



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**



ZARAGOZA

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES

**ESTUDIO DE LA INTOXICACIÓN A CAUSA DE LA
INGESTIÓN DEL CICLOPENTOLATO CON BEBIDAS
ALCOHÓLICAS**

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA:

HERNÁNDEZ MARTÍNEZ KAREN ROXANA

ASESOR: MTRO. ANGEL TLAPANCO OCHOA



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.

AGRADECIMIENTOS

A Dios por todas las bendiciones que me ha dado, por la vida que me ha obsequiado.

A mis padres, Guadalupe Martínez y Jaime Hernández

Por los momentos, por su apoyo y comprensión, por que siempre han procurado que me encuentre bien, por sus oraciones, su confianza, consejos, por creer en mi pero sobre todo por el amor y apoyo incondicional que durante toda la vida he tenido.

A mi hermana Moni. Por su apoyo, porque siempre estas en el momento justo, por compartir los momentos de alegría, tristeza, por las desveladas, por la felicidad que le has dado a mi vida. Por tu amistad y amor. Has sido mi inspiración.

A Jonathan Méndez Pérez. Por el cariño, el tiempo, el apoyo, los sabios consejos y por estar a mi lado a lo largo de la carrera.

A mis familiares, por su amor y apoyo.

A mi amiga Sandra L. por todo el apoyo que me diste, las risas, los juegos, la compañía durante la carrera.

A mis amigos por su apoyo, confianza y por los momentos compartidos.

A los profesores que me inspiraron para ser mejor cada día.

A la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, por darme la oportunidad de prepararme para ser una profesionista.

Al Mtro. Valentín Islas Pérez por el apoyo durante el Diplomado.

Al Mtro. Angel Tlapanco Ochoa por asesorarme para la elaboración de este trabajo.

Al Dr. Adelfo N. Reyes Ramírez, QFI. Estela Valencia Plata, QFB. Ma. Galia Martínez Flores, QFB. Francisca Robles López por su atención y tiempo para la revisión de este trabajo.

“La vida esta llena de bellos momentos y muchas veces no nos damos cuenta, por que tenemos una venda en los ojos y no vemos que la felicidad esta enfrente de nosotros”

ÍNDICE

1. RESUMEN	1
2. INTRODUCCIÓN	2
3. MARCO TEÓRICO	3
3.1 Toxicidad	3
3.1.1 <i>Biotransformación</i>	4
3.1.2 <i>Eliminación</i>	7
3.1.3 <i>Tipos de toxicidad</i>	8
3.2 Farmacología	11
3.2.1 <i>Ramas de la farmacología</i>	11
3.2.2 <i>Antagonismo farmacológico</i>	13
3.3 Sistema Nervioso	14
3.3.1 <i>Anatomía del Sistema Nervioso Autónomo</i>	14
3.3.2 <i>Farmacología del Sistema Nervioso Autónomo</i>	14
3.3.3 <i>Organización Funcional de la Actividad Autónoma</i>	15
3.3.4 <i>Química de los neurotransmisores del SNA</i>	15
3.3.5 <i>Receptores Autónomos</i>	16
3.4 Agentes antimuscarínicos	18
3.4.1 <i>Mecanismo de acción</i>	19
3.5 Derivados del tropano	21
3.5.1 <i>Los derivados del tropano en la industria farmacéutica</i>	21
3.5.2 <i>Obtención de alcaloides a nivel industrial</i>	22

3.6 Ciclopentolato	24
3.6.1 <i>Monografía del ciclopentolato</i>	24
3.6.2 <i>Propiedades terapéuticas</i>	26
3.6.3 <i>Proceso metabólico de alcohol etílico</i>	29
3.7 Atropina	31
3.7.1 <i>Antecedentes históricos.</i>	31
3.7.2 <i>Mecanismo de acción de la atropina</i>	31
3.7.3 <i>Acciones farmacológicas de la atropina</i>	32
3.7.4 <i>Efectos tóxicos</i>	35
3.7.5 <i>Efectos colaterales</i>	35
3.8 Técnicas de análisis	36
3.8.1 <i>Cromatografía</i>	36
3.8.1.1 <i>Cromatografía de gases</i>	38
3.8.1.2 <i>Cromatografía de líquidos de alta resolución</i>	44
3.8.2 <i>Espectrofotometría infrarroja</i>	46
3.8.3 <i>Método de análisis de Ciclopentolato en fluidos biológicos</i>	49
3.8.4 <i>Métodos para cuantificar alcohol etílico en fluidos biológicos</i>	51
4. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	54
5 OBJETIVOS	55
6. METODOLOGÍA	56

7. RESULTADOS	57
8 ANÁLISIS DE RESULTADOS	62
9. CONCLUSIONES	63
10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	64
11.APÉNDICE	69

1. RESUMEN

En este trabajo se presenta información acerca del ciclopentolato porque ha sido utilizado de manera ilícita para provocar intoxicación.

El ciclopentolato, un agente antimuscarínico, es un sustituto sintético de la atropina el cual se ha introducido para lograr una mayor especificidad a nivel oftalmológico y presenta menores efectos secundarios que la atropina misma.

El ciclopentolato es un medicamento que ayuda a dilatar la pupila para poder hacer exploraciones de fondo del ojo, pero administrado por vía oral genera una depresión del sistema nervioso central, lo que puede causar la muerte, sobre todo en personas que han ingerido alcohol. Debido a que el ciclopentolato ataca directamente el sistema cardiovascular, cuando este se combina con alcohol incrementa la frecuencia cardiaca provocando así la muerte.

Además el alcohol es corresponsable de la mayoría de los problemas del ser humano a todos los niveles; personal, familiar, laboral y social. La alta disponibilidad y facilidad de adquisición de etanol por vías legales o ilegales, lo convierten en una sustancia de alto impacto social, sin embargo, no es fácil distinguir a simple vista cuando es mezclado con otras sustancias como el ciclopentolato debido a que este último es soluble en alcohol.

Por ello es necesario proporcionar información útil para saber que sustancia se forma al ingerir ciclopentolato y alcohol, por esto, se hace una revisión bibliográfica retrospectiva para determinar que sustancia o sustancias están causando la muerte.

2. INTRODUCCIÓN

La investigación toxicológica es el conjunto de procesos analíticos que tienen por objeto el aislamiento, identificación y determinación cuantitativa de los tóxicos. El análisis toxicológico médico legal tiene algunas peculiaridades: la amplitud y profundidad del análisis, el tiempo aproximado de este y la interpretación de los resultados.

El metabolismo de un tóxico depende a veces de la vía de entrada, en particular cuando la administración se hace por vía oral o intravenosa.

Una sustancia administrada por vía oral puede seguir una ruta metabólica distinta que el administrado por otra vía. La razón está en que al administrar oralmente la sustancia se va a encontrar con:

- Enzimas gastrointestinales secretadas al intestino.
- Flora intestinal que puede metabolizar algunos agentes extraños.
- Enzimas de la mucosa gastrointestinal durante la absorción.
- Acidez gástrica que puede modificar algunos compuestos.

Debido a que la vía de administración influye así como la combinación con otras sustancias en este trabajo se investigará si se forman metabolitos del ciclopentolato que provoquen la muerte.

Ante la factibilidad de una muerte por envenenamiento el perito deberá de tener un cuidado especial y realizar la investigación del caso con una metodología adecuada.

3. MARCO TEÓRICO

3.1 Toxicidad

El toxicólogo forense se puede encontrar con una gran variedad de muestras: vísceras procedentes de una autopsia, fluidos biológicos de individuos vivos para detectar la presencia de algún tóxico bajo cuyos efectos se ha cometido un delito.^{1,2}

Tóxico es cualquier sustancia exógena que aplicada o introducida en el organismo, produce efectos nocivos en el mismo.³

En función de la intensidad y tipo de metabolismo que a su vez dependen diversos factores, un tóxico puede aparecer en los fluidos o tejidos de forma original o biotransformada como metabolito libre o conjugado.^{4,5,6}

Sus propiedades fisicoquímicas y sus metabolitos pueden ser muy distintas a veces incluso entre los metabolitos de un mismo compuesto. Ello determina una distribución característica según los casos y la conveniencia de realizar la investigación en orina, sangre, bilis, etcétera.^{7,8}

Una vez que se sabe que compuesto hay que investigar y donde realizar su búsqueda, se pueden elegir condiciones óptimas para su extracción en medio ácido o básico, disolventes, y técnica de extracción.⁹

El consumo de sustancias con el fin de modificar la conciencia, el humor y la conducta, es una práctica muy antigua. En las últimas décadas esta práctica se ha diversificado en cuanto al tipo de sustancias, se ha extendido a grandes sectores de la población del mundo y se ha convertido en la mayoría de los países en un gran problema.¹⁰

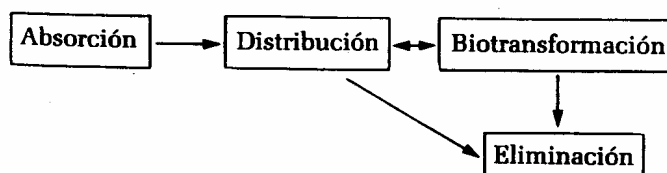
Características de pruebas y métodos que utiliza el toxicólogo forense:

1. Pruebas generales. Deben ser sensibles, aunque no necesariamente específicas y detectar un gran número de sustancias, de modo que los resultados negativos permitan centrar la atención en unos pocos grupos.¹¹

2. Métodos cuantitativos fiables. Una vez que se sospecha de la presencia de una sustancia por las pruebas anteriores, de confirmarse su presencia y cuantificarse al menos por dos técnicas analíticas independientes, basadas en principios químicos diferentes. Se debe tomar en cuenta, las interferencias químicas para evitarlas o de ser necesario seleccionar otros métodos.¹¹

Desde que un tóxico penetra en el organismo, recorre forzosamente un camino hasta alcanzar los sitios donde va a actuar y acabar finalmente por ser eliminado.

Esquema 1. Cinética del tóxico.¹²



Cada uno de estos procesos contribuye en parte a la toxicidad del compuesto

3.1.1 Biotransformación:

Desde el punto de vista analítico la biotransformación es el proceso más importante ya que la mayoría de los tóxicos experimentan cambios metabólicos fundamentales en el organismo para que finalmente aparezcan en la orina y otros fluidos biológicos como productos finales de esta transformación, es por lo tanto de vital importancia conocer el metabolismo así como los factores que lo afectan para saber que metabolitos deberán de ser identificados y en que fluido biológico deberá de ser buscado.¹³

Muchas sustancias químicas que son introducidas en el organismo sufren transformaciones químicas, designándose en general este proceso en transformación metabólica o biotransformación. Estos procesos de transformación son inducidos enzimáticamente y dan lugar a la alteración de la molécula inicial o a la formación de productos resultantes de su combinación con sustancias normales. Hay dos clases de sistemas enzimáticos: una consiste en enzimas que normalmente se encuentran en los tejidos y son responsables de la transformación de sustancias químicas endógenas normales en dichos tejidos. La segunda clase consiste en enzimas que alteran la

estructura de muchas sustancias químicas extrañas pero que no tienen sustratos endógenos normales establecidos.

Un cierto número de sistemas enzimáticos que inducen la transformación de sustratos normales en el organismo son también activos para catalizar modificaciones de sustancias químicas extrañas que en su estructura son lo suficientemente similares al sustrato normal.

Las enzimas metabolizadoras de medicamentos consisten en un grupo de enzimas que están presentes en muchos tejidos pero que son particularmente abundantes en las células hepáticas.

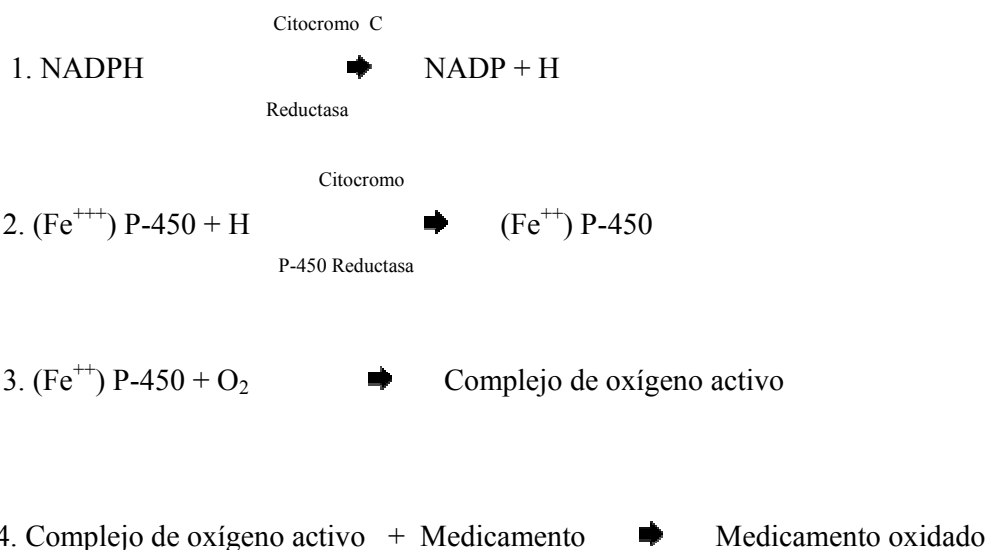
De los diversos componentes de las células hepáticas, el retículo endoplasmático el cual tiene estructuras filamentosas de dos tipos filamentos de superficie lisa y de superficie rugosa. La superficie lisa del retículo endoplasmático es la que contiene gran proporción de enzimas metabolizadoras de medicamentos, mientras que la superficie rugosa esta relacionada con los enzimas implicados en la síntesis proteica. Cuando se rompen las células hepáticas por homogeneización, el retículo endoplasmático se fragmenta; los fragmentos del endotelio reticular liso se llaman microsomas.

Mucha de la información que se ha obtenido con respecto a los enzimas metabolizadores de medicamentos se basa en estudios in Vitro que utilizan la fracción microsómica de las células hepáticas como fuente de dichos enzimas. Estos enzimas microsómicos son capaces de catalizar diversas reacciones de biotransformación, entre las cuales están hidroxilación, desalquilación, desaminación, oxidación de la cadena lateral alquímica, hidrólisis y reducción. Los enzimas microsómicos generalmente no actúan sobre materiales insolubles en lípidos. De hecho en general convierten compuestos liposolubles en compuestos menos liposolubles, dando lugar a sustancias más polares que pueden ser fácilmente excretadas por el riñón y el tracto biliar.

Las reacciones de oxidación y reducción son catalizadas por los sistemas enzimáticos microsómicos hepáticos. Las reacciones de hidrólisis, acetilación y conjugación pueden implicar sistemas enzimáticos de otros tejidos.¹⁴

El material microsómico contiene un sistema oxidásico de función mixta, unido a la membrana. Consiste en un sistema que permite el transporte de electrones entre compuestos mediante la acción de diversas reductasas, más un grupo de hemoproteínas que poseen propiedades oxidásicas. El sistema oxidásico es capaz de atacar al oxígeno molecular (O_2) reduciendo un átomo de oxígeno con la formación de agua, e incorporando el otro átomo de oxígeno a una sustancia química xenobiótica sustitutiva. El sistema microsómico requiere la presencia de fosfonicotinamido adenin dinucleótido reducido (NADPH) y oxígeno molecular para formar un complejo intermedio de oxígeno activo que oxida al medicamento. Esto puede ser considerado como un proceso escalonado que implica inicialmente la oxidación de NADPH por la acción de la flavienzima (citocromo c reductasa), y subsecuentemente en presencia de una hemoproteína reducida llamada P-450 se forma el complejo de oxígeno activo a partir de oxígeno molecular. El P-450 se llama así porque tras complejarse con monóxido de carbono tiene un máximo de su espectro de absorción a 450 nanómetros. El complejo de oxígeno activo oxida al medicamento.

