más en el campo de la química medicinal, para dar evidencia de la importancia del descubrimiento de nuevos fármacos.

Mediante bases de datos de moléculas y dianas moleculares, se evaluarán parámetros de importancia, que permitirán determinar los posibles fármacos para el desarrollo experimental, los cuales serán evaluados tanto en la toma de datos fisicoquímicos como de química medicinal. La evaluación del desarrollo se hará a partir de fármacos existentes, los que tienen propiedades muy similares entre sí. Dado eso, se mantendrá un orden específico en la elaboración de análogos; estos, a su vez, tendrán modificaciones estructurales, cambiando con sutileza la organización de sus estructuras, para elaborar un diseño óptimo y que cumpla con los conceptos establecidos.

Luego se realizará la presentación del fármaco elaborado, a lo que se le llamará “una quimera”; esta contendrá propiedades de ambos fármacos, tanto de ISRS como de benzodiazepinas, unidos mediante un enlazador, el cual no tendrá propiedades farmacológicas. Este proceso será de vital importancia, ya que es el resultado de un análisis exhaustivo de diversas estructuras en el espacio químico, con la certeza de que cumple con lo propuesto en la investigación.

Este tipo de investigación es el pilar para el desarrollo de fármacos, ya que en su elaboración, mediante un análisis *in silico*, se van a determinar posibles candidatos, y con esto se busca el avance en el desarrollo y además incorporará nuevas tecnologías, analizando bibliotecas de moléculas y, por otra parte, tienen la ventaja de que se ahorran costos en el trabajo experimental químico, por lo cual este tipo de investigación hace que contenga tanto datos cualitativos como cuantitativos, completando conocimientos nuevos, herramientas metodológicas diferentes, fortaleciendo la necesidad de usar métodos mixtos.

De este modo el método va a presentar ventajas, para poder realizar dicha investigación, con lo que se incluirán datos como gráficas, cuantificaciones, modelos analíticos y particularidades que van a ser propias del fenómeno estudiado, el cual va a proporcionar contenidos y elementos visuales, por lo que se va a contener como objetivo del método, para reforzar el presente estudio, con la finalidad de brindar una mayor seguridad, con resultados confiables de lo que sucede con el fenómeno.

### **Diseño de la investigación**

Se hizo referencia a la expresión “diseño”, según Wentz, citado por Hernández: “al plan o estrategia concebida para obtener la información que se desea con el fin de responder al planteamiento del problema”, cuando se realizó la problemática se buscó de una manera sencilla y concreta: contestar las interrogantes propuestas en el apartado de la investigación, con la finalidad de cumplir con los objetivos propuestos<sup>42</sup>.

La investigación gira alrededor de un diseño exploratorio secuencial, ya que primeramente se realizó la recolección de información, posterior a esto el análisis de los grupos farmacológicos y patología a tratar. Para poder dar un análisis del fenómeno como un solo agente, en este proceso se aclara que no existe una manipulación de los métodos tratados, ni una elección de datos al azar, sino que todos están dirigidos a una finalidad de análisis concreta; además, dentro de las características importantes de este análisis, está la forma en que recopila la información suministrada por la exploración de los resultados estadísticos, ya que produce información importante para la investigación<sup>42</sup>.

### **Descriptivo**

Cuando se trata con un diseño descriptivo, va a dar la funcionalidad de dirigir la investigación en el ámbito de describir, primeramente, el uso de benzodiazepinas con ISRS en los trastornos de la ansiedad, con la finalidad de elaborar una nueva molécula a partir de las existentes, con variables como solubilidad, absorción gastrointestinal, coeficiente de reparto entre otras; también se deben incluir otras variables de drogabilidad como Veber, Lipinski, Ghose, Egan y Muegge<sup>42</sup>.

En este estudio, el investigador va a pretender manejar un diseño descriptivo; con esto se tratará de lograr detallar de una manera directa la información suministrada por las terapias de la ansiedad, y dentro de esto se va a requerir el uso de guías clínicas y libros sobre el manejo de la ansiedad. Esta información va a requerir una evaluación minuciosa de las terapias utilizadas, al ser analizadas y tratadas en términos concisos y directos, que logren demostrar factores importantes en la elección de los tratamientos utilizados.

### **Experimental**

De acuerdo con esto, hace referencia a Babbie: “elegir o realizar una acción y después observar las consecuencias”; con esto el investigador se adentra en el ámbito de la

experiencia, en la que se desarrolla la investigación, ya que se pretende manipular variables independientes, con el objetivo de ver los efectos sobre las variables dependientes, y con ello se buscó establecer la acción ejercida sobre el tema a tratar, para establecer las influencias esperadas sobre los tratamientos elegidos<sup>42</sup>.

En este trabajo de investigación se pretende utilizar un diseño de experimental entre los tratamientos para la ansiedad y la elaboración de la conjugación, mediante un método innovador; con esto se brinda información de relevancia para elaborar una molécula que pueda ser considerada como un posible candidato a fármaco. Además, se trata de buscar cómo desarrollar un tratamiento partiendo de los existentes, en un modelo in silico, por lo que las variables independientes serán las brindadas por estos fármacos, y las dependientes serán las que se analizarán en esta nueva molécula.

### **Fuentes de información**

Según Maranto et al. (2015): “las fuentes de información son todo aquello que nos proporciona datos para reconstruir hechos y las bases del conocimiento. Las fuentes de información son un instrumento para el conocimiento, la búsqueda y el acceso a la información”. Estas son necesarias para el inicio de la investigación, ya que es un instrumento de vital importancia para dar respaldo al trabajo realizado mediante la creación de la bibliografía utilizada. Las fuentes de información enriquecen todo tipo de inquietud, por lo cual las hace imprescindibles, ya que son instrumentos informativos de la investigación<sup>43</sup>.

### **Fuentes de información primarias**

De acuerdo con Hernández et al. (2014), quienes mencionan que las fuentes primarias son<sup>39</sup>:

Las referencias o fuentes primarias proporcionan datos de primera mano, pues se trata de documentos que incluyen los resultados de los estudios correspondientes. Ejemplos de fuentes primarias son: libros, antologías, artículos de publicaciones periódicas, monografías, tesis y disertaciones, documentos oficiales, reportes de asociaciones, trabajos presentados en conferencias o seminarios, artículos periodísticos, testimonios de expertos, documentales, videocintas en diferentes

formatos, foros y páginas en internet, etcétera”<sup>42</sup>.

Por lo cual, esta información será original y nueva, la cual tiene información directa, ya que es el resultado de ideas, conceptos, teorías y resultados<sup>42</sup>.

Son aquellos documentos, testimonios u objetos de información original, los cuales van a permitirle al investigador documentarse directamente en ellos, pero que además no se tenga la intervención de un tercero, ya que se podría correr el riesgo de malinterpretar la información descrita. Habitualmente, este tipo de fuentes van a pertenecer a un periodo histórico de lo que se está investigando; un ejemplo típico de esto es que se podrían tener varios años de diferencia entre documentos, pero esto no implica que no puedan ser considerados como fuentes primarias, ya que si tratan del mismo tema pueden ser considerados dentro de la investigación.

Con lo anteriormente mencionado, las fuentes primarias son datos que generan pensamiento propio, y que además componen la colección básica de una biblioteca, y pueden encontrarse en formato tradicional impreso, como los libros y las publicaciones seriadas, o en formatos especiales como las microformas, las videocasetes y los discos compactos. Con esto, las fuentes primarias se establecen como las fuentes utilizadas en Internet como PubMed, Elsevier, Redalyc, SciELO, HBSCO, tesis, libros, BINASS, para obtener información confiable y de validez que dé peso a la investigación.

### **Fuentes de información secundarias**

Las fuentes secundarias van a contener material conocido, pero va a ser organizado según la necesidad; engloban información determinada, elaborada, producto de análisis, extracción o reorganización, que refiere a documentos primarios originales. Dentro de estas fuentes de información se pueden mencionar: enciclopedias, antologías, directorios, libros o artículos que son intérpretes de otras investigaciones o trabajos, y que analizan a las fuentes de información primarias<sup>44</sup>.

Este tipo de fuentes van a ser sustentadas por las fuentes de información primarias, ya que son el resultado de la síntesis de la información primaria, pero que se reorganiza de una manera distinta a la original, con lo cual se facilita y maximiza el acceso a las fuentes

primarias. Las fuentes secundarias son textos basados en fuentes primarias, e implican con esto la generalización, análisis, síntesis, interpretación o evaluación de los datos suministrados, y por lo cual se muestran constituidas para que el desarrollador de la investigación contemple diversos sitios electrónicos como las bibliotecas virtuales.

### **Fuentes de información terciarias**

Dentro de las características de este tipo de fuentes, está que se recolecta información proveniente de fuentes primarias y secundarias, con lo que se facilita la recuperación de la información citada en el documento; estas van a contener información multidisciplinaria, y son muy enriquecedoras en la investigación. Estas guías físicas van a ser tanto físicas como virtuales, y sustentan la información sobre las fuentes secundarias como las que son remitidas hacia ellas; estas van a seguir una lógica y un diseño de una base de datos, con campos recuperables mediante diferentes recursos especialmente elaborados para ello<sup>44</sup>.

Debido a lo mencionado anteriormente, las fuentes terciarias van a englobar información adecuada en temas con el problema en estudio, ubicando bases de datos como Access Medicina, ELibro, HSBESCO y publicaciones de Google Académico, PubMed, Latindex. Las fuentes de información primaria y secundaria se van a desarrollar dentro de un periodo de no más de 12 años; con esto se cita la información más reciente. De igual manera se hizo un análisis directo de revistas, sitios web oficiales que fueran de un origen confiable establecidos por el investigador.

### **Procedimiento de selección de la población**

Se van a contemplar todas las características del tema a evaluar, ya que serán el conjunto de las unidades que constituyen el tema en estudio; se tendrán en cuenta criterios de inclusión, que facilitaron la definición para brindar una mayor precisión y análisis; con esto la población a tratar será la de los pacientes con trastornos de ansiedad, teniendo en cuenta la información brindada por la revisión bibliográfica de esta patología, y el tratamiento farmacológico utilizado en los trastornos de la ansiedad, y para esto se deberán tomar en cuenta y analizar criterios de inclusión y exclusión.

## **Delimitación de la población**

### **Tipo de muestra**

Hernández et al. mencionan que el enfoque mixto: “La observación es formativa y constituye el único medio que se utiliza siempre en todo estudio cualitativo. Podemos decidir hacer entrevistas o sesiones de enfoque, pero no podemos prescindir de la observación”. Por otro lado, para el enfoque cuantitativo, la observación es un método de recolección de datos, que consiste en el registro sistemático, válido y confiable de comportamientos y situaciones observables, a través de un conjunto de categorías y subcategorías. Todos los datos obtenidos de la observación serán representados mediante tablas y gráficos, para una muestra e interpretación de resultados más fácil<sup>42</sup>.

La muestra es una parte de la población a estudiar, con el fin de recabar datos para evaluar alguna problemática. Así mismo, según Hernández et al. menciona que el acto de muestrear: “Es el acto de seleccionar un subconjunto de un conjunto mayor, universo o población de interés para recolectar datos a fin de responder a un planteamiento de un problema de investigación”. Se buscan modelos que tengan y cumplan las características de estudio, donde se pueda evaluar el objetivo de estudio de igual manera que la muestra<sup>42</sup>.

### **Criterios de inclusión**

En esta investigación se utilizarán artículos científicos, guías clínicas, programas computacionales, revistas, libros de texto digitales, entre otros, con un rango de 12 años, comprendiendo el periodo del 2010 al 2022, tanto en idioma español como inglés y portugués, aquellos documentos que tengan información relevante, para poder elaborar el método Quimera, además de información sobre los trastornos de la ansiedad, e información importante sobre las características de las benzodiazepinas e inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina comprendidos en este rango de años.

En la investigación también se va a incluir la utilización de software y páginas de internet, para el desarrollo de los resultados obtenidos de los análogos seleccionados, además de que son necesarias para realizar el docking molecular.

### **Criterios de Exclusión**

En esta investigación se excluyeron los artículos anteriores al 2010 y los que no permitieran obtener información relevante con el tema, ya que con esto se evitaría que el tema se desviara, además de excluir documentos que no contuvieran información relacionada con los trastornos de la ansiedad y el método Quimera.

### **Instrumentos para utilizar**

Según la estructura de la investigación, esta se analizará mediante un enfoque mixto, el cual utilizará un análisis cualitativo de diversas fuentes de información, para una primera parte, y de acuerdo con esto se detalló en los parámetros establecidos en los estudios SAR, y se tabularon según lo requerido para el desarrollo de la investigación<sup>39</sup>.

El instrumento a utilizar para la recolección de datos es SwissADME, el cual es una página en Internet del Instituto Suizo de Bioinformática, que brinda información sobre las características de drogabilidad, propiedades fisicoquímicas, solubilidad, coeficiente de partición y otras, y con esto se evaluarán los resultados obtenidos, por los análogos de las moléculas para ser filtrados, lo que da el beneficio de excluir aquellos resultados que no cumplen con los criterios necesarios para que puedan ser considerados como posibles hits.

La otra herramienta a utilizar, la cual brinda información valiosa, es PyRX, que brinda información relevante sobre el anclaje molecular, como lo es la energía libre de Gibbs y que es necesario considerar este valor como punto final, para determinar cuáles análogos tienen mejores características para el nuevo fármaco, con esto lleva al investigador a recabar información y tabularla para la comprensión del lector; además, se describen los procesos desarrollados para finalizar con las quimeras y la demostración del método Quimera.

### Categoría de análisis

**Tabla 2. Matriz de codificación**

Objetivo Específico	Categoría de análisis	Subcategoría	Definición Conceptual	Instrumento	Ítem
Evaluar las características de los estudios SAR de Paroxetina y Alprazolam, mediante revisión bibliográfica, para la elaboración de análogos con actividad sobre sus receptores.	Estudios SAR de Paroxetina y Alprazolam.	Desarrollo de análogos con actividad sobre receptores específicos.	Estudia las relaciones entre las tres dimensiones de la estructura molecular y su actividad biológica de una molécula de interés. Además, analiza la dependencia de los efectos biológicos de una sustancia química en su estructura molecular.	Mediante revisión bibliográfica.	

Fuente: elaboración propia con respecto a la referencia<sup>45</sup>.

Tabla 3. Matriz de conceptualización

Objetivo Específico	Variable	Indicador	Definición Conceptual	Definición operacional	Instrumento
Identificar propiedades fisicoquímicas, farmacocinéticas y de drogabilidad, de análogos de Paroxetina y Alprazolam, mediante métodos in silico.	Propiedades fisicoquímicas, farmacocinéticas y de drogabilidad de las moléculas de alprazolam y paroxetina, además de los análogos generados a partir de estas moléculas.	Parámetros y características necesarias para la identificación de las propiedades.	Características de los compuestos de interés, donde se predice el desplazamiento y disponibilidad en los sitios de acción con respecto a su peso molecular, características estructurales, el grado de ionización, la solubilidad relativa en lípidos.	Criterios y rangos de descriptores.	Análisis elaborado mediante la web SwissADME.
Predecir la interacción de los análogos de Alprazolam y Paroxetina con sus dianas moleculares, mediante técnicas in silico de anclaje molecular.	Técnicas in silico de anclaje molecular	Resultados obtenidos de energía libre de Gibbs.	Simulaciones, mediante modelos matemáticos y software de computación, que permiten anticipar la magnitud de las respuestas de los sistemas de estudio, mediante variaciones de las	Cuantificación de energía libre de Gibbs y afinidad de unión a diversas dianas.	Software PyRX y Swiss Target prediction.

			variables propuestas.		
Diseñar moléculas Quimera mediante la combinación de análogos de Benzodiazepinas con inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina.	Diseño de moléculas Quimera a partir de BNZ e ISRS.	Propiedades ADME.	Construcción diseñada, en la que dos o más componentes se unen para formar un nuevo agente biológico.	Criterios de cuantificación obtenidos de las características de las moléculas.	Análisis elaborado mediante la web SwissADME.

Fuente: elaboración propia con respecto a las referencias <sup>46-47</sup>.

### **Procedimiento de recolección y análisis de datos**

Según Hernández et al., “la recolección de datos ocurre en los ambientes naturales y cotidianos de los participantes o unidades de análisis. En el caso de seres humanos, en su vida diaria: cómo hablan, en qué creen, qué sienten, cómo piensan, cómo interactúan, etcétera”, con esto se elabora la revisión de artículos científicos ubicados en bibliotecas virtuales como PubMed, Medline, Elsevier, EBSCO, SciELO, además de la página SwissADME y los programas computacionales PyRX<sup>42</sup>.

### **Procedimiento para análisis de datos**

Se efectuará una revisión minuciosa de los artículos científicos seleccionados para la investigación, referentes a dos temas grandes, los cuales son ansiedad y química medicinal. Esta búsqueda se realizará mediante la revisión de tesis doctorales, artículos científicos en línea, artículos de revistas e investigaciones realizadas por personal capacitado; esto demostrará las diferentes metodologías para la elaboración de nuevos fármacos, cómo se

procede y cómo se procede a la elección de la diana molecular, el modelado de análogos, la optimización, posterior a estos análogos que se podrían convertir en posibles fármacos, para finalizar con las pruebas farmacocinéticas y farmacobiológicas.

## **CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS**

En el presente capítulo se dará un análisis de los resultados obtenidos, partiendo de la información recopilada en el proceso de selección de artículos científicos, revistas científicas, desarrollo de procesos in silico, análisis de las bases de datos experimentales suministradas por distintos programas computacionales, y análisis de datos recopilados mediante SwissADME. La información suministrada fue clasificada de acuerdo con las unidades de análisis requeridas en el capítulo III, mediante la presencia de tablas, figuras y gráficos para organizar la información más importante.

### **Análisis SAR de las moléculas de Alprazolam y Paroxetina**

#### **Alprazolam: estudios SAR**

Las moléculas de alprazolam la describen como productos tranquilizantes menores, utilizadas en tratamientos para los desórdenes de pánico, ansiedad y depresión. Debido a esto, son preparados con efectos ansiolíticos, por lo que es una de las drogas más promisorias y efectivas, más potente que el diazepam y presenta una mayor afinidad por los receptores benzodiazepínicos. Presentan una estructura donde destacan dos anillos principales, con integraciones de nitrógeno y oxígeno<sup>48</sup>.

Con respecto a los sustituyentes, estos inician con el anillo A, ya que cambios en la posición 7 van a generar que se aumente la actividad con grupos atractores de electrones. En este caso halógenos como flúor, cloro, bromo, yodo, el astato se ha utilizado, pero en muy raras ocasiones, dióxido de nitrógeno y trifluorometil; cuando se dan estas sustituciones, los sustituyentes producen que interaccionen electrostáticamente con un sitio específico del receptor<sup>46</sup>.

Al continuar con el anillo A, grupos como metilo y metoxilo producen una disminución en la actividad de la molécula, por lo cual estos sustituyentes no atractores producen un efecto no deseado, que si bien es cierto se busca mejorar la actividad, también se podría disminuirla, con la finalidad de que trabajen en sinergismo con otros fármacos, ya que los tratamientos de la ansiedad muchas veces se administran concomitantemente con otras moléculas<sup>48</sup>.

El anillo B, conformado por nitrógenos en la posición 1 y 4, carbonos en la posición 3 y 5, van a permitir sustituciones, como la adición de un grupo metilo en la posición 1 produce un aumento en la actividad, pero esta será disminuida por sustituyentes grandes, como es el caso del terbutilo: un ejemplo que se ha documentado es el caso del 1-terbutil, el cual es completamente inactivo, y sustituyentes como etilo, propilo, butilo son afectados por microsomas del hígado y son eliminados de la molécula, pero de estos grupos el terbutilo no es atacado<sup>48</sup>.

El anillo C inicialmente está conformado por un anillo de benceno; las sustituciones por adición en las posiciones orto y para van a permitir un aumento o disminución en la actividad de la molécula. En la posición orto se produce un aumento en la actividad con sustituyentes en la posición 2 con grupos como flúor y cloro; por otra parte, el cambio en sustituyentes en para van a presentar una disminución de la actividad.<sup>48-49</sup>

### **Paroxetina**

Esta molécula se compone por una amina secundaria, la cual está alojada en el anillo de piperidina; estas dos fracciones de la molécula están conectadas a un benzodioxol y un fluorofenilo, y debido a esto, la actividad de la molécula se ve involucrada en la posición central de SERT, lo que va a conformar un complejo Paroxetina-SERT inhibiendo al transportador, el cual está ubicado en las membranas plasmáticas de las neuronas<sup>50</sup>.

La paroxetina es producto de un análogo estructural de la molécula de fluoxetina, por lo que comparten similitudes en su estructura química. Se ha descrito que el grupo fenilpropilamina lineal es el que confiere las propiedades farmacológicas sobre la unión con SERT, por lo que modificaciones, en esta estructura, aumentan o disminuyen la actividad.

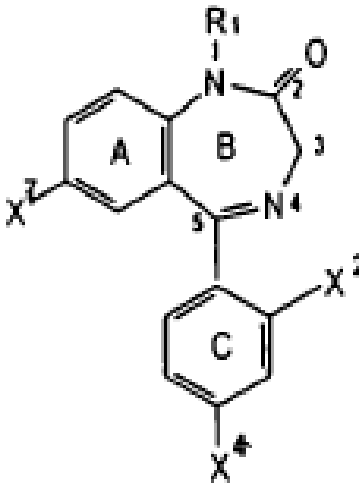
Este compuesto presenta la característica de poder desarrollar cuatro estereoisómeros, ya que contiene dos centros quirales; debido a esto, se ha investigado que el isómero 3S, 4R es el que confiere la capacidad inhibitoria sobre SERT. Los sustituyentes en la posición 2-orto en el anillo aromático de la fenilpropilamina van a generar que la molécula presente la disminución en su actividad<sup>51</sup>.

Debido a este tipo de sustituciones, el anillo aromático del esqueleto principal de la paroxetina sería nombrado respecto a los carbonos principales en 1-2-3-y 4, por lo que un sustituyente en la posición 2, va a generar que se produzca una selectividad alta por NET, por lo que produciría que sean generalmente utilizados como SNRI. Por otra parte, el cambio conformacional en la posición 4 va a generar una alta selectividad y afinidad por SERT, con lo que se producen ISRS; además, las sustituciones en la posición 4 con grupos fenoxi van a generar la inhibición selectiva de la recaptura de serotonina, pero las sustituciones en conjunto de las posiciones 2 y 4 van a generar la pérdida de selectividad<sup>51</sup>.

