

LEO STERNBACH Y LAS BENZODIACEPINAS

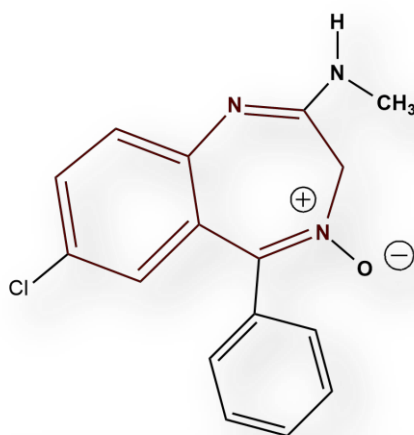


Leo Henry Sternbach nació en 1908 en lo que hoy día es Croacia, falleciendo en Estados Unidos, donde llevó a cabo casi toda su vida profesional, en el año 2005. A comienzos del siglo XX Croacia era una región autónoma del Imperio de Austria Hungría. Al término de la Gran Guerra, en 1918, Croacia se constituyó como estado independiente durante apenas tres años, hasta que entró a formar parte en 1921 del *Reino de serbios, croatas y eslovenos* bajo Alejandro I. Desde 1921 el país pasó a llamarse Yugoslavia. Como tal se mantuvo hasta su desmembración violenta durante los primeros años de la década de 1990, cuando Croacia, junto con otros estados de la federación yugoslava (Eslovenia y Bosnia-Herzegovina) recuperaron su independencia.

Leo Henry Sternbach sintetizó la estructura benzodiazepina durante su etapa de investigador post-doctoral en la universidad de Cracovia (Polonia) en la década de 1930. La dramática historia polaca, con la doble invasión, de Alemania desde el oeste, y de la URSS desde el este, hizo que ésta, y todas las investigaciones en curso se perdieran.

Volvemos a encontrar a *Leo Sternbach* en 1954, trabajando en el laboratorio *Hoffman-La Roche*, en *Nutley, New Jersey*, Estados Unidos. Allí recuperó sus investigaciones de juventud. Sintetizó más de cuarenta [moléculas con estructura benzodiazepina](#). Ninguna mostró actividad farmacológica.

Su perseverancia condujo a finales de 1955 a la síntesis de un compuesto con número de catálogo RO-5-0690. No se le prestó mayor atención. Sin embargo, en mayo de 1957, la olvidada molécula (RO-5-0690) fue valorada en el departamento de Farmacología del laboratorio *Hoffmann-La Roche* dirigido entonces por *Lower Randall*. Apenas dos meses más tarde (julio 1957) se tuvo constancia que esta molécula, inicialmente llamada *metaminodiazepóxido*, más tarde *Clordiazepóxido*) tenía acciones sedante, hipnótica y contrarrestaba los efectos de la [estricnina](#)¹.



CLORDIAZEPÓXIDO (RO-5-0690)
Inicialmente: metaminodiazepóxido
7-Cloro-2-metilamino-5-fenil-1H-benzo[e][1,4]-diazep-4-óxido

En marzo de 1958 la estructura del *metaminodiazepóxido* (*Clordiazepóxido*) se identificó correctamente como derivado del 1,4-benzodiazepina. Contra todo pronóstico esta línea de investigación estuvo a punto de ser abandonada.

¹ Cohen I.M. The Benzodiazepines. Discoveries in Biological Psychiatry. Ayd Medical Communications 1984, páginas: 130-141.

Sin embargo, a comienzos de 1958 *dosis elevadas* de esta sustancia se administraron a pacientes geriátricos, notificándose efectos muy significativos: sedación, ataxia (incoordinación muscular) y disartria. Estos efectos no parecían muy atractivos terapéuticamente, y, por tercera vez, la investigación sobre benzodiacepinas con fines farmacéuticos estuvo a punto de quedar olvidada.

