



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ZARAGOZA**

**Intoxicación por Sobredosis
de Metronidazol**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIOLÓGO**

P R E S E N T A:

NALLELY THAMARA LÓPEZ CHAVEZ.

MÉXICO

2008



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.

INDICE

1. RESUMEN	1
2. INTRODUCCIÓN	2
3. MARCO TEÓRICO.....	3
3.1 Formas y tipos de intoxicación	3
3.2 Toxicología	6
3.2.1 Subdivisión de la toxicología	6
3.3 Definiciones.....	7
3.4 Clases de dosis.....	9
3.5 Grado de toxicidad	10
4. METRONIDAZOL.....	11
4.1 Historia	11
4.2 Características fisicoquímicas	11
4.3 Mecanismo de acción.....	12
4.4 Farmacodinamia.....	13
4.5 Farmacocinética	13
4.6 Efectos secundarios del metronidazol.....	14
4.7 Interacciones medicamentosas del metronidazol.....	16
4.8 Aplicaciones terapéuticas del metronidazol.....	17
4.9 Contraindicaciones del metronidazol.....	17
4.10 Sobredosis y tratamiento del metronidazol.....	18
4.11 Presentación farmacéutica del metronidazol.....	18
5. MÉTODO DE IDENTIFICACIÓN.....	19
6. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	21
7. OBJETIVOS	22
8. CASOS CLÍNICOS.....	23
9. CONCLUSIÓN	25
10. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	26

1. RESUMEN

Se realizó un trabajo de investigación documental del metronidazol tomando en cuenta todos los aspectos farmacológicos, desarrollando una ficha técnica, así como el fundamento del método de identificación, para que pueda ser utilizada en caso de que hubiese un delito por intoxicación del medicamento, causado por una mala administración o descuido tanto del paciente como del servicio de salud.

2. INTRODUCCIÓN

El trabajo de tesis profesional es una excelente ocasión para materializar el apoyo, ayuda y enseñanza que nos brinda nuestra Alma Mater y que ahora nos da la oportunidad de colaborar con la sociedad en la solución de algunos de sus problemas, en el área de química legal.

El presente trabajo que lleva por título: Intoxicación por Sobredosis de Metronidazol el cual se utiliza en el tratamiento de tricomoniasis, amibiasis y actualmente se ha extendido su uso en tratamientos de diversas infecciones causadas por bacterias anaerobias, tiene por justificación que en el área de química legal se cuente con la descripción monográfica de este medicamento, un método para la determinación de sus metabolitos y por lo tanto ayudar a un mejor dictamen legal.

Para entender mas acerca de las intoxicaciones se deben revisar algunos conceptos como las formas: intoxicación aguda, subaguda y crónica los tipos: intoxicaciones criminales, suicidas, voluntarias, accidentales, iatrogénicas, profesionales, endémicas intoxicación-ejecución y sociales.

3. MARCO TEÓRICO

3.1. Formas y tipos de intoxicación.

Se distinguen tres formas de intoxicación según la rapidez de aparición, severidad y duración de los síntomas.

Intoxicación aguda: Se debe a exposiciones de corta duración, con absorción rápida del tóxico. Obedece a una dosis única o múltiple. Las manifestaciones clínicas de la intoxicación se manifiestan con rapidez.

Intoxicación subaguda: suele ser por exposiciones frecuentes o repetidas en un periodo de varios días o semanas antes de que aparezcan los síntomas.

Intoxicación crónica: Se produce por una exposición repetida al tóxico durante mucho tiempo. El mecanismo puede obedecer a: El tóxico se acumula en el organismo porque su alcance de eliminación es menor que la absorción, la concentración de los tejidos irá aumentando hasta alcanzar una cifra que ya produce lesiones; su evolución se puede dar en meses o años.¹

Toda sustancia ajena al ser viviente puede provocar una intoxicación; esta es producida por la ingestión, inhalación y por contacto. Algunos tipos de intoxicaciones que se presentan comúnmente son:

Intoxicación criminal. "Debe entenderse por empleo intencional del tóxico con fines criminales. Cuando lo que se busca es la muerte, el homicidio quedara tipificado, por esta circunstancia como asesinato".

