



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

INCIDENCIA EN EL USO DE LAS BENZODIACEPINAS
COMO DROGAS DE ASALTO SEXUAL EN EL
DISTRITO FEDERAL.

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE:

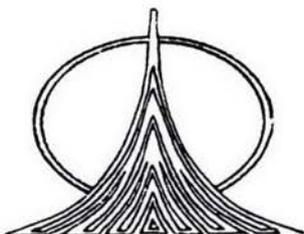
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A :

LARRID CESAREO YACOTU

DIRECTOR: M. EN C. RODOLFO CARREON SANCHEZ

ASESOR: QFB. KANDY ROBERT CANO.



MEXICO, D. F.

2004



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.

DEDICATORIAS.

A Dios *Por que conocer el grado de amor que Jesús Cristo nos ama y nos hace quererle de tal forma, que queda reflejado en nuestras actitudes, nuestra conducta y se demuestra cuando sabemos activar nuestro conocimiento espiritual.*

A mis padres *Por su fortaleza y fuerza interior que han sido mis ejemplos y mi guía, por que supieron tomar su cruz con entereza, sin vacilar y desfallecer; luchando sin descansar para nunca dejarse ante tanta adversidad. Pero sobre todo gracias porque me enseñaron sin decir palabras, en silencio y con sus ejemplos de todos los días, a Uds. Hortensia y Juan.*

Alba *Gracias por aparecer en mi vida, por demostrarme que aunque halla momentos de amargura y desdicha, existe el sentimiento amor, ya que eres lo que más quiero en esta vida. No me cuesta nada el decir que tengo un maravilloso tesoro en mi vida, que ríe, que llora, pero que sobretodo llena los vacios de mi alma, pero no me cuesta decir que te amo con toda el alma.*

Mis hermanos *Gracias por estar siempre a mi lado en los momentos malos y buenos, que a pesar de las adversidades que se presenten siempre están junto a mi, ya que en cada uno de Uds. he aprendido a ser mejor. A Juan Carlos, Sandra y Emmanuel.*

Abuelos *Gracias abuelos, por ser siempre un ejemplo y un pilar en nuestra familia, por tener siempre una sonrisa, por tener en todo momento un consejo y una palabra de amor. Gracias abuelos por como ser y dar felicidad.*

Tíos y Primos *Gracias por estar en cada momento de mi vida por enseñarme a creer que todo lo que uno sueña puede uno lograrlo, siempre es bueno contar con Uds.*

A mis Amigos *Al regresar mis pensamientos del pasado, no puedo separar aquellos días de mi memoria, de las vidas de un grupo de amigos cercanos y queridos que dimos en la vida muchos de nuestros primeros pasos sentimentales, familiares y profesionales juntos, de temperamentos y aficiones desiguales, pero nos unió siempre el cariño y la consideración mutua por encima de cualquier otra circunstancia. Nos confortaba la compañía de unos y de otros, nos divertían las aventuras de algunos y nos acongojaba los dolores de todos.*

Alma, Leti, José Luis, Cesar y Magdalenito (Lalo) *Tarda un tiempo para conocerlos, hablarles y quererles, pero me llevara toda una vida lograr olvidarlos.*

Agradecimientos.

QFB: Kandy Robert Cano, por participar como asesora de este proyecto, en aportar sus conocimientos y dedicación para la realización de esta tesis. Gracias y buena suerte.

Al profesor y amigo M. en C. Rodolfo Carreón Sánchez, por su participación en esta tesis, Gracias y buena suerte.

A los participantes del jurado QFB. Estela Valencia Plata, QFB. Esperanza Jiménez Castañeda y Q. Carlos Salvador Valdez Sánchez, por colaborar en la realización de este proyecto como parte de mi formación profesional.

A la UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO, por que en ella conocí la mejor etapa de mi vida: amigos y profesores.

INDICE.

1. Introducción.....	01
2. Marco Teórico	
2.1. Violación.....	03
2.1.1. Antecedentes.....	03
2.1.2. Asalto sexual.....	06
2.2. Incidencia de violación.....	08
2.3. Benzodiazepinas.....	10
2.3.1. Antecedentes.....	10
2.3.2. Estructura química.....	13
2.3.3. Propiedades fisicoquímicas.....	17
2.3.4. Clasificación de las benzodiazepinas.....	17
2.3.5. Farmacocinética.....	19
2.3.5.1. Absorción.....	20
2.3.5.2. Distribución.....	20
2.3.5.3. Biotransformación.....	22
2.3.5.4. Eliminación.....	26
2.3.6. Farmacodinámica.....	26
2.3.7. Toxicocinética.....	32
2.3.7.1. Absorción.....	32
2.3.7.2. Distribución.....	34
2.3.7.3. Biotransformación.....	36
2.3.7.4. Eliminación.....	39
2.3.8. Dependencia a las benzodiazepinas.....	40
2.3.9. Tolerancia a las benzodiazepinas.....	42
2.4. Cadena de custodia.....	43
3. Planteamiento del problema.....	48
4. Objetivos.....	49
5. Resultados.....	50
6. Análisis de Resultados.....	54
7. Conclusiones.....	58
8. Glosario.....	59
9. Abreviaturas.....	61
10. Anexo.....	63
11. Referencias.....	66



1. INTRODUCCION.

Uno de los principales objetivos a realizar en esta tesina, es investigar la utilización de las benzodiazepinas como *drogas de asalto sexual* en casos de violación y no como fármacos hipnóticos-sedantes que es su uso terapéutico. En general los individuos que emplean este tipo de medicamentos desconocen sus propiedades farmacológicas, las administran sin saber que estas drogas en pequeñas cantidades actúan deprimiendo el Sistema Nervioso Central (SNC), y que si son ingeridas en combinación con otros medicamentos, alimentos o bebidas alcohólicas, pueden causar alguna interacción que va desde la inhibición del efecto farmacológico o toxicológico en su caso, hasta su potenciación. Como las benzodiazepinas funcionan a nivel del SNC las personas entran en un estado de sedación que como consecuencia de este, experimentan un cuadro de amnesia.¹

Estos medicamentos, aparecieron en 1960, la primera de estas sustancias fue el *clordiazepóxido* (*librium*®), donde los laboratorios farmacéuticos han logrado sintetizar alrededor de más de 2000 compuestos. Los fármacos más comunes son el *diazepam* (*valium*®) y el *flunitrazepam* (*rofinol*®), este último es el más utilizado en casos de violación, debido a que en nuestro medio son de fácil administración, frecuente prescripción, sus precios bajos en comparación con otras drogas ilícitas, además de sus amplias posibilidades terapéuticas, por todas estas razones se ven involucrados en intoxicaciones homicidas. La mayoría de ellas, esencialmente se absorben por completo por vía oral, algunas alcanzan la circulación sistémica solo en la forma de metabolito activo; después de la administración oral, el tiempo para lograr la concentración máxima en el plasma va de 0,5 a 8 horas, dependiendo de que benzodiazepina se trate. Su vía de eliminación es por la orina, en forma de metabolitos conjugados glucurónidos. El conocimiento del empleo de drogas como herramientas químicas para facilitar un asalto sexual fue en años recientes, y se ha visto en la mayoría de los casos que se usa el *rofinol*®, por el efecto de sedación que provoca. El principio activo del medicamento es el *flunitrazepam* (FN), que fue simbolizado como una *droga de asalto sexual*.



Su acción específicamente es en corteza y tallo cerebral, tálamo, hipotálamo y núcleos talámicos; siendo su sitio, la sinapsis GABA-érgicas, al ligarse la molécula del fármaco al receptor GABA, ocasiona una mayor apertura de los canales de cloro, originando una hiperpolarización de la misma membrana postsináptica, impidiendo así una estimulación relativa del sistema de insomnio, dando como consecuencia una inducción al sueño.¹

Se ha visto que en la mayoría de estos casos, se emplean benzodiazepinas y de forma particular el rofinol[®], debido a que son fáciles de adquirir en los centros nocturnos y en las fiestas llamadas “rave”^{*}; son muy usadas por los jóvenes, además por individuos cuyas intenciones son el perpetrar un *asalto sexual*. El modelo que emplean los delincuentes para cometer este tipo de delitos, comúnmente es el “rapista”^{**} que consiste, resbalar la droga en la bebida de la víctima, sin que ella se percate de este hecho; es donde el delincuente cumple su cometido de *violación* (regularmente es el *flunitracepam*). De acuerdo al Código Penal para el Distrito Federal² en su título decimoquinto de Delitos contra la Libertad y el Normal Desarrollo Psicosexual; tipifica que se trata de un delito doloso, ya que la *violación* se realiza en el momento de imponer (no siempre) la cópula por medio de la violencia. Este delito implica la invasión del espacio físico, emocional y cognoscitivo de un ser humano por medio de la imposición, del uso de la fuerza y de la degradación de la persona, independientemente de si existe o no la penetración.¹

* Se refiere a una fiesta, que dura toda la noche o todo el día abierta a todo el público, donde predomina la música “techno” y la ingestión de fármacos considerados como Psicotrópicos y / o Estupefacientes por la Ley General de Salud..

** Rapista, violador.



2. MARCO TEORICO.

2.1 VIOLACIÓN.

2.1.1. ANTECEDENTES.

Desde el tiempo de las antiguas civilizaciones, las mujeres se han considerado como bienes que se podían capturar y subyugar a la voluntad de los hombres; cronológicamente en las primeras obras literarias anteriores a la Biblia y el Antiguo Testamento, se narra el trato que se le tenía a la mujer. En la actualidad, aún en nuestras sociedades permanece la costumbre de “robarse a la novia”; debido a las identidades sociales, al devenir histórico en el que están sujetas a la miseria y a los acatamientos de la cultura patriarcal de una comunidad inexperimentada de jóvenes. En donde para nadie es desconocido el hecho de que en muchos países como los árabes; ó sobre todo los del Tercer Mundo, entre los que resaltan México y otros países de América Latina, una proporción muy importante de la población esta constituida en su mayoría por adolescentes, que mantienen estas conductas patriarcales y de género hacia las mujeres.^{3,4}

La etiología de *violación* es un crimen de violencia, en el cual se humilla a la víctima basándose sobre aspectos de poder, enojo y agresión. Con frecuencia involucra hostilidad y/o desprecio por las mujeres en general. Con ello se ha observado, que la *violación* tiene aspectos psicológicos y socioculturales. El término de *violación* ha sido históricamente usado para identificar un crimen entre individuos heterosexuales. Sin embargo; en la actualidad, se han registrado casos de actos hostiles entre individuos del mismo sexo al que se le denomina *violación homosexual*.³

La definición legal de *violación* hacia las mujeres, incluye la presencia de tres elementos diferentes que son:

- 1) El empleo de malos tratos o coerción.



- 2) Relaciones sexuales o cualquier grado de penetración del pene ó de cualquier objeto en la vagina por un individuo del sexo masculino mayor de 14 años.
- 3) Falta de consentimiento de la víctima.^{2,3}

De acuerdo al artículo 265 del Código Civil para el Distrito Federal, tipifica, al que por medio de la violencia física o moral tenga cópula con una persona sin la voluntad de ésta. El sujeto pasivo en el delito de *violación*, puede ser un hombre o una mujer, una persona honesta o de alta moral, o bien un delincuente o prostituta.² La intimidación hacia la víctima es el medio para lograr la copula, esta puede ser física o moral, en el primer caso, la fuerza que se ejerce debe de ser efectiva y suficiente. En el segundo, las amenazas o amagos, el abuso de confianza (engaños) sobre la víctima, son con el efecto de intimidarla y lograr de esa manera el delito sexual. Cuando intervienen dos o más personas, según lo establecido en el artículo 261 habla de una *violación tumultuaria*, cuya penalidad sé aumenta.²

En este caso de *violación* se trata de un delito doloso, pues el sujeto en forma intencional lleva a cabo la cópula por medio de la violencia que impone a la víctima, existiendo esta, cuando la persona esta privada de la razón, de sentido o por cualquier otra causa no puede resistirse, también existe la violencia psicológica. Junto con este acto, pueden concurrir otros ilícitos, como el de homicidio, lesiones, contagio de enfermedad venérea, etc., habrá atipicidad si falta alguno de los elementos del tipo, como lo es la violencia. Los delitos sexuales reciben nombres específicos y son designados según la edad de la víctima que sufre este tipo de ataques, si los afectados son menores de 14 años se les denomina "abuso sexual"; si rebasan esa edad, se considera "*violación*". Estas definiciones se han establecido para el acto sexual entre un hombre con una edad mayor a la de consentimiento y una mujer de una edad menor que este consciente o no del acto sexual a realizar, tomando en consideración que, el término *edad de*



consentimiento es establecida por la ley estatal de cada estado y sufre modificaciones de un estado a otro.^{2,5}

Sin embargo, la ley clasifica este acto de violencia sexual de dos formas:

- 1) **Estupro:** Es la relación sexual que se tiene con una persona menor de los 14 años de edad, del mismo ó género opuesto, con ó sin su consentimiento.
- 2) **Violación:** Es la relación sexual que se tiene con una persona de edad mayor del mismo ó género opuesto, sin su consentimiento.⁵

La *violación* forma parte de una categoría más amplia de conductas conocidas como violaciones sexuales:

- **Vejación:** involucran el contacto manual con los genitales de la víctima.
- **Violación:** involucra el contacto manual o la penetración del pene ó de cualquier objeto en la vagina.
- **Sodomía:** involucra el contacto manual o la penetración del pene en la boca ó el ano.⁵

También existe otro tipo de modalidad llamada asalto sexual, cometido por la pareja o ex pareja. A este tipo de violencia sexual, se le denomina *violación por confianza*, en la cual se da una relación previa entre la víctima y el victimario. Existen varios mitos con relación a este acto delictuoso que deben de esclarecerse para no tomarlo como un delito de violencia ó una conducta sexual aberrante. Al igual que otros trastornos de la función sexual, la *violación* se aprende y no es parte de la "naturaleza" del hombre, es nuestra sociedad la que frustra a los hombres por las ideas machistas, como el dominio hacia la mujer,



creando una fusión patológica de los impulsos sexuales y agresivos que se manifiestan en este acto.³

2.1.2. Asalto Sexual.

El asalto sexual es un crimen violento y no solo sexual, en este caso el sexo es el vehículo de agresión para infligir la violencia, humillando a la víctima, ejerciendo poder y control sobre la misma. En la población general de nuestra sociedad se ha visto mayor incidencia en mujeres entre 16 y 19 años de edad que son víctimas de *violación* y/o el asalto sexual, por desgracia en una mayor proporción son jóvenes colegialas las que han experimentado esta penosa situación. Este tipo de delito tiene la característica que el victimario aprovecha la confianza que se le tiene al compañero, amigo, vecino ó familiar para cometer dicho acto de violencia, en ocasiones el agresor solo espera el momento preciso y aprovecha la influencia de alcohol o de drogas que la mujer toma durante una fiesta.^{3,6}

En la pasada década, se empezaron a reportar casos en donde fármacos como el Rofinol® (*Flunitrazepam*, nombre del principio activo) se utilizaron para cometer este tipo de delitos. Este medicamento es un sedante miembro de las benzodiazepinas, junto con drogas tales como el *Clordiazepóxido*, *Diazepam* y *Lorazepam* por mencionar algunos, el principal uso de estas drogas se explicará más adelante. Las drogas ó fármacos que más se han utilizado en los casos de *violación* en fechas recientes son el Valium® y el Rofinol®. Este tipo de medicamentos se obtienen fácilmente, debido a que muchas recetas son falsificadas o robadas, estos medicamentos requieren de su receta médica para realizar su venta ya que pertenecen a Psicotrópicos del grupo II, clasificado por la Ley General de Salud⁷ (LGS) en su artículo 245 y el 251 del Reglamento de Insumos para la Salud.



La mayoría de la venta de las benzodiazepinas no cumplen de acuerdo con las especificaciones de la LGS y al no existir el conocimiento de estas, son fáciles de adquirir; por tal motivo los jóvenes llegan alterar o falsificar la receta del médico, que después estos se encuentran en los centros nocturnos y en fiestas llamadas rave; durante las festividades; son muy usadas por adolescentes, así como por el personal que atiende estos centros de diversión, por individuos cuyas intenciones esta el perpetrar un *asalto sexual*. A este tipo de drogas ó medicamentos se les denomino "*drogas para asalto sexual*", debido al potencial que tienen de causar desmayos y amnesia, cuando son administrados en dosis muy altas.^{3,6,7,8}

Según en sondeos que se han realizado, el modelo que emplean para el uso de estas drogas con el fin de cometer este tipo de delitos, es el "rapist", que consiste en agregar la droga en la bebida (en especial bebidas alcohólicas) sin que la víctima se percate de este hecho. Después de un corto tiempo de que la persona se ha tomado la bebida adulterada, comienza a sentirse mal, en ese momento, es cuando el perpetrador actúa como un "Buen Samaritano" y las ofertas para acompañar a la víctima a su hogar no se hacen esperar, es donde el delincuente cumple su cometido. Tiempo después, cuando la víctima recobra el conocimiento, ésta no tiene recuerdo alguno de lo sucedido, ó del asalto sexual. Según el Departamento de Justicia, una de cada dos víctimas de violación tiene menos de 18 años de edad.^{3,6,8}

Los casos de *Asalto Sexual* en mujeres adultas se realiza de forma muy similar que el empleado en las mujeres jóvenes, el modelo de abuso de drogas ó fármacos sigue siendo el rapist; la incidencia es menor, pero hay una influencia de alcohol ó drogas muy marcada en este tipo de delitos. Un 75% de los casos son cometidos por alguien que conoce a la víctima, este puede ser por un amigo, familiar ó un vecino; en algunas ocasiones el victimario necesita de un socio Intimo, que le ayude ha cometer dicha fechoría.



