

50524
100



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

INVESTIGACIÓN QUÍMICA EN CASOS DE
ENVENENAMIENTO POR CIANURO

T E S I S A

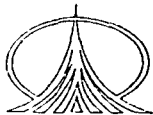
PARA OBTENER EL TÍTULO DE :

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

P R E S E N T A :

SERGIO VELÁZQUEZ MONTERO

Director De Tesis: M. en C. María Teresa Griselda Fuentes Lara



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

México, 2007

A



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DATOS GENERALES

NOMBRE : Sergio Velázquez Montero

NO. DE CUENTA: 8238515-0

AÑO DE TÉRMINO DE CARRERA (100% DE CRÉDITOS): 1989

ORIENTACIÓN: Farmacia

DIPLOMADO EN QUIMICA LEGAL

TÍTULO DE LA TESIS:

***INVESTIGACIÓN QUÍMICA EN CASOS DE
ENVENENAMIENTO POR CIANURO***

TIPO DE TESIS: Monografía

ÁREA ESPECÍFICA DEL PROYECTO: Toxicología

NOMBRE DEL DIRECTOR O ASESOR DE TESIS:

M. en C. María Teresa Griselda Fuentes Lara

REVISOR: Q.F.B. Isidro Hinojosa López.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

B

DEDICATORIAS

A DIOS

Por poner tantas cosas buenas en mi vida

A MI MADRE

Por que sin ella a mi lado no hubiera logrado muchas de mis metas. Gracias por ayudarme a levantar siempre que lo necesito.

A MI PADRE

Por todo su apoyo y su confianza.

A MIS HERMANOS

Hortencia, Silvia, Beatríz y Héctor; por todo el cariño y apoyo que me han brindado siempre.

A Silvia Angélica, Lily, Enrique, César y Adrián

Porque más que mis sobrinos, los siento como mis hermanos y mis amigos. Gracias por estar siempre conmigo.

A Héctor Conde

Por su amistad

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

C

SINODALES

PRESIDENTE	Q. Ma. Teresa Mendoza Mata
VOCAL	Q.F.B. Ma. De Los Angeles Vidal Millán
SECRETARIO	M en C Ma. Teresa Griselda Fuentes Lara
SUPLENTE	Q.F.B. Valentín Islas Pérez
SUPLENTE	Q.F.B. Isidro Hinojosa López

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

D

Í N D I C E

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

11

ÍNDICE

	Página
Resumen	1
Introducción	2
Capítulo I. Investigación Toxicológica	
1.1 Generalidades sobre toxicología	6
1.2 Toxicología ocupacional	9
1.2 Toxicología de los alimentos	10
1.3 Toxicología forense	11
Capítulo II. Fuentes de exposición al cianuro	
2.1 Fuentes. Alimenticias	14
2.2 Fuentes industriales	18
2.3 Otras fuentes de exposición	20
2.4 Propiedades físicas de cianuro	21
Capítulo III. Mecanismo de acción del cianuro en el organismo	
3.1 Mecanismos de toxicidad	22
3.2 Metabolismo	22
3.3 Dosis Tóxicas	24
3.4 Diagnóstico	25
3.4.1 Envenenamiento agudo	25
3.4.2 Envenenamiento crónico	26
3.4.3 Datos de laboratorio	26
Capítulo IV. Tratamiento para intoxicación por cianuro	
4.1 Tratamiento para intoxicación por inhalación de cianuro	28
4.2 Tratamiento para intoxicación por ingestión de cianuro	29
Capítulo V. Técnicas analíticas para la identificación y cuantificación del cianuro	
5.1 Métodos para la extracción de cianuro de fluidos biológicos	32
5.2 Métodos colorimétricos	33
5.2.1 Reacción de azul de Prusia	33
5.2.2 Reacción de Schonbein	34

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

F

5.2.3 Método de Liebig (Reacción Argéntica)	35
5.2.4 Técnica de microdifusión de Bertran Capella	37
5.2.5 Reacción con sulfito de amonio	39
5.3 Ensayo espectrofotométrico para cianuro en suero o sangre	39
5.4 Determinación de cianuro y tiocianato en sangre por cromatografía de gases y espectrometría de masas	42
5.5 Nuevo método espectrofotométrico para el diagnóstico de envenenamiento por cianuro	48
Capítulo VI. Casos de Envenenamiento por Cianuro	
Casos de envenenamiento por cianuro	49
Conclusiones.....	51
Referencias Bibliográficas.....	52

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

G

RESUMEN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

H

RESUMEN

En el presente trabajo se hizo una revisión bibliográfica y hemerográfica, sobre los principales aspectos del envenenamiento por cianuro.

El cianuro es uno de los venenos más potentes, ya que a muy bajas concentraciones puede tener un efecto letal de manera rápida y determinante.

Se inicio con los principios generales de la toxicología, particularizando sobre las áreas de ésta, que pudieran involucrar aspectos legales.

Se consideran a los alimentos y al área industrial como principales fuentes de exposición al cianuro, así como, el consumo de tabaco y en algunas terapias farmacológicas para el tratamiento de la hipertensión.

Para un estudio profundo del tema, se explica el mecanismo de acción y el metabolismo del tóxico; debido a que estos procesos tienen consecuencias analíticas importantes para la identificación, diagnóstico y tratamiento del proceso de intoxicación.

Finalmente, se describen las técnicas analíticas para la identificación de cianuro en fluidos biológicos, partiendo de pruebas presuntivas que ofrecen una orientación al análisis y que son confirmadas con procedimientos que permiten mayor sensibilidad e incluso la cuantificación del tóxico.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

I N T R O D U C C I Ó N

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1-A

INTRODUCCIÓN

Aunque desde hace siglos se conocen y se usan sustancias venenosas, ha sido apenas en los últimos 150 años que los científicos han desentrañado la naturaleza de las sustancias químicas que son los componentes activos de los diversos venenos.

Siempre ha habido venenos a nuestro alrededor, pero ahora los conocemos mejor que nunca. Los accidentes industriales, han hecho que el público tome conciencia de los problemas que presentan las sustancias tóxicas. La gente también está preocupada por la exposición a largo plazo a sustancias tóxicas en el aire, el agua potable y los alimentos.

El cianuro es uno de los venenos más notorios, tanto en la realidad como en la ficción. Este ion actúa casi instantáneamente, y basta una cantidad pequeñísima para matar. La dosis letal promedio es de sólo 50 mg. Existen diversos productos de uso industrial como el Cianuro de sodio, Polasio o Calcio, pero hay liberación de iones cianúricos en algunas plantas mexicanas (ej. Prunus serotina, Laetrile, etc). e incluso en medicamentos como el nitroprusiato de sodio. (1)

El cianuro se usa en forma de ácido cianhídrico gaseoso (HCN) y de sales sólidas que contienen el ion cianuro (CN^-).

El ácido cianhídrico se emplea (con mucho cuidado, por expertos especialmente capacitados) para exterminar insectos y roedores en las bodegas de los barcos, en almacenes, vagones de ferrocarril y árboles frutales (cítricos, sobre todo). El cianuro de sodio (NaCN) se usa para extraer

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

oro y plata de las minas; también se usa en baños de electrochapeado. Es fácil generar ácido cianhídrico a partir de la sal de sodio por tratamiento con un ácido.

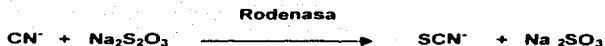


La exposición a cianuros y nitrilos alifáticos pueden liberar cianuro in vivo, y causa un incremento en la concentración de tiocianato en plasma y orina; y de cianuro en sangre (Chandra et al 1980).

A diferencia del monóxido de carbono (CO), el cianuro no reacciona con la hemoglobina; en vez de ello, bloquea la oxidación de la glucosa dentro de la célula al formar un complejo estable con las enzimas oxidantes. Dichas enzimas, llamadas citocromo oxidasas, contienen átomos de hierro y de cobre, y su función normal es proporcionar electrones móviles, que de esa manera ya no están disponibles para el proceso de reducción. Así, el cianuro detiene abruptamente la respiración celular y causa la muerte en cuestión de minutos.

Dado que se encuentra prácticamente en todas las células, el resultado es la producción rápida de anoxia (por asfixia química). Los efectos más sobresalientes son al nivel de sistema nervioso central (SNC) con inconsciencia, convulsiones y depresión respiratoria, la muerte se presenta en pocos minutos. En exposiciones menos severas, hay además de las convulsiones, acidosis láctica, cianosis y edema pulmonar. El tratamiento debe ser inmediato con la administración de nitritos y de tiosulfato de sodio ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$). Se transfiere un átomo de azufre del ion tiosulfato ($\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$) al ion cianuro, que de este modo se convierte en iones tiocianato (SCN^-), relativamente inocuos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Desafortunadamente, pocas víctimas de envenenamiento con cianuro sobreviven el tiempo suficiente para alcanzar a recibir este tratamiento.

El cianuro lesiona la mucosa respiratoria y la digestiva, o sea produce irritación del sitio de contacto. Es característico el aliento a almendras, la depresión del SNC, la hipotensión y taquicardia, la piel rosa (no se consume oxígeno por la parálisis respiratoria) y síntomas similares a los de la intoxicación por monóxido de carbono. Se debe notar la escasa diferencia arterio - venosa de la presión de oxígeno (pO_2). En las intoxicaciones crónicas hay cefaleas, astenia, problemas digestivos, neuritis óptica retrobulbar (en los grandes fumadores), neuropatía nutricional (por ingesta de glucósidos cianogénicos) y anemia perniciosa. El tratamiento de un suicida es imposible (el tiempo de latencia es apenas de 2 ó 3 minutos) pero puede tratarse la ingestión de dosis no muy grandes o derivados carbonatados mediante la oxidación del cianuro a un compuesto menos tóxico, usando Permanganato (MnO_4) ó Peróxido de Hidrógeno (H_2O_2), y si está muy intoxicado se puede emplear la solución de Hugh (nitrito de sodio ó nitrato de amilo) y el tiosulfato de sodio endovenoso.