Las reacciones pueden esquematizarse como sigue:



Los mecanismos de biotransformación pueden ser divididos en dos tipos: reacciones no sintéticas que comprenden oxidación, reducción o hidrólisis, y reacciones sintéticas que comprenden la formación de un producto que es biosintetizado a partir de la sustancia (o su metabolito) más un metabolito endógeno. Uno o ambos tipos de transformación

pueden estar implicados en el caso de un agente químico determinado, y en especies diversas las vías de transformación pueden variar, en función de la disponibilidad en dichas especies del sistema enzimático o de los productos endógenos necesarios para las reacciones.

Muchos mecanismos de transformación secuencial dan lugar a la formación de productos intermedios, los cuales tienen una existencia transitoria o son solo productos hipotéticos y que tendrían que ser extremadamente potentes para tener cualquier efecto significativo sobre el organismo.

La determinación de la toxicidad de cualquier compuesto que es transformado metabólicamente es en esencia la determinación de la toxicidad del compuesto inicial y de sus metabolitos.

Hay muchas ocasiones en las que la conversión metabólica de una sustancia química da lugar a la formación de productos que son más tóxicos que el compuesto original.

Un proceso de este tipo puede designarse como toxificación metabólica. Hay que destacar que el hecho de que la toxificación metabólica tenga o no significación práctica, dependerá de la cantidad y potencia del producto metabólico que resulte disponible para el espécimen biológico en consideración.

El hecho de que la toxicidad se deba o no a la biotransformación que da lugar a una sustancia más tóxica depende de la afinidad de los productos de la reacción por los receptores, de la concentración de producto en los centros receptores y de la duración de su presencia en el sistema biológico.¹⁴

3.1.2 Eliminación

La eliminación de un tóxico absorbido depende de la ruta de entrada. La eliminación de tóxicos absorbidos por otras rutas es un proceso prolongado y se inicia una vez que han sido transportados por la sangre, para acabar completándose después de su distribución y biotransformación. Durante la absorción existe un equilibrio entre las concentraciones de un tóxico en la sangre y en los tejidos y órganos. La excreción reduce su concentración en la sangre y puede inducir su paso de los tejidos a la sangre.

En la velocidad de eliminación de los tóxicos y de sus metabolitos influyen numerosos factores:

- Las propiedades fisicoquímicas de los tóxicos, en especial el coeficiente de partición de Nernst (P), la constante de disociación (pK_a), la polaridad, la estructura molecular, la forma y el peso.
- El nivel de exposición y el tiempo de eliminación desde la exposición.
- La ruta de entrada.
- Los compartimentos corporales en los que se hayan distribuido, pues tienen distintas velocidades de intercambio con la sangre y distintos grados de perfusión sanguínea
- La velocidad de la biotransformación de tóxicos lipófilos a metabolitos más hidrófilos
- El estado de salud general del organismo y, en especial, de los órganos excretores (pulmón, riñón, TGI, piel, etc.)
- La presencia de otros tóxicos que pueden interferir en la eliminación

3.1.3 Tipos de toxicidad

a) Toxicidad aguda: se busca la mayor agresividad del fármaco. Se emplean para ello varios grupos de animales a los que se les inyecta una cantidad aleatoria y se busca posteriormente la dosis letal 50 (DL_{50}) que es la cantidad de fármaco que es capaz de matar el 50% de los animales de experimentación. ¹⁴

Esta dosis se obtiene para iniciar los estudios de toxicidad subaguda, jamás en la toxicidad subaguda debe sobrepasarse la DL_{50} .

b) Toxicidad subaguda: a partir de la DL_{50} se administran dosis decrecientes para determinar los efectos nocivos del fármaco.

c) Toxicidad crónica: se hace por periodos de tiempos largos y por diversas generaciones del mismo animal. En este caso los estudios son exhaustivos (se utilizan ratones pequeños).

Una vez determinado que no ha producido el fármaco en los animales se lleva a cabo en los hombres, aunque en algunos casos muchos efectos que no se han producido en los animales pueden ocurrir en el hombre y viceversa.

Vías de entrada del tóxico

Vía de entrada: El metabolismo depende en muchas ocasiones de la vía de entrada en especial cuando se hace por vía oral o intravenosa.^{5, 14}

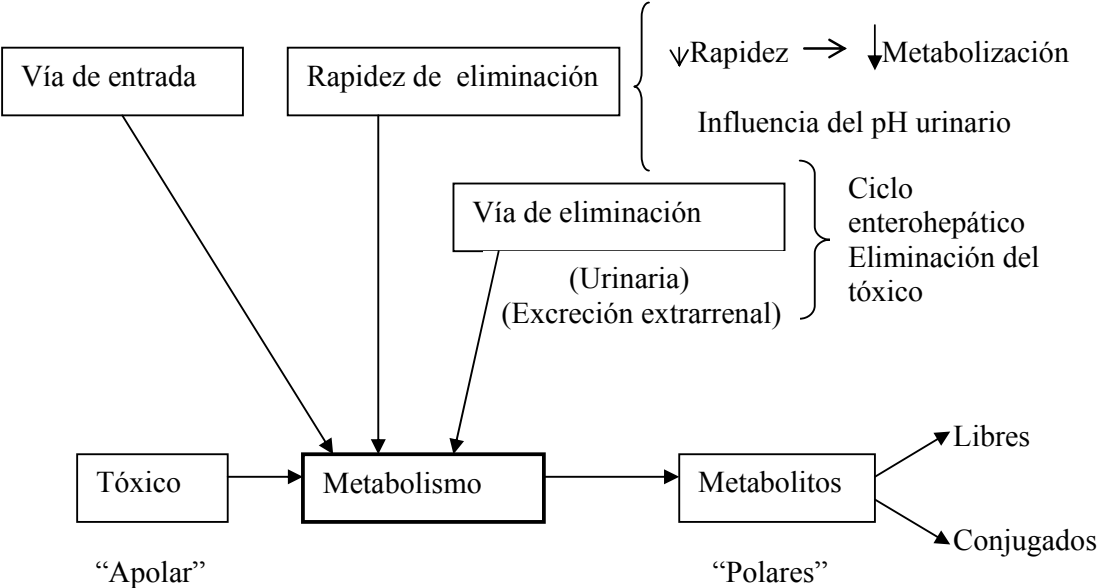
Si es administrado por vía oral sigue una ruta metabólica distinta que la administrada por vía parenteral y en especial por vía intravenosa.

Todo el canal digestivo, desde el esófago hasta el ano, está construido básicamente de la misma manera: una capa mucosa (epitelio) bajo la cual hay tejido conectivo y después una red de capilares y músculo liso. El epitelio externo del estómago es muy rugoso para incrementar la superficie de absorción/secreción. El intestino contiene gran cantidad de pequeños salientes (vellosidades), que absorben los materiales por “bombeo”. La superficie activa de absorción en el intestino es de unos 100 m².

En la vía oral incluso puede apreciarse daño a las mucosas, además de que se encontrará con:

1. Enzimas gastro-intestinales secretadas por el intestino.
2. Flora intestinal que puede metabolizar algunos de los tóxicos.
3. Enzimas de la mucosa bucal y gastro intestinal durante su etapa de absorción.
4. La acidez gástrica que puede modificar a algunos compuestos.¹⁴

Esquema 2. Factores que afectan el metabolismo de los tóxicos.⁹



3.2 Farmacología

Ciencia que abarca el estudio de la historia, el origen, las propiedades físicas y químicas, las asociaciones de los fármacos (los efectos bioquímicos y fisiológicos), los mecanismos de acción, la absorción, distribución, metabolización y excreción; así como los usos terapéuticos de los fármacos.

3.2.1 Ramas de la farmacología

Las dos más importantes son:

- Farmacocinética
- Farmacodinamia

Farmacocinética: Se ocupa de los procesos de absorción, distribución, metabolización y excreción de los fármacos. Estudia el tránsito de los fármacos en el organismo en función del tiempo y sus cantidades en el cuerpo y en la excreta, así como la elaboración de modelos cinéticos aplicables a la interpretación de los datos obtenidos. Estudia lo que le ocurre al fármaco en el organismo.¹⁵

Farmacodinamia: estudia los efectos bioquímicos y fisiológicos de los fármacos y sus mecanismos de acción.¹⁶

Los estudios se pueden llevar a cabo desde un punto de vista:

- Experimental
- Clínica

- Experimental: tiene como objetivo fundamental estudiar la acción de los fármacos sobre los sistemas orgánicos de los animales. Estos estudios se van a realizar a tres niveles:^{15,16}

- Nivel celular: tendríamos la farmacología celular. Estudia la acción de los fármacos sobre las células in Vitro.

- Nivel molecular: se ocuparía de la farmacología molecular. Estudia la interacción entre la molécula de fármaco y la molécula del organismo.

- Nivel bioquímico: tenemos la farmacología bioquímica. Estudia las modificaciones bioquímicas inducidas por los fármacos en los seres vivos. (Animales)

- Clínica: se ocupa del estudio de los efectos y acciones de los fármacos en el hombre.

Farmacodinamia

Los fármacos al introducirse en el organismo realizan sus acciones farmacológicas en unos lugares de acción.¹⁸

La acción farmacológica depende del fármaco y del organismo al que se le administre el fármaco, para que la sustancia química ejerza su acción farmacológica debe estar fijado en su lugar de acción.

Los receptores son grupos de macromoléculas celulares que fijan las sustancias químicas para formar un complejo fármaco-receptor que es la base de la acción farmacológica.¹⁹

Esta unión, salvo excepciones, es reversible, tanto se unen como que se liberan. Un mismo receptor puede recibir a distintas sustancias químicas, son los receptores inespecíficos. En cambio existen receptores que solo pueden recibir a una determinada sustancia química, son los receptores específicos.²⁰

Todos los receptores que al unirse a una sustancia química no ejercen su acción farmacológica son receptores de depósito o transporte, estos receptores son llamados receptores silenciosos o aceptores. Encontramos abundantes aceptores en las proteínas y en las grasas.²¹

Los receptores se sitúan en la célula en:

- membrana celular.
- protoplasma celular.
- núcleo celular

3.2.2 Antagonismo farmacológico

Se puede definir el término **Antagonista** como el de una molécula que se une al receptor sin inducir en él la producción de la función a la que está destinado, por lo que su acción sería la de impedir la del agonista endógeno. En general, por el tipo de unión al receptor, existen dos tipos de antagonista: si se unen al sitio en que el agonista normalmente lo hace se trata de antagonistas competitivos; si lo hacen en otro sitio del receptor, se trata de antagonistas no competitivos.^{16,22}

En el primero de los casos, es posible que el agonista en altas concentraciones (y en función de la Ley de Acción de Masas) desplace al antagonista, permitiendo que la función se presente. Puede deducirse entonces que estas drogas actúan sobre la potencia de un receptor (reduciéndola), sin alterar la eficacia, puesto que el efecto máximo aún puede ser alcanzado (aún cuando sólo es a dosis mucho mayores del agonista que las requeridas habitualmente). Esta posibilidad de que se pueda alcanzar aún el efecto máximo hace que este antagonismo también se conozca como antagonismo superable.

Los antagonistas no competitivos, al situarse en otro sitio del receptor, no pueden ser desplazados por el agonista, por lo que su efecto persistiría aún en presencia de dosis altas de aquél. Por esta razón, este antagonismo también se conoce como No superable.²³

Se puede cuantificar la capacidad de un antagonista competitivo. Esto se hace por medio de un índice conocido como POTENCIA ANTAGÓNICA (pAx), que no es sino el logaritmo negativo de la concentración del antagonista que se precisa para hacer que, para lograr un efecto determinado, se requiera una dosis de agonista x veces mayor que la requerida para lograr dicho efecto en ausencia del antagonista.²⁴

3.3 Sistema Nervioso

El sistema nervioso puede ser dividido esquemáticamente en dos grandes componentes: El Sistema Nervioso Central (**SNC**) y el Sistema Nervioso Periférico (**SNP**).

El SNC incluye las estructuras nerviosas del cerebro y de la médula espinal, situadas dentro del cráneo y del conducto raquídeo respectivamente y el SNP a todos los axones aferentes y eferentes del SNC y a las neuronas localizadas por fuera de esas estructuras centrales. El SNP puede a su vez, ser dividido en dos grandes secciones: El sistema nervioso somático (SNS), voluntario, que inerva exclusivamente al músculo esquelético y cuyos axones emergen del SNC y siguen sin interrupción hasta hacer sinapsis en las uniones neuromusculares.²⁵

Sistema nervioso autónomo (SNA), cuyos axones luego de abandonar el sistema nervioso central hacen sinapsis en neuronas periféricas, formando los ganglios autónomos. Los axones de estas neuronas ganglionares, inervan a su vez a las células efectoras, constituyendo las uniones neuroefectoras.²⁶

3.3.1 Anatomía del Sistema Nervioso Autónomo

Se divide en las siguientes porciones:

- La división Simpática o Toracolumbar
- La división Parasimpática o Craneosacra
- El Sistema Nervioso Entérico (plexo de *Meissner* y plexo de *Auerbach*)

3.3.2 Farmacología del Sistema Nervioso Autónomo

El sistema nervioso autónomo regula o modula importantes funciones orgánicas, esenciales para el desarrollo de una vida normal. Por ejemplo, desarrolla influencias trascendentes en funciones tales como: La respiración, el funcionamiento vascular y cardíaco, las secreciones de glándulas endocrinas y exocrinas, la actividad de los músculos lisos, el metabolismo intermedio, la temperatura corporal, etc.²⁷

3.3.3 Organización Funcional de la Actividad Autónoma

Integración central, a niveles del mesencéfalo y bulbo raquídeo, las dos divisiones del SNA y el sistema endocrino se encuentran integrados entre si con impulsos sensoriales aferentes e información que viene de centros superiores del SNC. A nivel del tallo encefálico, bulbo raquídeo y medula espinal, existen interacciones cooperativas importantes, como el control reflejo que ejercen las fibras sensoriales parasimpáticas en algunos órganos sobre el flujo motor eferente del sistema simpático.²⁸

El SNP conduce impulsos nerviosos aferentes y eferentes de importancia capital para el desarrollo y mantenimiento de funciones orgánicas generales de comunicación, integración y respuesta apropiada. Las fibras aferentes al SNC conducen información iniciada en receptores sensoriales y orgánicos, por ejemplo receptores para la luz, tacto, dolor, presión, olfato, gusto, temperatura, sonido, presión de los vasos sanguíneos (barorreceptores), receptores de distensión de vísceras, receptores sensibles a cambios químicos (quimiorreceptores), del valor de CO₂ sanguíneo del pH, hacia las estructuras correspondientes del SNC. De esa manera el SNC recibe constantemente un número enorme de estímulos-información desde la periferia y desde órganos internos.²⁹

3.3.4 Química de los neurotransmisores del SNA

- Parasimpático (músculo cardíaco y liso, células glandulares y terminales nerviosas)²⁴
 - Fibras preganglionares nicotínicas, liberan acetilcolina
 - Fibras postganglionares muscarínicas, liberan acetilcolina
- Simpático
 - Fibras preganglionares nicotínicas, liberan acetilcolina
 - Fibras postganglionares muscarínicas, liberan acetilcolina (glándulas sudoríparas)²⁹
 - *Alfa y beta, liberan noradrenalina (músculo cardíaco y liso, células glandulares, terminales nerviosas)
 - * Dopa1, liberan dopamina (músculo liso vascular renal)
 - * De la medula suprarrenal, liberan adrenalina y noradrenalina.

