



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**TRABAJO MONOGRÁFICO DE ACTUALIZACIÓN
IMPORTANCIA DEL FACTOR TIEMPO EN LOS ANÁLISIS
TOXICOLÓGICOS EN CASO DE SUMISIÓN QUÍMICA**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

PRESENTA

CINTIA CELESTE VÁZQUEZ BANDA



CDMX

2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

CONTENIDO

Introducción	3
Planteamiento del problema	7
Objetivo	7
Metodología	7
Capítulo 1 ¿Qué es la sumisión química?	9
Capítulo 2 Drogas más comunes en la sumisión química en México	13
2.1 Benzodiazepinas	13
2.1.1. Mecanismo de acción de las benzodiazepinas	15
2.1.2. Farmacocinética	17
2.2 GABA	18
2.2.1 Mecanismo de acción	19
2.2.2 Farmacocinética	19
2.2.3 Gamma hidroxibutirato	20
2.3 Barbitúricos	21
2.4.1 Mecanismo de acción	21
2.4.2 Farmacocinética	22
2.4 Alcohol	23
2.5.1 Mecanismo de acción	23
2.5 Otras sustancias empleadas en sumisión química	24
2.5.1 Zolpidem	26
2.5.1.1 Farmacocinética	26
2.5.2 Cocaína	26
2.5.2.1 Mecanismo de acción	26
2.5.3 Cannabis	27
Capítulo 3 Casos de prevalencia de sumisión química	27
3.1. Casos de prevalencia de sumisión química en U.S.A	30
3.2. Prevalencias de sumisión química en España	33
3.3. Casos de prevalencia en México	35
Capítulo 4 Análisis toxicológicos para la detención de fármacos y drogas	37
4.1. Análisis toxicológicos	39
4.2. Toma de muestra	39
4.3. Análisis en sangre	40
4.4. Análisis en cabello	46
4.5. Análisis en orina	48
Capítulo 5 ¿Cómo afecta el tiempo de análisis en métodos analíticos de sumisión química?	55
5.1 El tiempo como un factor que influye en los análisis toxicológicos para la sumisión química	56

Capítulo 6 Regulación de fármacos y drogas empleadas en sumisión química en México	63
Discusión	64
Conclusiones	65
Anexo	66
Glosario	68
Bibliografía	69

INTRODUCCIÓN

La sumisión química consiste en la administración de sustancias químicas a una persona, sin su consentimiento y con fines delictivos. En las últimas décadas este fenómeno se ha incrementado notablemente, adquiriendo una gran relevancia social. Los delitos contra la libertad sexual son los más frecuentes. En su mayoría, las víctimas son mujeres y jóvenes.¹

Actualmente, este término se ha ampliado a los casos en los que se aprovecha dicha situación para poder llevar a cabo un acto delictivo como el robo, firma de documentos, comunicación del número confidencial de tarjeta bancaria y sobre todo de agresión sexual de tal forma que, la víctima puede estar dormida o despierta bajo el control del agresor, pareciendo complacientes a los ojos de testigos y sin conservar ningún recuerdo.

En 1997, se describió uno de los primeros casos de sumisión química por el autor Pepín y sus colegas citaron el caso de un hombre de 50 años que murió de hipotermia. Fue encontrado en una puerta sin chaqueta en una noche de invierno muy fría. La noche anterior, en un bar cercano, había consumido una cerveza en compañía de otro hombre. La investigación reveló que la tarjeta de crédito de la víctima fue utilizada después de su muerte. El análisis toxicológico mostró la presencia de midazolam en la orina de la víctima (15 ng/mL) que fue administrada por la SAMU (unidad de emergencia móvil). También se observó una concentración de 13 pg/mL de 7-aminoflunitrazepam. El perpetrador, quien fue arrestado posteriormente, admitió haber agregado una tableta de Rohypnols® a la cerveza de su víctima. Esta fue su cuadragésima víctima en los últimos 10 años. Dijo que vivía de los beneficios de sus crímenes, pero este fue el primer caso de muerte entre sus "clientes".²

Debido a esta problemática, las autoridades de algunos países se han visto en la necesidad de considerar el uso de técnicas analíticas que permitan la detección de estas sustancias en pequeñas concentraciones, en muestras biológicas de las víctimas para detectar la presencia de posibles sustancias que facilitan la comisión de delitos. Algunos ejemplos de estas técnicas se describen enseguida:

- **La cromatografía de gases** como una técnica de separación de sustancias volátiles. En esta técnica la muestra se volatiliza e ingresa en una columna cromatográfica. La elución de la sustancia se produce por el flujo de una fase móvil (gas inerte). A diferencia de los otros tipos de cromatografía, aquí la fase móvil no interactúa con las moléculas del analito; su única función es la de transportar el analito a través de la columna.
- Existen dos tipos de cromatografía de gases (GC):
 - a) Cromatografía de gas-sólido (GSC). La fase estacionaria es sólida y la retención de los analitos en ella se produce mediante el proceso de adsorción (Su única aplicación es la separación de especies gaseosas de bajo peso molecular.)
 - b) cromatografía gas-líquido (GLC). La fase estacionaria no polar (columna) y la fase móvil líquida la cual es la que porta a la muestra.
- **Cromatografía de líquidos (HPLC).** Es una cromatografía líquida de alta resolución (HPLC, por sus siglas en inglés) se utiliza frecuentemente en bioquímica para separar los componentes de una mezcla basándose en diferentes tipos de interacciones químicas entre las sustancias a analizar (contenidas en la fase móvil), y la columna cromatográfica (fase estacionaria), mediante el bombeo de la fase móvil a través de la columna. El tiempo de retención de los componentes de la muestra

depende de la naturaleza de ésta, de la composición de la fase estacionaria y de la fase móvil y se considera una propiedad característica de dicho compuesto bajo determinadas condiciones. ³

- **Espectrometría de masa.** Es un método de identificación de los analitos, después de haber sido separados por cromatografía, la cual permite determinar la estructura de las moléculas en función de los patrones de fragmentación que presenta el analito; esta técnica permite analizar con gran precisión la composición de diferentes compuestos químicos e isótopos atómicos, separando los núcleos atómicos en función de su relación entre masa y carga (m/z).
- **Espectrometría UV-VIS.** Es una técnica para compuestos orgánicos no volátiles, esta ayuda a identificar algunos grupos funcionales de moléculas, y para determinar el contenido y fuerza de una sustancia. ⁴

Las técnicas descritas anteriormente son las más utilizadas para la determinación y cuantificaciones de las diferentes sustancias química encontradas en las matrices biológicas en sumisión química

Al igual que las pruebas analíticas, la recolección de las muestras biología es un factor importante para el estudio de estos casos, pues si las muestras no son recolectadas y transportadas o almacenadas de forma correcta, esto podrías alterar el estudio obteniendo falsos positivos, de ahí la importancia de la toma de muestra.

Algunas muestras comúnmente utilizadas para el análisis de muestras en delitos donde se presenta sumisión química son:

- Orina. Esta debe de obtenerse en todos los casos cuando la víctima presente la denuncia en un plazo máximo de 120 horas (5 días) después de la presunta agresión. Si bien es cierto que muchas de las drogas que figuran en el Capítulo 2 pueden haber sido eliminadas de la orina en menos de 120 horas, cabe la posibilidad de que permanezcan algunos analitos o metabolitos a baja concentración.

Se deberán obtener como mínimo 50 mL de orina en dos contenedores esterilizados (no es necesario un agente conservante) y conservarse a una temperatura entre 2 °C y 8 °C. Si las muestras no pueden analizarse en un plazo de 24 horas, es recomendable guardarlas en un congelador (a -18 °C). Es recomendable que las muestras que no se hayan utilizado deben resguardarse en un congelador durante 12 meses como mínimo por si se solicitaran nuevos análisis.

- Sangre. Es importante que además de la orina se realice una toma de muestra de sangre, preferentemente en un plazo de 48 horas después del presunto incidente. Las muestras de sangre deben tomarse con jeringas de un solo uso y desinfectar la piel para la punción.

Se obtendrán al menos dos muestras de 5 mL las cuales se conservaran con una concentración de 2.5 g/L NaF y oxalato de potásico a una concentración de 2 g/L

para prevenir la degradación y la coagulación, una muestra será destinada para los análisis y la otra se guardara en caso de que se solicite.

Las muestras de sangre se refrigeraran entre 2°C y 8°C, para la refrigeración debe separar primero el plasma por centrifugación .⁴

- Cabello. En los casos en que la presunta agresión se haya denunciado con mucho retraso, o si debe evaluarse la exposición crónica a una droga determinada, deben obtenerse muestras del cabello al menos cuatro semanas después de la presunta agresión. Se cortarán como mínimo dos muestras de cabello lo más cerca del cuero cabelludo que se pueda. Es muy importante que las muestras del cabello las tomen funcionarios debidamente calificados (peritos). En los casos en los que la cabeza del sujeto esté rapada, también se pueden obtener muestras del vello púbico, de las axilas, del torso o de las piernas para su análisis, aunque la interpretación de los resultados cuantitativos en estos casos es muy complicada.⁴

Estas muestras deben obtenerse lo antes posible, con ayuda de un juego de obtención de pruebas de ASFD (agresión sexual facilitadas por drogas por sus singlas en inglés) adecuado, y deberán ir acompañadas de la correcta documentación de la cadena de custodia. Teóricamente, las muestras biológicas, para el análisis de muestras en las que se sospeche sumisión química, tienen que obtenerse antes de que se administre medicación a la víctima, pero, si no es posible hacerlo, se habrá de documentar toda la medicación administrada. Las muestras deben etiquetarse correctamente con la fecha y hora de la obtención y las iniciales de las personas que realizó la toma de muestra.⁴

En la mayoría de los casos de sumisión química, los fármacos, drogas y sustancias químicas más encontradas en las muestras biológicas son:

- Benzodiazepinas y sus derivados. Medicamentos psicotrópicos (actúan sobre el sistema nervioso central) con efectos sedantes, hipnóticos, ansiolíticos, anticonvulsivos, amnésicos y mio relajantes.
- Derivados sintéticos de GABA. Actúa en las sinapsis inhibitoras del cerebro uniéndose a receptores transmembranales específicos en la membrana plasmática tanto de los procesos presinápticos. Esta sustancia es utilizada para la ansiedad, tienen efectos anticonvulsivantes puede provocar amnesia anterógrada y retrógrada.
- Alcohol. Es un líquido incoloro, de olor característico, soluble tanto en agua como en grasas; se caracteriza por ser una sustancia psicoactiva, depresora del sistema nervioso central, y con capacidad de causar dependencia.
- Depresores del sistema nervioso central como ansiolíticos, sedantes no benzodiazepínicos ejemplo los barbitúricos.

- Drogas: cocaína, marihuana, etc. Por ejemplo, el éxtasis es una droga que ocasiona una sensación de felicidad, relajamiento o euforia, reacciones y coordinación más lentas entre los ojos y las manos, mareos, percepción distorsionada del tiempo y la distancia, dificultad para razonar, aprender y recordar, confusión, ansiedad, pánico o paranoia.

Estas sustancias se caracterizan por tener un efecto sobre su víctima de sedación, desinhibición, amnesia y alteraciones a la conciencia.

Depresores del sistema nervioso central.

La mayoría de los depresores del SNC actúan aumentando la actividad del ácido gamma-aminobutírico (GABA), una sustancia química que inhibe la actividad cerebral. Esto causa los efectos calmantes y de somnolencia, otros efectos que pueden ser causados por abuso de estas sustancias son: el habla distorsionada, confusión, mareos, dolor de cabeza, resequedad, problemas motrices, de memoria, disminución de la presión arterial.

Una sobredosis causada por algún depresor del SNC puede poner en riesgo la vida de la persona u ocasionar la muerte, cuando una persona sufre una sobre dosis con frecuencia su respiración se hace más lenta o se detiene por completo. Esto puede reducir la cantidad de oxígeno que llega al cerebro, lo que se conoce como hipoxia. La hipoxia puede tener efectos cerebrales de corta o larga duración y efectos sobre el sistema nervioso, lo que incluye un estado de coma o daño permanente.⁵

Estos y otros efectos de la sumisión química se describirán en este trabajo, al igual que otras sustancias empleadas, sus efectos farmacológicos, su regulación dentro del país y su posible prevalencia, los métodos analíticos reportados para la detección de estos fármacos, así como la importancia del tiempo en la recolección y el análisis de la muestra.

Se presenta también una breve reflexión de lo que de la situación actual en el país y como se enfrenta ante esta problemática.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El uso de diversas sustancias para cometer crímenes como; agresiones sexuales, robos y otras prácticas delictivas va en aumento. El uso de drogas para la comisión de estos delitos es un factor que debe ser analizado desde diversos ángulos. Conocer el tipo de drogas más utilizadas, el tiempo de análisis de la muestra, los métodos analíticos empleado para su detección y la regulación de las drogas en nuestro país es un tema de profundo interés que permitirá comprender el fenómeno y conocer los alcances de los análisis realizados a muestras biológicas de víctimas de posible sumisión química.

OBJETIVOS

- Realizar una búsqueda bibliográfica intensiva para describir las tendencias en la importancia del factor tiempo en los análisis toxicológicos en casos de sumisión química.
- Describir los métodos analíticos para determinar diferentes sustancias que pudieran estar involucradas en la sumisión química.
- Referir la importancia del factor tiempo en las matrices biológica y los métodos analíticos para la detección de sustancias químicas en la sumisión química.

METODOLOGÍA

Se realizó una revisión exhaustiva y actualizada de información e imágenes relacionadas con los fármacos y drogas de abuso reportados para la comisión de delitos. Se realizó la búsqueda, dándole énfasis a la sumisión química, y el tiempo de detección para el análisis en diferentes matrices biológicas.

Para ello se utilizaron recursos disponibles en las bases de datos de la Dirección General de Bibliotecas (UNAM)

Como estrategia de búsqueda se realizó una tabla de apoyo para la búsqueda de datos, esta tabla contiene los siguientes apartados:

1. Año de la publicación.
2. Tipo de publicación.
 - a. Journal of Chromatography A,
 - b. Journal of Chromatography B,
 - c. Journal of Pharmaceutical and biomedical analysis
 - d. Forensic Science International,
 - e. Analytica Chemical Acta,
 - f. Science and justice
 - g. Drug and Alcohol dependence (adiciona todas las que utilizaste).
3. Base de datos electrónica.
4. La bibliografía utilizada comprende los años 2015-2019, salvo algunos casos, en que era necesario utilizar referencias anteriores, debido a su relevancia en este trabajo.
5. Palabras clave:
 - a. Determination of GHB in biological matrices

- b. Sumisión química
- c. drugs facilitated sexual assault
- d. offenses sexual
- e. sexual agresión
- f. Tandem mass spectrometry of liquid chromatography,
- g. Drugs of abuse, Drugs of abuse
- h. Drugs and pharmaceutical compounds Sedatives,
- i. Toxicological analysis,
- j. Time factor in the toxicological analysis methods

Una vez encontrada la información, se leyó y clasificó en los diferentes capítulos del presente trabajo, de acuerdo con la información proporcionada. Los resultados se incluyeron en tablas descriptivas.

Tipo de estudio:

Descriptivo, retrospectivo y bibliográfico.

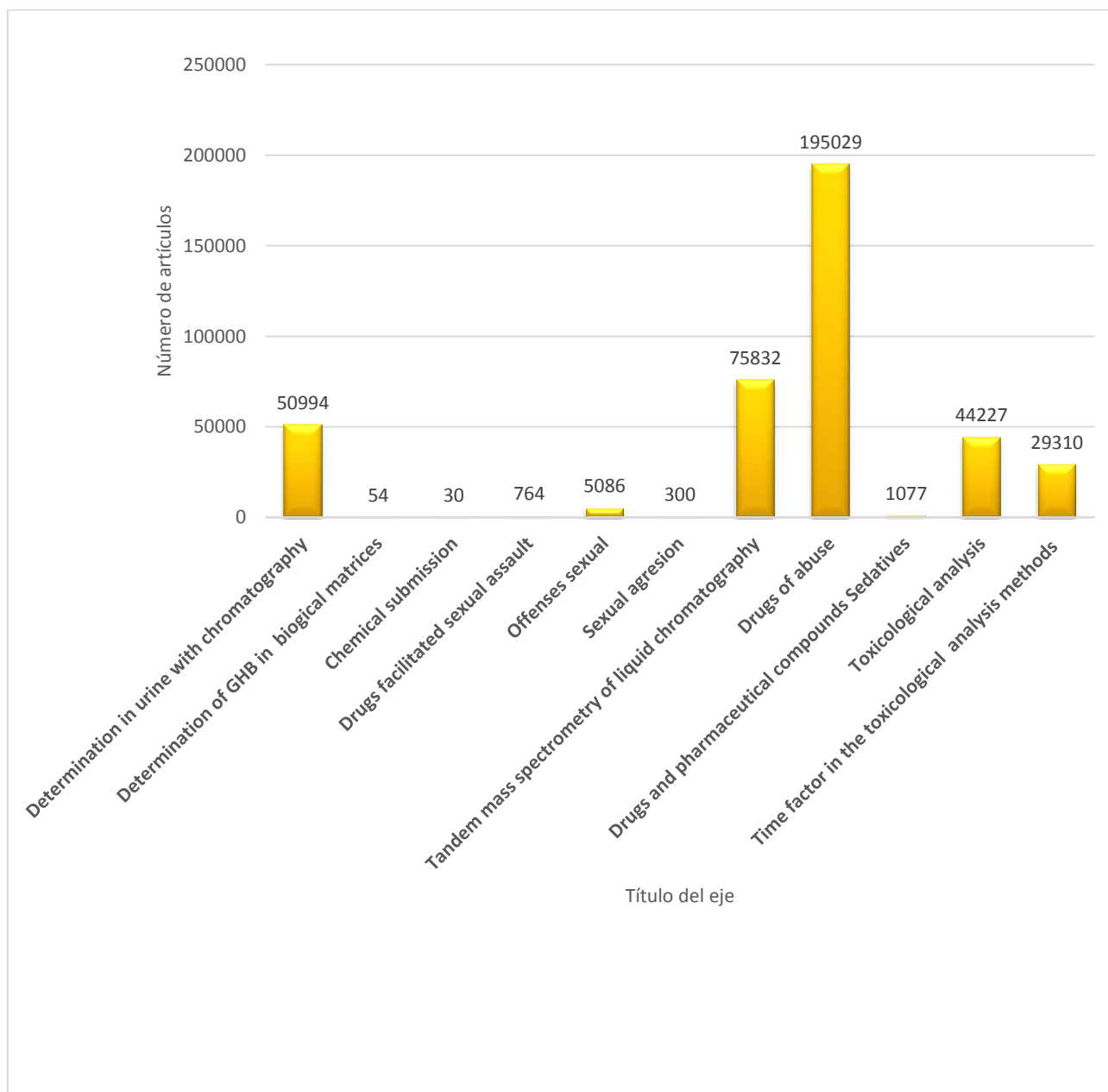
Importancia del estudio

Este trabajo ofrece un panorama general sobre los métodos analíticos más eficientes para la identificación de las drogas y fármacos relacionados.

Limitaciones del estudio

El estudio es una recopilación bibliográfica y no un trabajo experimental (véase grafica 1.), por lo que no se usaron los equipos, kits comerciales ni muestras. Es importante mencionar que no se comprobarán los resultados de los métodos analíticos por estudios reportados en la literatura científica.

Gráfico 1. Números de artículos encontrados por palabra clave. Elaboración propia.



CAPITULO 1. ¿QUÉ ES LA SUMISIÓN QUÍMICA?