**Análisis de los resultados obtenidos a partir de las características fisicoquímicas de las fracciones de los fármacos Alprazolam y Paroxetina para la elaboración de análogos**

**Modificaciones estructurales a las moléculas de Alprazolam y Paroxetina**

**Cuadro 1. Modificaciones estructurales a la Molécula de Alprazolam según criterio SAR**

		
Posición	Modificación	Resultado
A-7	Halógenos	Aumenta actividad
	NO <sub>2</sub>	Aumenta actividad
	CF <sub>3</sub>	Aumenta actividad

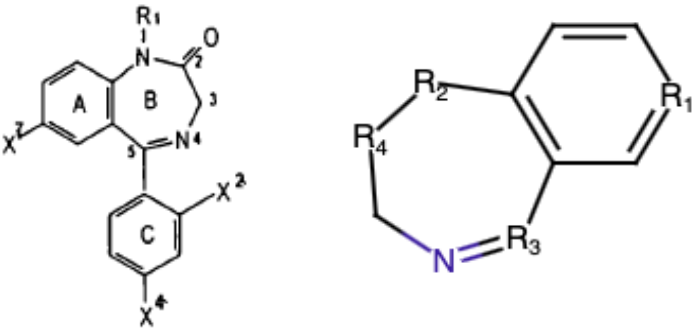
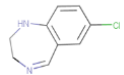
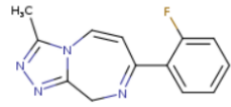
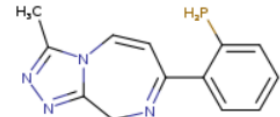
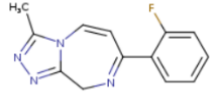
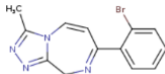
	CH <sub>3</sub>	Disminuye actividad
	CF <sub>3</sub>	Disminuye actividad
1-B	Grupo metilo	Aumenta actividad
1-B	Terbutilo	Disminuye actividad
2-C	Halógenos Cl, F	Aumenta actividad
4-C	Cl,F	Disminuye actividad
5	Fenilo	Mayor actividad
1-2	Triazol, Imidazol	Aumentan actividad
6-8-9	Cualquier sustitución	Disminuye actividad

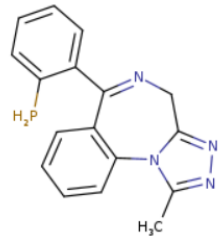
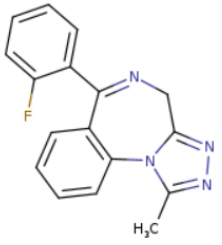
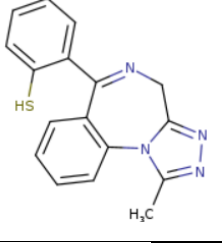
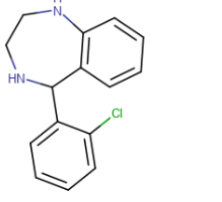
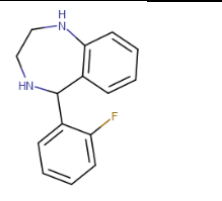
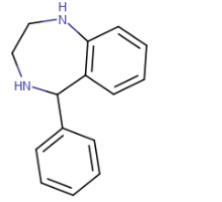
Fuente: elaboración propia con respecto a la referencia<sup>44</sup>.

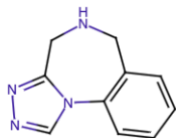
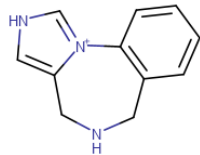
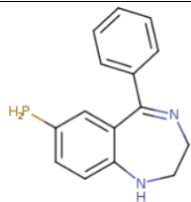
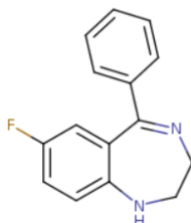
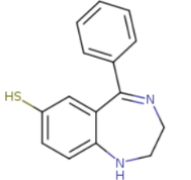
De acuerdo con el cuadro 1, en el que se describen los diversos elementos que pueden ser modificados en la molécula, el cambio en los sustituyentes de la molécula confiere características como aumento y disminución de la actividad sobre la diana molecular, y esto se halla basado en los estudios SAR de la molécula de alprazolam. Cambios importantes como la adición de halógenos en las posiciones A-7 y 2-C, permiten aumentar la actividad de la molécula; además, los anillos de triazol e imidazol también modifican esta actividad con un aumento en sus funciones. Este tipo de modificaciones ayudan, ya que se está fraccionando la molécula como tal, y a partir de esto se buscó el diseño óptimo para los análogos sin que se perdieran por completo las propiedades farmacológicas.

**Modificaciones estructurales a las fracciones de moléculas de Alprazolam y Paroxetina para la elaboración de los análogos respectivos**

**Cuadro 2. Modificaciones estructurales a la Molécula de Alprazolam para la generación de análogos**

Fracción de la molécula de Alprazolam			
			
Análogo	Modificación por adición	SMILES	Análogo Resultante
1-A	Cl en R1	<chem>ClC1=CC2=C(NCCN=C2)C=C1</chem>	
2-A	Imidazol en R2 y R4 F en X2	<chem>Fc1cccc1C1=NCc2n(C=C1)c(n2)C</chem>	
3-A	Imidazol en R2 y R4 P en X2	<chem>Pc1cccc1C1=NCc2n(C=C1)c(n2)C</chem>	
4-A	Imidazol en R2 y R4 F en X2	<chem>Fc1cccc1C1=NCc2n(C=C1)c(n2)C</chem>	
5-A	Imidazol en R2 y R4 Br en X2	<chem>BrC1=CC=CC=C1C1=NCc2n(C=C1)c(n2)C</chem>	

6-A	Imidazol en R2 y R4 P en X2	<chem>Pc1ccccc1C1=NCc2n(c3c1cccc3)c(nn2)C</chem>	
7-A	Imidazol en R2 y R4 F en X2 Benceno en R2 y R4	<chem>Fc1ccccc1C1=NCc2n(c3c1cccc3)c(nn2)C</chem>	
8-A	Imidazol en R2 y R4 S en X2 Benceno en R2 y R4	<chem>Sc1ccccc1C1=NCc2n(c3c1cccc3)c(nn2)C</chem>	
9-A	Cl en R3	<chem>ClC1=CC=CC=C1C1NCCNC2=CC=CC=C2</chem>	
10-A	F en R3	<chem>FC1=CC=CC=C1C1NCCNC2=CC=CC=C2</chem>	
11-A	Fenilo en R3	<chem>C1CNC2=C(C=CC=C2)C(N1)C1=CC=CC=C1</chem>	

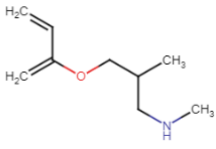
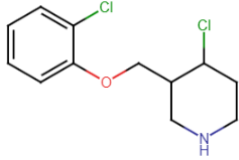
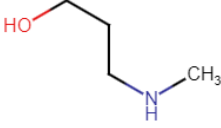
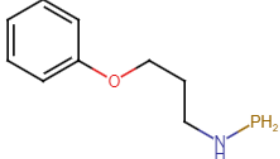
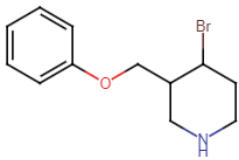
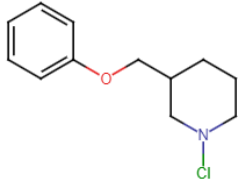
12-A	Triazol en R3 y R4	<chem>C1NCC2=C(C=CC=C2)N2C=N</chem> <chem>N=C12</chem>	
13-A	Imidazol en R3 y R4	<chem>C1NCC2=C(C=CC=C2)[N+]2=</chem> <chem>CNC=C12</chem>	
14-A	P en R1	<chem>Pc1ccc2c(c1)C(=NCCN2)c1ccc</chem> <chem>cc1</chem>	
15-A	F en R1	<chem>Fc1ccc2c(c1)C(=NCCN2)c1ccc</chem> <chem>cc1</chem>	
16-A	S en R1	<chem>Sc1ccc2c(c1)C(=NCCN2)c1ccc</chem> <chem>cc1</chem>	

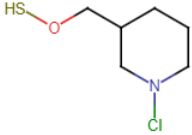
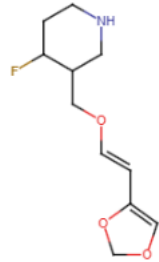
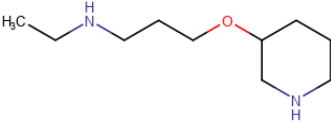
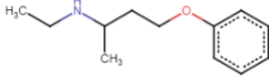
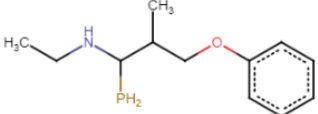
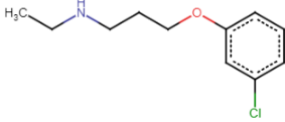
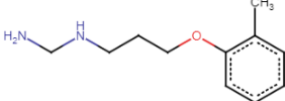
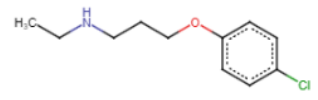
Fuente: elaboración propia.

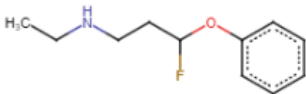
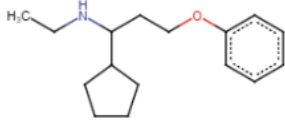
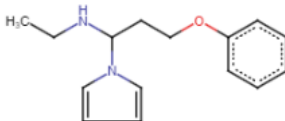
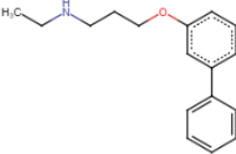
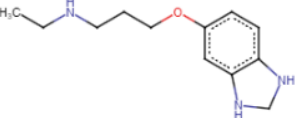
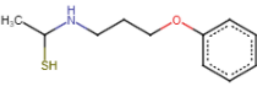
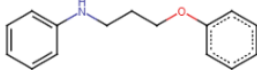
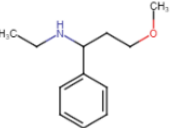
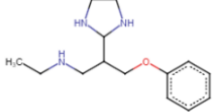
Con respecto a las modificaciones estructurales, son pequeños cambios en los que la molécula cambia sus características, con la finalidad de aumentar o disminuir la actividad. Dentro de los casos que se trataron estuvieron la adición de halógenos, anillos de benceno, anillos de triazol, imidazol, entre otros.

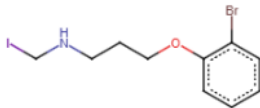
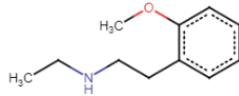
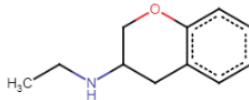
**Cuadro 3. Modificaciones estructurales a la fracción de la molécula de Paroxetina según criterio SAR**

Fracción de la molécula de Paroxetina			
Análogo	Modificación	SMILES	Análogo Resultante
1-P	Adición anillo benceno en R6 y anillo de benceno en posición R5 con flúor en posición para.	<chem>FC1=CC=C(C=C1)C1CCNCC1</chem> <chem>COC1=CC=CC=C1</chem>	
2-P	R6: adición de 1,3-benzodioxole.	<chem>C(OC1=CC2=C(OCO2)C=C1)C1CCNCC1</chem>	
3-P	R6: adición de benceno en R6	<chem>C(OC1=CC=CC=C1)C1CCCN</chem> <chem>C1</chem>	
4-P	R6: se abre el anillo de benceno de la posición R6 en los carbonos 2 y 5.	<chem>C=CC(=C)OCC1CCNCC1</chem>	

5-P	R6: se abre anillo de benceno en el segundo y tercer carbono, en la posición R6 y R2 y R5: se abre el anillo de benceno.	CNCC(C)COC(=C)C=C	
6-P	R6: anillo de benceno con molécula de Cl en orto	C1C1CCNCC1COC1=CC=CC=C1Cl	
7-P	Se elimina la cadena desde R6. Se elimina la cadena formada por R3, R4, R5.	CNCCCCO	
8-P	R6: se agrega benceno R3: se agrega átomo de P.	PNCCCCOC1=CC=CC=C1	
9-P	R6: se agrega benceno. R5: se agrega átomo de Br.	BrC1CCNCC1COC1=CC=CC=C1	
10-P	R6: se agrega benceno. R2: se agrega átomo de Cl.	C1N1CCCC(COC2=CC=CC=C2)C1	

11-P	Se sustituye a partir de R6 con un átomo de S. R2: se agrega átomo Cl.	SOCC1CCCN(Cl)C1		
12-P	R5: se agrega un átomo de F. Se sustituye el anillo de benceno.	FC1CCNCC1CO/C=C/C1=COC	O1	
13-P	Farmacóforo	CCNCCCOc1ccccc1		
14-P	R8: se agrega un metilo.	CCNC(C)CCOc1ccccc1		
15-P	R7: metilo R8: átomo de P	CCNC(P)C(C)COc1ccccc1		
16-P	R2: Cl	CCNCCCOc1ccc(Cl)c1		
17-P	R5: Metilo	Cc1ccccc1OCCNCN		
18-P	R3: átomo de Cl	CCNCCCOc1ccc(Cl)cc1		

19-P	R6: átomo de F	<chem>CCNCCC(F)Oc1ccccc1</chem>	
20-P	R8: ciclopentano	<chem>CCNC(CCOc1ccccc1)C1CCCC1</chem>	
21-P	R8: Pirrol	<chem>CCNC(CCOc1ccccc1)N1C=CC=C1</chem>	
22-P	R2: benceno	<chem>CCNCCCOc1ccc(c1)C1=CC=CC=C1</chem>	
23-P	R2 y R3: 2,3-Dihydro-1H-imidazole	<chem>CCNCCCOc1ccc2NCNc2c1</chem>	
24-P	R10: S	<chem>CC(S)NCCCOc1ccccc1</chem>	
25-P	R10: Benceno	<chem>C(CNC1=CC=CC=C1)COc1ccccc1</chem>	
26-P	Se elimina el anillo de benceno y se coloca en R8	<chem>CCNC(CCOC)C1=CC=CC=C1</chem>	
27-P	R7: Imidazol	<chem>CCNCC(COc1ccccc1)C1NCCN1</chem>	

28-P	R11: I R5: Br	BrC1CCCC1OCCNCI	
29-P	R6: se elimina la cadena a partir de aquí. R1: se agrega la fracción de la cadena eliminada.	CCNCCc1cccc1OC	
30-P	Se cierra en anillo uniendo a R1 con R7 a través de dos carbonos.	CCNC1COc2cccc2C1	

Fuente: elaboración propia.

### Propiedades fisicoquímicas de los análogos de Alprazolam y Paroxetina

**Cuadro 4. Resultados propiedades fisicoquímicas de la molécula de alprazolam y sus análogos**

Molécula	Peso Molecular	Número de aceptadores de enlaces de H	Número de donadores de enlaces de H	Refractividad molar
Alprazolam	308.76	3	0	43.07
Análogo 1-A	285.36	3	1	86.02
Análogo 2-A	235.28	4	1	67.63
Análogo 3-A	191.27	2	1	61.57
Análogo 4-A	167.25	2	1	54.92
Análogo 5-A	155.24	2	1	48.32
Análogo 6-A	260.16	2	1	71.38

Análogo 7-A	292.31	4	0	85.60
Análogo 8-A	183.19	2	1	51.00
Análogo 9-A	270.17	2	1	69.44
Análogo 10-A	225.71	2	0	66.46
Análogo 11-A	181.68	2	0	49.46
Análogo 12-A	229.25	5	1	59.84
Análogo 13-A	179.26	2	1	54.96
Análogo 14-A	193.29	2	1	69.77
Análogo 15-A	225.27	2	1	68.42
Análogo 16-A	213.70	2	1	59.97

Fuente: elaboración propia.

**Cuadro 5. Resultados propiedades fisicoquímicas de los análogos de Paroxetina**

Molécula	Peso Molecular	Número de aceptadores de enlaces de H	Número de donadores de enlaces de H	Refractividad molar
Paroxetina	329.37	5	1	92.08
Análogo 1-P	177.24	3	1	86.02
Análogo 2-P	235.28	4	1	67.63

Análogo 3-P	191.27	2	1	61.57
Análogo 4-P	167.25	2	1	54.92
Análogo 5-P	155.24	2	1	48.32
Análogo 6-P	260.16	2	1	71.38
Análogo 7-P	89.14	2	2	25.31
Análogo 8-P	183.19	2	1	54.00
Análogo 9-P	270.17	2	1	69.44
Análogo 10-P	225.71	2	0	66.46
Análogo 11-P	181.68	2	0	49.46
Análogo 12-P	229.25	5	1	59.84
Análogo 13-P	179.26	2	1	54.96
Análogo1 4-P	193.29	2	1	59.77
Análogo1 5-P	225.27	2	1	68.42
Análogo 16-P	213.70	2	1	59.97
Análogo 17-P	194.27	3	2	57.83

Análogo 18-P	213.70	2	1	59.97
Análogo 19-P	197.25	3	1	55.01
Análogo 20-P	247.38	2	1	76.88
Análogo 21-P	244.33	2	1	73.74
Análogo 22-P	255.35	2	1	80.40
Análogo 23-P	221.30	2	3	72.52
Análogo 24-P	211.32	2	1	62.89
Análogo 25-P	227.30	1	1	71.37
Análogo 26-P	193.29	2	1	59.33
Análogo 27-P	249.35	4	3	80.70
Análogo 28-P	370.02	2	1	70.82
Análogo 29-P	179.26	2	1	55.12
Análogo 30-P	177.24	2	1	53.01

Fuente: elaboración propia.

De acuerdo con los cuadros 4 y 5, se establecen las características fundamentales para el procesamiento de datos de análogos, ya que, para generar compuestos similares y que presenten características óptimas, deben presentar cuatro factores importantes, como lo

son: peso molecular, número de aceptadores y donadores de enlaces de hidrógeno y refractividad molar, ya que estos están relacionados en las reglas de Lipinski.

Debido a esto, todos los análogos han superado estos cuatro filtros, ya que se buscan pesos moleculares menores a 500 g/mol; además, el número de aceptadores de hidrógeno debe ser menor o igual a 10, por lo que en todos los análogos se cumple con este factor, al igual que el número de donadores de enlaces de hidrógeno, el cual debía ser menor o igual a 5. La refractividad molar está evaluada en los filtros de Ghose, por lo que un valor comprendido entre 40-130 es aceptable para el estudio; en este caso todos cumplen con este filtro.

### Solubilidad en agua de los análogos de Alprazolam y Paroxetina

**Cuadro 6. Resultados de solubilidad en agua de la molécula de Alprazolam y sus análogos**

Molécula	Log s	Solubilidad mg/ml	Clase
Alprazolam	-3.60	7.83e-02	Soluble
Análogo 1-A	-4.10	2.27e-02	Moderadamente soluble
Análogo 2-A	-2.63	5.4e-01	Soluble
Análogo 3-A	-2.54	5.55e-01	Soluble
Análogo 4-A	-1.83	2.48e+00	Muy soluble
Análogo 5-A	-1.65	3.49e+00	Muy Soluble
Análogo 6-A	-3.51	8.03e-01	Soluble
Análogo 7-A	0.14	1.23e+02	Muy soluble
Análogo 8-A	-2.33	8.64e-01	Soluble
Análogo 9-A	-3.30	1.35e-01	Soluble
Análogo 10-A	-3.23	1.23e-01	Soluble
Análogo 11-A	-1.89	2.33e+00	Muy soluble
Análogo 12-A	-1.68	4.75e+00	Muy soluble
Análogo 13-A	-2.52	5.38e-01	Soluble

Análogo 14-A	-2.61	4.74e-01	Soluble
Análogo 15-A	-2.69	4.4e-01	Soluble
Análogo 16-A	-2.68	2.97e-01	Soluble

Fuente: elaboración propia.

**Cuadro 7. Resultados de solubilidad en agua de la molécula de paroxetina y sus análogos**

Molécula	Log s	Solubilidad mg/ml	Clase
Paroxetina	-4.20	2.08e-02	Moderadamente soluble
Análogo 1-P	-4.10	2.27e-02	Moderadamente soluble
Análogo 2-P	-2.63	5.46e-01	Soluble
Análogo 3-P	-2.54	5.55e-01	Soluble
Análogo 4-P	-1.83	2.48e+00	Altamente soluble
Análogo 5-P	-1.65	3.49e+00	Altamente soluble
Análogo 6-P	-3.51	8.03e-02	Soluble
Análogo 7-P	0.14	1.23e+02	Muy soluble
Análogo 8-P	-2.33	8.64e-01	Soluble
Análogo 9-P	-3.30	1.35e-01	Soluble
Análogo 10-P	-3.23	1.32e-01	Soluble
Análogo 11-P	-1.89	2.33e+00	Altamente soluble
Análogo 12-P	-1.68	4.75e+00	Altamente soluble
Análogo 13-P	-2.52	5.38e-01	Soluble
Análogo 14-P	-2.61	4.74e-01	Soluble
Análogo 15-P	-2.69	4.64e-01	Soluble
Análogo 16-P	-2.86	2.97e-01	Soluble
Análogo 17-P	-1.77	3.28e+00	Altamente soluble
Análogo 18-P	-2.68	2.97e-01	Soluble
Análogo 19-P	-2.69	4.07e-01	Soluble
Análogo 20-P	-3.73	4.62e-02	Soluble

Análogo 21-P	-3.04	2.23e-01	Soluble
Análogo 22-P	-3.83	3.79e-02	Soluble
Análogo 23-P	-2.37	9.39e-01	Soluble
Análogo 24-P	-2.73	3.89e-01	Soluble
Análogo 25-P	-3.85	3.20e-02	Soluble
Análogo 26-P	-2.16	1.35e+00	Soluble
Análogo 27-P	-1.91	3.08e+00	Altamente soluble
Análogo 28-P	-4.11	2.88e-02	Moderadamente soluble
Análogo 29-P	-2.59	4.63e-01	Soluble
Análogo 30-P	-2.36	7.66e-01	Soluble

Fuente: elaboración propia.