3.3.5 Receptores Autónomos

Localización de los colinoreceptores resultado del enlace

- Muscarínico M1 Neuronas del SNC, neuronas de formación de IP₃, postganglionares simpáticas, aumento del calcio intracelular algunos sitios presinápticos.
- Muscarínico M2 Miocardio, músculo liso, Apertura de los canales de algunos sitios presinápticos: potasio, inhibición de la adenilciclase.
- Muscarínico M3 Tejido glandular, vasos de formación de IP₃, y (músculo liso y endotelio): aumento del calcio intracelular
- Nicotínico Nn Neuronas postganglionares, Abertura de canales de Na⁺, algunas terminales K⁺, despolarización colinérgicas presinápticas.
- Nicotínico Nm Placas terminales neuro- Abertura de canales de Na⁺, musculares del músculo K⁺, despolarización.^{29, 30}

Los estímulos son analizados, integrados, frecuentemente almacenados como información codificada, interconectados en distintas regiones nerviosas, para producir finalmente una respuesta apropiada que es dirigida por vías eferentes del SNS voluntario y del SNA involuntario, hacia los órganos efectores correspondientes.³¹

El SNC actúa coordinando numerosas funciones orgánicas, determina directamente el funcionamiento de órganos y sistemas indispensables para la vida, y tiene a su cargo a través de estas funciones y otras más específicas los atributos esenciales del ser humano como el conocimiento, las emociones, el pensamiento, la conducta, memoria y aprendizaje.³¹

Los neurotransmisores y moduladores de la actividad del SN, tanto central como periférico, son numerosos, de naturaleza química variada y con seguridad no fueron aún totalmente individualizados.¹

Pueden ser aminas biógenas como la acetilcolina, noradrenalina, adrenalina, dopamina, 5-hidroxitriptamina o serotonina, histamina o aminoácidos como el ácido gamma amino butírico (GABA), o la glicina (de actividad inhibitoria en membranas neuronales

postsinápticas), aspartato, glutamato, que son neurotransmisores de actividad excitatoria o polipéptidos como la sustancia P y las encefalinas y endorfinas.^{29,30}

La neurotransmisión química de los impulsos nerviosos, constituye así un mecanismo fundamental en la fisiología del SN en general, y determina la posibilidad de interactuar mediante el uso de numerosas drogas a distintos niveles, con los neurotransmisores para modificar las funciones y desarrollar efectos. La interacción puede ocurrir a nivel de los procesos de síntesis, a través de las acciones moleculares del neurotransmisor con su receptor, o alterando su biotransformación. Las acciones químicas se desencadenan a raíz de las modificaciones inducidas, constituyendo la base de la farmacología actual del SN y determina la necesidad de su conocimiento por parte del profesional médico para la aplicación de una terapéutica científica y racional.³²

3.4 Agentes antimuscarínicos

Las acciones específicas del parasimpático (PS) son aquellas que surgen de la estimulación de los receptores muscarínicos ubicados en la terminal postganglionar neuroefectora. Por eso los agentes antimuscarínicos, bloqueadores postganglionares, son los verdaderos agentes parasimpaticolíticos.^{1, 33}

Los fármacos antimuscarínicos ejercen un efecto relativamente específico en los receptores muscarínicos, bloqueando los efectos de la acetilcolina y los agonistas relacionados. La mayoría de estos fármacos presenta poco o ningún efecto sobre los receptores nicotínicos en los ganglios autónomos o en las uniones neuromusculares.

Los fármacos antimuscarínicos que tienen un nitrógeno cuaternario positivamente cargado en su molécula pueden ejercer, además, una débil acción ganglionar o neuromuscular.

Los principales fármacos prototípicos son:

1. La atropina es el principal ingrediente activo en los extractos de belladona,.
2. Se aísla la escopolamina de *Scopolia carniolica* y el *Hyoscyamus niger*.
3. Propantelina (PRO-BANTHIENE).
4. Pirenzepina
5. Clorhidrato de trihexifenidilo (ARTANE)

Los agentes antimuscarínicos producen, instilados en el saco conjuntival, midriasis y parálisis de la acomodación (cicloplejía). Ambas acciones pueden ser necesarias para el tratamiento de iridociclitis, queratitis y coroiditis. La atropina y escopolamina, anticolinérgicos naturales, son agentes muy potentes y de larga duración; sus acciones oculares pueden persistir durante varios días. En cambio, el ciclopentolato y la tropicamida, derivados sintéticos, tienen un efecto mucho más corto, de 6 a 24 horas. Incluso, en soluciones poco concentradas débiles, estos agentes sólo producen midriasis sin afectar la acomodación. El ciclopentolato es ampliamente usado en oftalmología. Estos fármacos suelen emplearse tras extracción de cuerpos extraños o ante abrasiones corneales significativas, en el estudio del fondo de ojo y ante la sospecha de uveítis para prevención de sinequias.

3.4.1 Mecanismo de acción

Los fármacos antimuscarínicos actúan compitiendo con la Acetilcolina por los receptores muscarínicos. La atropina tiene afinidad por los receptores, pero no tiene actividad intrínseca, es decir su combinación con los receptores no presenta efecto agonista alguno. Si existe una concentración suficiente del fármaco en la vecindad de los receptores está ocupada por la atropina, la Acetilcolina puede combinarse con menos receptores y su efecto disminuye. Se ha hallado que los fármacos antimuscarínicos resultan más eficaces para bloquear la acción de los agonista colinérgicos circulantes que para bloquear los efectos de la estimulación nerviosa parasimpática.³⁵

Tabla 1: Clasificación de agentes anticolinérgicos o parasimpaticolíticos³⁵

I-Naturales	Atropina (d-l-hiosciamina) Escopolamina (hioscina)
II-Sintéticos o semisintéticos	a. Anticolinérgicos generales Metilnitrato de atropina Tanato de atropina (Atatranica) Metoscopolamina Butilscopolamina (Buscapina) Homatropina (Paratropina) Difenamyl (Prantal) Propinoxato (Sertal) Octatropina (Espasmo-dioxadol) Clidinio (Librax) Metescopolamina (Mescopil) Metantelina (Banthine) Propantelina (Probanthine) Mepenzolato (Cantril) Trimebutina (Miopran) Pipoxolan (Espasmolit) Adifenina (Espasmo-Cibalena)

Tabla 1 Clasificación de agentes anticolinérgicos o parasimpaticolíticos
(Continuación)

<p>II-Sintéticos o semisintéticos</p>	<p>Isopropamida (Plidex) Valetamato (Epidosan) b. De uso oftalmológico Eucatropina (Euftalmina) Ciclopentolato (Cyclogil Ciclopental) Tropicamida (Alconmydril Midriaticum) c. Antisecretores gástricos (antiulcerosos) Pirenzepina (Bisvanil, Vecosan) Telenzepina d. Antiasmático (broncodilatador) Ipratropio, bromuro (Atrovent) Fenoterol(Berodual) e. Espasmolíticos urinarios Prifinio (Riabal) Flavoxato (Bladuril) f. Anticolinérgicos antiparkinsonianos centrales: Triexifenidilo (Artane) Biperideno (Akineton) Orfenadrina (Distalene)</p>
--	---

3.5 Derivados del tropano

Los alcaloides derivados del tropano son metabolitos secundarios que contienen en la estructura de sus moléculas átomos de nitrógeno secundario, terciario y cuaternario. Algunos de estos alcaloides funcionan como fitoalexinas o también en la interacción planta-insecto, sin embargo se han utilizado como estimulantes, fármacos y venenos.¹⁵

Actualmente se conoce la estructura química de aproximadamente 100.000 alcaloides, los cuales son sintetizados por diferentes rutas biosintéticas que han sido estudiadas desde hace 30 años. Estos estudios han incrementado substancialmente el conocimiento de la variedad de estructuras químicas conocidas y recientemente de la biosíntesis de los alcaloides indólicos, de los cuales se conocen 1500.

Se encuentran en especies pertenecientes a la familia de las *solanaceas*. Dicha familia, cuenta con unos 90 géneros y más de 2,000 especies distribuidos en zonas templadas y tropicales de la tierra. Muchas son originarias de Sudamérica y de México, en donde se encuentran ampliamente distribuidas.

Entre las *solanaceas* se encuentran varias especies que son al mismo tiempo tóxicas y medicinales, como la belladona (*Atropa belladonna*), el estramonio o toloache (*Datura stramonium*), la mandrágora (*Mandragora officinarum*) y el beleño negro (*Hyscyamus niger*), especies que se han utilizado desde la más remota antigüedad como medicinales, pero que contienen *alcaloides* del grupo del tropano lo que las hace altamente tóxicas si no se utilizan debidamente.¹⁶

3.5.1 Los derivados del tropano en la industria farmacéutica

Las plantas superiores son una fuente importante de diversos productos para la industria química, tales como los saborizantes, las fragancias, los pesticidas y los fármacos; tanto que en la actualidad el 25% de las formulaciones farmacéuticas comerciales en los Estados Unidos contienen por lo menos un producto obtenido a partir de plantas. Un caso particular es la adquisición de los alcaloides derivados del tropano tales como la atropina, hiosciamina y escopolamina, los cuales se usan en más de 75 presentaciones farmacéuticas.

Un aspecto muy atractivo en las investigaciones sobre la producción de metabolitos secundarios, y en especial el relativo a los alcaloides con aplicaciones terapéuticas, es su elevado costo en el mercado internacional.³⁶

3.5.2 Obtención de alcaloides a nivel industrial

En la actualidad, existen dos alternativas a nivel industrial para la obtención de alcaloides derivados del tropano.

1. Extracción de estos compuestos a partir de diversas plantas pertenecientes a la familia de las *solanaceas*, principalmente de *Datura stramonium* (estramonio) que contiene de 0.2 a 0.7% y de *Atropa belladonna* (belladona) que contiene de 0.3 a 0.4% en base seca de alcaloides totales. Estos compuestos, deben su gran rango de empleo en la industria farmacéutica a su actividad anticolinérgica y a su acción sobre el sistema nervioso central, estimulando o deprimiendo según sea el caso.³⁷

2. Síntesis química propuesta por Fudor en 1961 y para el caso de la escopolamina la lograda a nivel laboratorio por el mismo autor en el año de 1956. Esta segunda alternativa tiene la desventaja de ser muy costosa debido a la complejidad de la molécula además de no obtenerse en forma pura.

Respecto a la obtención de metabolitos secundarios a partir de plantas, cabe decir que es un proceso que presenta algunas desventajas. Entre las más importantes se encuentran:

- El sacrificio de la planta completa
- Los problemas asociados con el suministro, heterogeneidad, transporte y almacenamiento de la materia prima.

Estos inconvenientes han provocado la búsqueda de nuevas alternativas para obtener metabolitos secundarios de interés comercial a gran escala.

En este sentido, se ha sugerido al cultivo de tejidos vegetales como una estrategia importante para la producción de metabolitos secundarios.

Se ha logrado el cultivo de callos y células en suspensión de una gran variedad de especies productoras de alcaloides derivados del tropano; sin embargo, en todos los casos, los rendimientos han sido mucho menores que los obtenidos en la planta completa.

3.6 Ciclopentolato

3.6.1 Monografía del ciclopentolato^{39, 40, 41}

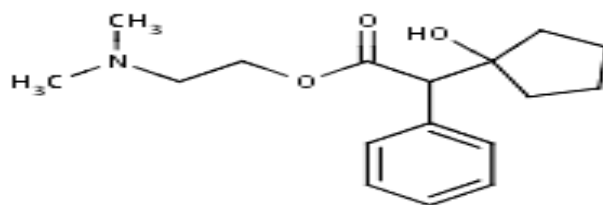
Características físicas y químicas

Nombre: Clorhidrato del éster 2-(dimetilamino)etilo con el ácido α (hidroxiciclopentil)fenil acético ó Clorhidrato de (\pm)-2-(1-hidroxiciclopentil)-2-fenilacetato de 2-dimetilaminoetilo. PM. 327.9

Formula: $C_{17}H_{25}NO_3 \cdot HCl$

Estructura

• HCl



Descripción: Es un polvo cristalino de color blanco, que en reposo desarrolla un olor característico. Funde entre los 137 y 141 °C. El pH es de 4.5 a 5.5 en solución al 1%.

Solubilidad: Muy soluble en agua, completamente soluble en alcohol e insoluble en éter.

Valoración: El Clorhidrato de Ciclopentolato contiene no menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_{17}H_{25}NO_3 \cdot HCl$, calculado sobre la sustancia seca.

Envase y almacenamiento: Conservar en envases de cierre perfecto y almacenar en sitio frío.

Sustancia de referencia: Clorhidrato de Ciclopentolato SR-FNA

Identificación:

A - Absorción infrarroja. En fase sólida.

B - Una solución al 0,2 % responde a la prueba para Cloruro.

pH: Entre 4,5 y 5,5, determinado sobre una solución 1 en 100.

Pérdida por secado: Secar a 105° C durante 4 horas: no pierde más del 0,5 % de su peso.

Residuo de ignición: No más de 0,05 %.

Pureza cromatográfica

Sistema cromatográfico, Solución reguladora, Fase móvil y Aptitud del sistema -
Proceder según se indica en la *Valoración*.

Preparación muestra - Emplear la *Preparación muestra* utilizada para la *Valoración*.

Procedimiento - Inyectar en el cromatógrafo aproximadamente 20 µl de la *Preparación muestra*, registrar el cromatograma durante un período no inferior al doble del tiempo de retención del ciclopentolato y medir las respuestas de los picos. Calcular el porcentaje de cada pico, con excepción del pico del solvente y el pico de ciclopentolato, en el Clorhidrato de Ciclopentolato tomado, por la fórmula siguiente:

$100r_i/r_t$ en la cual r_i es la respuesta de cada pico y r_t es la suma de las respuestas de todos los picos, excluyendo el pico del solvente: no se encuentra más de 1 % de cada impureza individual y no más de 2 % de impurezas totales.

Valoración

Sistema cromatográfico: Emplear un cromatógrafo de líquidos equipado con un detector ultravioleta ajustado a 220 nm y una columna de 4,6 mm × 15 cm con fase estacionaria constituida por hexilsilano unido químicamente a partículas de sílice porosa de 3 a 10 µm de diámetro. El caudal es de aproximadamente 2 mL por minuto.

Solución reguladora: Disolver 660 mg de fosfato dibásico de amonio en 1000 mL de agua. Ajustar con ácido fosfórico a pH 3,0 ± 0,1 y mezclar.

Fase móvil: Preparar una mezcla de acetonitrilo y *Solución reguladora* (7:3) apropiadamente filtrada y desgasificada. Hacer correcciones si fuera necesario

Preparación estándar: Disolver en agua una cantidad exactamente pesada de Clorhidrato de Ciclopentolato SR-FNA, diluir cuantitativamente y en etapas con agua,

si fuera necesario, y mezclar hasta obtener una solución con una concentración conocida de alrededor de 0,1 mg por mL.

Preparación muestra: Transferir alrededor de 100 mg de Clorhidrato de Ciclopentolato, exactamente pesados, a un matraz aforado de 100 mL, diluir a volumen con agua y mezclar. Transferir 5,0 mL de esta solución a un matraz aforado de 50 mL, diluir a volumen con agua y mezclar.

Aptitud del sistema: Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en el *Procedimiento*: la eficiencia de la columna determinada a partir del pico del analito no es menor de 3000 platos teóricos, el factor de asimetría del pico del analito no es mayor de 2,0 y la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no es mayor de 2,0 %.

Procedimiento: Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 μ L) de la *Preparación estándar* y de la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad, en mg, de $C_{17}H_{25}NO_3 \cdot HCl$ en la porción de Clorhidrato de Ciclopentolato tomada, por la fórmula siguiente:

$1000C(r_M/r_E)$ en la cual C es la concentración, en mg por ml, de Clorhidrato de Ciclopentolato SR-FNA en la *Preparación estándar*, considerando el título de la sustancia de referencia y r_M y r_E son las respuestas de los picos de ciclopentolato obtenidos a partir de la *Preparación muestra* y la *Preparación estándar*, respectivamente.