Leonard Hines, a la sazón director del *Roche Biologic Research*, envió muestras de *Clordiacepóxido* a diversos médicos² para que evaluaran su posible utilidad como fármaco psicoactivo. Uno de ellos, *Irvin Cohen*, que ejercía la medicina privada en Houston, tenía experiencia porque ya había usado [Clorpromacina](#) y el «tranquilizante maravilloso», [Meprobamato](#).

Los tres médicos concluyeron que RO-5-0690 tenía valiosas propiedades ansiolíticas.

En un estudio ulterior, *John Kinross-Wright*, *James A. Kinght*, e *Irving Cohen* evaluaron RO-5-0690 en tres escenarios: entre presidiarios, en un entorno hospitalario, y entre pacientes ambulatorios. Los resultados confirmaban lo que se había observado en los primeros ensayos (no-estandarizados): la molécula tenía indiscutibles efectos ansiolíticos.

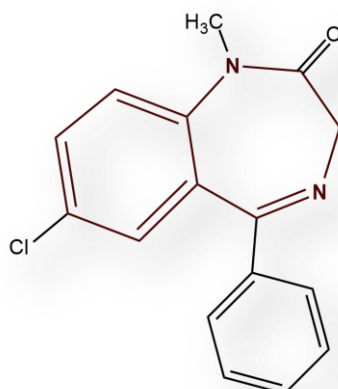
Titus Harris publicó el 12 de marzo de 1960 en la revista JAMA (acrónimo de *Journal American Medical Association*) la primera comunicación sobre la efectividad de RO-5-0690³.

Lower Randall (recordemos: director del Departamento de Farmacología de *Hoffmann-La Roche*) consideró que la molécula era suficientemente importante como para llevar a cabo un simposio específico que finalmente tuvo lugar en la universidad de Texas, Galveston entre los días 13 y 15 de noviembre de 1959.

² *Titus Harris* (Universidad de *Texas Medical Branch, Galveston*), *James Sussex* (*Alabama Medical School, en Birmingham, Alabama*), e *Irving Cohen*.

³ Harris T.H. Methaminodiazepoxide. JAMA 1960; **172**: 128-129.

El 24 de febrero de 1960 la [Food and Drug Administration](#) (FDA) estadounidense autorizó el *Clordiacepóxido* y el mes siguiente (marzo) se comercializó con el nombre registrado de *Librium*®, siendo la primera benzodiazepina que llegó al mercado farmacéutico. Ese mismo mes, *Bird y Boyle* publicaron un trabajo sobre el nuevo fármaco; y, en noviembre⁴, *Tobin y Nolan Lewis* publicaron otro en la revista JAMA⁵.



DIACEPAM

7-Cloro-1-metil-5-fenil-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2(3H)-ona

Al Clordiacepóxido le siguieron el Diacepam y el Oxacepam. Fue la espita que abrió la *carrera* de las benzodiazepinas: se sintetizaron más de 3.000 moléculas con esta estructura básica, de las que se comercializaron en distintos países alrededor de cien, la mayoría promocionadas principalmente como ansiolíticos o hipnóticos en función de la dosis a la que se formulaba y los intereses promocionales de los fabricantes. A estos efectos se añadieron pronto los de relajantes musculares y anticonvulsivos.

⁴ Tobin J.M., Bird I.F., Boyle D.E. Preliminary Evaluation of Librium (RO-5-0690) in treatment of anxiety reactions. *Dis Nerv. Syst.* 1960; **21**(Suppl. 3): 20-56.