En cuanto al metabolismo, el cianuro se convierte en ácido cianhídrico por el ácido clorhídrico (HCl) gástrico; el metabolismo se efectúa en el hígado por la enzima rodenasa, que lo transforma en el mucho menos tóxico ion tiocianato, que se elimina como tal en la orina, aunque las dosis letales son muy bajas; para el ion cianuro es 1 a 2 mg/kg, mientras que el ácido cianhídrico, más potente, sólo 0.5 a 1 mg/kg. Como la mayor proporción está en sangre, es preferible usar sangre entera para la determinación. El ácido cianhídrico es

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

un ácido muy débil, así que la mayoría de los métodos para un aislamiento en medio ácido (se realiza con ácido tartárico) por destilación o microdifusión y la posterior recolección en medio alcalino para fijarlo como ion cianuro.

Se pueden realizar pruebas inmediatas con tiras reactivas (resina de guayacol) en los mismos recipientes que contienen las muestras, y puede valorarse los iones cianuro alcalinos con la técnica de Feldstein y Klendshoj. se usa una cámara de Conway tipo Obrink, se coloca en el compartimiento externo ácido sulfúrico (H_2SO_4) (liberador), en medio la muestra y en el interior hidróxido de sodio (NaOH); luego del tiempo de reacción (1 - 2 hrs a 37°) se agrega buffer fosfato-cloramina y luego una solución de piridina, que desarrolla un color que puede leerse a 580 nm.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CAPÍTULO I

INVESTIGACIÓN

TOXICOLÓGICA

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

5-7

CAPÍTULO I

INVESTIGACIÓN TOXICOLÓGICA

1.1. Generalidades sobre Toxicología

El concepto de toxicología no es tan simple como parece, por el hecho de que, como ciencia, se constituye en un campo de estudio interdisciplinario y los conceptos generalmente apenas reflejan áreas de estudio.

La palabra toxicología tiene su origen en el griego "toxikon" que significa arco. La evolución histórica de la toxicología como ciencia nos da información sobre su desarrollo científico. Las primeras referencias de sustancias tóxicas se encontraron en el papiro de Ebers (1500 A.C).

La mayoría de las sustancias químicas, consideradas como agentes tóxicos, son sustancias exógenas conocidas como xenobióticos. Mientras que compuestos endógenos y aún elementos esenciales, cuando se administran en dosis elevadas, son tóxicos. El elemento fundamental estudiado en Toxicología es el agente tóxico, que al administrarse en el organismo se absorbe, provocando efectos considerados nocivos para el sistema biológico. La intoxicación corresponde al conjunto de signos y síntomas que revelan el desequilibrio orgánico producido por la interacción del agente tóxico con el organismo. En cuanto a la intensidad, las intoxicaciones pueden ser: letales, graves, moderadas o leves.

Considerando sus efectos pueden ser: agudas, subagudas o crónicas; en cuanto a la duración de la exposición al agente químico, en el ambiente de trabajo; las intoxicaciones pueden ser: a corto, a mediano o a largo plazo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Las intoxicaciones a corto plazo, tiene lugar en las exposiciones de corta duración, por la absorción rápida del agente tóxico. La dosis es única o múltiple, en un periodo máximo de 24 horas. Generalmente las manifestaciones de la intoxicación se desarrollan rápidamente. Citamos como ejemplos las intoxicaciones agudas provocadas por monóxido de carbono y ácido cianhídrico.

Los agentes químicos se clasifican en cuanto a sus características físicas en:

Gases: fluidos sin forma que permanecen en estado gaseoso en condiciones normales de presión y temperatura.

Vapores: formas gaseosas de sustancias normalmente sólidas o líquidas en condiciones ambientales.

Partículas o aerodispersoides: partículas de tamaño microscópico, en estado sólido o líquido, dispersas en el aire atmosférico. (1)

Una serie de procesos complejos que incluyen al agente químico y al organismo resultan en la manifestación del efecto tóxico. El entendimiento de los mecanismos sólo es posible a través de la comprensión de los procesos bioquímicos (figura 1). Fundamentalmente las fases que anteceden al apareamiento de los efectos tóxicos son: fase de exposición, fase toxicocinética y fase toxicodinámica. (1)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

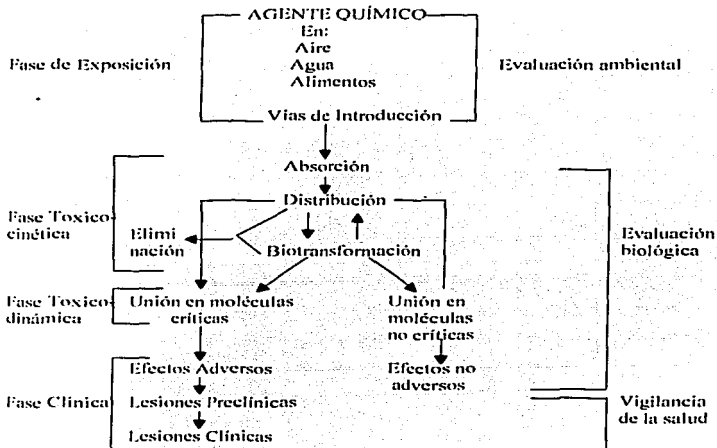


Figura 1. Fases de la intoxicación.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

1.2 Toxicología Ocupacional

Hipócrates (400 a.C.), además de redactar algunos principios instruyendo sobre el uso terapéutico de sustancias químicas, hizo alusión a las enfermedades que surgían durante determinadas actividades profesionales. Plinio (23 a 70 d.C) está considerado el primero en sugerir la utilización de máscaras protectoras durante las exposiciones ocupacionales.

Las ciencias, incluyendo la Toxicología, evolucionaron poco hasta la Edad Media, cuando surgieron algunos personajes como Agricola (1494-1553), que describió enfermedades asociadas con el mineraje y la metalurgia, sugiriendo métodos de prevención, incluso la ventilación de las minas.

Paracelso (1493-1541), alquimista, además de relatar la ocurrencia de intoxicaciones en actividades de mineraje y refinación de metales, introdujo postulados fundamentales que dieron una nueva visión a la Toxicología como ciencia.

Bernardino Ramazzini (1633-1714), médico florentino, describió en 1700 varias enfermedades profesionales, lo que justifica sea considerado el precursor de la medicina de trabajo.

En el siglo XVIII, Sir Percival Pott fue el primero en describir la ocurrencia de cáncer profesional en los limpiadores de chimeneas que presentaban cáncer en el escroto.

Marsh (1836) al describir el primer método analítico para la caracterización del arsénico en material biológico, inició una nueva fase de la Toxicología, o sea, la necesidad de hacer pruebas de laboratorio para el diagnóstico de las intoxicaciones.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La Toxicología, hoy se desarrolla por especialistas con diversas formaciones profesionales, ofreciendo el perfeccionamiento de los conocimientos sobre la Toxicología Ambiental, Toxicología Ocupacional, Toxicología de Alimentos, Toxicología Social y Toxicología de Medicamentos.

La Toxicología ocupacional tiene como principal objetivo prevenir el que ocurran daños a la salud del trabajador durante el desempeño de sus actividades, por la exposición a los agentes químicos.

"La Salud Ocupacional tiene como objetivos la promoción y el mantenimiento del más alto grado de bienestar físico, mental y social de los trabajadores, en todas sus ocupaciones; la prevención de las alteraciones a la salud causadas por las condiciones de trabajo; la protección de los riesgos resultantes de los factores adversos a la salud; la ubicación y protección del trabajador adaptadas a las aptitudes fisiológicas y psicológicas, en suma, la adaptación del trabajo al hombre y de cada hombre a su actividad". (1)

1.3 Toxicología de los alimentos

Puesto que los alimentos vegetales; son mezclas de una gran variedad de compuestos químicos y como cualquier sustancia resulta tóxica si su dosis es suficientemente grande, no debe sorprender que, bajo ciertas circunstancias, los alimentos vegetales naturales sean tóxicos. La toxicidad de los alimentos vegetales corrientes se debe o bien al consumo durante mucho tiempo, de un solo alimento que contiene una sustancia tóxica, o bien a la ingestión, en un periodo de tiempo breve, de alimentos que llevan concentraciones muy grandes de sustancia tóxicas. La selección de la dieta ha sido una práctica continua desde la prehistoria por lo que se ha reducido al mínimo el consumo de alimentos de gran toxicidad. (2)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1.4 Toxicología Forense

El primer trabajo completo de importancia mundial sobre toxicología forense fue escrito por Orfila en 1813. Este suceso hizo que él ganara el título de "Padre de la toxicología". El término toxicología forense, trata sobre cualquier aplicación de la ciencia y estudio de venenos para elucidar o aclarar que ocurrió en un proceso judicial. (16)

En sus orígenes la Toxicología forense fue fundamentalmente analítica y su campo de acción, el cadáver; en la actualidad las funciones de esta rama de la Toxicología son mucho más extensas, proyectándose sobre el vivo, sobre el cadáver, sobre la actividad laboral y sobre el medio ambiente. Ello determina la gran variedad de muestras con que puede encontrarse el toxicólogo forense: vísceras procedentes de una autopsia, fluidos biológicos de individuos vivos para detectar la presencia de algún tóxico bajo cuyos efectos se ha cometido un delito, o se ha sufrido un accidente, productos sospechosos (líquidos, sólidos, vegetales).

Si se tiene en cuenta la gran cantidad de productos tóxicos disponibles en los que se puede entrar en contacto, se comprende fácilmente la complejidad que supone responder a la pregunta: ¿existe algún producto tóxico en esta muestra?

Desde el punto de vista puramente analítico, la investigación toxicológica es la misma en las distintas ramas de la Toxicología (clínica, forense, industrial, ambiental y alimentaria). Básicamente, las técnicas utilizadas son muy semejantes; no obstante, el análisis toxicológico médico-legal tiene algunas peculiaridades: la amplitud y profundidad del análisis, el tiempo aproximado de éste y la interpretación de los resultados.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El toxicólogo forense, debe ser capaz de detectar cualquier sustancia química (exógena), presente en el material biológico objeto de la pericia. Como se ha mencionado anteriormente, el gran número de sustancias tóxicas constituye una limitación importante, y de hecho la mayoría de los laboratorios dirigen su investigación hacia aquellos tóxicos que, según las estadísticas, están implicados en la mayoría de los casos.