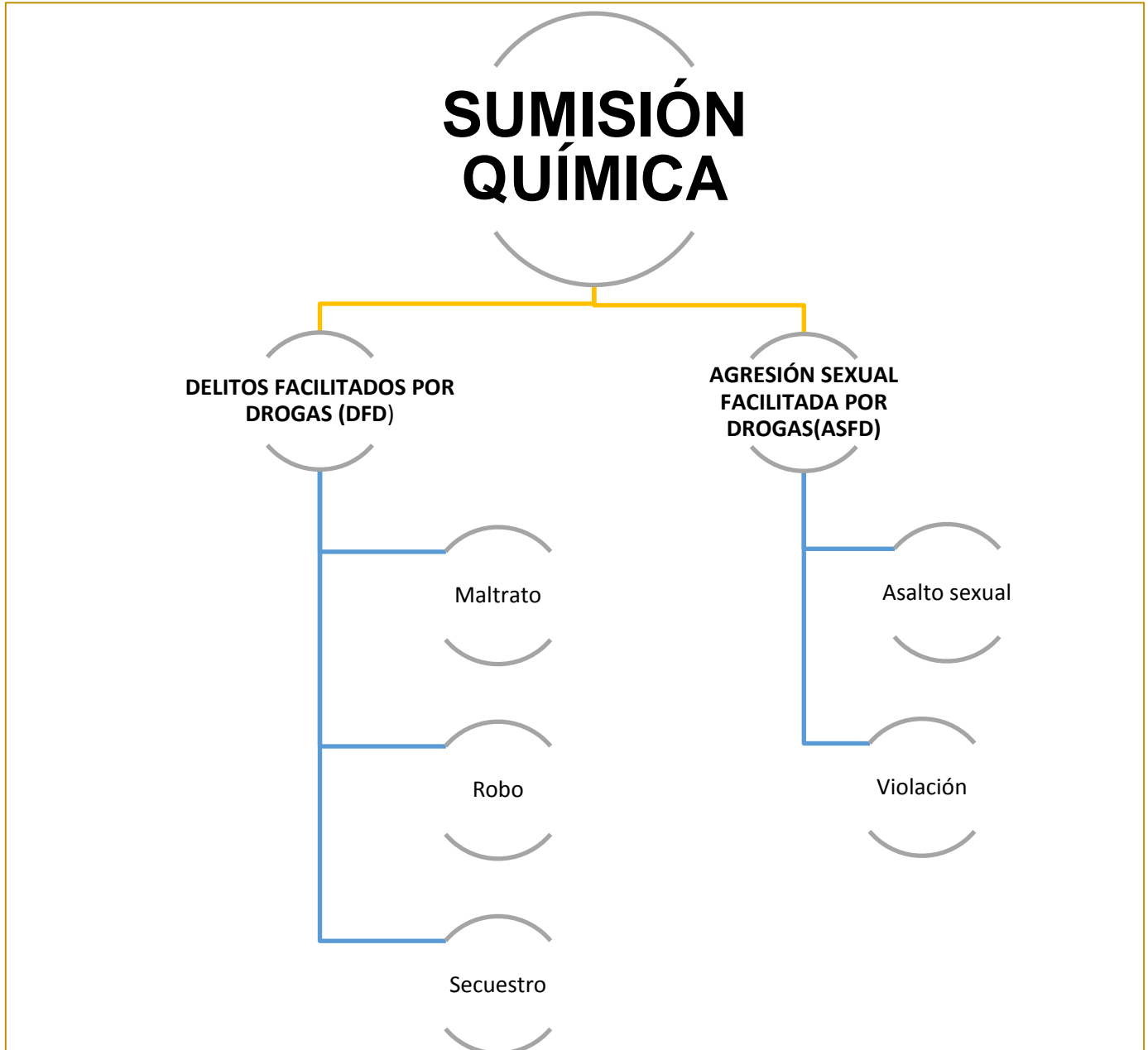
El concepto de Sumisión Química (SQ) es un término que se empleó por primera vez por Poyen, Rodor, Jouve, Galland, Lots y Jouglard (1982) para referirse a la administración de un producto a una persona sin su conocimiento con el fin de provocar una modificación de su grado de vigilancia, de su estado de consciencia y de su capacidad de juicio. Esta vulnerabilidad se provoca deliberadamente con el fin de causar a la víctima un perjuicio secundario (robo, firma de documentos, agresión sexual, entre otros).⁶.

Por lo dicho anteriormente podemos definir a la sumisión química como la ausencia de voluntad y olvido absoluto provocado por el uso de algún tipo de sustancia química que deprime el SNC, estos efectos son utilizado por los delincuentes y los perversos para facilitar robos, secuestros expres y violaciones. Los grupos más vulnerables son los jóvenes y ancianos principales víctimas.⁷

Dentro de la sumisión química se realizan diversos delitos facilitados por drogas (por sus siglas en ingles DFD) es una expresión general que abarca la violación, el robo con violencia o intimidación, la extorsión de dinero y los malos tratos a ancianos o niños bajo la influencia de sustancias psicotrópicas. Los DFD son actos delictivos cometidos mediante la administración de una o varias sustancias, a alguna persona con la intención de menoscabar el comportamiento, las percepciones o la capacidad de decidir. Incluye también el hecho de aprovecharse de una persona menoscabada, sin su consentimiento, después de que haya tomado voluntaria o inconscientemente una sustancia incapacitante. Si bien es cierto que la utilización subrepticia de drogas para facilitar la comisión de delitos lleva ocurriendo desde hace siglos, se ha puesto de manifiesto últimamente por el considerable aumento de las denuncias de DFD en todo el mundo.³

El autor de una sumisión química o de un delito facilitado por drogas puede ser un extraño o un conocido. La mayoría de las sustancias utilizadas para este acto son potentes depresores del sistema nervioso central (SNC) de efecto rápido, cuyos efectos son relajación, sedación, desinhibición, amnesia, alteración de la percepción, vigilia y toma de decisiones, pérdida de la función motriz, pérdida del conocimiento y, posiblemente, muerte. Se desconoce la verdadera prevalencia de los DFD. Muchos estudios indican que menos del 20% de los delitos facilitados por drogas se denuncian a los organismos policiales, algunos de estos delitos son la agresión sexual.

Figura1. Subconjuntos de la sumisión química y sus componentes. Elaboración propia



La agresión sexual facilitada por drogas (ASFD), se produce cuando alguien (hombre o mujer) se ve sometido a actividades sexuales mientras está incapacitado o inconsciente por los efectos de una sustancia intoxicante, como el alcohol o alguna droga, en consecuencia, no puede oponerse a esas actividades ni dar su consentimiento para realizar un acto sexual. Las sustancias pueden administrarse subrepticamente a la presunta víctima, o víctimas, o el autor del delito puede aprovecharse de una víctima después de que esta haya ingerido voluntariamente la sustancia.⁴

En los casos de ASFD, el efecto que los depresores del sistema nervioso central tienen en la memoria y en la consciencia da lugar a que se denuncien incluso menos ASFD en comparación con las agresiones sexuales en las que no intervienen drogas. Algunos factores que complican las investigaciones de DFD:

- La falta de experiencia de los investigadores, el personal médico, los laboratorios y los fiscales para ocuparse de casos de DFD
- El hecho de que los organismos policiales no reconozcan el delito (retrasos en la denunciar de un delito)
- La amplia variedad de sustancias que pueden utilizarse. En la actualidad, no existen normas internacionales que faciliten la detección e identificación de las sustancias que puedan utilizarse en DFD. Tampoco existe un sistema uniforme para definir y reunir datos estadísticos sobre DFD. (Directrices para el análisis forense de sustancias que facilitan la agresión sexual y otros actos delictivos)³

Las drogas más comunes en la sumisión química o delitos facilitados por drogas son el alcohol, ketamina, metanfetaminas, GHB, Benzodiacepinas, algunos inhalantes volátiles.

Aunque se conocen estas sustancias muchas veces resulta muy complicado reconocer los casos reales de estos delitos debido a la dificultad de la víctima para recordar lo ocurrido al igual que la dificultad de detectar las sustancias debido a la permanencia de ellas en el organismo.

En los últimos años se ha observado un incremento en el número de casos con estas características: robos, homicidios, sedación, e incapacitación de personas mayores, enfermos o niños, aunque el mayor número de ellos está relacionado con delitos de índole sexual, de ahí el término “agresión sexual facilitada por alcohol o drogas”.⁴

Según como se produce la ingesta de la sustancia, podemos hablar de distintos tipos de sumisión química. (véase la tabla 1)

Tabla 1. Tipos de sumisión química ⁸

1.Sumisión química proactiva	2.Sumisión química oportunista	3.Sumisión química mixta
<ul style="list-style-type: none">•Intoxicación deliberada mediante la administración de una o varias sustancias y/o alcohol por parte del atacante y de manera encubierta a la víctima	<ul style="list-style-type: none">•Ingesta voluntaria por parte de la víctima de una cantidad de sustancia/s y/o alcohol que provoquen un estado de intoxicación suficiente que es aprovechada por el asaltante	<ul style="list-style-type: none">• Confluyen la ingesta voluntaria de sustancia/s y/o alcohol por la víctima con, además, administración encubierta también por parte del asaltante

CAPÍTULO 2. SUSTANCIAS QUÍMICAS MÁS COMUNES EN LA SUMISIÓN QUÍMICA EN MÉXICO

En la agresión sexual o sumisión química comúnmente se observa un retraso frecuente entre el hecho y la denuncia a las autoridades, lo cual es un reflejo negativo en la identificación de la evidencia física y psicológica, como resultado se tiene una pérdida de información importante la cual puede conducir a una estrategia incorrecta tanto a la atención medica como a una medida judicial.

Debido a que las sustancias utilizadas para este tipo de delito son potentes depresores del sistema nerviosos central de efecto rápido, algunos de los efectos farmacológicos que se pueden presentar en este tipo de drogas son la sedación, amnesia de la percepción, dificultades para el equilibrio, somnolencia, perdida de la función motriz, sedación, entre otros efectos y particularmente son fáciles de disolver en las bebidas sin que la víctima las detecte. En estos casos, la víctima potencial tiene una conciencia alterada y una capacidad reducida para resistir la agresión sexual no deseada. Las sustancias psicoactivas detectadas con mayor frecuencia incluyen las benzodiazepinas (BDZ), barbitúricos y sedantes relacionados como soplona y zolpidem, anestésicos, gamma-hidroxibutirato (GHB), alcohol y drogas de abuso

2.1. BENZODIACEPINAS

Las benzodiazepinas suelen compartir diversas actividades como hipnótica, ansiolítica, relajante muscular esquelética, anticonvulsiva, y como su eficacia y tolerabilidad son generalmente buenas, se utilizan ampliamente para tratamientos hipnóticos, anti-ansiedad, anticonvulsivos y como anestésicos. El uso de las diferentes benzodiazepinas comercializadas de acuerdo con sus principales propiedades farmacodinámicas se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2. Farmacodinámica de las benzodiazepinas ²					
Componente	Nombre comercial	Hipnótica	Anti-ansiedad	Anticonvulsivo	Adyuvante de anestesia
Alprazolam	Xanax Niravam		X		
Bromazepam	Lexomil Lectopam Lexotan	X	x		
Clordiazepóxido	Librax librium		x		
Clobazam	Urbanil Frisiom	X	x	x	
Clonazepam	Rivotril Clonopin		x	x	
Clotiazepam	Veratran	X			
Diazepam	Valiom Diazemols valrelease		x	x	x
Estazolam	Nuctalon Proso	X			
Flunitrazepam	Rohipnol	X			x
Flurazepam	Dalmodorm Dalmano	X			
Loflazepato	Victan	X			
Loprazolam	Havlanol Dormonoc somnia	X			
Lorazepam	Temesta Activan		x	x	
Lormetazepam	Noctomido Loramet	X	x		

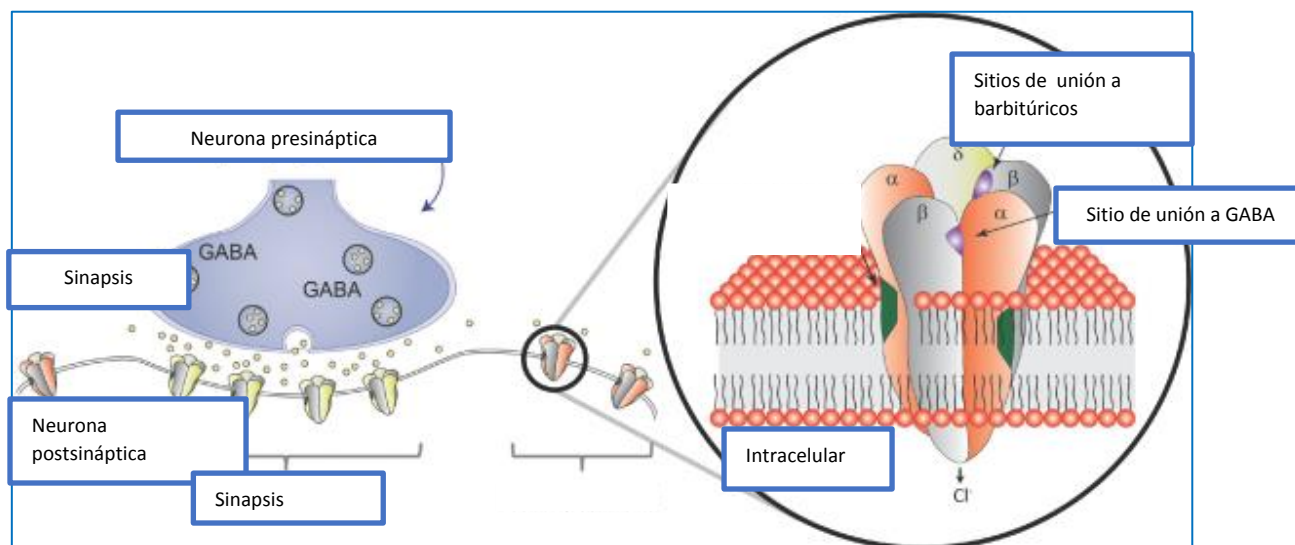
2.1.1 EL MECANISMO DE ACCIÓN

Las benzodiazepinas son agentes depresores del sistema nervioso central, más selectivos que otras drogas como los barbitúricos, que actúan particularmente sobre el sistema límbico, comparten estructura química similar y tienen gran afinidad con el complejo de receptores benzodiazepínicos. Son agonistas completos a nivel de su receptor celular en la producción de propiedades sedantes y ansiolíticas.

Algunos compuestos tienen acciones intermedias entre un agonista completo y un antagonista completo y se denominan agonistas o antagonistas parciales. El interés en los agonistas parciales del receptor benzodiazepínico radica en que con ellos no ocurre un efecto completo de tolerancia con el uso crónico, es decir, dichos agonistas parciales muestran propiedades ansiolíticas con una reducida cantidad de sedación y menores problemas con dependencia y trastornos de abstinencia.

Las benzodiazepinas se unen en la interface de las subunidades α y γ del receptor GABA_A, el cual tiene un total de 14 variantes de sus 4 subunidades. La unión de una benzodiazepina al receptor GABA requiere también que las unidades α del receptor GABA_A (es decir, α 1, α 2, α 3 y α 5) contengan un residuo aminoácido de histidina. Por esta razón las benzodiazepinas no muestran afinidad por las subunidades α 4 y α 6 del receptor GABA_A que contienen arginina en vez de histidina. Otras regiones del receptor GABA_A liga a neuroesteroides, barbitúricos y ciertos anestésicos. Los receptores GABA_B asociados a proteína G no son alteradas por las benzodiazepinas, (Ver figura 2)

Figura 2. Sitio de unión de las benzodiazepinas y barbitúricos en los receptores GABA⁸



Para que los receptores GABA_A respondan a la acción de las benzodiazepinas, necesitan tener tanto una subunidad α como una subunidad γ , puesto que las benzodiazepinas se unen en la interface de ambas subunidades. Una vez ligadas, las benzodiazepinas cierran al receptor en una configuración que le da al neurotransmisor GABA una mayor afinidad por el receptor, aumentando la frecuencia de apertura del asociado canal iónico de cloro e hiperpolarizando la membrana celular. Esto potencia el efecto inhibitorio del GABA, produciendo efectos sedativos y ansiolíticos. Cada benzodiazepina tiene una afinidad diferente por el receptor GABA_A con sus subunidades. Por ejemplo, las benzodiazepinas con alta afinidad a nivel de la subunidad $\alpha 1$ se asocian con sedación, mientras que los que tienen una mayor afinidad por los receptores que contengan la subunidad $\alpha 2$ y/o $\alpha 3$ tienen una buena actividad anti- ansiedad. Las benzodiazepinas también se unen a la membrana de las células gliales⁹.

2.1.2 FARMACOCINÉTICA

Todas las benzodiazepinas son, en esencia, absorbidas completamente, con excepción del clonazepam, el cual es descarboxilado por el jugo gástrico antes de su completa absorción. Las benzodiazepinas y sus metabolitos activos se unen a proteínas plasmáticas en un intervalo entre 70 y 90 % y no se han registrado ejemplos de competición con otros medicamentos por esas proteínas. Pueden acumularse en el cuerpo y se metabolizan extensamente por sistemas enzimáticos microsomales del hígado. Esa biotransformación hepática de las Benzodiazepinas ocurre en tres pasos:

1. Reacción que modifica o remueve el sustituyente que por lo general se encuentra en la posición 1 ó 2 del anillo de diazepina.

2. Reacción de hidroxilación en la posición 3 que produce el metabolito activo.
3. Compuestos intermedios (semivida entre 12 y 24 horas). Compuestos de acción larga (semivida mayor a 24 horas).

Los compuestos de acción corta tienen mejores resultados como hipnóticos, mientras que los de larga duración se prefieren por sus efectos ansiolíticos. Si se tiene como objetivo lograr un efecto ansiolítico se puede recomendar una benzodiazepina de vida media intermedia a larga en dosis única. Cuando se busca un efecto hipnótico se puede emplear una de absorción rápida y eliminación lenta (diazepam) una o dos horas antes de dormir.

Tabla 2. Tiempo de vida media de algunas benzodiazepinas⁹	
Componente	Vida media (h)
Alprazolam	6-12
Bromazepam	10-20
Clordiazepoxido	5-30
Clobazam	12-60
Clonazepam	18-50
Clotiazepam	36-200
Diazepam	20-100
Estazolam	10-24
Flunitrazepam	18-26
Flurazepam	40-250
Loflazepato	6h-12
Loprazolam	6h-12
Lorazepam	10-20
Lormetazepam	10-12

2.2. GABA

Es un mediador de las acciones inhibitoras de inter-neuronas locales en el cerebro, de las neuronas presináptica en la médula espinal y de la corteza cerebral.

Los aminoácidos como el glutamato, el ácido aspártico, el ácido y aminobutírico (GABA) y la glicina, son los principales neurotransmisores en el sistema nervioso central. Glutamato y el ácido aspártico son neurotransmisores excitadores. GABA y glicina son neurotransmisores inhibidores. Los neurotransmisores excitadores actúan en los receptores post-sinápticos y los receptores pre-sinápticos, que inducen el influjo de Ca^{2+} en la neurona, como resultado de mejorar la excitabilidad de la neurona. Por el contrario, los neurotransmisores inhibidores inhiben el flujo de Ca^{2+} en la neurona, lo que debilita la excitabilidad de la neurona. Juego de glutamato y GABA un papel importante en la mejora y el debilitamiento de la excitabilidad de la neurona, respectivamente

GABA es uno de los aminoácidos no proteicos, que significa que GABA no es un aminoácido común para componer proteínas sino un aminoácido funcional. GABA es el neurotransmisor inhibitorio más representativo en el SNC adulto, que se distribuye de manera difusa y no uniforme en el SNC de los mamíferos. En el cerebro, hay alrededor del 25% -40% de las sinapsis que usa GABA como neurotransmisor, mientras que solo un muy pequeño la cantidad de GABA se encuentra en el sistema nervioso periférico.