Los incidentes de asalto sexual ocurren comúnmente en el hogar de un amigo, del pariente, del vecino ó en el propio hogar de la víctima; y en un horario entre 6:00 pm y 6:00 am. También pueden ocurrir en áreas públicas como discotecas, fiestas, reuniones de trabajo ó en estacionamientos públicos.^{3,6,8}

2.2. INCIDENCIA DE VIOLACIÓN.

Durante los últimos años, las principales paginas de los diarios capitalinos se han ocupado de la inseguridad en el transporte publico y principalmente en la vía publica, en el que se presume se cometen el mayor numero de delitos sexuales.^{6,8}

Según informes de la Fiscalía de Delitos Sexuales de la Procuraduría General de la Justicia del Distrito Federal; del año 2002, se recibieron 3 mil 894 denuncias por violencia sexual, de las cuales mil 297 fueron por violación y únicamente se lograron la consignación de 463 personas. Este ilícito tuvo un incremento del 10% en relación con el año anterior "(La Jornada, 18 de enero de 2003).²² Pero además de microbuses, centros de diversión y del metro; se abrieron tres agencias del Ministerio Publico: Pantitlan, Pino Suárez y Martín Carrera, a finales del año pasado; para atender las denuncias de las usuarias que se han quejado de abuso sexual en este transporte.⁸

La incidencia de denuncias de violación del año de 1997 al 2001, fuente proporcionada por la Dirección General de Política y Estadística Criminal de la Procuraduría General de Justicia, el promedio mensual fue de 2.5 y 5.5 denuncias por violación indicado en la grafica I (ver la sección de resultados), siendo el mes de junio de 1997 el que mayor numero de denuncias presento; el mes de enero de 1998 fue el que menor registro presentó con 2.5. Aunque del mes de agosto a noviembre no hay denuncias, no por ello quiere decir que no se hallan



cometidos delitos de violación, ya que algunas víctimas no levantan las demandas debido a que no quieren que se les interrogue o se sometan a estudios médicos.⁸

El cuadro II (ver la sección de resultados), muestra las denuncias promedio diario de violación, en la cual se observa que en el mes de enero de 1998, se presentó la menor cantidad de denuncias, estas dos graficas se relacionan proporcionalmente. En la grafica II de incidencia de violación anual promedio, indican que (ver la sección de resultados); el año 2000 fue el que presento el mayor incremento de 4.12 y 3.18 para el año 2001. En estos datos estadísticos no mencionan la relación con drogas ilícitas o benzodiacepinas, debido a que son datos confidenciales que no se pueden proporcionar al publico, pero no quiere decir que no hay indicios de su uso para cometer el delito.⁸



2.3. BENZODIACEPINAS.

2.3.1. ANTECEDENTES.

Las benzodiazepinas son depresores del SNC, siendo un grupo farmacológico relativamente extenso, hoy en día aproximadamente se cuenta con más de 2000 que se han sintetizado; de estas, más de 100 se han aprobado para determinar su actividad hipnótica y de otro tipo, cuyo auge en el mercado farmacológico mundial es preciso tener en cuenta. No sólo son los psicofármacos más ampliamente utilizados, sino uno de los grupos de mayores ventas. Desde 1960 se introdujeron al mercado, el *clordiazepóxido* (Librium®) fue el primero en salir al mercado, seguido un año después por el *diazepam* (Valium®). En 1970 existían en nuestro país ocho fármacos de este grupo; seis de ellos de acción prolongada y tan sólo dos de acción corta. En 1980 el panorama hispanoamericano arrojaba un total de 17 benzodiazepinas comercializadas, 13 de acción prolongada y cuatro de acción corta. Pasada una década, en 1990, eran 26 benzodiazepinas existentes en el mercado, incrementado notablemente los de acción corta, mientras que las de acción prolongada fueron sólo dos presentaciones más.^{1,9,10}

Las benzodiazepinas, son ampliamente utilizadas en nuestro medio, por su fácil administración, frecuente prescripción y bajos precios. Además poseen una amplia gama de posibilidades terapéuticas, por todas estas razones es uno de los grupos de psicofármacos que con mayor frecuencia se les ve envuelto en casos de intoxicación, tanto voluntaria como accidental (incluso han sido utilizados con fines homicidas), también se les ha empleado con el fin de cometer delitos sexuales como sucede en los asaltos sexuales, el cual ya se mencionó anteriormente, se administra previamente en las bebidas de las inexpertas víctimas. Uno de los medicamentos más comunes de este grupo, que se ha encontrado más como una droga de asalto sexual es el flunitrazepam (Rofinol®), este fue introducido al mercado en 1975, para tratamientos de amnesia y como



anestésico; 10 años más tarde se introdujo a países de Europa, Japón, Australia, Sudáfrica, Brasil, Venezuela y México, pero en Estados Unidos fue donde no se aprobó por la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA).^{1,9,10,11}

En años recientes el *flunitracepam* (FN), entro de manera ilícita a los Estados Unidos por la frontera de México. El primer reporte policíaco por el uso de este medicamento fue en 1989 en Miami, Florida. En 1983 fue clasificado como medicamento del grupo III por la Convención de Sustancias Psicotrópicas de las Naciones Unidas (U.N. Convention on Psychotropic Substances), esto se debió al aumento en su consumo. Como consecuencia del incremento de reportes de las actividades ilícitas relacionados con el abuso del FN y de adicciones tales como los opioides, se implementaron controles más estrictos para su venta. Debido a su efecto farmacológico de causar un estado de sedación, de relajamiento y satisfacción de tranquilidad, se acrecentó la utilización del *flunitracepam* en fiestas, discotecas, centros nocturnos y en fiestas o bailes "rave" (bailes eufóricos como el techno* y house*) para poder cometer el asalto sexual. Los nombres más comunes que se manejan en las calles con el fin de referirse al flunitracepam son: *rofies, rofis, rofinol, ruffies, roche, roches, roch, ropes, rib, reyna* y *la droga del rapist o rape*.¹¹ En Estados Unidos el modelo que utilizan para administrar este tipo de fármacos a las personas es a través del rapist, en el cual, la droga se mezcla con una bebida alcohólica que al poco tiempo de ser ingerida, la persona presenta cuadros de inconciencia, hipnosis y amnesia, esto facilita que sean víctimas de un asalto sexual o violación. De esta forma, México no es la excepción ya que también es un modelo a seguir para cometer este acto delictuoso.¹¹

* Definida como música de baile basada en el empleo industrial, fusión de elementos técnicos y tecnológicos, Música electrónica.



El principal uso de las benzodiazepinas, es como drogas hipnótico-sedantes, son prescritas para producir somnolencia y promover el sueño en personas con problemas de ansiedad. Un fármaco sedante disminuye la actividad, modera la excitación y calma a su receptor. Mientras que una hipnótica produce somnolencia, facilitando la iniciación de un estado de sueño que se asemeja al sueño natural además del mantenimiento del mismo. En general, la sedación, la hipnosis farmacológica y la anestesia total son consideradas como una continua depresión del SNC. Aunque existen muchas semejanzas entre las benzodiazepinas, es difícil caracterizarlas como un solo grupo. Sin embargo, generalmente todas ejercen las mismas actividades farmacológicas y tienen los mismos mecanismos de acción, aunque presentan diferencias cuantitativas en su actividad farmacodinámica.^{1,12,13}

La interacción de otros medicamentos pero en especial con el alcohol, potencia los efectos sedantes y provoca que disminuya la coordinación motora sobre el SNC, estos síntomas aparecen después de los 60 o 90 minutos de la ingestación conjunta, esto persiste aproximadamente por tres horas y hasta las 10 horas después de la última dosis de la benzodiazepina. Aquellas de acción corta además de las ultra-cortas, presentan menos intensidad en sus interacciones.^{9,12}

Los mecanismos fisiológicos que rigen la cinética de los tóxicos y de los fármacos son muy similares y puede afirmarse que; excepto, para los metabolitos de procedencia natural (endógenos), deben de contemplarse desde el punto de vista bioquímico; la farmacocinética y la toxicocinética están unidas en el marco cinético de las sustancias extrañas exógenas (xenobióticos) que invaden al organismo.^{9,12,19} Son dos conceptos con un mismo criterio, siendo difícil, a veces de establecer una demarcación clara entre ambas, ya que cualquier fármaco puede comportarse como cualquier tóxico. Sin embargo, en el estudio del comportamiento de estos, se busca para una misión benéfica al obtener de alguna manera el bienestar hacia el individuo; y para el caso contrario de los otros, es



para el deterioro de la salud o de algunas funciones específicas, así como muchos casos de muerte. Por lo tanto, la toxicología es el estudio científico de estos elementos, en su comportamiento, metabolismo, mecanismos de acción y de excreción.^{12,19}

Al igual que la farmacocinética, uno de sus objetivos en la aplicación del conocimiento toxicocinético, es el relacionar los datos cinéticos con los efectos producidos por el tóxico, que sea útil para el diagnóstico y pronóstico de una intoxicación, que permita comparar, extrapolar, además de predecir su procedimiento en otro organismo, en donde este se supone como un sistema de compartimentos separados por membranas biológicas que interconectadas entre sí a través de la sangre circulante, en el cual por medio del tóxico puede llegar al lugar selectivo donde va ejercer su acción, de tal manera que los cambios temporales en la concentración sanguínea o plasmática permiten derivar las variaciones correspondientes en los tejidos y en los medios de excreción. El transporte de este, en el cuerpo humano se realiza un conjunto de procesos fisicoquímicos que son comunes en la absorción, distribución y eliminación.^{9,12,18,19}

2.3.2. Estructura química.

Todas las benzodiazepinas se caracterizan por que presentan propiedades hipnóticas, sedantes, ansiolíticas, amnésicas y anticonvulsivas, como ya se menciono anteriormente todas ejercen su acción farmacológica, solo que difieren en su potencia y eficacia al producir sus efectos. Todo esto se le atribuye a la estructura-actividad de este grupo; que es, el que determina sus propiedades farmacocinéticas, fisicoquímicas y toxicológicas en cada uno de los fármacos.¹⁰



La estructura básica (fig. 1) de casi todas las benzodiazepinas poseen un núcleo químico común, que consta de un anillo de benceno fusionado con una diazepina denominado 1,4-benzodiazepina, con dos átomos de Nitrógeno (N) en las posiciones 1 y 4 del anillo (rara vez se encuentra en las posiciones 1 y 5, como por ejemplo el Clobazam); siendo esta la porción donde están numeradas las posiciones claves de la molécula. No obstante, como ya se vio anteriormente este grupo de medicamentos deprimen el sistema nervioso central (SNC), esto se atribuye, a que la estructura contiene un sustituyente 5-aryl ó 5-ciclohexenil, de este modo el término benzodiazepina ha llegado a significar para algunos autores como las 5-aryl,1,4,benzodiazepinas.^{10,13} Sobre esta base genérica pueden formarse diversas variantes, con solo cambiar los sustituyentes, y dependiendo que radical se incorpore; esto influirá en su potencia y sus acciones farmacológicas.¹⁰

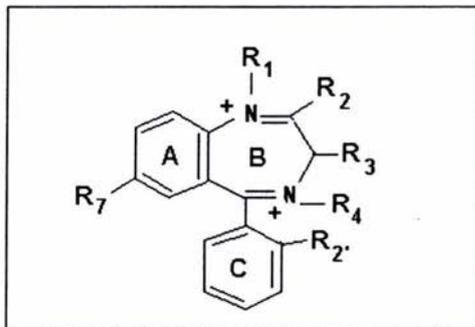
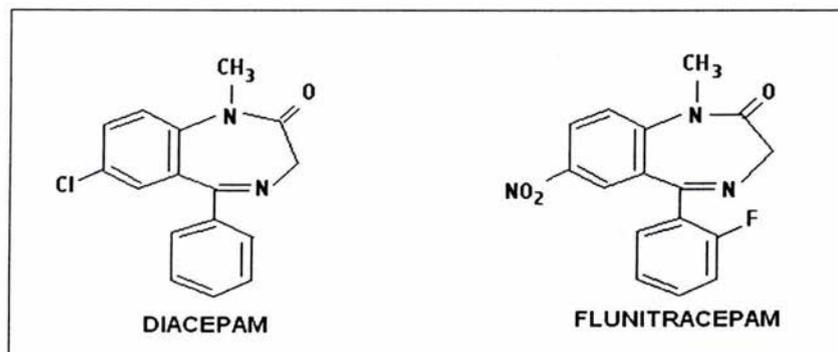


fig. 1. Estructura básica de las benzodiazepinas 9.

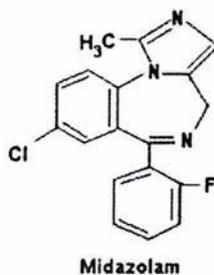
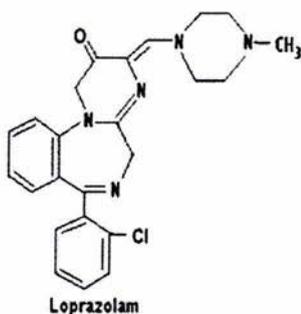
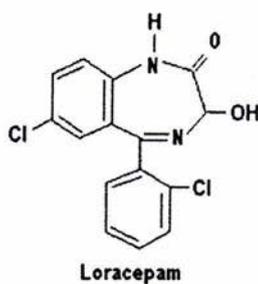
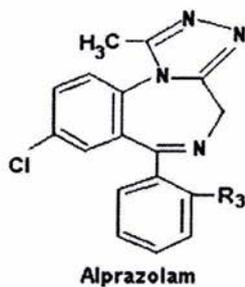
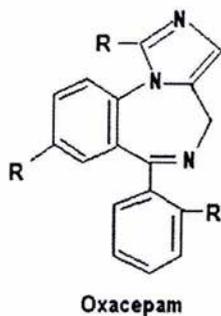
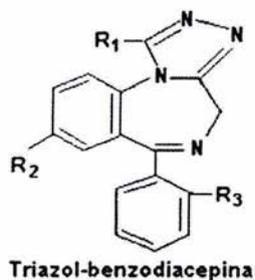
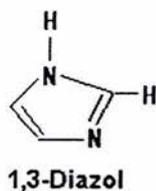
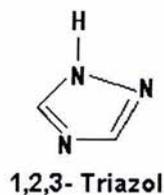
Por lo tanto, la adición de grupos electronegativos como son los halógenos (ejemplo; cloro, flúor, bromo) en el radical 7, del anillo de benceno fusionado con la diazepina, aumentan su potencia, ya que son grupos de liberación de electrones; mientras que los grupos grandes, suprimen la actividad de la molécula. También puede aceptar grupos nitro (NO₂) por ejemplo el FN; los efectos farmacológicos de las benzodiazepinas no se pueden explicar, pero en este caso,



el grupo NO₂ en el radical 2 aumenta la potencia anticonvulsiva. Sin embargo, los sustituyentes en otras partes del anillo aromático disminuye el efecto farmacológico.^{10,13} La naturaleza química de los sustituyentes en los radicales 1 a 3 del anillo de la diazepina de 7 miembros es muy variable. Una baja densidad electrónica en el nitrógeno de la posición 4 es muy común entre todas las benzodiazepinas útiles o promisorias, el cambio de los nitrógenos en la posición 4 ó 5 no altera la actividad del fármaco. La adición de un grupo metilo (CH₃) en el radical 1 y del grupo carbonilo (C=O) en la posición 2 aumentan la actividad de la molécula.^{10,13} Así que el requerimiento aparente del grupo 5-aril ó 5-ciclohexenil, la relación estructura-actividad no es estricta. Un sustituyente 2 (u orto) en el radical del 5-aril, no es esencial, pero la inclusión de grupos electronegativos como las sustancias halogenadas aumentan la potencia de la molécula; los sustituyentes en otras partes de este anillo decrecen la actividad del fármaco.^{10,13} Otras modificaciones que tiene la estructura básica y la más reciente es la inclusión del grupo 1,3-diazol, en las posiciones 1 y 2 del anillo 1,4-benzodiazepina que son nombrados imidazolobenzodiazepinas y los fármacos más representativos son el *midazolam* además del *loprazolam*; otra sustitución en este mismo anillo, es el grupo 1,2,4-triazol para formar las triazolobenzodiazepinas como el *alprazolam* y *triazolam* (cuadro 1a y 1b). Algunas adiciones como el grupo hidroxilo (OH en el radical 3) aumentan la potencia del fármaco.^{10,13}



cuadro 1 a. Estructuras básicas de algunas benzodiazepinas. 5,9



Cuadro I b. Estructuras básicas de algunas benzodiacepinas. 5,9



2.3.3. Propiedades fisicoquímicas.

Como se describió anteriormente, las modificaciones estructurales químicas de cada miembro del grupo, es lo que determina sus propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas, así como las características de fijación a tejidos y bioreceptores.¹⁰