Normalmente un "análisis toxicológico completo" a ciegas, para detectar la presencia de cualquier sustancia extraña, no se realiza y tampoco es solicitado en tales términos, especialmente si existe una buena comunicación entre el patólogo, el investigador y el toxicólogo analista. Cada caso tiene sus peculiaridades y el soporte toxicológico requerido debe ser planeado y solicitado adecuadamente.

Sólo cuando se ha hecho una autopsia completa y el investigador ha reunido toda la información del caso, con los datos del médico, familiares y allegados, y se ha realizado un minucioso estudio del lugar donde se encontró el cadáver, debe hacerse una solicitud de análisis toxicológico, pues es en este caso, cuando se da la máxima garantía de obtener resultados útiles para la resolución del caso. La petición de un análisis toxicológico, en definitiva, debe ser lo más específica posible.

El toxicólogo forense tiene dos tipos de necesidades en su metodología:

- a) Pruebas generales: deben ser sensibles, aunque no necesariamente específicos.
- b) Métodos cuantitativos confiables. Una vez que se sospecha la presencia de una sustancia por las pruebas anteriores, su presencia debe confirmarse al menos por dos técnicas independientes. (19)

En el laboratorio de toxicología, se usan una gran cantidad de técnicas e instrumentos como: cromatografía en capa fina o en papel,

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

espectrofotómetros: ultravioleta, visible e infrarojo; espectrofotómetro de fluorescencia, espectrofotómetro de absorción atómica, espectrografía de emisión, cromatografía de gases, cromatografía de gases acoplada a masas, cromatografía de líquidos de alta resolución y equipos de inmunoensayos. (20)

En los últimos años, ha cambiado la responsabilidad de las consecuencias de los envenenamientos con las nuevas disposiciones legales por los consumidores y trabajadores en contra de los productores y vendedores de sustancias tóxicas. Por ejemplo, una demanda por trabajadores de una fábrica de asbesto fue resuelta mediante la indemnización de 20 millones de dólares y aún están pendientes miles de otras demandas legales debido a daños por asbesto. Los trabajadores y consumidores comienzan a hacer valer su derecho, a conocer qué sustancias tóxicas contienen los productos a los que están expuestos.

Se han iniciado acciones legales por tratamiento inadecuado de casos de envenenamiento en contra de médicos y, al menos, contra un centro de información sobre venenos.

En cualquier caso de envenenamiento en que exista una posibilidad de acción legal en fecha posterior, el médico debe guardar registros escritos cuidadosos de sus observaciones y hallazgos.

En los casos de envenenamiento en los que las muestras son de importancia medicolegal, el médico debe tener cuidado de establecer una cadena legal de custodia, de tal manera que, cada persona que tenga responsabilidad del material, pueda afirmar bajo juramento que éste no ha sido contaminado o cambiado. (11)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CAPÍTULO II

FUENTES DE EXPOSICIÓN AL CIANURO

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

13-A

CAPÍTULO II

FUENTES DE EXPOSICIÓN AL CIANURO

El cianuro es uno de los venenos más notorios, tanto en la realidad como en la ficción. Este ion actúa casi instantáneamente, y basta una cantidad pequeñísima para matar. (17)

2.1 Fuentes Alimenticias

Las semillas de manzana, cereza, durazno, chabacano, ciruela, hojas de laurel y de cerezo, arbustos de bayas salutarinas y bayas de navidad, contienen glucósidos cianogénicos, como la amigdalina, que liberan cianuro al ser digeridos. La dosis letal de estas semillas varía entre 5 y 25 semillas para un niño pequeño. Implican peligro solamente si se destruye la cápsula. El aceite natural de almendras amargas contiene 4% de ácido cianhídrico y el aceite artificial de almendras contiene mandelonitrilo. Algunas especies de frijol de media luna (*Phaseolus lunatus*) contienen 300 mg de HCN/100 g de frijoles. Los frijoles blancos americanos contienen 10 mg de HCN/100 g de frijol. La raíz seca de la yuca (*Manihot utilisima*, tapioca) puede contener 245 mg de HCN/100 g de raíz. La hidrólisis y el blanqueo pueden reducir la cantidad de HCN a 1 mg/100 g. Cuando se ingiere material vegetal crudo que contiene glucósidos cianógenos, las enzimas del material ingerido liberan ácido cianhídrico. (3)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Glucósidos cianogénicos.

Los glucósidos cianogénicos constituyen un grupo de sustancias naturales, ampliamente distribuidas, que originan por hidrólisis una cetona o un aldehído, un azúcar y el ion cianuro que es muy tóxico. La toxicidad de estos glucósidos se debe a la liberación de cianuro (Tabla 1. alimentos y piensos más ricos en éste compuesto).

Planta	Cantidad de HCN (mg/100g)	Glucósido
Almendras amargas	250	Amigdalina
Raíz de mandioca	53	Linamarina
Sorgo (planta completa)	250	Durrina
Judía de Lima	10 - 312	Linamarina

Tabla 1. Alimentos con glucósidos cianogénicos y cantidad de HCN producido

La liberación de cianuro a partir de glucósidos cianogénicos se realiza fácilmente en los laboratorios por hidrólisis ácida o alcalina. Sin embargo, el ácido cianhídrico liberado es inapreciable en el estómago a pesar de su ambiente ácido. La liberación de ácido cianhídrico, a partir de los glucósidos cianogénicos, el masticar o triturar las plantas que los contienen, o al deglutirlas, se debe a un proceso enzimático en el que intervienen dos enzimas (figura 2). El primer paso consiste en la hidrólisis del azúcar, catalizada por la α -glucosidasa, que al romper el enlace del éter se convierte en una cianohidrina y un azúcar. La mayoría de las cianohidrinas son inestables y se descomponen espontáneamente en los correspondientes cetona o aldehído y ácido cianhídrico. No obstante tal descomposición se acelera por efecto de la enzima hidroxinitril-liasa.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

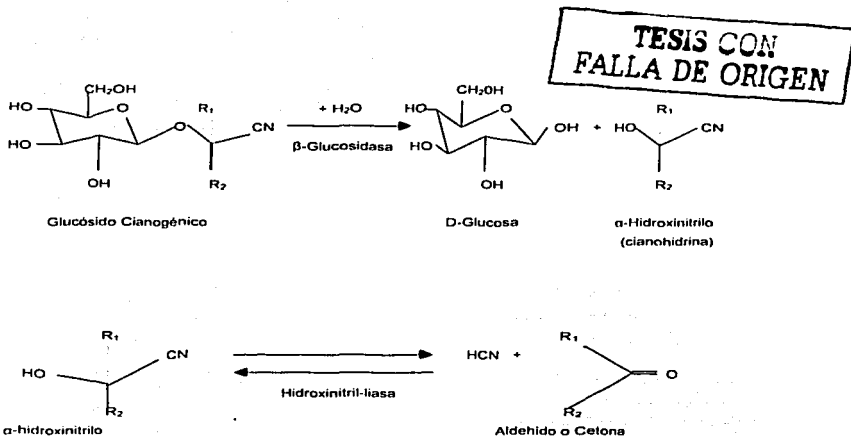


Figura 2. Liberación de ácido cianhídrico a partir de glucósidos cianogénicos.

Las plantas cianogénicas contienen tanto los glucósidos, como las enzimas necesarias para la liberación de ácido cianhídrico, pero están separados unos de otros. Cuando se maceran las plantas frescas, como en su masticación, se rompen las estructuras celulares lo suficiente para permitir que contacten las enzimas y los glucósidos y originen ácido cianhídrico. Se piensa que es éste el principal mecanismo de la intoxicación cianhídrica debida al consumo de vegetales frescos. (2)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Se han desarrollado diversos métodos de detoxificación de los productos alimenticios cianogénicos, entre ellos la trituración y molienda. En la práctica la mandioca, que es una importante fuente de carbohidratos en América del Sur y en África, normalmente se pica o se tritura con agua corriente que arrastra tanto los glucósidos cianogénicos, como cualquier cantidad de ácido cianhídrico formado. La fermentación y la ebullición se emplean también en la producción de harina de mandioca o tapioca. A pesar de este sistema de procesado perfectamente desarrollado, el contenido de los productos de la mandioca puede ser grande. En general las harinas de mandioca más purificadas son las más caras, lo que obliga generalmente a los individuos de escasa capacidad económica a depender, como alimento, de la harina más contaminada.

Los glucósidos cianogénicos purificados y los de los alimentos sometidos a ebullición para inactivar las enzimas, producen efectos tóxicos distintos en las personas y en los animales. Los glucósidos cianogénicos purificados, como la migdalina, administrados con el pienso en dosis muy grandes a los cobayos, no les ocasionan efectos tóxicos. Aunque los glucósidos cianogénicos son estables en la saliva y en el jugo gástrico, el consumo de judías de Lima que contienen glucósidos cianogénicos, después de hervirlas dos veces, produce los síntomas de la intoxicación aguda por cianuro y las judías de Lima hervidas durante 2.5 horas causan vómito y aumento de los niveles urinarios de cianuro. Estos resultados demuestran que las personas pueden albergar microorganismos intestinales que contienen las enzimas necesarias para liberar el cianuro de los glucósidos cianogénicos ingeridos.