La disminución en la neurotransmisión GABAérgica con ácido gamma-aminobutírico (GABA) como el principal neurotransmisor inhibitorio en el sistema nervioso central (SNC), puede causar trastornos neurológicos graves, como la enfermedad de Alzheimer, depresión, y epilepsia. Los transportadores de GABA (GAT), entre otros factores, son responsables de la regulación de la concentración de GABA en la hendidura sináptica en el SNC. Cuatro subtipos diferentes de estas proteínas transportadoras unidas a la membrana, que pertenecen a la familia del portador de soluto(SLC6), son conocidos.¹⁰

2.2.1 MECANISMO DE ACCIÓN

Los receptores de GABA se pueden dividir en 3 subtipos:

- Receptores de GABAA, receptores de GABAB y receptores de GABAC.
- Los receptores GABAA son cloruro ionotrópico controlado por ligando receptores, que son los receptores más importantes en
- Transmisión sináptica GABAérgica. Cuando los receptores GABAA en la membrana postsináptica se activan, el canal iónico de Cl^- se abre y Cl^- influye en las células con menor densidad Cl^- a través del gradiente electroquímico, que causa la hiperpolarización de la membrana postsináptica; en consecuencia, se induce el potencial postsináptico inhibitorio (IPSP) y la afluencia de Ca^{2+} se inhibe con la disminución de la excitabilidad de las neuronas como resultado.

Cuando los receptores GABAB se unen a GABA, la proteína G acoplada se activa y el canal iónico de K⁺ se abre. El flujo de K⁺ hiperpolariza la postsináptica membrana, inhibe la afluencia de Ca²⁺, causando la Inhibición postsináptica. GABA también puede inhibir la liberación de los aminoácidos excitadores al unirse a los receptores GABAB de la membrana presináptica y dar como resultado una inhibición presináptica.

Los receptores GABA_C son cloruro ionotrópico regulado por ligando receptores, que son diferentes de los receptores GABA_A y solo existe en el camino visual.

2.2.3 GAMMA HIDROXIBUTIRATO

El oxibato de sodio es la sal de sodio del gamma-hidroxitirato (GHB), es un compuesto endógeno presente en la mayoría de los tejidos de los mamíferos en concentración nanomolar. Es un depresor del sistema nervioso central (SNC) que se une a los receptores GABAB.

En dosis bajas, conduce a una reducción de la actividad dopaminérgica en los ganglios basales y, en dosis altas, puede estimular la liberación de dopamina; también interactúa con otros mediadores centrales como la serotonina, los opiáceos y las vías colinérgicas. El oxibato de sodio puede producir anestesia por una acción supresora general en todo el eje cerebroespinal, y relajación muscular por una acción en la médula espinal.

Los efectos dependen de la dosis: dosis orales o intravenosas de 10 mg / Kg causa amnesia e hipotonía; Las dosis de 20 a 30 mg / Kg inducen el sueño y las dosis de 50 mg / Kg o más producen anestesia. Está indicado para el tratamiento de la somnolencia diurna excesiva en pacientes con narcolepsia. Es eficaz para inducir o mantener la anestesia general en procedimientos quirúrgicos en combinación con barbitúricos y opiáceos. También está indicado para facilitar la abstinencia del alcohol. El efecto adverso más frecuente es el vértigo transitorio.

2.2.3.1 FARMACOCINÉTICA

El GHB se absorbe fácilmente después de la administración oral con una biodisponibilidad oral de alrededor del 27%. El tiempo para alcanzar la concentración máxima después de la administración oral es de 25 minutos a 2 horas.

Se metaboliza rápidamente en el hígado por gamma-hidroxitirato deshidrogenasa a ácido succínico en un proceso de capacidad limitada o por oxidación beta con metabolismo subsiguiente al dióxido de carbono en el ciclo de Krebs eliminado por expiración. Menos del 5% de la dosis oral es Eliminado sin cambios en la orina en 6 a 8 horas, sin que se detecte ningún medicamento después de 12 horas.

Se ha demostrado que las concentraciones de GHB en orina endógenas en adultos sanos varían de 0.1 a 6.6 mg / L, 14 y 4 mg / L en plasma ante-mortem. La vida media terminal de GHB es de 20 minutos a 1 hora. Después de una dosis oral única de 25 mg / kg (1.75 g / 70 kg) en ocho sujetos adultos la concentración plasmática máxima promedio fue de 80 mg / l a 0,5 horas.¹⁵ Una dosis oral única de 75 mg / kg (5,25 g / 70 kg) para cuatro adultos produjo una concentración plasmática máxima de 90 mg / l a las 2 horas, disminuyendo a

6 mg / l después de 6 horas. Una dosis intravenosa de 50 mg / kg (3.5 g / 70 kg) en un adulto produjo una concentración plasmática máxima de 170 mg / l en 15 minutos.

La conciencia del paciente ya que una concentración en sangre por debajo de 52 mg / L se asocia con la vigilia, una concentración entre 52 y 156 mg / L con sueño ligero, una concentración entre 156 y 260 mg / L con sueño moderado y una concentración mayor de 260 mg / l con sueño profundo.¹⁷ Después de una dosis oral única de 1,4-butanodiol en 25 mg / kg (1,75 g / 70 kg) en ocho adultos sanos, las concentraciones plasmáticas máximas de 1,4-butanodiol y GHB fueron 3.8 mg / L y 46 mg / L, alcanzadas después de 24 y 42 minutos, con vidas medias de eliminación de 42 y 30 minutos, respectivamente.

2.3. BARBITÚRICOS

Los barbitúricos son una familia de fármacos con estructuras químicas relacionadas con derivados de ácido barbitúrico. En el pasado, los barbitúricos se utilizaron ampliamente como sedantes-hipnóticos, es decir, medicamentos que reducen la ansiedad e inducir el sueño. Los barbitúricos son utilizados también como anticonvulsivos y en anestesia.

Los barbitúricos deprimen de manera reversible la actividad de todos los tejidos excitables. El SNC es extraordinariamente sensible e incluso cuando tales fármacos se administra en concentraciones anestésicas, los efectos directos en los tejidos excitables periféricos son de poca intensidad, los efectos directos en los tejidos excitables periféricos son de poca intensidad. Sin embargo, en la toxicidad aguda con estos compuestos surgen déficit graves en la función cardiovascular y otras periféricas.

2.3.1 MECANISMO DE ACCIÓN

Los mecanismos acción fundamentales en los barbitúricos son en los receptores GABA, al parecer son diferentes de los que incluyen a GABA y a las benzodiazepinas, por las siguientes razones:

- ✓ Los barbitúricos intensifican la unión a los receptores de GABA A por un mecanismo que depende de la concentración de cloruros y la sensibilidad a picrotoxina; sin embargo, los barbitúricos incitan (no disminuyen) la unión de las benzodiazepinas.
- ✓ Los barbitúricos potencian las corrientes de cloruro inducidas por GABA al prolongar periodos en los cuales se producen andanadas de aberturas de conductos, y no al incrementar la frecuencia de tales andanadas, como lo hacen las benzodiazepinas.
- ✓ Para su acción los barbitúricos necesitan solamente de las subunidades alfa y beta.
- ✓ Los incrementos en la conductancia de cloruro inducidos por barbitúricos no son modificadas por la delección de los residuos tirocinico ni treoninico de la subunidad beta que gobierna la sensibilidad de los receptores GABAA, a su activación por agonista.

2.3.2 FARMACOCINÉTICA

Absorción: al igual que las benzodiazepinas, la selección de un barbitúrico particular en uso terapéutico se basa en las propiedades farmacocinéticas y en la forma de dosificación.

Para uso sedante e hipnótico, generalmente se administran barbitúricos oralmente. Los barbitúricos son altamente solubles en lípidos y permiten una absorción rápida y completa. El retraso en la acción depende de las formulaciones y se retrasa por la presencia de alimentos en el estómago. La vía intravenosa suele reservarse para el manejo del estado.

Epilépticos y para la inducción y mantenimiento de la anestesia general. Distribución: La redistribución después de la inyección intravenosa es importante.

La captación en menos tejidos vasculares, especialmente los músculos y la grasa, conduce a una disminución en la concentración de barbitúrico en el plasma y el cerebro. Los barbitúricos atraviesan la placenta. Metabolismo: metabolismo completo y / o conjugación de barbitúricos ocurren en el hígado. Este fenómeno se reduce para medicamentos menos solubles en lípidos como aprobarbital y fenobarbital. Los barbitúricos inducen fuertemente la síntesis de citocromo hepático P-450 (1A2-2C9-2C19-3A4) y las enzimas conjugadoras, lo que aumenta la tasa de degradación metabólica de muchos fármacos y da lugar a una serie de interacciones farmacológicas potencialmente dañinas. Estos efectos varían con la duración de la exposición al barbitúrico, facilitando así su propio metabolismo. El metabolismo de los barbitúricos es más rápido en personas jóvenes que en los bebés y los ancianos. Las enfermedades crónicas del hígado, como la cirrosis, a menudo aumentan el $T_{1/2}$ de los barbitúricos biotransformables. Debido a la inducción de enzimas, los barbitúricos son potencialmente peligrosos para las personas que padecen porfiria ²

Tabla 3. Nombre comercial de algunos barbitúricos. Autoría propia

BARBITURICOS	
Mefobarbital	(Mebaral)
Fenobarbital	(Luminal)
Pentobarbital	(Nembutal)

2.4. ALCOHOL

En la actualidad el consumo de alcohol es bien aceptado aunque muchas veces este es el facilitador de muchos delitos como el robo, asalto sexual, agresiones sexuales entre otros delitos y aunque en la actualidad conocen los efectos de esta sustancia en el organismo y el riesgo que se corre al consumirla, en la actualidad no hay ninguna norma que limite su uso.

El alcohol o etanol se encuentra en las bebidas alcohólicas es una sustancia incolora e inflamable con propiedades psicoactivas (que alteran la mente). La cantidad de alcohol en el cuerpo generalmente se mide con el contenido de alcohol en sangre (BAC) el cual es expresado como el porcentaje de alcohol por litro de sangre.

La ingesta moderada de alcohol puede tener algunos beneficios para la salud; Sin embargo, el uso excesivo o prolongado tiene muchos efectos perjudiciales en el cuerpo.

2.4.1 MECANISMO DE ACCIÓN

El alcohol es un depresor del sistema nervioso central (SNC); pequeñas cantidades pueden producir euforia y relajación, mientras que grandes cantidades pueden provocar coma o la muerte. Además, la ingesta moderada de alcohol (un máximo de una o dos bebidas por día) puede tener algunos beneficios para la salud, aunque algunas investigaciones sugieren que incluso el consumo moderado de alcohol puede aumentar el riesgo de atrofia del hipocampo, una forma de daño cerebral asociado con condiciones de pérdida de memoria, como trastorno neurocognitivo, también conocido como demencia.

Euforia (BAC de 0.03 a 0.12 por ciento). Los síntomas incluyen un mejor estado de ánimo, mayor sociabilidad, mayor confianza en sí mismo, mayor apetito, juicio inhibido, coordinación deteriorada de los músculos finos y apariencia enrojecida. En este nivel, la persona puede reírse más fácilmente, ser más amigable, volverse más agresiva socialmente o hacer cosas que normalmente no haría. Es de destacar que un BAC de 0.08 por ciento, el umbral para conducir bajo la influencia, se establece para cada estado de EE. UU.

Letargo (BAC de 0.09 a 0.25 por ciento). Los síntomas incluyen problemas de comprensión y memoria, sedación, reflejos lentos, visión borrosa y ataxia (falta de coordinación), que se manifiesta por dificultades para equilibrarse y caminar. En este nivel, la persona puede olvidar los números de teléfono, las direcciones o el lugar donde estacionó un automóvil. Conducir u operar maquinaria puede provocar lesiones graves o la muerte. Si camina, la persona podría tropezarse o caerse.

Confusión mental (BAC de 0.18 a 0.30 por ciento). Los síntomas incluyen confusión pronunciada, emociones lábiles (cambios bruscos de humor, reír o llorar fácilmente), aumento de la ataxia, disminución de la sensación de dolor, dificultad para hablar, escalonamiento, discapacidad sensorial (vista, audición y tacto), vómitos y mareos, que a menudo se asocian con náuseas. En ocasiones, este nivel se conoce como embriaguez por caída y la persona con este nivel de intoxicación está gravemente afectada.

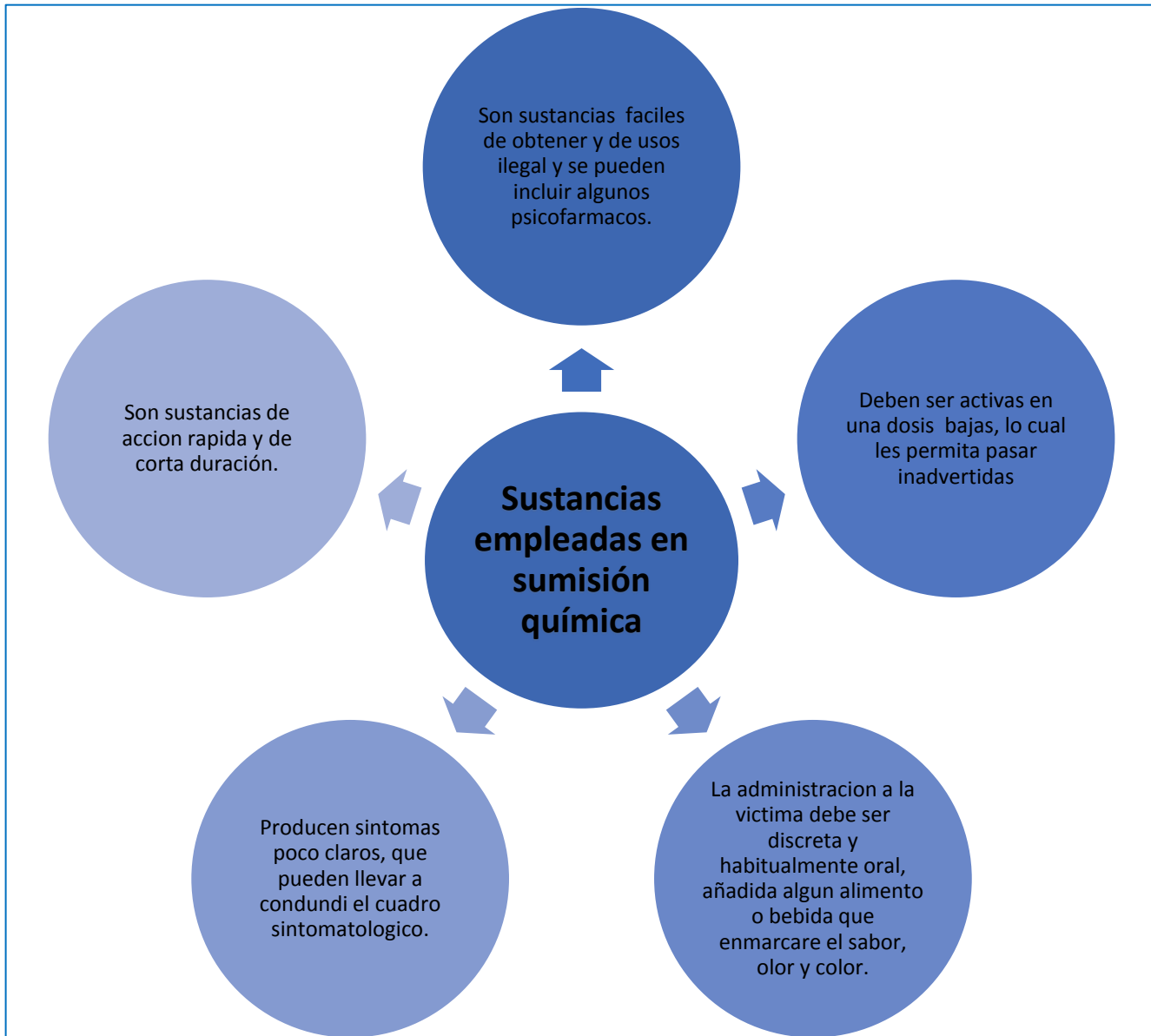
Estupor (BAC de 0.25 a 0.40 por ciento). Los síntomas incluyen ataxia severa, vómitos, pérdida del conocimiento (puede ser intermitente), frecuencia cardíaca lenta, respiraciones

lentas e incontinencia urinaria. En este nivel, la muerte puede ocurrir por depresión respiratoria o por vómitos (si mientras está inconsciente, la persona aspira el vómito a sus pulmones).

Coma (BAC de 0.35 a 0.50 por ciento). Los síntomas incluyen pérdida del conocimiento, reflejos marcadamente deprimidos (por ejemplo, las pupilas no responden a la luz), depresión respiratoria severa y frecuencia cardíaca muy lenta. En este nivel, el bebedor tiene intoxicación por alcohol, y la muerte en este punto no es frecuente.¹¹

2.5 OTRAS SUSTANCIAS

Las sustancias empleadas en sumisión química habitualmente reúnen una serie de características que las hacen adecuadas para el fin que persigue el agresor, las cuales se muestran en el siguiente esquema (Esquema 2.). En esta parte se darán a conocer algunas sustancias empleadas en este fenómeno, se describirán sus características las cuales son utilizadas para cometer actos ilícitos.¹²



Esquema 2. Características de las sustancias químicas en SQ, las cuales dificultan su detección. Autoría propia ¹²⁻¹⁵

2.5.1 ZOLPIDEM

Es un sedante hipnótico y ansiolítico. Agonista específico de receptores centrales pertenecientes al complejo del receptor macromolecular GABA-omega que modula la apertura del canal del ion cloro.

2.5.1.1 FARMACOCINETICA

Absorción. Presenta una biodisponibilidad oral del 68% alcanzando una concentración plasmática máxima entre 0.5 y 3 horas. Es ampliamente distribuido por los tejidos del organismo, especialmente en el sistema nervioso central. Difunde moderadamente a través de las barreras plasmáticas y mamarias. La acción hipnótica comienza a manifestarse entre 15 a 30 minutos tras la administración oral.

Distribución. A dosis terapéuticas la farmacocinética es lineal (cinética de primer orden). Se une en un 92 % a las proteínas plasmáticas.

Eliminación. Es intensamente metabolizado en el hígado, dando lugar a metabolitos sin actividad farmacológica, que son eliminados con la orina y heces, su tiempo de vida media es de 2.4 horas.

2.5.2 COCAÍNA

La cocaína es una droga estimulante y adictiva elaborada con las hojas de la planta de coca, nativa de América del Sur. Los nombres comunes de la cocaína incluyen coca, crack, dama, piedra, nieve y Blancanieves, entre otros; en inglés se la llama: blow, coke, crack, rock, snow.

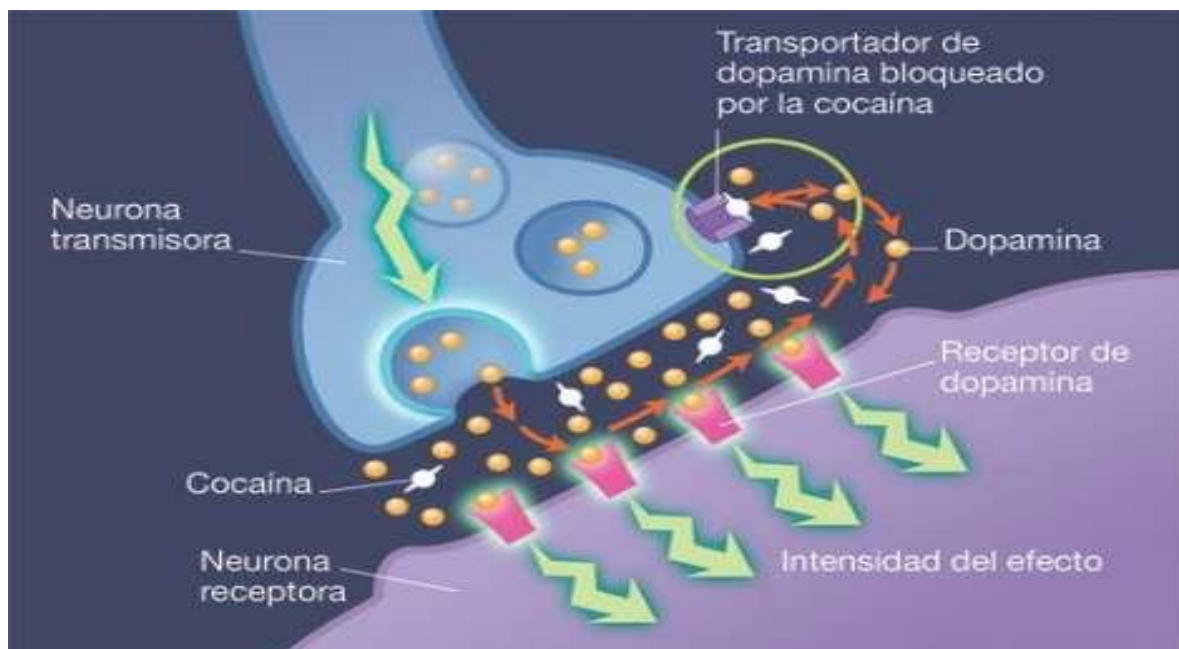
2.5.2.1 MECANISMO DE ACCIÓN.