3.6.2 Propiedades terapéuticas

Acción terapéutica.

El ciclopentolato es un fármaco anticolinérgico que bloquea la respuesta del músculo del esfínter del iris y del músculo acomodador del cuerpo ciliar a la estimulación de la acetilcolina. Produce dilatación de la pupila (midriasis) y parálisis de la acomodación (cicloplejía). Su acción comienza en forma rápida y la duración es relativamente corta, ya que la cicloplejía y midriasis residual perduran alrededor de 24 horas. Es un derivado sintético de la atropina es un compuesto con un nitrógeno terciario.^{16, 42}

El ciclopentolato no distingue los receptores muscarínicos selectivos M1, M2 o M3, los bloquea a todos por igual.

Buena absorción en el tracto gastro intestinal, a través de las mucosas y por la conjuntiva. Puede cruzar la barrera hematoencefálica.

Sufren metabolismo hepático. Aproximadamente la mitad se excreta intacto por la orina. También por leche

Mecanismo de acción:

Ejerce su acción a través de un antagonismo competitivo con la acetilcolina y otros antagonistas colinérgicos, por los receptores muscarínicos. El antagonismo como es de tipo competitivo, puede ser superado si se incrementa la concentración de acetilcolina en los sitios receptores.^{45, 46}

Indicaciones.

Se indica para la medida de los errores de la refracción. En oftalmoscopia, para producir cicloplejía en procedimientos diagnósticos, como también midriasis. Tratamiento de uveítis y estados inflamatorios del iris. Midriasis preoperatoria y posoperatoria.

Forma farmacéutica: Solución oftálmica de 0,5, 1 y 2 %.

Dosis usual para adultos: refracción ciclopléjica: aplicar en forma tópica en la conjuntiva una gota de solución a 1% o 2%, repitiendo a los 5 minutos con refracción programada durante 40 o 45 minutos después de la segunda dosis; para oftalmoscopia: 1 gota de solución a 1% o 2% repitiendo a los 5 minutos; uveítis: 1 gota de solución a 0,5% o 1%, 3 o 4 veces por día. Dosis pediátricas: prematuros y lactantes pequeños: 1 gota de solución al 0,5% como dosis única. Niños: 1 gota de solución a 1% o 2% repitiendo cada 5 minutos con refracción programada durante 40 o 45 minutos después de la segunda dosis; oftalmoscopia: 1 gota de solución a 0,5 o 1%; uveítis: 1 gota de solución a 0,5% o 1%, 3 o 4 veces por día. En neonatos no se recomienda la utilización de concentraciones superiores a 0,5%.

Reacciones adversas.

Se ha descrito aumento de la sensibilidad al ciclopentolato en lactantes rubios, pacientes con síndrome de Down y en niños con parálisis espástica o lesión cerebral. Requieren atención médica los signos de toxicidad sistémica: inestabilidad, confusión, fiebre,

taquicardia, sofoco, alucinaciones, rash cutáneo, somnolencia, cansancio o debilidad no habitual. Puede aparecer fotosensibilidad.

Precauciones y advertencias.

Este fármaco produce visión borrosa; de persistir el síntoma más de 36 horas después de suspender la medicación se deberá consultar al médico; también si persiste el aumento de la fotosensibilidad ocular por más de 36 horas. En pacientes con ojos marrones puede ser necesaria una instilación más frecuente o el uso de una concentración más elevada que en los pacientes con ojos azules. Para evitar la absorción sistémica excesiva el paciente debe presionar con los dedos sobre el saco lagrimal durante la instilación y por 1 a 2 minutos después.

Interacciones.

El ciclopentolato puede interferir con la acción antiglaucomatosa del carbacol o la pilocarpina; estos medicamentos contrarrestan el efecto midriático del ciclopentolato. Los inhibidores oftálmicos de la colinesterasa pueden tener antagonizada su acción antiglaucomatosa y miótica por el ciclopentolato.

Probable interacción con alcohol: Su sistema oxidativo es importante en el metabolismo en ciertos lugares, lo que explica la interacción entre algunas sustancias.⁴⁵

La presencia del grupo OH libre en la porción ácida de la molécula es necesaria para la acción antimuscarínica. El anillo bencénico del ciclopentolato determina la pérdida de la actividad específica o eficacia de la molécula, conservando la afinidad, base de su acción antagonista competitiva.⁶⁰

Contraindicaciones.

La relación riesgo-beneficio se evaluará en los siguientes casos: lesión cerebral en niños, síndrome de Down, glaucoma de ángulo cerrado, parálisis espástica en niños.

Tabla 2 Concentración plasmática ⁹

Ciclopentolato	
Dosis (µg)	300
Concentración plasmática una hora después de la aplicación (ng/mL)	3.3
Concentración plasmática máxima ng/mL (tiempo)	8.3 (5 a 15 minutos)
Dosis letal 50 (DL ₅₀)	10 – 100mg

Tabla 3 Venta del ciclopentolato ¹⁰

Nombre comercial	Refractyl ofteno o Eye Mo.
Presentación	Frasco gotero 5 y 15 mL
Concentración	1.0mg/1mL
Precio	\$ 35.00 a \$ 100.00
Venta	Con receta medica

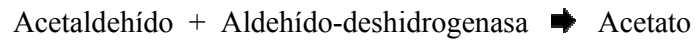
3.6.3 *Proceso metabólico de alcohol etílico*

Vía de la enzima alcohol deshidrogenasa

La principal vía para el metabolismo del alcohol incluye la enzima alcohol deshidrogenada, una enzima citosólica que cataliza la conversión del alcohol a acetaldehído. Esta enzima se localiza en el hígado; sin embargo, también pueden encontrarse en otros órganos como el cerebro y el estómago. ⁴⁶

Durante la transformación del etanol a acetaldehído, el ión hidrógeno es transferido del alcohol al cofactor dinucleótido de adenina nicotinamida (NAD⁺) para formar NADH. Como un resultado neto, la oxidación de alcohol genera un exceso de equivalentes reducidos en el hígado, principalmente como NADH. El exceso en la producción de NADH aparece subyacente a un número de trastornos metabólicos que acompañan el alcoholismo crónico.

El aldehído es ulteriormente convertido en acetato, que forma acetil-coenzima A, el cual entra en el ciclo del ácido cítrico. Los productos finales son dióxido de carbono y agua, esto es:



Sistema oxidativo microsómico del etanol (SOME)

Durante el consumo crónico de alcohol, la actividad del SOME aumenta significativamente. Como resultado, el consumo crónico de alcohol produce aumentos importantes no solo en el metabolismo del etanol sino también en la depuración de otros fármacos que se eliminan por medio del SOME.

El alcohol es absorbido en todas las porciones del tubo digestivo de modo que su concentración en sangre asciende rápidamente tras su ingesta.

3.7 Atropina

Descripción: La atropina es un fármaco anticolinérgico que inhibe la función del parasimpático que se caracteriza por no presentar carga eléctrica. ^{16, 47}

3.7.1 Antecedentes históricos.

El efecto del preparado de *Atropa belladonna* se conoce desde hace mucho tiempo, la historia cuenta que en la época del imperio Romano las damas de sociedad se ponían destilado de esta planta para producirse midriasis y verse más bonitas, de ahí el nombre belladonna. La Atropina como tal se logró sintetizar en el año 1850 y hasta nuestros días se continúa su uso en clínica. En Chile existen algunas plantas que tienen Atropina, como el Chamico, que es una planta de flor amarilla que existe en el sur, o el floripondio; la ingestión de este tipo de plantas produce intoxicación atropínica. ⁴⁸

Esta presente en las hojas secas de la belladonna que contiene además hiosciamina (predominante en la planta fresca) y que se emplea como droga.

3.7.2 Mecanismo de acción de la atropina:

La Atropina es un fármaco capaz de bloquear la acción del sistema parasimpático gracias a dos características farmacodinámicas.

1. Su afinidad por los receptores muscarínicos es mayor que la de la Ach. Por lo tanto, la Atropina va a competir con la Ach endógena por ocupar estos receptores y es la Atropina quien los va a ocupar. La Atropina tiene afinidad específica por los receptores muscarínicos, no tiene afinidad por los receptores nicotínicos ni neuronales, ni musculares. ⁴⁸

2. La Atropina sólo se une a los receptores muscarínicos, pero ella no puede estimularlos ya que carece de actividad intrínseca (actividad intrínseca=0) por lo tanto la molécula de Atropina en sí misma no tiene ningún efecto en los órganos inervados por el parasimpático, los efectos que nosotros observamos son consecuencia de que la Atropina, al unirse a los receptores muscarínicos impide la acción de los de la Ach en esos receptores. ⁴⁸

De esto se deduce que la acción de los anticolinérgicos depende fundamentalmente del tono parasimpático existente en el momento en que comienzan a actuar estos fármacos. Este mecanismo de acción de la Atropina se denomina antagonismo competitivo superable. Es reversible porque el antagonismo desaparece si nosotros logramos aumentar la concentración de Ach en la zona.⁴⁷

Los receptores muscarínicos se dividen en tres subtipos: M1, M2 y M3, pero lo importante es que esta clasificación se debe a la existencia de tres fármacos anticolinérgicos que tienen afinidad específica por cada uno de estos receptores:

M1 Pirenzipina

M2 Metoctramina

M3 Hexahidrosiladifenidol (HH Sid)

De estos tres fármacos anticolinérgicos, la Pirenzipina es el único que se utiliza en clínica.

Con respecto a la Atropina, la Escopolamina y los anticolinérgicos sintéticos, estos tienen igual afinidad por los tres subtipos de receptores muscarínicos.⁵⁰

3.7.3 Acciones farmacológicas de la atropina

La atropina actúa en distintos sitios como se indica a continuación:

A) SNC:

En dosis terapéuticas, la Atropina tiene una leve acción central que apenas se nota (produce una leve excitación).⁴⁸

Los anticolinérgicos se usan principalmente por sus acciones periféricas, no por sus acciones centrales, por lo tanto en el uso clínico se tiende a preferir a la Atropina ya que ella tiene acción periférica y mínimos efectos centrales.

Los anticolinérgicos a nivel central, y en dosis terapéuticas produce una disminución del temblor muscular de la enfermedad de Parkinson. Esto ocurre porque en los ganglios basales del cerebro hay actividad de neuronas dopaminérgica que son inhibitorias, al mismo tiempo existen neuronas colinérgicas que son excitatorias. En el individuo normal existe un balance entre estas dos actividades, excitatoria e inhibitorias. En la enfermedad de Parkinson hay un desbalance entre estas dos actividades ya que hay destrucción de neuronas dopaminérgicas. Antiguamente el Parkinson se trató con

anticolinérgicos para disminuir el predominio de la actividad colinérgica. Actualmente el tratamiento básico de la enfermedad de Parkinson es con agonistas Dopaminérgicos o con precursores de la Dopamina como la L-Dopa y los fármacos anticolinérgicos sólo se utilizan como coadyuvantes.^{48,49}

B) Ojo:

A nivel del ojo, la Atropina produce midriasis, ya que relaja el músculo circular del iris, bloqueando el tono parasimpático de este músculo. La midriasis que se produce es muy grande y esto lleva a que el paciente tenga fotofobia. Esta dilatación pupilar se utiliza para realizar el examen de fondo de ojo. La acción de la Atropina destilada en el ojo durará entre 7 a 12 días, esto debido a que la Atropina se fija al pigmento del iris.^{49,50}

También la Atropina produce aumento de la presión ocular especialmente en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, por lo que en estos casos estaría contraindicada, ya que su acción midriática hace que el iris se repliegue hacia el ángulo iridio-corneal obstruyendo el drenaje del humor acuoso (en un paciente normal la Atropina no aumenta la presión ocular, pero sí puede precipitar el cuadro de glaucoma en pacientes predispuestos).

Otra acción de los anticolinérgicos en el ojo, es que producen cicloplejia, es decir, una parálisis de la acomodación del cristalino producida porque los anticolinérgicos bloquean el tono normal de la contracción ciliar que es mediada por el parasimpático. Este músculo se queda permanentemente relajado lo que impide la acomodación del cristalino para la visión cercana apareciendo visión borrosa.

Por último los anticolinérgicos producen sequedad ocular por que ellos disminuyen la secreción lagrimal.

C) Sistema cardio-vascular:

a) Taquicardia: Los anticolinérgicos aumentan la frecuencia cardiaca porque bloquean los receptores muscarínicos tipo M2 del nódulo sinusal, con esto se anula la acción del Vago en el corazón y queda predominando la acción del simpático. Esta taquicardia va a ser mucho más importante en el adulto joven ya que ellos tienen un predominio del tono

vagal, en cambio, en el recién nacido y el anciano el tono vagal no es de mucha importancia por lo que el aumento de la frecuencia cardíaca no será tan serio.

b) Evita varios tipos de bradicardia refleja vagal: Como, por ejemplo, los reflejos vagales que ocurren por la manipulación quirúrgica de órganos viscerales como el peritoneo. Por esta razón, la Atropina se administra antes de la inducción anestésica. Esta acción de los anticolinérgicos también se debe al bloqueo de los receptores M2.

c) Acción escasa y variable en los vasos sanguíneos: ya que los vasos prácticamente carecen de inervación parasimpática.

D) Sistema respiratorio:

a) Broncodilatación: sirve para tratar las bronquitis obstructivas, sin embargo, todos los anticolinérgicos, salvo por el Bromuro de ipratropio, tienen un efecto negativo ya que ellos inhiben el movimiento ciliar del epitelio bronquial, lo cual es nocivo en las enfermedades respiratorias porque se detiene la movilización de las secreciones y ellas se quedan ahí obstruyendo la vía respiratoria.

b) Disminución de la secreción bronquial faríngea, nasal y salival: Esta acción es útil para prevenir el exceso de secreciones que se producen durante la anestesia general. En estos casos se da Atropina o Escopolamina como premedicación anestésica.⁵⁵

E) Sistema genito urinario:

Disminuye el tono y la contracción vesical y de los uréteres: Esta acción de la Atropina favorece la retención urinaria y en la intoxicación atropínica se producirá un globo vesical. La Atropina está contraindicada en los cuadros de uropatía obstructiva.^{55, 56}

F) Sistema gastro-intestinal:

a) Disminuye el tono y el peristaltismo del estómago, con lo que se retarda la velocidad del vaciamiento gástrico.

b) Disminuye el tono y el peristaltismo intestinal. Por esta acción la Atropina se utiliza en cuadros patológicos que cursan con espasmos o cólico intestinal como las diarreas.

c) Disminuye el tono de la vesícula biliar y de las vías biliares, por lo que se utiliza Atropina para tratar cólico biliar. Para sus usos como antiespasmódicos, la Atropina se utiliza sola o asociada a analgésicos o relajadores directos del músculo liso como es la Papaverina. En los servicios de urgencia existe Atropina asociada a otros dos fármacos.

d) Disminuye la secreción salival

e) Disminuye la secreción gástrica ácida. Estos fármacos fueron los primeros en ser utilizados en el tratamiento de la úlcera péptica, pero no son muy eficaces ya que en los pacientes ulcerosos no cumplían el tratamiento. Lo que ocurre es que la sensibilidad cambia en los distintos órganos y para bloquear la secreción gástrica se necesita una dosis muy grande y por ende, con muchos efectos colaterales.

3.7.4 Efectos tóxicos

En la intoxicación por Atropina puede haber hipertermia que no responde a antipiréticos, conocida como fiebre atropínica (por la parálisis de las glándulas sudoríparas).