Aun siendo mínimas las alteraciones que se le realicen a la estructura básica de las benzodiazepinas se producen cambios fisicoquímicos como por ejemplo, el pKa del *diazepam* es de 3.5 y del *midazolam* es de 6.0 (ver Anexo). La mayoría de estas, son sustancias liposubles que cristalizan fácilmente y son de carácter básico (salvo el *oxacepán* y el *loracepán*); muchas benzodiazepinas pueden ser hidrolizadas en soluciones ácidas a su forma correspondiente, que son derivados de benzofenonas. Cuando la molécula se encuentra en su forma libre, ya sea, básica ó ácida, generalmente son solubles en solventes orgánicos como él: eter etílico, acetato de etilo, cloroformo, etanol y metanol, pero por el contrario prácticamente son insolubles en agua.^{9,15}

Debido a estas características fisicoquímicas, sus formas ionizada y no ionizada de los fármacos son las que determinan en gran parte su velocidad de absorción en el aparato digestivo y la penetración en la barrera hemoencefálica, por ejemplo; el medio alcalino del intestino aumenta la absorción del *diazepam*, mientras que el pH de la sangre favorece la entrada del *midazolam* al SNC.^{9,15}

2.3.4. Clasificación.

En la última década se ha procurado por sintetizar nuevos derivados benzodiazepínicos que posean en forma predominante acciones ansiolíticas, hipnóticas o anticonvulsivantes. La Tabla No. 1, demuestra la clasificación para este grupo de fármacos; fundamentándose de acuerdo a los rangos de vida media



de eliminación útil, aunque no dependen por completo del compuesto original ó del principio activo, sino que también toman en consideración la de los metabolitos activos.^{1,9,10,11,13,14,15,16}

Por lo anterior se tiene que, un fármaco a partir de su principio activo con una vida media corta y un metabolito activo principal de larga duración se clasificará como los de acción prolongada. Un fármaco a partir de su principio activo que produce metabolitos inactivos será de acción intermedia. De esta manera, el criterio de elección se fundamenta en la farmacocinética de las benzodiazepinas basada en su vida media de eliminación.^{1, 9,10,11,13}

Tabla 1. Clasificación farmacocinética de las benzodiazepinas basada en su vida media de eliminación¹⁴

	Semivida T _{1/2} ^p (h)	Metabolito activo	Vol. De distr. (L/kg.)	Unión a proteínas	T _{max} oral (h)
Acción prolongada, semivida efectiva superior a 24 horas					
Clobazam	9-60	desmetilclobazam	0.8-1.8	87-92%	1-4
Cloracepato	Muy corta	desmetildiazepam	0.93-1.27	82	1-2
Clordiazepóxido	5-30	desmetildiazepam	0.26-0.58	94-97	0.5-4
Diazepam	14-100	desmetildiazepam	0.7-2.6	96.7-98	0.5-2
Fluracepam	Muy corta	desalquilfluracepam	3.4	96	0.5-3
Halacepam	9-28	desmetildiazepam	0.71-0.13	98	-----
Ketazolam	2	desmetildiazepam	-----	96	-----
Medacepam	1-2	desmetildiazepam	98.7-99.5	---	-----
Pracepam	29-193	desmetildiazepam	-----	4-6	-----
Quacepam	27-40	desalquilfluracepam	5	>95	<2.5
Acción Intermedia, semivida efectiva entre 14 y 24 horas					
Bromacepam	7.9-19.3	No	---	70	-----
Flunitracepam	15-30	desmetilflunitracepam	2.5	80	-----
Nitrazepam	15-38	2-amino-5-nitrobenzofenona	0.7 86-87	---	0.5-5
Acción corta, semivida efectiva entre 6 y 14 horas					
Alprazolam	12-15	α-hidroxi alprazolam	0.7-1.5	70-80	0.25-3
Loprazolam	7-21	dudosos	-----	80	2-5
Loracepam	10-18	No	0.7-1.0	85	1-3
Lormetacepam	9-15	loracepam	-----	---	----
Oxacepam	5-12	No	0.6-1.6	87-90	1-4
Temacepam	5-22	oxacepam	1.3-1.16	96-98	----

(Nicholson, 1986; Feely y Pullar, 1990; y Hollister, 1992)



2.3.5. FARMACOCINÉTICA.

Estos fármacos deben de sufrir una serie de diversos cambios para ser eficaces; y de igual forma, para ser eliminados del organismo. Los pasos a seguir consisten en: absorción, distribución, biotransformación y excreción del fármaco; que se describen a continuación (fig. 2). Cuando se utilizan para tratamientos de ansiedad o en trastornos del sueño; esta clase de fármacos hipnótico-sedantes, por lo general, se administran por vía oral; sus velocidades de absorción dependen de una diversidad de factores.¹⁷

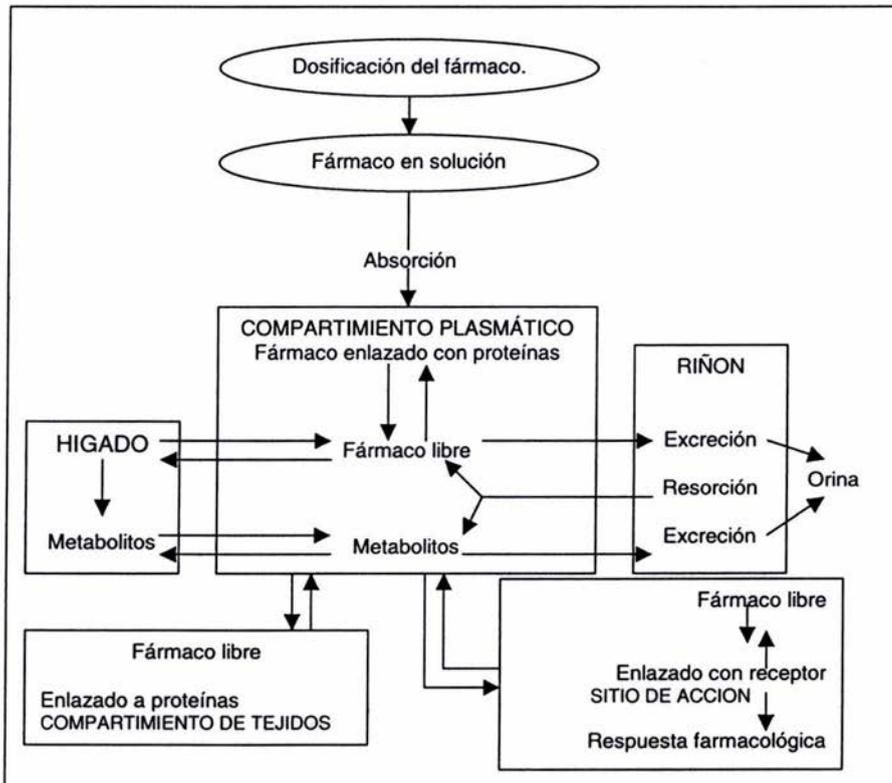


fig 2. Procesamiento de un fármaco. Indicando las principales vías. (Tomado de Tietz NW.)



2.3.5.1. Absorción.

Los medicamentos benzodiazepínicos; en general son débilmente básicos, de esta forma se absorben con mayor eficacia debido al pH alto al que son expuestos en el duodeno, alcanzando su concentración máxima entre 1 y 4 horas después de su administración. Debido a su liposolubilidad la absorción intramuscular es muy lenta, con excepción del *midazolam* y *loracepam*; por este motivo, la absorción por mucosas tampoco es recomendable.^{1,15,16}

Por otra parte; la absorción del *diazepam*, así como del *flunitrazepam* es muy rápida, alcanzando valores máximos entre 30 a 60 min y de 2 hrs respectivamente. El cloracepato de benzodiazepina se transforma en su forma activa, *desmetildiazepam*, por la hidrólisis ácida en el estomago (pH 1 a 2), mientras que los demás permanecen intactos hasta que llegan al pH alcalino del intestino (potencial de los iones hidrogeno). La absorción intramuscular del *diazepam* es deficiente e irregular, esto se le atribuye probablemente al factor limitante de la solubilidad del fármaco a pH fisiológico y su posible precipitación en el sitio de la inyección.^{15,16}

2.3.5.2. Distribución.

La sangre es el vehículo por el cual la mayoría de los fármacos se desplaza a todos los órganos y compartimientos de líquidos, mediante un proceso dinámico, en el cual las moléculas del fármaco entran y salen de los tejidos a velocidades que dependen del flujo sanguíneo. Cuando todas las benzodiazepinas son absorbidas en el intestino, se ligan a la albúmina plasmática en proporciones altas, pero su elevado volumen de distribución (para el *diazepam* es de 0.7-2.6 L/Kg y para el *flunitrazepam* es de 2.5 L/Kg) hace que el desplazamiento de las mismas no suela ser trascendental (por interacciones, etc).^{15,16}

La solubilidad en los lípidos tiene una función primordial en la determinación de la velocidad a la cual un medicamento sedante-hipnótico penetra



al SNC. Por otro lado tenemos, que el factor fundamental de la relación entre los dos estados de las formas ionizadas y no ionizadas de los fármacos es función del pH. Las moléculas poco solubles en los lípidos son las ionizadas que son incapaces de penetrar la membrana, solo en contadas ocasiones, cuando existe un mecanismo de transporte específico pueden llegar hacerlo; mientras que las formas no ionizadas son lo suficientemente liposolubles para atravesarlas.

La ionización no solo afecta a la velocidad de penetración de un fármaco a través de la membrana celular; sino también a su distribución entre los diferentes compartimientos acuosos, siempre y cuando sus pH sean diferentes. Dentro de cada compartimiento, la relación entre el fármaco ionizado y el no ionizado depende del pKa y del pH del compartimiento, de acuerdo con la ecuación de Henderson-Hasselbach. Se asume que los fármacos ionizados atraviesan la membrana y, por lo tanto, adquieren la misma concentración en cada compartimiento. El resultado es alcanzar el estado de equilibrio, y la concentración total del fármaco (forma ionizada + forma no ionizada) será diferente en cada compartimiento; un fármaco ácido estará más concentrado en los compartimientos de mayor pH y viceversa.^{1,11,13,16}

Dependiendo de cada fármaco y de la concentración de las proteínas séricas (especialmente albúmina) se distribuyen enlazados a éstas que carecen de una actividad farmacológica. El grado de enlace con las proteínas es un factor característico de las benzodiazepinas; que en este caso es del 98% para el *diazepam* y del 80% para el FN. Por lo tanto; las concentraciones plasmáticas de estas moléculas presentan modelos de dos compartimientos, aunque también se ha demostrado que se desarrollan mejor en modelos tri-compartimentales; debido a que hay una rápida captación por la sustancia gris del encéfalo, seguida de una fase más lenta de redistribución en la sustancia blanca y del tejido adiposo, una vez terminada esta segunda fase, los volúmenes de distribución son muy altos; por lo que durante la primera fase hay una probabilidad de que la droga sea



secretada por bilis, horas después, se produce una oleada en la concentración plasmática cuando el fármaco se reabsorbe, y como consecuencia se producen los efectos farmacológicos.^{1,11,13,16}

2.3.5.3. Biotransformación.

Después de ser absorbidos y distribuidos, inmediatamente experimentan el *efecto del primer paso*, refiriéndose, a que el fármaco pasa por primera vez al hígado realizando un metabolismo sustancial, inclusive antes de llegar a la circulación sistemática, debido a esto la concentración sanguínea del fármaco activo disminuye y la producción de muchos metabolitos inactivos. Debido a su liposolubilidad, las benzodiazepinas no son excretadas tal y como fueron administradas, para que esto suceda, se deben de metabolizar (sufrir una serie de cambios). Los derivados que se encuentran presentes en la orina, en su mayor parte son conjugados con ácido glucurónico o con iones de sulfato, los cuales carecen de actividad farmacológica.^{1,9,10,11,13,14,16}

Los sistemas enzimáticos microsomales del hígado que participan en la metabolización de los medicamentos, son los que contribuyen en la depuración o eliminación de todas las benzodiazepinas. El metabolismo de estos fármacos se lleva a cabo por dos vías principales conocidas como reacciones de fase I y de fase II (fig. 3); la reacción de fase I, es aquella donde interviene la oxidación microsomal, incluye una N-desalquilación o una hidroxilación alifática.^{1,9,10,14,16}

En este tipo de reacciones, los fármacos lipofílicos se metabolizan a formas más polares para facilitar su excreción renal, un contribuyente de la biotransformación en esta fase, son las enzimas del retículo endoplásmico liso (REL), que se denominan mono-oxigenasas u oxidasas de funciones mixtas; ocasionando una serie de reacciones de transferencias de electrones que produce una forma oxidada del fármaco originando un compuesto más polar que el original. En donde el citocromo P-450, es una proteína que contiene un grupo formado con



hierro (Fe) denominado hem, que participa en la reacción final, por ello en ocasiones esta vía se denomina sistema del citocromo P-450.^{1,9,10,14,15,16}

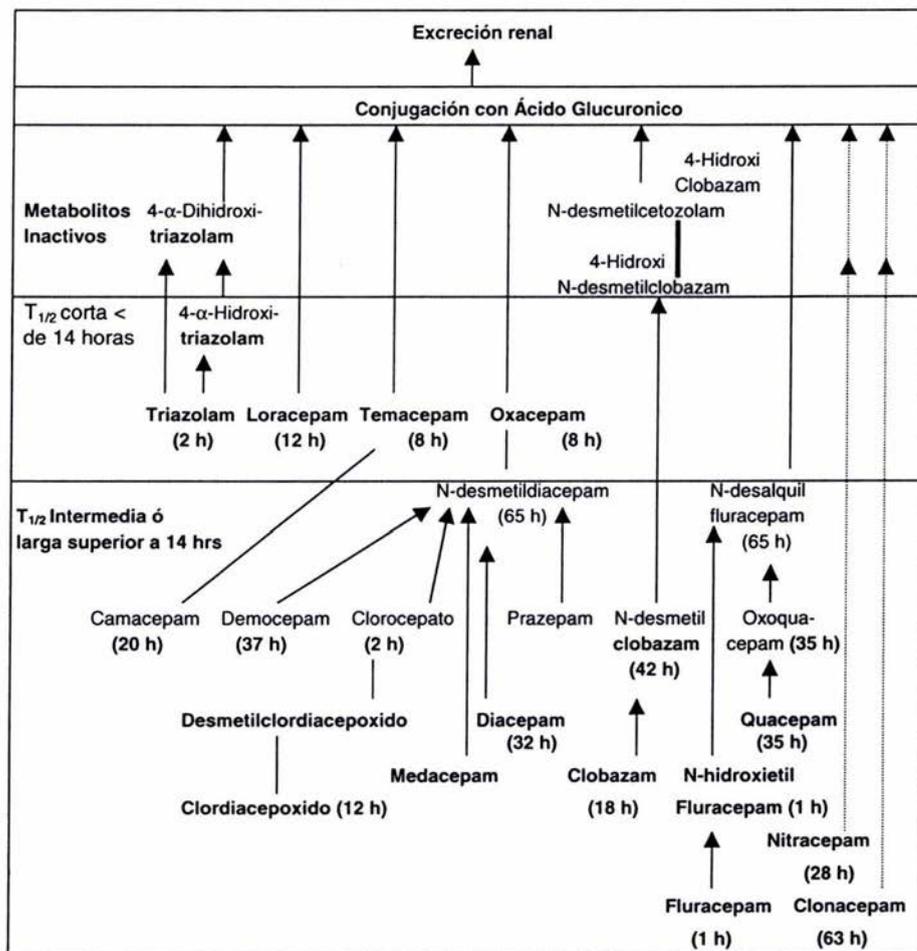


fig. 3. Transformación metabólica de distintas benzodiazepinas. (Basado por Richens, 1983).