Intoxicación-ejecución. "Es el prototipo de la intoxicación aguda. Se emplea un tóxico para ejecutar la pena capital, a dosis fuertemente elevadas y absorbidas con rapidez".

Intoxicaciones voluntarias. "Puede obedecer a tres motivos fundamentalmente: autolesión, satisfacción en el curso de la drogadicción y terapéutica, evitar el dolor, la angustia y la ansiedad".

Intoxicaciones accidentales. Tienen como víctimas principales a los niños. Son un conjunto de circunstancias de índole socioeconómica. Las más importantes son las siguientes: madres ausentes del domicilio, productos tóxicos mezclados con alimentos en despensas, almacenamiento de fármacos, malos hábitos higiénicos y educacionales, conservar sustancias tóxicas en envases de productos alimentarios.¹

Los orígenes más frecuentes de las intoxicaciones accidentales son:

Medicamentosas. Las intoxicaciones accidentales medicamentosas se deben a los siguientes mecanismos: auto prescripción, errores de dosis, confusión en el producto e ingestión en la infancia.¹

Intoxicaciones iatrogénicas. Su frecuencia es mucho más numerosa que los casos conocidos o divulgados. En general, obedecen a errores del mismo paciente o de sus familiares cuando suelen medicar o automedicarse, ignorando principios fundamentales de la farmacología, dosis, vías de administración, intolerancias, etc. Para valorar los alcances de la iatrogenia, basta resaltar que todo producto terapéutico lleva explícito el riesgo de intoxicación, por sobredosis, administración prolongada o susceptibilidad individual. Ello hace aconsejable repasar la farmacología, puntualizando los aspectos negativos de cada producto, para no confundir los síntomas propios de la enfermedad con los causados por los medicamentos y su administración.^{2,3}

Intoxicación endémica. Muchas de estas intoxicaciones deben conocerse por constituir un problema sanitario nacional, mucha gente viaja asiduamente a la capital desde el interior, donde reside, internándose en hospitales en los que puede ignorarse la posibilidad de dichas intoxicaciones. Estas intoxicaciones

son

ocasionadas por la contaminación en el medio ambiente.^{2,3}

Intoxicaciones profesionales. Aunque muy difundidas, no son suficientemente conocidas todavía. Dos factores inciden en la multiplicación de este tipo de intoxicación, la gran cantidad de pequeñas industrias caseras, fuente tóxica para el trabajador y su familia, el incremento en los últimos años de la explotación y manufactura de las riquezas minerales.^{2,3}

Intoxicaciones suicidas. Presentan una tendencia alarmantemente difundida por motivos socioeconómicos y de patología mental. Es un medio de elección para atentar contra la propia vida, y algunas personas reinciden en sus propósitos, consiguiendo al final alcanzar su objetivo. Se da por la ingestión de tóxicos.

Intoxicación social. Toxicomanias (uso de drogas de abuso) procesos que pueden afectar a todas las capas sociales y cuya repercusión gravita en el bienestar y la salud pública.

Intoxicación por causa genética. Responde a envenenamientos que ocurren en ciertas personas o grupos étnicos, por fallas previas en su mecanismo enzimático.

Intoxicaciones rurales. Constituyen un problema de toxicología sanitaria, pues abarcan extensas zonas donde se manipula plaguicidas, con peligro para su población.^{2,3}

3.2. Toxicología

(Del griego toxikon, arco, flecha) es la ciencia que estudia los tóxicos y las intoxicaciones. Comprende el estudio del agente tóxico, su origen, propiedades, su mecanismo de acción, las consecuencias de sus efectos y los métodos analíticos cuantitativos y cualitativos se considera una rama de la farmacología y de la medicina legal que se apoya en la química, biología, patología, fisiología, bioquímica e inmunología.

3.2.1 Subdivisión de la toxicología

Debido a su amplio campo de acción la toxicología se ha dividido en:

Toxicología forense. Es la rama de la toxicología que estudia los métodos de investigación médico-legal. La toxicología era fundamentalmente analítica y su campo de acción, el cadáver. En la actualidad sus funciones son más extensas proyectándose sobre el ser vivo, el cadáver y sobre las actividades laborales y del medio ambiente. Está estrechamente vinculada con la siguiente.