La atropina produce vasodilatación cutánea de las áreas de rubor, esto se conoce como rubor atropínico y sirve para diagnosticar la intoxicación por Atropina.^{52, 53}

3.7.5 Efectos colaterales

- Sequedad de boca
- Visión borrosa
- Fotofobia

3.8 Técnicas de análisis

Un Método de análisis es una descripción detallada de la forma en que se lleva a cabo un determinado análisis (cuanti o cualitativo) que incluye: la muestra, la(s) sustancia(s) de referencia, la preparación de reactivos, el uso de instrumentos y equipos, la generación de la curva de calibración (si es el caso), la forma de realizar los cálculos y el análisis de resultados. Esta definición estaría sujeta a lo que la Entidad Mexicana de Acreditación (EMA) denomina Procedimiento de medición. Por otra parte, una técnica analítica se refiere a la definición de la EMA de Método de medición, que consiste en una definición genérica del proceso de análisis a realizar sobre una determinada muestra.⁵²

3.8.1 Cromatografía

Las separaciones cromatográficas son literalmente tan antiguas como la tierra. Naturalmente el fenómeno que ocurre, tal como la migración de gases por la corteza terrestre y la percolación de agua por rocas, arcilla y tierras, resulta en un movimiento más rápido (separación) y concentración de algunas sustancias más que otras. Sin duda, la forma más usada de separaciones analíticas desarrolladas es la cromatografía, una técnica que encontró aplicación para todas las ramas de la ciencia.^{53,54}

Existen diversas definiciones del fenómeno de la cromatografía, dentro de estas destacan las siguientes:

1. Es una técnica mediante la cual los componentes en una muestra son acarreados por una fase gaseosa o líquida, y son resueltos mediante pasos de adsorción-desorción sobre la fase estacionaria.
2. Es un proceso de separación en donde una mezcla es aplicada como una zona inicialmente reducida a un adsorbente poroso estacionario, y los componentes experimentan una migración diferencial por el flujo de la fase móvil, la cual puede ser un líquido o un gas.
3. Es un proceso de separación que se lleva a cabo por una distribución de sustancias entre una fase móvil y una estacionaria. Estas sustancias pasan por el sistema cromatográfico al ser distribuidas entre la fase móvil y la fase estacionaria. Como una

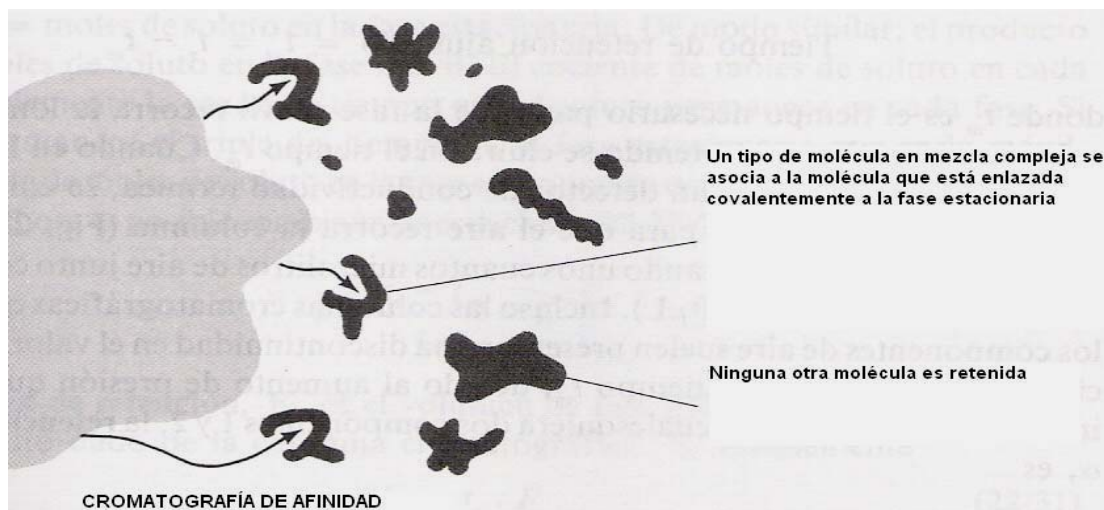
consecuencia, las sustancias son eluidas en la columna por orden inverso a sus coeficientes de distribución con respecto a la fase estacionaria.

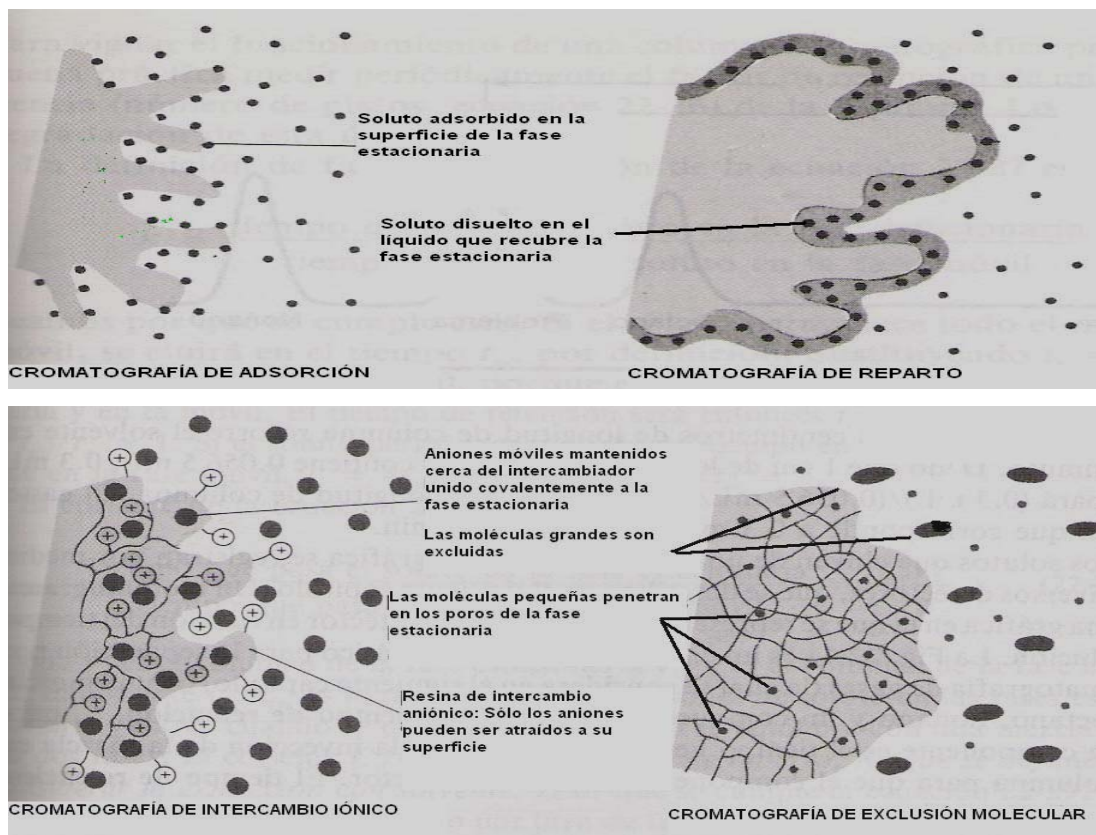
4. La Unión Internacional para la Química Pura y Aplicada (1993) la clasificó como un método físico de separación en que los componentes a ser aislados están distribuidos entre dos fases, una de las cuales está en estado estacionario y la otra en movimiento en una dirección definida.

5. Keulemans ha definido la *cromatografía* como un proceso físico de separación en el cual los componentes a separar se distribuyen entre dos fases, una de las cuales constituye la *fase estacionaria* , de gran área superficial, y la otra es un fluido (*fase móvil*) que pasa a través o a lo largo de la fase estacionaria.

Por lo tanto, el proceso cromatográfico involucra la distribución de los analitos presentes en una mezcla a separar entre dos fases inmiscibles entre sí. Una de ellas es la fase estacionaria, la cual puede ser un sólido o un líquido adsorbido o enlazado covalentemente sobre un soporte poroso de gran área superficial. La fase móvil es un fluido (gas, líquido o fluido supercrítico) que se usa como portador de la mezcla.

Figura 1. Tipos de separación cromatográfica. ⁵³





3.8.1.1 Cromatografía de gases

A) Antecedentes

La cromatografía de gases (CG) es una técnica analítica que permite separar un 10-20% de los compuestos conocidos. Para que un compuesto sea compatible en análisis por CG, debe tener suficiente volatilidad y estabilidad térmica, que todas o algunas de las moléculas de los compuestos estén en la fase vapor o gas a 400- 450 °C o abajo, y que no se degraden en estas temperaturas. Cabe aclarar, que las muestras típicas para CG contienen normalmente moléculas de bajo peso molecular, son volátiles y estables a altas temperaturas. Luego entonces, los disolventes residuales en fármacos y productos farmacéuticos pueden analizarse mediante CG. Puede ocurrir el caso de que la molécula no sea volátil, pero puede formarse un derivado de la misma de alta presión de vapor, que le permita ser analizada.^{55,56}

La sugerencia para usar un gas como la fase móvil fue hecha por Martin y Synge en 1941, pero no fue implementada hasta el trabajo de James y Martin (1952) en cromatografía líquido-gas y los trabajos de Cremer y Prior (1951) y Cremer y Müller

(1952) en cromatografía sólido-gas. Desde entonces, la cromatografía de gases se ha desarrollado rápidamente, en particular durante la década de 1960-1970, la técnica ha sido aplicada en muchas áreas de investigaciones analíticas y bioquímicas. La introducción de columnas capilares de sílica fundida químicamente enlazada fue una innovación reciente en cromatografía de gases, más comúnmente referido a Cromatografía de Gases de Alta Resolución (CGAR).⁵⁶

En la cromatografía de gases (CG), la muestra es vaporizada e inyectada dentro de las columnas cromatográficas, donde se separan sus múltiples componentes. La elución es llevada por el flujo de una fase móvil gaseosa inerte y la fase estacionaria puede ser un líquido o un sólido.

El principio general de la cromatografía es aplicable a la cromatografía de gases. El gas acarreador sirve como la fase móvil que eluye los componentes de una mezcla desde una columna que contiene una fase estacionaria inmovilizada. Este reparto se realiza de forma diferencial para cada uno de los solutos, dependiendo de la solubilidad que éstos presenten con la fase estacionaria. En contraste con muchos otros tipos de cromatografía, la fase móvil no interactúa con las moléculas de los analitos.

Entre los gases acarreadores (la fase móvil de CG), se incluyen helio, argón y nitrógeno que son químicamente inertes. La fase estacionaria en cromatografía sólido-gas tiene una superficie grande, en la cual la adsorción de las especies de los analitos (solutos) toma lugar. En cromatografía líquido-gas, una fase estacionaria es un líquido que está inmovilizado en la superficie de un soporte sólido por adsorción o por enlace químico.

La separación por cromatografía de gases ocurre por las diferencias en las posiciones de equilibrio de adsorción entre los componentes gaseosos de la muestra y las fases estacionarias.

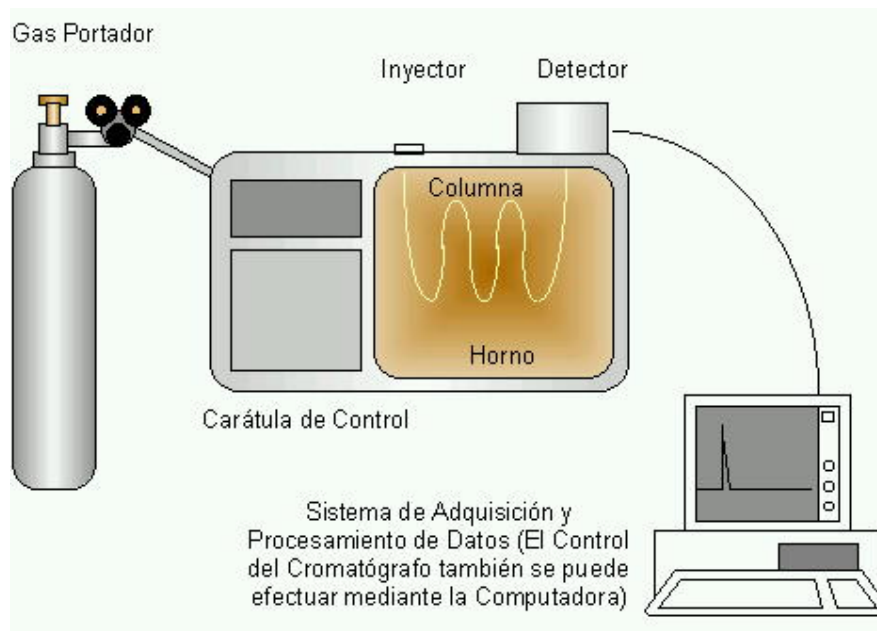
En la CG la distribución es dependiente de la presión de vapor del componente, las propiedades termodinámicas de la banda del componente más grande y la afinidad de la fase estacionaria; el equilibrio es dependiente de la temperatura. Por lo tanto, la importancia de seleccionar la fase estacionaria de la columna y la programación de la temperatura de la misma optimizan la separación.⁵⁷

B) Cromatógrafo de gases.

Uno o más gases altamente puros son suministrados para el CG. Uno de los gases (llamado el gas acarreador) fluye dentro del inyector, por la columna y después entra al detector. Una muestra es introducida al inyector, usualmente con una jeringa o un aparato de muestreo exterior. El inyector usualmente se calienta a 150- 300 °C, lo cual provoca que los solutos volátiles de la muestra se vaporicen. Los solutos vaporizados son transportados dentro de la columna por el gas acarreador. La columna es mantenida en un horno de temperatura controlada. Los solutos viajan a diferentes velocidades por la columna por sus propiedades físicas y la temperatura y composición de la columna.

Como cada soluto eluye de la columna, entra al detector caliente. Una señal electrónica se genera a partir de la interacción el soluto con el detector. El tamaño de la señal se registra por un sistema de datos y graficado contra tiempo para obtenerse un cromatograma.

Figura 2. Los componentes básicos de un sistema de CG.



C) Partes del Cromatógrafo de Gases

a) Sistema de inyección.

Con objeto de introducir una muestra líquida en una columna empacada, se requiere un puerto para muestra, que usualmente contiene un tubo de vidrio dentro de un bloque metálico caliente. La muestra se inyecta con una jeringa a través de un septo de goma por la necesidad de sostener la jeringa, la muestra se inserta directamente al tubo que sujeta a la columna cromatográfica. La temperatura del puerto de inyección está controlada y ajustada normalmente a 50 °C por arriba de la columna. Esta temperatura elevada asegura la evaporación rápida de la muestra y el gas acarreador lleva la muestra vaporizada a la fase estacionaria. Por lo general, las columnas analíticas requieren de 0.1 a 10 μL de muestra.

b) Columna

Es el lugar donde ocurre la separación. Los materiales con los cuales generalmente se pueden elaborar las columnas son: cobre, aluminio, acero inoxidable, vidrio o teflón; sus dimensiones típicas son de 2 a 6 mm de diámetro interno y de 1 a 3 m de longitud cuando está empacada con un material de fase estacionaria o de 0.2-0.7 mm de diámetro interno y de 10 a 100 m de longitud para una columna capilar.

El relleno puede ser un sólido o un líquido recubriendo un sólido.

Hay dos tipos:

- Columnas empacadas
- Columnas capilares

c) Soporte

La función básica del soporte es la de "mantener" (sostener, retener) la fase estacionaria. Idealmente debería ser un material inerte que "mantiene" la fase estacionaria sobre su superficie como una película delgada.

La mayoría de los soportes cromatográficos están hechos de tierra de diatomita, que químicamente es sílice con algunas impurezas, también se conoce como tierra de diatomáceas ó Kieselguhr (palabra alemana); este tipo de soporte es el más utilizado debido a su estructura, superficie y disponibilidad.