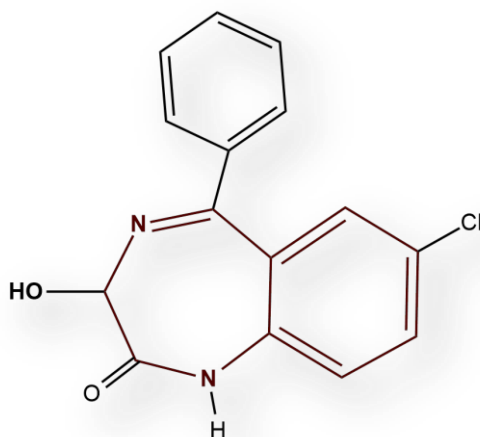
⁵ Tobin J.M., Lewis N.D.C. New psychotherapeutic agent, chlordiazepoxide. Use in treatment of anxiety states and related symptoms. *JAMA* 1960; **174**: 1242-1249.

Leo Henry Sternbach recibió el *Chemical Pioneer Award* otorgado por el *American Institute of Chemists*.



A partir de los primeros años de la década de 1960 el Valium® (Diazepam) se convirtió en el medicamento más vendido en Estados Unidos. Llegó a ser un icono al que hacían referencia desde las películas de [Woody Allen](#)

a las canciones de los *Stones* ([Mother's Little Helper](#)). Su consumo alcanzó un máximo en 1978 cuando se consumieron (oficialmente) 2.300 millones de dosis de la famosa «pastilla amarilla» (la formulación de 5mg; la de 10mg tenía un color azul pálido).

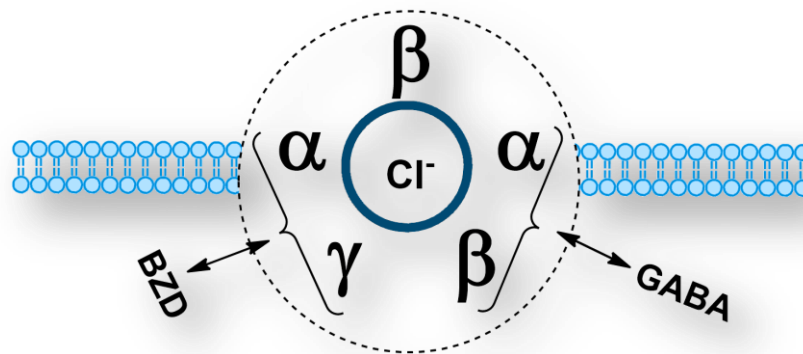


OXACEPAM

7-Cloro-3-hidroxi-5-fenil-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2(3H)-ona

La notoria seguridad (elevado «índice terapéutico») de las benzodiazepinas se debe a que sus efectos *in vivo* dependen de la liberación pre-sináptica del neurotransmisor inhibitor GABA (*ácido γ -aminobutírico*) debido a su acción agonista sobre el receptor GABA_A.

Las acciones sedante e hipnótica de las benzodiazepinas se deben a la potenciación de las vías neuronales gabaérgicas (inter-neuronas) que intermedian en la activación de neuronas secretoras de diversos neurotransmisores. Estas neuronas se hallan involucradas en aspectos fundamentales de la conducta relacionados con el miedo y el temor a la punición; en última instancia con la ansiedad.



Con posterioridad a las benzodiazepinas se han desarrollado otro grupo de medicamentos sedantes, ansiolíticos e hipnóticos, no relacionados químicamente entre ellos ni con las benzodiazepinas, a los que se designa como «compuestos Z» (por la primera letra de su denominación común internacional). Son: **Zolpidem**, **Zaleplon**, **Zopiclona** y **Eszopiclona** [el isómero R (+) de la Zopiclona]. A semejanza de las benzodiazepinas son agonistas del receptor GABA_A de las inter-neuronas.

Los «compuestos Z» son menos relajantes y anticonvulsivos que las benzodiazepinas, pero, por el contrario, las han desplazado en el tratamiento del insomnio. Aun cuando se les promocionó por su menor tendencia a causar dependencia y abuso [en relación a las benzodiazepinas], la experiencia clínica ha cuestionado estas ventajas promocionales.

Zaragoza, a 20 de junio de 2020

Dr. José Manuel López Tricas

Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria

Farmacia Las Fuentes.
Zaragoza.