Toxicología clínica. El objetivo de la toxicología clínica es el diagnóstico y tratamiento de las intoxicaciones agudas y crónicas. Estudia los aspectos de exposición del hombre a los tóxicos, los mecanismos como estos actúan en el organismo y las manifestaciones clínicas a que dan lugar, la metodología para su diagnóstico, su prevención y tratamiento; en ella se mezclan muchos aspectos de las otras ramas de la toxicología.^{1,4}

Toxicología económica. Estudia los efectos tóxicos de los químicos cuando intencionalmente se ponen en contacto con los sistemas biológicos con el propósito de lograr un efecto específico. La mayor parte de los compuestos considerados en este ramo de la toxicología los ha desarrollado el hombre (especies económicas); como ejemplos tenemos los bactericidas, los fungicidas, los parasiticidas, los insecticidas, los larvicidas, los herbicidas y otros más. Su uso inadecuado y el abuso de su empleo, es causa frecuente de intoxicaciones en los humanos.^{2,4}

Toxicología ambiental. Es la parte de la toxicología que estudia las sustancias químicas utilizadas en la industria. Su objetivo es: la identificación, el análisis y el estudio del mecanismo de acción de los cuerpos químicos industriales, así como la prevención y el tratamiento de los efectos tóxicos.¹

3.3. Definiciones

Fármaco (principio activo.) "Sustancia natural o sintética que tenga actividad farmacológica y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presenta en forma farmacéutica y que reúna condiciones para emplearse como medicamento o ingrediente de un medicamento".⁵

Medicamento. "Toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, rehabilitatorio o preventivo, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas".⁵

Droga. Como popularmente se conoce a los fármacos alucinógenos, estupefacientes o relajantes. Son moléculas de origen natural o sintético que, como todo fármaco, poseen actividad biológica, sin embargo, este tipo de fármacos no tiene utilidad clínica y no constituyen más que medios para alcanzar estados eufóricos, placenteros, y pasajeros que después de la primera vez de experimentados, no se vuelven a repetir en intensidad, teniendo forzosamente que aumentar cada vez la dosis para acercarse al estado eufórico que se sintió una vez.^{6, 7}

Veneno. Es cualquier sustancia tóxica, ya sea sólida, líquida o gaseosa, que puede producir una enfermedad, lesión, o que altera las funciones del organismo cuando entra en contacto con un ser vivo, incluso provocando la muerte. ^{6,7}

Tóxico. "Es toda sustancia de naturaleza química que dependiendo de la concentración que alcance en el organismo y el tiempo en que esto suceda, va a actuar sobre sistemas biológicos bien definidos causando alteraciones morfológicas, funcionales o bioquímicas que se van a traducir en enfermedades a incluso la muerte. Con esto se destaca que los tóxicos son químicos y sus efectos dependen de la dosis y del tiempo (relación dosis-tiempo-respuesta").⁶

Toma. "Cantidad que se ingiere una vez".

Cantidad. "Total recibido durante un tratamiento o un periodo de tiempo en exposición".²

Efecto tóxico. "Es el efecto que ocasiona alteraciones del equilibrio fisiológico, de manera reversible e irreversible".²

Dosis. Cantidad de fármaco que se absorbe. Se expresa en kilogramos de peso corporal.¹

3.4. Clases de dosis

Dosis inútil. "Es aquella que no produce ningún efecto positivo".²

Dosis efectiva 50 (DE50) cantidad de sustancias que en determinadas circunstancias produce efecto en el 50% de los individuos de una población.¹

Dosis tóxica. "Es aquella que produce algún efecto dañoso".²

Dosis letal 50 (DL50) dosis de un agente químico para producir la muerte del 50% de los animales de experimentación.²

Dosis letal (DL.) es aquella que produce la muerte del individuo. No obstante, la dosis letal no es la misma para todos los individuos.²

Dosis letal mínima (Dlm) cantidad mínima que mata a un animal de prueba, sin tomar en cuenta que con la misma dosis o aún mayores, otros animales pueden sobrevivir.⁴

Dosis tóxica mínima (Dtm) es la dosis más baja que produce un efecto tóxico administrado por cualquier vía.²

Máxima concentración admisible. (MAC) concentración máxima que no debe ser sobrepasada en ningún momento.²

3.5. Grado de toxicidad

Extremadamente tóxica DL50 hasta 1 mg/Kg.