Mientras que las reacciones de fase II incluyen la conjugación del fármaco por las enzimas glucorinil transferasas dando lugar a la formación de glucurónidos, ácidos sulfónicos o ácidos glucurónicos, que son excretados en la orina. De esta forma la característica más importante en el metabolismo de las benzodiazepinas, es la formación de metabolitos activos que causan efectos sobre el SNC, algunos de los cuales pueden tener una vida larga, como por ejemplo; el *diazepam* que por medio del *desmetildiazepam*, que es su metabolito activo, tiene una vida media de eliminación de 40-140 horas (ó también este fármaco puede producir el *temacepam*), este a su vez es biotransformado al compuesto activo del *oxacepam*, para después ser excretados como compuestos glucurónicos (fig. 4).^{1,9,10,11,13,14,16}

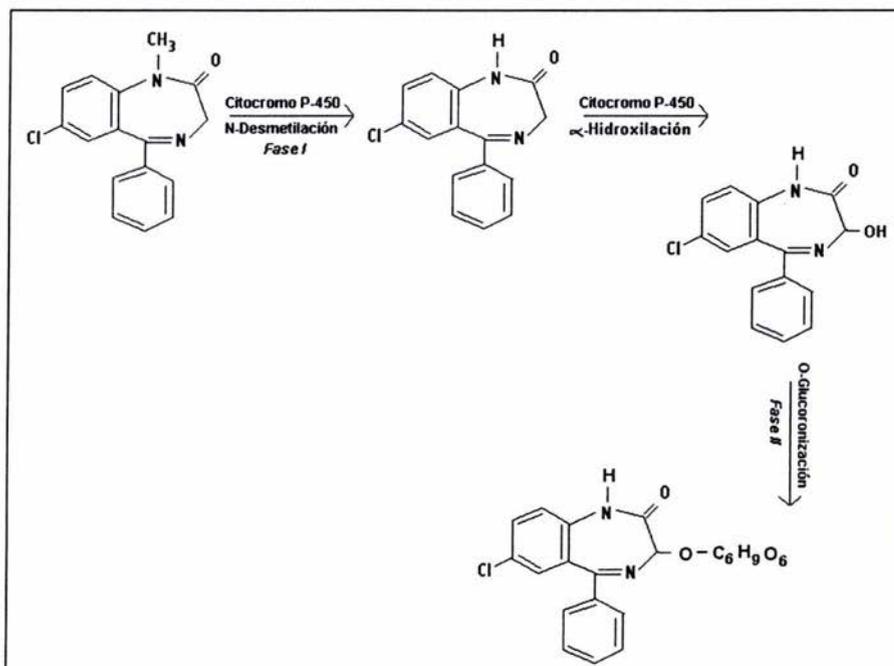


fig. 4. Ruta metabólica del diazepam. 16



Por otro lado, el FN es metabolizado extensivamente a través de una serie de reacciones (fig. 5), que consiste de una N-desmetilación, seguida de una hidroxilación en el C-3 encaminada a una reducción del grupo nitro (NO₂) a un grupo amino, subsiguiente de una acetilación para después terminar en una reacción de O-glucuronización que son compuestos que no poseen ninguna actividad farmacológica y son excretados por orina.^{1,9,10,11,13,14,15,16}

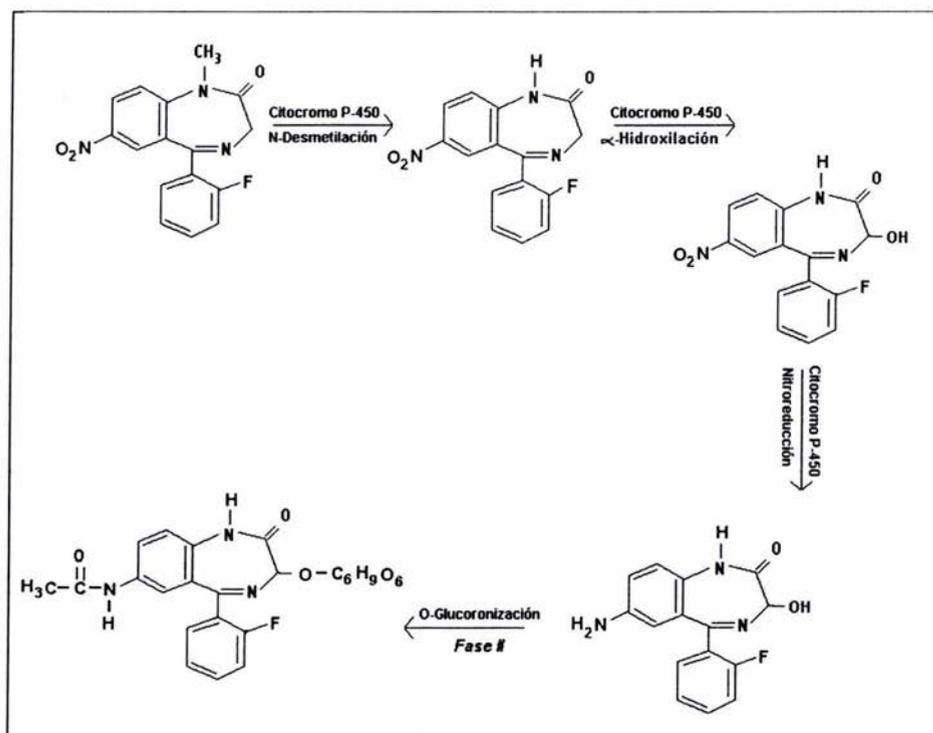


fig. 5. Ruta metabólica del flunitrazepam.16



2.3.5.4. Eliminación.

Al terminar la biotransformación del principio activo, da comienzo el proceso de excreción de los metabolitos. Así que cuando los fármacos son solubles en agua ó se hacen hidrosolubles por el metabolismo, como es en el caso de las benzodiazepinas, estos se eliminan del cuerpo por medio de la orina; una característica que no es trascendental pero no por ello deja de ser importante para mencionarlo; es cuando el líquido es excretado por el riñón y presenta un pH ácido, se elimina el fármaco básico; en caso de que el pH sea básico la eliminación será de un fármaco ácido.^{1,10,13,16}

Como ya se mencionó con anterioridad, la mayoría de los compuestos benzodiazepínicos sufren una reacción de conjugación a través de las enzimas glucorinil transferasas para producir compuestos hidrosolubles como glucurónidos. Estos metabolitos conjugados son eliminados principalmente por la orina, aunque algunos de ellos sufren un proceso de circulación entero hepática, como es el caso del *diazepam*. Aproximadamente entre un 60-80% de las dosis ingeridas se eliminan por la orina, un 10% lo hace por las heces, aunque este porcentaje puede variar.^{1,10,13,14,16}

2.3.6. FARMACODINAMICA.

Debido a los fenómenos de tolerancia cruzada y dependencia cruzada existentes entre los barbitúricos, las benzodiazepinas, el meprobamato y el alcohol, se llegó a la conclusión de que todas las principales drogas sedantes actuaban en sitios muy afines. En varios estudios, se descubrieron la existencia de receptores especiales de benzodiazepinas en el cerebro; donde se ha comprobado que actúan sobre el sistema límbico (fig. 6), una vez demostrada la presencia de estos, ahora era necesario buscar algún o algunos neurotransmisores que actuaran en dichos receptores.^{1,10,11,12,14,16}

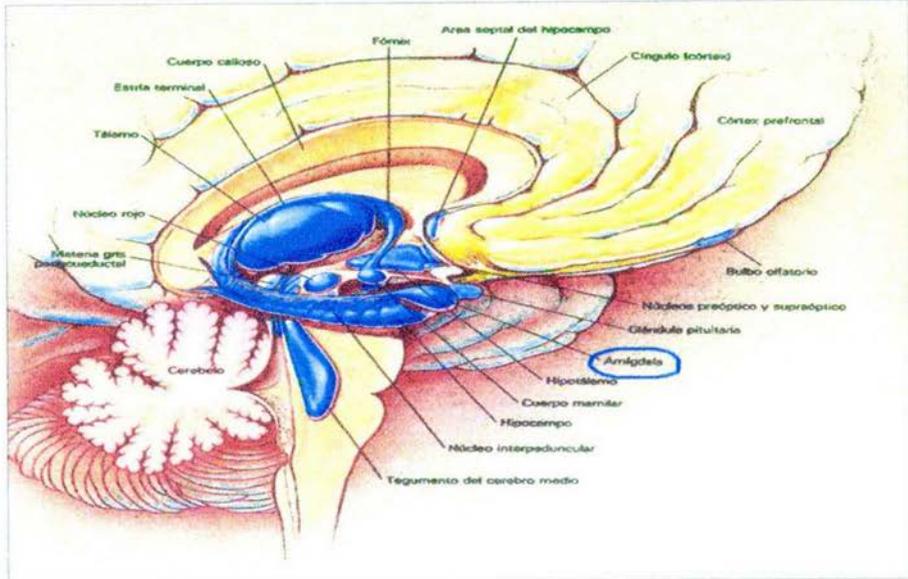


fig. 6 El sistema Límbico (en azul) es la estructura cerebral donde mayor número de receptores benzodiazepínicos se concentran.

Uno de ellos, fue el GABA (ácido γ -aminobutírico), que aparece en el tejido cerebral, pero no en otros tejidos de los mamíferos, excepto en trazas, especialmente abundante ($10\mu\text{mol/g}$ de tejido) en el sistema nigroestriado, pero aparece en bajas concentraciones por toda la sustancia gris. Se cree que el GABA actúa como un transmisor inhibitor en muchas vías diferentes del SNC, además de que en su mayoría se encuentran en las inter-neuronas cortas y son los únicos tractos largos GABA-érgicos que van del cerebelo al estriado.^{1,16}

Por lo que se ha demostrado que las benzodiazepinas potencian la neurotransmisión GABA-érgica a todos los niveles de la neuraxis, incluyendo la médula espinal, hipotálamo, hipocampo, sustancia negra, corteza cerebelar y corteza cerebral. Al parecer aumentan la eficacia de la inhibición sináptica GABA-érgica (mediante la hiperpolarización de la membrana), que produce una inhibición en la velocidad de descarga de neuronas críticas en muchas de las regiones del



cerebro. No por ello; sustituyen al GABA. Ya que necesitan la presencia de neurotransmisores para producir una respuesta.^{1,16}

Hablando farmacológicamente, el ácido γ -aminobutírico contiene dos subtipos de receptores: uno de ellos, es el GABA_A los cuales se acoplan directamente a los canales aniónicos (Cl⁻), los receptores GABA_B se localizan principalmente en las terminaciones pre-sinápticas, pertenecientes a las familias de los receptores acoplados a las proteínas G y actúan mediante algunos mensajeros intracelulares en los canales cationicos (K⁺, Ca²⁺), que son un incremento en la conductancia de K⁺ (iones potasio) provocando una hiperpolarización de la membrana y la inhibición de los canales de Ca²⁺ (iones de calcio) dependientes de voltaje, produciendo una abstención de la liberación de los transmisores.^{1,10,12,16}

Estas moléculas están situadas en la membrana neuronal formando parte del complejo macromolecular del receptor GABA_A (fisiológicamente es el propio GABA, localizados a nivel postsináptico) y el canal (ionóforo) del Cl⁻, que se abren cuando el receptor GABA_A es activado por sus agonistas, hay una entrada de iones Cl⁻ originando una hiperpolarización y disminuyendo la excitabilidad de la membrana, de tal forma hay una baja función neuronal. El cambio de conductancia de los iones cloruro inducido por la interacción del GABA es potenciado por las benzodiazepinas, cuando se fijan a sus receptores, éstos no abren directamente el canal del Cl⁻, pero facilitan la apertura que producen los agonistas GABA_A cuando se fijan a los suyos o, dicho de otra forma, las benzodiazepinas son "moduladores"; por lo tanto, no producen inhibición *per se* (en ausencia de agonistas GABA_A) pero amplifican las que producen, originando un aumento en la afinidad del receptor por los agonistas GABA_A (cooperatividad positiva) con lo que son necesarias concentraciones menores de los mismos.^{1,10,11,12,16}



Esta acentuación de afinidad nunca es muy grande y ello contribuye a la relativamente escasa toxicidad de las benzodiazepinas en sobredosis.¹⁰ La estructura del complejo del receptor GABA_A, ha sido caracterizada con técnicas de biología molecular, en donde se describen cinco sub-unidades (α , β , δ , γ y ρ este último nombrado también, π por otros autores^{7, 11}), cada una de estas tienen una duración de cuatro tiempos en la membrana neuronal de subtipos en algunas de ellas como (α_1 - α_6 , β_1 - β_4 , γ_1 - γ_2 y ϵ_1 ó π_1); cada una de las cuales a su vez se componen de cuatro péptidos de apertura en membrana que contienen las porciones conducto del cloruro. Estos receptores GABA_A tienen sitios moduladores alostericos para acoplarse a benzodiazepinas, barbitúricos y neuroesteroides.^{12,16}

La respuesta funcional de ambos canales (GABA y sus moduladores), así como de sus sub-unidades de α y β son específicos para benzodiazepinas, los sitios principales de unión de éstos medicamentos se localizan en las sub-unidades α ; donde el GABA_A se fija a los receptores en las sub-unidades β , y esta interacción inicia la apertura de la corriente del conducto de cloruro. Los residuos de aminoácidos de las sub-unidades γ pueden influir en la eficacia de las benzodiazepinas.^{12,16}

Así que estos fármacos no son los únicos moduladores del receptor GABA_A, los barbitúricos también amplifican inhibiciones GABA-érgica, si bien actuando sobre un sitio distinto al receptor benzodiazepínico, aunque estos son más eficaces, por consiguiente también son más peligrosos que las benzodiazepinas; la interacción de estos medicamentos con sus demás ligandos y del complejo macromolecular GABA_A es complicada, no por este hecho dejan de ser las más empleadas en terapéuticas, que son ansiolíticas, anticonvulsivas, sedantes, relajantes musculares, etc; estas aumentan, al unirse a su receptor, la afinidad del GABA por el suyo (cooperatividad positiva).^{12,16}



Uno de los problemas no resueltos con las benzodiazepinas de la cual ahora disponemos es la multiplicidad de sus efectos. Se buscan ligandos de los receptores benzodiazepínicos que carezcan de efectos colaterales, es decir, ansiolíticos que no produzcan sedación o relajación muscular por mencionar algunos, o hipnóticos que únicamente ayuden a dormir al paciente. Por lo que han propuesto Langer y Arbilla, en 1988; denominarlos ω de especificidad distinta que los receptores de tipo periférico situados en el receptor GABA_A, a los que hemos referido hasta ahora. Están situados, típicamente, en la membrana de las mitocondrias, sin relación directa con el receptor GABA_A. También se denominan receptores ω_3 .¹⁶

Los receptores de tipo nervioso, no son homogéneos y están situados en el complejo macromolecular GABA_A, además de que regulan los efectos característicos de las benzodiazepinas. La clasificación más utilizada los divide en *BZ*₁ y *BZ*₂ (ω_1 y ω_2 , respectivamente). Puesto que existen diferencias en la distribución de los citados receptores en el sistema nervioso, se supone que el efecto ansiolítico pudiera estar mediado por receptores *BZ*₂, mientras que los *BZ*₁ pudieran mediar el efecto hipnótico. En estudios de reconstitución del receptor GABA_A se ha comprobado que el tipo de sub-unidad α , es utilizado en la reconstrucción que condiciona la sensibilidad de los distintos ligandos benzodiazepínicos. Cuando el subtipo incorporado es α_1 , el receptor obtenido se comporta como *BZ*₁; sin en cambio, se obtienen receptores de comportamiento similar a los *BZ*₂, si se incorporan sub-unidades α_3 como α_5 , ello sugiere que los hasta ahora llamados receptores *BZ*₂ pudieran ser heterogéneos y explicaría la dificultad para encontrar ligandos selectivos para los mismos.¹⁶

Todavía pueden construirse receptores funcionales diferentes (de comportamiento farmacológico no asimilables a los *BZ*₁ ni a los *BZ*₂) si se incorporan los subtipos α_4 o α_6 . Una vez incorporados estas últimas (que han sido llamados *BZ*₆) pudieran ser de interés para explicar el mecanismo de la acción



nerviosa del alcohol etílico, pues el sarmazenil (hasta ahora conocido como RO 15-4513); es una imidazobenzodiazepina agonista parcial inverso de receptores benzodiazepínicos, que bloquea de forma relativamente selectiva algunos efectos centrales del alcohol. El establecimiento de subtipos diferentes de estos receptores distintos a los tradicionales BZ_1 y BZ_2 , pudiera ayudar a explicar los efectos de sustancias cuya interacción con ellos no sigue patrones típicos.¹⁶



2.3.7. TOXICOCINÉTICA.

La interacción de una sustancia tóxica con el organismo comienza con la fase de exposición (fig. 7). En donde se dice que el individuo está expuesto cuando este se encuentra en la vecindad inmediata de las vías de ingreso al medio interno del cuerpo, una de estas y la más importante en el caso de intoxicaciones homicidas como criminales, es la vía oral; por este camino pueden ocurrir varias posibilidades.^{9,12,18,19}

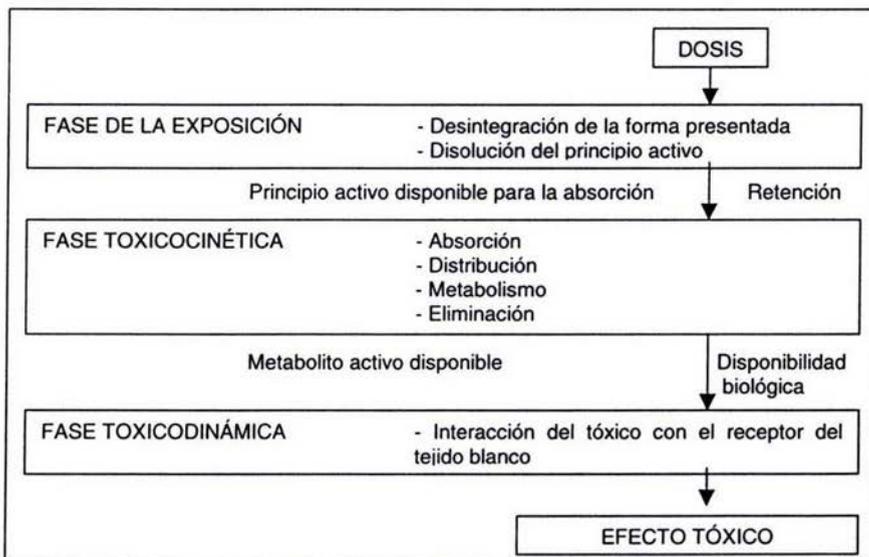


fig. 7 Etapas de la toxicocinética. Adaptado de Toxicología y Análisis Toxicológico. 19