De acuerdo con los cuadros 6 y 7, se describen los datos de la solubilidad en agua, o bien llamada Log S, la cual está directamente relacionada con el fármaco y la solubilidad correspondiente; este valor se encuentra determinado por el logaritmo en base 10 de la solubilidad medida en mol/L. Como se puede observar, conforme se vuelve más negativo, el valor de Log S disminuye, por lo cual su solubilidad en agua y conforme este valor se vuelve más positivo, aumenta esta propiedad de la molécula.

En relación con los cuadros 6 y 7, se determinan diversas estructuras, donde los cambios en sus estructuras químicas modificaron los parámetros de log S; con esta estimación se eliminan fármacos moderadamente solubles, ya que no interesan en la investigación. Para los análogos de alprazolam se eligen a 6-A, 8-A, 14-A, 15-A, 16-A; estos presentan características similares, por lo que su solubilidad está clasificada como soluble, y para la molécula de paroxetina se eligen los análogos N 6-P, 13-P, 14-P, 20-P y 22-P, presentando una solubilidad similar a los análogos de alprazolam.

### Farmacocinética de los análogos de Alprazolam y Paroxetina

**Cuadro 8. Resultados farmacocinéticos de la molécula de alprazolam y sus análogos**

Molécula	Absorción gastro-intestinal	BB B	P-gp sustrato	Inhibidor CYP1A2	Inhibidor CYP2C19	Inhibidor CYP2C9	Inhibidor CYP2D6	Inhibidor CYP3A4	Log K <sub>p</sub>
Alprazolam	Elevado	Sí	Sí	Sí	No	No	No	No	- 6.68
Análogo 1-A	Elevado	Sí	No	No	No	No	Sí	No	- 5.41
Análogo 2-A	Elevado	Sí	Sí	Sí	Sí	No	no	Sí	- 6.30
Análogo 3-A	Elevado	Sí	No	No	No	No	Sí	No	- 5.90
Análogo 4-A	Elevado	Sí	No	No	No	No	No	No	- 5.95
Análogo 5-A	Elevado	Sí	No	No	No	No	No	No	- 5.85
Análogo 6-A	Elevado	Sí	No	Sí	No	No	Sí	No	- 5.66
Análogo 7-A	Elevado	Sí	Sí	No	No	No	No	Sí	- 7.19
Análogo 8-A	Elevado	Sí	No	Sí	No	No	No	No	- 5.94
Análogo 9-A	Elevado	Sí	No	No	No	No	Sí	No	- 6.05
Análogo 10-A	Elevado	Sí	No	Sí	No	No	Sí	No	- 5.54



Análogo 6-P	Alto	Sí	No	Sí	No	No	Sí	No	-5.68
Análogo 7-P	Alto	Sí	No	No	No	No	No	No	-7.22
Análogo 8-P	Alto	Sí	No	Sí	No	No	No	No	-5.94
Análogo 9-P	Alto	Sí	No	No	No	No	Sí	No	-6.05
Análogo 10-P	Alto	Sí	No	Sí	No	No	Sí	No	-5.54
Análogo 11-P	Alto	Sí	No	No	No	No	No	No	-6.22
Análogo 12-P	Alto	Sí	No	No	No	No	No	No	-6.92
Análogo 13-P	Alto	Sí	No	Sí	No	No	Sí	No	-5.56
Análogo 14-P	Alto	Sí	No	Sí	No	No	Sí	No	-5.62
Análogo 15-P	Alto	Sí	No	Sí	No	No	Sí	No	-5.93
Análogo 16-P	Alto	Sí	No	Sí	No	No	Sí	No	-5.61
Análogo 17-P	Alto	Sí	No	No	No	No	No	No	-5.68
Análogo 18-P	Alto	Sí	No	Sí	No	No	Sí	No	-5.61
Análogo 19-P	Alto	Sí	No	Sí	No	No	Sí	No	-5.59
Análogo 20-P	Alto	Sí	No	Sí	No	No	Sí	No	-4.91

Análogo 21-P	Alto	Sí	No	No	Sí	No	Sí	No	-5.88
Análogo 22-P	Alto	Sí	No	Sí	Sí	No	Sí	No	-5.15
Análogo 23-P	Alto	Sí	Sí	Sí	No	No	Sí	No	-6.21
Análogo 24-P	Alto	Sí	No	Sí	No	No	Sí	No	-5.71
Análogo 25-P	Alto	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	No	-4.90
Análogo 26-P	Alto	Sí	No	No	No	No	Sí	No	-6.13
Análogo 27-P	Alto	Sí	Sí	No	No	No	Sí	No	-6.99
Análogo 28-P	Alto	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	No	-6.24
Análogo 29-P	Alto	Sí	No	Sí	No	No	Sí	No	-5.56
Análogo 30-P	Alto	Sí	No	Sí	No	No	Sí	No	-6.01

Fuente: elaboración propia.

Con respecto a los parámetros farmacocinéticos, primeramente se evalúa la absorción gastrointestinal, ya que muchos fármacos son administrados mediante esta vía, por lo que es necesaria su absorción, para posteriormente ser distribuidos a través de la sangre, y para que este proceso se realice es necesaria la desintegración de la forma farmacéutica en el estómago, para poder disolverse en los fluidos y posteriormente ser absorbida por la membrana intestinal, por lo que es de vital importancia que al análogo cumpla con este filtro. Los análogos diseñados, en el 100 % cumplen con esta referencia<sup>51</sup>.

La barrera hematoencefálica representa un alto en el transporte de muchas sustancias, las cuales pueden llegar a ser tóxicas para el paciente, por lo que el transporte a través de esta

barrera necesita de ciertas características para que el fármaco llegue a SNC y realice su efecto terapéutico. La BBB o BHE representa un complejo de uniones mediante la interacción de las proteínas transmembranales posicionadas desde el interior hasta el exterior, lo que produce que exista una conexión con las células endoteliales. Con respecto al análisis, todos cumplen con esta característica<sup>52</sup>.

### **Drogabilidad de los análogos de Alprazolam y Paroxetina**

**Cuadro 10. Resultados de Drogabilidad de la molécula de alprazolam y sus análogos**

Molécula	Lipinski	Ghose	Veber	Egan	Muegge
Alprazolam	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Análogo 1-A	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Análogo 2-A	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Análogo 3-A	Sí	Sí	Sí	Sí	No (1 Infracción)
Análogo 4-A	Sí	Sí	Sí	Sí	No (1 Infracción)
Análogo 5-A	Sí	No (1 Infracción)	Sí	Sí	No (1 Infracción)
Análogo 6-A	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Análogo 7-A	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Análogo 8-A	Sí	Sí	Sí	Sí	No (1 Infracción)
Análogo 9-A	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Análogo 10-A	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí

Análogo 11-A	Sí	Sí	Sí	Sí	No (1 Infracción)
Análogo 12-A	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Análogo 13-A	Sí	Sí	Sí	Sí	No (1 Infracción)
Análogo 14-A	Sí	Sí	Sí	Sí	No (1 Infracción)
Análogo 15-A	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Análogo 16-A	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí

Fuente: elaboración propia.

**Cuadro 11. Resultados de Drogabilidad de la molécula de Paroxetina y sus análogos**

Molécula	Lipinski	Ghose	Veber	Egan	Muegge
Paroxetina	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Análogo 1-P	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Análogo 2-P	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Análogo 3-P	Sí	Sí	Sí	Sí	No (1 Infracción)
Análogo 4-P	Sí	Sí	Sí	Sí	No (1 Infracción)
Análogo 5-P	Sí	No (1 Infracción)	Sí	Sí	No (1 Infracción)
Análogo 6-P	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí

Análogo 7-P	Sí	No (4 Infracciones)	Sí	Sí	No (2 Infracciones)
Análogo 8-P	Sí	Sí	Sí	Sí	No (1 Infracción)
Análogo 9-P	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Análogo 10-P	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Análogo 11-P	Sí	Sí	Sí	Sí	No (1 Infracción)
Análogo 12-P	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Análogo 13-P	Sí	Sí	Sí	Sí	No (1 Infracción)
Análogo 14-P	Sí	Sí	Sí	Sí	No (1 Infracción)
Análogo 15-P	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Análogo 16-P	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Análogo 17-P	Sí	Sí	Sí	Sí	No (1 Infracción)
Análogo 18-P	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Análogo 19-P	Sí	Sí	Sí	Sí	No (1 Infracción)
Análogo 20-P	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Análogo 21-P	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí

Análogo 22-P	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Análogo 23-P	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Análogo 24-P	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Análogo 25-P	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Análogo 26-P	Sí	Sí	Sí	Sí	No (1 Infracción)
Análogo 27-P	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Análogo 28-P	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Análogo 29-P	Sí	Sí	Sí	Sí	No (1 Infracción)
Análogo 30-P	Sí	Sí	Sí	Sí	No (1 Infracción)

Fuente: elaboración propia.

De acuerdo con los cuadros 10 y 11, se cuantifican diversas características en los análogos diseñados, ya que Lipinski, Ghose, Veber, Egan, Muegge analizan valores de los cuadros 4 y 5 para sus filtros; estos ayudan a determinar la biodisponibilidad de un fármaco, con esto se ve cómo las características como liposolubilidad, polaridad, carga eléctrica, solubilidad acuosa, tamaño molecular, número de donadores y aceptores de hidrógeno, número de enlaces rotables ayudan a seleccionar los mejores candidatos a fármaco, por lo que para la molécula de alprazolam se seleccionaron los análogos N 1-A,2-A,6-A,8-A,9-A,10-A,14-A,15-A,16-A, y para la molécula de paroxetina los análogos N 1-P,2-P,6-P,9-P,10-P,13-P,14-P,20-P,21-P,22-P,23-P, y 25-P; esto lleva a consolidar un filtro de suma importancia, y que aunque se tomen en cuenta análogos con una infracción, se analizará cuál es esa infracción y cómo interfiere en la investigación para las quimeras.

El tamaño de la molécula de un fármaco influye en la absorción de este en el organismo; por lo tanto, cuando los análogos tienden a tener una masa molecular muy elevada, eso va a estar reflejado en una baja capacidad que tiene la molécula en ser absorbida y poder cruzar las membranas; además de afectar considerablemente su biodisponibilidad, la cual se ve relacionada con la capacidad que tiene el fármaco para distribuirse en el organismo<sup>53</sup>.

De acuerdo con Lipinski, la masa molecular debe ser menor a 500 g/mol y, como se puede ver en el cuadro, todos los análogos diseñados cumplen con este factor, el Log P debe ser menor a 4,15 en este rubro, y todas las moléculas cumplen con este requisito. En el caso de que los aceptores de puentes de hidrógeno sean menores a 10, en estas moléculas que se obtuvieron, todos cumplen con los aceptadores de puentes de hidrógeno (carga parcial negativa). Por último, en cuanto a los donadores de puentes de hidrógeno menor a 5 (carga parcial positiva) todos los análogos cumplen, por lo que todos pueden llegar a ser considerados para un posible hit<sup>54</sup>.

Con el trabajo que realizó Ghose, define que la masa molecular sea mayor a 160 y menor a 480, por lo que los análogos 5-A de alprazolam, 5-P y 7-P de paroxetina no cumplen con este valor. Dentro de los parámetros establecidos, la refractibilidad molar, según Ghose, debe ser menor a 130, y todos los análogos cumplen. Por último, el número total de átomos debe estar entre 20 y 70, para que cumpla con este filtro, y todas las moléculas cumplen con este, ya que el total de átomos se encuentra en el rango<sup>54</sup>.

De acuerdo con Veber, está caracterizado por dos propiedades; la primera es que los enlaces rotables sean menores a 10, para que tanto los enlaces como los carbonos que tengan flexibilidad para fijarse, y de esto depende si el anclaje es bueno o malo. En este rubro todos los análogos cumplen, y el otro rubro de Veber es que el área superficial polar topológica, que es el área de la molécula que es polar, se mide en Armstrong cuadrado, que la referencia sea de menor a 140, y todos los análogos la cumplen<sup>54</sup>.

### Lipofilicidad de los análogos de Alprazolam y Paroxetina

**Cuadro 12. Resultados de Lipofilicidad de la molécula de Alprazolam y sus análogos**

Molécula	Log P <sub>o/w</sub> (iLOGP)	Log P <sub>o/w</sub> (XLOG P)	Log P <sub>o/w</sub> (WLOGP)	Log P <sub>o/w</sub> (MLOG P)	Log P <sub>o/w</sub> (SILICOS- IT)	Registro consenso Log P
Alprazolam	2.46	2.12	3.05	3.17	4.16	2.99
Análogo 1-A	3.28	3.70	3.64	3.66	4.14	3.68
Análogo 2-A	2.84	2.02	1.41	1.50	2.48	2.05
Análogo 3-A	2.55	2.21	1.68	2.01	2.59	2.21
Análogo 4-A	2.57	1.93	1.32	1.27	2.20	1.86
Análogo 5-A	2.62	1.97	1.56	1.36	1.68	1.84
Análogo 6-A	2.75	3.14	2.55	2.82	3.40	2.93
Análogo 7-A	1.38	-0.53	-0.41	-0.18	-0.19	-0.01
Análogo 8-A	2.43	2.08	1.84	1.53	1.35	1.84
Análogo 9-A	2.70	2.68	2.06	2.42	2.82	2.54
Análogo 10-A	2.99	3.01	2.55	2.28	2.62	2.69
Análogo 11-A	0.00	1.68	1.33	0.57	1.28	0.97

Análogo 12-A	2.62	1.09	1.35	0.38	1.70	1.43
Análogo 13-A	2.77	2.58	2.06	2.12	2.42	2.39
Análogo 14-A	2.98	2.62	2.45	2.40	2.63	2.62
Análogo 15-A	3.14	2.46	2.51	2.40	2.12	2.53
Análogo 16-A	3.07	2.81	2.72	2.67	3.07	2.87

Fuente: elaboración propia.

**Cuadro 13. Resultados de Lipofilicidad de la molécula de Paroxetina y sus análogos**

Molécula	Log P <sub>o/w</sub> (iLOGP)	Log P <sub>o/w</sub> (XLOGP)	Log P <sub>o/w</sub> (WLOGP)	Log P <sub>o/w</sub> (MLOGP)	Log P <sub>o/w</sub> (SILICOS-IT)	Registro consenso Log P
Paroxetina	3.55	3.51	3.37	3.10	3.99	3.50
Análogo 1-P	3.28	3.70	3.64	3.66	4.14	3.68
Análogo 2-P	2.84	2.02	1.41	1.50	2.48	2.05
Análogo 3-P	2.55	2.21	1.68	2.01	2.59	2.21
Análogo 4-P	2.57	1.93	1.32	1.27	2.20	2.86
Análogo 5-P	2.62	1.97	1.56	1.36	1.68	1.84
Análogo 6-P	2.75	3.14	2.55	2.82	3.40	2.93

Análogo 7-P	1.38	-0.53	-0.41	-0.18	-0.19	0.01
Análogo 8-P	2.43	2.08	1.84	1.53	1.35	1.84
Análogo 9-P	2.70	2.68	2.06	2.42	2.82	2.54
Análogo 10-P	2.99	3.01	2.55	2.28	2.62	2.69
Análogo 11-P	0.00	1.68	1.33	0.57	1.28	0.97
Análogo 12-P	2.62	1.09	1.35	0.38	1.70	1.43
Análogo 13-P	2.77	2.58	2.06	2.12	2.42	2.39
Análogo 14-P	2.98	2.62	2.45	2.40	2.63	2.62
Análogo 15-P	3.14	2.46	2.51	2.40	2.12	2.53
Análogo 16-P	3.07	2.81	2.72	2.67	3.07	2.87
Análogo 17-P	2.00	1.28	1.27	1.65	1.72	1.58
Análogo 18-P	2.99	2.81	2.72	2.67	3.07	2.85
Análogo 19-P	2.60	2.70	2.78	2.26	2.55	2.58
Análogo 20-P	3.46	4.08	3.62	3.05	3.74	3.59
Análogo 21-P	3.08	2.69	2.74	2.11	2.35	2.59

Análogo 22- P	3.43	3.81	3.73	3.43	4.21	3.72
Análogo 23- P	2.36	2.03	0.72	1.22	1.81	1.63
Análogo 24- P	2.78	2.64	2.32	2.12	2.41	2.45
Análogo 25- P	2.77	3.93	3.38	3.20	3.33	3.32
Análogo 26- P	2.88	1.90	2.05	2.14	2.63	2.32
Análogo 27- P	2.89	1.17	0.05	1.22	1.85	1.44
Análogo 28- P	2.96	3.26	3.20	3.08	3.59	3.22
Análogo 29- P	2.79	2.58	1.85	2.12	2.55	2.38
Análogo 30- P	2.53	1.93	1.60	1.73	2.32	2.02

Fuente: elaboración propia.

En los cuadros 12 y 13 se analiza el Log p de los análogos diseñados; este parámetro es un descriptor que cuantifica el grado de lipofilia que tiene la molécula diseñada. El paso a través de las membranas designa la capacidad que tiene el fármaco para lograr alcanzar la diana en la que hará su efecto terapéutico; debido a ello, este tipo de análogos diseñados están destinados a atravesar la barrera hematoencefálica, ya que su sitio de unión es en el sistema nervioso central<sup>55</sup>.

El coeficiente de reparto va a representar el grado cuantitativo de los análogos, por lo cual esto va a indicar cómo se podría comportar en los fluidos biológicos de los organismos; esto es un factor muy importante, ya que se orienta hacia el paso mediante difusión pasiva a través de membranas biológicas. En este caso, para la molécula de alprazolam se

seleccionaron los análogos números 1-A, 3-A, 6-A, 8-A, 10-A, 13-A, 14-A, 15-A, 16-A, los cuales presentan valores de Log P altos, en comparación con los análogos no seleccionados<sup>53</sup>.

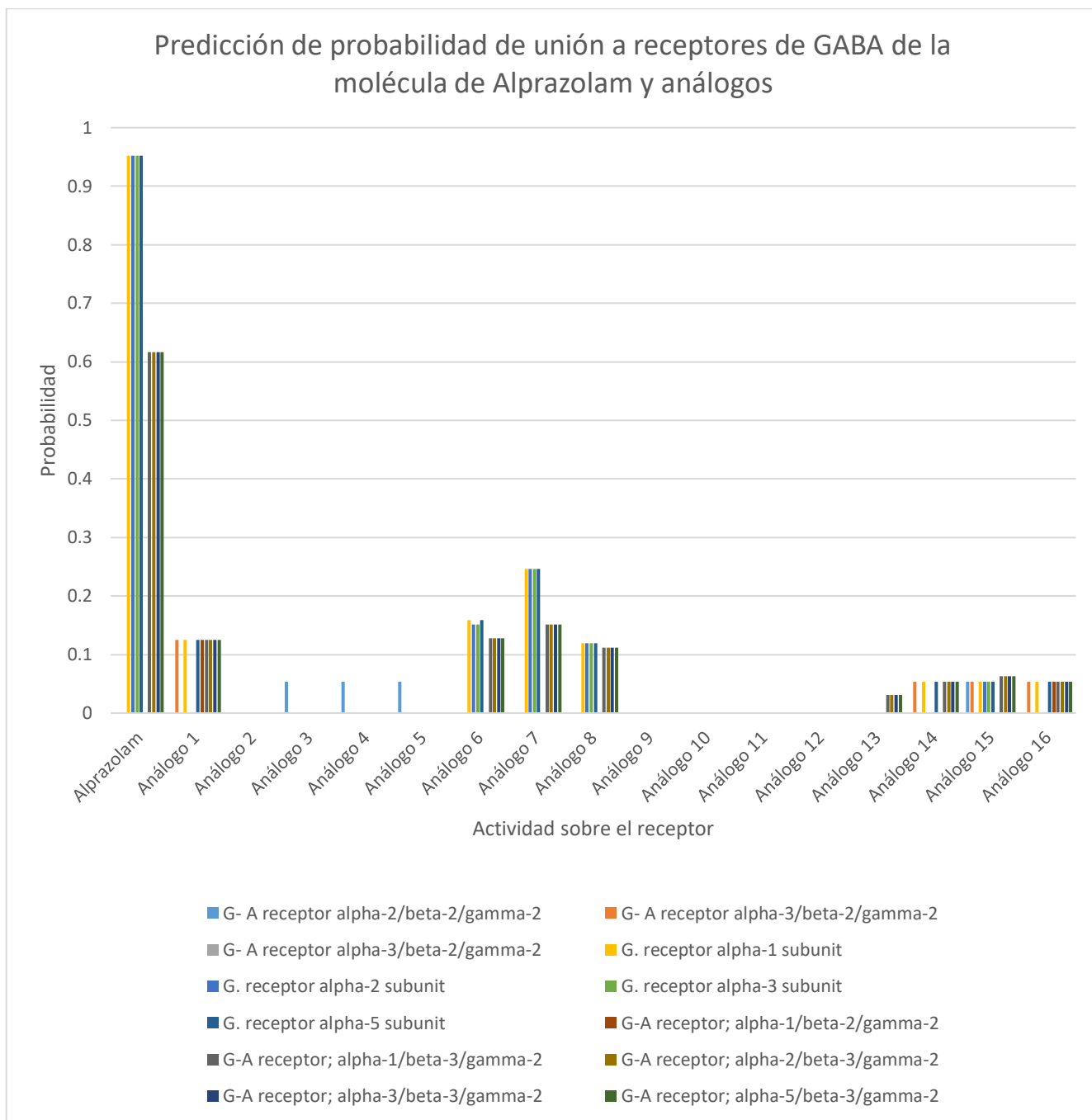
En el caso de la molécula de paroxetina, se encontraron valores de Log P de hasta 3,78, lo cual confiere una lipofilidad bastante buena, por lo que se seleccionaron los análogos 1-P, 6-P, 13-P, 18-P, 14-P, 20-P, 22-P y 28-P. El coeficiente de reparto brinda información sumamente importante, ya que, al tener fármacos que necesiten llegar a SNC, no lo van a lograr, pues no pueden atravesar la BHE, esto debido a la característica de ser una barrera lipofílica y que, a su vez, funciona como medio de prevención, ante el intento de paso de sustancias tóxicas, con efectos nocivos para el paciente<sup>55</sup>.

Los estudios de actividad biológica, relacionados con el coeficiente de distribución, emplean en la mayoría de los casos el sistema de octanol/agua, por lo que, dentro de los parámetros existen variaciones, como por ejemplo: Log P o/w (iLOGP), Log P o/w (XLOGP), Log P o/w (WLOGP), Log P o/w (MLOGP) y Log P o/w (SILICOS-IT); de aquí se obtiene el consenso de log P, que es la base para la elección de las moléculas; además, el Log P es una propiedad termodinámica, ya que involucra propiedades fisicoquímicas específicas, con la finalidad de describir cuán lipofílico es el compuesto estudiado.