La cocaína aumenta los niveles de dopamina (La cocaína compite con la dopamina por asociarse con el transportador de dopamina de este modo, inhibiendo su absorción, llevando a un aumento de la concentración de la dopamina) un mensajero químico natural o neurotransmisor) en los circuitos del cerebro que participan en el control del movimiento y la recompensa.

Dentro del proceso normal de la comunicación, las neuronas liberan la dopamina dentro de la sinapsis, donde se une a los receptores de dopamina en las neuronas adyacentes. Normalmente, una proteína especializada llamada transportadora de dopamina recicla la dopamina devolviéndola a la neurona transmisora.(Ver figura 2)

Cuando se ha consumido cocaína, ésta se adhiere a la proteína transportadora de dopamina y bloquea el proceso normal de reciclaje, resultando en una acumulación de dopamina en la sinapsis, lo que magnifica o exagera los efectos placenteros de la cocaína.

Figura 2 Mecanismo de acción de la cocaína.⁵



Normalmente, la dopamina se recicla nuevamente en la neurona de la cual salió, cancelando así la señal entre las neuronas. Sin embargo, la cocaína evita el reciclamiento de la dopamina como se observa en la Figura 2, lo que genera la acumulación de grandes cantidades del neurotransmisor en el espacio que se encuentra entre dos neuronas, interrumpiendo así la comunicación normal entre ellas). Esta gran cantidad de dopamina en el circuito de recompensa del cerebro refuerza poderosamente el comportamiento del consumo de drogas lo que ocasiona con el tiempo que el circuito de recompensa se adapta al exceso de dopamina generado por la cocaína por lo cual se vuelve menos sensible al neurotransmisor. El resultado es que las personas consumen dosis más altas y con mayor frecuencia para intentar sentir la misma euforia y aliviar los síntomas de abstinencia.¹⁶

2.5.3 CANNABIS

El término marihuana se refiere a las hojas secas, flores, tallos y semillas de la planta *Cannabis sativa* o *Cannabis indica*. La planta contiene tetrahidrocanabidol (THC), una sustancia química que provoca alteraciones mentales, además de otros compuestos similares. También es posible extraer concentrados de la planta de cannabis.

El THC y otros químicos cannabinoides en la marihuana son similares a los químicos cannabinoides que el cuerpo produce naturalmente. Estos cannabinoides endógenos funcionan como neurotransmisores porque ellos mandan mensajes químicos entre células nerviosas (neuronas) a lo largo del sistema nervioso. Estos afectan las regiones del cerebro que influyen el placer, la memoria, el pensamiento, la concentración, el movimiento, la coordinación, la percepción sensorial y temporal. Debido a esta similitud, el THC puede conectarse a las moléculas llamadas receptores cannabinoides que se encuentran en las neuronas en estas regiones del cerebro y las activan, perturbando así varias funciones mentales y físicas y causando los efectos que se describieron previamente. La red de comunicación neural que usa estos neurotransmisores cannabinoides, conocida como el sistema endocanabinoide, juega un papel muy importante en el desarrollo y el funcionamiento normal del sistema nervioso, por eso interferir con este sistema puede tener efectos graves.

Por ejemplo, el THC es capaz de alterar el funcionamiento del hipocampo y la corteza orbital frontal, áreas del cerebro que le permiten a una persona poder crear nuevas memorias y cambiar su foco de atención. Como resultado, el uso de marihuana afecta el pensamiento e interfiere con la habilidad de aprender y hacer labores más complejas. El THC también perturba el funcionamiento del cerebelo y los ganglios basales, la postura, la coordinación y la reacción temporal.

CAPITULO 3 CASOS DE PREVALENCIA DE SUMISIÓN QUÍMICA

En este capítulo se hará mención de algunos caso de prevalencia de sumisión química con el propósito de poder describir este fenómeno.

Estos casos apuntan que es prácticamente imposible conocer el número real de casos que se producen, debido a las dificultades de las víctimas para recordar lo ocurrido o para detectar las sustancias, por sus corta permanencia en el organismo o por el tiempo transcurrido en realizar la denuncia.

En Francia, se han registraron 128 casos sospechosos de SQ, de ellos 23, es decir, el 18%, se confirmaron analíticamente: zolpidem y clonazepam fueron las sustancias identificadas con mayor frecuencia, seguidas de bromazepam, nordiazepam y midazolam. En raras ocasiones se detectaron otras benzodiazepinas y análogos, y en casi el 50% de los casos pudo constatarse el consumo previo por parte de la víctima de narcóticos, drogas de abuso o fármacos.

Las drogas pueden actuar como facilitadores para todo tipo de delito, incluido el homicidio relacionado con las drogas (DRH). Este fenómeno es importante no solo dada la gravedad

de un evento de homicidio y sus altos costos para la sociedad, pero también porque DRH tiene el potencial de actuar como un valioso Indicador de delitos violentos más amplios relacionados con las drogas.

La comparación de los niveles de delitos entre países puede ser una herramienta valiosa para identificar tendencias y nuevas amenazas en la de forma simplificar. En la tabla 4 se describen alguno casos e sumisión química la cual nos ejemplifica los pasos que se llevaron acabó para llegar a un análisis toxicológicos el cual nos permita comprobar el uso de alguna droga para facilitar un delito.¹⁷

Tabla 4. Casos de prevalencia de sumisión química¹⁸¹⁹²⁰⁶²¹²²

Caso 1. Agresión sexual ²³	
Descripción del caso	Se atiende en el departamento de emergencias a una mujer hispana de 16 años de edad, despierta, alerta, orientada y capaz de responder. Se presenta al departamento aproximadamente 7 horas después de haber sido agredida sexualmente. Un testigo describe que un sujeto masculino colocó gotas de Visine® (nombre del medicamento el cual contiene THZ) en el vaso de la víctima durante una “fiesta”. Se informó por parte de los paramédicos que presentaba Glasgow Coma Puntuación 15). ²¹
Análisis químicos	<ul style="list-style-type: none"> ➤ La prueba de orina obtenida para un análisis de detección de drogas fue positiva. fue positivo para alcohol etílico y THZ (tetrahidrozolina)
Sustancia química utilizada en SQ	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Tetrahidrozolina ➤ alcohol
Efectos farmacológicos	Tetrahidrozolina. Es un simpaticomimético que estimula directamente los receptores alfa adrenérgicos del sistema nervioso simpático. Tiene propiedades vasoconstrictoras y descongestivas. (los receptores alfa adrenérgico de tipo II, se les atribuye la estimulación de la liberación de hormona de crecimiento y la inhibición de la liberación de hormona. ²⁴
Caso 2. Robo	
Antecedentes	Una mujer denuncia que el hombre con el que salía le agrego una droga a su bebida y mientras estaba inconsciente, la atacaron y robaron objetos de valor. La policía encontró tabletas de Rohypnol 2 mg (FN) en el automóvil del hombre. La mujer tenía antecedentes de tratamiento con diferentes medicamentos

	para la hipertensión, depresión, y ella informó haber usado oxazepam para el insomnio.
Análisis químico	Se realizó un análisis toxicológico en cabello para benzodiazepinas, los cuales dieron negativos
Sustancia química utilizada	➤ Negativo para benzodiazepinas esto puede ser por el tiempo que paso al realizarse el análisis y por alteraciones de la muestra, pues la víctima menciona que un día antes se había teñido el cabello.
Efecto farmacológico	Estos medicamentos derivados de las benzodiazepinas. Son agentes depresores del sistema nervioso central, más selectivos que otras drogas como los barbitúricos, que actúan particularmente sobre el sistema límbico, comparten estructura química similar y tienen gran afinidad con el complejo de receptores benzodiazepínicos. Son agonistas completos a nivel de su receptor celular en la producción de propiedades sedantes y ansiolíticas. ²⁵
Caso. 3. Robo (muerte)	
Antecedentes	Un hombre fue encontrado muerto, días después de la muerte se realizaron retiros de efectivo de sus cuentas bancarias. El sujeto fue en su casa, acostado en su cama posición propensa, No hubo signos de un crimen y se sospecha de muerte natural.
Análisis químico	➤ El análisis toxicológico sistemático mostró la presencia de escopolamina y citalopram en la sangre. ➤ No hubo indicaciones para el uso reciente de alcohol o GHB.
Sustancia utilizada	➤ Positivo para Escopolamina y citalopram
Efecto farmacológico	La escopolamina actúa como depresor de las terminaciones nerviosas y del cerebro, corazón, intestino y otros tejidos, específicamente los receptores tipo M1. Es así como induce la dilatación de las pupilas, la contracción de los vasos sanguíneos, la reducción de las secreciones salival no estomacal y otros fenómenos resultado de la inhibición del sistema nervioso parasimpático. ²⁶

3.1. PREVALENCIA DE SUMISIÓN QUÍMICA EN USA (FIORENTIN AND LOGAN 2018)

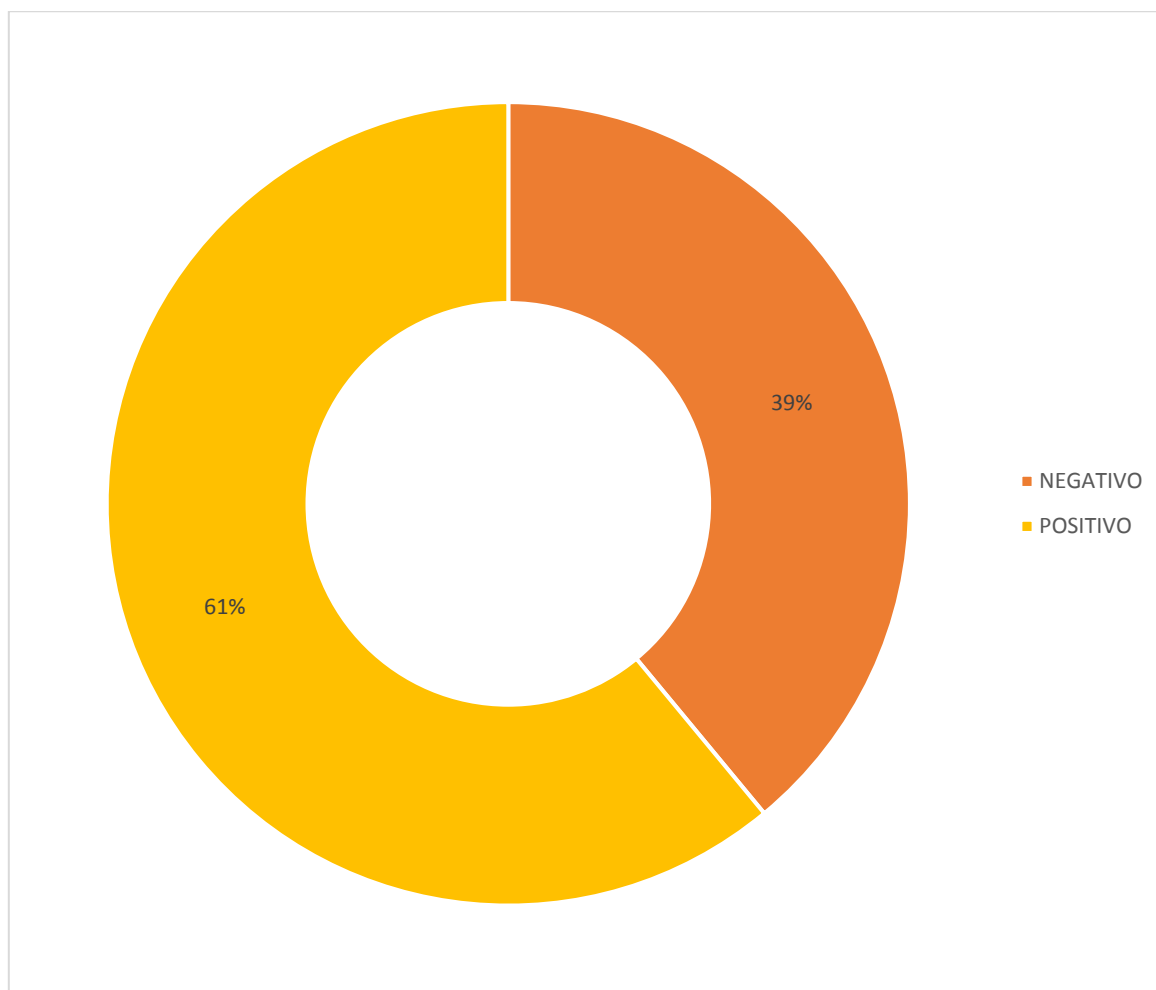
La "DFSA proactiva", en el cual la víctima es administrada sin consentimiento y a la fuerza "una sustancia incapacitante o desinhibidora por un agresor con el propósito de agresión sexual"; y "DFSA oportunista" en el cual un perpetrador se involucra en actividad sexual con "una víctima que está profundamente intoxicada por sus acciones, hasta el punto de conciencia cercana o real". Dentro del dominio público, existe un fuerte consenso social de que el mayor riesgo de DFSA, particularmente para las mujeres jóvenes, proviene de perpetradores proactivos, quienes secretamente aumentan las bebidas en entornos sociales con sedantes de acción rápida como flunitrazepam (Rohypnol) o gamma hidroxibutirato ("GHB ") que puede incapacitar a una víctima y perjudicar no solo la conciencia, sino también su memoria de los eventos que tienen lugar mientras están intoxicados.

Esta percepción ha sido fuertemente alimentada por los principales medios de comunicación que advierten a las mujeres contra los "peligros" de las bebidas alcohólicas.

USA es uno de los países que está más documentado sobre el tema de la sumisión química, es por ello que es más fácil obtener los datos de sus pruebas toxicológicas realizadas en sospecha de sumisión química, en el gráfico 2 se muestran que solo el 61% los resultados de las pruebas toxicológicas para sumisión son positivas para al menos una sustancia química involucrada en el delito, en muestras de sangre.

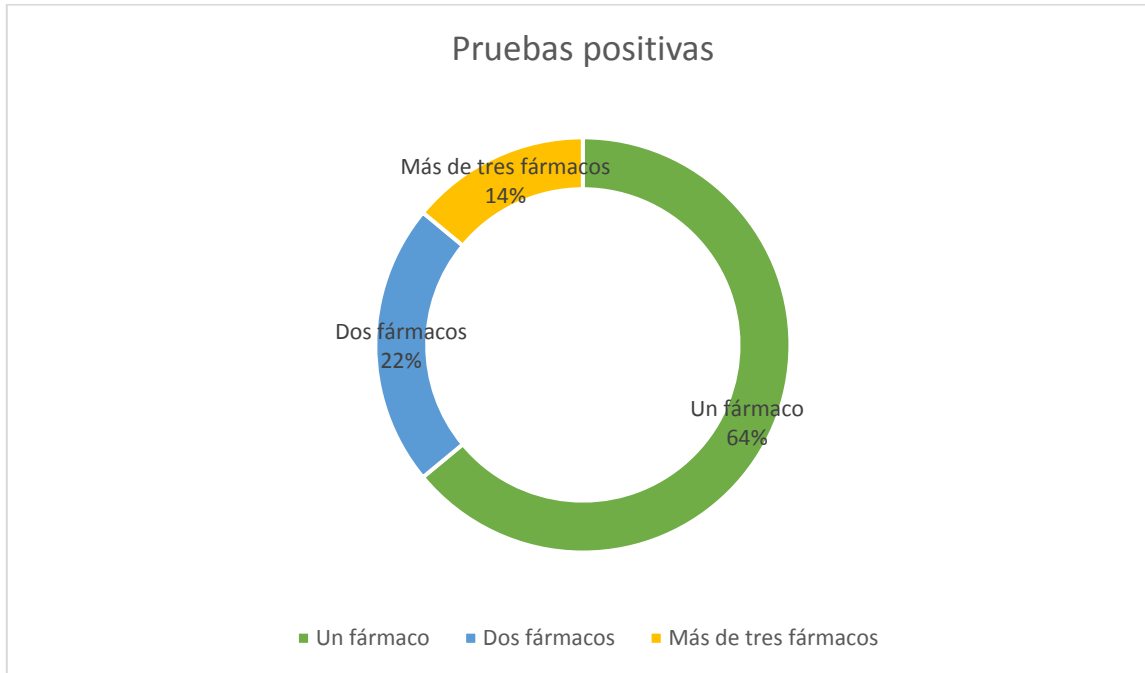
Pero al realizar las pruebas en sangre se pueden encontrar falsos negativos; como se puede observar más adelante, algunos fármacos como GHB duran muy poco tiempo en la sangre, lo cual hace difícil su detección conforme pasa el tiempo.

Gráfico 2. Datos de las pruebas toxicológicas en USA en casos de sumisión química



En el gráfico 3 se muestra las pruebas que dieron positivo en el estudio toxicológico de la gráfica 2, el 22% corresponde a más de dos fármacos empleados en el delito, y el 14% a más de tres fármacos, lo cual es un riesgo para la víctima porque el uso indebido de estos fármacos en la víctima podría ocasionar hasta la muerte.

Gráfico 3. De las que dieron positivo al menos alguna sustancia química se encontraron los datos mostrados.



El alcohol es la sustancia más empleada para alterar el comportamiento sexual. Los dos sexos consumen alcohol para adquirir confianza en el momento de acercarse e interactuar con potenciales parejas sexuales. El alcohol puede emplearse como un desinhibidor temporal que despierte el deseo sexual en los individuos que de otro modo serían más cautos. Al igual que otras drogas, el alcohol posee propiedades de desinhibición y amnésicas que permiten a los individuos olvidar sus acciones o las consecuencias de éstas antes, durante y después de la actividad sexual; cuando los jóvenes se emborrachan, se duplican sus probabilidades de practicar sexo desprotegido. A pesar de ello, la naturaleza legal del alcohol y de su publicidad, aunque sea engañosa, implica que las compañías de bebidas pueden exagerar y atribuirle propiedades casi “mágicas” como prometer mayor éxito en las relaciones con el otro género.