(2)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El ácido cianhídrico y las almendras amargas tienen olor similar, cuando la concentración de los vapores de cianuro en la atmósfera es superior a las 10 partes por millón (cantidad máxima permisible) y se acerca a las 100 partes por millón, su aspiración resulta sumamente peligrosa. En esta situación el olor a almendras evita la muerte en el lapso de una hora. Desafortunadamente, no todas las personas tienen la capacidad para detectar el cianuro por su olor, sino que esta capacidad se hereda en un gen ligado al sexo. El personal que trabaja en actividades en las cuales pueda exponerse a vapores de cianuro debería monitorearse, a fin de detectar esta capacidad. Lo mismo debe decirse de laboratoristas patólogos y mozos de anfiteatro; pero aún quienes tienen la facultad de oler el cianuro no están exentos de riesgos, pues el cianuro anestesia el olfato y a los pocos segundos impedirá olerlo. Cuando el cianuro alcanza las 200-400 partes por millón (ppm), produce la muerte en un lapso de 30 minutos, pero cuando llega a 2000 ppm es mortal de inmediato. (4)

2.2 Fuentes Industriales

La forma más común de exposición al cianuro ocurre en la industria. El ácido cianhídrico y sus derivados son usados en la galvanoplastia, metalurgia, y extracción de oro y plata de las minas; producción de fibras sintéticas y plásticas; y como fumigante y fertilizante. (Tabla 3). (10)

Las sustancias para fumigación se usan para controlar insectos, roedores y nematodos del suelo. Ejercen acción plaguicida en forma gaseosa y se usan por que penetran en áreas de otro modo inaccesibles. (5)

Nombre	Fórmula	Uso Comercial	Dosis Letal
Acetonitrilo	CH_3CN	Solvente	120 mg/Kg
Acrilonitrilo	$\text{CH}_2=\text{CHCN}$	Fibras sintéticas y plásticos	35-90 mg/Kg (20ppm)
Cianamida de calcio	CaCN_2	Fertilizantes	40-50 g
Cianuro de calcio	$\text{Ca}(\text{CN})_2$	Fumigantes, pesticidas	5 mg/cu
Cianógeno	$\text{N}:\text{C}:\text{N}$	Fumigante	13 ppm
Bromuro de cianógeno	CNBr	Fumigante	13 ppm
Cloruro de cianógeno	CNCI	Síntesis orgánica	13 ppm
Dimetil cianamida	$(\text{CH}_3)_2\text{NCN}$	Síntesis orgánica	75 mg/Kg
Ácido cianhídrico/ cianuro de hidrógeno/ ácido prúsico	HCN	Fumigante	0.5 g/Kg (10ppm)
Nitroprusiato	$\text{Na Fe}(\text{NO})(\text{CN})_5$	Antihipertensivo, reactivo analítico	10mg/Kg
Cianato de potasio	KOCN	Herbicida, reactivo químico	1g/Kg
Cianuro de potasio	KCN	Galvanoplastia, síntesis orgánica	2 mg/Kg
Ferrocianuro de potasio	$\text{K}_4\text{Fe}(\text{CN})_6 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	Metalurgia, artes gráficas	1.6 g/Kg
Cianuro de sodio	NaCN	Galvanoplastia, síntesis orgánica	2 mg/Kg

Tabla 3. Ejemplos de compuestos industriales que contienen cianuro. (10)

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

2.3 Otras fuentes de Exposición

El cianuro se emplea también para las ejecuciones en las llamadas "cámaras de gases" (5)

El nitroprusiato de sodio usado como vasodilatador libera cianuro cuando hay exposición a la luz y pH alcalino. (14)

Es un subproducto de plásticos quemados en incendios. (14)

Es un importante instrumento para homicidios y suicidios. (14)

Una dosis mortal de cianuro de sodio y potasio que se ha ingerido produce cifras en sangre de 0.2 a 0.3 mg por 100 mL. Estas dos sales tienen uso frecuente en fotografía, metalurgia y plateado, las emplean los coleccionistas de mariposas y la dosis mortal es de 200 mg. (4)

El ácido cianhídrico se emplea para fumigar barcos y edificios y para esterilizar suelos. En el hogar los cianuros se encuentran en los polvos limpiadores de platería, insecticidas, raticidas y semillas de frutas. (5)

Pocos derivados del cianuro tienen aplicación terapéutica, por ejemplo:

- Ciacetazida es un agente tuberculostático
- Periciazina es un tranquilizante
- Cianocobalamina es una vitamina

El cianuro en compuestos orgánicos no es tóxico pero se convierte en ion cianuro por metabolismo. Los cianuros alcalinos son fácilmente metabolizados a cianuro in vivo y son muy tóxicos. En estas circunstancias el cianuro formado se metaboliza a tiocianato que se elimina en la orina. (15)

El producto Laetrile, que se afirma que cura el cáncer, está hecho de huesos de albaricoque y contiene una sustancia liberadora de cianuro. Ha causado muertes por envenenamiento con cianuro. (3)

La exposición a cianuros y nitrilos alifáticos pueden liberar cianuro "in vivo", y causa un incremento en la concentración de tiocianato en plasma y orina y de cianuro en sangre (Chandra et al 1980).

El ácido cianhídrico y el tiocianato están presentes en fumadores de tabaco. En no fumadores, la concentración de tiocianato en plasma es usualmente menor a 0.58 mg/100 mL. Y en fumadores la concentración puede ser mayor a 1.5 mg/100 mL. En no fumadores, la excreción urinaria de tiocianato no excede 2.5 mg/g de creatinina; y en personas que fuman 15 cigarrillos al día, la concentración de tiocianato en orina aumenta en promedio a 4 mg/g. (16)

2.4. Propiedades físicas del cianuro

El ácido cianhídrico o ácido prúsico es un líquido volátil, que hierve a 25.7°C, con olor a almendras amargas.

El gas cianógeno es incoloro, de olor característico y más denso que el aire. (21)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CAPÍTULO III

MECANISMO DE ACCIÓN

DEL CIANURO EN EL

ORGANISMO

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

21-A

CAPÍTULO III

MECANISMO DE ACCIÓN DEL CIANURO EN EL ORGANISMO

3.1. Mecanismo de Toxicidad

El cianuro tiene la capacidad para inhibir enzimas fijadoras de metales en sus estructuras, especialmente el hierro y el cobre.

El ion cianuro tiene especial afinidad con la citocromooxidasa en la mitocondria, enzima de la fase final del mecanismo de transferencia de electrones para el oxígeno molecular. La respiración celular se inhibe, ocurriendo una hipoxia citotóxica. El cianuro se liga al hierro trivalente (Fe^{3+}) formando el complejo citocromooxidasa (figuras 3 y 4). (1)

Los compuestos de cianuro bloquean la utilización del oxígeno por los tejidos, al combinarse con las enzimas respiratorias, inhiben la acción de la citocromooxidasa, de la anhidrasa carbónica y posiblemente otros sistemas enzimáticos, pero en un grado menor. Así mismo, el cianuro paraliza las funciones vitales y causa la muerte en segundos. (4)

Como la utilización del oxígeno está bloqueada, la sangre venosa se oxigena y presenta casi el color rojo brillante de la sangre arterial.

3.2 Metabolismo

El ion cianuro se metaboliza corrientemente como se indica en la figura 5. El principal producto de excreción del cianuro es el tiocianato cuya producción la cataliza la rodenasa, enzima ampliamente distribuida en la mayoría de los tejidos de los mamíferos. Otras rutas metabólicas menores incluyen su reacción con la cisteína para dar tiazolina y una ruta oxidativa que rinde finalmente dióxido de carbono y formiato. Otra ruta adicional minoritaria es su combinación con la hidroxocobalamina. Esta ruta puede ser la vía metabólica de las cantidades pequeñas de cianuro del organismo (figura 5). (2)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

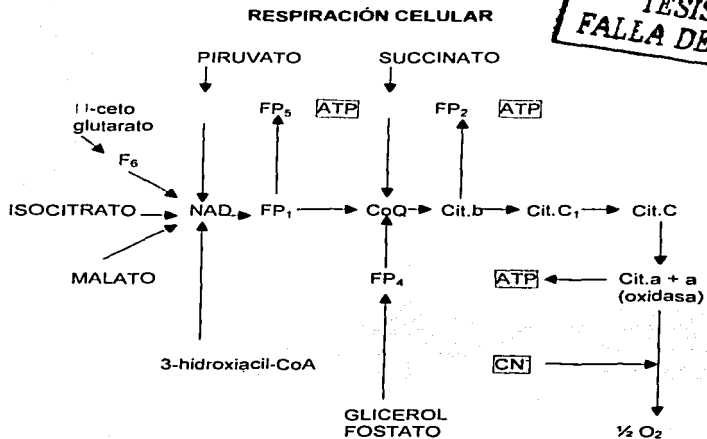


Figura 3. Cadena respiratoria e inhibición de citocromo-oxidasa por el ion cianuro.

INHIBICIÓN DE LA RESPIRACIÓN CELULAR

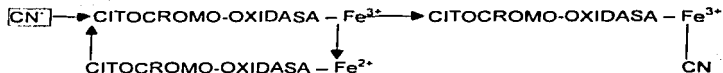


Figura 4. Inhibición de citocromo-oxidasa por el ion cianuro.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

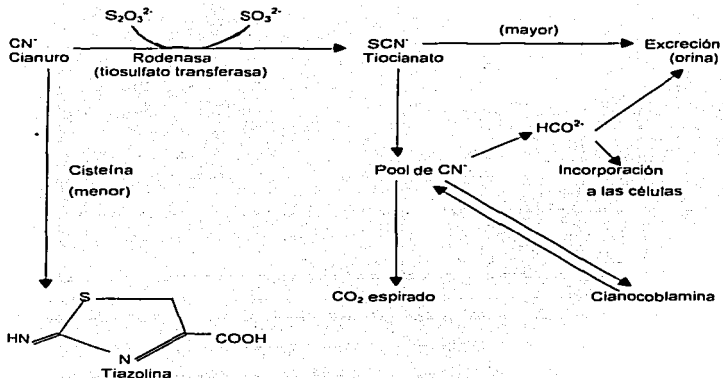


Figura 5. Metabolismo normal del cianuro.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

3.3 Dosis Tóxicas

La exposición al gas ácido cianhídrico (HCN) entre 150 y 200 ppm; y la ingestión en adultos en cantidades pequeñas como 200 mg de la sal sódica o potásica puede ser fatal. (14)

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

3.4 Diagnóstico

El tratamiento de envenenamiento por cianuro debe ser rápido para ser efectivo. El diagnóstico puede ayudarse con el olor característico del cianuro (aceite de almendras amargas). (5)

La inhalación de cianuro produce rigidez de la faringe, la nasofaringe y el tórax, además de cefalea (vértigos), pérdida de la conciencia y muerte por paro respiratorio (4)

Las principales manifestaciones del envenenamiento con estos compuestos son respiración rápida, disminución de la presión arterial, convulsiones y coma.