Altamente tóxicas DL50 de 1 a 50 mg/Kg.

Moderadamente tóxicas DL50 50 a 500 mg/Kg.

Ligeramente tóxicas DL50 0.5 a 5 g/Kg.

Prácticamente no tóxica DL 50 5 a 15 g/Kg.

Relativamente no peligrosas DL 50 mas de 15g/Kg.

El grado de toxicidad de un tóxico depende de una serie de factores que podemos clasificar en:

- Factores que dependen del medio ambiente.
- Factores propios del individuo.
- Factores derivados de las condiciones, su administración y absorción del tóxico.²

METRONIDAZOL

4.1. Historia

El descubrimiento de la azomicina (2-nitroimidazol) en 1955 y la demostración de sus propiedades tricomonocidas fueron los puntos de partida en 1956 de la síntesis química y el estudio biológico de muchos nitroimidazoles. Se observó que un compuesto 2-metil-5-nitroimidazol, llamado ahora metronidazol, poseía actividad particularmente grande contra *Trichomonas vaginalis* y *Entamoeba histolytica*.

4.2. Características fisicoquímicas

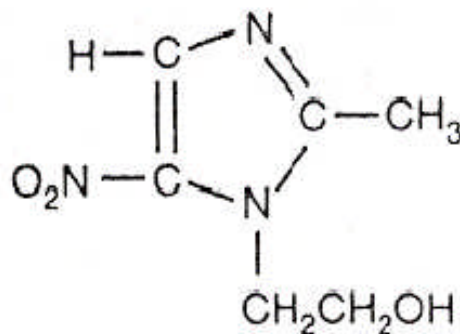


Figura 1. Estructura química del Metronidazol

Nombres.

2- Metil-5-nitroimidazol-1 -etanol; 2-metil-5-nitro-1 -imidazoetanol; 1 (2-hidroxi-etil)- 2-metil-5-nitroimidazol.

Fórmula condensada.

C₆H₉N₃O₃

Peso Molecular.

171.15 g/mol

Descripción.

Polvo cristalino, de color blanco o crema; de olor débil, de sabor amargo y ligeramente salino, no es higroscópico, se oscurece al exponerse a la luz; se funde a 159°C y 163°C, tiene un pKa 2,62

Solubilidad

A 20°C soluble en ácidos diluidos; poco soluble en agua y en dimetilformamida; ligeramente soluble en alcohol, cloroformo y éter.^{8,9}

4.3. Mecanismo de acción

El metronidazol interfiere con la síntesis y estructura de ADN tanto en microorganismos como en algunas células de mamíferos una vez que se ha difundido en el interior de los microorganismos y de las células, el grupo nitro acepta electrones de proteínas transportadoras de electrones como las flavoproteínas en células de mamíferos y las ferredoxinas en protozoos y bacterias la selectividad por los microorganismos que crecen en condiciones anaerobias se debe a que sólo en estas circunstancias el grupo 5-nitro sufre reducción, la forma reducida de los nitroimidazoles provoca modificaciones en la estructura helicoidal del ADN, con ruptura de sus hebras y pérdida de función.

Las bacterias aeróbicas se presenta escaso poder reductor lo que explica la inactividad del fármaco frente a las mismas.^{10, 11}

4.4. Farmacodinamia

Tiene actividad en:

- a) Protozoos. Es amebicida frente a *Entamoeba histolytica*. Es también fármaco de elección frente a *Trichomonas vaginalis*, tanto en mujeres como en hombre, ya que resulta activo en el semen, orina, próstata, epidídimo y vagina. Es útil frente a *Giardia lamblia*.

- b) Bacterias. Destaca su actividad frente a anaerobios: especies *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Clostridium*, *Peptococcus* y *Helicobacter pylori*.¹¹

4.5. Farmacocinética

Absorción. Se absorbe eficientemente en el tubo digestivo; la administración conjunta con los alimentos la retarda pero no la disminuye. Por vía oral se absorbe con un tiempo máximo de 1-2 horas; las concentraciones plasmáticas que se alcanzan proporcionales a las dosis. ¹¹