Podemos resumir que un buen soporte debe reunir las siguientes características:

- Elevada Superficie por unidad de volumen.
- Estabilidad Térmica.
- Dureza mecánica suficiente para que pueda resistir los procedimientos de

d) Fase estacionaria

Puesto que al analista le interesa la selectividad de la columna para una diversidad de grupos funcionales, es importante clasificar cada fase estacionaria por su habilidad para retardar grupos funcionales específicos. Las fases estacionarias se pueden clasificar con el método desarrollado por Rohrschneider y ampliado por McReynolds. Involucra la medición de los índices de retención (IR) de compuestos "índice" seleccionados, en una columna empacada con una fase estacionaria en particular. Estos valores de IR se comparan con los obtenidos para los mismos compuestos índice con una columna de escualeno. La diferencia determina el grado en el que cada compuesto índice es retardado por la fase estacionaria. Es una medida de la interacción soluto-disolvente debida a todas las fuerzas intermoleculares distintas de las fuerzas de dispersión de London.

e) Fase Estacionaria Líquida

Al hablar de fase estacionaria líquida entramos en contacto con dos palabras o términos: Polaridad y Selectividad.

Al clasificar las fases líquidas según sus polaridades cromatográficas, deben tenerse en cuenta constantes que determinan dicha polaridad.

Para definir y describir el parámetro polaridad en cromatografía, podemos decir que la polaridad de una fase estacionaria líquida se refiere a las interacciones intermoleculares que involucra dipolos permanentes.

Selectividad es definida como las diferentes atracciones intermoleculares.

Varias cualidades debe de reunir un líquido para servir como fase estacionaria:

- Viscosidad.
- Tensión Superficial.
- Presión de Vapor.
- Selectividad respecto a los componentes de la fase móvil.

- Reversibilidad del Reparto.
- Estabilidad Térmica.

f) Gas acarreador

El gas acarreador cumple básicamente dos propósitos: transportar los componentes de la muestra y crear una matriz adecuada para el detector.

Un gas portador debe reunir ciertas condiciones:

- Debe ser inerte para evitar interacciones (tanto con la muestra como con la fase estacionaria).
- Debe ser capaz de minimizar la difusión gaseosa.
- Fácilmente disponible y puro.
- Económico.
- Adecuado al detector a utilizar.

Los gases son suministrados usualmente por cilindros a presión. Es en extremo importante que todos los gases sean limpiados, tanto como sea posible, de los contaminantes que pudieran interferir en la cromatografía o causar ruido en el detector.

g) Detector

Un detector es un dispositivo para revelar la presencia de las sustancias eluidas a la salida de la columna cromatográfica; capaz de convertir una propiedad física, no medible directamente, en una señal tratable y ofrecer información sobre la naturaleza y magnitud de la propiedad física.

En cromatografía, un detector funciona comparando una propiedad física entre el gas portador puro y el mismo gas portador llevando cada uno de los componentes que previamente se han separado en la columna; esta acción se traduce en una señal tipo eléctrica, que posteriormente se amplificará mediante un registrador gráfico ó integrador, permitiendo indicar el momento en que salen de la columna los componentes.

3.8.1.2 Cromatografía de líquidos de alta resolución

A) Antecedentes

Aproximadamente el 80% de los compuestos conocidos no pueden ser analizados por cromatografía de gases, ya sea porque son insuficientemente volátiles y no pasan a través de la columna, o porque son térmicamente inestables y se descomponen en las condiciones de separación. La cromatografía de líquidos de alta resolución (CLAR) no está limitada por la volatilidad o la estabilidad térmica de la muestra. La CLAR es capaz de separar macromoléculas y especies iónicas, productos naturales termolábiles, materiales poliméricos y una gran variedad de otros grupos polifuncionales de alto peso molecular. La separación cromatográfica en CLAR es el resultado de las interacciones específicas entre las moléculas de la muestra con ambas fases, móvil y estacionaria. Tales interacciones esencialmente no existen en la fase móvil para la cromatografía de gases. La CLAR ofrece una mayor variedad de fases estacionaria, lo que permite una mayor gama de estas interacciones selectivas y más posibilidades para la separación.

Todas las formas de cromatografía de líquidos son procesos de migración diferencial, donde los componentes de la muestra son selectivamente retenidos por una fase estacionaria. Frecuentemente se usan mecanismos de separación combinados, complicando la interpretación teórica, pero casi siempre aumentando la selectividad. El equipo para realizar cromatografía se describirá posteriormente, al igual que la optimización del rendimiento de la columna. El conocimiento de la estructura molecular de los componentes de la muestra es muy útil en la selección de un método de cromatografía líquida.⁵⁵

B) Cromatógrafo de líquidos

La instrumentación general para CLAR incorpora los siguientes componentes, que se muestran en la figura 3.

1. Hay un recipiente de disolvente para la fase móvil.
2. La fase móvil debe suministrarse a la columna por medio de algún tipo de bomba. Para obtener separaciones basadas tanto en tiempo de análisis corto, o bajo presión óptima, es deseable un intervalo amplio de presiones y gastos. El sistema de bombeo

debe estar libre de pulsos o tener un amortiguador de pulsos para evitar generar en el detector inestabilidad de la línea base.

3. Se utilizan válvulas o “loops” de muestreo para inyectar la muestra en el flujo de fase móvil justo en la cabeza de la columna de separación. Las muestras deben disolverse en una porción de la fase móvil para eliminar el innecesario pico del disolvente.

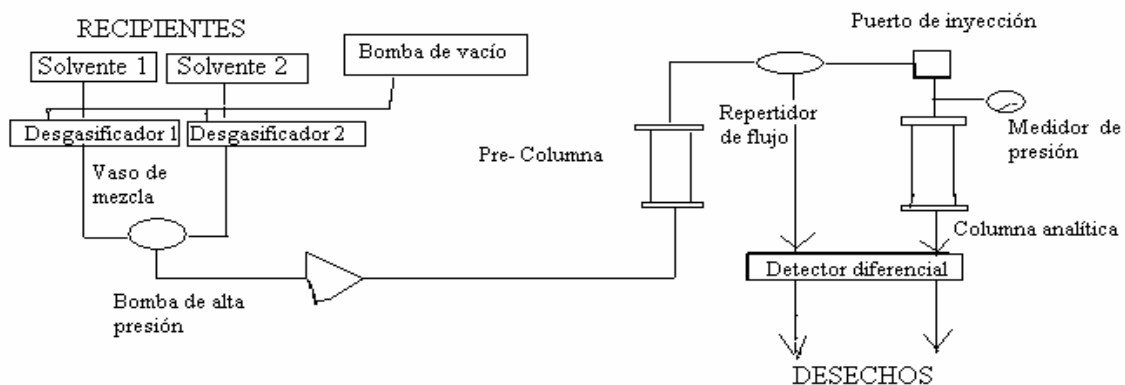
4. Delante de la columna de separación puede haber una precolumna o un filtro en línea para impedir la contaminación, principalmente por partículas pequeñas.

5. Para medir la presión de entrada a la columna se inserta un manómetro al frente de la columna de separación.

6. La columna de separación contiene el empaque necesario para efectuar la separación de CLAR deseada. Dicho empaque puede consistir en sílices para cromatografía de adsorción, fases enlazadas para cromatografía líquido-líquido, grupos funcionales de intercambio iónico enlazados al soporte estacionario para ese tipo de cromatografía, geles de porosidad específica para cromatografía de exclusión o algún otro empaque exclusivo para un método de separación específico.

7. Un detector con algún tipo de dispositivo para el manejo de datos, completa la instrumentación básica.

Figura 3. Partes del cromatógrafo de líquidos.



C) Suministro de la fase móvil

La fase móvil debe ser suministrada a la columna en un intervalo amplio de gastos y presiones. Para poder utilizar una variedad de disolventes orgánicos e inorgánicos, la bomba, sus sellos y todas las conexiones deben estar hechas de materiales químicamente resistentes a la fase móvil.

Una bomba debe ser capaz de operar por lo menos a 100 atm (1500 psi), una presión adecuada para los cromatógrafos más económicos. De todas formas, 400 atm (600 psi) es un límite de presión más deseable. Una consideración importante para el trabajo con elución por gradiente o cuando se busca el disolvente óptimo es la facilidad con que se pueden cambiar los disolventes.

Los disolventes para CLAR son filtrados normalmente por quien los fabrica, sin embargo, es posible la acumulación de partículas en suspensión que pueden afectar al cromatógrafo. Estas partículas en suspensión provienen generalmente de fuentes tales como la exposición al ambiente de los recipientes donde se guardan al momento de trasvasarlos, de la degradación lenta y paulatina del material de envase, de la degradación misma de los disolventes o, en el caso del agua, de la contaminación con microorganismos. Las partículas pueden ocasionar costosos daños a: la bomba, la precolumna, la columna misma o al sistema de detección.⁵⁶

Con base en lo anterior, es necesario que el disolvente se filtre antes de utilizarse, normalmente esto se hace a través de filtro de membrana porosa de diferentes materiales, con un diámetro de poro de 0.4 μm .

Por otra parte, en el momento de abrir una nueva botella de disolvente para CLAR se expone el interior del disolvente a la atmósfera y empieza a acumular gases disueltos.

Estos gases traen como consecuencia la entrada de burbujas a la bomba, a la columna o al detector, alterando su funcionamiento o, en el peor de los casos, aumentando su desgaste; así mismo, gases como el oxígeno pueden producir mayor interferencia en los detectores de fluorescencia y electroquímicos. El nitrógeno disuelto es el otro componente de la atmósfera que puede generar burbujas en la columna de HPLC y cuando el disolvente entra al detector produce picos falsos y desviaciones de la línea base. El dióxido de carbono disuelto, algunas veces, puede ser la causa de los cambios

de pH en el sistema de disolvente. Para evitar estos problemas, es recomendable que, ya sea a través de ultrasonificación, burbujeo de helio, desgasificación electrónica en línea o desgasificación al vacío en línea, se evite la entrada de gases disueltos al sistema cromatográfico.

3.8.2 Espectrofotometría infrarroja

A) Antecedentes

Los primeros equipos comerciales aparecieron a mediados del siglo XX, habiéndose impulsado su desarrollo durante la Segunda Guerra Mundial, cuando se utilizó para la síntesis de caucho sintético (para el control de la concentración y pureza del butadieno empleado en la síntesis del polímero).

En la última década del siglo XX aparecieron en el mercado los espectrómetros de transformada de Fourier, ampliando las posibilidades de esta técnica.

B) Fundamentos

Esta espectroscopia se fundamenta en la absorción de la radiación IR por las moléculas en vibración. Una molécula absorberá la energía de un haz de luz infrarroja cuando dicha energía incidente sea igual a la necesaria para que se de una transición vibracional de la molécula. Es decir, la molécula comienza a vibrar de una determinada manera gracias a la energía que se le suministra mediante luz infrarroja.⁵⁵

Pueden distinguirse dos categorías básicas de vibraciones: de tensión y de flexión. Las vibraciones de tensión son cambios en la distancia interatómica a lo largo del eje del enlace entre dos átomos. Las vibraciones de flexión están originadas por cambios en el ángulo que forman dos enlaces.

En principio, cada molécula presenta un espectro IR característico (huella dactilar), debido a que todas las moléculas (excepto las especies diatómicas homonucleares como O₂ y Br₂) tienen algunas vibraciones que, al activarse, provocan la absorción de una determinada longitud de onda en la zona del espectro electromagnético correspondiente al infrarrojo.

De esta forma, analizando cuales son las longitudes de onda que absorbe una sustancia en la zona del infrarrojo, podemos obtener información acerca de las moléculas que componen dicha sustancia.

La espectroscopia infrarroja tiene su aplicación más inmediata en el análisis cualitativo: detección de las moléculas presentes en el material.

En la zona del espectro electromagnético IR con longitudes de onda del infrarrojo medio (entre 4000 y 1300 cm^{-1}) se suelen observar una serie de bandas de absorción provocadas por las vibraciones entre únicamente dos átomos de la molécula. Estas vibraciones derivan de grupos que contienen hidrógeno o de grupos con dobles o triples enlaces aislados.

En la zona del espectro electromagnético IR con longitudes de onda comprendidas entre 1300 y 400 cm^{-1} (infrarrojo lejano), la asignación de las bandas de absorción a vibraciones moleculares es más difícil de realizar, debido a que cada una de ellas está generada por absorciones individuales sumadas (multiplicidad de las bandas). Es la denominada zona de la huella dactilar (flexión de enlaces CH, CO, CN, CC.). En esta zona de longitudes de onda, pequeñas diferencias en la estructura y constitución de las moléculas dan lugar a variaciones importantes en los máximos de absorción.

C) Aplicaciones

La espectroscopía infrarroja es una de las técnicas espectroscópicas más versátiles y de mayor aplicación. Las posibles aplicaciones de esta técnica son por tanto innumerables. Sin embargo, a continuación se citan algunas de las aplicaciones más importantes:

- Caracterización e identificación de materiales:
 - Polímeros y plásticos
 - Sólidos inorgánicos (minerales, catalizadores, materiales compuestos)
- Análisis de productos farmacéuticos y de síntesis.
- Análisis de contaminantes
- Ciencia Forense (identificación)
- Biomedicina (análisis de tejidos)
- Conservación artística (análisis de pigmentos, materiales utilizados)
- Industria del reciclaje (identificación de materiales poliméricos)
- Agricultura y alimentación (IR cercano)
- Seguimiento de procesos químicos

- Polimerizaciones, curado, reticulaciones
- Reacciones catalíticas

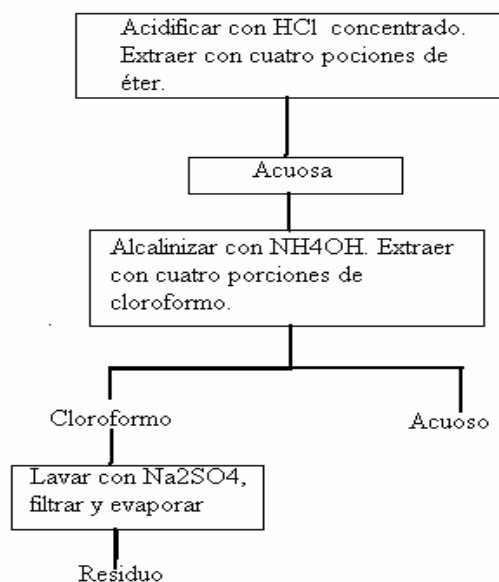
D) Requisitos y limitaciones

Se trata de una técnica no destructiva. En el caso del modo de trabajo de transmisión, las muestras sólidas deben mezclarse con KBr y molerse antes de conformarse en forma de pastilla.

3.8.3 Método de análisis de Ciclopentolato en fluidos biológicos

El ciclopentolato es una base débil, debido a que ha sido administrado por vía oral se puede encontrar en el tracto gastrointestinal.

Diagrama del Método de extracción en fluidos (orina, lavado gástrico)



Este fármaco es liposoluble, característica que le permite una rápida penetración a través de las membranas celulares y ser así captado por los tejidos. La liposolubilidad hace que se distribuyan y concentren en la grasa corporal.

Técnica

Muestra: Cerebro

Emplear un cromatógrafo de líquidos equipado con un detector ultravioleta ajustado a 220 nm.

Columna de 4.6 mm x 15cm.

Método

- a) Se pesa la muestra (preferentemente 20 -50 g).
- b) La alícuota de trabajo se corta con ayuda de bisturí hasta obtención de una papilla.
- c) Se colocan 35 ml. de ácido clorhídrico al 10% homogeneizando por agitación.
- d) Se deja en reposo en campana a temperatura ambiente 72 horas, homogeneizando c/24 horas.
- e) Se filtra la papilla a presión reducida.
- f) El líquido de filtrado se recoge en vaso de precipitado y se friza (- 20° C) hasta solidificación de la fase lipídica.
- g) Se retira la fase lipídica solidificada y descarta.