Ciertamente, este tipo de valores, aunque mostraron datos más altos en algunas situaciones, tienen filtros anteriores, por lo que, aunque existen moléculas con mejores Log P, ya han sido eliminadas mediante las propiedades fisicoquímicas estudiadas. Otro punto a tratar es que no todas las moléculas elegidas podrán pasar a ser propuestas como hits; aun así, deben sobrepasar diversas pruebas para poder alcanzar el anclaje molecular.

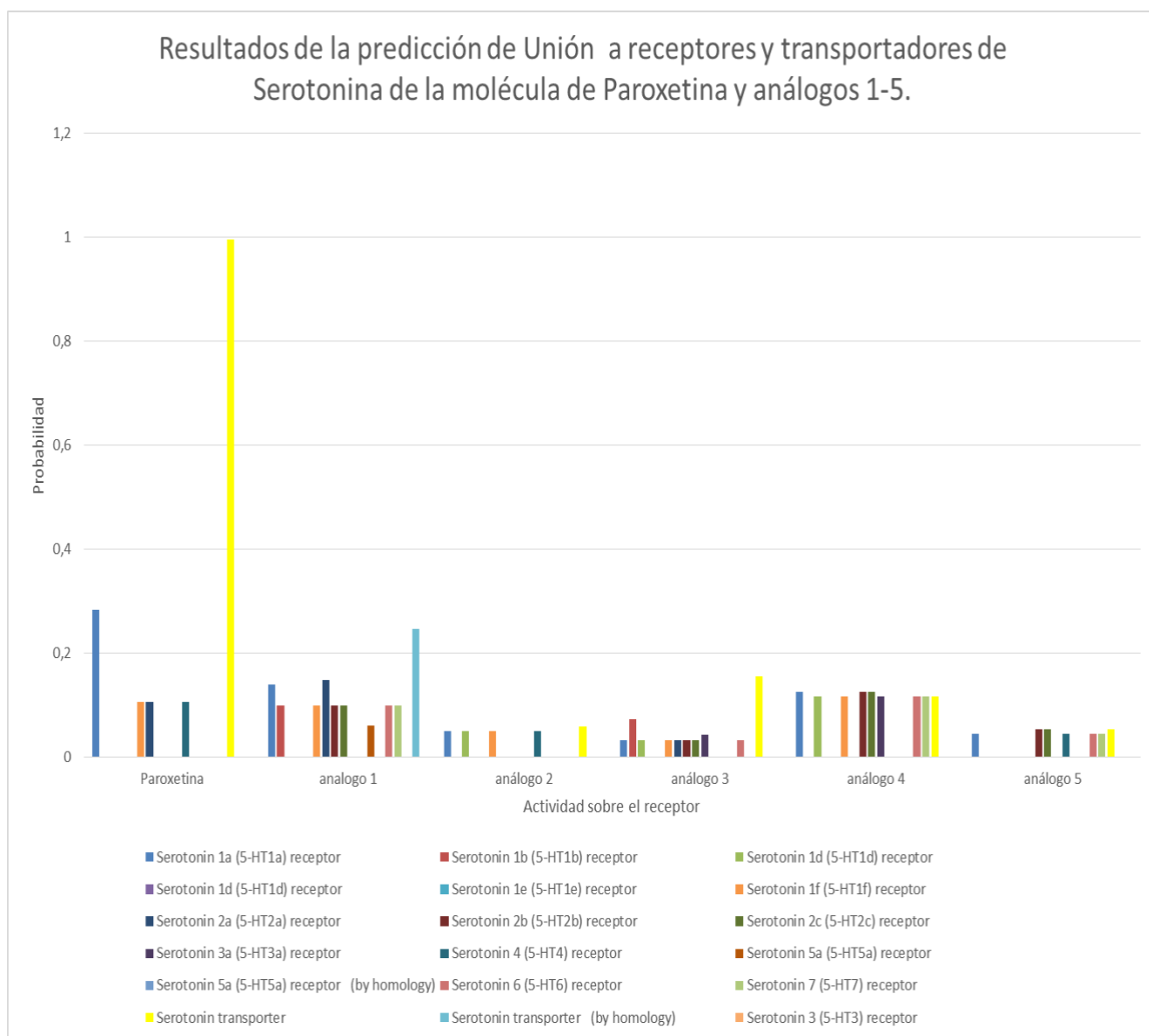
## Predicción de objetivos macromoleculares de los análogos de Alprazolam y Paroxetina

**Figura 18. Resultados de la predicción de objetivos macromoleculares de la molécula de Alprazolam y análogos**



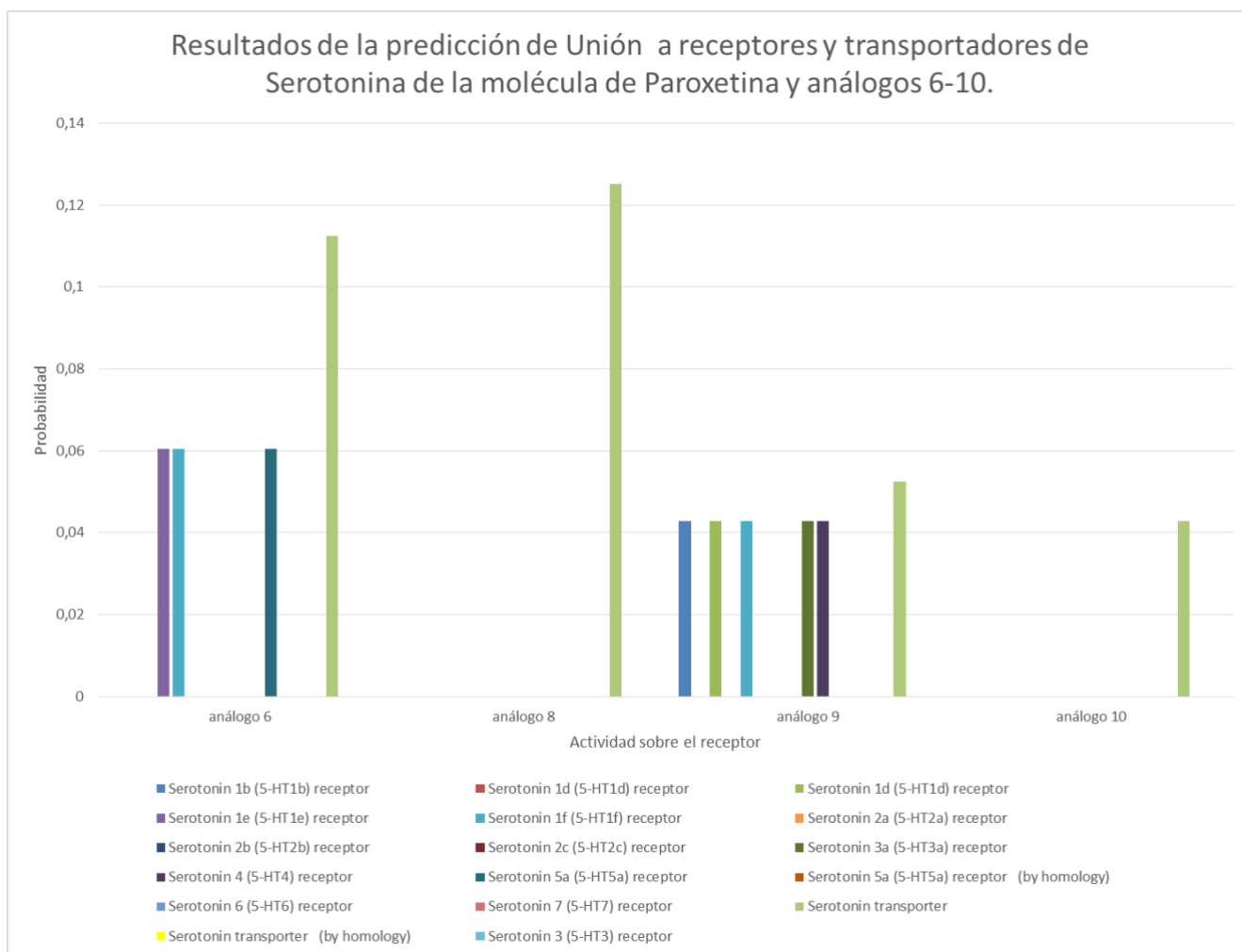
Fuente: elaboración propia.

**Figura 19. Resultados de la predicción de Unión a receptores y transportadores de Serotonina de la molécula de Paroxetina y análogos 1-5**



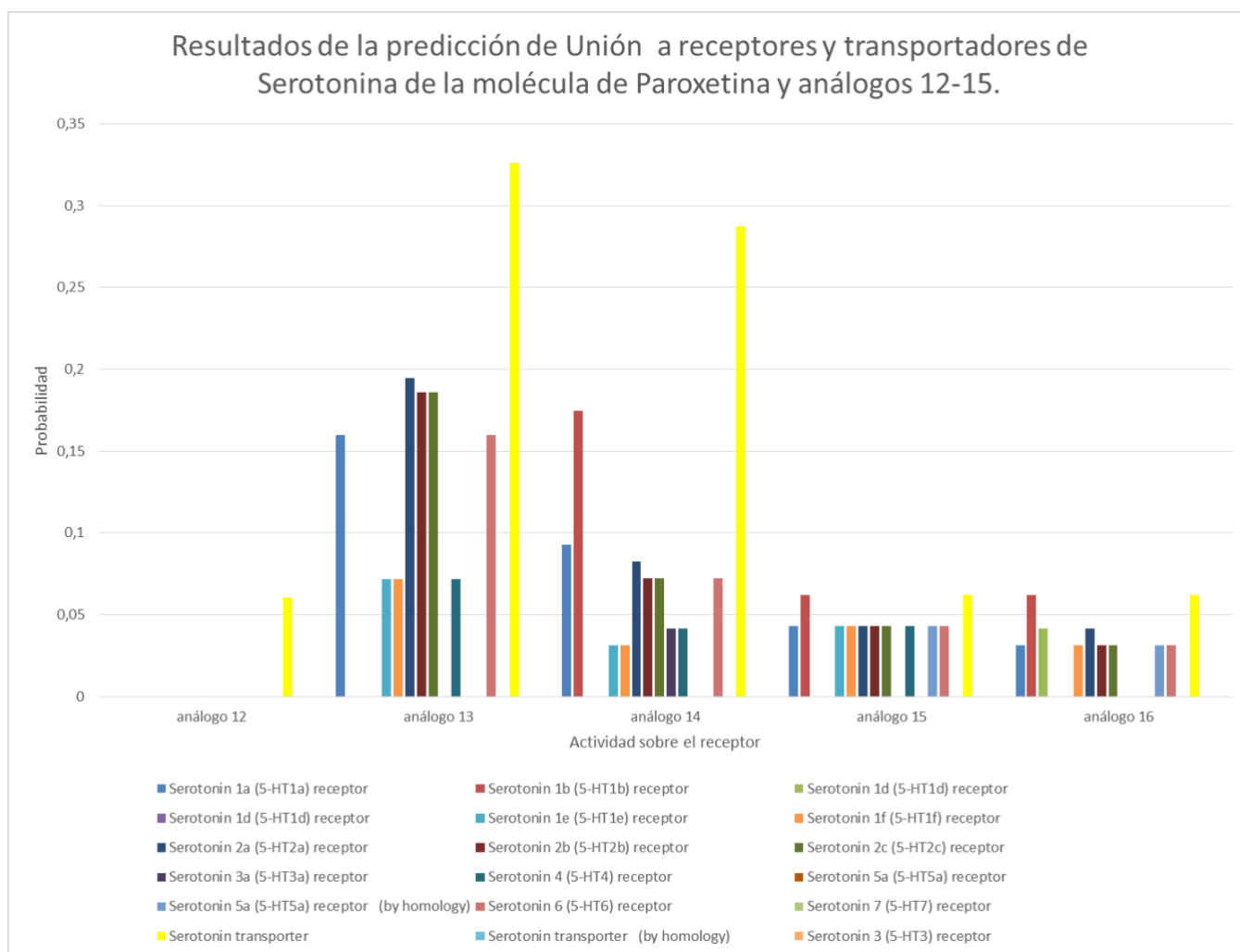
Fuente: elaboración propia.

**Figura 20. Resultados de la predicción de Unión a receptores y transportadores de Serotonina de la molécula de Paroxetina y análogos 6-10**



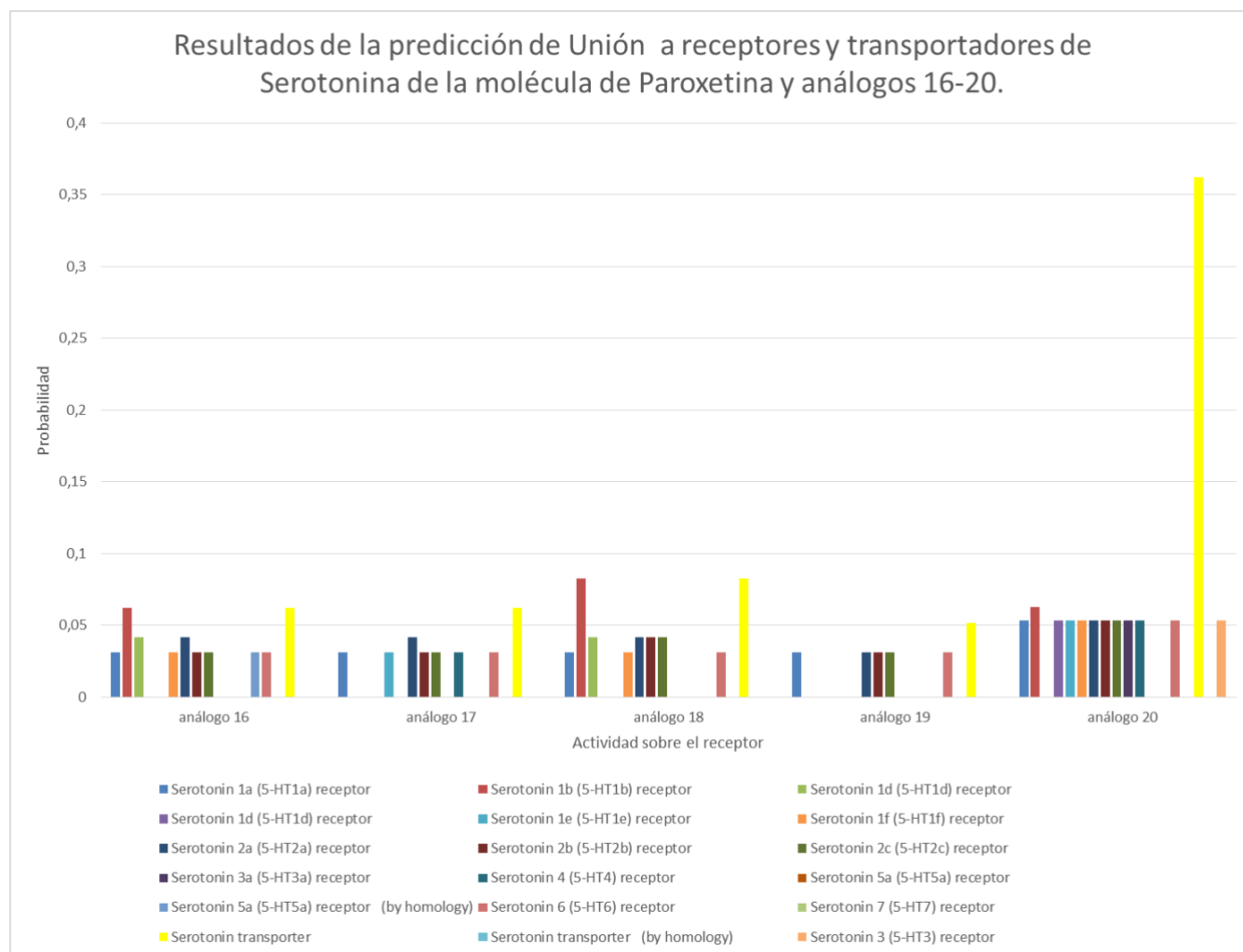
Fuente: elaboración propia.

**Figura 21. Resultados de la predicción de Unión a receptores y transportadores de Serotonina de la molécula de Paroxetina y análogos 12-15**



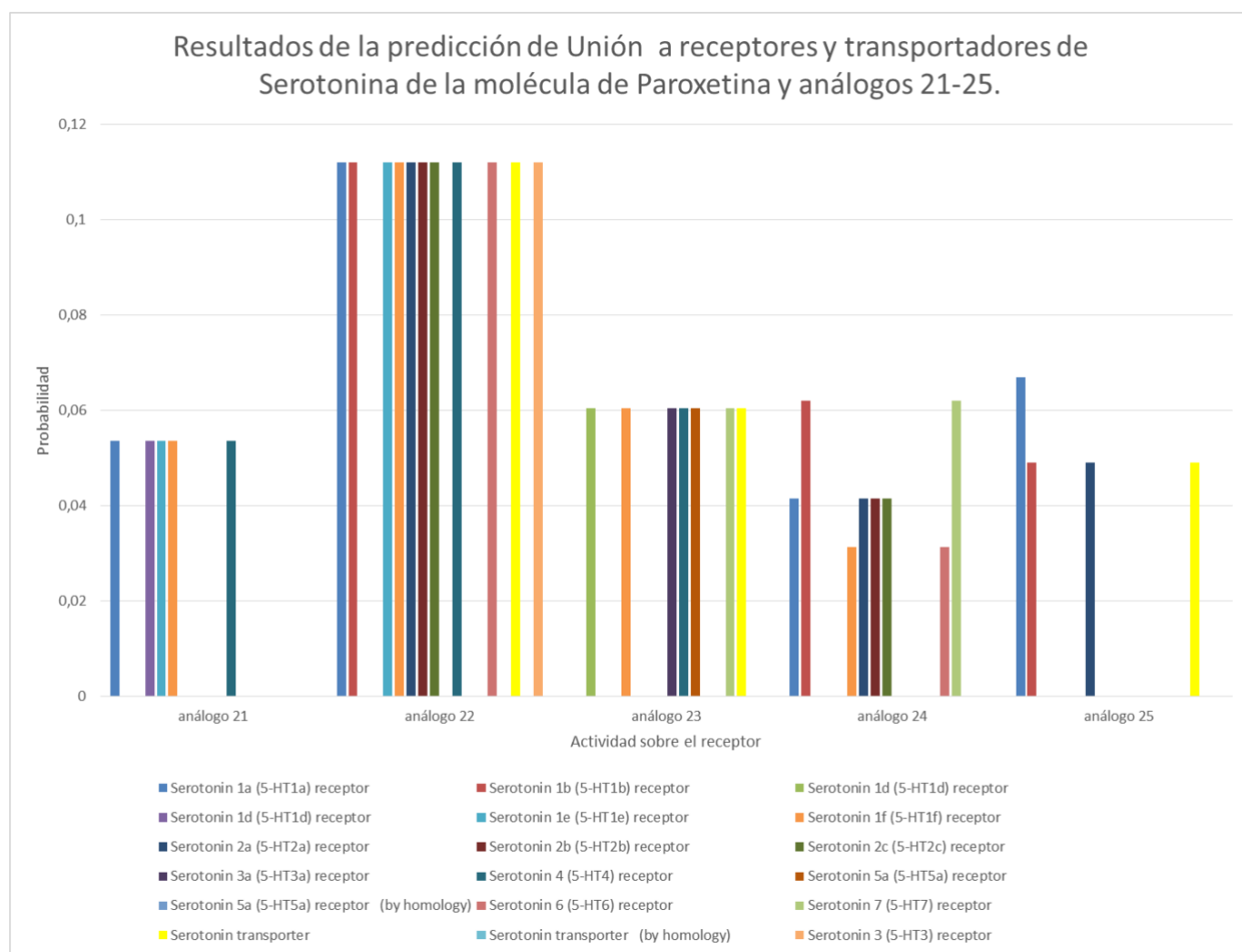
Fuente: elaboración propia.

**Figura 22. Resultados de la predicción de Unión a receptores y transportadores de Serotonina de la molécula de Paroxetina y análogos 16-20**



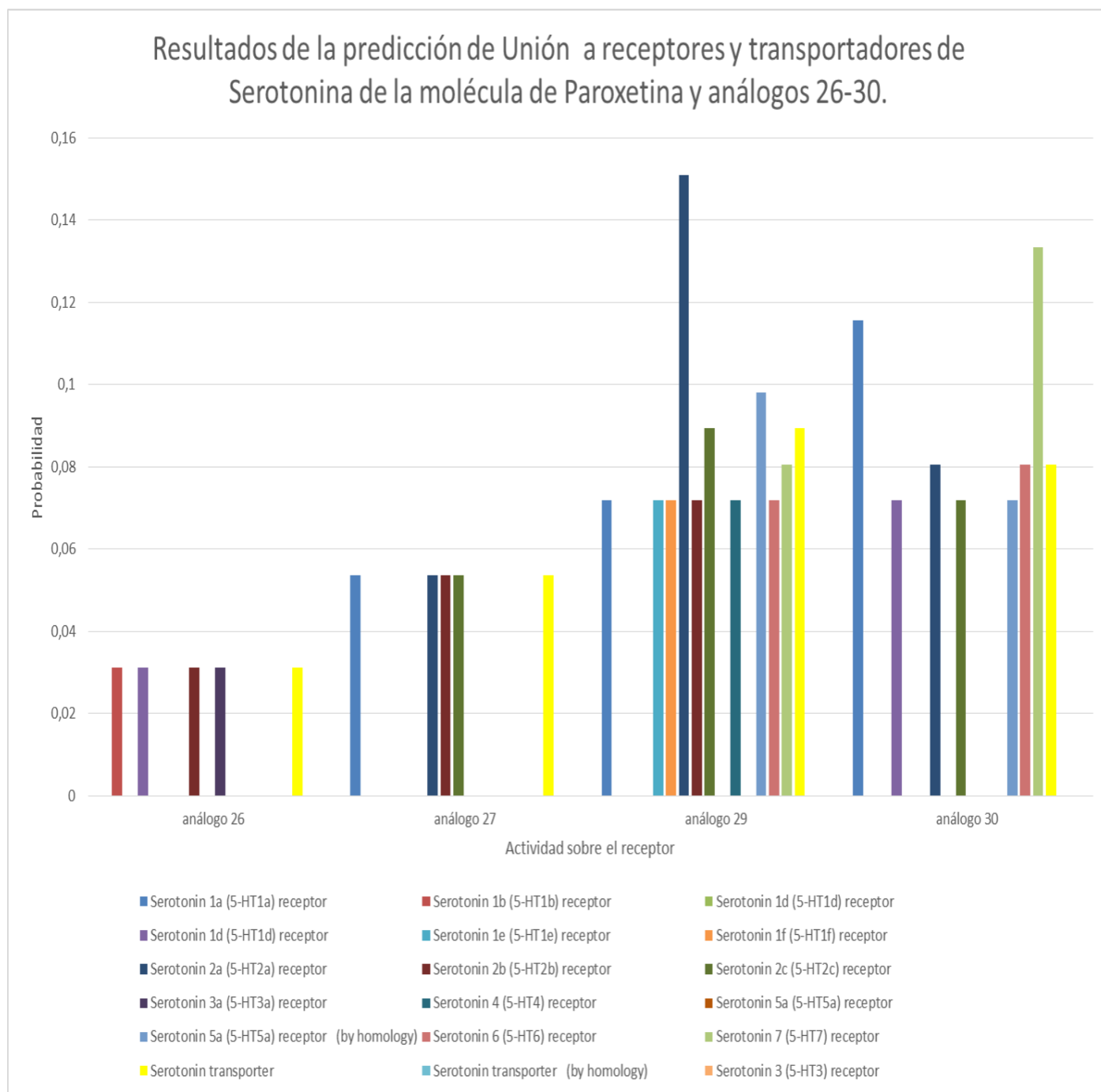
Fuente: elaboración propia.