Distribución. El metronidazol se distribuye en la mayor parte de los líquidos del cuerpo, incluyendo: bilis, hueso, leche materna, líquido cefalorraquídeo (LCR), saliva, líquido seminal; alcanzando concentraciones similares a las plasmáticas y especialmente es importante su penetración en abscesos cerebrales y hepáticos. Las concentraciones que alcanza en humor acuoso son entre la mitad y un tercio de las plasmáticas; además cruza la barrera placentaria y entra rápidamente a la circulación fetal. ⁹

Excreción. Del 60 a 80% de la dosis administrada se excreta inalterado. Un 20% de la dosis de metronidazol se excreta sin cambios por orina; un 6 a 15% se excreta por heces. El metronidazol es metabolizado en el hígado por cadenas laterales de oxidación y forma glucurónidos. Los principales metabolitos oxidativos son: 1-(2-hidroxietil)-2-hidroximetil-5-nitroimidazol; este tiene actividad antibacteriana, es detectado en plasma y orina. El ácido acético-2-metil-5-nitroimidazol no tiene actividad antibacteriana y no se detecta en plasma, pero si en orina.

La vida media de eliminación plasmática es de 8 horas; un 80% de la dosis se recobra en la orina dentro de las 48 horas.¹²

4.6. Efectos secundarios del metronidazol

Los efectos secundarios más comunes que presenta el metronidazol son:

Manifestaciones digestivas. Anorexia, sabor metálico y desagradable en la boca, náuseas, vómito, dolor epigástrico, sequedad bucal, estomatitis, cólicos abdominales y diarrea.¹⁴

Trastornos nerviosos. Mareos, ataxia, somnolencia, cefalea, vértigo, confusión, incoordinación y convulsiones.¹⁴

Manifestaciones cutáneas. Urticaria, prurito, rubor, disuria y rash.¹⁵

Manifestaciones urinarias. Orina oscura, poliuria, disuria, cistitis, sequedad de la vagina y vulva e incontinencia.¹⁵

Reacciones disulfirámicas. Consiste en enrojecimiento y dolor en la cara, cefalea, a veces descenso de la presión arterial, por lo tanto debe evitarse el uso del alcohol, estados de confusión y psicosis.¹⁴

A veces se observa sobre crecimiento brusco de *Candida* en boca, puede ser utilizado durante el embarazo sin que se observen efectos tóxicos siempre y cuando sea después del primer trimestre¹⁷.

4.7. Interacciones medicamentosas del metronidazol

Las interacciones que presenta el metronidazol con algunos medicamentos se presentan a continuación en el cuadro 1.

CUADRO 1. Interacciones del metronidazol con otros fármacos.

MEDICAMENTO	EFEECTO
Carbamazepina	Aumenta las concentraciones de carbamazepina y su toxicidad. ¹⁸
Ciclosporina	Aumenta la toxicidad por ciclosporina. ¹⁸
Colestiramina	Disminuye la eficacia de metronidazol. ¹⁸
Disulfiram	Náuseas, vómito, cefalea, calambres y rubor. Puede presentar psicosis y confusión. ¹⁴
Etanol	Reacción parecida al disulfiram, muerte súbita. ¹¹
Fenitoína	Aumenta la toxicidad por fenitoína o disminución de la eficacia antimicrobiana del Metronidazol y puede necesitar dosis mas altas. ¹⁸
Fenobarbital	Acelera su biotransformación. ¹⁸
Fluorouracilo	Aumenta la toxicidad por fluorouracilo (granulocitopenia, anemia, trombocitopenia, estomatitis, vómito) ¹¹
Litio	Aumenta las concentraciones de litio y su toxicidad. ¹¹
Warfarina	Inhibe su biotransformación y aumenta el riesgo de hemorragia. ¹⁸
Corticoides	Disminuye el efecto del Metronidazol
Cloroquina	Reacciones distonicas
Colesteramina	Disminuye el efecto del Metronidazol
Difenilhidantoina	Aumenta su toxicidad
Cimetidina	Reduce la depuración del Metronidazol, aumentando por tanto su potencial para causar reacciones adversas. ¹⁸
Anticoagulantes bucales	Inhibe el metabolismo de los anticoagulantes sintéticos con aumento de su acción y posible producción de hemorragias. ¹¹

4.8. Aplicaciones terapéuticas del metronidazol

Tricomonirosis. 2/g una sola dosis oral tanto varones como mujeres ó 250/mg tres veces al día durante siete días. En ocasiones se asocia con aplicación en gel u ovulo vaginal de 500/mg a 1/g.