Extracción

La fase acuosa acidificada obtenida se divide en dos partes iguales: alícuota 1 y alícuota 2.

Método de extracción ácido:

La alícuota 1 se incorpora a la fase estacionaria. Se deja interactuar 15 minutos, se eluye con 40 mL de Cloroformo. El eluido se evapora a temperatura ambiente bajo corriente de nitrógeno.

Método de extracción alcalino:

La alícuota 2 se alcaliniza con ácido nítrico concentrado a pH 10-11. Se incorpora a en la columna y deja interactuar 15 minutos, se eluye con 40 mL de cloroformo.

Estudio Cromatográfico:

A- Extracto ácido:

B- Extracto alcalino:

Procedimiento:

Los extractos obtenidos son reconstituídos con 0.5 mL en agua y se dividen en dos volúmenes iguales para ser sometidos a diferentes estudios cuali y cuantitativos.

Se efectúa el depósito de las muestras en las placas, sembrando con soluciones testigo.

Se realiza el desarrollo cromatográfico en Cloroformo-Acetona (80:20). Se secan las placas en corriente de aire,

La confirmación de la sustancia hallada se realiza mediante Cromatografía Gaseosa-

Espectrometría de Masa (GC-MS), de ionización por impacto electrónico.

Equipo: Cromatógrafo de gases. Detector selectivo de masas Shimadzu QP-5000.

Columna Ultra 1 Hewlett Packard de 25 m x 0.2 mm x 0.33 μ m.

3.8.4 Métodos para cuantificar alcohol etílico en fluidos biológicos

Los tipos de muestras generalmente usados para estas determinaciones son: sangre (alcoholemia), orina, otros fluidos biológicos, vísceras, alimentos, etc. Las muestras de sangre se obtienen por punción venosa, teniendo la precaución de no utilizar alcohol como antiséptico local ni otras soluciones constituidas por sustancias reductoras que puedan interferir en la determinación posterior.^{3,55}

Se recomienda usar solución jabonosa o solución acuosa de cloruro mercúrico 0.05%. La conservación de las muestras de sangre requiere el empleo de recipientes de plástico con cierre hermético conteniendo fluoruro de sodio o bien oxalato y citrato y su almacenamiento a 4°C.

El fluoruro de sodio impide el desarrollo de microorganismos que pueden consumir o generar etanol. Los taponés de goma contienen vulcanizantes que son sustancias reductoras capaces de dar falsos positivos en los métodos químicos.

El cierre hermético es necesario dado el carácter volátil del etanol y además, es importante que no exista cámara de aire en el recipiente de recolección de las muestras dado que el oxígeno presente podría oxidar al etanol y también para minimizar pérdidas por volatilización.

En el caso de muestras de *orina*, se aplicaría una metodología similar para la recolección y conservación de las mismas, pero cabe considerar que dicho fluido biológico no presenta una correlación apreciable con una intoxicación debida a etanol.

Para su, determinación, las metodologías basadas en la oxidación bajo ciertas condiciones son útiles para la dosificación de los alcoholes pero no para su identificación ya que no dosifican el alcohol como tal sino a sus productos de oxidación.⁵⁵

El alcohol etílico se separa de las vísceras y tejidos mediante la técnica de destilación ácida. A continuación, se procede a la dosificación del alcohol sobre una alícuota del destilado mediante el método de Nicloux (actualmente en desuso).

A) Método de Nicloux

Fundamento

Se basa en la dosificación del alcohol sobre una alícuota del producto de la destilación por oxidación con mezcla sulfocrómica en caliente.



Muestras: destilado de sangre, orina, contenido de vísceras.

B) Microdifusión

La microdifusión se realiza en cámaras de Conway que poseen en el compartimiento externo muestra y agente liberador (CO_3K_2) y en el interno el agente atrapante $\text{Cr}_2\text{O}_7\text{K}_2 + \text{H}_2\text{SO}_4$ 0.01N.

En este caso, se produce la captación y oxidación del etanol hacia ácido acético, forzándose la remoción completa del primer compuesto al cabo de un tiempo y temperatura previamente determinados.

Las muestras sobre las que se utiliza esta técnica son sangre, orina, saliva y otros fluidos biológicos.

C) Determinación de etanol en sangre

CG/head space

Se trabajará en la identificación y cuantificación de etanol en muestras de sangre mediante cromatografía gaseosa, utilizando la técnica del espacio cabeza “head space” para separar los analitos de la matriz, previo a la inyección en el cromatógrafo.⁵⁶

D) Métodos bioquímicos

Los métodos bioquímicos permiten la dosificación del alcohol en la sangre u otros fluidos biológicos a efectos de inferir la impregnación alcohólica del organismo. Entre ellos se encuentran los métodos enzimáticos (método de la alcohol deshidrogenasa ADH) y métodos acoplados (enzimático - electroquímicos) (biosensores).

E) Determinación de etanol en muestras de alimentos. Método Enzimático / UV

Fundamento

El etanol es oxidado a acetaldehído en presencia de la enzima alcohol deshidrogenasa (ADH) por nicotinamida / adenina dinucleótido (NAD).



El acetaldehído formado puede ser desplazado totalmente hacia la derecha en condiciones alcalinas atrapando el acetaldehído formado.

El acetaldehído es oxidado en presencia de aldehído deshidrogenasa (Al DH) cuantitativamente a ácido acético



NADH es determinado por la medida de su absorbancia a 334, 340 ó 345 nm.

4. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

El problema radica en que no hay información suficiente de diversos fármacos sintéticos como el ciclopentolato utilizándose para otro fin, ya que el ciclopentolato es un medicamento que ayuda a dilatar la pupila para poder hacer exploraciones de fondo del ojo, pero que administrada por vía oral genera una depresión del sistema nervioso central, lo que puede causar la muerte, sobre todo en personas que han ingerido alcohol. Debido a que el ciclopentolato afecta directamente el sistema cardiovascular combinado con alcohol incrementa la frecuencia cardíaca provocando así la muerte. Por lo que es necesario determinar una forma de identificación.

En la investigación toxicológica es importante determinar cual es el metabolismo de un tóxico para así determinarlo de manera cuantitativa, con el fin de permitir el diagnóstico y esclarecimiento de los hechos. Además el toxicólogo se puede encontrar con una gran variedad de muestras.

El análisis toxicológico médico legal tiene algunas peculiaridades: la amplitud y profundidad del análisis, el tiempo aproximado de este y la interpretación de los resultados.

5. OBJETIVOS

Objetivo general

Proporcionar información confiable sobre el ciclopentolato y su interacción con bebidas alcohólicas.

Objetivos particulares

- Demostrar si el ciclopentolato tiene interacción con el alcohol al consumirlo por vía oral y cual es su consecuencia.

- Dar información acerca del ciclopentolato ya que tienen que ver con intoxicaciones.

- Investigar técnicas que sirvan para la determinación de ciclopentolato en fluidos biológicos.

6. METODOLOGÍA

1. Se realizó una investigación bibliográfica desde fuentes primarias.
2. Se realizó búsqueda de información en revistas de carácter científico como Journal of Forensic Sciences, Journal of Analytical Toxicology, The American Journal of Forensic Medicine and Pathology, American Journal of Medical Sciences.
3. La búsqueda también se realizó en la base de datos de la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM.
4. Se seleccionó y evaluó la información.
5. Se recopiló información bibliográfica que procede principalmente de México y Estados Unidos.
6. Se analizó la información obtenida.
7. Se realizó una tesina monográfica, descriptiva, retrospectiva y longitudinal.

Diagrama de flujo por bloques de la metodología del estudio de la intoxicación a causa de la ingestión del ciclopentolato con bebidas alcohólicas



7. RESULTADOS

Casos reales

Caso 1: Presentan a la banda del ‘ligue mortal’

Arturo Sierra

Agencia Reforma

Distrito Federal— La Procuraduría del DF presentó a los integrantes de la banda de “Las Goteras”, a quienes se les imputan 23 homicidios y 28 robos en los últimos cuatro años.

En una conferencia, en la que se mostró un video con la forma en que operaban y las confesiones de los propios acusados, el procurador Rodolfo Félix Cárdenas afirmó que se trata de la investigación más importante que ha realizado la dependencia en lo que va de su administración.

“Ésta es la nueva forma y manera en la que la Policía Judicial comenzará a trabajar para combatir la delincuencia, con investigaciones pausadas, con análisis técnicos, respaldos de tiempo y el apoyo necesario para lograr buenos resultados”, dijo el funcionario.

Explicó que la investigación inició en enero pasado, después de la muerte de Julio César Albores, sobrino del ex gobernador de Chiapas Roberto Albores, asesinado en su domicilio de Coyoacán.

La banda de “Las Goteras” operaba en bares, cantinas y hoteles de las delegaciones Cuauhtémoc, Iztapalapa, Miguel Hidalgo, Benito Juárez, Gustavo A. Madero y Azcapotzalco.

Así como en los Estados de Hidalgo, Tlaxcala, Guanajuato, Veracruz, Morelos, Puebla, Querétaro y Jalisco, además de diversos municipios del Estado de México.

Félix Cárdenas informó que la Procuraduría tendrá arraigados unos días más a los detenidos, en tanto dará a conocer detalles de la investigación a las procuradurías de diversas entidades.

Informó que la organización criminal contactaba a hombres de entre 25 y 45 años de edad y se aseguraba de que las mujeres integrantes los acompañaran a sus casas.

Ahí, aprovechaban un descuido de la víctima para vertir algunas gotas de ciclopentolato, un medicamento oftalmológico que les servía como sedante, pero que en ocasiones

provocaba la muerte de las víctimas, situación que aprovechaban para saquear el domicilio o utilizar las tarjetas bancarias.

18A *Viernes 11 de mayo del 2007* EL DIARIO Cd. Juárez, Chih.⁵⁸

Caso 2: El 'modus operandi' de 'Las Goteras'

Santos Mondragón

Noticieros Televisa

La banda de 'Las Goteras' actuaba en pequeñas células y dividían sus robos en tres fases; se les atribuye la muerte de 22 personas.

CIUDAD DE MÉXICO, México, mayo 11, 2007.- La banda de "Las Goteras" actuaba en pequeñas células. El líder, acudía a cantinas y bares de la Ciudad de México para ubicar a las víctimas.

En la fase de enganche, las mujeres cortejaban a los hombres y después los invitaban a seguir el convivio en un hotel.

En la habitación iniciaba la fase de ejecución. En un descuido de la víctima, la mujer arrojaba una sustancia a la bebida.

Se trataba de gotas oftálmicas con un componente llamado ciclopentolato que, combinado con alcohol, actúa como depresor del sistema nervioso.

“Es un medicamento que no está controlado, potencializa la acción del medicamento y provoca daños colaterales a nivel sistémico, puede producir alucinaciones y taquicardia”, dijo Jacqueline Santoyo, optometrista.

La mezcla de esta sustancia con el alcohol convertía a la bebida en un cóctel mortal.

En 10 años, esta banda provocó la muerte de 23 personas, la mayoría falleció por infartos, edemas pulmonares y bronco aspiración, al asfixiarse con su vomito.

Las mujeres esperaban a que la víctima se desvaneciera para robar sus pertenencias.

En la tercera fase, otra célula de la banda, esperaba el botín para venderlo en el mercado negro o empeñarlo.

Otro grupo, en el que se encontraba el líder, utilizaba las tarjetas de crédito robadas para realizar diversas compras en centros comerciales.

“Y le llevaron las tarjetas, todo lo que se robaban y llevaban parte del efectivo, menos las joyas ni los celulares, eso se lo quedaban ellas o, lo vendían ellas por su lado”, comentó Enrique Zarate Castillo, integrante de la banda “Las Goteras”.

De acuerdo con la procuraduría capitalina, la banda de “Las Goteras” sabía de las muertes.

“Supieron que algunos se habían muerto y no les importó, es decir, siguieron ellas trabajando de esta forma”, explicó el coordinador general de Servicios periciales de la PGJDF.

El ligue mortal de estas mujeres se documentó en 10 estados de la República, donde también hubo muertos.

“Trabajaban igual, los sacaban de las ferias, de los palenques, se los llevaban a hoteles, los dormían, les quitaban todo y se regresaban acá, al DF”, dijo Enrique Zarate Castillo, integrante del la banda “Las Goteras”.

Además de las 23 muertes, a esta banda se le relaciona con otras 32 averiguaciones y hay una cifra negra, en muchos casos, la mayoría, no fueron denunciados por la víctima ante el temor de que la familia se enterara del "ligue mortal". ⁵⁹

Caso 3: Caen 11 de red de prostitución que roba y mata

Autor: Icela Lagunas

El Universal

En los cuartos del Instituto de Formación Profesional (IFP), donde se preparan los nuevos agentes de la Procuraduría de Justicia capitalina (PGJDF), 11 personas, entre sexoservidoras, médicos y empleados de bares, permanecen arraigados desde hace 30 días por presuntamente pertenecer a una red que narcotiza y en algunos casos mata a clientes de bares y restaurantes para robarlos. Se informa que hay mujeres utilizadas como "ganchos", quienes usan medicamentos comerciales para drogar a sus clientes: Refractyl ofteno y Eye Mo. El Refractyl ofteno es un medicamento controlado, de fácil adquisición en el mercado, con un valor comercial de 36 pesos. Tiene como sustancia el clorhidrato de ciclopentolato, que combinado con alcohol produce una intoxicación total que puede incluso provocar un infarto al miocardio.

1C, Fecha: 02/05/2007, El Universal, DF ⁶⁰

Caso 4: La muerte se disfraza de esculturales mujeres

Pedro Núñez

Noticia Oaxaca

En bares y cantinas eligen a sus víctimas. En su mayoría, hombres casados en busca de diversión. En pequeños bolsos de mano esconden unas gotas oftálmicas que al menor descuido agregan a las bebidas o las untan en los senos causando efectos mortales

combinados con el alcohol.

En bares espera pacientemente a sus víctimas

En bares y cantinas eligen a sus víctimas. En su mayoría, hombres casados en busca de diversión. En pequeños bolsos de mano esconden unas gotas oftálmicas que al menor descuido agregan a las bebidas o las untan en los senos causando efectos mortales combinados con el alcohol.

A la fecha, 44 robos y 13 homicidios se suman a la lista de crímenes imputados a sexoservidoras que operan de esta forma en una red de hoteles de la capital.

De acuerdo con una investigación de la Procuraduría de Justicia del Distrito Federal (PGJDF), a la que tuvo acceso EL UNIVERSAL, entre 2004 y 2006 por lo menos 13 personas han muerto en manos de prostitutas y dos son los medicamentos comerciales que utilizan para drogar a sus clientes: Refractyl ofteno y Eye Mo.

Los bares de contacto más recurrentes son la cantina La Polar, en la colonia San Rafael; el bar La Vitrola y el Freedom, ambos en la Zona Rosa, y restaurantes de Garibaldi. Las zonas de mayor índice de peligrosidad y de las que proceden estas mujeres son la colonia Juárez y Garibaldi.

Según estas pesquisas, en 10 hoteles de paso ocurren los decesos, según consta en videos captados en el área de recepción de los establecimientos.

"Las sexoservidoras seleccionan a sus víctimas, coquetean con ellos y beben, luego se trasladan a hoteles en donde les hacen creer que tendrán relaciones sexuales. Aprovechándose de cualquier descuido, colocan una sustancia oftálmica en las bebidas e inclusive en sus senos. El medicamento ataca directamente el sistema cardiovascular y nervioso", señala la investigación.

Peritos de la PGJDF determinaron, tras analizar la sustancia, que provoca somnolencia con aumento o disminución de la frecuencia cardiaca, elevación de la presión arterial, taquicardia e inclusive la muerte.