2.3.7.1. Absorción.

Es el ingreso de una sustancia a la circulación, atravesando las membranas biológicas, donde requieren de un paso a través de ellas. Estas últimas, cuyas características crean un límite definido entre la célula y el ambiente que la rodea, conservando la homeostasis interna, así mismo de la capacidad de transportar iones como también nutrientes.^{9,12,18,19}



Sus propiedades modifican la distribución de drogas y tóxicos en el espacio extra e intracelular. La membrana consta de dos capas lipídicas, compuesta por colesterol de menor polaridad y fosfolípidos altamente polares que contiene ácidos grasos saturados e insaturados, siendo estos últimos los que le conceden a la membrana la característica de no ser una estructura totalmente rígida, ostentando fluidez y rigiendo el grado de permeabilidad; cada una de ellas se halla cubierta por otra capa molecular de naturaleza proteica, siendo esta la encargada en penetrar la capa lipídica atravesándola en su totalidad confiriéndole particularidades de un poro o canal que esta revestida de cargas positivas. Esta estructura biológica es de un notable carácter lipófilico, por lo cual es perfectamente traspasada por las sustancias liposolubles como las benzodiazepinas; y por el contrario, la fuerte carga eléctrica de la membrana impide el paso de sustancias polares o ionizables. La absorción de este tipo de medicamentos, es en general aceptable o incluso buena por la vía oral, aunque el tiempo que puede tardar dicho proceso puede variar notablemente dependiendo de cada fármaco, como por ejemplo; el *pracepam*, *clonacepam*, *temacepam*, y *oxacepam* se absorben más lentamente, mientras que otros como; el *díacepam* lo hacen con mayor velocidad.^{9,12,18,19}

Dado que el tubo digestivo cruza el cuerpo humano desde la boca hasta el ano, en él hay diversos compartimentos con características histológicas y fisicoquímicas muy diferentes, por lo que la absorción depende todas de ella, por lo que su comportamiento es desigual. En la mucosa de la boca pueden absorberse tóxicos y fármacos de la misma forma que pueden hacerlo por el recto. Aunque el lugar de absorción más importante es por el estómago e intestino delgado, en ellos el mecanismo fundamentalmente es por difusión pasiva, en donde el pH desempeña un papel decisivo importante en la ionización de las sustancias y en la liposolubilidad, ya que en el estómago se absorben sustancias ácidas débiles, además de las liposolubles, debido a que tiene un pH de 1 a 3 y en el duodeno de 5 a 7. La benzodiazepina que sufre una descarboxilación rápida en



el tracto digestivo es el *cloracepato*, convirtiéndose en *nordiacepam* (*N-desmetildiacepam*), y este metabolito es el que se absorbe de manera rápida, mientras el *pracepam* lo hace de forma lenta.^{9,12,18,19}

La absorción por vía intramuscular, es muy errática y algo lenta, alcanzando valores inferiores en sangre que los obtenidos por vía oral (al menos para, el *diacepam* y el *clordiacepóxido*). La excepción a esta regla la dan fármacos como el *midazolam*, *cloracepam* y *loracepam*, cuya absorción suele ser rápida y prácticamente completa. La administración oral de las benzodiazepinas produce efectos ansiolíticos, relajantes musculares y anticonvulsivantes. La vía intravenosa presenta notables ventajas en cuanto a rapidez se refiere, aunque la duración de sus efectos es menor.^{9,18,19}

2.3.7.2. Distribución.

Después de la absorción continúa con este proceso, en donde también esta influenciado por varios factores como las propiedades fisicoquímicas del tóxico, el grado de ionización, la unión a las moléculas o proteínas o al flujo de sangre a los diversos órganos. Por lo que el sistema circulatorio desempeña un papel importante puesto que desde él pueden, las sustancias iniciar procesos tóxicos y de distribución a diferentes órganos, para luego ser enviados al exterior o a sitios de depósito en los cuales puede ser nuevamente puestos en circulación. Las sustancias tóxicas no suelen estar en la sangre disueltos en el plasma, sino que se unen a las proteínas de estas; en forma reversible o irreversible, dependiendo de la intensidad de fijación del tipo de enlace fisicoquímico.^{9,12,18,19}

Las benzodiazepinas se distribuyen ampliamente por todos los tejidos, cruzando, claro esta, la barrera hematoencefálica y también la placentaria debido a que tiene un poro fino, un endotelio muy grueso además con pocas proteínas, de tal modo que es solo transitable por estos fármacos; pudiendo encontrarse la



mayor parte de ellas en la leche materna, que es posible también encontrar niveles en sangre fetal, en el caso del *diacepam*.^{9,18}

Las benzodiacepinas y algunos de sus metabolitos, se unen asimismo en gran proporción a las proteínas plasmáticas. Estas se ligan generalmente a albúmina que es la proteína transportadora por excelencia, esta unión no es activa desde el punto de vista toxicológico, ya que su tamaño molecular es muy grande, que en consecuencia, no puede difundir a los tejidos ni ser excretados. Tampoco podrán fijarse a sus receptores y producir los efectos tóxicos. Como se anotaba anteriormente de estas proteínas plasmáticas o intracelulares, la albúmina es la que fija mayor cantidad de compuestos debido posiblemente a su mayor tamaño, por lo tanto a su superficie relativamente grande, siendo así que algunas drogas desplazan a la bilirrubina. Las proteínas intracelulares también tienen la capacidad para fijarse a metabolitos tóxicos, y como en los diferentes tejidos igualmente existe una gran variedad de proteínas, alterando la fijación de un tóxico. Por esto, debido a los diferentes grados de unión extra e intracelular, el volumen de distribución de un tóxico en el plasma y en los tejidos no es igual.^{9,18,19}

Así que el grado de unión varía entre el 70 y el 99%, donde puede verse reducida en pacientes con insuficiencia renal. Para la mayor parte de estos medicamentos de este grupo, el volumen de distribución oscila habitualmente entre 1 y 3 litros por kilogramo de peso, las concentraciones en líquido cefalorraquídeo suelen ser similares a las halladas en plasma de fármaco libre, no unido a proteínas plasmáticas, por lo que en pacientes de edad avanzada puede aumentar. Las benzodiacepinas suelen obedecer a una cinética de dos compartimentos, aunque la de tres compartimentos suele ser la más apropiada para aquellos con una liposolubilidad elevada. Consecuentemente la captación por cerebro y otros órganos muy hemoprefundidos suele ser rápida siguiendo una fase de redistribución en tejidos peor profundidos (como tejido muscular o graso).



Esta cinética de redistribución suele ser más rápida para las benzodiazepinas más liposolubles, aunque se complica cuando hablamos de fármacos como el *diacepam* que tienen una circulación entero-hepática. Estos, por ejemplo, sufren una rápida captación por la sustancia gris cerebral, seguida de una lenta redistribución por la sustancia blanca, asociándose por una disminución rápida, de sus concentraciones medias plasmáticas.^{9,18,19}

La vida media de eliminación de las benzodiazepinas es muy variable, dependiendo también de cada fármaco y de la existencia o no de metabolitos activos. Así, por ejemplo, el *halacepam* tiene una vida media en sangre entre las 2 y 4 horas, pero sus efectos son más prolongados porque posee un metabolito activo, el *nordiacepam*, cuya vida media es de unas 30-200 horas. A su vez, éste es metabolizado a otro metabolito activo, el *oxacepam*, que aun prolonga más los efectos del medicamento administrado. Otro ejemplo es el del *fluracepam*, cuya vida media es de 2 a 3 horas, pero cuyo metabolito activo, es el *N-desalquilfluracepam*, posee una vida media de 50 horas.^{9,12,18}

En los pacientes obesos, tienen prolongada la vida media de eliminación por lo menos para el *diacepam* o el *desmetildiacepam*. En los enfermos hepáticos y los ancianos también poseen una vida media de eliminación aumentada, junto con sus metabolitos, a excepción del *loracepam*, *oxacepam*, *temacepam* y *triazolam* perduran por más tiempo. Sin embargo; en pacientes ancianas, la vida media del *temacepam* se encuentra reducida frente a las que se presentan en mujeres adultas jóvenes.^{9,12,19}

2.3.7.3. Biotransformación.

Algunos tóxicos son eliminados sin sufrir ningún tipo de alteración; pero la mayoría son excretados sufriendo un útil proceso de transformación para lo cual se lleva a cabo una serie de pasos metabólicos que tiene como principal objetivo



introducir una serie de alteraciones bioquímicas en la molécula. Este tipo de fármacos se metabolizan extensamente, principalmente por enzimas microsomales hepáticas, que se encuentran en las mitocondrias de las células, sin en cambio las que biotransforman los agentes tóxicos se encuentran en el retículo endoplasmático del hígado, siendo el tejido donde mayor actividad hay, que en otros; algunas de ellas la tienen en el intestino de una manera rápida, antes de ser absorbidas, como el caso del *clordiacepóxido* o del *fluracepam*. Con excepción de aquellas que tienen un anillo triazolico o imidazolico, la ruta habitual del metabolismo suele conducir a compuestos N-desalquilados, de los cuales son metabolitos activos, como el *nordiacepam*, y este procedente, entre otras, del *diacepam*, *pracepam*, *halacepam*, *clorocepató* o *democepam*, que a su vez es un derivado activo del *clordiacepóxido*.⁵ En el caso del *flunitracepam* (FN), se metaboliza en el hígado por N-desmetilación, sucesiva de una 3-hidroxilación, por último una conjugación y una reducción del grupo nitro a un amino con una subsiguiente acetilación. Se obtiene un metabolito activo denominado *desmetilflunitracepam*. Para el *diacepam* es similar su proceso de biotransformación, inicia con una desmetilación, originando varios metabolitos activos, entre los que destacan el *nordiacepam* (*N-desmetildiacepam*) y el *oxacepam*.^{9,12,18,19}

Este tipo de procesos se lleva a cabo en dos fases. La primera consiste en una oxidación o reducción de las benzodiazepinas. Este sistema enzimático se lleva a cabo en el retículo endoplasmático liso (REL), mitocondria y el citoplasma de las células. El mecanismo de funcionamiento es idéntico al que acontece en la respiración celular de oxidorreducción en los que intervienen los receptores de H(NAD-FAD), transportadores de electrones, un aceptor de oxígeno y de liberación de energía en cada paso. Este sistema está constituido por el citocromo P450, que tiene acoplado un componente de dos coenzimas denominadas la NADPH-citocromo C-reductasa además del NADPH-citocromo P450 y el hemocitocromo P450 que son proteínas ligadas con hierro, siendo el último de la



cadena redox, donde mediante el paso de hierro ferroso a ferrico favorece el intercambio de electrones, (fig. 8).^{9,12,18,19}

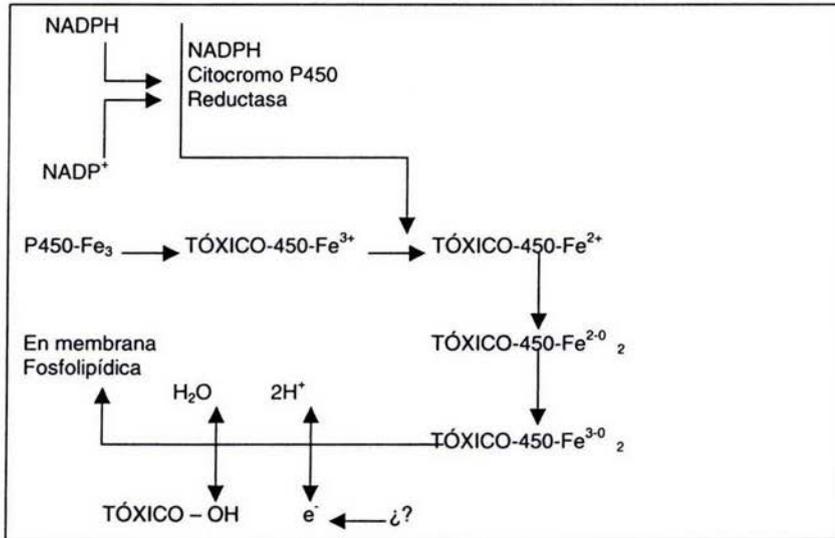


fig. No. 8 NADPH-citocromo P450 y el hem-citocromo P450.¹⁹

En el caso de una oxidación, como también suele ser una hidroxilación en la posición 3 del anillo diacepínico, que se habitúa en la aparición de algunos metabolitos activos, como el *oxacepam*, obtenido por una hidroxilación del *nordiacepam*. Este mecanismo inicia en la Fase I en la cadena de transporte de electrones hasta la formación del complejo citocromo P450 reducido con el tóxico (metabolitos benzodiacepínicos), el paso siguiente es en la Fase II; es representado por la conjugación de los compuestos hidroxilados, principalmente con ácido glucurónico; en donde el oxígeno gana dos electrones transformándose a uno más activo, después realizando una doble oxidación, que por otro lado se une al hidrógeno para formar una molécula de agua, originando que el complejo citocromo P450-Tóxico reducido se transforme a uno oxidado apto para un nuevo ciclo, (fig. No. 9).^{9,12,18,19}

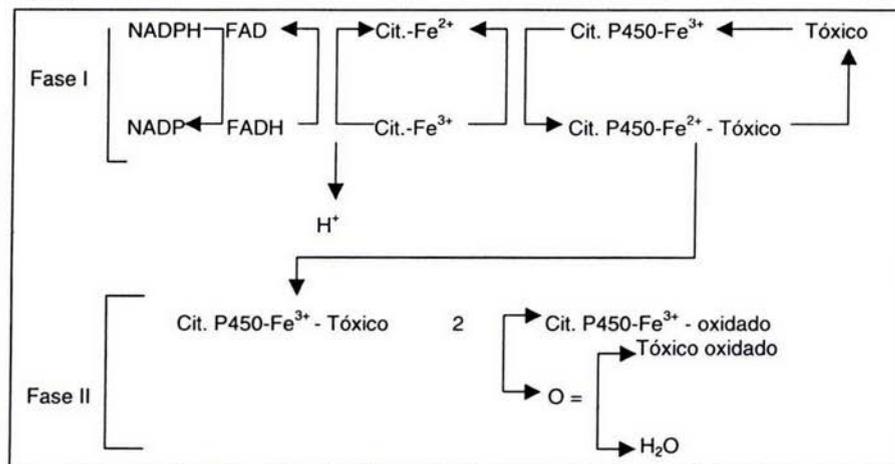


fig. 9 Esquema de la oxidación de los tóxicos en un sistema monooxigenasa.¹⁹

2.3.7.4. Eliminación.

En el caso del *triazolam* o el *alprazolam* se produce una hidroxilación inicial del grupo metilo situado en el anillo triazolico fusionado. Estos metabolitos pueden ser activos, pero a su vez, se metabolizan con rapidez por conjugación glucurónica, esencialmente. También pueden sufrir este mismo proceso en la posición 3, a una velocidad superior a las que sufren las benzodiazepinas sin el anillo triazolico, y posteriormente se conjugan o se oxidan dando lugar a derivados de benzofenona que son excretados por la orina.^{9,19}

Los metabolitos conjugados son eliminados de manera primordial por la orina, y en la misma es posible encontrar varios metabolitos diferentes, fruto de las distintas vías metabólicas empleadas, o en momentos diferentes del mismo proceso. También suelen encontrarse, en general, en pequeñas cantidades del producto administrado en la orina, lo que indica una eliminación del mismo desde el primer momento. Algunos compuestos benzodiazepínicos sufren un proceso de circulación entero-hepática como ya se indicó anteriormente, (esto significa que algunos como el *diazepam*, *nitrazepam*, *bromazepam*) se pueden encontrar en cantidades significativas presentes en heces.^{9,19}



Aunque habitualmente en cantidades menores del mismo o de sus metabolitos, que pueden hallarse en la orina. Las benzodiazepinas no producen inducción enzimática mínima, a excepción de alguno de los fármacos del grupo como el *diazepam* o *clordiazepóxido*, que lo hacen para sí mismos muy ligeramente. La cimetidina, los anticonceptivos orales pueden inhibir la N-desalquilación y la 3-hidroxilación de las benzodiazepinas. Del mismo modo, aunque en una proporción notablemente inferior, actúan el etanol, la isoniacida y la fenitoína.⁹

2.3.9. DEPENDENCIA DE LAS BENZODIACEPINAS.

Tradicionalmente, se ha considerado que este tipo de fármacos produce una dependencia con menor facilidad que otros numerosos psicotrópicos, incluidos otros sedantes como el alcohol o los barbitúricos. Estos se han confirmado en experimentos con animales, en donde estos últimos, no beben espontáneamente las benzodiazepinas y cuando se consiguen que las beban se comprueba que su capacidad de refuerzo positivo es menor que la de los barbitúricos de semivida similar.¹⁶

Sin embargo; en la especie humana, las benzodiazepinas pueden producir cierto grado de dependencia, donde varias publicaciones recientes en la literatura médica y extra-médica han reavivado el debate sobre la importancia real del fenómeno. Hay que distinguir, que en el abuso de otros psicotrópicos que se pueden dar en diversos casos como, el empleo <<recreativo>> en entornos de <<afición a las drogas>> -que conduce a veces a dosis progresivamente más altas <<escalada>> - y de la utilización en situaciones médico-terapéuticas en las que suelen mantener constante la dosificación.