**Figura 23. Resultados de la predicción de Unión a receptores y transportadores de Serotonina de la molécula de Paroxetina y análogos 21-25**



Fuente: elaboración propia.

**Figura 24. Resultados de la predicción de Unión a receptores y transportadores de Serotonina de la molécula de Paroxetina y análogos 26-3**



Fuente: elaboración propia.

Según las figuras números 6, 7, 8, 9, 10 y 11, se evalúan parámetros de acuerdo con la afinidad por la unión a receptores; esto es una predicción de las dianas moleculares sobre las cuales podrían actuar los diversos análogos, con la aclaración de que este último filtro está basado en probabilidad de que una molécula sea bioactividad sobre los objetivos más probables. Dado esto, se seleccionaron los análogos de alprazolam números 6-A, 8-A, 14-A, 15-A, 16-A y para paroxetina los números 6-P, 13-P, 14-P, 20-P y 22-P, correspondientes al primer análisis realizado.

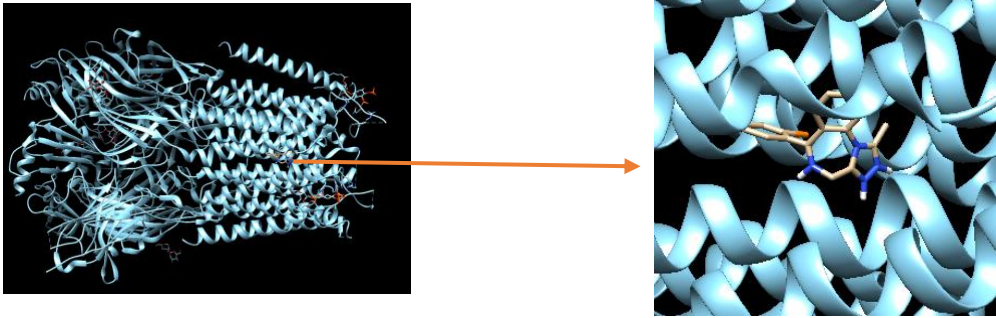
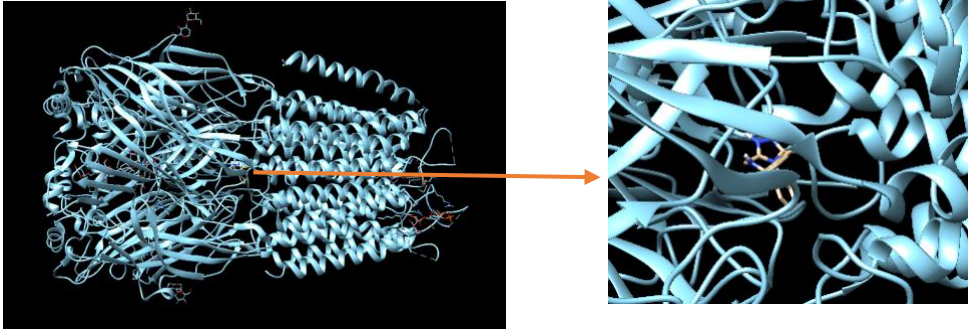
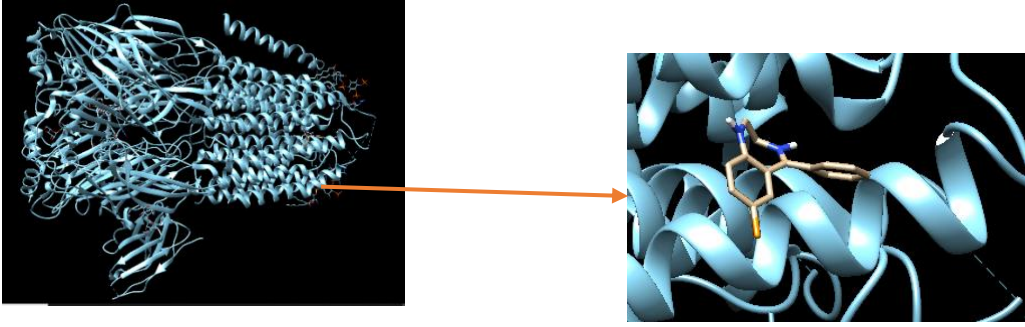
### **Anclaje molecular de los análogos para posible hit de Alprazolam y Paroxetina**

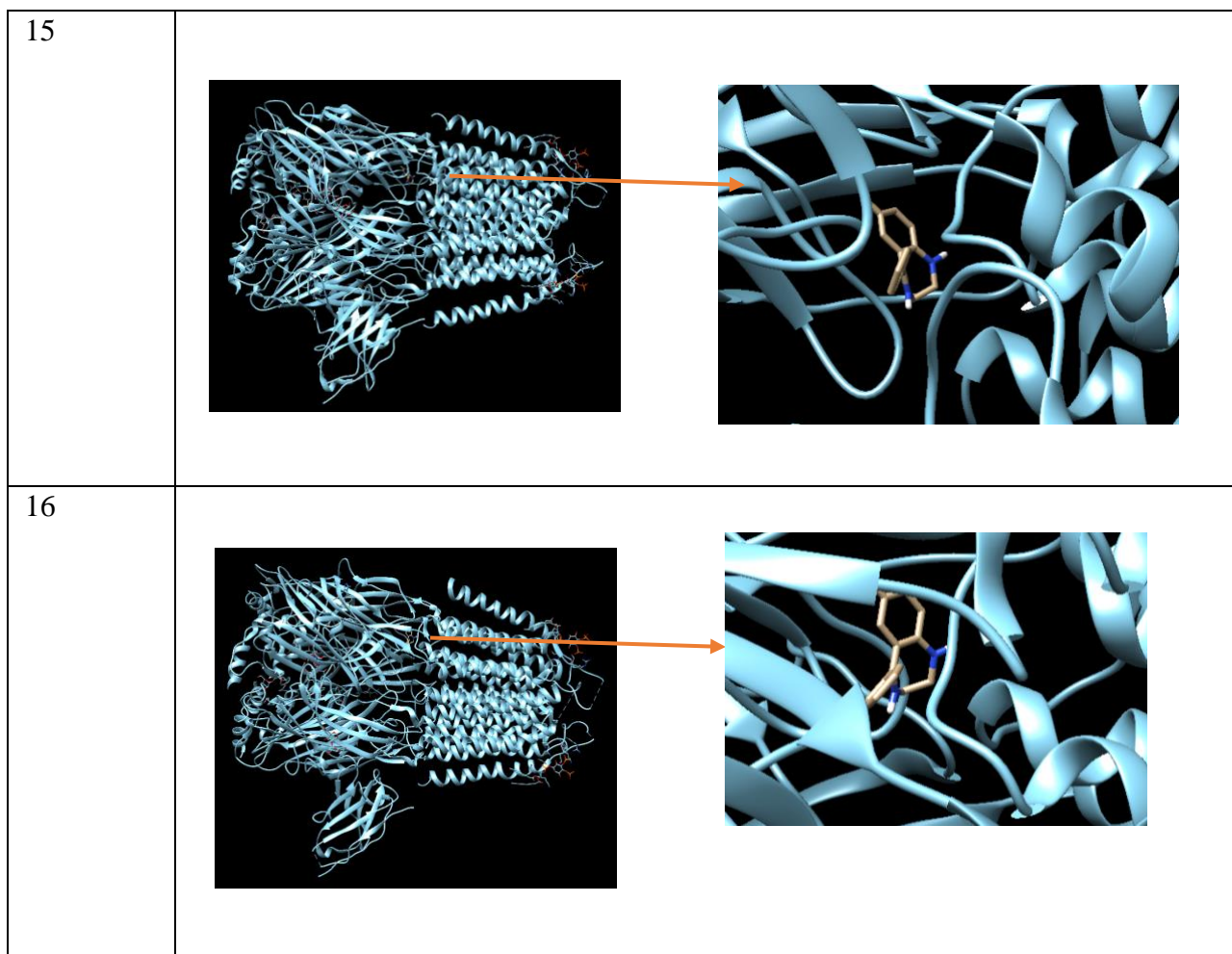
**Cuadro 14. Resultados del anclaje molecular para los análogos con posibilidad de hit de la molécula de alprazolam**

Análogo alprazolam	$\Delta G^\circ$ (kcal/mol)
Alprazolam	-8.1
6	-8.3
8	-8.1
14	-7.2
15	-9.0
16	-7.3

Fuente: elaboración propia mediante el Software PyRX.

**Cuadro 15. Representación de afinidad de unión de 6HUO**

Análogo	Representación de la ubicación del ligando en la diana farmacológica
6	
8	
14	



Nota: Elaboración propia mediante el software Chimera.

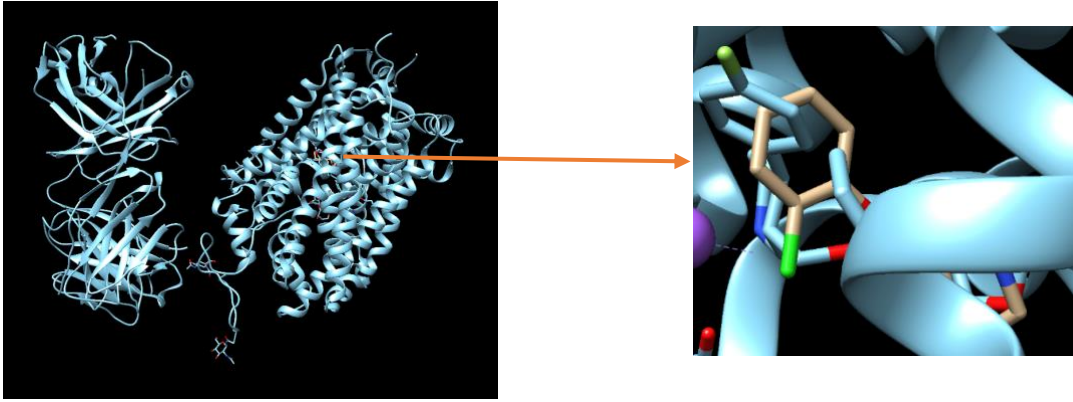
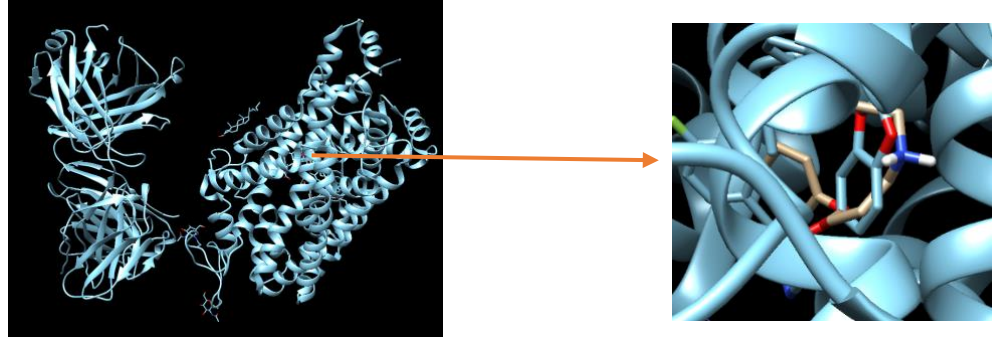
**Cuadro 16. Resultados del anclaje molecular para los análogos con posibilidad de hit de la molécula de Paroxetina**

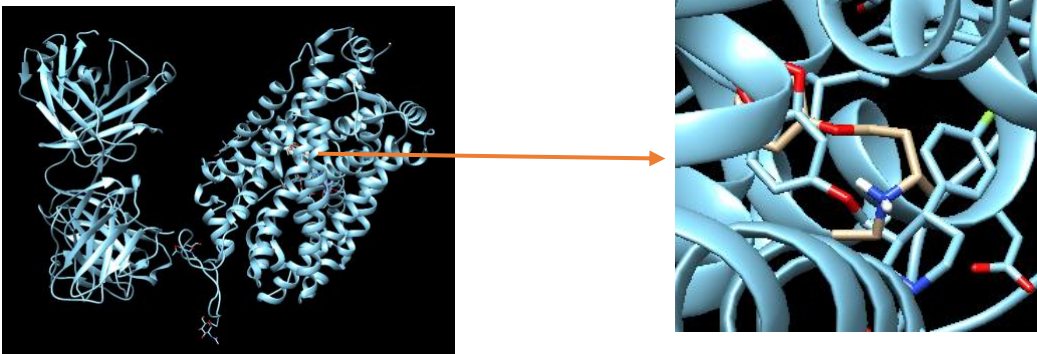
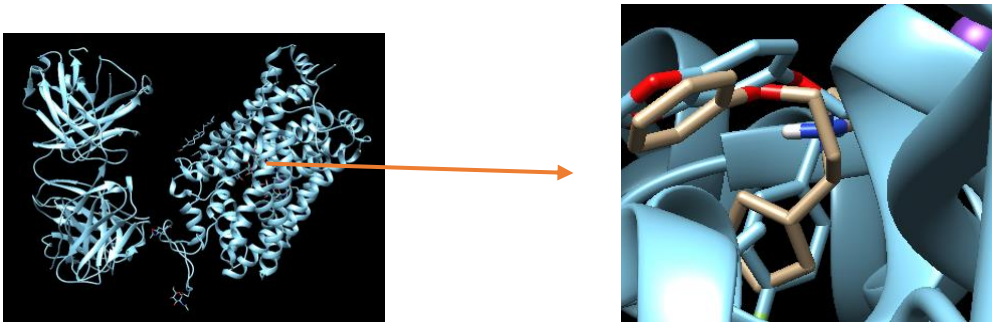
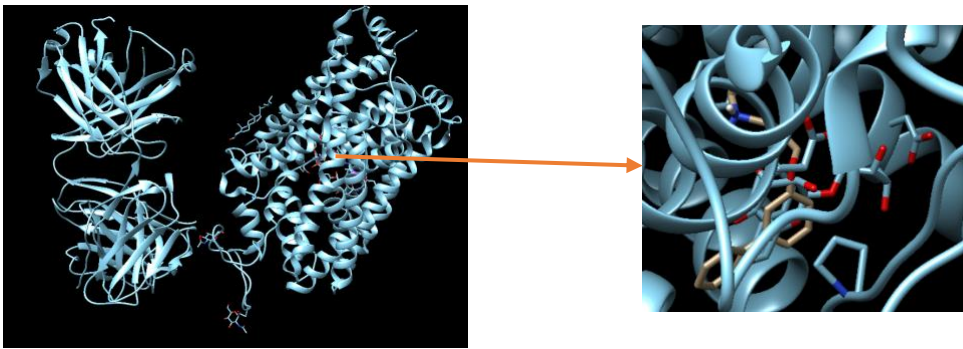
Análogo paroxetina	$\Delta G^\circ$ (Kcal/mol)
Paroxetina	-8.2
6	-7.5
13	-5.5
14	-5.7

20	-6.9
22	-8.2

Fuente: elaboración propia.

**Cuadro 17. Representación de afinidad de unión de 6AWN**

Análogo	Representación de la ubicación del ligando en la diana farmacológica
6	
13	

14	 <p>Slide 14 shows a ribbon representation of a protein dimer on the left. An orange arrow points from the right monomer to a close-up view of the active site on the right. The active site is shown as a light blue surface with a stick model of a ligand (a nucleotide derivative) bound within it. The ligand consists of a five-membered ring with a phosphate group (red and white) and a nitrogenous base (yellow and blue).</p>
20	 <p>Slide 20 shows the same protein dimer ribbon representation. An orange arrow points to a close-up view of the active site. In this view, the protein surface is light blue, and the bound ligand is shown as a stick model. A purple atom is visible on the protein surface near the ligand.</p>
22	 <p>Slide 22 shows the same protein dimer ribbon representation. An orange arrow points to a close-up view of the active site. The protein surface is light blue, and the bound ligand is shown as a stick model, similar to slide 14.</p>

Nota: Elaboración propia mediante el Software Chimera.

Con los datos anteriores, la energía libre de Gibbs es una medida de la cantidad de energía utilizable durante una reacción, la cual provee información útil acerca de la energía y espontaneidad de la reacción. En los cuadros 14 y 15 se relacionan los resultados obtenidos de la unión  $\Delta G^\circ$  entre las estructuras análogas, en los cuales se obtiene que la energía de Gibbs de los análogos, el que presenta un mejor valor de  $\Delta G^\circ$  es el análogo 15-A para la molécula de alprazolam y el análogo 22-P para la molécula de paroxetina<sup>56</sup>.

Aunque cabe resaltar que las diferencias entre las similitudes de la energía libre de Gibbs de los análogos de paroxetina y alprazolam, presentan diferencias significativas en la liberación de energía, por otra parte un valor en común es que las reacciones tienden a ser negativas, por lo que cuando las reacciones presentan un  $\Delta G$  negativo es porque al reaccionar liberan energía y son denominadas reacciones exergónicas; el término exergónico significa que la energía es expulsada o liberada del sistema. Por lo tanto, un  $\Delta G$  negativo significa que los reactivos o el estado inicial, tienen más energía libre que los productos o estado final. Además, a las reacciones exergónicas se les atribuye el término de reacciones espontáneas, porque pueden ocurrir sin la adición de energía<sup>56</sup>.

Además, para terminar de decidir sobre los análogos para la conexión de la Quimera se tomó en cuenta el resultado obtenido a partir de las energías de unión de las moléculas de Alprazolam y Paroxetina; en este caso, para el Alprazolam se obtuvo un -8.1Kcal/mol que deja por debajo a la molécula original sobre su líder el análogo 15-A; en el caso de la Paroxetina, esta representa una energía de -8.2 Kcal/mol, igualando al líder del grupo de análogos, por lo que se elige al análogo 22-P para realizar la Quimera.

### **Propiedades fisicoquímicas de las quimeras elaboradas a partir de las fracciones de Paroxetina y Alprazolam**

#### **Cuadro 18. Combinación de los análogos de alprazolam y Paroxetina para la elaboración de las Quimeras.**

Quimera	Análogo Paroxetina	Análogo Alprazolam
---------	--------------------	--------------------

1	13-P	14-A
2	14-P	8-A
3	22-P	6-A
4	20-P	15-A
5	6-P	16-A

Fuente: elaboración propia.

**Cuadro 19. Resultados de las propiedades fisicoquímicas de las quimeras**

Quimera	Fórmula	Peso molecular	Número de aceptadores de enlaces de H	Número de donadores de enlaces de H	Refractividad molar
1	C <sub>30</sub> H <sub>38</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> P	563.63	7	5	167.31
2	C <sub>33</sub> H <sub>3</sub> 6N <sub>6</sub> O 3S	596.74	7	3	173.88
3	C <sub>38</sub> H <sub>39</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub> P	658.73	7	3	196.60
4	C <sub>30</sub> H <sub>45</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	528.70	7	4	257.83
5	C <sub>31</sub> H <sub>44</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	623.68	6	4	182.12

Fuente: elaboración propia.

**Solubilidad en agua de las quimeras elaboradas a partir de las fracciones de Paroxetina y Alprazolam**

**Cuadro 20. Resultados de solubilidad en agua de las quimeras**

Quimera	Log s	Solubilidad mg/ml	Clase
1	-4.21	3.46e-02	Moderadamente soluble
2	-5.32	2.83e-03	Moderadamente soluble
3	-6.06	5.75e-04	Pobrementemente soluble
4	-3.84	7.56e-02	Pobrementemente soluble
5	-5.19	2.00e-03	Moderadamente soluble

Fuente: elaboración propia.

**Farmacocinética de las quimeras elaboradas a partir de las fracciones de Paroxetina y Alprazolam**

**Cuadro 21. Resultados farmacocinéticas de las quimeras**

Quimera	Absorción gastrointestinal	BB	P-gp sustrato	Inhibidor CYP1A2	Inhibidor CYP2C19	Inhibidor CYP2C9	Inhibidor CYP2D6	Inhibidor CYP3A4	Log K <sub>p</sub>
1	Alta	No	Sí	No	No	No	Sí	Sí	- 7.93
2	Baja	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	- 7.33
3	Baja	No	No	Sí	Sí	No	No	No	- 7.30
4	Alta	No	Sí	No	Sí	No	No	Sí	- 6.01

5	Baja	No	Sí	No	No	No	No	No	- 7.88
---	------	----	----	----	----	----	----	----	-----------

Fuente: elaboración propia.

### **Drogabilidad de las quimeras elaboradas a partir de las fracciones de Paroxetina y Alprazolam**

**Cuadro 22. Resultados de drogabilidad de las quimeras elaboradas a partir de los análogos de Alprazolam y Paroxetina**

Quime- ra	Lipinski	Ghose	Veber	Egan	Muegge
1	Sí (1 infracción)	No (3 infracciones)	No (1 infracción)	Sí	No (1 infrac- ción)
2	Sí (1 infracción)	No (3 infracciones)	No (2 infracciones)	No (1 infracción)	No (1 infrac- ción)
3	Sí (1 infracción)	No (3 infracciones)	No (1 infracción)	Sí	No (1 infracción)
4	Sí(1 infracción)	No (3 infracciones)	No (1 infracción)	Sí	No (1 infracción)
5	Sí(1 infracción)	No (3 infracciones)	Sí	No (1 infracción)	No (1 infracción)

Fuente: elaboración propia.