3.4.1. Envenenamiento agudo

1. Cianuro, cloruro de cianógeno, acetonitrilo y otras sustancias que liberan cianuro: La ingestión o inhalación de grandes cantidades de estos compuestos [10 veces la DL_{50} (Dosis Media Letal)] causa inconsciencia inmediata, convulsiones y muerte en 1 a 15 minutos. La ingestión, la inhalación o absorción cutánea de una cantidad cercana a la DL_{50} causa vértigo, respiración rápida, vómito, bochorno, cefalea, somnolencia, disminución de la presión arterial, pulso rápido e inconsciencia. La muerte en estado convulsivo ocurre dentro de las primeras cuatro horas con todos los derivados del cianuro, excepto el nitroprusiato de sodio, que puede causar la muerte hasta 12 horas después de la ingestión.
2. Acrilonitrilo: La inhalación de acrilonitrilo causa náusea, vómito, diarrea, debilidad, cefalea e ictericia. El contacto cutáneo con acrilonitrilo provoca necrólisis epidérmica.

3. Cianamida cálcica: Su ingestión provoca enrojecimiento de la piel y mucosas, cefaleas, mareo y descenso de la presión arterial. Estos síntomas se acentúan grandemente por la ingestión concomitante de alcohol etílico. Cuando menos una defunción ha ocurrido por la ingestión de alcohol etílico después de haber ingerido cianamida cálcica (carbimida cálcica)

3.4.2 Envenenamiento crónico

La inhalación repetida de pequeñas cantidades de cloruro de cianógeno causa vértigo, debilidad, congestión pulmonar, ronquera, conjuntivitis, pérdida de apetito, pérdida de peso y deterioro mental. Síntomas similares se presentan por la inhalación de cianuro en bajas concentraciones durante un año o más. La ingestión crónica de cianuro bajo la forma de yuca parece que provoca la neuropatía atáxica tropical. La insuficiencia tiroidea ocurre también como resultado de la conversión del cianuro en tiocianato.

Un trímero del aminocetonitrilo provocó conjuntivitis e inflamación del aparato respiratorio en trabajadores de la industria de hule. Los trabajadores expuestos al acrilonitrilo tienen una mayor frecuencia de cáncer. El Laetrite ha causado agranulocitosis. (3)

3.4.3 Datos de laboratorio

En el envenenamiento agudo con cianuro ocurre acidosis metabólica grave. (3)

Cuando la intoxicación por cianuro es aguda, el diagnóstico resulta fácil. El cuerpo del intoxicado y sus vísceras despiden el característico olor de almendras amargas. El mismo ambiente se impregna del olor que se percibe

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

al entrar en él. Excepto la coloración rojo ladrillo de la mucosa gástrica que se observa cuando se ingiere cianuro de sodio, los cambios en el resto del cuerpo son mínimos y sólo quedan como indicios del envenenamiento tanto el olor y la coloración rojo cereza de la sangre, como las livideces; además, hay corrosión de cuello, mejillas, esófago y boca, que pueden causar los vómitos y el reflujó *postmortem* del contenido gástrico (en estos casos, la mucosa gástrica se torna intensamente alcalina). (4)

Se observa una etapa transitoria de estimulación del SNC con hiperpernia y cefalea; finalmente hay convulsiones hipóxicas y muerte por paro respiratorio. (5)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CAPÍTULO IV

TRATAMIENTO PARA LA INTOXICACIÓN POR CIANURO

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

27-A

CAPÍTULO IV

TRATAMIENTO PARA LA INTOXICACIÓN POR CIANURO

4.1 Tratamiento para intoxicación por inhalación de cianuro

4.1.1. Medidas de Urgencia

- a. Trasladar al paciente a una atmósfera no contaminada.
- b. Administrar nitrato de amilo por inhalación, una ampula (0.2 mL.) cada cinco minutos. Suspender la administración si la presión arterial sistólica desciende a menos de 80 mm Hg.
- c. Dar respiración artificial con oxígeno a 100% para mantener una tensión elevada en la sangre. Se ha empleado también el tratamiento con oxígeno hiperbárico. (3)

4.1.2 Antídoto

Todos los antídotos del cianuro son tóxicos y es peligroso el tratamiento innecesario, especialmente en los niños.

- a) Nitrato de Sodio: Administrar tan pronto como sea posible nitrato de sodio al 3%, por vía intravenosa, a una velocidad de 2.5 a 5 mL/min. Suspender la administración si la presión arterial sistólica desciende a menos de 80 mm Hg. La administración de nitrato forma metahemoglobina, la cual se combina con cianuro para formar cianometahemoglobina. La cantidad de nitrato administrado deberá basarse en la cifra de hemoglobina, en el peso del individuo y en la cantidad total de metahemoglobina que no debe exceder de 40%

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- b) Tiosulfato de Sodio: Después del nitrito de sodio, administrar solución de tiosulfato de sodio al 25% por vía intravenosa a una velocidad de 2.5 a 5 mL por minuto. El tiosulfato transforma en tiocianato. La dosis de tiosulfato debe basarse en la determinación de hemoglobina, al igual que los nitritos.
- c) Edetato de dicobalto: En algunos países, se dispone de edetato de dicobalto (Kelocyanor). Debe administrarse 300 – 600 mg como dosis de carga. Si los síntomas persisten pueden administrarse 300 mg más. La toxicidad del edetato de dicobalto es mayor en ausencia de cianuro. El medicamento no debe administrarse sin tener pruebas claras de una intoxicación por cianuro. (3)

4.2 Tratamiento para intoxicación por ingestión de cianuro.

4.2.1. Medidas de Urgencia:

- Administrar nitrito de amilo por inhalación, una ampulita (0.2mL) cada cinco minutos.
- El lavado gástrico debe retrasarse hasta que se haya dado el antídoto de tiosulfato y el de nitrito.
- Dar respiración artificial con oxígeno a 100% para mantener una tensión elevada del oxígeno en la sangre. Se duda de la utilidad del oxígeno hiperbárico.

4.2.2 Antídoto.

Dar el mismo tratamiento que para la inhalación de cianuro.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

4.2.3 Tratamiento para intoxicación por ingestión de cianamida cálcica:

No hay antídoto alguno. Trátese sintomáticamente después del lavado gástrico. (3)

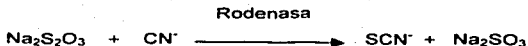
ANATOMIA PATOLÓGICA

Tres signos caracterizan la intoxicación aguda causada por cianuro:

- **Coloración rosado cereza.** Se debe al hecho de que la sangre venosa está tan cargada de oxígeno como la sangre arterial. Sin embargo, ya hemos visto como en su lugar puede haber cianosis, cuando el coma se prolonga.
- **Risa Sardónica.** Consiste en la retracción de las comisuras labiales, que contrasta con la apariencia triste de la mitad superior del rostro. En la boca y orificios nasales puede haber un hongo de espuma rosada.
- **Olor a almendras amargas.** Se percibe al abrir las cavidades torácicas y abdominal, y el estómago. (22)

Como la toxicidad resulta de la unión a la forma férrica de la citocromo oxidasa, el tratamiento procura prevenir o revertir esta unión suministrando un gran pool de hierro férrico para competir con el cianuro. (5) El principal mecanismo de remoción del cianuro del organismo es por conversión enzimática a cargo de la enzima mitocondrial rodensasa (transulfurasa) a tiocianato, que es relativamente no tóxico. Para acelerar la desintoxicación se administra tiosulfato por vía intravenosa (50 mL de una solución acuosa al 25%) y el tiocianato así formado se excreta fácilmente por la orina.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Way y col. (1972) demostraron que el nitrito aumenta la dosis letal (DL) del cianuro de potasio en los ratones de 11 mg/kg a 21 mg/kg; la administración de tiosulfato aumenta el valor hasta 35 mg/kg y con nitrito seguido de tiosulfato la DL₅₀ es de 52 mg/kg. Chen y Rose (1956) anunciaron que 48 de 49 casos de envenenamiento agudo por cianuro en el hombre se trataron exitosamente con esta terapéutica.

El oxígeno, incluso a presiones hiperbáricas, sólo tiene un ligero efecto protector en el envenenamiento por cianuro, sin embargo, potencia notablemente los efectos protectores del tiosulfato o del nitrito y tiosulfato (Way y col. , 1966, 1976; Sheehy y Way, 1968). El mecanismo de esta acción no está aclarado, pero la tensión intracelular de oxígeno puede ser lo bastante elevada para causar oxidación no enzimática de los citocromos reducidos, o el oxígeno puede desplazar al cianuro de la citocromooxidasa por acción de masa.

Si se ha ingerido cianuro, el lavado gástrico debe seguir y no proceder a la iniciación de un tratamiento más específico. (5)

En el envenenamiento agudo con cianuro, la supervivencia durante cuatro horas usualmente va seguida de recuperación. (3)

CAPÍTULO V

TÉCNICAS ANALÍTICAS

PARA LA IDENTIFICACIÓN

Y CUANTIFICACIÓN DEL

CIANURO

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

31-A

CAPÍTULO V

TÉCNICAS ANALÍTICAS PARA LA IDENTIFICACIÓN Y CUANTIFICACIÓN DEL CIANURO

La selección de las muestras adecuadas para el análisis y su correcta conservación son requisito indispensable en una investigación toxicológica. Las muestras usadas con mayor frecuencia son:
Contenido gástrico, orina, sangre, hígado, bils, cerebro y riñón.