En ese sentido, hay que señalar que un porcentaje muy importante de adictos a la heroína se administran este tipo de medicamentos benzodiazepínicos como tratamiento. En lugares de habla hispana el fármaco más empleado es el *flunitracepam* (Rofinol®); pero se desconoce si tal preferencia esta determinada por razones farmacológicas (muchas veces se asocia el *flunitracepam* con etanol y parece existir la opinión entre consumidores de que la interacción es distinta que con otras benzodiazepinas) o, más bien, sera por razones <<culturales>> o de disponibilidad; de hecho en otros países los heroínomanos prefieren este tipo de fármacos como *diazepam*, *loracepam* u *oxacepam*.¹⁶

En situaciones terapéuticas normales la dependencia tampoco se considera frecuente, pero esta claro que un porcentaje apreciable, aunque difícil de cuantificar en pacientes tratados continuamente con dosis de benzodiazepinas llega a notarse una autentica dependencia.¹¹ Algunos de los síntomas de dicho síndrome pueden considerarse debidos a respiración exagerada (rebote) de la ansiedad y de manifestaciones somáticas, pero otras son claramente diferentes que pueden incluirse alteraciones de la percepción (exageración o distorsión de determinadas sensaciones), disforia, alteraciones de la memoria e, incluso, despersonalización, alucinaciones, ideación paranoide y depresión. Se describen como características (aunque no están siempre presentes) sensaciones de <<caminar sobre algodones>> o alteraciones en la percepción del movimiento con aparentes vaivenes de objetos o estructuras inmóviles. El síndrome es leve en cuanto a sus consecuencias físicas, pero de forma excepcional puede ser muy grave, con aparición de convulsiones (sobre todo si el sujeto está recibiendo neurolépticos o antidepresivos que son fármacos proconvulsivos), reacciones psicóticas agudas o hipertemia y agotamiento.¹⁶ Su empleo prolongado debe de evitarse en lo posible, pero hay que señalar, que utilizadas crónicamente, las benzodiazepinas interfieren considerablemente menos sobre el estado orgánico, en el rendimiento social y personal del paciente.¹⁶



Además otras alternativas terapéuticas sedantes que se han utilizado en el pasado (que además son más peligrosas en sobredosificación) y el evitar este grupo de medicamentos, siendo necesarias, podría conducir a que el paciente se automedique con ansiolíticos sociales mucho peores, como el alcohol etílico.¹⁶

2.3.10. TOLERANCIA A LAS BENZODIACEPINAS.

Podríamos definirlo, como una disminución en la respuesta a un medicamento después de una exposición continua, es una característica común de los sedantes-hipnóticos. En algunos casos, puede resultar una necesidad para aumentar la dosis a fin de mantener una mejoría sintomática o para inducir el sueño. Es importante considerar que se presenta tolerancia cruzada entre este tipo de fármacos descritos anteriormente también con el etanol con una característica de cierta importancia clínica.^{9,16} Aún no están muy bien comprendidos los mecanismos para el desarrollo de tolerancia a los sedantes-hipnóticos. Esto en parte, pueden ser responsables a una alteración en la velocidad de inactivación metabólica con la administración crónica (tolerancia metabólica), pero son más importantes los cambios en la respuesta del sistema nervioso central (tolerancia farmacodinámica).^{9,16}

Las deseables propiedades percibidas para el alivio de la ansiedad, euforia, desinhibición e inducción del sueño han ocasionado un mal compulsivo de casi todos los medicamentos clasificados como hipnóticos-sedantes. Las consecuencias del abuso de estos agentes puede definirse tanto en términos psicológicos como fisiológicos. En un principio, el componente psicológico puede equipararse con los malos patrones conductuales neuróticos simples para diferenciarlos de aquellos de los bebedores de café o fumadores de cigarrillos crónicos. Cuando el patrón del uso en estos fármacos resulta compulsivo, se



desarrollan complicaciones más graves, incluyendo dependencia física y tolerancia.^{9,16}

2.4. CADENA DE CUSTODIA.

Es el proceso perfectamente documentado que va a informar del manejo de la muestra desde su recolección y la conservación de la misma, para conocer todo a lo que ha sido sometida.²⁰

Toda muestra de orina para análisis de drogas de abuso debe reunir una serie de requisitos imprescindibles, esto es con el fin de garantizar los resultados analíticos y la salvaguardia de los derechos de la persona que emite.¹⁹ Por lo tanto, si procede de personas que están en tratamiento de desintoxicación y recuperación en centros de rehabilitación, así como en individuos acerca de los cuales hay dudas razonables sobre consumo de drogas, debe de hacerse en presencia de un observador que pueda garantizar que la muestra no ha sido manipulada, y percibiendo las máximas garantías de conservación y traslado. Si los análisis son necesarios para otras circunstancias (implicaciones legales de cualquier tipo; por ejemplo, drogas de asalto sexual en casos de violación) debe observarse estrictamente la <<cadena de custodia>>.²⁰

Esta comprende en aquellos procedimientos utilizados para responder la integridad de cada muestra, siguiendo su rastro desde el momento de la toma, hasta su manejo final e información de resultados. En esta cadena se utilizan unos impresos que incluyen como mínimo una fecha que prueba la entrada, así que cada vez que halla una muestra o parte de ella sea manejada o transferida, será identificada para cada uno de los individuos que se les aplique el proceso de cadena de custodia. La muestra, preferentemente es orina, con previo consentimiento del emisor, en este caso de la víctima de violación, es tomada, en



dos frascos nuevos de cierre hermético, claramente bien etiquetados, y en presencia de un observador que garantice que la muestra no ha sido manipulada por otra gente ajena al caso.²⁰

Una alícuota se envía al laboratorio para una exploración (screening, palabra del idioma inglés) y otras dos muestras se conservan para posible confirmación y contraanálisis. Si el análisis cualitativo de screening detectara algún metabolito, debe siempre confirmarse este resultado por otro técnica diferente al utilizado, por supuesto, con mayor sensibilidad y especificidad. El método a elegir suele ser la cromatografía de gases unida a espectrometría de masas (CG/MS, por sus siglas en inglés). Si el resultado se confirmara positivo, el emisor tiene derecho a solicitar un contraanálisis de la muestra congelada.²⁰

Las muestras biológicas más utilizadas para analizar drogas de abuso son la orina y la sangre, aunque salvo en casos de intoxicación aguda, además de post-mortem, pueden emplearse órganos; sí, el asunto fuera necesario para determinar la concentración de la sustancia tóxica en sangre por causa de un proceso legal, la muestra elegida es la orina debido a sus numerosas ventajas, que citamos a continuación:²⁰

- a) Método no agresivo para el sujeto.
- b) Menor cantidad de sustancias en su composición que puedan dar reacciones cruzadas.
- c) Mayor tiempo de detección de tóxicos y sus metabolitos.
- d) Aplicable directamente en enzima-inmunoensayo o mediante procedimientos de preparación y purificación muy sencillos en otras técnicas.²⁰



Para una cadena de custodia mucho más rígida, el proceso que sigue la Procuraduría General de Justicia del Distrito Federal, para el caso de Agentes de Policía Judicial, Ministerio Público, Peritos, y Procesados, es el denominado “doble ciego”, y es funcional para operativos de detección de drogas de abuso, en donde el volumen no es cuestión preocupante, es decir, que se trabajan desde una sola persona sujeta a investigación, hasta más de 1000 personas en un solo día, y se sigue como a continuación se indica:²⁰

- I. Las personas a examinar deberán presentarse el día y la hora acordadas en un lugar diferente a su área de trabajo y diferente también al Laboratorio de Química Forense; sin previo aviso, del porque de su asistencia.
- II. Pasarán a una mesa de registro en donde personal de la Contraloría Interna y/o Visitaduría así como personal de Derechos Humanos y de la Coordinación General de Servicios Periciales, estarán presentes para confirmar su asistencia en una lista proporcionada por los jefes inmediatos del personal a examinar, (notificándole al sujeto, que el examen es para identificar drogas de abuso) se retendrá su identificación y se les asignará un número y letra. A partir de este momento nadie más conocerá la identidad del donador.
- III. Se les proporcionará dos envases, denominado “A” en el cual quedará la orina a estudiar y con el que se harán todos los estudios pertinentes, y envase “B”, en el cual vaciará muestra de orina del envase anterior a éste, este envase “B”, quedará sellado con una etiqueta donde el examinado escribirá de su puño y letra su nombre, fecha de la donación, hora de la donación y su firma.
- IV. El envase “B” quedará bajo resguardo hasta 2 años en caso de resultar positivo para alguna droga, en congelación a -30°C , con el fin de futuras confrontas.
- V. El examinado pasará a un baño portátil, con su envase “A”, en donde lo estarán acompañando y vigilando para que done su muestra de orina, quien



lo acompañará será personal de Química Forense, Derechos Humanos y Contraloría Interna.

- VI. Una vez que ha donado su muestra de orina, pasará a una mesa de recepción de muestras, y es aquí donde coloca sus datos en la etiqueta, sella el envase "B" y se le da una clave.
- VII. Con esa clave regresará a la primera mesa de registro y su identificación le será devuelta, asegurándose que el proceso ha sido completado.
- VIII. En otra mesa, apartada del proceso anterior, pero en la misma área, estarán Peritos Químicos analistas para llevar a cabo el primer screening de separación de muestras presuntamente positivas y negativas, como se puede observar el analista no conoce la identidad del donador. A esto se le conoce como "método de doble ciego".²⁰

De esta manera, las únicas personas que tienen contacto visual y que conocen su identidad son las de recepción, pero ellos no participan en el examen directo de las muestras. Con ello se evita el cohecho por parte del servidor público, o el interés particular de la persona.²⁰

TÉCNICA DE ANÁLISIS PARA SANGRE.

Cuando no es posible recabar muestras de orina.

- a. A un mililitro de sangre adicionar dos mililitros de metanol y homogenizar.
- b. Centrifugar a 3000 rpm durante 10 min
- c. A la fase metanólica filtrarla con un filtro millipore
- d. Trabajar la muestra en EMIT SOLARIS.*

* Equipo donde se realiza la técnica de inmunoanálisis enzimático homogéneo usado para la determinación de compuestos específicos en orina, basándose en la competencia de la droga en la muestra y la droga marcada con la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6P-DH) por los sitios de unión de los anticuerpos.



Otras técnicas por mencionar algunas que se emplean para detectar metabolitos de benzodiazepinas en orina son: los métodos analíticos de screening; como el de Inhibición de la Aglutinación, donde también se utilizan anticuerpos y partículas de látex marcadas con dicha droga analizar. Un método aprovechado, es el Inmunoensayo de Fluorescencia (FPIA), en el cual la sustancia a analizar contenida en la muestra compete con la sustancia ligada al trazador para ocupar los sitios de unión a los anticuerpos; al no ligarse a estos puntos, habrá una disminución de la intensidad de la luz polarizada. Algunos de los métodos más difundidos son la cromatografía: gas-líquido, capa delgada (CCD); la espectrofotometría: ultravioleta (UV), fluorometría, polarimetría; aunque no son lo suficientemente sensibles, debido a su falta de especificidad en la discriminación de varios compuestos y sus metabolitos.²¹

Así que el Instituto Nacional sobre Drogas de Abuso (National Institute on Drug Abuse, NIDA) establece que el método de elección para confirmación de drogas de abuso es la CG/MS, aunque hay otros métodos que se pueden utilizarse para confirmar los resultados: cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) y radioinmunoensayo (RIA).²¹



3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Debido a que uno de tantos problemas a los que se enfrenta la mujer en la actualidad y uno de ellos por mencionar alguno, es el de la *violación*; este forma parte de una categoría más amplia de conductas conocidas como agresiones sexuales; sin duda alguna, es un crimen de violencia que intenta humillar a la víctima basándose sobre aspectos no sexuales, sino de poder e ira hacia la mujer.³

Este hecho nos habla indiscutiblemente del papel de objeto que en ocasiones se le da al sexo femenino en nuestra sociedad, esto necesariamente tiene que ver con la educación de la sexualidad, además de los papeles distorsionados que se dan en el seno familiar. Una de las modalidades para poder cometer el acto de *violación*, es el llamado *asalto sexual* o también denominado *violación por confianza*, en el cual hay una relación previa de la víctima y el victimario; en esta circunstancia se emplean fármacos conocidos como *drogas de asalto sexual*, a través de bebidas llamadas "bombas".³

Se ha encontrado que los medicamentos que más se utilizan en este tipo de delitos, son las benzodiacepinas, estos son clasificados como hipnóticos-sedantes, donde su principal función es el de producir somnolencia y promover el sueño en pacientes con problemas de perturbación y ansiedad. Por sus efectos de acción inhibitoria de los reflejos musculares, antidepresivos, etc.; son depresores del SNC, en el cual producen dependencia psíquica y síndrome de abstinencia.¹

Por lo anterior, se investigó la trascendencia de los fármacos hipnóticos-sedantes más comunes como las benzodiacepinas que son empleadas a manera de "*drogas de asalto sexual*", se estudió su farmacología, toxicología, sus propiedades fisicoquímicas además de su mecanismo de acción. Por lo que se determinó si hay una incidencia en casos de violación con el uso de estos fármacos en mujeres que radican en el Distrito Federal.³



4. OBJETIVOS.

- Conocer la farmacología y la toxicología de las benzodiazepinas de mayor uso y abuso.
- Investigar el uso de las benzodiazepinas como droga de asalto sexual en casos de violación.
- Conocer la cadena de custodia en casos de violación utilizando drogas de asalto.
- Realizar un estudio retrospectivo a partir del año de 1993 al 2001.



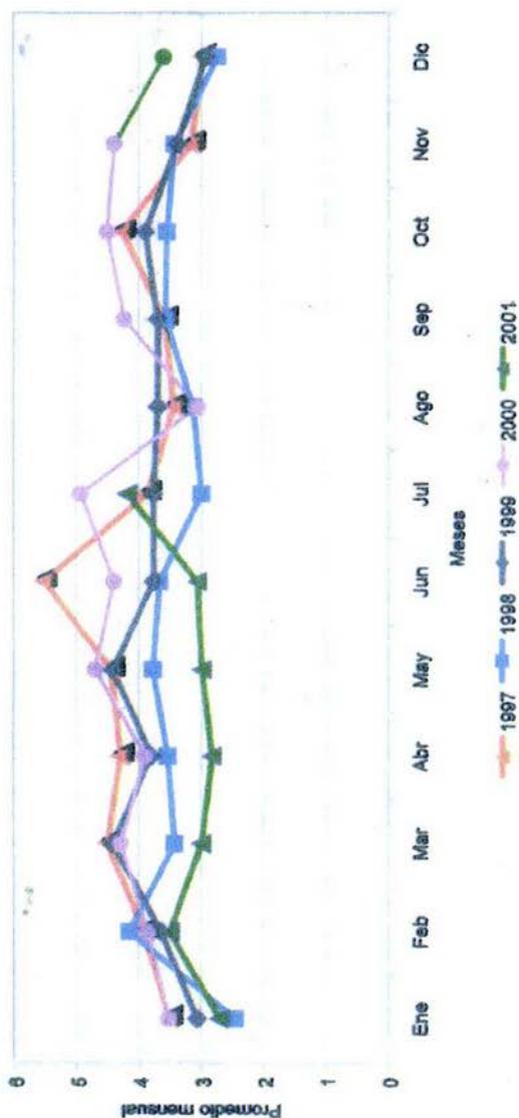
5. RESULTADOS.

Los antecedentes del uso de medicamentos como drogas que facilitan el asalto sexual, fueron publicados en años recientes. Particularmente fue enfocado hacia el uso del rofinol[®], debido a sus efectos de sedación y amnésicos fue empleado como una droga de abuso. Este medicamento se le ha involucrado y orientado en actos criminales, donde en Estados Unidos es el país que más investigaciones han realizado con respecto a este tema; en el cual han demostrado con base en estudios de identificación de drogas de asalto sexual, de una población de 1033 personas que alegaban ser víctimas de violación por FN, solo 6 dieron positivo a este fármaco. Lo más importante o lo relevante, fue la presencia de marihuana y alcohol entre un 40 y 20% respectivamente. El *flunitracepam* es el fármaco con más prevalencia dentro de toda las benzodiazepinas que mayor empleo tiene como droga de asalto sexual.¹¹

La incidencia de violación en el DF, se observa en las siguientes graficas proporcionadas por la Procuraduría General de Justicia del Distrito Federal. Que a continuación se muestran.



Gráfica I
Distrito Federal: Incidencia de denuncias de violación¹ 1997-2001



¹ Información al 31 de Julio.

Fuente: Gobierno del Distrito Federal. Procuraduría General de Justicia; Dirección General de Política y Estadística Criminal, 2001.