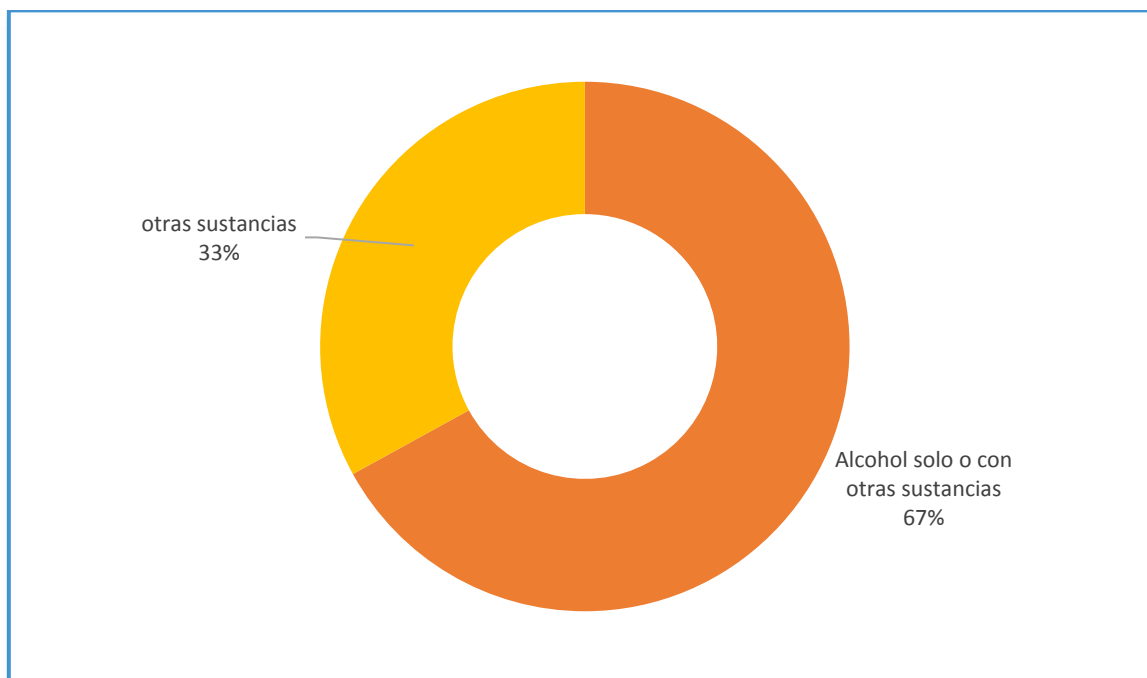
Este puede ser un factor por el cual en los estudios toxicológicos para sumisión química en USA el alcohol sea una de las sustancias más detectadas (véase gráfico 4). La Intoxicación por etanol solo o en la combinación con otras sustancias puede contribuir a algunas formas de sumisión química a nivel mundial.

Alguno otro factor de detectar el alcohol en mayor cantidad en estudios de sumisión química puede ser a la facilidad para adquirirlo, que en algunas sustancias potencialice sus efectos, ocasionando los efectos deseados o la muerte en el peor de los casos.

Como se observa en el gráfico 4. El alcohol es una de la sustancias mas encontradas en sumisión química; ya sea solo o en combinación con otras sustancias.

En el porcentaje de una sola sustancia de la gráfica 1.1. El 47% de esas sustancias corresponde al consumo de alcohol solo, en combinación con otra u otras sustancias es del 23% y el restante está distribuido en los de más porcentajes de la esa misma gráfica.

Gráfico 4. Porcentaje de alcohol encontrados en la sumisión química.



Aunque el alcohol es una de las sustancias mas encontradas en estudios toxicológicos para sumisión química en muchos países, estos no lo toman como un factor de riesgo, lo cual deja la puerta abierta a su mal uso.

3.2 PREVALENCIA DE SUMISIÓN QUÍMICA EN ESPAÑA

En España se han encontrado muy pocos datos, no porque no los haya, posiblemente porque se ha investigado muy poco, si bien es cierto que cada vez en mayor medida; uno de estos estudios ha sido realizado por el departamento del Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forenses de Sevilla entre los años 2010 y 2012 en los que se sospechaba una posible SQ.

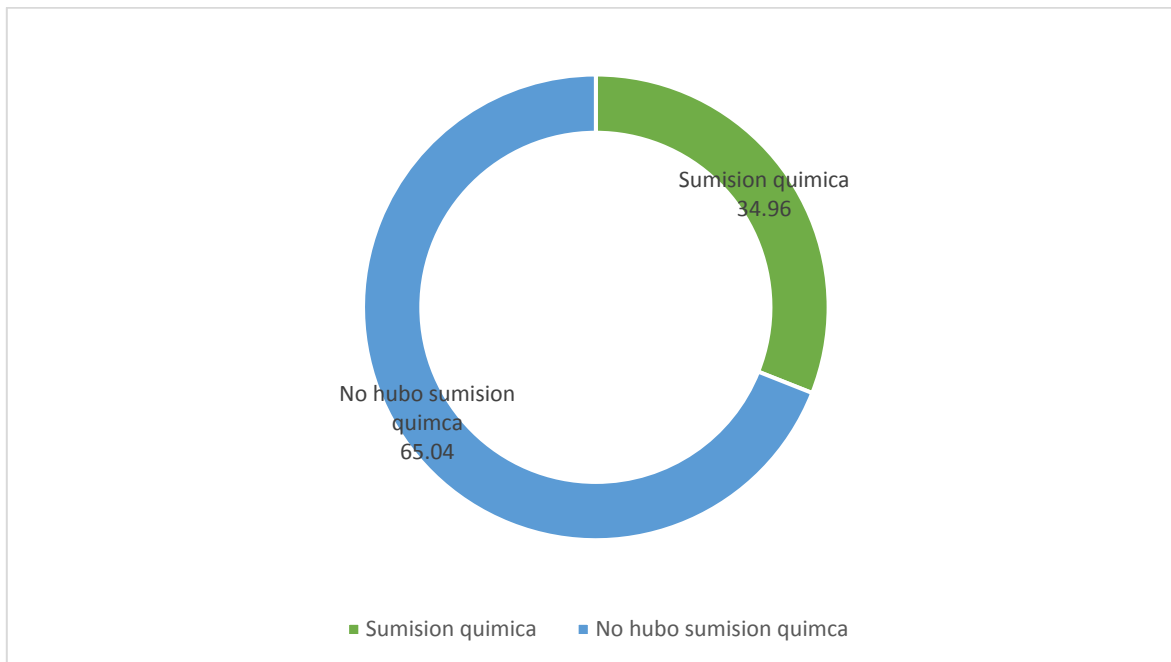
Se realizó una investigación toxicológica encaminada a poner de manifiesto la presencia de alcohol etílico u otras sustancias psicoactivas; como conclusión de los resultados obtenidos

destacan que más de la mitad de los casos estudiados presentaron resultados negativos, pudiendo considerar, a partir de la información sobre la víctima y los hechos y los resultados obtenidos, que únicamente tres de los sumarios se podrían catalogar como claros casos de SQ.

En el departamento del Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forenses de Madrid se detecta que de los 306 casos de agresión o abuso sexual remitidos, 107 (34,96%) han cumplido los criterios de inclusión como SQ como se muestra en la gráfica 5.

Como se observa en la gráfica 5, muestra el porcentaje de casos en la que hubo una sumisión química en un estudio de realizado en España; con 114 casos asociados, este dato fue tomado del Instituto de Medicina Legal de Catalunya.

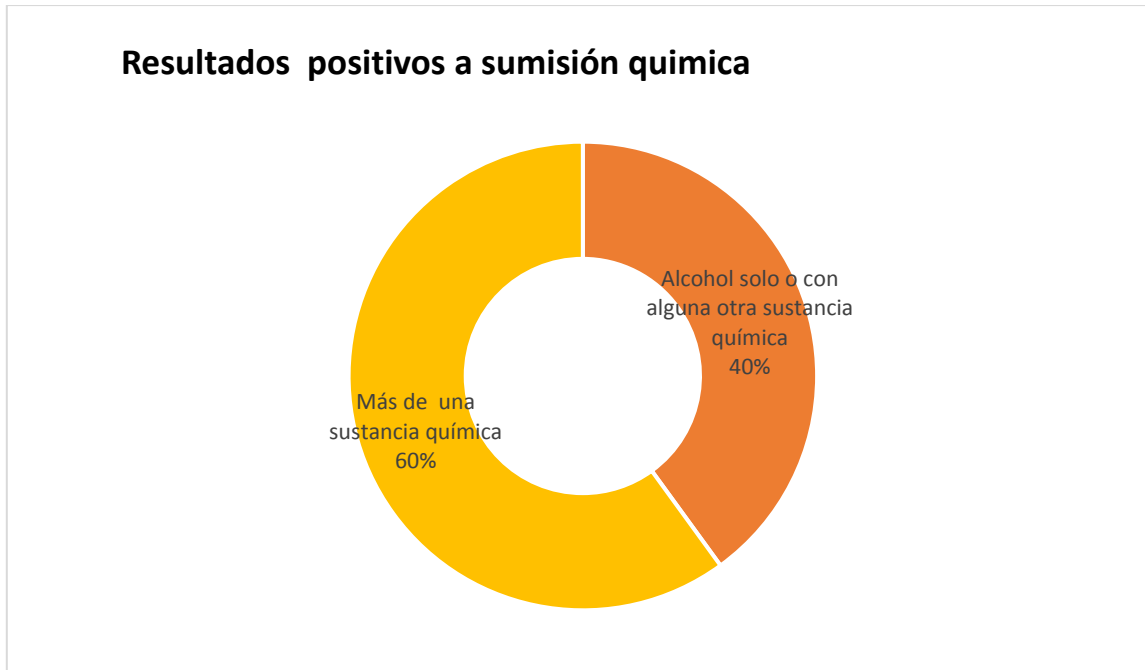
Gráfico 5 Prevalencia de sumisión química en España



El perfil de la víctima es el de una mujer española o latinoamericana joven (edad media: 25,9 años), que admite consumo de alcohol previo al episodio, y que sufre de amnesia total o parcial de los hechos. El análisis toxicológico ha identificado: etanol (61,7%), fármacos (40,2%, esencialmente benzodiazepinas) y drogas ilícitas (27,1%, fundamentalmente cocaína), solas o en combinación (véase la gráfica 6).⁶.

De los casos relacionados con sumisión química en el 40% la sustancia más común era el alcohol ya fuera solo o mezclado con alguna otra sustancia mientras que el otro 60% se podría encontrar más de una sustancias como se muestra en la gráfica 6.

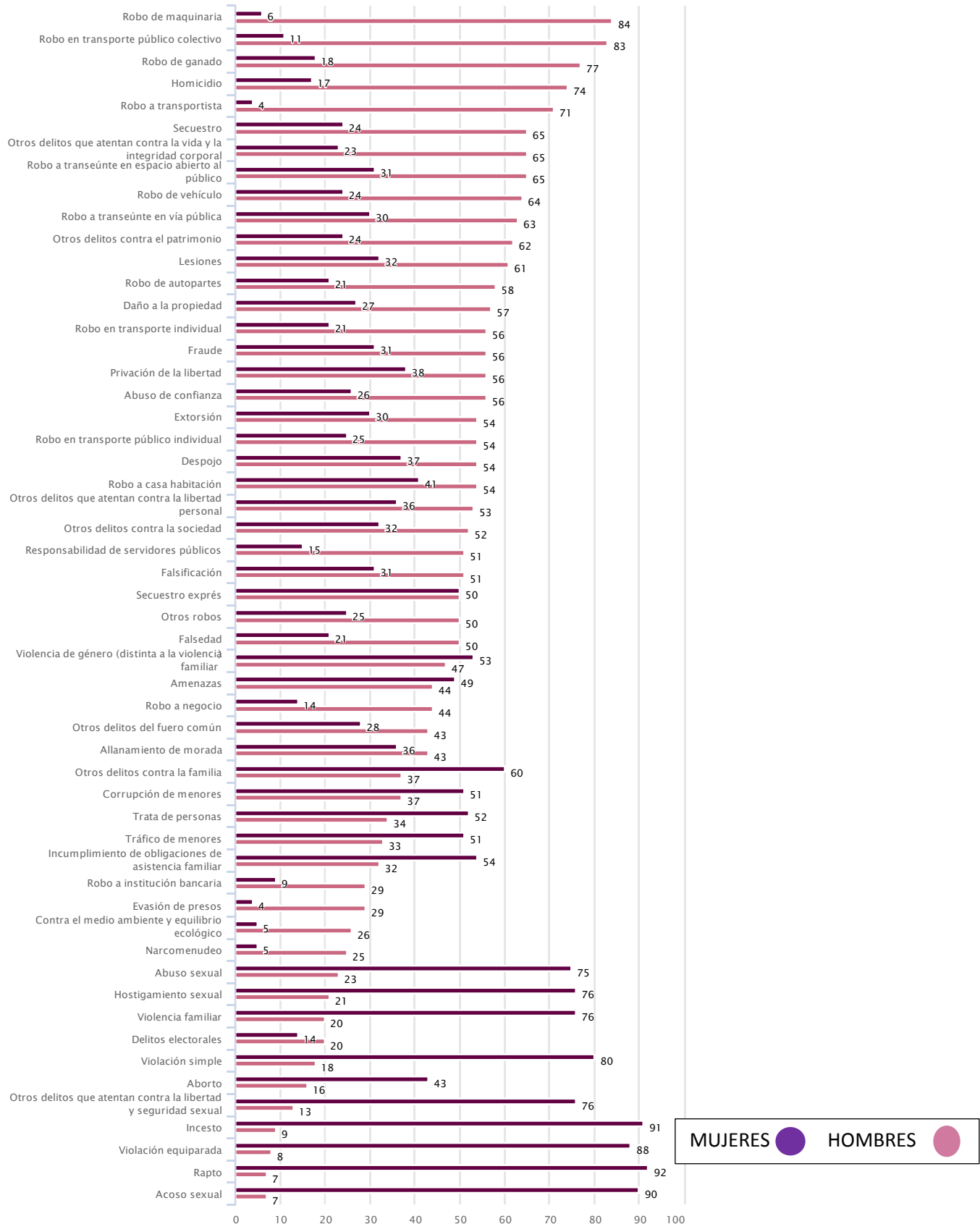
Gráfico 6. Resultados de los estudios toxicológicos para sumisión química en España.



3.3. CASOS DE PREVALENCIA DE SUMISIÓN QUÍMICA EN MÉXICO

Los casos de violaciones y agresiones sexuales en los que se emplean drogas y fármacos para anular la voluntad de las víctimas son cada vez más frecuentes en nuestro país, pero en la actualidad no se tiene una cifra o un porcentaje que indique la prevalencia de este fenómeno en nuestro país. La realidad es que los delitos tienen un contenido general y aún no está clasificado como sumisión química, los datos que se obtuvieron fueron del INEGI del último censo realizado en el año 2015 el cual se muestra a continuación fig. 3

Figura 3. SENSO 2015 de víctimas e inculpados y sentencia de registro.²³



En esta figura se muestra todos los datos que se tienen en nuestro país acerca de los delitos cometido, no se especifica las condiciones en los que se realizaron dichos delitos, lo cual impide conocer la prevalencia de la sumisión química en el México.

Debido a la relevancia que este proceso puede tener en la población, es necesario establecer un abordaje sistematizado desde el ámbito sanitario por las repercusiones clínicas y legales que pueda ocasionar. Nuestro objetivo es definir un protocolo de actuación que permita incrementar la sensibilidad en el diagnóstico del proceso, así como establecer los siguientes pasos a dar para recoger las muestras precisas e identificar la sustancia utilizada con fin delictivo y llegar a un diagnóstico de certeza en los casos que sea posible.

Todos los profesionales sanitarios que puedan estar implicados en el proceso de atención deben conocer su papel en función del momento de detección de la misma y ulterior actuación: Atención Primaria, Atención Hospitalaria.

Capítulo 4. Análisis toxicológico de fármacos y drogas en sumisión química

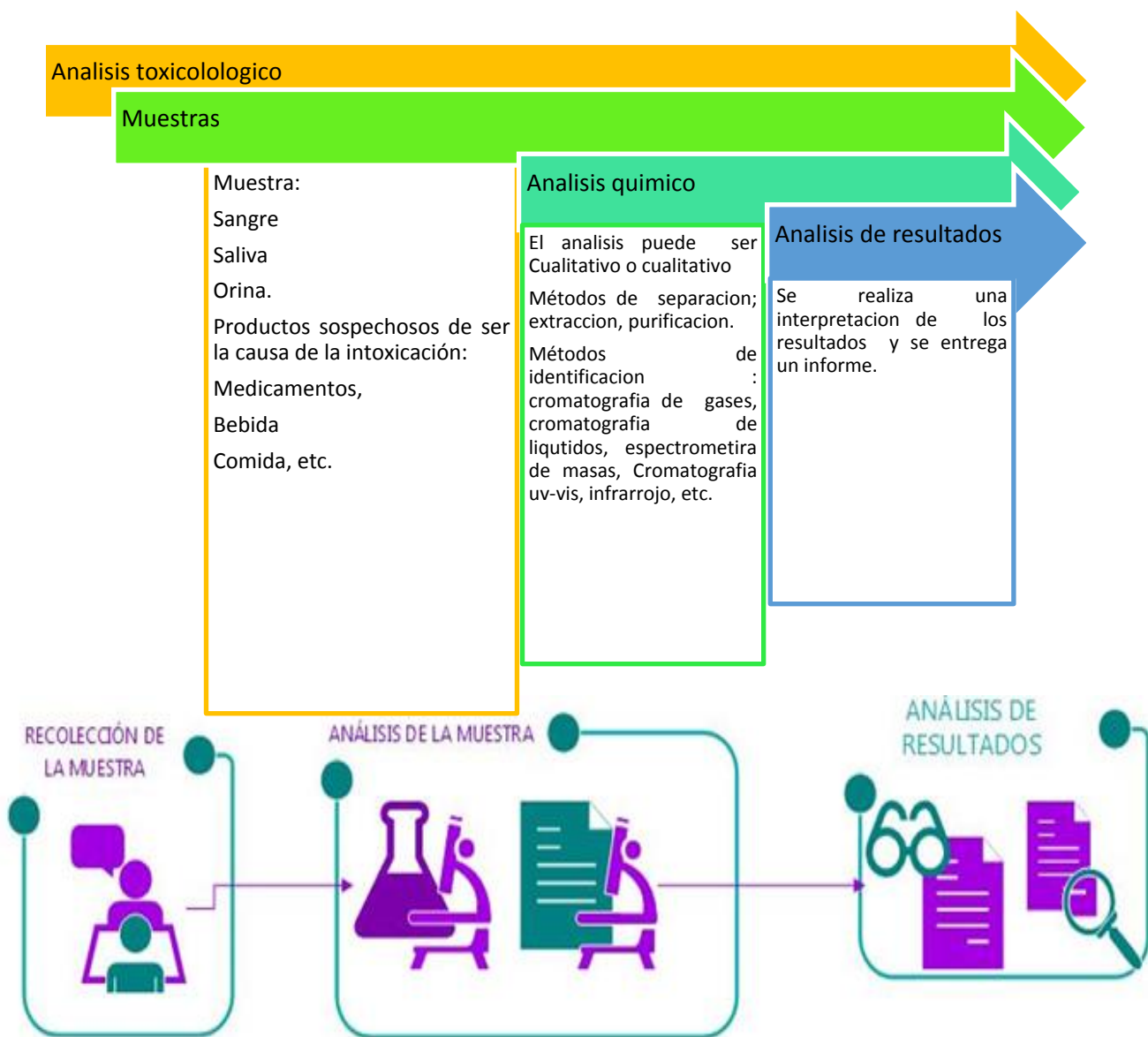
Los fármacos, drogas y sustancias químicas utilizadas en asalto sexual, robo de órganos, robo de propiedad, entre otros delitos facilitados por drogas tienen ciertas características que les ayuda a pasar desapercibidas por la víctima en su mayoría son incoloras, insípidas e inodoras, estas muchas veces son agregadas a las bebidas. Estos medicamentos o sustancias químicas deben detectarse a tiempo, antes de que se eliminen de los biofluido .

Una parte importante de este trabajo es describir los análisis toxicológicos para determinar las diferentes sustancias que son utilizadas en sumisión química antes de que sean eliminadas por el organismo. Estos análisis son importante porque ayudan a conocer la condición en la que se encontraba la víctima durante el delito, lo cual ayuda a las autoridades correspondiente a tomar las medidas pertinentes para imponer penas adecuada al delito cometido.

Los análisis toxicológicos son el conjunto de procesos de análisis químico cuyo objetivo es aislar, identificar y determinar de forma cuantitativa las sustancias tóxicas, para realizar el diagnóstico de la intoxicación y evaluar la presencia del analito en la muestra y buscar los posibles agentes etiológicos de un cuadro clínico de intoxicación.

En el siguiente esquema 3 se pueden observar los pasos a seguir para la realización de un análisis toxicológico.