### **Lipofilicidad de las quimeras elaboradas a partir de las fracciones de Paroxetina y Alprazolam**

**Cuadro 23. Resultados de lipofilicidad de las quimeras**

Quimera	Log P o/w	Log P o/w	Log P o/w	Log P o/w	Log P <sub>o/w</sub> (SILICOS- IT)	Registro consenso Log P

	(iLOGP )	(XLOG P)	(WLO GP)	(MLO GP)		
1	4.30	2.54	0.92	1.58	3.84	2.64
2	4.41	3.67	4.31	2.57	5.60	4.11
3	4.79	4.25	4.80	3.00	6.44	4.65
4	4.20	4.73	3.84	2.30	6.10	4.23
5	3.75	3.13	4.04	2.87	5.37	3.83

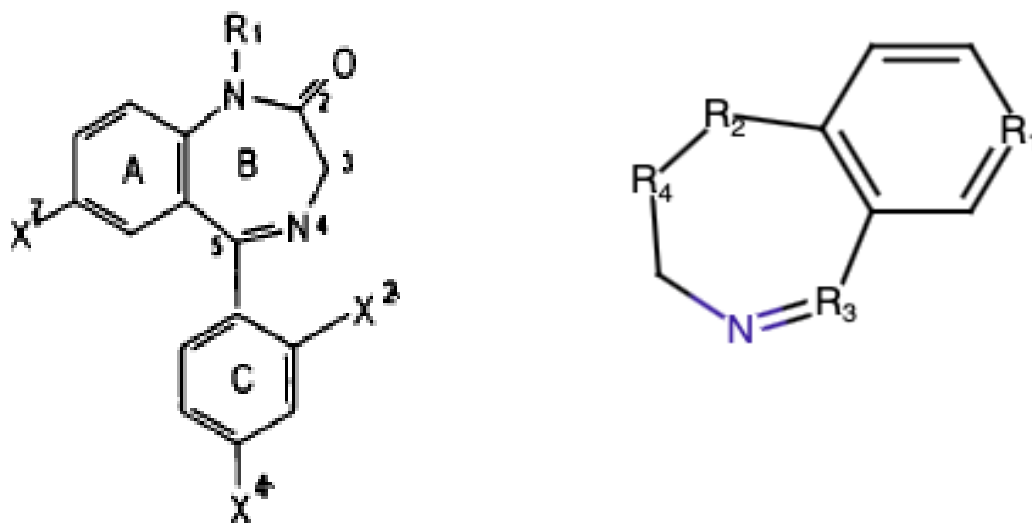
Fuente: elaboración propia.

### **Análisis de resultados de las quimeras elaboradas**

De acuerdo con la investigación, se tenía la finalidad de desarrollar, mediante un experimento innovador, un fármaco quimérico, donde la unión de dos o más componentes se hace para formar un componente biológico, que presenta características bifuncionales, las cuales son provenientes de fracciones de fármacos, con base en los estudios SAR, para comprender cuáles eran las partes funcionales de las moléculas y cuáles cambios pudo realizar el autor del presente trabajo para elaborar la nueva molécula.

En un primer paso se buscaron los estudios SAR correspondientes a la paroxetina y el alprazolam. Estos estudios son fundamentales para el proceso, ya que brindan información importante para realizar cambios en los sustituyentes de las moléculas. Estos dos compuestos poseen características importantes, por lo que se marcaron los lugares de unión con la inicial R y X, seguidos de un número arábigo, para dirigir de una manera más sencilla a la comprensión del cambio realizado a la molécula.

**Figura 25. Puntos de sustitucion de Benzodiazepinas y molécula de alprazolam**

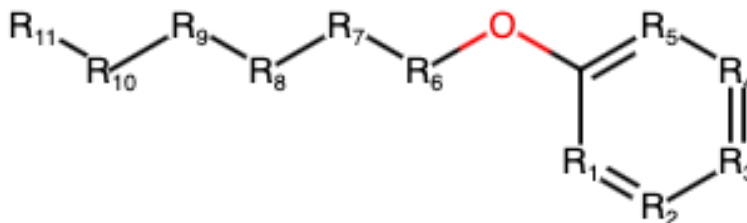


Nota 1 : de acuerdo con el estudio SAR, se evaluaron las capacidades de sustitución a los anillos A, B, C. Se nombraron, de acuerdo con este, como R1, R2, R3...

Nota 2: la molécula de la derecha esta diseñada con las partes mínimas con actividad farmacológica, que se extrajeron de la molécula de alprazolam, las cuales son los anillos A y B.

Fuente: elaboracion propia mediante el software MarvinSketch.

**Figura 26. Puntos de sustitución de la molécula de Paroxetina**



Fuente: elaboración propia mediante el software MarvinSketch.

Nota: la fracción de la molécula de paroxetina con actividad farmacológica, corresponde a un anillo de benceno seguido de una cadena saturada, donde elementos como exógenos sí se ven disponibles. En R9 existe una molécula de nitrógeno, pero debido a la numeración no se aprecia. Ningún análogo fue sustituido eliminando esta molécula, por lo que la sustitución se hizo por adición a la molécula de nitrógeno.

Los análogos diseñados tuvieron un proceso de elección, el cual consistió en la realización de una biblioteca de estructuras; esta fue constituida por 16 análogos de la molécula de alprazolam, debido a que se contaba con más datos sobre los sustituyentes que se podrían realizar, por lo cual estas variaciones fueron suficientes para el desarrollo experimental. Seguido de esto, se contó con una biblioteca de 30 análogos, a la molécula o fracción activa de la molécula de Paroxetina, debido a que se contaba con menos guías para la elaboración de sustituyentes, a la molécula de Paroxetina, y casi que se tuvo que duplicar la cantidad de análogos.

Con respecto a los análogos diseñados, todos tuvieron un proceso de análisis, el cual consistió en la revisión de la masa molecular primeramente, cantidad de aceptadores y donadores de enlaces de hidrógeno, y refractividad molar, esto con el fin de brindar información para las reglas de Lipinski, Veber, Egan, Muegge y Ghose, por lo cual se recolectó información de SwissADME. Posteriormente, se evaluaron otras variables que complementan estas reglas, como: Log P, número de átomos pesados, enlaces giratorios, cantidad de anillos aromáticos, área superficial<sup>57</sup>.

El análisis de las propiedades farmacocinéticas fue realizado mediante datos obtenidos por SwissADME, en el cual se demostró que en su mayoría todos los análogos

diseñados cumplen con la absorción gastrointestinal y el paso de la barrera hematoencefálica. Este es un factor importante, ya que, mediante la administración oral, el fármaco necesita llegar al sistema nervioso central, por lo cual la permeabilidad de la barrera posibilita que se dé la transferencia de sustancias como agua y moléculas lipofílicas, además de aminoácidos y glucosa<sup>57</sup>.

Los análogos diseñados pueden experimentar este paso a través de la barrera, por lo que fueron elegidos los números 6-A, 8-A, 14-A, 15-A, 16-A de alprazolam y para paroxetina los números 6-P, 13-P, 14-P, 20-P y 22-P; estos tienen como denominador común dos características fundamentales: paso a través de la barrera hematoencefálica y absorción gastrointestinal, parámetros necesarios para la evaluación, ya que muchos fármacos dependientes de estas características son bloqueados y no alcanzan su efecto terapéutico.

Los análogos seleccionados para Quimera también comparten la característica de que no interactúan con las glicoproteínas, las cuales se localizan en la membrana luminal del endotelio; estas contribuyen al proceso de expulsión de xenobióticos desde el cerebro, por lo cual la interacción con estas glicoproteínas pondría un alto a los análogos diseñados, ya que, aunque tienen una función muy importante como protectoras del SNC, imposibilitan la administración de fármacos<sup>58</sup>.

Con respecto al citocromo P450, participa en los procesos de metabolismo de sustancias; dentro de esta familia se destacan las enzimas CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 y CYP3A4, que actúan de acuerdo con el fármaco, ya sea por inhibición o inducción. En dado caso, se reconoce la función de estos, y mediante este proceso se evaluaron los análogos candidatos a Quimera; el análogo N° 8-A solo presenta una inhibición sobre CYP1A2, y los análogos 6-A, 14-A, 15-A, 16-A y 6-P, 13-P, 14-P y 20-P presentan una inhibición sobre CYP1A2 y CYP2D6, y en el caso del análogo 22-P presenta inhibición sobre CYP1A2, CYP2C19 y CYP2D6.

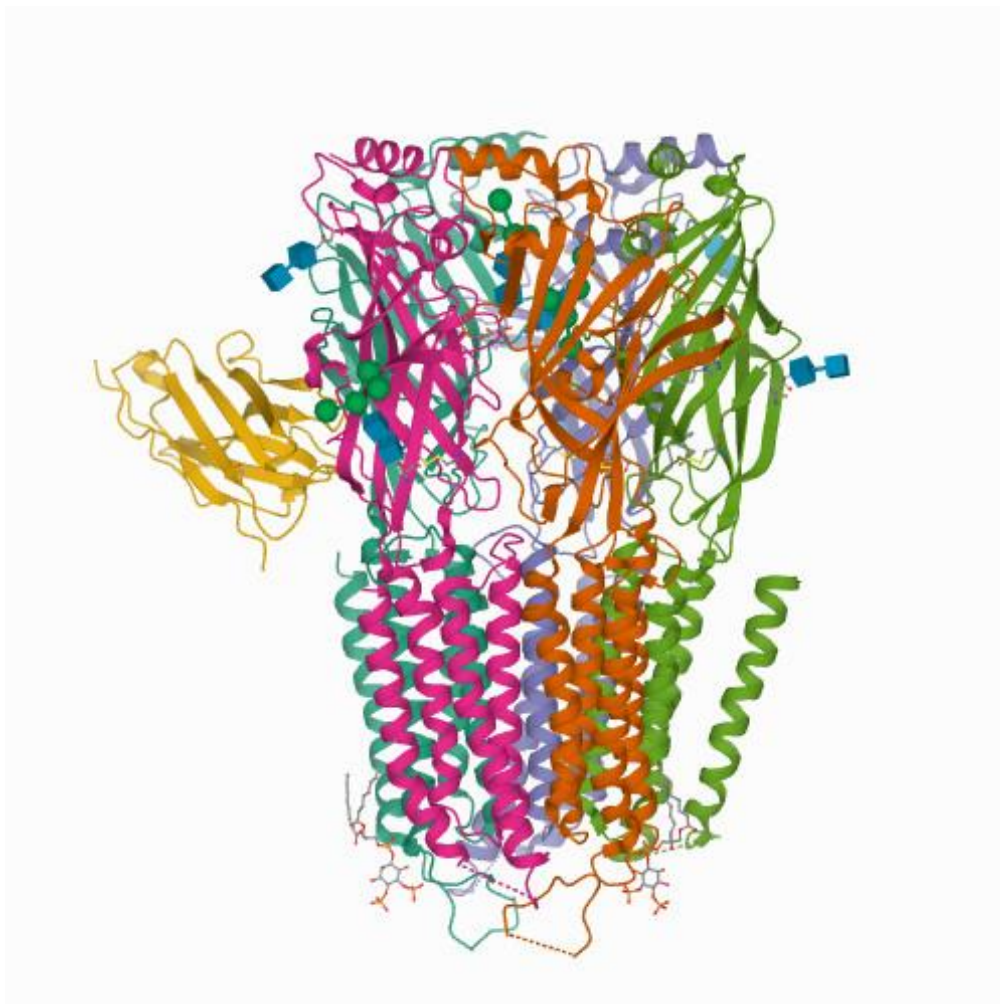
Estos análogos, al presentar la inhibición sobre estas enzimas, podrían generar un bloqueo en la actividad metabólica de los fármacos, por lo que, si estos análogos son diseñados para ser biotransformados para ser excretados, podrían elevar su efecto farmacológico, y la consecuencia de ello sería alcanzar niveles tóxicos en el organismo; en

dado caso, esta evaluación se está realizando mediante el modelo in silico, por lo que el argumento se debería complementar con análisis in vivo<sup>58</sup>.

La elección de los análogos se realizó mediante esta metodología de comparación y elección de similitudes. Para el desarrollo de las quimeras, si bien es cierto algunos no cumplen al 100% las características perfectas para un análogo idóneo, se realizó la elección de los mismos para continuar con el proceso de anclaje molecular, en el cual se va a evaluar la energía libre de Gibbs.

El anclaje molecular se realizó con respecto a dos dianas moleculares; en el caso del alprazolam se seleccionó a 6HUO, la cual es una proteína de membrana, que tiene un mecanismo de señalización sobre el receptor GABA (A); este tipo de receptores son canales de calcio, que son activados por ligandos, como las benzodiazepinas, dando resultados muy favorables en múltiples terapias.

**Figura 27. Estructura criogénica de alfa1beta3gamma2L GABA(A)R, heteromérico humano de longitud completa, en complejo con alprazolam (Xanax), GABA y megacuerpo Mb38 PDB 6HUO**

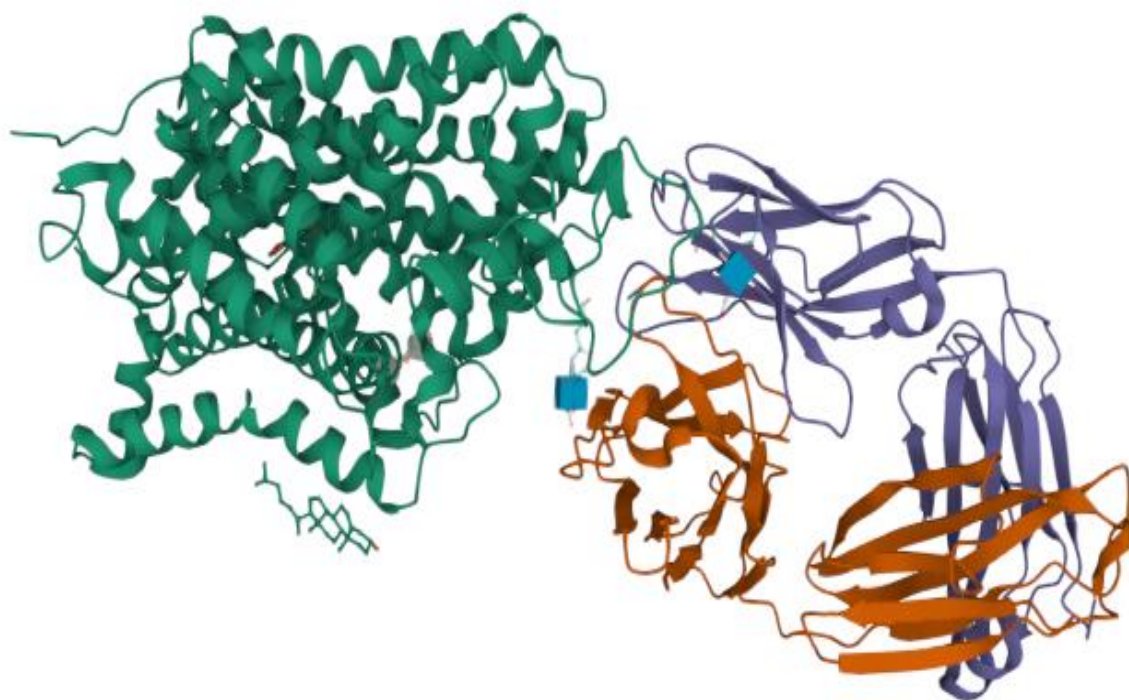


Fuente: imagen tomada de PubChem.

Para el caso de la paroxetina, se evaluó la utilización de la diana 6AWN, que está clasificada como una proteína de transporte de la serotonina humana, por lo que, cuando se libera la serotonina por las terminales sinápticas, van a generar una activación en los autorreceptores a nivel de terminales, de una manera muy rápida, y esto produce una hiperpolarización local, intervenida por corrientes de cloro, generando una disminución en

la excitabilidad, lo cual produce una reducción en la frecuencia de disparo y la liberación de más serotonina<sup>57</sup>.

**Figura 28. Estructura de rayos X del transportador de serotonina humana S439T complejo con paroxetina en el sitio central, PDB 6AWN.**



Fuente: imagen tomada de PubChem.

De acuerdo con la energía libre de Gibbs, se realizó la elección de análogos para elaborar las quimeras; en este caso la combinación inició con los análogos de alprazolam que presentaban mejor energía libre de Gibbs, seguidos de un análogo de paroxetina, que si bien no era al que le correspondía la mejor energía libre de Gibbs, sí estaba dentro del promedio, por lo que la molécula líder fue la resultante entre la combinación del análogo 15-A de alprazolam y el análogo 20-P de paroxetina.

Algo muy interesante en la exploración, y por lo que se eligió al análogo 20-P de paroxetina, es que presentaba una unión al transportador de serotonina muy alto, además de que también actuaba frente a otros receptores de serotonina, por lo que, a pesar de tener una energía libre de Gibbs un poco más baja que su líder de grupo, era un buen candidato por su predicción frente a otros receptores. Por otra parte, el carácter lipofílico y la solubilidad de esta molécula le confirieron parámetros para ser catalogado como líder de las moléculas, después de realizar la quimera.

Con respecto al análogo 15-A de alprazolam, sí presentó la mejor energía libre de Gibbs. De acuerdo con esto, se cataloga como el que tiene el mejor anclaje molecular, y por otra parte presenta características lipofílicas y solubilidad en agua muy buenas. Además, de acuerdo con el cuadro de drogabilidad, no presentó infracciones, por lo que se considera molécula líder para ser combinada con el análogo de paroxetina.

Las combinaciones resultantes tienen diversos parámetros de interés: al ser moléculas muy grandes, las reglas de drogabilidad se ven afectadas por las cinco quimeras elaboradas, el 40% presentan una solubilidad pobre, el otro 60% son moderadamente solubles, debido a que la quimera número 4 tiene los mejores valores de energía libre de Gibbs es de elección para la elaboración de la quimera, por lo que dirige al autor del presente trabajo, en una primera instancia, a que sea su producto de interés.

A pesar de que los análogos seleccionados compartían criterios de absorción gastrointestinal y BBB muy buenos, al momento de combinarlos, estos criterios se vieron afectados, por lo que solo las quimeras 1 y 4 tienen una alta absorción gastrointestinal, pero ninguna de ellas atraviesa barrera hematoencefálica, debido a que, al ser moléculas tan grandes, por lo que se dificulta la difusión y la unión a proteínas plasmáticas, ya que solo la fracción de la molécula podrá cruzar la BHE; además, en el tema de liposolubilidad, a las moléculas que tengan características liposolubles las atraviesan las meninges, mediante la vía transcelular, pero cuando se presenta una liposolubilidad muy alta no lo logran<sup>59</sup>.

Con respecto al criterio de liposolubilidad elevada, se destacan las quimeras, que presentan este valor mucho más elevado que los elementos que las componen, por lo cual,

cuando un fármaco presenta una alta liposolubilidad, suele acompañarse de una alta unión a proteínas, por lo que la cantidad de fármaco libre será mucho menor; además, también interviene el factor de las glucoproteínas P, pues estas, como se mencionó anteriormente, son transportadoras proteicas de la BHE, por lo que podrían dificultar el paso del fármaco.

En este caso, la única quimera que no estaba afectada por las glucoproteínas P fue la 3, pero presentaba una absorción gastrointestinal baja, por lo que en el análisis se descartó para fármaco de interés. Por otra parte, se buscó la quimera que tuviera la menor inhibición de inhibidores CYP, por lo que las mejores quimeras fueron las números 4 y 5, pero dada la circunstancia de que la quimera 5 presentaba una absorción gastrointestinal baja, quedó descartada.

De acuerdo con las reglas de drogabilidad, las quimeras elaboradas presentaron valores esperados, ya que la mayoría presentaba un peso molecular bastante alto, por lo cual se infringió la primera ley de Lipinski, que debía ser de 500 g/mol o menos, por lo que se analizaron las quimeras diseñadas y se buscó la que representaba el menor número de infracciones, dando como resultado la número 4, ya que solo infringió una ley de Lipinski, una de Veber y tres de Ghose.

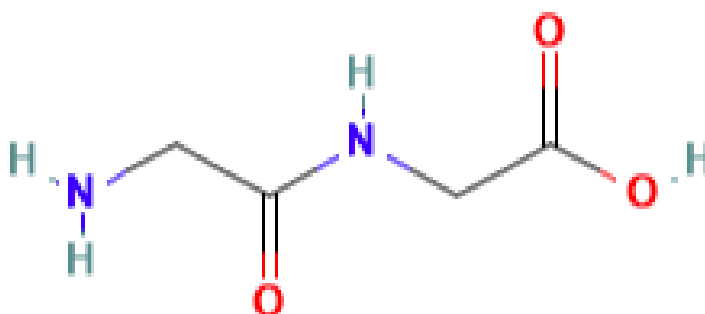
Para elaborar el método Quimera fueron necesarios tres elementos fundamentales: un fármaco A, en el que se realizó el estudio SAR para elaborar su respectivo análogo, un fármaco B con la misma metodología y un enlazador químico, el cual, según los aspectos de la investigación, sería una molécula sin actividad farmacológica o una molécula que estuviera dentro de las actividades farmacológicas no tóxicas, y que no interaccionaran con los análogos.

Cuando se buscó establecer la conexión física entre las dos fracciones de moléculas, en este caso análogos, se realizó mediante un enlazador, también llamado linker. Existe diversidad de enlazadores, como por ejemplo la hidrazona, utilizada en la síntesis de péptidos, conectores de disulfuro utilizados en la ciclación de péptidos, además de enlazadores para la captura física de productos naturales, como resinas, y también se han desarrollado enlazadores que actúan en el aislamiento de productos naturales que contienen grupos funcionales, entre otros.<sup>16</sup>

En el ámbito de desarrollar moléculas Quimera, existen los PROTAC, los cuales son quimeras dirigidas a proteólisis. Lo que se busca es un método para buscar proteínas de interés y degradarlas generando una respuesta terapéutica; este tipo de PROTAC trabaja mediante el modo de molécula Quimérica, ya que integra una molécula pequeña unida a una proteína y una ligasa E3; posteriormente la ligasa E3 entra en estrecho contacto con la protina objetivo y esta es degradada por el proteosoma<sup>16</sup>.