Cuadro II
 Distrito Federal: promedio diario de denuncias por concepto de violación 1993-2001

Meses	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1998	2000	2001 ^m
Enero	3.3	3.2	3.0	3.2	3.5	2.5	3.1	3.5	2.7
Febrero	4.0	3.3	3.8	3.8	3.9	4.1	3.6	3.9	3.5
Marzo	3.7	3.6	4.0	4.0	4.5	3.4	4.4	4.3	3.0
Abril	2.9	3.5	2.8	3.7	4.3	3.5	3.8	3.9	2.8
Mayo	3.7	4.0	3.9	4.3	4.5	3.8	4.4	4.7	3.0
Junio	3.1	3.8	3.3	3.8	5.5	3.7	3.8	4.4	3.1
Julio	3.2	3.4	3.7	4.2	3.8	3.0	3.8	4.9	4.2
Subtotal	3.4	3.5	3.5	3.9	4.3	3.4	3.8	4.2	3.2
Agosto	4.1	3.5	3.5	4.5	3.5	3.1	3.7	3.1	nd
Septiembre	3.0	4.1	4.8	4.3	3.8	3.6	3.7	4.2	nd
Octubre	3.1	4.0	2.9	3.7	4.3	3.5	3.9	4.5	nd
Noviembre	3.3	3.3	3.8	3.3	3.2	3.4	3.4	4.4	nd
Diciembre	2.8	3.2	3.8	3.7	3.0	2.7	2.9	3.7	nd
Total anual	3.4	3.6	3.5	3.9	4.0	3.4	3.7	4.1	3.2

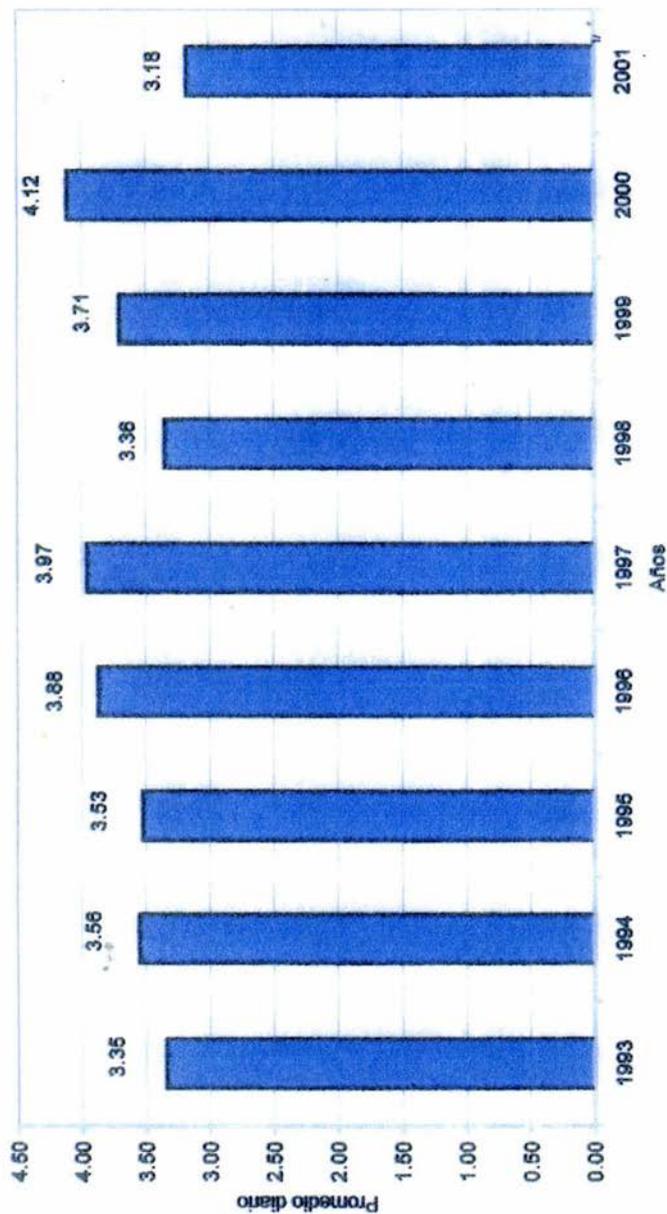
nd/ No disponibles.

^m información al 31 de julio, con base en los datos de la evolución de los índices de seguridad.

Fuente: Gobierno del Distrito Federal. Procuraduría General de Justicia; Dirección General de Política y Estadística Criminal, 2001.



Gráfica II
Distrito Federal: violación 1993-2001



¹⁾ Información de enero a julio.

Fuente: Gobierno del Distrito Federal. Procuraduría General de Justicia; Dirección General de Política y Estadística Criminal, 2001.



6. ANÁLISIS DE RESULTADOS.

Para determinar si una benzodiazepina puede actuar como una droga de asalto sexual, fue necesario conocer los efectos farmacológicos de las mismas. Los medicamentos más empleados para este tipo de actos criminales como la violación, son el *diazepam* y *flunitrazepam*, éste último es el de mayor incidencia, y en el que aparecen registros de reportes en actos ilícitos. El modelo para realizar dicho crimen es el rapist, en donde se agrega la droga en una bebida alcohólica denominada "bomba"; esta interacción etanol-benzodiazepina, potencia el efecto de sedación, ya que ambos actúan a nivel del SNC. El etanol es el contenido principal de diferentes bebidas que varía su porcentaje del 2.5 al 55% y su efecto farmacológico se ejerce en el sistema nervioso central, lugar en el que provoca acciones depresoras similares a las producidas por los anestésicos, aunque con diversos mecanismos inhiben la entrada de los iones de calcio, originando la liberación de transmisores como respuesta a la despolarización de la terminación nerviosa, además también favorece la acción del GABA al actuar sobre los receptores GABA_A de forma similar como lo hacen las benzodiazepinas.^{9,10}

La farmacodinámica de estos fármacos ejercen su acción selectivamente sobre las vías neuronales polisinápticas, amplificando las inhibiciones mediadas por el neurotransmisor GABA en el SNC y que en ellos derivan al menos la mayoría de sus efectos importantes, especialmente hipnótico. Los receptores de las benzodiazepinas, están situados en la membrana neuronal que formando parte del complejo macromolecular del receptor GABA y en el que también se encuentran situados el receptor GABA_A (lugar donde se fijan los agonistas) además de los canales de cloro, que se abren cuando el receptor GABA_A es activado por sus agonistas, lo que origina la entrada de iones de cloro, resultando una hiperpolarización de la membrana, para después provocar la inhibición o depresión del SNC.¹⁶



Los fármacos tales como el *diacepam* y *flunitracepam* que son benzodiazepinas, se fijan a sus receptores, aunque no abren directamente el canal de cloro, pero facilitan la apertura que producen los agonistas GABA_A, cuando estos se unen, las benzodiazepinas son moduladores que no produce inhibición, pero amplifican las que producen estos, por lo que no son necesarias concentraciones grandes de estos medicamentos para ejercer su efectos farmacológicos.¹⁶

Por otro lado, los valores farmacocinéticos registrados de este grupo de fármacos, son datos determinados en medicamentos con forma farmacéutica ya definida como lo son las tabletas; puesto que ya se menciono anteriormente, la manera en que se puede administrar una dosis a la víctima es de forma oral y el ingrediente principal en polvo (droga o fármaco). Ya que normalmente las benzodiazepinas se absorben rápidamente por esta vía, aunque no todas con la misma rapidez, su rango es de 30 a 240 minutos de ser ingeridos, por ejemplo; el *diacepam* se absorbe más rapido que el *clordiazepóxido*, *oxacepam* y *loracepam*; una de las vías poco recomendadas es la administración intramuscular, debido a que su absorción es inadecuada; estos datos pueden variar debido ha algunos factores como el ingerir alimentos antes de su administración, problemas hepáticos de pacientes o en este caso de la víctima y de medicamentos denominados antiácidos, por mencionar algunos. Estos factores alteran los valores de velocidad de distribución; así como concentraciones plasmáticas del fármaco.^{1,16}

El volumen de distribución de las benzodiazepinas, es amplio, entre 0.5 y 1.8 L/Kg; atravesando fácilmente membranas debido a su liposolubilidad que determina la velocidad de penetración en los tejidos, estas se unen a las proteínas con un promedio del 98%, puesto que las moléculas del fármaco libre (no fijadas) tienen acceso al SNC. Así que la redistribución a los tejidos diferentes del cerebro puede ser tan importante como la biotransformación que elimine los efectos en el



SNC de muchos de los sedantes-hipnóticos, por lo que es necesario la transformación metabólica sea a metabolitos más hidrosolubles para su depuración final. El metabolismo de las benzodiazepinas es totalmente hepático, y una característica importante de este proceso es la formación de metabolitos activos con efectos en el SNC, algunos de los cuales pueden tener una vida larga, el más representativo de ellos es el *desmetildiazepam* con una vida media de eliminación del 40 a 140 horas, es un metabolito activo del *clordiazepóxido*, *diazepam*, *prazepam* y *clorazepato*. El *desmetildiazepam* a su vez es biotransformado al compuesto activo *oxazepam*. Otro de ellos es el *desalquilflurazepam* con una vida media de eliminación que oscila de 30 a 100 horas, lo que podría resultar en una depresión indeseada del SNC, incluyendo una sedación durante todo el día, y este es un metabolito proveniente del *flunitrazepam*. La formación de metabolitos activos ha complicado los estudios con respecto a la farmacocinética de las benzodiazepinas en los seres humanos, debido a que la vida media de eliminación del fármaco precursor puede tener poca relación con el curso del tiempo de los efectos farmacológicos.^{1,16}

Por lo que, se recomienda a la víctima debe apegarse a la cadena de custodia para dar seguimiento a la misma, ya que durante un periodo de tiempo; ya sea, tanto para confirmar una abstinencia o como para demostrar el uso y/o abuso de alguna droga; se debe también elegir, si es posible, el día más adecuado de hacer la toma de muestra, teniendo en cuenta los tiempos de eliminación de las diferentes drogas o medicamentos benzodiazepínicos que se hayan consumido, para poder así realizar el mejor método analítico y determinar el o los distintos metabolitos presentes en una muestra de orina. De tal manera el seguir la cadena de custodia es fundamental para garantizar unos óptimos resultados, así como también para evitar la invalidación de los mismos; ya que estos influyen en el dictamen penal. En este proceso es indispensable el manejo de la muestra, en el cual debe hacerse en presencia de un observador que pueda dar garantía de la procedencia y en el que no haya sido manipulada con anterioridad; teniendo en



cuenta las máximas medidas de seguridad e integridad, además del almacenamiento, traslado e identificación de la misma.¹⁸

El órgano fundamental y responsable para dar seguimiento a este proceso de cadena de custodia, es la Fiscalía de Delitos Sexuales de la Procuraduría General de Justicia del Distrito Federal; testificando que en el año 2002, la incidencia de violación fue de 3 mil 894 denuncias por delitos sexuales, de los cuales mil 297 fueron por violación y únicamente se consignaron 463 casos. Los datos estadísticos con respecto de la presencia de drogas ilícitas, en especial de fármacos controlados del grupo II, como las benzodiazepinas; no hay datos recabados, ya que estos resultados no fueron proporcionados por la Dirección General de Política y Estadística Criminal, debido a que es clasificada como información confidencial; además de indicarnos que hay víctimas que no denuncian este tipo de delitos y aun si llegan a denunciarlos, las víctimas no permiten realizar estudios médicos o facilitar la misma recolección de la muestra, en donde se determinaría si se administró cualquier tipo de estupefaciente o/y droga de abuso; así como en ocasiones cuando la víctima accede a realizarse este tipo de análisis, los tiempos de recolección de la muestra sobrepasan los tiempos de eliminación de las drogas, por lo que estos influyen en ocasiones en los resultados y no aparezcan metabolitos en la muestra de orina de la víctima; por lo tanto, los datos estadísticos no son confiables. Por todo este tipo de factores no hay una incidencia clara del abuso de drogas de asalto sexual en casos de violación por medio de medicamentos como las benzodiazepinas.^{8,18,20}



7. CONCLUSIONES.

- El presente trabajo concluye, que las benzodiazepinas pueden ser usadas como herramienta química para cometer delitos sexuales, debido a que su perfil farmacológico produce un estado de sedación similar al sueño natural, ya que actúan deprimiendo el SNC; en el cual la víctima queda a disposición del delincuente para consumar el asalto sexual, este tipo de medicamentos al interaccionar con bebidas alcohólicas, de las cuales la mayor parte de ellas contienen etanol, otro agente que también actúa a nivel del SNC, potencia los efectos de hipnosis-sedación. Además por su bajo costo, su fácil acceso de adquisición en farmacias son los más empleados como drogas de asalto sexual.
- De acuerdo con los datos obtenidos por la Dirección General de Política y Estadística Criminal del D.F., describe que la incidencia de violación año tras año se incrementa, debido a la inseguridad pública que hay en el Distrito Federal; aunque no hay datos estadísticos relacionados con el uso de benzodiazepinas, la Procuraduría General de Justicia del D. F. no descartan la idea del empleo de estos medicamentos para facilitar al victimario para cometer el delito de violación y esto se debe en ocasiones en la mayoría de los casos en que la víctima se niega a realizar estudios clínicos y médicos.



8. GLOSARIO.

Abuso de confianza: acto delictivo mediante el cual una persona, en perjuicio de alguien, dispone para sí o para otra, de cualquier cosa ajena, mueble, etc., de la que se le ha transmitido de la simple adquisición.

Actividad Intrínseca: propiedad para producir estímulos al unirse con uno o más receptores.

Agonista: se llama al fármaco que presenta efecto sobre el receptor de forma reversible es decir la interacción no se ve alterada y el fármaco desarrolla toda su actividad intrínseca.

Agonista completo: aquellos fármacos que no se ven alterados para desarrollar todo su potencial y eficacia.

Agonista parcial: fármacos con menor eficacia y afinidad.

Agonista-antagonista: puede actuar como agonista o como antagonista dependiendo fundamentalmente de la dosis.

Antagonista: inhibe la acción del neurotransmisor o del agonista.

Coerción: coacción.

Coacción: fuerza física o moral que, operando sobre la voluntad, anula la libertad de obrar de las personas.

Delito: acto u omisión constitutivo de una infracción de la ley penal.

Delito de asalto: infracción penal consistente en la violencia ejercida sobre una persona –en deshabitado o en paraje solitario- con el propósito de causar un mal, obtener un lucro de exigir un consentimiento para un fin.

Delito intencional: infracción penal cometida dolosamente, con propósito consciente y deliberado

Dependencia: es la pérdida de control frente a una sustancia y la necesidad de seguir consumiéndola a pesar de los efectos adversos que provoca.

Depresión: inhibición o disminución de la función de un órgano.

Depuración hepática total: es una manera de excretar, es la llamada depuración y total cuando se ha eliminado el fármaco.

Droga de abuso: es aquella sustancia que al ser ingerida, el organismo produce una alteración de la conducta o el estado psíquico, o ambos, condicionado por los efectos permanentes y/o persistentes de la droga, de tal manera que se produce una tendencia al consumo y al uso continuado de dicha sustancia, dada su acción de refuerzo positivo.



Eficacia: parámetro que refleja el límite en la relación dosis-respuesta.

Eliminación: forma por la cual el organismo expelle una sustancia nociva, la reducción de la concentración de fármacos en los líquidos corporales.

Estupro: realización de la cópula con mujer menor de dieciocho años, casta y honesta, con consentimiento de ella, obtenido mediante engaño.

Excreción: es el paso de las drogas desde la circulación hacia el exterior del organismo.

Excreción renal: es una forma de eliminación por filtración del fármaco a través de la membrana glomerular y el resto se absorbe en túbulos renales, es la vía más importante.

Fármaco: toda sustancia de origen natural o sintético que posee alguna actividad farmacológica y que se identifica por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presenta en forma farmacéutica y que reúna las condiciones necesarias para ser empleada como medicamento o ingrediente del mismo.

Medicamento: toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico o inhibitorio, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y que se indique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas.

Metabolismo: procesos biológicos mediante el cual el organismo adquiere su propia materia viva (sustancias diversas), cambian en materia y energía.

Neurotransmisor: neurona que transmite información a receptores sensoriales de la periferia y al sistema nervioso central.

Potencia: es la cantidad mínima del fármaco para producir una respuesta.

Receptores: sitio por el cual se combinan los fármacos para producir efecto biológico característico.

Síndrome de abstinencia: es un trastorno que se presenta consistentemente en una serie de síntomas psíquicos y/o físicos que se presentan en un período variable, dependiendo de la sustancia, tras la privación de la misma.

Tolerancia: es la disminución de los efectos de una sustancia tras la administración repetida de la misma, lo que trae como consecuencia aumentar la cantidad administrada para obtener el mismo efecto.

Tolerancia cruzada: es la disminución de los efectos de una sustancia psico-activa como consecuencia del consumo continuo de otra.

Violación: acceso carnal obtenido por violencia, física o moral, con persona de cualquier sexo y sin su voluntad (art. 265 del Código Penal para el Distrito Federal).

Xenobiótico: aquellas sustancias extrañas a las que se presenta en el organismo.