Amibiasis en adultos. 750/mg tres veces al día durante cinco a diez días.

Amibiasis en niños. 35 a 50/mg /Kg de peso durante diez días.

Giardiasis en adultos. 250/mg oral tres veces al día por cinco días.

Giardiasis en niños. 5/mg oral tres veces al día por cinco días.

Infecciones por anaerobios. Dosis inicial 15/mg/Kg de peso cada seis horas, después 7.5/mg/Kg de peso cada seis horas por diez días.

Infecciones cérvico uterinas. 250/mg tres veces al día durante siete días, asociada con óvulos una vez al día durante siete a diez días.¹³

4.9. Contraindicaciones del metronidazol

El metronidazol está contraindicado en hipersensibilidad a los derivados del nitromidazol, enfermedades del Sistema Nervioso Central, durante el primer trimestre del embarazo; se empleará con precaución en enfermos con antecedentes de discrasia sanguínea, ya que puede causar leucopenia.

Se usará con precaución extrema (en dosis más bajas que las recomendadas) en casos con deterioro hepático avanzado, porque el metronidazol y sus metabolitos se acumulan. Este fármaco no se usará en forma indiscriminada porque los estudios en animales sugieren carcinogénesis.^{12, 18,}

4.10. Sobredosis y tratamiento del metronidazol

Entre los signos clínicos de sobredosis están náuseas, vómito, ataxia, convulsiones, neuropatía periférica, neurotoxicidad, nefrotoxicidad y psicosis.

Se ha reportado por dosis única de 12/g, en intentos de suicidio y sobre dosificación accidental. No hay antídoto conocido para el metronidazol, el tratamiento es de sostén. Si el paciente no vomita espontáneamente, está indicado el lavado gástrico, puede emplearse carbón activado. Para controlar las convulsiones se utiliza diazepam o fenitoína.^{12,18}

4.11. Presentación farmacéutica

Tabletas. 250 y 500/mg.

Frasco ampolla. 500/ mg lista para usarse.

Gel tópico. 0.75%.

Óvulos vaginales. 500 m/g.¹³

5. METODO DE IDENTIFICACIÓN

ESPECTROMETRIA DE MASAS

La espectrometría de masas es una poderosa técnica microanalítica usada para identificar compuestos desconocidos, para cuantificar compuestos conocidos, y para elucidar la estructura y propiedades químicas de moléculas. La detección de compuestos puede ser llevada a cabo con cantidades realmente pequeñas de muestra y obtener información característica como el peso y algunas veces la estructura del analito.

En todos los casos, alguna forma de energía es transferida a las moléculas a analizar para afectar la ionización. En la técnica clásica de impacto electrónico, algunas de las moléculas ionizadas del analito “explotan” en una variedad de fragmentos ionizados, el patrón de fragmentación resultante así como los iones residuales constituyen el espectro de masas. En principio, el espectro de masas de cada compuesto es único y puede ser usado como su “huella química” para caracterizar el analito

Con la espectrometría de masas somos capaces de proporcionar información acerca de:

- La composición elemental de las muestras: de esta se encarga la espectrometría de masas atómico.
- De la composición de las moléculas inorgánicas, orgánicas y biológicas.
- De la composición cualitativa y cuantitativa de mezclas complejas.
- De la estructura y composición de superficies sólidas.

La espectrometría de masas se fundamenta en la separación de partículas moleculares o atómicas por su diferente masa.

El proceso de la espectrometría de masas comprende básicamente cuatro etapas:

- Ionización de la muestra
- Aceleración de los iones por un campo eléctrico
- Dispersión de los iones según su masa/carga
- Detección de los iones y producción de la correspondiente señal eléctrica.