Al partir de este método se tomó la decisión de que el mejor enlazador debía ser un péptido, ya que se buscó que se degradara en determinado proceso, teniendo como principio la degradación del péptido y la separación de los dos análogos para su posterior absorción gastrointestinal, y pasó por el BHE, con la finalidad de que llegara al sistema nervioso central y actuara sobre su diana farmacológica.

**Figura 29. Estructura Química de la Glicilglicina**



Fuente: tomada de Pubchem.

Para la investigación se eligió la glicilglicina, que es un dipéptido formado por la unión de dos aminoácidos de glicina; mediante un enlace peptídico, este enlace va a estar formado por el grupo amino de una molécula de glicina y el grupo carboxilo de la otra

molécula de glicina. Debido a que es un dipeptido formado por dos moléculas de glicina la cual es un aminoácido no esencial que se comporta como neurotransmisor inhibitor del sistema nervioso central. La Glicina se va a sintetizar mediante dos vías: fosforilada y no fosforilada, debido a esto la serina sería el aminoácido precursor más importante siendo el aminoácido serina el precursor más importante<sup>61</sup>.

La glicilglicina (Gly-Gly) es un dipéptido utilizado en la investigación bioquímica. Es el más simple de todos los dipéptidos y se utiliza como plantilla inicial para la preparación de péptidos más complejos, además también es utilizado como un buen amortiguador con un rango de amortiguamiento de 7,5 - 8,9 (a 25 °C), por otra parte es un valioso agente para experimentos que investigan el transporte y la absorción de péptidos<sup>61</sup>.

Dentro de las características esenciales de la glicina, va a ejercer su acción inhibitora debido a la unión a su receptor que está ampliamente localizado en las membranas neuronales postsinápticas, con la finalidad de bloquear la acción despolarizadora de la neurotransmisión con esto se genera un incremento de la permeabilidad al Cl<sup>-</sup> a través de la membrana neuronal postsináptica, la glicina hiperpolariza las neuronas motoras postsinápticas, debido al incremento de la conductancia al cloro, debido a esto el receptor de la glicina es a menudo referido como un canal de cloro unido o sensible a glicina<sup>61</sup>.

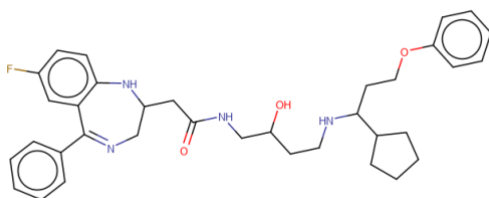
La utilización del dipéptido se centraliza en la hidrólisis enzimática, que podría generarse a través de todo el tracto gastrointestinal. Ya que la biodisponibilidad de péptidos es muy baja, estas enzimas proteolíticas gastrointestinales pueden inactivar péptidos o liberarlos de la cavidad de la proteína de origen, en este caso se van a encontrar en una condición inactiva, y que al ser liberados van a presentar propiedades especiales<sup>61</sup>.

En el enlazador, debido a que es un dipéptido, va a encontrarse una serie de mecanismos en los cuales podrá ser hidrolizada, por lo cual su biodisponibilidad de la glicilglicina es muy baja y será dependiente de la actividad enzimática. En el tracto gastrointestinal se van a encontrar con una barrera a nivel de intestino delgado; este contiene una gran cantidad de proteasas, secretadas por el páncreas, además de las que genera la mucosa. Otra barrera es la de las proteasas de la membrana, ubicadas en el borde de las células epiteliales, y estas van a contener alrededor de 15 peptidasas, por lo que un dipéptido

que se administra por vía oral podrá ser hidrolizado a sus dos aminoácidos, y con esto se dará la separación de los principios activos<sup>62</sup>.

De este mismo modo se dio la unión con los análogos, se utilizó el grupo amino para unir el análogo A y el grupo carboxilo para unir el análogo B, posteriormente se alaboro la misma quimera pero con un diseño invertido en donde el analogo A esta unido al grupo carboxilo y el analogo B esta unido al grupo amino dando como resultado las siguientes moléculas:

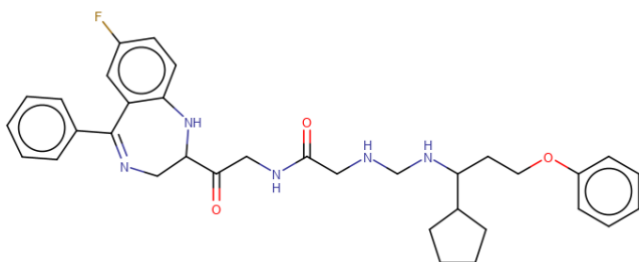
**Figura 30. Molécula Quimera-4A a partir del análogo 15-A y 20-P**



Nota. Código SMILES necesario para la predicción de datos de SwisADME y otros.  
O\C(CNC(=O)CC1CN=C(c2ccccc2)c2cc(F)ccc2N1)=C/CNC(CCOc1ccccc1)C1CCCC1

Fuente: elaboracion propia a partir de la página de SwisADME.

**Figura 31. Molécula Quimera-4B a partir del análogo 15-A y 20-P**



Nota. Código SMILES necesario para la predicción de datos de SwisADME y otros.  
Fc1ccc2NC(CN=C(c3ccccc3)c2c1)C(=O)CNC(=O)CNCNC(CCOc1ccccc1)C1CCCC1

Fuente: elaboracion propia a partir de la página de SwisADME.

Las quimeras diseñadas, fueron elegidas a partir de los análogos 15-A y 20-P, enlazadas mediante un dipéptido de glicilglicina, este a su vez está conformado por dos moléculas de glicina entrelazadas mediante un enlace peptídico. Las dos quimeras propuestas estan organizadas de tal manera que compartan el grupo carboxilo y el grupo carbonilo, debido a este cambio en la rotación del grupo se generaron una serie de cambios en los valores de solubilidad en agua, drogabilidad, lipofilicidad y farmacocinética como los siguientes:

- La Quimera 4A presenta una solubilidad en agua de  $5.54 \times 10^{-4}$  mg/ml mientras que la quimera 4B  $2.22 \times 10^{-4}$  mg/ml, esto representa un cambio en la solubilidad, aun así ambas quimeras son pobremente solubles.

- La quimera 4A presento un numero de aceptadores de enlaces de hidrogeno de 7, numero de donadores de enlaces de hidrogeno de 4 y una refractividad molar de 172.99 mientras que la quimera 4B presento un numero de aceptadores de enlaces de hidrogeno de 6, numero de donadores de enlaces de hidrogeno de 4 y una refractividad molar de 175.90, esto demuestra de que la variación entra la posición del amino terminal y el carboxilo terminal casi no interfirieron en las propiedades fisicoquímicas de las quimeras diseñadas.

- Con respecto a las propiedades farmacocinéticas y de drogabilidad, tanto la quimera 4Ay 4B presenta los mismos valores.

Como se observa en el análisis el cambio de posicionamiento, entre las quimeras diseñadas confieren ciertas alteraciones en los resultados, pero estos son muy pequeños, por lo que se podría utilizar cualquiera de las quimeras para el análisis, de todos modos al ser moléculas muy grandes, se van a ver alteradas la solubilidad en agua como sucedió con las primeras quimeras elaboradas, debido a esto las quimeras 4A y 4B tienen una solubilidad pobre, además en términos de absorción gastrointestinal ambas tienen una alta absorción pero no cruzan la barrera hematoencefálica, por otra parte los valores de Log P son altos por lo que la liposolubilidad y el paso mediante difusión pasiva a través de membranas biológicas

podría ser buena, pero otro factor importante es que ambas quimeras están afectadas por las glucoproteínas P.

Con respecto a las reglas de drogabilidad ambas quimeras tienen ciertos criterios que dificultan que se cumplan al 100 %, no obstante se observa que ambas cumplen con los valores de Egan y Lipinski, aunque con este último en lo que fallaron fue en el peso molecular mayor a 500 g/mol; con respecto a Ghose tienen tres infracciones: 1) la refractividad molar mayor a 130 en este caso fueron mayores a 170, 2) el peso molecular de ambas quimeras fue mayor a 480 y 3) el número de átomos fue mayor a 70. Con respecto a Veber la infracción que incumplieron fue la del número de enlaces rotables el cual fue mayor a 10 en ambas quimeras y de acuerdo a la regla infringida por Muegge es que el XLOGP debe de estar entre -2 y 5, en ambas quimeras es mayor a 5.

## CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

### Conclusiones

Finalmente, en el presente capítulo se expondrán, de una manera concisa, clara y específica, las conclusiones y recomendaciones, con respecto a los objetivos específicos que se dieron a conocer al inicio de la investigación, relacionando los resultados obtenidos con sus análisis.

De acuerdo con la revisión bibliográfica, se realizó una correlación entre las estructuras químicas de los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina y benzodiazepinas, donde se relacionan la estructura y la actividad, mediante estudios SAR de ambas moléculas. Con esto se dieron a conocer los métodos y puntos en los cuales se podrían hacer sustituciones, además de los sustituyentes menores y más favorables para la elaboración de análogos.

La estructura mínima, en la cual las benzodiazepinas presentan actividad farmacológica, está compuesta por los anillos A y B, ya que el anillo C es parte de los sustituyentes. En el caso de los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, están determinados por el esqueleto central llamado fenilpropilamina lineal, y las sustituciones en esta estructura les confieren aumento o disminución de la actividad.

La relación existente entre las modificaciones estructurales, como el cambio de sustituyente en la cadena de fenilpropilamina y en los anillos A y B de las benzodiazepinas, demostraron que un cambio en la posición puede variar la afinidad de unión de los análogos a una determinada diana farmacológica; esto demuestra que se pudo llevar un poco más allá a la investigación, ya que en un primer plano se buscaron estudios SAR, pero en un segundo plano se comenzó a construir la relación estructura-actividad de las moléculas.

El modelo *in silico*, sobre el cual giró la investigación, determinó las características ADME de las moléculas de Alprazolam y Paroxetina, además de los análogos preparados a partir de estas, por lo que se pudo concluir en que son factores determinantes utilizados como filtros para la elección de los mejores análogos, los cuales son los utilizados para construir la molécula Quimera.

La creación de bibliotecas de moléculas es un factor determinante; si bien es cierto durante la investigación no se contaba con una, se pudo construir a partir de moléculas existentes, gracias al modelo de ensayo y error, ya que muchas de las moléculas diseñadas al inicio de la parte experimental, presentaban alteraciones que no podían ser consideradas durante la investigación, por lo que se tabuló la información más relevante, para la comprensión del lector.

Se concluye que moléculas que no presentaban buenos valores de lipofilidad, solubilidad en agua, drogabilidad y coeficiente de partición, no tenían relevancia durante la investigación; no obstante, sí representaban información valiosa con respecto a los estudios SAR, ya que con estos se pudo describir cómo afectan los sustituyentes a estas propiedades farmacológicas, y además respaldar información valiosa para futuras investigaciones.

La predicción de los objetivos moleculares, como las dianas farmacológicas, en este caso receptores de GABA y transportadores de serotonina, fue satisfactoria, ya que se pudo demostrar que los análogos elaborados tenían actividad sobre estos, además de que en el estudio se dio a conocer la cuantificación de esta actividad y la relación con las moléculas originales, por lo que muchos de estos análogos fueron eliminados por no tener actividad.

Concluimos que la utilización de linkers, como es el caso de los péptidos, ya sean dipéptidos, tripéptidos, péptidos más grandes, péptidos protectores, son fundamentales en la elaboración del método Quimera, ya que se conoce que en el tracto gastrointestinal existe una gran variedad de peptidasas, capaces de degradar esta unión, con la finalidad de que los análogos propuestos para Quimera se puedan separar y seguir en su camino hacia la distribución.

La combinación de fármacos es posible gracias a la probabilidad de objetivos, seguida de los modelos *in silico* para facilitar datos sobre características farmacocinéticas. Posteriormente a esto, se demostró que las moléculas diseñadas podrían verse alteradas por el gran peso molecular que adquirieron durante el ensamblaje, pero no fueron factores determinantes para descartarlas como posible fármaco Quimera.

Se concluye que sí es posible diseñar moléculas Quimera, con actividad farmacológica sobre los trastornos de la ansiedad, y con esto se demuestra que fraccionando

moléculas, cambiando sustituyentes y uniendo los tres elementos fundamentales, es posible diseñar quimeras con actividad sobre los receptores de GABA y SERT, y aunque es un modelo virtual, se demuestra que sí es posible elaborar fármacos Quimera.

La utilización del método Quimera, establece una herramienta hacia el diseño de nuevas moléculas, ya que si bien es cierto el paciente necesita diversos tratamientos, con este método es posible reducir dosis, cantidad de tomas, y se podría estudiar cómo actúan estos dos tipos de fármacos trabajando conjuntamente desde el inicio de un ataque ansioso, por lo que se podría comenzar a valorar la posibilidad de sintetizar este tipo de moléculas con interés farmacéutico.

### **Recomendaciones**

Se propone la implementación de una biblioteca de moléculas, en la cual los estudiantes puedan tener acceso para la elaboración de métodos nuevos en el diseño y descubrimiento de moléculas con actividad farmacológica.

Se recomienda, a la Universidad Internacional de las Américas, la adquisición de software referente a química medicinal para el apoyo a futuras investigaciones, donde se puedan elaborar pruebas in silico de una manera más rápida y directa.

Se recomienda la continuación de esta investigación, ya que en un primer plano se hizo el análisis por medio del modelo in silico, y posterior a esto se podría valorar si es viable la realización de la práctica por medio de la síntesis de la molécula Quimera.

Se recomienda la inclusión de nuevos grupos de medicamentos para la elaboración del método Quimera, siempre respaldándose en estudios SAR, para que sea más factible, y que la investigación sea más dirigida a los grupos farmacológicos de interés.

## CAPÍTULO VI REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

### Bibliografía

1. IPSUSS Instituto de Políticas Públicas en Salud [Internet]. Chile; 2016 [citado el 08 de diciembre 2021]. Disponible en: <http://www.ipsuss.cl/ipsuss/analisis-y-estudios/salud-mental/informe-oms-mas-de-un-millon-de-chilenos-sufre-ansiedad-y-850-mil/2017-02-24/141446.html>
2. Mitchell C. OPS/OMS [Internet]. Pan American Health Organization / World Health Organization. 2012 [citado el 08 de diciembre 2021]. Disponible en: [https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=7305:2012-dia-mundial-salud-mental-depresion-trastorno-mental-mas-frecuente&Itemid=1926&lang=es](https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=7305:2012-dia-mundial-salud-mental-depresion-trastorno-mental-mas-frecuente&Itemid=1926&lang=es)
3. Langarita R, Gracia P. Neuropsicología del trastorno de ansiedad generalizada: revisión sistemática. Rev Neurol [Internet]. 2019 [citado el 08 de diciembre 2021]; 69:59-67. Disponible en: doi: 10.33588/rn.6902.2018371
4. Bielli A, Bacci P, Bruno G, Calisto N, Navarro S. Ansiedad y vida cotidiana como blancos farmacológicos en Uruguay 2013-2015. Psicología & Sociedade [Internet]. 2019 [citado el 08 de diciembre 2021]; 31:e176766. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/1807-0310/2019v31176766>
5. Rodríguez A. La realidad detrás de las farmacéuticas: sendas de una posmodernidad que no perdona. Enfermería Actual en Costa Rica [Internet]. 2014 [citado el 08 de diciembre 2021]; (26):1-7. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=44831277007>
6. Pérez V, Speranza N, Tamosiunas G, Ormaechea G. Perfil de riesgo de los antidepressivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Rev. Urug. Med. [Internet]. 2016 [citado el 08 de diciembre 2021]; 25(3):25-33. Disponible en: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/rumi/v1n3/v01n03a03.pdf>
7. Vintimilla D, Campoverde X, Vintimilla J, Campoverde J, Tenemaza M, Bustamante C. Niveles de ansiedad durante el tratamiento en consumidores de sustancias

- psicotrópicas. Rev AVFT [Internet]. 2020 [citado el 08 de diciembre 2021]; 39(6):734-738. Disponible en: [https://www.revistaavft.com/images/revistas/2020/avft\\_6\\_2020/12\\_niveles\\_de\\_ansiedad.pdf](https://www.revistaavft.com/images/revistas/2020/avft_6_2020/12_niveles_de_ansiedad.pdf)
8. Bayona A, Fajardo N. Desarrollo de nuevos medicamentos: oportunidades y beneficios para el Perú. Rev Peru Med Exp Salud Pública [Internet]. 2012 [Citado el 08 de diciembre 2021]; 29(4):521-8. Doi: 10.1590/s1726-46342012000400016. PMID: 23338639.
  9. Bandelow B, Sher L, Bunevicius R, Hollander E, Kasper S, Zohar J, et al. Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care. International Journal of Psychiatry in Clinical Practice [Internet]. 2012 [citado el 08 de diciembre 2021]; 16(2): 77-84. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22540422/>
  10. Sánchez I, Pérez C. Protocolo terapéutico de la ansiedad en el enfermo terminal. Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado [Internet]. 2015 Sep [citado el 22 de diciembre 2021];11(84): 5031-5. Disponible en: <https://www.medicineonline.es/es-protocolo-terapeutico-ansiedad-el-enfermo-articulo-S0304541215001985>
  11. Bandelow B, Boerner R, Möller J. IntraMed [Internet]. Deutsches: SIIC; 2013 [citado el 22 de diciembre 2021]. Disponible en: <https://www.intramed.net/contenido.asp?contenido=81844>
  12. Melgarejo-Rubio G, Pérez-Tapia S, Medina-Rivero E, Velasco-Velázquez M. Antibody-drug conjugates: the new generation of biotechnological therapies against cancer. Gac Med Mex [Internet]. 2020 [citado el 22 de diciembre 2021];156(3):229-236. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0016-38132020000300229#:~:text=Los%20anticuerpos%20conjugados%20a%20f%C3%A1rmacos%20\(ACF\)%20son%20anticuerpos%20monoclonales%20dirigidos,los%20ACF%20se%20consideren%20prof%C3%A1rmacos.](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016-38132020000300229#:~:text=Los%20anticuerpos%20conjugados%20a%20f%C3%A1rmacos%20(ACF)%20son%20anticuerpos%20monoclonales%20dirigidos,los%20ACF%20se%20consideren%20prof%C3%A1rmacos.)
  13. Benedí J, Gómez M. Ansiedad. Tratamiento farmacológico y fitoterapéutico [Internet]. 2007; 21(1):50-5. Docplayer.es. [citado el 22 de diciembre 2021].

- Disponible en: <https://docplayer.es/27556523-Ansiedad-tratamiento-farmacologico-y-fitoterapeutico.html>.
14. Sarudiansky M. Ansiedad, angustia y neurosis. Antecedentes conceptuales e históricos. *Psico Ibero* [Internet]. 2013 [citado el 22 de diciembre 2021]; 21(2):19-28. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=133930525003>
  15. Martínez V, Pérez O. Ansiedad en estudiantes universitarios: estudio de una muestra de alumnos de la Facultad de Educación. *Rev Fac Ed Alb* [Internet]. 2012 [citado el 22 de diciembre 2021]; 29(2):63-78. Disponible en: <https://revista.uclm.es/index.php/ensayos/article/view/384>
  16. Borsari C, Trader D, Tait A, Costi M. Designing chimeric molecules for drug discovery by leveraging chemical biology. *J Med Chem* [Internet]. 2020 [citado el 05 de enero 2022]; 63(5):1908-28. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1021/acs.jmedchem.9b01456>.
  17. Navas Orozco W, Jesús M, Vargas Baldares V. Trastornos de ansiedad: revisión dirigida para atención primaria. *Rev Med CR CA* [Internet]. 2012 [citado el 05 de enero 2022]; (604): 497-507. Disponible en: <https://www.binasss.sa.cr/revistas/rmcc/604/art11.pdf>
  18. Roca A. Historia de los medicamentos [Internet]. 3a ed. Colombia; 2017 [citado el 11 de enero 2022]. Disponible en: <https://anmdecolombia.org.co/wp-content/uploads/2020/03/Historia-de-los-Medicamentos-3ra-edicion.pdf>
  19. Mesa V. Una visión histórica en el desarrollo de fármacos a partir de productos naturales. *Rev Mex Cien Farm* [Internet]. 2017 [citado el 11 de enero 2022];48(3):16-27. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=57956616003>
  20. Saldívar-González F, Prieto-Martínez F, Medina-Franco JL. Descubrimiento y desarrollo de fármacos: un enfoque computacional. *Educación Química* [Internet]. 2017; Enero [citado el 11 de marzo de 2022]; 28(1):51-8. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0187-893X2017000100009](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0187-893X2017000100009)
  21. Medina M, Sarti E, Real T. [Internet]. 1a ed. México Intersistemas S.A. de C.V; 2015 [citado el 22 de enero 2022] Disponible en:

[https://www.anmm.org.mx/publicaciones/CAnivANM150/L27\\_ANM\\_DEPRESION.pdf](https://www.anmm.org.mx/publicaciones/CAnivANM150/L27_ANM_DEPRESION.pdf)

22. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Washington DC; OPS; 2017 [citado el 25 de enero 2022]. Disponible en: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/34006/PAHONMH17005-spa.pdf>
23. Fernández O, Jiménez B, Almirall A, Sabina D, Cruz J. Manual para diagnóstico y tratamiento de trastornos ansiosos. *Rev Elec Cie Med Cienf* [Internet]. 2012 [citado el 25 de enero 2022];10(5):466-477. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ms/v10n5/ms19510.pdf>
24. Delgado E, De La Cera D, Lara M, Arias R. Generalidades sobre el trastorno de ansiedad. *Revista Cúpula* [Internet]. 2021 [citado el 25 de enero 2022]; 35(1):23-36. Disponible en: <https://www.binasss.sa.cr/bibliotecas/bhp/cupula/v35n1/art02.pdf>
25. Gómez A. Trastornos de ansiedad. Agorafobia y crisis de pánico [Internet]. 2012 [citado el 28 de enero 2022]; 26(6):32-9. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-trastornos-ansiedad-agorafobia-crisis-panico-X0213932412678054>
26. Langarita R, Gracia P. Neuropsicología del trastorno de ansiedad generalizada: revisión sistemática. *Rev Neurol*. [Internet]. 2019 [citado el 28 de enero 2022]; 69(02):59-67. Doi: 10.33588/rn.6902.2018371
27. Grases G. Estudio sobre la ansiedad y el estrés: su relación con parámetros bioquímicos y su influencia en el rendimiento académico. estrategias para reducir los niveles de ansiedad en los estudiantes. [Tesis Doctoral]. Palma: Universitat de les Illes Balears; 2010 [citado el 14 de abril 2022]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=215737>
28. del Toro A, González M, Arce L, Reinoso S, Reina L, Mecanismos fisiológicos implicados en la ansiedad previa a exámenes. *MEDISAN* [Internet]. 2014; [citado el 14 de abril 2022];18(10):1399-1409. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=368445168012>