9. ABREVIATURAS.

Arq	arquitectura.
BZ ₁ o ω_1	receptores de tipo nervioso para benzodiazepinas.
BZ ₂ o ω_2 ,	receptores de tipo nervioso.
Ca ²⁺	iones de calcio mas 2.
CG/MS.	Cromatografía de gases acoplado a espectrometría de masa.
CH ₃	radical metilo.
Cit	citocromo.
Cl ⁻	ion cloruro.
C=O	grupo carbonilo.
DF	Distrito Federal.
FAD	flavina adenina dinucleotido.
FDA	Administración de Fármacos y Alimentos (Food and Drug Administration).
Fe ²⁺	ion férrico.
Fe ³⁺	ion férrico.
FN	flunitracepam.
GABA	ácido γ -amino butírico.
H ⁻	ion hidruro.
Hem.	grupo Hem.
K ⁺	iones potasio.
L/Kg	Litro/Kilogramo.



N	símbolo químico del Nitrógeno.
NAD	nicotinamida adenina dinucleotido.
NADPH	nicotinamida adenina dinucleotido fosfato.
NO ₂	grupo químico Nitro.
pH	potencial de iones Hidrógeno.
REL	retículo endoplasmático liso.
RO 15-4513	imidazo-benzodiazepina (Sarmazenil).
SNC	sistema nervioso central.
T _{max} .	tiempo máximo.
T _{1/2} ^β	tiempo de vida media.
α	sub-unidades alfa del GABA.
α ₁ -α ₆	subtipos alfa del GABA.
β	sub-unidades beta del GABA.
β ₁ -β ₄	subtipos beta del GABA.
γ	sub-unidades gamma del GABA.
γ ₁ -γ ₂	subtipos gamma del GABA.
δ	sub-unidades delta del GABA.
ε ₁ ó π ₁	subtipos epsilon o pi del GABA.
μmol/g	micro-mol/gramo.
ρ o π	sub-unidades pi del GABA.



10. ANEXO.

Cuadro III. Características fisicoquímicas de alguna benzodiazepinas más comunes.

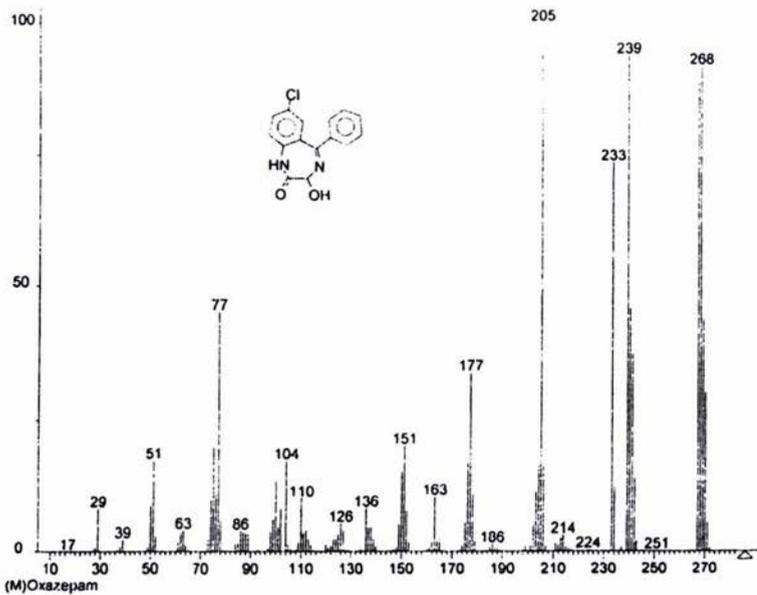
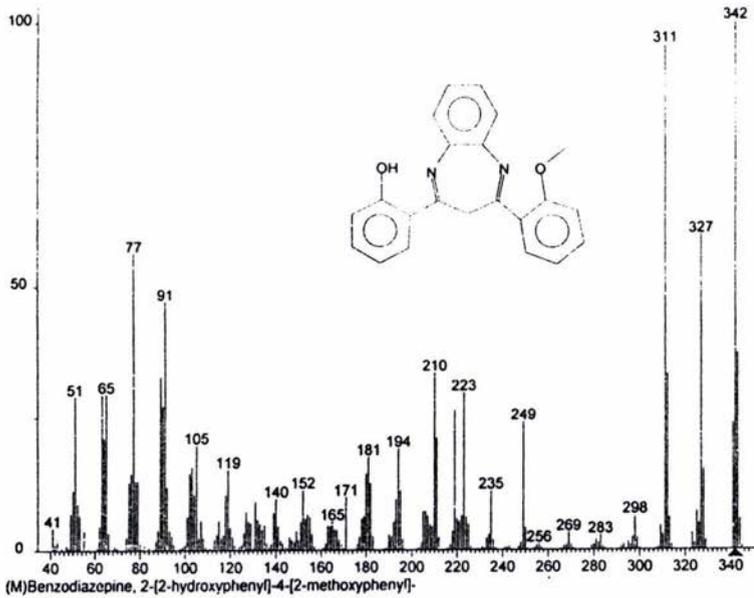
Principio activo	pKa	Características fisicoquímicas.
Clonacepam	$pK_{a1}= 1.5$ $pK_{a2}= 10.5$	Polvo amarillento claro, débil olor y soluble en compuestos orgánicos
Clordiazepoxido	$pK_a= 4.8$	Polvo amarillento e inodoro y sensible a la luz.
Diazepam	$pK_a= 3.5$	Polvo cristalino blanquecino o ligeramente amarillento, prácticamente inodoro, insoluble en agua y soluble en alcohol.
Loracepam	$pK_{a1}= 13$ $pK_{a2}= 11.5$	Polvo cristalino casi blanco, prácticamente insoluble en agua y poco soluble en alcohol
Midazolam	$pK_a= 6.0$	Polvo cristalino color blanco a amarillo claro, soluble en agua y muy liposoluble.



BENZODIACEPINAS UTILIZADAS EN EL ASALTO SEXUAL



Grafica III. Lecturas de Benzodiazepina (arriba) y del oxacepam (abajo) en Espectrometría de Masas.



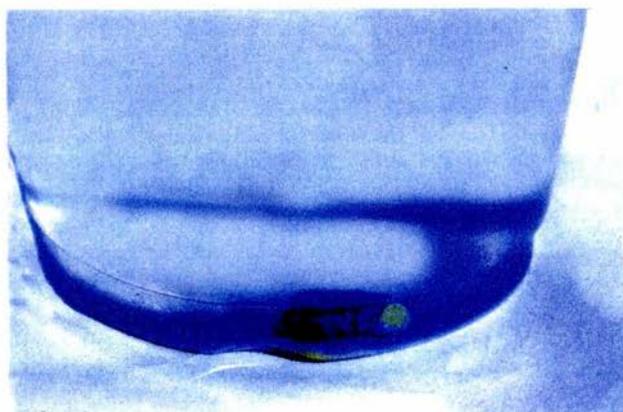
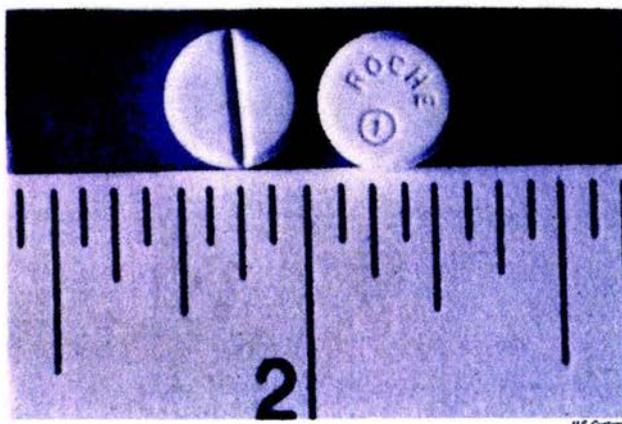


fig.10. Fotografías del medicamento rofinol (rohypnol, en inglés).



11. REFERENCIAS.

1. Katzung BG. *Farmacología Básica y Clínica*. 7a ed. México D.F: Manual Moderno; **1996**. pp. 175-182, 378-390.
2. Leyes y Códigos de México. *Código Civil para el Distrito Federal*. 59a ed. México: Porrúa; **1991**. pp. Pp. 183-189.
3. Fernández A. *Los Delitos Sexuales, Relacionados con Educación de Género*. Gaceta UNAM. sept. **2003**; (3657). pp. 11-12.
4. Mc Cary JL, Mc Cary SP, Álvarez-Gayou JL. *Sexualidad Humana de Mc Cary*. 5a ed. México, DF: Manual Moderno; **1996**. pp.19-20, 313-318.
5. Golden GH, Gotwald WH. *Sexualidad: La Experiencia Humana*. México: Manual Moderno; **1983**. pp.467-488.
6. Correa R. *Crea la Publicidad Arquetipos Sexuales*. Gaceta UNAM. Oct. **2003**; (3665). pp. 3.
7. *Ley General de la Salud*. México, DF: Sista; **2004**. pp. 34-39.
8. Kelly P. *Ninguna mujer busca ser víctima de abuso*. El Universal **2003** Jul 27; Sect.G (col. 2).
9. Bonet RC, Mencías E. *Toxicología de los Psicofármacos*. España: Mosby; **1993**. pp. 175-189.
10. Goodman GA. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9th. ed. E.U.A: McGraw-Hill; **1995**. pp. 344-357.
11. Salvatore JS. *Benzodiazepines and GHB. Detection and Pharmacology*. E.U.A: Humana Press; **2001**. pp. 1-57
12. *Toxicología de Urgencia: Psicofármacos*. <http://www.Biol.unlp.edu.ar/toxicología/seminarios/parte.2/Psicofármacos.html>.



13. Moizeszowicz J, *Psicofarmacología, Psicodinámica II. Aspectos Neuroquímicos, Neuropsiquiátricos y Psicológicos*. México D.F: Paidós; **1998**. pp. 162-192.
14. Rang HP. *Farmacología*. 2a ed. España: Churchill Livingstone; **1992**. pp. 650-655.
15. Velásquez. *Farmacología*. 16a ed. España: McGraw-Hill; **1993**. pp. 317-335.
16. Prys-Roberts C, Hug CC. *Farmacocinética de los Anestésicos*. México D.F.: Manual Moderno; **1996**. pp.139-162.
17. Anderson SC, Cockayne S. *Química Clínica*. México, D.F.: McGraw-Hill; **1995**. pp. 444-463.
18. Cabrera J, Cabrera R. *Aspectos Tóxicos de las Benzodiazepinas y su Tratamiento*. Phronesis Vol. 11 No. 3; **1990**. 53-101.
19. Córdoba. *Toxicología*. Colombia: Manual Moderno. **1999**. pp. 2-23,48-60, 416-427.
20. Salve ML, Amich S, Prieto S. *Laboratorio Clínico Bioquímico*. España: Interamericana-McGraw Hill; **1994**. pp. 463-485
21. Pesce JA, Kaplan LA. *Química Clínica, Métodos*. Argentina: Medica Panamericana; **1991**. pp. 638-653.
22. Kelly P. *Ninguna mujer busca ser víctima de abuso*. La Jornada. **2003** Ene 18. pp. 22
23. Ribe JM, Marti TJ, Pons BR. *Psiquiatría Forense*. México D.F: Salvat Editores S.A.; **1990**. pp. 78-84. Dresibach RH, Robertson WO.
24. Vargas AE. *Medicina Legal*. México D.F: Trillas; **1996**. pp. 124-135.
25. Madrid A. *Tecnología del Vino y bebidas derivadas*. España: Mundi- Prensa Libros S.A.; **1991**. pp. 138-139.



26. Benavent JL. *La Cultura del Vino Cata y Degustación*. España: Servicio de Publicaciones; **1997**. pp. 124-126.
27. Dr. Serrano R. *Uso de los Medicamentos en la Clínica*. México D.F: Interamericana McGraw-Hill; **1999**. pp.18-21.
28. Vogt E, Jacob L. *El Vino: Obtención, Elaboración y Análisis*. 8a ed. España: Acribia S.A.; **1986**. pp. 192-194.
29. Hansten PD. *Interactions and Updates*. E.U.A.: Applied Therapeutics, Inc.; **1990**. pp. 356-357.
30. Goldstein A, Aronow L. *Farmacología*. México D.F: Limusa; **1979**. pp. 236-249.
31. Craig CR. *Modern Pharmacology*. E. U. A.: Library Congress Catalog Card; **1982**. pp. 232-239.
32. Heinz W, Mohr K. *Atlas de Farmacología*. Masson-Salvat: España; **1992**. pp. 142-153.
33. Sewester CS. *Drug Facts and Comparisons*. E. U. A.: Lippincott Company; **1991**. pp. 56-58.
34. *Código Civil Y Código de Procedimientos Civiles del Estado de México*. México: Pac com; **2003**. pp. 107, 179-182.
35. Carrasco GJ. *Responsabilidad Médica y Psiquiatría*. Madrid: Colex; **1990**. pp. 78-84.
36. Knight B. *Medicina Forense de Simpson*. México D.F.: Manual Moderno S.A.; **1996**. pp. 82-86.
37. Alcaraz VM, Colutla VA. *Drogas y Conducta, Interacciones y Aplicaciones*. México: Trillas, **1991**. pp. 94-97.
38. Wesley GC, Brater DC. *Farmacología Médica*. 13a ed. Madrid: Mosby Year Book; **1992**. 214-227.



39. Havard M, Tiziani A. *Fármacos en Enfermería*. 3a ed. México: Manual Moderno; **1996**. pp. 46-49.
40. Ribe JM, Marti TJ, Pons BR. *Conceptos Básicos en las Drogodependencias*. Barcelona: Salvat editores S.A.; **1990**. pp. 145-151.
41. Salva JA. *Tratado de Farmacodinamia*. Madrid: Científico Médica; **1974**. pp. 176-187.
42. Folch A, Zarza RE. *Farmacología: Bases Químicas y Patológicas*. 2a ed. México: Interamericana S.A. de C.V.; **1980**. pp.
43. Clark WG, Brater DC, Johnson AR. *Farmacología Clínica*. 12a ed. México: Médica Panamericana; **1989**. pp. 24-40.
44. Myers DG. *Psicología*. 3a ed. España: Médica Panamericana; **1996**. pp. 510-512.
45. Gauntlett BP, Myers JL. *Enfermería / Principios y Practica Tomo IV*. Madrid: Panamericana; **1993**. pp. 1489-1490.
46. Gross RD. *Psicología: La ciencia de la mente y la conducta*. México: Manual Moderno; **1994**. pp. 372-379.
47. Romero JL. *Implicaciones médico-legales de la Intoxicaciones por Psicofármacos*. Barcelona: Phronesis; **1990**. pp. 357-362.
48. Cid EC. *Introducción a la Farmacocinética*. México, DF: Publicaciones de Organismos Internacionales; **1992**. pp. 57-69.
49. Gangolli S. *The Dictionary of Substances and their Effects*. Vol III. 2nd ed. Holland: The Royal Society of Chemistry; **1999**. pp. 141-142.
50. Quiroz C. *Medicina Forense*. 7a ed. México D.F: Porrúa S.A.; **1973**. pp. 23.
51. Collins VJ; *Principles of Anesthesiology*. 2nd. ed. Philadelphia EUA: Lea and Febiger; **1978**. pp. 496.
52. Riley A, Peet M. *Sexual Pharmacology*. E.U.A: Clarendon Press: **1993**. pp. 136-138.



53. Voet D. *Bioquímica*. España: Omega S.A.; 1990. pp. 676-670, 753-755.
54. Stryer L. *Bioquímica*. Tomo II. 4a ed. España: Reverte S.A.; 1995. pp. 703.
55. Martínez S y Saldivar LS; *Medicina Legal*. 16a ed. México D.F: Editores S.A. de C.V.; 1991. pp. 224-247.
56. Trestrail JH. *Criminal Poisoning. Investigational Guide for Law Enforcement, Toxicologists, Forensic Scientists and Attorneys*. E.U.A: Humana Press; 2000. pp. 65-75.
57. Cook JS, Fontaine KL. *Enfermería Psiquiátrica*. España: Interamericana McGraw-Hill; 1990. pp. 126-131.
58. Goth A. *Farmacología Médica, Principios y Conceptos*. 11a ed. España: dogma; 1984. pp. 246-247
59. Brody TM, Larner J. *Human Pharmacology, Molecular to Clinical*. 3th ed. E.U.A: Mosby; 1998. pp. 455-456.
60. Wittcoff HA, Reuben BG, *Productos Químicos Orgánicos Industriales, Tecnología, Formulaciones y Usos*. Vol. II. 7a ed. México D.F: Limusa Noriega Editores; 2002. pp. 252-255.
61. Hooper NM, Hames BD. *Biochemistry*. 2nd ed. E.U.A: Bios; 2000. pp. 339
62. Lincoln PJ, Thomson J. *Methods Biology Forensic DNA Profiling Protocols*. E.U.A: Humana Press Inc; 1999. pp. 2-7.
63. Leyes y Códigos de México. *Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos*. 120a ed. México: Porrúa; 1997. pp. 78-79.
64. Page. Curtis. Sutter. *Integrated Pharmacology*. España: Mosby; 1997. pp. 114-116.
65. *Manual de Toxicología Clínica, Prevención, Diagnóstico y Tratamiento*. 6a ed. México DF: Manual Moderno; 1999. pp. 148-154.