Esquema 3. Pasos a seguir para un análisis toxicológico forense, Elaboración propia



4.1 ANÁLISIS TOXICOLÓGICO PARA SANGRE.

La sangre es la muestra biológica más solicitada para el análisis de toxicología forense por la gran cantidad de información que ofrece sobre la salud de un paciente. Se estudia por diversos métodos y sus diferentes componentes.

4.1.1 TOMA DE MUESTRA

El estudio bioquímico de la sangre determina como están las sustancias concentradas en la parte líquida de la sangre (suero). La sangre debe ser recolectada en tubos de vidrio o plástico, preferentemente cristal siliconado y boro silicato irrompible, con sistema de vacío, estériles y herméticos. Es importante conocer si el tubo debe llevar anticoagulante y seleccionar el tipo apropiado (EDTA, citrato de sodio, heparina, etc.) para el estudio que se quiere realizar, como se muestra en la tabla 5.

Tabla 5. Código de colores de tubos y características de los tubos usados en muestras de sangre, elaboración propia.

TAPÓN ROJO	TAPÓN VIOLETA	TAPÓN VERDE	TAPÓN AZUL	TAPÓN GRIS
Tubo seco sin anticoagulante y aditivos Propósito: Permite la coagulación sanguínea. lo cual permite separar el suero. Ejemplo de prueba para la que se utiliza: QS, serología, Perfil ginecólogo, tiroideo y de lípidos, Pruebas de funcionalidad hepática, Marcadores tumorales.	Con anticoagulante EDTA Propósito: Impide la coagulación sanguínea, lo cual permite separar el plasma. Ejemplo de prueba para la que se utiliza: BH, HbA1C, Troponina I.	Con anticoagulante heparina sódica Propósito: Impide la coagulación sanguínea, lo cual permite separar el plasma. Ejemplo de prueba para la que se utiliza: QS, Agregación plaquetaria y Carboxihemoglobina.	Con anticoagulante citrato de sodio Propósito: Impide la coagulación sanguínea, lo cual permite separar el plasma. Ejemplo de prueba para la que se utiliza: Coagulación, Agregación plaquetaria y dímero D.	Oxalato de potasio/NaF Propósito: Impide la coagulación y la degradación. Ejemplo: Química clínica, prueba de lactato y glucosa.

4.1.2 ANÁLISIS DE MUESTRA DE SANGRE

Determinación de psicotrópicos en sangre usando microondas y cromatografía de gases / espectrometría de masas

Preparación de la muestra.

Extracción en fase sólida.

Se diluyen las muestras de sangre completa (250 µl) con 4 ml de una solución de fosfato 0,1 M (pH 4,4).

Posteriormente, las muestras se homogeneizaron y se centrifugaron a 3.000 rpm durante 10 minutos.

Las fases acuosas obtenidas se pasaron a través de la extracción. (El cartuchos, previamente acondicionados con 2 ml de metanol y 2 ml de agua desionizada.)

Después de pasar las muestras a través de los cartuchos, estos se lavaron, secuencialmente, con 2 ml de agua desionizada, ácido clorhídrico 0,1 M, una mezcla de diclorometano: metanol (70:30, v / v) y finalmente, con 3 ml de n -hexano.

Después de secar los cartuchos a vacío total, los compuestos se eluyeron con 3 ml de diclorometano: hidróxido de 2-propanol-amonio (78: 20: 2, v / v / v).

Luego, a los eluidos recolectados, se agregaron 30 µL de MBTFA, y los extractos se secaron bajo una corriente de nitrógeno a 40 ° C. Finalmente, se añadieron 60 µL de MBTFA a los extractos secos

Después de enfriar los tubos a temperatura ambiente, los extractos se transfirieron a viales y se colocaron en el inyector automático GC para inyectar una alícuota de 2 µL en el sistema GC-MS.

Sistema de Detección y cuantificación

Es sistema HP 7890B acoplado a un detector de masa selectiva 5977A (Agilent Technologies, CA, EE. UU.)

Con una columna capilar (30 m × 0,25 mm; espesor de película de 0,25 mm) con 5% de fenil-metilsiloxano (HP-5MS).

- a. La inyección se realizó en modo dividido con una constante velocidad de flujo de 1 / min con helio altamente purificado como gas portador.
- b. La temperatura inicial del horno fue de 90 ° C (mantenida durante 2 min), con un aumento de 20 ° C / min hasta alcanzar una temperatura final de 300 ° C mantenida durante 3 min, un tiempo de funcionamiento total de 15,5 min.
- c. El espectrómetro de masas funcionaba en modo de ionización de electrones con una energía de 70 eV y una corriente de emisión de 300 µA.
- d. La identificación de los analitos se realizó en modo de exploración completa, y posteriormente se seleccionaron iones específicos para confirmar y cuantificar las sustancias utilizando el modo de monitorización de iones (SIM) seleccionado.
- e. Los IS utilizados para cuantificar cada analito fueron los siguientes: anfetamina-d6, para catinona, flephedrone y buphedrone; metanfetamina-d9 para alfa-PVP, metilona y MDPV; MBDB-d5 para 2C-P, pentilona y libélula; MDMA-d5 para 4-MTA; y MDEA-d5 para etilona. ²⁶²⁸

Sustancias que se pueden determinar mediante este método son:

- Catinona
- Flefedrona
- Mefedrona
- 4-metiltioanfetamina
- Etilona
- Pentilona

Todas estas sustancias son psico-analépticas (estimulan al sistema nervioso central), aunque no son drogas muy comunes en sumisión química algunas han sido reportadas en diferentes casos.

Determinación de benzodiazepinas en sangre y en manchas de sangre.

Las benzodiazepinas son unos de los fármacos más común mente usados en sumisión química por su efecto sobre el sistema nervioso central

Instrumento utilizado.

Cromatografía líquida. Está compuesta por una bomba binaria de isocrática y un inyector automático mantenido a 4 ° C durante el análisis.

La aguja del inyector se lavó externamente con metanol antes de cualquier inyección.

Una columna Kinetex C18 (100 × 2.1 mm ID, tamaño de partícula 5 µm) (Phenomenex, Castelmaggiore, BO, Italia)

Se mantuvo a 45 ° C durante el análisis. La elución cromatográfica fue la siguiente: flujo constante de 0.2 mL / min; elución en gradiente: 10% de B mantenido durante 2,5 minutos, luego de 10% a 90% de B dentro de 3,0 minutos, mantenimiento de 90% de B hasta 12,0 minutos y reequilibrio hasta 24 minutos.

Los ajustes de la fuente ESI fueron voltaje de pulverización iónica: + 5000 V, temperatura de la fuente: 350 ° C, nebulización y gas de calefacción (aire): 20 psi y 25 psi, respectivamente.

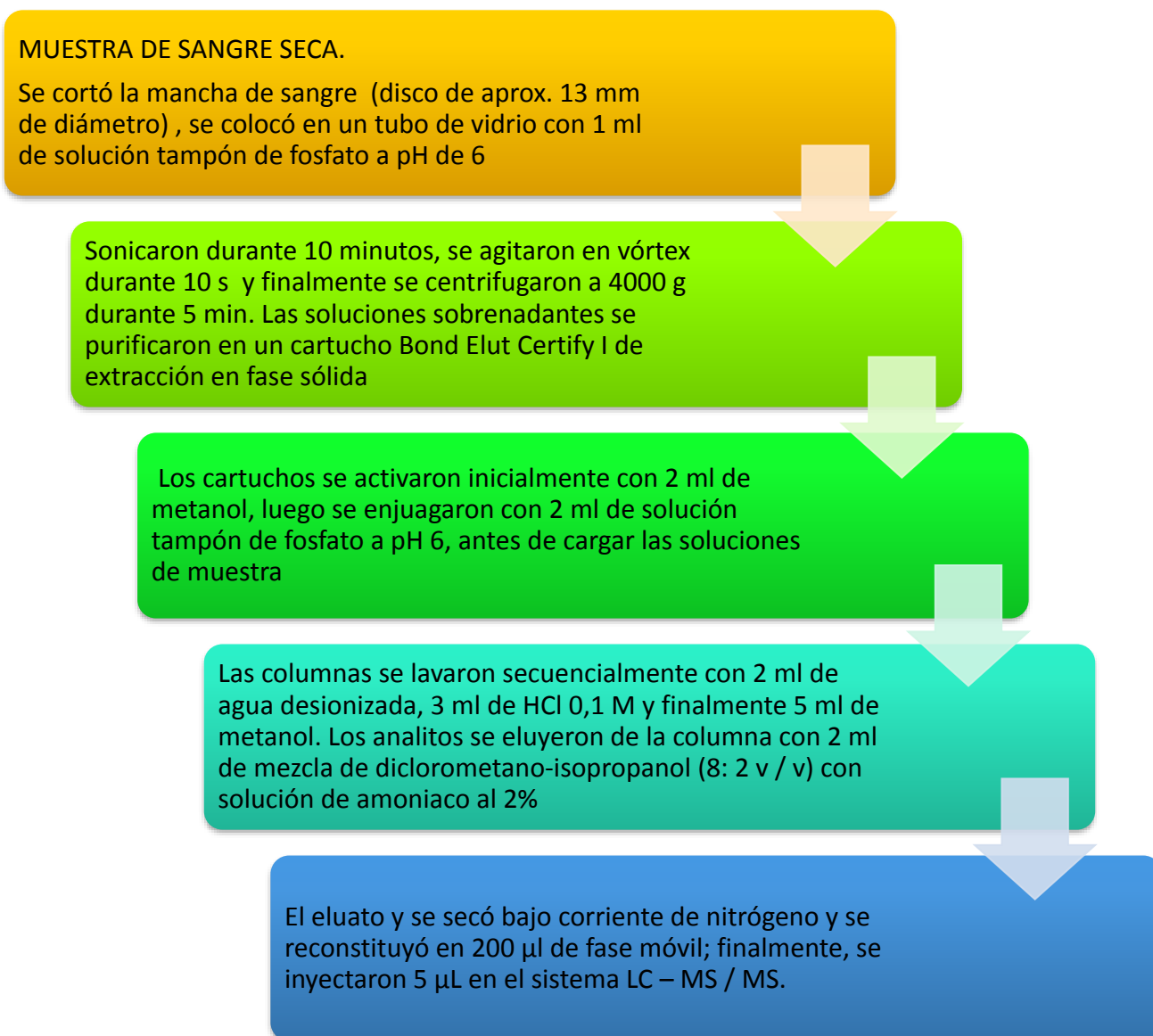
La monitorización de reacción múltiple (MRM) se optimizó utilizando nitrógeno como gas de colisión (con presión establecida en el nivel 5) y con un tiempo de permanencia de 30 milisegundos. Se eligieron dos transiciones para cada sustancia para su identificación; el más intenso se usó para fines de cuantificación.

Espectrometría de masas en tándem (LC - MS / MS) se realizaron con un sistema Agilent serie 1100–1200 (Agilent Technologies, Palo Alto, CA, EE. UU.). Con una fuente de iones Turbo V™ de electropray (ESI).

Preparación de la muestra.

Diagrama de flujo 1. En este se muestran los pasos para tratar la muestra para la determinación de benzodiazepinas, este procedimiento utilizar en sangre almacenada a -20°C y en manchas de sangre.²⁹

Diagrama de flujo 1 ²⁹



Este método es sensible y específico para nueve benzodiazepinas y algunos metabolitos de la misma, se puede utilizar para sangre post-mortem y sangre almacenada hasta por tres meses a -20°C.

En la tabla 6. Se muestran las benzodiazepinas que se pueden detectar en este método, el límite de detección nos indica la cantidad o la concentración mínima de sustancia que puede ser detectada con fiabilidad por un método analítico determinado mientras que el límite de cuantificación es la menor concentración de analito que puede determinarse con precisión y exactitud en una muestra, bajo las condiciones experimentales establecidas.

Tabla 6. Benzodiazepinas que se detectan por este método y sus metabolitos.²⁹

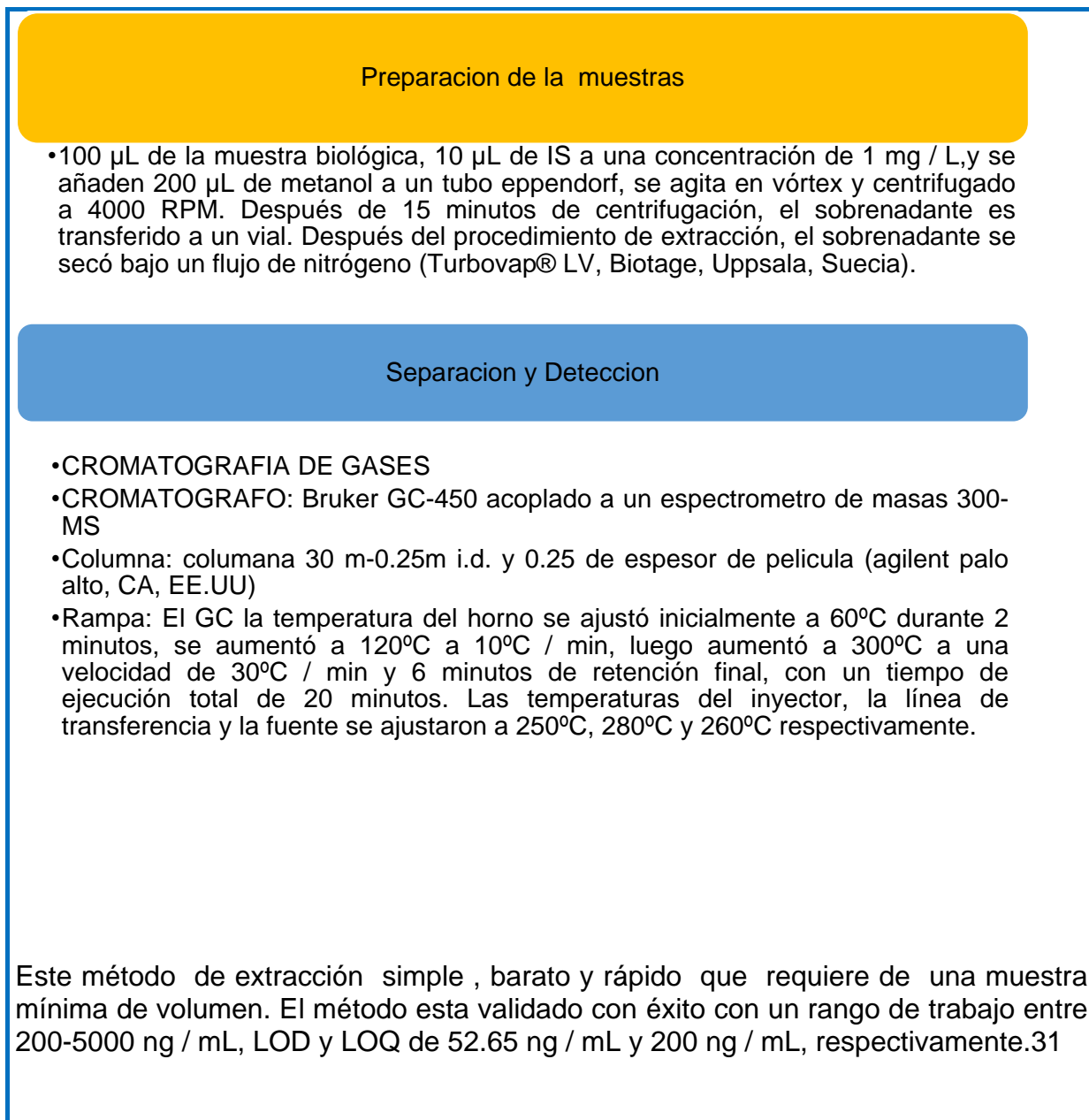
Benzodiazepinas y metabolitos	Límite de detección (ng/mL)(LOD)	Límite de cuantificación (ng/mL)(LOQ)
7-aminoclonazepam	4.6	10.0
Alprazolam	1.7	5.0
Diazepam	0.3	5.0
Desmetildizepam	1.0	5.0
Clordesmetildiazepam	2.6	10.0
Desalquiflurazepam	2.6	10.0
Flurazepam	0.4	5.0
Medazepam	3.0	10.0
Midazolam	1.5	5.0

Determinación de GHB en sangre periferia post-mortem

En el caso de GHB hay poca información disponible sobre las concentraciones de en sangre de víctimas de sumisión química, debido a eliminación rápida del fármaco del torrente sanguíneo, después de la administración. En muchos de estos casos, transcurre un tiempo considerable antes de que las víctimas contacten a la policía y a su vez para que las autoridades puedan hacer arreglos para un examen médico y muestreo de sangre y orina para análisis toxicológicos.

Durante este tiempo de retraso, la concentración de GHB en sangre a menudo disminuye alcanzando niveles endógenos, debido a la corta vida media de eliminación de la droga.³⁰

Esquema 4. Metodología para el análisis de determinación de GHB post-mortem.²⁶



4.2 ANÁLISIS TOXICOLÓGICO EN CABELLO.

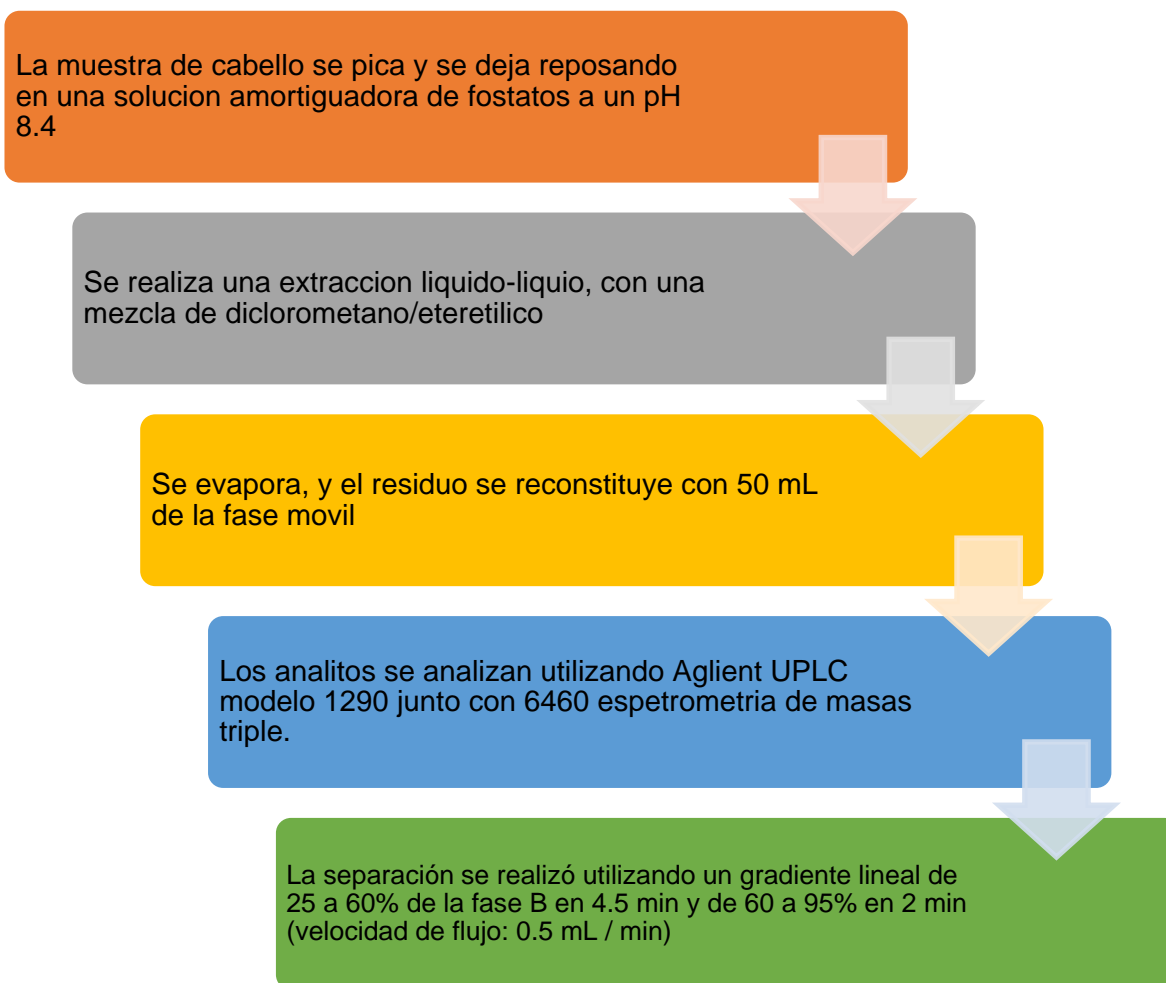
Desde principios de la década de 1990, los profesionales forenses han utilizado el cabello o hebras de cabello como muestra biológica para el análisis de fármacos y abuso de drogas. Después de la ingesta, la mayoría de las drogas ingresa a los folículos pilosos en crecimiento, dependiendo de la dosis tomada y la frecuencia de administración. El color del cabello y su contenido de melanina podría desempeñar algún papel en la absorción de drogas y merece consideración cuando se interpretan los resultados. Del mismo modo, la tasa de crecimiento del cabello puede diferir entre los individuos según la edad, el origen étnico y el género de la persona. Además, se necesita cuidado con la descontaminación (lavado) y procedimientos, que son cruciales para eliminar los residuos de droga que pueden depositarse del medio ambiente.³⁰

El análisis del cabello se ha convertido en un complemento esencial de las matrices convencionales como sangre u orina para dilucidar delitos facilitados por drogas o asalto sexual facilitado por drogas.²³

➤ **Determinación de Flunitrazepam y Oxazepam en sangre**

El flunitrazepam (FN) (Rohipnol) Y Oxazepam ha sido implicado en algunos casos del delito facilitado por drogas (DFC) . Por lo general, se administra una dosis de 1 a 2 mg a la víctima por vía oral en una bebida, lo que lleva en cuestión de minutos a horas a una variedad de efectos desde la pérdida de la memoria hasta la pérdida del conocimiento. Identificar una dosis única de FN en el cabello requiere una metodología muy sensible y un cálculo de la tasa de crecimiento del cabello. Por lo general, la tasa de crecimiento promedio del cabello utilizado en estos cálculos es de 1 cm/mes.