5.1 Método para Extracción de Cianuro en fluidos biológicos

Principio: El cianuro puede ser liberado de los fluidos biológicos por acidificación. El cianuro de hidrógeno desprendido se adsorbe por álcalis, y el cianuro sódico formado de esta manera se determina cualitativamente y/o cuantitativamente midiendo la absorbancia de los cromóforos formados por interacción del ion cianuro con reactivos adecuados. (9)

Los Tejidos se enfrían manteniéndolos en refrigeración, el mantenerlos fríos es importante ya que el ácido cianhídrico se volatiliza con el calor. El tejido triturado o el contenido gástrico se coloca en un frasco y se acidula con ácido tartárico. El material se destila por arrastre de vapor utilizando un condensador bien frío, el frasco de recepción contendrá una solución de NaOH al 5% y se coloca en un baño de hielo. Se recogen 100 mL de la destilación para las identificaciones. (18)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

5.2 Métodos Colorimétricos

5.2.1 Reacción de Azul de Prusia.

El método consiste en tratar al problema con óxido de hierro en medio alcalino formando ferrocianuros en los cuales al anión cianhídrico está disimulado y que en medio ácido da la coloración característica del azul de prusia, siendo una reacción sensible y específica.



Reactivos:

- 10 mL de NaOH al 5%
- 3 mL de NaOH al 25%
- 5 mL de ácido tartárico
- 1 mL de sulfato ferroso al 1%
- 1 mL de cloruro férrico al 1%
- 1 mL de ácido clorhídrico concentrado

Procedimiento:

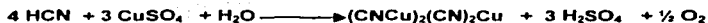
A 5 mL del destilado se añaden 3 mL de solución de NaOH al 25 % y se agregan algunas gotas de solución de sulfato ferroso recién preparadas y otras de solución de cloruro férrico. Se calienta un poco, se deja enfriar y se añade gota a gota HCl hasta que se disuelva el precipitado pardo sucio, evitando el exceso de ácido. Si hay cianuro aparece un precipitado azul intenso (azul de prusia). Si sólo hubiera indicios resultará una coloración verde, pero después de un reposo de varias horas acabará por depositarse un precipitado lanoso de azul de prusia. (18)

Esta prueba es específica para cianuro y en una emergencia puede utilizarse directamente con contenido gástrico sin destilación previa. (8)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

5.2.2 Reacción de Schonbein.

Los compuestos cianhídricos al ponerse en contacto con soluciones de sales de cobre forman cianuro cuprosocúprico con liberación de O_2 . Este oxígeno activo será descubierto por sustancias oxidables como la resina de guayacol dando una coloración azul intensa. Esta reacción es muy sensible pero no específica y puede ser utilizada como prueba preliminar.



Reactivos:

10 mL del destilado de cianuro

5 mL de resina de guayacol al 10% en alcohol

5 mL de sulfato cúprico 1:10000

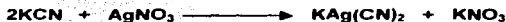
Procedimiento:

Sobre el material contenido en un frasco se suspende una tira de papel impregnada de guayacol y sulfato cúprico, la tira se fija a la tapa del recipiente. Para obtenerlas, se sumergen las tiras de papel filtro en una solución alcohólica recientemente preparada de resina de guayacol al 1:10. una vez seca se humedecen con una solución diluida de sulfato cúprico 1:10000 y se dejan secar. Si el color permanece invariable significa que no hay cianuro. Si por el contrario aparece color azul puede haber cianuro. La reacción es sensible pero no específica ya que el cloro, bromo y ozono pueden dar resultados positivos. (18)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

5.2.3 Método de Liebig (Reacción Argéntica.)

Si se agrega una solución de nitrato de plata a una solución de un cianuro, no tiene lugar la formación de cianuro de plata en tanto exista un exceso de iones cianuro, debido a la formación de un complejo soluble de acuerdo con la reacción:



Solo cuando se ha adicionado suficiente cantidad de nitrato de plata para transformar todo el cianuro doble, un ligero exceso de iones plata formarán con aquél un precipitado de cianuro de plata:



En la titulación de cianuros por este método, la formación del precipitado indica el punto final; la presencia de cloruros, bromuros y yoduros no interfiere, ya que las respectivas sales de plata son solubles en cianuros, el amoniacó si impide apreciar el final de la reacción, debido a que el cianuro de plata es soluble en el, pero en este caso, se agrega un poco de yoduro de potasio, el cual dará lugar a que, al final de la reacción, se forme yoduro de plata, que es insoluble en estas condiciones. Antes de llegar al punto final no puede formarse el yoduro de plata, por ser este soluble en el cianuro aún presente:



Cuando todo el cianuro se elimina, el exceso de iones plata producirá con el yoduro una opalescencia de yoduro de plata:



Material.

- * Matraces Erlenmeyer
- * Pipetas graduadas
- * Vasos de precipitado
- * Soporte Universal
- * Matraz volumétrico de 100 mL

Reactivos.

- * Yoduro de potasio
- * Amonio concentrado
- * Solución de Nitrato de plata 0.1 N

Procedimiento.

1. Se pesan 0.3 a 0.4 gramos de muestra (si la muestra es una solución, se mide con bureta o pipeta).
2. Se disuelve en agua agregando 0.1 a 0.2 gramos de yoduro de potasio y 5 mililitros de amoníaco concentrado y se diluye hasta 100 mililitros.
3. Se titula con una solución de Nitrato de plata 0.1 N.
4. El final de la reacción lo determina la aparición de una opalescencia producida por el yoduro de plata, la cual se percibe mejor poniendo el matraz sobre fondo negro iluminándolo lateralmente.

Interpretación de resultados.

De acuerdo con la reacción respectiva vista antes, los cálculos se harán teniendo en cuenta que:

- 1 mL de solución 0.1 N de Nitrato de plata = 0.0520 g. de Cianuro
0.0540 g. de Ácido cianhídrico
0.1302 g. de Cianuro de potasio

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Recomendaciones.

En vez de pesar una cantidad para cada titulación se puede disolver una muestra mayor pesada exactamente, llevando a un volumen conocido en un matraz volumétrico y midiendo de esa solución partes alícuotas para cada titulación; tratándose de valoraciones de ácido cianhídrico su solución se medirá con una bureta y diluyéndola en matraz volumétrico. (21)

5.2.4 Técnica de Microdifusión de Bertran Capella.

Material.

- * Celda de conway de 7 cm de diámetro
- * Vaselina

Reactivos.

- * Papel reactivo de sulfato ferroso
- * Ácido tricloroacético
- * Ácido clorhídrico al 30%

Preparación de reactivos

Papel reactivo de sulfato ferroso: sumergir un papel filtro de buena calidad en solución de sulfato ferroso al 10%, secar y volver a sumergir en NaOH al 10%.

Procedimiento.

1. Se coloca el problema (sangre, orina, tejido homogeneizado suspendido en agua al 5%, contenido gástrico), en el compartimento exterior de la cámara de conway.

2. En el compartimento central se coloca un disco completamente seco del papel reactivo sobre un soporte plástico.
3. Se dejan caer unas gotas de ácido tricloroacético en el compartimento exterior y se tapa la célula, lubricando con vaselina la tapa para asegurar un cierre hermético.
4. El dispositivo puede calentarse para facilitar el desprendimiento del HCN, mediante bombillas eléctricas.
5. Al cabo de una hora el HCN se ha difundido y fijado al papel reactivo.
6. Sumergir el papel en ácido clorhídrico, con lo que aparece una coloración azul, la cual debe ser comparada con una escala testigo.

Interpretación de resultados.

La aparición de una coloración AZUL en el papel reactivo, indica la presencia de Ácido cianhídrico, con una sensibilidad de hasta 0.001 mg.

Recomendaciones.

Antes de llevar a cabo la técnica se debe lavar el material con una mezcla sulfocrómica, enjuagando bien y secándolo por completo. (21)

5.2.5. Reacción con Sulfito de Amonio

Procedimiento:

Adicionar al destilado alcalino solución de sulfito de amonio y evaporar a sequedad en un baño de agua. Adicionar al residuo unas gotas de ácido clorhídrico diluido, filtrar; y al filtrado, adicionar unas gotas de solución de cloruro férrico. La aparición de un color rojo intenso debido al tiocianato férrico indica la presencia de cianuro. (8)

5.3 Ensayo Espectrofotométrico para Cianuro en Suero o Sangre total.

Aparatos:

1. Discos de microdifusión.
2. Espectrofotómetro o colorímetro.

Especímenes:

1. Sangre total.
2. Orina.

Reactivos: Todos los reactivos deberán ser de grado reactivo analítico.

Hidróxido sódico 0.1 N

Disolver 4 g de hidróxido sódico en agua y diluir hasta 1 litro de agua.

Patrón de reserva de cianuro 100 mg/dL.

Disolver 0.25 g de cianuro potásico en aproximadamente 50 mL de agua;

añadir 2.0 mL de hidróxido sódico 0.5 N (20 g/litro) y diluir hasta 1 dL.

Almacenarlo en un frasco de polietileno. Se desecha después de tres meses.

Patrones de trabajo de cianuro (se preparan en fresco).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

a. Cianuro 10 $\mu\text{g/mL}$. Diluir 0.1 mL hasta 10 mL con agua

b. Cianuro 2 $\mu\text{g/mL}$. Diluir 0.1 mL hasta 50 mL con agua

Ácido sulfúrico 3.6 N.

Diluir 10 mL de ácido sulfúrico concentrado hasta 1 dL con agua.

Fosfato sódico monobásico 1 M.

Disolver 13.8 g de fosfato sódico monobásico en agua y diluir hasta 1 dL.

Cloramina T al 0.25%

Disolver 0.25g de cloramina T en agua y diluir hasta 1 dL y almacenar en refrigeración.

Reactivo de color.

Prepararlo fresco. A un matraz aforado de 25 mL se añaden 0.3 g de ácido barbitúrico, 15 mL de piridina y 3.0 mL de ácido clorhídrico concentrado. Mezclar para disolver y diluir hasta el enrase con agua, filtrar antes de usarlo, esta disolución es saturada.