El Refractyl ofteno es un medicamento controlado, de fácil adquisición en el mercado, con un valor comercial de 36 pesos. Tiene como sustancia el clorhidrato de ciclopentolato, que combinado con alcohol produce una intoxicación total que puede incluso provocar un infarto al miocardio.

"Una vez dormida la víctima se apoderan de sus pertenencias, cartera, identificaciones, tarjetas de crédito y vehículo. Aprovechan las primeras horas para hacer compras en tiendas y sacar la mayor cantidad de dinero posible", relatan policías judiciales encargados de esta investigación.

En 2004 se iniciaron 23 averiguaciones previas en donde sexoservidoras narcotizan a sus clientes con fines de robo; 19 más ocurrieron en 2005 y en 2006, según la PGJDF.

A través de los videos tomados por las cámaras de los hoteles, se constata el ingreso de la pareja. Después es captada la salida de la sexoservidora.

Fuentes de la Policía Judicial explican que en este delito hay una alta cifra negra, debido al temor de las víctimas a ser descubiertas por sus esposas; la gran mayoría son casados.

En las actas ministeriales se explica la forma de operar: "Al salir de la cantina La Polar, en compañía de una mujer, pierde el conocimiento y lo recupera en el interior de un hotel. Ya no tiene sus pertenencias... cuenta con datos para el retrato hablado". "El denunciante contrató los servicios de una prostituta y al estar en un hotel le puso algo en la bebida... lo desapodera del dinero y objetos personales".

"El occiso se reúne en el bar La Vitrola con amigos donde ingiere bebidas embriagantes; son abordados por dos mujeres con las cuales salen y se dirigen al hotel donde el amigo al entrar siente sueño... pierde el conocimiento y al despertar ve que su compañero está sin vida en una cama y a ambos les robaron sus pertenencias, dinero, tarjetas y chequera".

Noticia Oaxaca, Jueves 01 de febrero de 2007. Núm. 10803 ⁶¹

8. ANÁLISIS DE RESULTADOS

El ciclopentolato ha sido utilizado con fines de intoxicación u homicidios, es por ello que la importancia de esta investigación se centró en la posible interacción que hay con el alcohol ya que se han encontrado casos en los que han muerto personas que han ingerido ciclopentolato con bebidas alcohólicas de acuerdo a algunos reportes.

De acuerdo con la información relacionada con el ciclopentolato se encontró que al actuar al igual que la atropina se une a los receptores muscarínicos evitando así la acción de la acetilcolina, así que ejerce su acción a través de un antagonismo competitivo con la acetilcolina y otros antagonistas colinérgicos, por los receptores muscarínicos.

Las características físicas del ciclopentolato permiten que sea miscible con el alcohol y que con dosis de 10 mg se logra una depresión del sistema nervioso si está mezclado con éste ya que debido a que el sistema oxidativo del alcohol es importante en el metabolismo en ciertos lugares, hay una interacción.

El alcohol es absorbido en todas las porciones del tubo digestivo de modo que su concentración en sangre asciende rápidamente tras su ingesta.

La presencia del grupo OH libre en la porción ácida de la molécula es necesaria para la acción antimuscarínica. El anillo bencénico del ciclopentolato determina la pérdida de la actividad específica o eficacia de la molécula, conservando la afinidad, base de su acción antagonista competitiva.

La literatura menciona que en casos de intoxicación con fármacos atropínicos y afines, los efectos sobre el SNC son mixtos, observándose una estimulación al comienzo seguida de una profunda depresión posterior. Posiblemente las acciones observadas sean el producto del bloqueo de los receptores muscarínicos y nicotínicos, afectándose funciones importantes del SNC.

Como su antagonismo es de tipo competitivo, puede ser superado si se incrementa la concentración de acetilcolina en los sitios receptores, sin embargo al ser ingerido y disfrazado con alguna bebida alcohólica no se puede actuar con facilidad.

Se menciona también técnicas de análisis que pueden ayudar a determinar la presencia del ciclopentolato ya que por sus características solo se puede encontrar tal cual ya que no hay cambios en su estructura.

Es importante destacar que a pesar que el ciclopentolato es un medicamento que solo se vende con receta médica es de fácil acceso y su costo se encuentra entre 35 y 100 pesos por lo que se puede utilizar sin que haya un seguimiento porque al parecer es inofensivo; sin embargo cualquier fármaco mal utilizado se puede convertir en un potente tóxico.

9. CONCLUSIONES

En los cuatro casos reportados, se ha utilizado un medicamento de uso oftálmico que al ser mezclado con alcohol puede provocar un infarto y que ha provocado varias muertes. Se han reportado más de veinte muertes a causa del consumo de esta mezcla.

Todos los casos tienen la finalidad de despojar a las víctimas de sus pertenencias, sin embargo se han llevado algo más.

En el caso 3 y 4 se menciona el nombre del medicamento que es Refractyl ofteno y Eye Mo; es un medicamento controlado, de fácil adquisición en el mercado, con un valor comercial de 36 pesos.

La forma de operar para asaltar es introduciendo en la bebida alcohólica el medicamento que llevan en pequeños bolsos de mano donde esconden las gotas oftálmicas que al menor descuido agregan a las bebidas o las untan en los senos causando efectos mortales .

De acuerdo a la investigación realizada en distintas fuentes se encontró que el ciclopentolato al ser administrado por vía oral produce una depresión del sistema nervioso, en concentraciones que van de 10 a 100 mg/ mL.

La técnica de análisis para este medicamento es con cromatografía de gases acoplado a un espectrofotómetro. Se debe analizar la sustancia, para determinar que es lo que puede provocar.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ganong. Fisiología Médica. México. Editorial El Manual Moderno; **1986**:94-103
2. Montiel J. Criminalística. Tomo III, México. Limusa Noriega Editores; **1994**: 242-243.
3. Córdoba D. Toxicología. Colombia. Manual Moderno; **2001**:50-56
4. Saferstein R. Criminalistics an Introduction to Forensic Science. 6ª ed. USA, Prentice Hall; **1998**: 267-269, 290-317.
5. Zonderman J. Laboratorio de Criminalística. México, Limusa Noriega Editores; **1993**:48-53.
6. Shayne C. Statistics and Experimental Design for Toxicologist. 3ª Ed. London. CRS Press; **1991**: 385-389.
7. Knight B. Medicina Forense de Simpson. México. Editorial El Manual Moderno; **1994**: 130-137.
8. Robert R. Toxicología Industrial e Intoxicaciones profesionales. Barcelona. Editorial Masson; **1994**: 75-90
9. Curtis D. Toxicology. 6th Ed. New York. McGraw-Hill; **2001**:35-78
10. Repeto M. Toxicología avanzada. Madrid. Editorial Diaz de Santos; **1995**:12-50.
11. Kalant. Principios de farmacología Médica. 6ª ed. México. Oxford University Press; **1998**: 368.
12. Vargas F. Medicina Legal. México. Editorial Trillas; **1996**:135-155.
13. Bevan J. Fundamentos de Farmacología. 2ª Ed. México. Harla; **1982**:174-177.
14. Loomis T. Fundamentos de Toxicología. Editorial Acribia, Zaragoza. **1984**:66-85.
15. Katzung B. Farmacología Básica y Clínica. México. Editorial El Manual Moderno; **2005**: 369-370
16. Goodman & Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Vol II 9ª ed. México. McGraw- Hill Interamericana; **1996**: 1725-1747.
17. Añache J. Biofarmacia. México. Editorial El Manual Moderno; **1983**:413-427.
18. Trounce J. Manual de Farmacología clínica. México. McGraw- Hill Interamericana; **1992**: 262-265.
19. Smith C. Farmacología. México. Editorial Medica Panamericana; **1993**: 127-130, 255, 1032.

20. Velasco A. Farmacología Fundamental. Madrid. McGraw- Hill Interamericana; **2002**: 130-132.
21. Stockley I. Drug Interactions a source book of adverse interactions, their mechanisms clinical importante and management. Oxford. Blakwel Scientific Publications; **1981**:14-34.
22. Gibaldi M. Farmacocinética. Barcelona. Editorial Reverte; **1982**:222-225.
23. Conn M. Principios de farmacología. México. El Manual moderno; **1991**:125-132.
24. Goth A. Farmacología Médica, principios y conceptos. Barcelona. Ediciones Doyma; **1984**: 363.
25. Figueroa J. Glosario Farmacológico., 2ª ed. México. Ed Limusa **1999**: 40-49.
26. Clark B y Smith D. Introducción a la Farmacocinética. España. Editorial Acribia, **1989**: 32-38.
27. Farreros V. Medicina Interna. 14ª ed. Madrid. Harcourt; **2000**: 575-588.
28. Shargel L. Applied Biofarmaceutics and Pharmacocinetics. 3ª Ed. Apleton a Larhge, Nowalk **1992**:233-240.
29. Wagner J. Farmacocinética Clínica. España. Reverte; **1986**: 347-356.
30. Crossland J. Lewis's. Pharmacology. 5th ed. London. Churchill Livingstone; **1980**: 224-225.
31. Gennaro A. Remington Farmacia. Tomo II, 19ª ed. Buenos Aires. Editorial Médica Panamericana. **1993**: 1608.
32. Montgomery R. Bioquímica casos y texto. 5ª ed. Madrid. Mosby Year Book; **1992**: 28
33. Clarke E. Isolation and Identification of Drugs in pharmaceutical, body fluids and post-mortem material. Vol. I. London. The pharmaceutical press; **1974**: 202,276, 232-233.
34. Lüllman H. Atlas de Farmacología. Barcelona. Ediciones científicas y técnicas.; **1992**:102-104.
35. Piper D. Manual de Farmacología y Terapéutica. 2ª ed. México. Editorial McGraw Hill; **1983**: 103, 105, 118, 138.
36. Widmer F. Diccionario de bioquímica y biología molecular. Zaragoza. Editorial Acribia; **1997**: 1-15.
37. Scott. Enciclopedia concisa de Bioquímica. Zaragoza. Editorial Acribia. **1983**: 30-32.

38. Porter R. Drugs and Narcotics in History. Cambridge. University Press; **1995**: 127-177.37.
39. The Merck Index. 12^a ed. USA. Merck & Co, in, **1996**:628.
40. The United Pharmacopoeia. 27nd. The National Formulary. United State Pharmacopeial Convention
41. Secretaria de Salud. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 8^a edición. México.
2004: 931.
42. Martindale. The Extra Pharmacopoeia 2nd. London. The Pharmaceutical Press, **1989**:530.
43. Romero R. Fernández G. Síndrome confusional agudo por colirio de ciclopentolato. MEDIFAM **2002**; 12 (4): 285-288
39. Smit M. Organic Síntesis. New York . McGraw Hill; **1994**: 226-227.
40. Theilheimer W. Syntetic Method of Organic Chemistry. Vol. 26. London. Skurger Year book; **1972**: 26, 55.
42. Bochner S. Handbook of Clinical Pharmacology. 2nd. London. Little brown and company; **1983**: 110-112.
43. Kirh L. Composición y Análisis de Alimentos de Pearson. 2a ed. México. Editorial Continental; **1996**: 23.
44. Lee, W. Chang, J. Roh. JK. Chang and Hoon, Y. Anorexiant- induced transient myopy alter myopic laser in situ ketomilesuisis. Journal of Cataract & Refractive Surgery. **2007**; 33: 716-749.
45. Casev, M. Sertac, M. Ozarda, Y. Hamurtekin, E. and Hakillus, I. Cardiovascular effects of CDP-choline and its metabolites. Involvement of peripheral autonomic nervous system. European Journal of Pharmacology. **2007**; 577: 129-142.
46. Cosen- Binker, L. Lam, PL. Binkuby M. and Gaisano H. Alcohol- induced proteinkinase C α phosphorilation of munc 18cin carbacol-stimulated Acini causes, Basolateral Exocytosis Gastroenterology. **2007**; 132: 1527-1545
47. SchusterL. Metabolism of drugs and toxic substances . Ann. Rev. Biochem. 1964; 33: 590-610
48. Brick J. Handbook of the medical Consequences of alcohol and Drug Abuse. The Haworth Press. U. S. A. **2004**:25-31, 84-104.

49. Villa, A. Houze, P. Monier, Claire. Risede, P. Sarhan, H. Barron, BW. Meyarbun, B. Gamien, R. and Bad, F J. Toxic doses of paraoxon alter the respiratory pattern without causing respiratory failure in rats. *Toxicology*. **2007**; 2322: 37-49.
50. Barcells A. *La Clínica y el Laboratorio*. 16^a ed. Ediciones Científicas y técnicas Masson; **1995**: 324.
51. Pradeu D. *Análisis Químicos Farmacéuticos de medicamentos*. México. Editorial Uteha Noriega; **1998**: 818-833.
52. Foye W. *Principios de Química Farmacéutica*. Barcelona. Editorial Reverte, **1991**: 230-239.
53. Clayton G. Patty's *Industrial Hygiene and Toxicology*. Vol. 2B. New York. John Wiley & Sons; **1994**: 3074, 3088.
54. Packman R. *Manual de Terapéutica Médica*. Buenos Aires. Pardo; **1996**:138-158
55. Schirmer, R.; *Modern Methods of pharmaceutical analysis*. Vol 1. 2nd, CRC Press, U.S.A., **1993**.
56. Cazes, J. *Encyclopedia of Chromatography*. Marcel Dekker Inc., New York, **2001**.
57. Katz, E.; *Quantitative analysis using chromatographic techniques*. John Wiley & Sons, U.S.A., **1998**.
58. El Diario. [en línea] URL Tipo HTML [fecha de acceso 25 de julio de 2007] disponible en <http://www.diario.com.mx/impres/20070511/J18ENT1105.pdf>
- 59.ESMAS. [en línea] URL Tipo HTML [fecha de acceso 15 agosto de 2007] disponible en http://www.esmas.com/movil/mex/pop_noticieros.html
60. Infoalcohol. [en Línea] URL Tipo HTML [fecha de acceso 30 de agosto de 2007] disponible en http://www.alcoholinformate.org.mx/infoalcohol2_infoalcohol=31811
61. Noticias Oaxaca. [en línea] URL Tipo HTML [fecha de accesos 30 de agosto de 2007] disponible en <http://www.noticias-oax.com.mx/articulos.phpsec>

11.APÉNDICE

Absorbancia: En espectroscopia óptica, es el logaritmo de la intensidad de la luz incidente dividida entre la intensidad de la luz transmitida a través de una muestra.

Alcaloide: Es el compuesto de carbono e hidrógeno que solo tiene enlaces sencillos.

Cinética: Se refiere a la velocidad de reacción.

Coroiditis: Inflamación de la coroides.

DL₅₀ (dosis letal) es la dosis que produce una mortalidad del 50 % en una población animal.

Fitoalexinas: son sustancias sintetizadas por lo vegetales como respuesta a ataques, especialmente frente a los producidos por hongos. Existen muchas moléculas de este tipo, dependiendo del vegetal.

Hiphemas: Lesión del nervio óptico debida a hipertensión ocular.

Mecanismo: Es la descripción completa de cómo ocurre una reacción. Un mecanismo debe considerar todos los materiales de partida y todos los productos y describir los detalles de cada etapa que hay en el proceso general de la reacción.

Metabolismo: Nombre colectivo para la mayor parte de de las reacciones que suceden en las células de los organismos vivos.

Queratitis: Es una inflamación del tejido corneal. Las queratitis pueden afectar a su capa superficial (epiteliales) o a capas más profundas (subepiteliales).

Sinequia: Adherencia de partes próximas, especialmente la del iris con la córnea o con el cristalino

Uveítis: Es una inflamación dentro del ojo que afecta la úvea, la cual aporta la mayor parte del suministro sanguíneo a la retina. Algunas de las causas de la uveítis pueden ser trastornos autoinmunitarios, infección o exposición a toxinas, pero en muchos casos, la causa sigue siendo desconocida.