Diagrama 2. Metodología para determinar el uso de Flunitrazepam a través de cabello en toxicología forense



Para esta técnica el límite de detección del Oxazepam 10 pg/mg de FN 0.8 pg / mg y de 7 amino FN 0.2 pg / mg. y para el LOQ fue 1.6 pg / mg FN y 0.8 para 7 amino FN. ³².

Las muestras de cabello en este tipo de análisis se pueden ver alteradas y si este se tiñó o sufrió algún cambio +físico antes de realizar la prueba la cual puede ocasionar falsos positivos y anular el análisis realizado.

4.3 ANÁLISIS TOXICOLÓGICO EN ORINA

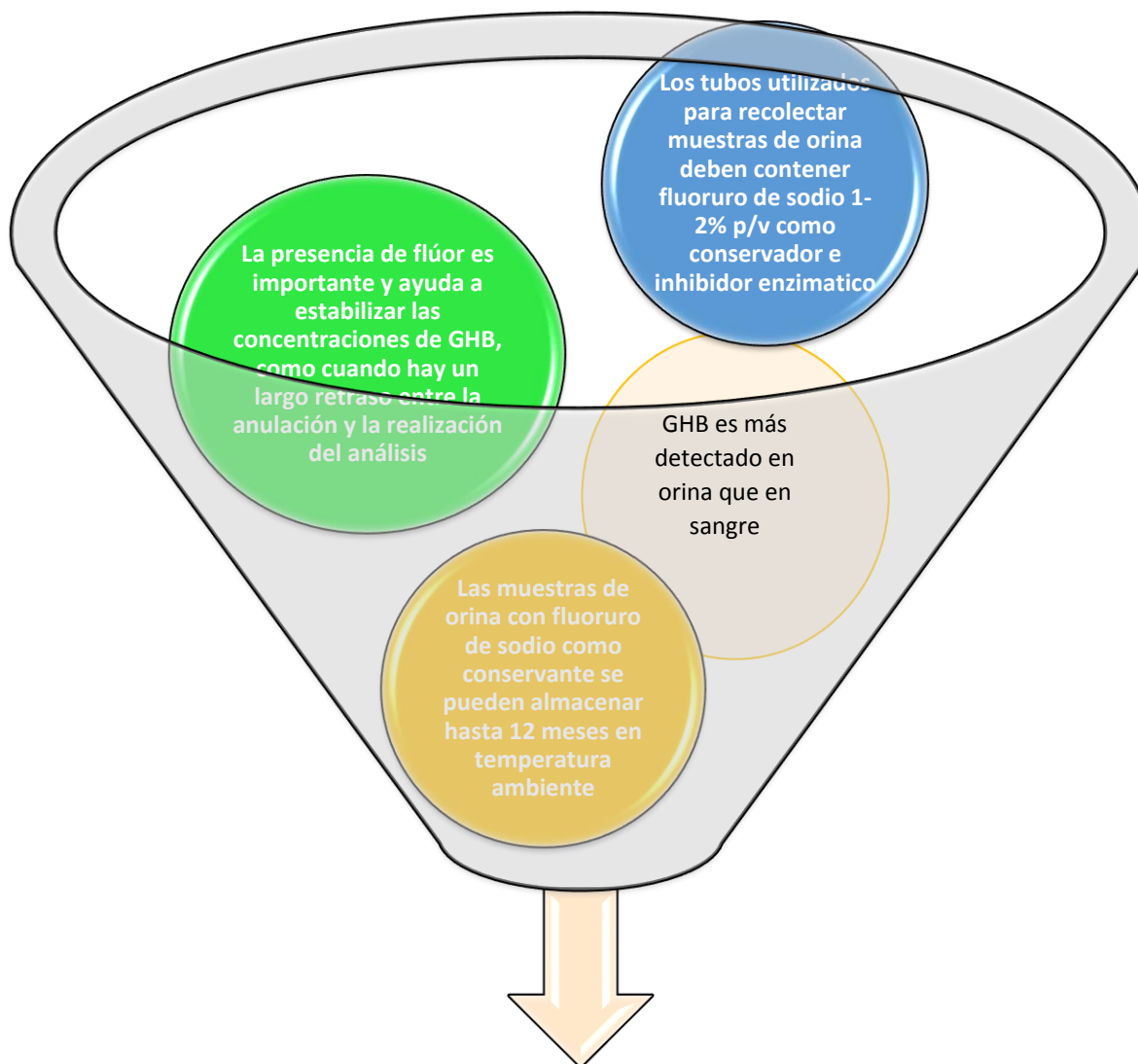
Los fármacos y sus metabolitos suelen estar a mayor concentraciones en orina que en sangre o plasma, lo que hace que la orina sea buen espécimen para hacer un análisis de cribado amplio inicial.

La orina es formada en los riñones, estos filtran aproximadamente 1 ml por minuto, esta se almacena en la vejiga la cual puede almacenar de 300 a 400 ml, después es desechada. La orina está formada por agua en su mayor parte (95–99%), algunos desechos metabólicos como el nitrógeno, aminoácidos y creatinina.

El análisis de creatinina en orina sirve como biomarcador para identificar muestras diluidas. Se utiliza un contenido de creatinina de menos de 200 mg/l como umbral para identificar muestras diluidas y un valor inferior a 50 mg/l se considera evidencia de manipulación o sustitución, como por dilución con agua u otro líquido.

- ✓ Muchos estudios verifican que GHB es un componente normal de orina producida por individuos sanos y la concentración está mayormente en el rango de 0.5–2 mg / L, aunque valores tan altos como 5 mg / L se han reportado en estudios que la concentración endógena de GHB un estudio de en orina las concentraciones oscilaron entre 0,34 a 5,7 mg / L (mediana 3,0 mg / L). Otro estudio analizado GHB en orina han encontrado concentraciones que van desde debajo de LLOQ del método hasta 5,5 mg / L (media 0,84 mg / L. La concentración media fue 0,68 mg /L.
- ✓ Estas concentraciones no dependen del pH urinario, del índice de masa corporal del donante, del origen racial o el uso de medicamentos. Solo se encontró una correlación positiva débil ($R^2 = 0,3$) entre la concentración endógena de GHB y la gravedad específica de la muestra de orina. La concentración endógena promedio de GHB son de 1.46 mg / L, lo que lleva a la sugerencia de usar 5 mg / L como una concentración límite práctica para su uso en casos forenses.
- ✓ Después de la administración de GHB, el tiempo de concentración en orina es similar a la de la sangre, excepto que las curvas cambian con el tiempo y las concentraciones de orina son más altas con forme aumenta el tiempo. La concentración de GHB en la sangre está cambiando rápidamente durante la fase de absorción. Durante los primeros 60 minutos después de la ingesta, las concentraciones en sangre son inicialmente más altas que el GHB urinario, mientras que en todo momento posterior el GHB en sangre es más bajo que el GHB urinario en toda la fase postabsorción. La diferencia en la concentración entre GHB en sangre y orina se explica en parte por las diferencias en el contenido de agua entre muestras de sangre (80%) y orina (100%), lo que sugiere una relación teórica orina / sangre para GHB de 1.25:1

Esquema 5. Almacenaje de una matriz biológica de orina para GHB. Elaboración propia. Fuente²⁵



Muestra de orina para el analizar GHB

Debe tomarse en cuenta que los fluidos corporales para el análisis de GHB deben obtenerse lo más rápido posible después de que un paciente intoxicados sea ingresado en el hospital o después de que una persona sea arrestada por un delito relacionado con las drogas debido a la corta vida media de eliminación de plasma y la eliminación rápida de la circulación sanguínea.

Es importante mencionar que el muestreo de orina alarga la ventana de detección de GHB a las 3-4 h en comparación con la sangre, pero con retrasos más largos entre la última ingesta del medicamento y la obtención de muestras para análisis, el cabello y / o las uñas podrían ser la única opción debido a que estas matrices se pueden recolectar semanas o meses después del delito. En el caso del muestreo de cabello, uno de los requisitos es el análisis segmentario y la comparación del contenido de GHB a lo largo del eje y específicamente alrededor del momento de un presunto delito.

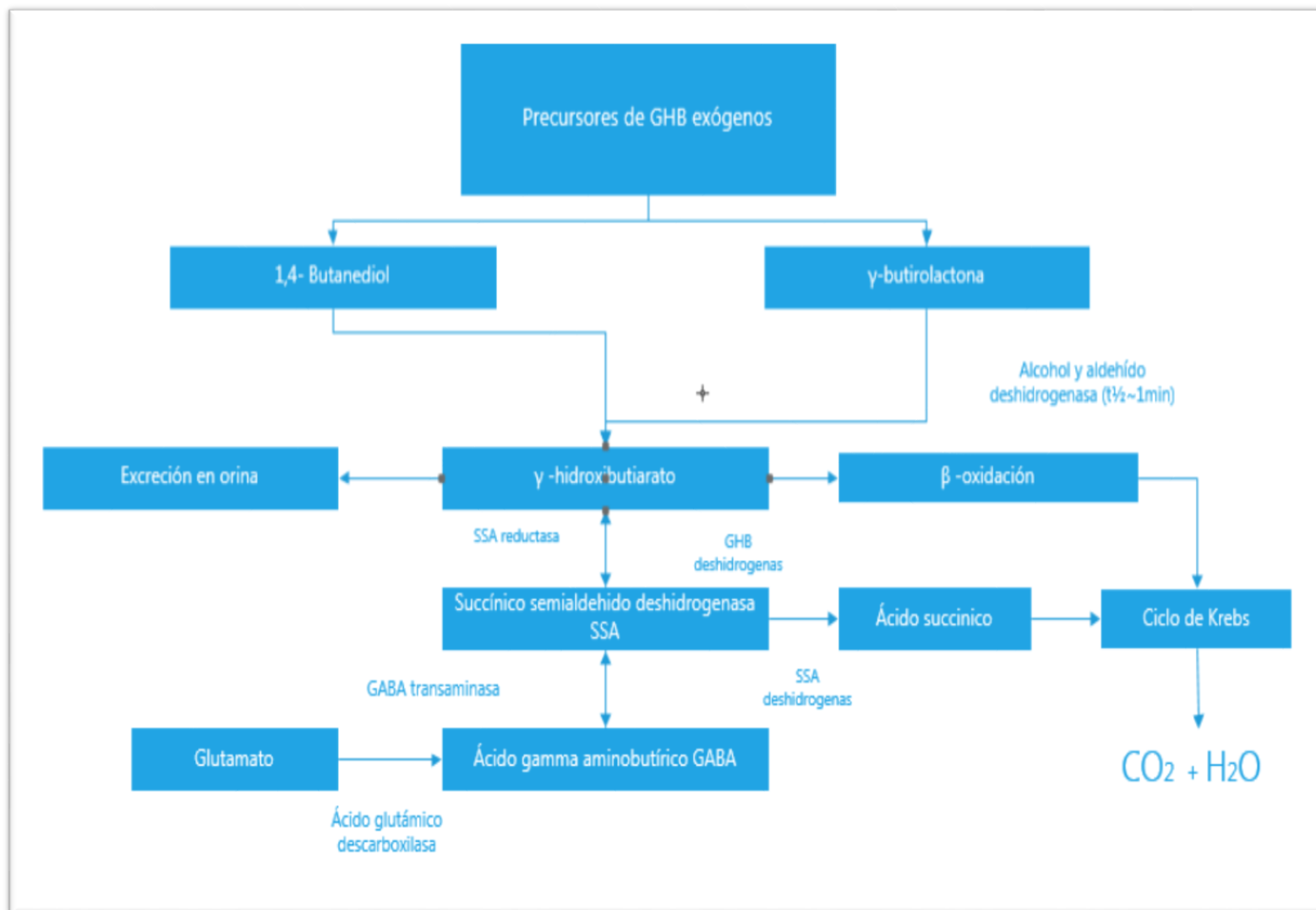
Como se observa en la , la biosíntesis y metabolismo de GHB endógeno junto con la formación de sus precursores exógenos GBL y BD.

GHB interfiere con la neurotransmisión GABAérgica y este fármaco puede considerarse un agonista de GABA-B. Las neuronas que liberan GABA se localizan principalmente en el hipocampo, la corteza y la amígdala.

Los receptores de GHB se encuentran en estos sitios, en las células pre y post sinápticas y muestran una gran afinidad por estos receptores acoplados a la proteína G a diferencia de la mayoría de los otros depresores del SNC (por ejemplo, etanol, benzodiazepinas) que trabajan a través del complejo receptor GABA-A para amortiguar la actividad neuronal, GHB ejerce la mayoría de sus efectos mediante la unión al complejo receptor GABA-B.

Sin embargo, los niveles endógenos de GHB en el cerebro son demasiado bajos para permitir cualquier actividad agonista. Los efectos de GHB están mediados predominantemente por la interacción con los receptores GABA-B, aunque algunos estudios en animales más antiguos implican también la neurotransmisión de dopamina y serotonina. GHB inicialmente actúa como un inhibidor de la liberación de dopamina, aunque dependiendo de la dosis de renovación de dopamina se incrementa más tarde. Se ha postulado la existencia de sitios de unión a receptores de alta afinidad para GHB distintos de GABA-B para explicar algunos de los efectos farmacológicos producidos por este fármaco depresor.²²

Figura 3. Vía metabólica entre GHB y sus precursores GBL y BD y la biosíntesis y degradación del neurotransmisor inhibitorio GABA²²



- **Propuesta de método de análisis simultáneo para GHB , ketamina , norketamina , fenobarbital , tiopental , zolpidem , zopiclona y fenitoína en orina en HPLC.**

El reciente aumento en los informes de delitos facilitados por drogas (el uso de una droga para modificar el comportamiento de una persona para obtener ganancias criminales como

agresión sexual, robo o robo de órganos) ha causado alarma en general público. Cuando las drogas como GHB y ketamina y las combinaciones sinérgicas de GHB con algunas otras drogas se agregan a las bebidas, las víctimas pueden beberlas sin darse cuenta, ya que la mayoría de ellos son incoloros, insípidos e inodoros.

Medicamentos que deben tomarse sobre este tema. La combinación de GHB con otros depresores del sistema nervioso central tienen un potencial de efecto y causan pérdida de conciencia.

Ketamina y los barbitúricos se encuentran entre las drogas que se informa que son combinado con GHB. La amnesia también es un fenómeno esperado durante el robo de drogas o asalto sexual. Los perpetradores generalmente eligen la nueva generación de drogas porque actúan rápidamente (a menudo dentro de los 20 minutos) y con frecuencia causan desinhibición, pasividad, pérdida de voluntad para resistir, relajación de los músculos. Alcohol, cannabis, cocaína, MDMA, benzodiazepinas (flunitrazepam, Lorazepam, etc.), hipnóticos (zopiclona, zolpidem), sedantes, neurolepticos, algunos antagonistas de la histamina H1 o anestésicos (-hidroxibutirato o GHB, ketamina) se encuentran entre los medicamentos involucrado en presuntos delitos de drogas (DFC). Debido a su dosis baja, excepto GHB, una administración subrepticia en bebidas como café, refrescos (cola) o, mejor aún, alcohólica los cócteles son relativamente simples.

Zolpidem y zopiclona son hipnoticos que se han reportado en casos de sumisión química, al igual que el uso de ketamina, fenobarbital, tiopental. En este método, se seleccionaron estos fármacos de diferentes grupos terapéuticos y fenitoína, un fármaco antiepiléptico que se ha aprendido a detectar en algunos casos simultáneamente con fenobarbital por el Consejo Turco de Ciencias Forenses. Se sabe que la fenitoína se combina con fenobarbital en la terapia. Al igual que con algunos medicamentos antiepilépticos, la fenitoína también se encontraba entre los medicamentos detectados en un caso de sumisión química.

- ✓ Metodología

Sistema de detección y cuantificación

- Sistema LC – MS / MS calibrado Zivak Tandem Gold (Zivak, Turquía) con un módulo HPLC acoplado a una MS triple cuadrupolo detector con interfaz de ionización por electropulverización (ESI) y enfriamiento se utilizó el inyector automático. Los modos ESI (-) y ESI (+) se usaron simultáneamente para los análisis, con respecto a la estructura molecular de cada analito
La elución cromatográfica a 60 ° C
Columna: Poroshell 120 2.7 m C18, columna analítica 100 × 3.0 mm (Agilent, EE. UU.) Con un cartucho Security Guard de 4.0 mm × 2.0 mm (Phenomenex, EE. UU.).
- Soluciones de stock y calibración de todos los analitos.
Los analitos se preparan en metanol. Los canales MRM para cada analito fueron construido mediante la optimización del voltaje capilar y la colisión energías Durante la optimización, 0.1% de ácido fórmico: acetonitrilo (50:50, v / v) se utilizó la solución.
- Los parámetros de MS del método fueron optimizados como -5500.0 y + 5500.0V para aguja ESI (corona) voltaje, -600.0 y + 600.0V para voltaje de protección ESI.

El modo negativo o positivo se definió opcionalmente para cada analito de acuerdo con el estructura molecular. Las presiones de gas fueron optimizadas como 55.0 psi para presión de gas nebulizador, 30.0 psi y temperatura de gas de secado como 350 °C. Se utilizó 1,5 amu como ancho de SIM. La temperatura de la carcasa API fue de 65.0 ° C y la presión del gas argón (CID) se mantuvo a 2,40 mTorr.