Procedimiento:

Colocar agua en el borde exterior del disco de difusión para facilitar el cerrado.

En el compartimento interior de cada disco añadir 0.5 mL de hidróxido sódico 0.5 N.

En el compartimento exterior de cada disco añadir 0.5 mL de ácido sulfúrico 3.6 N.

Se identifica la cámara exterior de cada disco y se adiciona: 0.5 mL de agua (para blanco), 0.5 mL de cada patrón y 0.5 mL de cada muestra; sin mezclarlos con el ácido.

Cubrir cada disco con rapidez después de la adición del patrón o de la muestra y agitar para mezclarlos.

Dejar que la muestra se difunda por un mínimo de dos horas a temperatura ambiente.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

A tubos de ensayo identificados; añadir 0.1 mL de contenido de la cámara interior. A cada tubo añadir 1 mL de fosfato sódico 1M y 0.5 mL de disolución de cloramina T, mezclar y dejarlos de 2 a 3 minutos en reposo. A cada tubo añadir 1.5 mL de reactivo de color.

Mezclar y dejarlos en reposo durante 10 minutos.

Un color rojo indica la presencia de iones cianuro. Determinar la absorbancia de cada disolución frente al blanco de reactivo a 580 nm.

Cálculo:

$$\frac{\text{Absorbancia del problema}}{\text{Absorbancia del patrón}} \times \text{Conc. del patrón} = \text{Conc. del problema}$$

Interpretación: Las concentraciones de cianuro en sangre, en adultos sanos son usualmente menores de 0.1 µg/mL en no fumadores y hasta 0.2 µg/mL en grandes fumadores de cigarrillos. La toxicidad aguda puede producirse con concentraciones de cianuro en sangre próximas a 0.5 µg/mL. Las intoxicaciones fatales están usualmente asociadas con concentraciones que exceden de 1.0 µg/mL. Cualquier dosis oral de 250 mg de cianuro potásico son corrientemente letales; sin embargo, con cantidades tan pequeñas como 60 mg se han producido muertes. La inhalación de 120 ppm de cianuro puede causar la muerte en el plazo de una hora. La inhalación puede ser inmediatamente fatal. (9). El cianuro se concentra en los eritrocitos (8)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

5.4 Determinación de cianuro y tiocianato en sangre por cromatografía de gases (CG) y cromatografía de gases – espectrometría de masas (CG-MS).

5.4.1 Introducción

El método que se describe para la determinación de cianuro y tiocianato en sangre total por medio de una extracción alcalina, habilitó los análisis de forenses para envenenamientos por cianuro.

Se han publicado varios informes de la determinación de cianuro por espectrometría y métodos electroquímicos usando electrodos selectivos de cianuro (5), cromatografía de gases y cromatografía de gases – espectrometría de masas (CG-MS) (23) estos métodos son ampliamente usados para muestras biológicas en combinación con extracciones y el "headspace" (aditamento para el inyector del cromatógrafo de gases), o derivatización de cianuro por CG-MS, se han descrito varios procedimientos de derivatización; sin embargo, su sensibilidad y simplicidad no parecen satisfactorias. Además se requiere el análisis de cianuro y tiocianato en sangre total.

5.4.2 Procedimiento

Reactivos:

- Agua libre de oxígeno se prepara burbujeando nitrógeno en agua destilada por 15 minutos.
- Solución de estándar interno (SI) disolver 1,3,5 tribromobenceno (TBB) en acetato de etilo para obtener una con concentración de 10 μ M.
- Solución de un agente alquilante, bromuro de pentafluorobencil (PFBBr) 0.02 M

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- Cloruro de tetradecil dimetilbencilamonio (TDMBA) como cortador iónico.
- Solución estándar de cianuro de potasio en hidróxido de sodio 0.1 M. La concentración de cianuro se determina por titulación con nitrato de plata usando para dimetilaminobensalrodamina como indicador.
- Solución estándar de tiocianato de potasio 100 $\mu\text{mol/mL}$.

Preparación de las muestras de sangre.

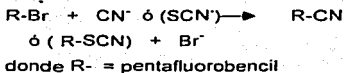
Las muestras se preparan agregando la solución de cianuro o tiocianato a sangre total de un voluntario saludable. Para el análisis de cianuro se mezclaron 0.4 mL de sangre con 0.1 mL de sulfato de sodio 0.5 M y 0.4 mL de solución de ácido tricloroacético al 10% en frío para prevenir la oxidación de cianuro y precipitar la proteína, respectivamente. La mezcla se agita y centrifuga. Se toma una alícuota de 0.4 mL del sobrenadante para la alquilación extractiva para el cianuro. Para el análisis de tiocianato se toma directamente 0.2 mL de sangre completa para la alquilación extractiva sin ninguna técnica de desproteinización.

Procedimiento de extracción por alquilación.

Colocar en un tubo de vidrio de 10 mL con tapón de vidrio, 0.5 mL de PFBBr 0.02 M y 2.0 mL de solución de TBB 10 μM adicionar 0.8 mL de solución de TDMBA 5 μM en agua libre de oxígeno saturada con tetraborato de sodio.

A esta mezcla se le adicionan 0.4 mL del sobrenadante anterior (para el análisis de cianuro) o 0.2 mL de sangre entera (para el análisis de tiocianato) se agita en el vortex durante un minuto a temperatura ambiente y se mantiene en un baño de agua a 55°C durante 30 minutos y se centrifuga a 1400 g por 15 minutos. Se diluye una alícuota de 0.1 mL del sobrenadante con

2.0 mL de n-hexano para prevenir la disminución de sensibilidad con una solución concentrada de PFBBBr. Se inyectan 0.2 μ L en el CG-ECD (cromatógrafo de gases con detector de captura de electrones). Para el análisis en CG-MS se usa una alícuota de 1 μ L del sobrenadante sin diluir. CG-ECD se usa para la determinación cuantitativa mientras que CG-MS se usa para la confirmación la alquilación de cianuro (o tiocianato) se explica en la siguiente fórmula:



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Curva de calibración :

Las muestras de sangre que contienen cianuro y tiocianato se preparan a una concentración de 0.01 a 1.0 μ M/mL estas muestras fueron extraídas y derivadas de la misma manera como se describió anteriormente. Las gráficas de calibración se obtienen graficando el área bajo la curva del cianuro o tiocianato de la solución del estándar interno contra la concentración de cianuro o tiocianato usando cromatografía de gases.

Condiciones cromatográficas para el cromatografo de gases (CG).

Equipo: Cromatógrafo de gases modelo Shimadzu GC-14AE con detector de captura de electrones ^{63}Ni .

Columna de vidrio de 2.1m X 3mm ID. empacada con el 5% de OV-225 (HP 60-80 mallas).

Temperaturas: Columna 170°C, inyector 220°C y detector 220°C.

Gas acarreador: Nitrógeno a un flujo de 30 mL/minuto

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Condiciones para cromatografía de gases-espectrometría de masas (CG-MS).

Equipo: Cromatógrafo de gases HP 5790A acoplado a espectrómetro de masas JEOL AX505A.

Columna: Silica fundida capilar DB-225 (30m x 0.32mm I.D., 0.25 μ m de película)

Modo de inyección sin división.

Temperaturas: Columna (gradiente) inicial 80°C durante 3 minutos con un incremento de 10°C por minuto hasta 200°C. Inyector separador y fuente ionica a 220, 200 y 220°C, respectivamente.

Gas acarreador: Helio a un flujo de 2 mL por minuto.

Energía de ionización: 70eV

5.4.3 Resultados

Bajo las condiciones cromatográficas y de espectrometría de masas indicadas anteriormente, se espera obtener lo siguiente: picos simétricos en el derivado del cianuro, del estándar interno y del tiocianato con un tiempo de retención de 3.5, 5.2 y 7.1 minutos, respectivamente (figura 6)

Al observarse picos sospechosos que coincidan con los tiempos de retención indicados, se procederá a realizar el análisis de espectrometría de masas donde esperamos ver los siguientes iones característicos de los compuestos de interés.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

COMPUESTO	ION MOLECULAR (m/z)	ION BASE (m/z)
Derivado del Cianuro	207	188
Tiocianato	239	181
Estándar Interno (TBB)	312	233
	314 (M + 2)	235 (M + 2)

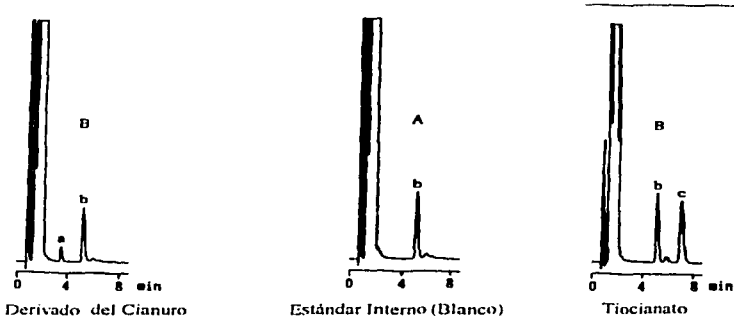
En la figura 7 se presentan ejemplos de los espectros de masas que se pueden obtener mediante este método.

Para identificar los compuestos de interés deben seguirse las condiciones cromatográficas y de espectrometría de masas indicadas en la técnica. (23)

Es importante incluir en esta revisión bibliográfica una técnica nueva, que sea sensible y específica; ya que esto ayudará a tener resultados más confiables en el laboratorio de química forense. Con esta técnica descrita, se analizaron las muestras de sangre de dos personas que murieron envenenadas por cianuro y los resultados obtenidos fueron muy satisfactorios.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Derivado del Cianuro Estándar Interno (Blanco) Tiocianato

Figura 6. Ejemplo de los Cromatogramas de Gases del derivado del cianuro, del estándar interno y del tiocianato, obtenidos por extracción de sangre total.