Las aplicaciones son tan numerosas y abarcan tantos campos que resulta complicado citarlas todas, a continuación veremos las más características:

- Identificación de drogas de abuso y sus metabolitos en sangre orina y saliva.
- Elucidación de las estructuras de moléculas orgánicas y biológicas.
- Determinación del peso molecular de péptidos, proteínas y oligonucleicos.
- Determinación de secuencias de aminoácidos en muestras de polipéptidos y proteínas.
- Pruebas para confirmar la presencia de drogas en sangre de caballos de carreras y en atletas olímpicos.
- Análisis de partículas en aerosoles, entre otros.²⁰

6. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

El metronidazol es un fármaco que se utiliza en el tratamiento de tricomoniasis, giardiasis y amibiasis, actualmente su uso se ha extendido al tratamiento de diversas infecciones causadas por bacterias anaerobias. Es un fármaco fácil de conseguir en los centros de distribución de medicamentos y aunque se sabe que para que se presente una sobredosis debe ser mayor a 10/g si es tomado por tiempo prolongado puede causar nefrotoxicidad o hepatotoxicidad en el paciente provocando consecuencias fatales por tal motivo es de suma importancia para la química legal la determinación de sus metabolitos para deslindar responsabilidades.

Es importante realizar una investigación documental del metronidazol ya que es un medicamento de uso común en problemas antiparasitarios, por lo cual su uso puede ser indiscriminado y presentar problemas de intoxicación por administración prolongada o sobredosis. De ahí la importancia de contar con un método analítico para determinar la presencia de metabolitos en sangre u orina y poder realizar un mejor dictamen en el área químico-legal.

7. OBJETIVOS

Objetivo general

Realizar una investigación documental respecto a la intoxicación del metronidazol por sobredosis, para que en el área de química legal se cuente con esta, y así poder ayudar a un mejor dictamen

Objetivo particular

Describir brevemente el fundamento de espectrometría de masas para la identificación del metronidazol y sus metabolitos.

8. CASOS CLÍNICOS

Neurotoxicidad inducida por Metronidazol

Paciente masculino de 50 años con historia de ingesta prolongada de metronidazol para el tratamiento de absceso hepático agudo desarrollando ataxia, desorientación, sensoriales simétricos distales y proximales, neuropatías motoras.²¹

Un paciente de 34 años de edad con síndrome mielodisplásico se encuentra hospitalizado con malestar general y encías sangrantes. El examen de médula ósea mostró evidencia de anemia aplásica severa de la que fue tratado con ciclofosfamida y transfusiones de sangre, Ceftazidima y amikacina se administraron empíricamente para la neutropenia febril.

Se recolectaron dos muestras de sangre para el estudio de aislamiento de bacterias aerobias y anaerobias; el cual fue tratado con Metronidazol 3g 3 veces al día.

El paciente permaneció en la unidad de cuidados intensivos en la sala de oncología médica y se le dieron cursos repetidos de la quimioterapia y transfusiones de sangre. También tuvo repetidos episodios de neutropenia febril que se resolvieron con vancomicina y cefalosporina. Después de cuatro meses en el hospital, durante un episodio de neutropenia febril, la condición del paciente comenzó a deteriorarse. Presento frecuencia cardiaca 80/min, presión arterial 100/70 mmHg , marcada palidez, náusea, vómito, ataxias, dolor epigástrico. El paciente falleció un día después.²²

Adulto de 31 años de sexo femenino, quien murió momentos después de un asalto por una persona del sexo opuesto, durante el cual el trauma físico infligido la llevo a la muerte. Los análisis toxicológicos arrojaron elevadas concentraciones séricas de etanol (162mg por día) acetaldehído (4.6mg por

día), y metronidazol (0.42µg/L). La causa de muerte se informo fue: disrritmia cardiaca debido acetaldhidos por la toxicidad del Etanol en la interacción con Metronidazol.²⁴

9. CONCLUSIÓN

El metronidazol es un medicamento antiparasitario de uso común en tricomoniasis, amebiasis y algunas infecciones por bacterias anaerobias; no es un medicamento de primera elección para intentos de suicidio pero se han presentado intoxicaciones por negligencia del paciente y del servicio médico como se muestra en los casos anteriores en donde una persona longeva presenta neurotoxicidad por ingesta prolongada de metronidazol; un paciente con síndrome mielodisplásico fallece pudiendo ser las causas presencia de microorganismos oportunistas, ya que no es una contraindicación el administrar metronidazol cuando exista discrasia sanguínea, y dosis altas de metronidazol por periodo prolongado.

La administración de metronidazol por tiempo prolongado puede presentar nefrotoxicidad o neurotoxicidad. Por ello se debe contar con la información necesaria para evitar consecuencias graves.