29. Alfonso A. La psicoterapia: un momento oportuno para los psicólogos clínico. *Psico Car* [Internet]. 2017[Citado el 28 de enero 2022]; 34(3):230-241. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/psdc/v34n3/2011-7485-psdc-34-03-00230.pdf>
30. Lligoña A. Guía consenso para el buen uso de las Benzodicepinas [Internet]. 2da ed. España: Socidrogalcohol; 2019 [citado el 01 de febrero 2022]. Disponible en: <https://socidrogalcohol.org/proyecto/guia-consenso-para-el-buen-uso-de-las-Benzodicepinas/>
31. Cedillo B. GENERALIDADES DE LA NEUROBIOLOGÍA DE LA ANSIEDAD THE NEUROBIOLOGY OF ANXIETY GENERALITIES Universidad Nacional Autónoma de México. *Revista Electrónica de Psicología Iztacala* [Internet]. 2017[citado el 14 de abril 2022];20(1):239. Disponible en: <https://www.iztacala.unam.mx/carreras/psicologia/psiclin/vol20num1/Vol20No1Art14.pdf>
32. Gutiérrez I, Arceo K, Mercado F. Mecanismo celular y molecular de la adicción a benzodicepinas. *Salud Ment* [revista en la Internet]. 2013 [citado el 14 de abril 2022]; 36( 4 ): 325-329. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0185-33252013000400007&lng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0185-33252013000400007&lng=es).
33. Domínguez V, Collares M, Ormaechea G, Tamosiunas G. Uso racional de Benzodicepinas: hacia una mejor prescripción. *Rev Urug Med Inter* [Internet]. 2016 [citado el 01 de febrero 2022]; 1(3):14-24. Disponible en: [http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=s2393-67972016000300002&lng=es](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=s2393-67972016000300002&lng=es)
34. López A, Aroche A, Bestard J, Ocaña N. Uso y abuso de las benzodiazepinas. *MEDISAN* [Internet]. 2022 [citado el 01 de febrero 2022]; 14(4). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=s1029-30192010000400017&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=s1029-30192010000400017&lng=es)
35. Daray F, Rebok F. Neuropsicofarmacología. Conceptos básicos [Internet]1a ed, Buenos Aires: Talleres Gráficos D.E.L. S.R.L; 2014 [citado el 01 de febrero 2022], Disponible en: <https://www.fmed.uba.ar/sites/default/files/2021->

- 08/Daray%20y%20Rebok.%20Neuropsicofarmacolog%C3%ADa.%20Conceptos%20b%C3%A1sicos.%20Ed.%20Salerno.pdf
36. Medina C, Díaz L. Diagnóstico y tratamiento del síndrome ansioso-depresivo en atención primaria [Internet]. 2017 [Citado el 11 de marzo 2022]. Disponible en: [https://psiquiatria.com/trabajos/usr\\_1743157064.pdf](https://psiquiatria.com/trabajos/usr_1743157064.pdf)
  37. Pérez R. Tratamiento farmacológico de la depresión: actualidades y futuras direcciones. Rev Fac Med [Internet]. 2017 [citado el 10 de febrero 2022]; 60(5):7-16. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0026-17422017000500007](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422017000500007)
  38. Loo V. Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) - Psiquiatría Infantil y de la Adolescencia [Internet]. 2011 [citado el 22 de marzo 2022]. Disponible en: <http://www.maestroloo.com/home/psico-farmacos/inhibidoresselectivosdelarecapturadeserotoninaisrs>
  39. Naranjo J, Salcedo C. Modelamiento molecular de análogos al fármaco fluoxetina que actúa como inhibidor selectivo de recaptación de serotonina (ISRS) mediante relaciones cuantitativas estructura-actividad (QSAR). [Tesis de Bioingeniero]. Bogotá, Colombia: Universidad El Bosque; 2018 [citado el 12 de febrero 2022]. Disponible en: <https://repositorio.unbosque.edu.co/handle/20.500.12495/2580>
  40. Hasbleidy J, Gomez L. Caracterización de reacciones adversas e intoxicaciones por inhibidores selectivos de recaptación de serotonina notificados en bogota d.c. 2008-2016. [Tesis Doctoral]. Bogota, Colombia: Universidad de ciencias aplicadas y ambientales; 2017 [citado el 14 de abril 2022]. Disponible en: <https://repository.udca.edu.co/bitstream/handle/11158/715/TESIS%20DE%20ISRS.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
  41. Vega M, Mendiola E. Eficacia y seguridad de paroxetina-alprazolam en casos de trastorno de ansiedad generalizada y depresión. Rev Mex Neuro [Internet] 2010 [citado el 12 de febrero 2022]; 11(6):457-62. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=44759#:~:text=el%20DSM%20DIV.-,Resultados%3A%20La%20combinaci%C3%B3n%20fija%20paroxetina%2Falpra>

zolam%20es%20una%20buena%20opci%C3%B3n,utilizadas%20durante%20las%20cuatro%20visitas.

42. Hernández R, Fernández C, Baptista L. Metodología de la investigación [Internet]. 6a. ed. México: McGraw-Hill; 2014 [consultado el 01 de marzo 2022]. Disponible en: <https://www.uca.ac.cr/wp-content/uploads/2017/10/Investigacion.pdf>
43. Maranto M, González E. Fuentes de información. Uni Aut Est Hid [Internet]. 2015 [consultado el 01 de marzo 2022]. Disponible en: <https://repository.uaeh.edu.mx/bitstream/bitstream/handle/123456789/16700/LECT132.pdf>
44. Torres A. Guía de fuentes de información iberoamericana para la investigación educativa. Rev Ibero Edu Sup [Internet] 2011[consultado el 01 de marzo 2022]; 2(5):142-175. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=299123992008>
45. Olanrewaju D. Review on Structure-Activity Relationship (SAR) using antimalarial drug design as a case study. Int Jou Scien Eng Res [Internet]. 2018 [citado el 01 de marzo del 2022]; 9(6)1743-1749. Disponible en: [https://www.academia.edu/37433648/REVIEW\\_ON\\_STRUCTURE-ACTIVITY\\_RELATIONSHIP\\_SAR\\_USING\\_ANTIMALARIAL\\_DRUG\\_DESIGN\\_AS\\_A\\_CASE\\_STUDY](https://www.academia.edu/37433648/REVIEW_ON_STRUCTURE-ACTIVITY_RELATIONSHIP_SAR_USING_ANTIMALARIAL_DRUG_DESIGN_AS_A_CASE_STUDY)
46. Hilal D, Brunton L. Farmacocinética: la dinámica de la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de fármacos [Internet]. 2da ed. Nueva York: McGraw-Hill [citado el 11 de marzo del 2022]. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1468&ionid=93489825>
47. Fina B, Lombarte M, Rigalli A. Investigación de un fenómeno natural: ¿estudios in vivo, in vitro o in silico? Ac Ost [Internet]. 2013 [citado el 11 de marzo del 2022].9(3):239-40. Disponible en: [https://ri.conicet.gov.ar/bitstream/handle/11336/21655/CONICET\\_Digital\\_Nro.25729.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://ri.conicet.gov.ar/bitstream/handle/11336/21655/CONICET_Digital_Nro.25729.pdf?sequence=1&isAllowed=y)

48. Legerén M. Síntesis y evaluación biológica de nuevas benzodiazepinas. España: Universidad de Santiago de Compostela; 2010 [Internet], [citado el 11 de marzo del 2022]; Disponible en : <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=108997>
49. Siegrist R, Pozzi D, Jacob G, Torrisi C, Colas K, Braibant B, et al. Structure-activity relationship, drug metabolism and pharmacokinetics properties optimization, and in vivo studies of new brain penetrant Triple T-Type Calcium Channel Blockers. *Jou Med Chem* [Internet]. 2016 [citado el 11 de marzo del 2022] ; 59(23):10661-75. Disponible en: DOI: 10.1021/acs.jmedchem.6b01356
50. Coleman J, Navratna V, Antermite D, Yang D, Bull JA, Gouaux E. Chemical and structural investigation of the paroxetine-human serotonin transporter complex. *Elife* [Internet]. 2020 [citado el 11 de marzo del 2022]; 9:e56427. Disponible en: <https://elifesciences.org/articles/56427>
51. Canale V, Kotańska M, Dziubina A, Stefaniak M, Siwek A, Starowicz G, et al. Design, sustainable synthesis and biological evaluation of a novel dual  $\alpha$ 2a/5-ht7 receptor antagonist with antidepressant-like properties. *Mol* [Internet]. 2021 [citado el 11 de marzo del 2022]; 26(13):3828. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1420-3049/26/13/3828/htm>
52. Herrera D, Hernández E, Cesar J, Lara E, De La Luz I, Ayulia A, et al. Técnicas de complejidad variable para evaluar la absorción de fármacos. *Rev Mex Cienc Farm* [Internet]. 2012 [citado el 11 de marzo del 2022]; 43(1):2012. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/rmcf/v43n1/v43n1a3.pdf>
53. Loch G, Koepp J. La barrera hematoencefálica y la administración de medicamentos en el sistema nervioso central : *Rev Neurl* [Internet.] 2010 [citado el 11 de marzo del 2022]. Disponible en: <https://neurologia.com/articulo/2009166>
54. Galindo R. Diseño in silico de inhibidores de la CPY17A1 y su síntesis dirigida a partir de diosgenina. [Tesis para obtener el título de Maestra en Ciencias Químicas en el área de Química Orgánica]. México: Benemérita Universidad Autónoma de Puebla 2020. [citado el 11 de marzo del 2022]; Disponible en: <https://repositorioinstitucional.buap.mx/handle/20.500.12371/11253>
55. Caron G, Vallaro M, Ermondi G. Log P as a tool in intramolecular hydrogen bond considerations. *Dru Disc Tod* [Internet]. 2018 [citado el 11 de marzo del 2022];

- 27:65-70. Disponible en:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1740674917300380>
56. Stichting R. CORDIS European Commission [Internet]. Países Bajos: UE; 2022 [citado el 11 de marzo del 2022]. Disponible en:  
<https://cordis.europa.eu/article/id/198619-targeted-drug-delivery-to-the-brain/es>
57. Soto S. Energía Libre de Gibbs: conceptos teóricos. Tecacrr [Internet]. 2016 [citado el 12 de marzo 2022]; Disponible en: <https://hdl.handle.net/2238/10122>
58. INFAC. (Re)conociendo al citocromo P450 [Internet]. 2019 [citado el 11 de marzo del 2022]; 27(6). Disponible en:  
[https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime\\_infac\\_2019/es\\_def/adjuntos/INFAC-Vol-27\\_6\\_citocromo-P450.pdf](https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2019/es_def/adjuntos/INFAC-Vol-27_6_citocromo-P450.pdf)
59. Trueta C, Cercós M. Regulación de la liberación de serotonina en distintos compartimientos neuronales [Internet]. 2012 [citado el 11 de marzo del 2022]; 35(5):435-43. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/sm/v35n5/v35n5a11.pdf>
60. Cabrera J, Fuentes R, Valero G, Baidez A, García E, Díaz J, et al. Difusión de los antibióticos en el sistema nervioso central. Rev Esp quim [Internet] 2018 [citado el 11 de marzo del 2022]; 31(1):1-12. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6159365/>
61. Avila H , Pérez I. Aminoácidos inhibidores para principiantes. Archivos de Neurociencias [Internet]. 2016[citado el 14 de abril del 2022];1;21(3):0. Disponible en : <https://www.medigraphic.com/pdfs/arcneu/ane-2016/ane163h.pdf>
62. Segura M, Chel L, Betancur D. Efecto de la digestión en la biodisponibilidad de péptidos con actividad biológica. Rev Chil Nutr [Internet] 2010 Sep [citado el 11 de marzo del 2022]; 37(3). Disponible en:  
[https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0717-75182010000300014](https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75182010000300014).

## CAPÍTULO VI. ANEXOS

### Anexo N° 1. Afinidad de unión del análogo 6-A

Ligand	Binding Affinity	rmsd/ub	rmsd/lb
diana_alprazolam	-8.3	0.0	0.0
diana_alprazolam	-8.2	34.136	31.406
diana_alprazolam	-8.2	34.587	33.254
diana_alprazolam	-7.9	7.663	4.351
diana_alprazolam	-7.9	34.704	33.369
diana_alprazolam	-7.5	42.04	38.609
diana_alprazolam	-7.4	24.067	21.428
diana_alprazolam	-7.3	22.697	20.857
diana_alprazolam	-7.3	17.393	15.049

### Anexo N° 2. Afinidad de unión del análogo 8-A

Ligand	Binding Affir	rmsd/ub	rmsd/lb
diana_alpraz	-8.1	0.0	0.0
diana_alpraz	-8.0	24.975	22.821
diana_alpraz	-8.0	5.471	2.332
diana_alpraz	-8.0	5.06	2.492
diana_alpraz	-7.7	15.22	12.726
diana_alpraz	-7.4	15.564	13.625
diana_alpraz	-7.3	50.161	47.444
diana_alpraz	-7.2	49.867	47.574
diana_alpraz	-7.2	50.578	48.02

### Anexo N° 3. Afinidad de unión del análogo 14-A

Ligand	Binding Affir	rmsd/ub	rmsd/lb
diana_alpraz	-7.2	0.0	0.0
diana_alpraz	-7.1	39.269	36.966
diana_alpraz	-6.8	42.191	39.659
diana_alpraz	-6.6	25.282	24.606
diana_alpraz	-6.3	51.735	48.78
diana_alpraz	-6.3	48.606	46.025
diana_alpraz	-6.2	48.957	46.982
diana_alpraz	-6.2	24.499	23.76
diana_alpraz	-6.2	57.513	55.233

**Anexo N° 4. Afinidad de unión del análogo 15-A.**

Ligand	Binding Affir	rmsd/ub	rmsd/lb
diana_alpraz	-9.0	0.0	0.0
diana_alpraz	-8.1	4.867	1.646
diana_alpraz	-7.8	5.408	2.566
diana_alpraz	-7.5	4.994	2.414
diana_alpraz	-7.3	13.118	11.467
diana_alpraz	-7.3	4.124	2.827
diana_alpraz	-7.0	27.155	25.572
diana_alpraz	-7.0	35.673	32.81
diana_alpraz	-7.0	17.384	14.806

**Anexo N° 5. Afinidad de unión del análogo 16-A.**

Ligand	Binding Affir	rmsd/ub	rmsd/lb
diana_alpraz	-7.3	0.0	0.0
diana_alpraz	-7.1	38.465	37.501
diana_alpraz	-6.9	4.113	2.815
diana_alpraz	-6.9	51.706	50.107
diana_alpraz	-6.6	35.518	32.808
diana_alpraz	-6.3	33.422	30.675
diana_alpraz	-6.3	22.105	20.8
diana_alpraz	-6.2	24.537	22.452
diana_alpraz	-6.2	50.416	48.416

**Anexo N° 6. Afinidad de unión del análogo 6-P.**

Ligand	Binding Affir	rmsd/ub	rmsd/lb
diana_parox	-7.5	0.0	0.0
diana_parox	-7.1	5.587	2.375
diana_parox	-6.8	2.951	2.462
diana_parox	-6.7	2.894	2.311
diana_parox	-6.4	5.624	2.467
diana_parox	-6.3	6.583	3.983
diana_parox	-6.1	9.53	7.465
diana_parox	-6.0	6.671	5.095
diana_parox	-5.4	20.443	18.829

**Anexo N° 7. Afinidad de unión del análogo 13-P.**

Ligand	Binding Affir	rmsd/ub	rmsd/lb
diana_parox	-5.5	0.0	0.0
diana_parox	-5.5	2.424	1.699
diana_parox	-5.5	5.626	2.74
diana_parox	-5.5	5.106	2.279
diana_parox	-5.5	4.087	2.786
diana_parox	-5.5	5.289	2.689
diana_parox	-5.2	5.431	3.977
diana_parox	-5.2	14.25	12.714
diana_parox	-5.0	3.758	2.367

**Anexo N° 8. Afinidad de unión del análogo 14-P.**

Ligand	Binding Affir	rmsd/ub	rmsd/lb
diana_parox	-5.7	0.0	0.0
diana_parox	-5.7	2.585	1.016
diana_parox	-5.7	5.847	1.934
diana_parox	-5.6	5.416	2.296
diana_parox	-5.4	5.288	2.179
diana_parox	-5.4	5.529	3.051
diana_parox	-5.0	5.966	4.066
diana_parox	-4.7	16.296	14.578
diana_parox	-4.7	8.558	6.812

**Anexo N° 9. Afinidad de unión del análogo 20-P.**

Ligand	Binding Affir	rmsd/ub	rmsd/lb
diana_parox	-6.9	0.0	0.0
diana_parox	-6.9	1.984	1.355
diana_parox	-6.8	2.355	1.408
diana_parox	-6.4	14.366	11.255
diana_parox	-6.2	2.981	1.572
diana_parox	-6.2	3.098	2.131
diana_parox	-6.0	6.417	4.495
diana_parox	-5.8	7.994	7.112
diana_parox	-5.8	9.831	8.161

**Anexo N° 10. Afinidad de unión del análogo 22-P.**

Ligand	Binding Affir	rmsd/ub	rmsd/lb
diana_parox	-8.2	0.0	0.0
diana_parox	-7.9	2.04	1.505
diana_parox	-7.6	15.5	12.078
diana_parox	-7.5	2.721	2.326
diana_parox	-7.3	3.798	2.516
diana_parox	-7.2	15.453	12.758
diana_parox	-7.0	8.098	2.957
diana_parox	-6.9	3.106	2.032
diana_parox	-6.8	7.453	4.343

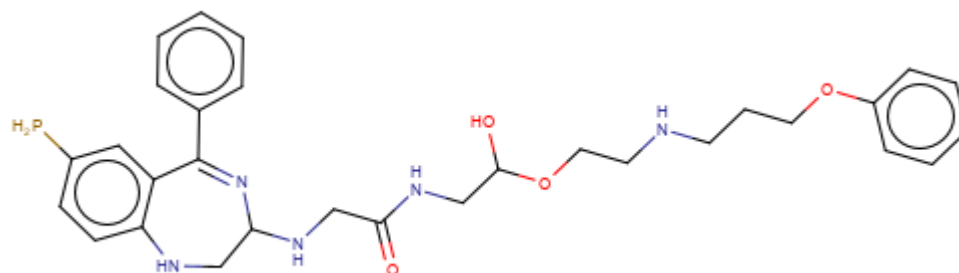
**Anexo N° 11. Afinidad de unión de la molécula de Alprazolam.**

Ligand	Binding Affir	rmsd/ub	rmsd/lb
diana_alpraz	-8.1	0.0	0.0
diana_alpraz	-7.7	19.083	16.007
diana_alpraz	-7.7	49.897	48.167
diana_alpraz	-7.7	24.446	21.538
diana_alpraz	-7.4	23.776	21.231
diana_alpraz	-7.4	15.825	13.836
diana_alpraz	-7.4	24.341	21.441
diana_alpraz	-7.3	43.552	41.116
diana_alpraz	-7.2	24.041	21.846

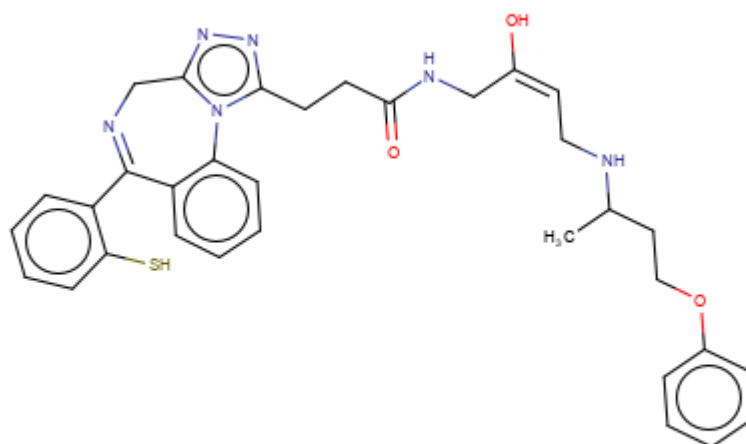
**Anexo N° 12. Afinidad de unión de la molécula de Paroxetina.**

Ligand	Binding Affir	rmsd/ub	rmsd/lb
diana_parox	-8.2	0.0	0.0
diana_parox	-7.8	6.372	3.937
diana_parox	-7.8	5.201	3.394
diana_parox	-7.6	64.766	63.84
diana_parox	-7.4	5.168	3.439
diana_parox	-7.1	5.759	3.578
diana_parox	-7.0	5.698	3.617
diana_parox	-7.0	26.503	25.119
diana_parox	-6.9	28.844	26.701

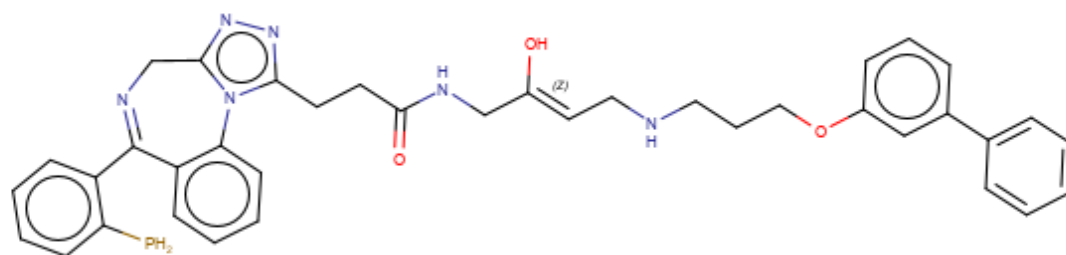
Quimera 1



Quimera 2



Quimera 3



Quimera 5