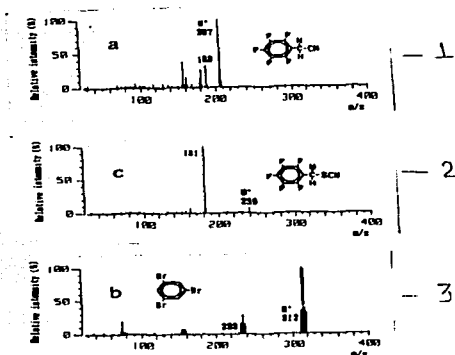


Figura 7. Ejemplo de los Espectros de Masas del derivado del cianuro(1), del estándar interno (2) y del tiocianato (3), obtenidos por extracción de sangre total.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

5.5. Nuevo método espectrofotométrico para el diagnóstico de envenenamiento por cianuro

Cruz Landeira y colaboradores (24), proponen un método espectrofotométrico para la determinación de ácido cianhídrico en fluidos biológicos, basado en la liberación del ion cianuro por la adición de un ácido fuerte y su subsecuente reacción con hidroxocobalamina para formar cianocobalamina. La liberación del ion cianuro se acelera mediante la aeración de un gas inerte (nitrógeno), burbujeado en la solución de hidroxocobalamina.

Aunque la reacción "in vitro" se desarrolla en 20 minutos, una cuantificación reproducible en medios biológicos, tarda 45 minutos. La cianocobalamina formada es cuantificada por segunda derivada en espectrofotometría visible de la diferencia de absorbancias entre 333 y 361 nm. La señal medida es proporcional a la concentración de ion cianuro en la muestra. (24)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CAPÍTULO VI

CASOS DE

ENVENENAMIENTO

POR CIANURO

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CAPÍTULO VI

CASOS DE ENVENENAMIENTO POR CIANURO

6.1 La etiología más frecuente es la suicida. Un ejemplo de ella ocurrió en la Guyana en 1978, cuando más de novecientos adeptos de la secta Templo del Pueblo, por orden de su líder el "reverendo" Jones, ingirieron el tóxico y lo administraron a sus hijos menores. (21)

6.2 Un hombre envenenó después de comer casi 48 huesos de albaricoque que habían sido tostados a 150°C durante 10 minutos. El producto Laetrile, que se afirma que cura el cáncer, esta hecho de huesos de albaricoque y contiene una substancia liberatoria de cianuro que ha causado muertes por envenenamiento con cianuro. (3)

6.3 La ingestión de mandioca en ciertas partes de Africa y de América del Sur se asocia, al menos, con dos desórdenes que no ocurren en zonas donde el consumo es bajo o en individuos que consumen mandioca libre de cianuro. La alteración conocida como neuropatía atáxica tropical (TAN), que se caracteriza por atrofia óptica ataxia y desórdenes mentales se da en zonas de Africa occidental en donde la mandioca es el alimento básico de la dieta. Los individuos que la padecen tienen concentraciones muy bajas de aminoácidos azufrados en la sangre y elevados niveles de tiocianuro en el plasma. Los síntomas de la enfermedad desaparecen cuando los pacientes se someten a dietas libres de cianuro y recurren cuando se vuelve a sus hábitos de comida tradicionales.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS NO
DE LA BIBLIOTECA

6.4 Otro síndrome relacionado, que se asocia al consumo por mucho tiempo de cianuro, es el conocido como ambliopia tropical. Se caracteriza por atrofia del nervio óptico lo que da lugar a ceguera y prevalece en las poblaciones que consumen mandioca como alimento fundamental de su dieta. La administración durante mucho tiempo de dosis subletales de cianuro a los animales da lugar a la destrucción del tejido del nervio óptico. Efectos similares se han observado en personas expuestas a concentraciones bajas de cianuro durante largos periodos de su vida.

6.5 El estudio informa un caso de suicidio por ingestión de nitroprusiato de sodio, producido por envenenamiento agudo con cianuro. Los análisis efectuados en fluidos biológicos cuantificaron 5.0 mg/L de cianuro y 3.3 mg/L de metahemoglobina.

En la escena del crimen se encontró un vidrio que contenía un material rojizo-castaño, que por su análisis toxicológico se determinó que contenía nitroprusiato de sodio; y se encontró aproximadamente 9 g de la misma sustancia en contenido estomacal.

La identificación y cuantificación de cianuro y metahemoglobina en muestras biológicas del caso indicado, determinaron que el efecto letal era debido a ambos productos metabólicos (cianuro y metahemoglobina). (25)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CONCLUSIONES

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

50-A

CONCLUSIONES

Debido a que el cianuro es uno de los venenos más potentes, es muy importante tener la información necesaria para evitar envenenamientos, por lo que en el presente trabajo se incluyeron las fuentes de exposición más importantes al cianuro.

También, es determinante para salvar la vida de las personas intoxicadas por cianuro, actuar de una manera rápida y efectiva; por lo que se incluyen las terapias farmacológicas para contrarrestar el efecto de este tóxico; y se explica la manera en que el cianuro actúa en el organismo.

De las técnicas descritas no se encontró información acerca de la especificidad, sensibilidad; límite de detección, sensibilidad, rapidez, etc.; por lo que se propone validarlas debido a que estas características son de suma importancia para la confiabilidad del análisis, ya que en casos de muerte por envenenamiento con cianuro, deberá contarse con técnicas analíticas, para identificar y cuantificar este tóxico de fluidos biológicos; ya que en muchos casos puede presentarse acción legal, cuando se trate de casos laborales o de homicidio. Por lo anterior la identificación y cuantificación de cianuro en química forense es de suma importancia, ya que su dictamen es fundamental para la impartición de justicia.

La información recopilada puede ampliarse y tomarse como base para realizar de manera experimental la identificación y cuantificación de cianuro, tanto de las técnicas de rutina, como la técnica propuesta por cromatografía de gases-espectrometría de masas (CG-MS).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

**REFERENCIAS
BIBLIOGRÁFICAS**

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

31-A

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nociones Generales de Toxicología Ocupacional. Centro Panamericano de Ecología Humana y Salud. Metepec Estado de México. 1989. 1-9 y 79-77
2. Shibamoto T. y Bjeldanes L. "Introducción a la Toxicología de los Alimentos". Ed. Acriobia, S.A. 1a.Ed. 1993. España. 63-71
3. Dreisbach R.H. y Robertson W.O. "Manual de Toxicología Clínica". 6a. Edición. Ed. Manual Moderno. México. 1988. 233-237
4. Tello Flores F.J "Medicina Forense" Ed. Harla 1a.Edición.1991. México. 277-279
5. Goodman and Guilman "Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica". 6a.Ed. Ed.Panamericana. Buenos Aires, Argentina 1982. 1607
6. Ted A Cooms "Fundamentos de toxicología" Ed. Acribla.España.1982. 170-171
7. Montoya Cabrera Miguel Angel "Manual de Intoxicaciones y Envenenamientos". 2a.ed. Editor Fco.Méndez Cervántes.1984. México. 61
8. Clarke's. "Isolation and Identification of Drugs" 2a.ed. The Pharmaceutical Society of Great Britain Ed.Staff, Londres, England. 1986. 65-67 y 35-43
9. Baver J.D "Análisis Clínicos, Métodos e Interpretación" Ed.Reveté S.A. España 1986. 721
10. Gossel T.A y Douglas B.J. "Principles of Clinical Toxicology". 2a. ed. Ed. Raven Press. USA. 1990. 103-107
11. Jhon Jackson "Isolation Procedures" Handbook of Analytical toxicology. Editor Irving Sunshibe, The Chemical Rubber Co. 1998. 391-394
12. Alexander T. Proudfoot "Diagnosis and Management of Acute poisoning". Blackwell Scientific Publications. 1982. USA. 99-101
13. Shayne C.G. and Rosalind C.A "Combustion Toxicology". Ed.CRC Press. 1ª.ed. 1990.USA. 70-71

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

14. Charles E. Becker M.D. "Poisoning & Drug Overdose" 1ª ed. Associate Edit. 1990 USA.134-136.
15. Clarke E.G. "Isolation and Identification of Drugs" .The Parmaceutical Press. England. 1974. 154
16. Lauwerys R. and Hoet Perrine "Industrial Chemical Exposure". 2ª ed. Ed. Lewis Publisher.1993.USA. 245-247
17. Hill,Jhon./Kolb, Doris "Química para el nuevo milenio".8a. edición. Prentice Hall. México 1999. Pág.587-592
18. Martínez Peñuela Ma.del Carmen "Manual de Prácticas de Laboratorio de Toxicología". Unidad Docente Interdisciplinaria de Ingeniería y Ciencias Químicas. Xalapa, Veracruz.1987.
19. E Villanueva Cañadas, A. Pla Martínez. "Investigación Toxicológica" en Medicina Legal y Toxicológica. J.A Gisbert Calabuig, 4ª.Edición, Edit. Masson-Salvat. 1988. 576-584.
20. James C Garriot "Forensic Toxicology: General Considerations" en "Modern Legal Medicine, Pschiatry and Forensic Science" Curran, MC. Garry, Petty F.A.Davis Company. Philadelphia, 1980. 1051-1058
21. Manual de Procedimientos de la Procuraduría General de Justicia.
22. Vargas E.A. "Medicina Forense y Deodontología" Trillas, México 1991. 755-759
23. Kage S. Nagata T.K. "Determination of cyanide and thiocyanate in blood by gas chromatography and gas chromatography-mass spectrometry". Journal of Cromatography-Biomedical Aplications 675 (1); 27-32, 1996 Jan 12.
24. Cruz Landeira A. López Rivadulla M. Concheiro Carro L. Fernández Gómez P. Taberero Duque MJ. A new spectrophotometric metod for the toxicological diagnosis of cyanide poisoning. Journal of Analytical Toxicology. 24(4): 266-70, 2000 May-Jun.
25. Froidi R, Cingolani M, Cacaci C. A Case of suicide by ingestion of sodium nitroprusside. Journal of Forensic Science. 46(6): 1504-1506, 2001

TESIS CON
FALLA DE OXIGEN