En la actualidad el uso indiscriminado del alcohol (bebidas embriagantes) presenta consecuencias indeseadas por ejemplo con el metronidazol reacciones adversas que provoca una acumulación de acetaldehído en la sangre, provocando intoxicación e incluso la muerte.

En la química legal existen diferentes técnicas instrumentales para la determinación y cuantificación de los diferentes metabolitos de drogas y fármacos. Muchos de estos cada día son más sensibles y capaces de llegar a límites de detección más pequeños, mediante el uso de cantidades mínimas de muestra, en este trabajo se presenta uno de estos métodos como es la espectroscopia de masas que nos ayuda a la identificación y cuantificación de compuestos, elucidar la estructura y propiedades químicas de la molécula es un método de fácil manejo. Estas técnicas nos ayudan a un mejor dictamen forense el cual permitirá al juez emitir su resolución.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Cañadas E. *Medicina Legal y Toxicología*, 6ª ed, Barcelona: Hasson; Barcelona; **2004**: 695-707
2. Uribe C. *Manual de Toxicología Clínica*, Bogota- Colombia: Temis; **1989**: 24-37
3. Calabrese I. *Toxicología*, Buenos Aires: Kapelusz; **1996**: 15-20
4. Montoya A. *Toxicología clínica*, 3ª ed, México: Méndez editores; **2002**: 3-8
5. Proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-059-SSA1-2003, *Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria química farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos*, 4,5
6. Francone M. *Toxicología*, Buenos Aires: Medica Panamericana; **1962**: 1-16
7. Martinez L. *Medicina legal*, 16ª ed, México: Méndez editores; **2000**: 128
8. Genaro R. *Farmacología*, 20ª ed, México: Panamericana; **1998**: 1944-1952, 1944-1952
9. Moreno P. 2005, *Velázquez farmacología Básica y Clínica*, 17ª ed, México: Medica Panamericana; **2005**: 1051-1062
10. González N. *Manual de fármacos en infectología*, Interamericana Mc Graw-Hill: **1993**, 86-89, 121 ,122
11. Florez J. *Farmacología Humana*, 4ª ed, Barcelona: Masson; **2005**: 1258-1259

- 12 MC VEN RN. *Referencias Farmacéuticas*, México: El Manual Moderno; **1995**: 118-1119
- 13 Girdwood H. 1992, *Terapéutica Médica*, México: El Manual Moderno; **1992**: 98
14. Litter C. *Manual Farmacología Experimental y Clínica*, 7ª ed, Buenos Aires: El Ateneo; **1986**: 1680-1683,1867,1851-1852
- 15 Goth A. *Farmacología Médica Principios y Conceptos*, Barcelona: Ediciones Doyma; **1984**: 592
16. Goodman L. y Gilman A. *Las bases Farmacológicas de la Terapéutica*, 8ª ed, México: Panamericana: **1991**: 303-304, 1226-1229
17. Katzung G. *Farmacología Básica y Clínica*, 8ª edición, USA: El manual moderno: **2002**: 244, 949,1003- 1006,1013-1017,1177
18. Uriarte V. *Farmacología Clínica*, Bogota: Trillas; **2003** 549-551
19. *Guía Profesional de Medicamentos Manual de Consulta para Médicos Odontólogos y Farmacéuticos*. Editorial **El** manual moderno; México, **OF** Santafé de Bogotá cuarta edición 23-24,678-679
20. Rouessec A. *Análisis químico: Métodos y técnicas instrumentales*, Madrid: Mc Graw Hill: **2003** 464
21. Gupta AK, Agarwal MP, Avasthi R, Bhadori DP, Rohatgi N. *Departamento de Medicina de la Universidad Colegio de Ciencias Medicas y GTB Hospital, Delhi*
11095.

22. Rama Chaudhry, Purva Mathur, Benu Dhawan, y Lalit Kumar, All india Instituto de Ciencias Medicas, Nueva Delhi, India. 2001, Las enfermedades infecciosas emergentes

23. HERRERA, Chacòn, Ileana,2001 Centro para el Control y Prevención de Enfermedades “Hospital del Niño”

24. División de Patología Quirúrgica, Hospital Jhons Hopkins, Baltimore, MD EEUU. Muerte Repentina Debido a Metronidazol/ etanol interacción