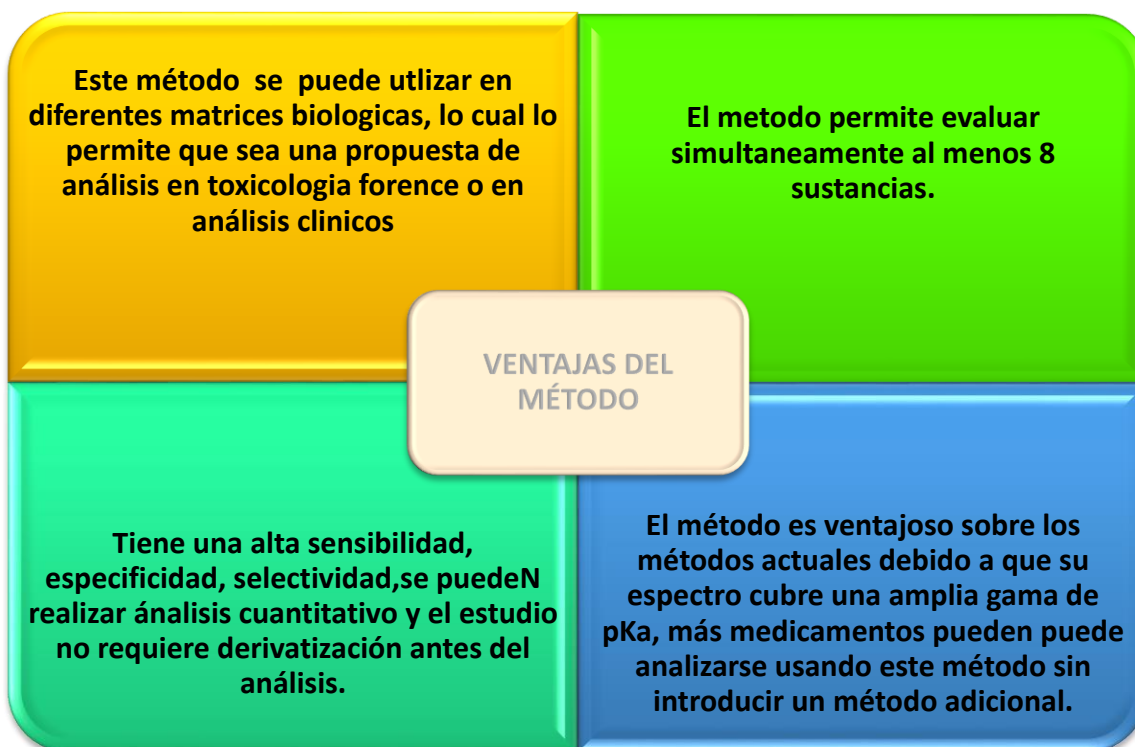
- El tiempo de análisis: 5,5 min por cada inyección de fueron 10.0 microlitros el barbital se utilizó como estándar interno. Pico se utilizaron áreas para los cálculos. Pruebas SPE en optimización de métodos con un colector de vacío SPE (Phenomenex, EE. UU.) y cartuchos Strata Screen A SPE (Phenomenex, EE. UU.) y un termómetro de pH Orion 3 Star con un Thermo Orion 91570BNMD combinado
- Se utilizaron un electrodo (Thermo Fisher, EE. UU.) y un concentrador de muestras TECHNE DB-3D (Bibby Scientific, Reino Unido).
- La integración del manual fue utilizado en la medición de áreas pico. Para la evaluación de los datos y los cálculos de los parámetros de validación se realizaron utilizando MS Excel.
- Los valores LOD y LOQ se encontraron en los rangos de 0.59-49.50 y 9.20-80.80ngmL (-1) para todos los analitos (excepto GHB: 3.44 y 6.00µgmL (-1)). Los valores de HorRat calculados (entre 0.25-1.21) revelaron que las precisiones entre días e interanalistas (RSD% \leq 14.54%) son aceptables.

✓ Ventajas del método analítico

Este método es efectivo de extracción y determinación con altas recuperaciones fue desarrollado y validado para el análisis simultáneo de medicamentos facilitadores de crímenes; GHB, fenobarbital, tiopental, zolpidem, zopiclona, fenitoína, ketamina y su metabolito norketamina en orina, usando LC – MS / MS.

Este es el primer estudio sobre el análisis simultáneo de estos medicamentos en cualquier matriz biológica. El cromatográfico rápido método (5,5 min), separó con éxito los picos que podrían interferir, utilizando elución isocrática. Representantes del grupo de barbitúricos, ketamina, fenitoína y drogas ácidas polares (GHB) han sido analizados con éxito en este estudio. (Lee et al. 2018). Como se aprecia en el esquema No. 6

Esquema 6. Ventajas del método analítico



CAPÍTULO 5. ¿CÓMO AFECTA EL TIEMPO DE ANÁLISIS EN MÉTODOS ANALÍTICOS DE SUMISIÓN QUÍMICA

Estos son solo algunos de los factores técnico que pueden dificultar la toma de muestra para el análisis toxicológicos (véase cuadro 1), otros que también se debe de considera son las pruebas en el lugar de los hechos y la presencia de un delito este en el caso de México.

**Cuadro1. Factores técnicos que pueden dificultar el análisis toxicológico.
Autoría propia**

NO.	Hecho/Factor	Dificultad/Reto
1	<p>Muchos de los depresores del SNC son muy potentes y, por lo tanto, se administran en dosis muy bajas. Las drogas que podrán detectarse no se limitan a drogas ilícitas, sino que comprenden medicamentos de dispensación con receta y de venta libre que pueden estar fácilmente a disposición de la mayoría de los autores de delitos.</p>	<p>Debido a las bajas dosis que se pueden administrar y a las distintas propiedades fisicoquímicas de muchos de esos compuestos, a los laboratorios les puede resultar difícil detectar.</p>
2	<p>Más de 50 drogas en casos de sumision quimica, y cada año aparecen nuevas drogas que podrán detectarse en esos casos.</p>	<p>El gran número de compuestos que pueden detectarse plantea serias dificultades a los laboratorios de toxicología encargados de realizar ensayos presuntivos sensibles y completos de todas esas drogas. Una investigación minuciosa de las circunstancias de cada caso puede ofrecer al laboratorio información acerca de las drogas en las que debe concentrarse para tener una mayor probabilidad de éxito.</p>

Recordando que todas las pruebas deberán obtenerse utilizando los debidos procedimientos de cadena de custodia, protocolos en el caso de que existan y bajo lo dictado por la ley a fin de garantizar su autenticidad, integridad y trazabilidad.

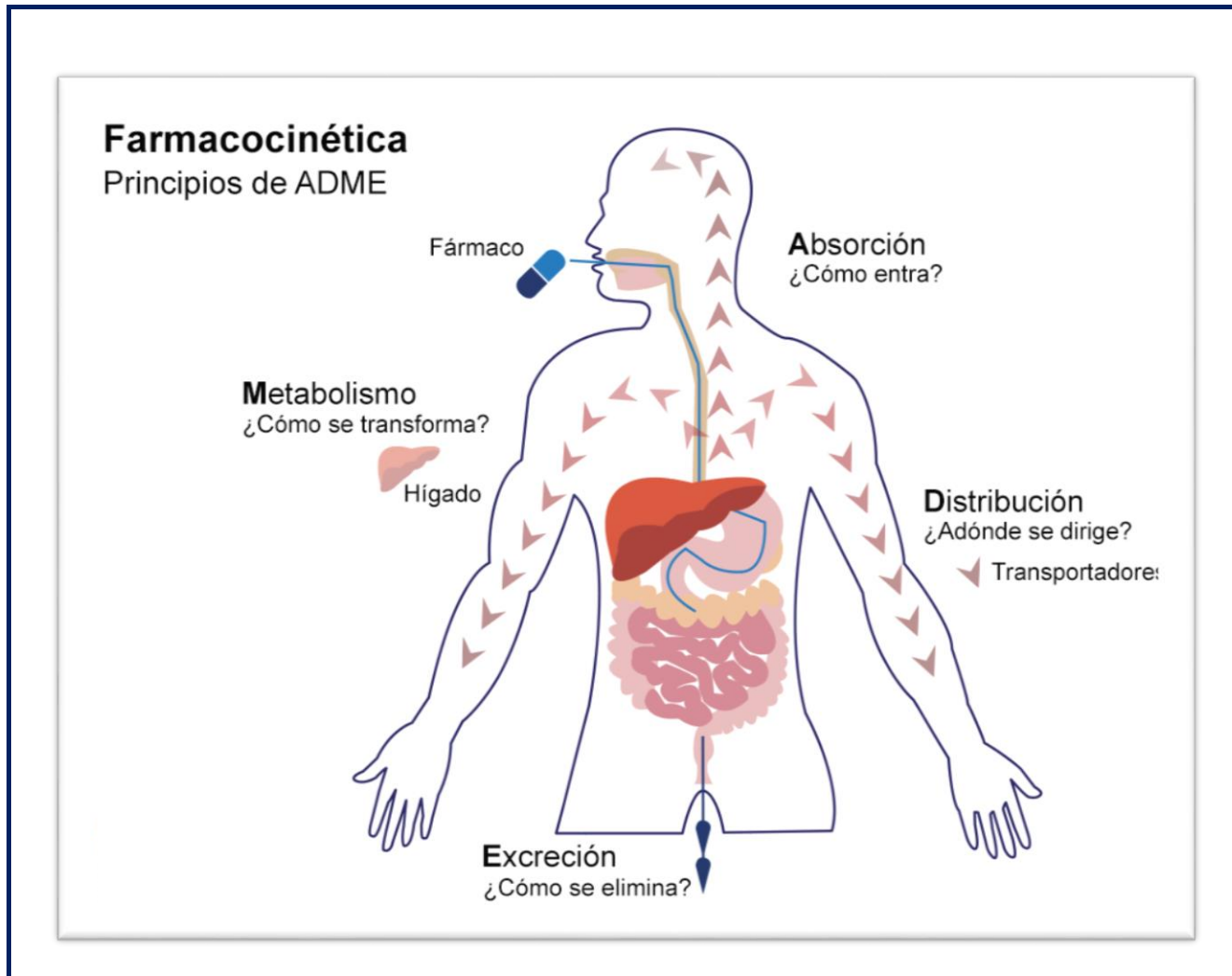
5.1. EL TIEMPO COMO UN FACTOR QUE INFLUYE EN LOS ANÁLISIS TOXICOLÓGICOS PARA LA SUMISIÓN QUÍMICA

Como sabemos todos los fármacos y sustancias que entran a nuestro cuerpo son absorbidos, distribuidos, metabolizados y excretados por el cuerpo. Estos pasos son los que nos permiten analizarlos, dependiendo de la farmacocinética de cada fármaco sabremos en donde se encontrará con mayor concentración, sangre, orina, saliva o cabello.

En el diagrama 1, se puede observar algunos principios de cómo se presenta la farmacocinética.

En el diagrama 1 se explican los principios de la farmacocinética (ADME). Muestra una ilustración del cuerpo humano, incluidos el aparato digestivo (boca, esófago, estómago, intestino delgado e intestino grueso) y el hígado. Los principios de ADME están relacionados con la interacción del fármaco con el organismo y viceversa. En el caso de la absorción (representada mediante la administración de un comprimido) se plantea la pregunta «¿Cómo entra?». En el caso de la distribución, la pregunta es «¿Adónde se dirige?».

Diagrama 1. Farmacocinética, principios de ADME³⁰



La distribución del fármaco desde el estómago a través del torrente sanguíneo hasta el organismo se representa aquí mediante una serie de flechas. En el caso del metabolismo, la pregunta es «¿Cómo se transforma?». Esto se representa mediante la inclusión del hígado en el diagrama. La pregunta en el caso de la excreción es «¿Cómo se elimina?» y se representa con flechas que proceden del colon.³³

Para producir sus efectos, un fármaco debe tener la concentración apropiada en los sitios de acción. Dicha concentración está en función de la dosis administrada del fármaco activo (libre). La fracción libre (no unida a proteínas) también depende del grado de absorción, distribución que refleja la unión relativa a proteínas plasmáticas y tisulares, metabolismo (biotransformación) y excreción.³³

Farmacodinamia. Se refiere a las acciones de un fármaco en el cuerpo e incluye interacciones con el receptor, fenómenos de dosis-respuesta, así como los mecanismos del efecto terapéutico y tóxico. Un receptor es el componente del sistema biológico con el cual interactúa el fármaco para obtener un cambio en la función del sistema.

Farmacocinética. Es la acción del cuerpo sobre el fármaco e incluye absorción, distribución, metabolismo y excreción.

Absorción. Para entrar al torrente sanguíneo, un fármaco debe ser absorbido de su sitio de administración, a menos que haya sido inyectado directamente al torrente sanguíneo. El índice y eficacia de la absorción dependen de la vía de administración. Entre las más comunes se encuentran la oral, orolingival, sublingual, rectal, intramuscular, subcutánea, inhalación, tópica, transdérmica, intravenosa y epidural³³.

Distribución. La distribución del fármaco en diversos tejidos depende del tamaño del órgano, su circulación sanguínea, solubilidad y fijación a macromoléculas sanguíneas o a un compartimiento tisular.

Unión a proteínas plasmáticas. La mayoría de los fármacos se unen a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina para fármacos ácidos y a la α_1 glucoproteína ácida para fármacos bases; la unión a otras proteínas generalmente es menor y reversible. En tales condiciones la fracción libre es la fracción farmacológicamente activa. La fracción de fármaco unido a proteínas está determinado por sus concentraciones, afinidad, el número de sitios de unión, constante de disociación y limita su biotransformación y filtración glomerular³⁴.

Por ejemplo a farmacocinética del alcohol , es decir, los procesos a los que está sometido el alcohol dentro de nuestro organismo, que son, absorción, distribución, metabolismo y eliminación.²¹

➤ Absorción del alcohol por el organismo:

La vía de administración del alcohol es oral, teniendo en cuenta este hecho su absorción se produce través del sistema digestivo, pero no todas las partes que forman el sistema digestivo absorben la misma cantidad de alcohol, sino que mayoritariamente su absorción se produce en el duodeno (primera porción del intestino delgado) y en la parte proximal del yeyuno, de esta forma el intestino delgado absorbe casi el 80% del alcohol que ingerimos. El 20% restante se ha absorbido previamente en el estómago.

En relación con la velocidad de absorción del etanol (alcohol), depende de muchos factores entre ellos destacamos, el Haber ingerido el alcohol con el estómago vacío, hace que su absorción sea más rápida, ya que no hay alimentos que interfieran con su absorción.

La concentración de alcohol de la bebida también influye, de forma que a mayor concentración se produce una absorción más rápida, pero cuando la concentración supera el 30% o 40%, la velocidad de absorción pasa a ser más lenta puesto que se inhibe la motilidad gástrica, de forma que no se produce el vaciamiento gástrico y ya hemos comentado que es en el intestino delgado donde se produce mayoritariamente la absorción del alcohol. La presencia de gas en la bebida hace que su velocidad de absorción sea mayor.³⁵

➤ Distribución del alcohol en el organismo:

Una vez ya se ha producido la absorción del alcohol, éste se distribuye en el organismo, y puesto que es una molécula muy hidrosoluble, las concentraciones en los órganos y tejidos bien irrigados (como pulmón, hígado o cerebro), enseguida acaban siendo similares a las de la sangre. Con lo cual, podemos decir que el alcohol tiene una buena distribución debido a su hidrosolubilidad.

➤ Metabolismo y eliminación del alcohol:

La mayor parte del alcohol (90-98%) se elimina por degradación metabólica en el hígado (aunque también existe un metabolismo extra-hepático del alcohol, en órganos como el cerebro, aunque de menor relevancia), mediante un mecanismo de oxidación hepática, que consiste en transformar el alcohol en acetaldehído mediante la acción de tres enzimas diferentes: deshidrogenasa en personas no alcohólicas es la principal responsable del metabolismo oxidativo del alcohol.

Además del metabolismo oxidativo del alcohol que acabamos de comentar y que es la vía de eliminación mayoritaria del alcohol, también existe un metabolismo no oxidativo del alcohol basado en la formación de ésteres etílicos a partir del etanol gracias a la enzima etil-ester-sintetasa. Por último, comentar que hay una pequeña parte del alcohol (entre el 2 y el 10%) que es eliminado directamente sin metabolizar por la orina, el sudor y la respiración.¹⁹

Estos factores son importante para el análisis toxicológico, ya que nos permiten seleccionar la matriz biológica adecuada para el análisis toxicológico y saber en qué cantidad se encontrara en la muestra y en qué tiempo aproximadamente.

La farmacocinética de un fármaco depende de sus propiedades químicas y de factores relacionados con el paciente; algunos de estos últimos (p. ej., función renal, dotación genética, sexo, edad) pueden utilizarse para predecir los parámetros farmacocinéticos en ciertas poblaciones. Por ejemplo, la semivida de algunos fármacos, en especial la de aquellos que son sometidos a metabolismo y excreción, puede ser notablemente larga en los adultos mayores.

Otros factores están relacionados con la fisiología individual. Los efectos de algunos factores individuales (p. ej., insuficiencia renal, obesidad, insuficiencia hepática, deshidratación) pueden predecirse razonablemente, pero otros factores son de naturaleza idiosincrática y sus efectos son, por tanto, impredecibles. Debido a las diferencias interindividuales, la administración de fármacos debe adaptarse a las necesidades de cada paciente, tradicionalmente ajustando la dosis de manera empírica hasta que se consigan los objetivos terapéuticos. Con frecuencia, este enfoque es inadecuado porque puede retrasar la respuesta óptima o dar lugar a efectos adversos.

En la tabla 7 se vislumbra la farmacocinética de algunos fármacos utilizados en la sumisión química, estos nos permiten conocer en que matriz biológica podemos encontrar al fármaco después de su uso .

Algunas fuentes consultadas:³⁶²²³¹³⁷³⁵¹⁵

**Tabla 7. La farmacocinética de algunas drogas utilizadas para la sumisión química.
Elaboración propia**

Matriz biológica/ Sustancia química	Sangre	Orina	Cabello
GBH	--	3-10 h	6 meses
Morfina	8 h	6 días	1 mes
Triazolam	20 h	2 días	34 días
Diazepam	20 h	10 días	2 meses
Clonazepam	20-50 h	5 días	2 meses
Alprazolam	20h	5 días	1.5 mes
Oxazepam	20h	5 días	3 meses
Doxilamina	20h	5 días	3-18 meses
Flunitrazepam	20h	5 días	1-4 meses
Lorazepam	20h	6 días	2 meses
Loprazolam	20h	7 días	1 mes
Thiopental	20h	5 días	2 meses
Zolpidem	20h	7 días	18 meses
Alcohol	12h	5 días	3 meses
fenobarbital	48h	15 días	4 meses
Amobarbital	48 h	7 días	5 meses
Pentobarbital	49 h	3 días	6 meses
Cocaína	48 h	4 días	7 meses
Cannabis	3 días	1 mes	8 meses

Es importante mencionar que esta tabla depende de la dosis a la que se sometió a la víctima, estos son los tiempos límites en los que se pueden encontrar trazas de 100ng transcurrido el tiempo que se señala en cada uno de las sustancias, cada uno de los datos fueron tomados de diferentes fuentes por lo que su método de cuantificación, la cual es diferente para cada uno.

Se puede observar en la tabla 7 que el análisis de cabello ofrece una estrategia útil para la toxicología en investigación de casos de SQ. Las propiedades fisicoquímicas de los fármacos que afectan la incorporación del fármaco en el cabello hacen que las dosis detectables sean bastante diferentes. Los factores que afectan la concentración incluyen: propiedades fisicoquímicas de las drogas, color del cabello, preparación de muestras, problemas de distribución axial y variabilidad entre sujetos.

Estos son los tiempos de detección aproximados para el fármaco o sus metabolitos en la orina, como se muestra en la figura 4. El tiempo de detección real depende de la dosis, frecuencia de uso, y el metabolismo individual.

Figura 4. Tiempo para analizar las diferentes matrices biológicas



Como se observa en la figura 4, dependiendo de la matriz biológica que se emplee para el análisis toxicológico, es el tiempo que se tiene para analizar las diferentes sustancias empleadas en SQ.

Con lo dicho anteriormente se podrían elaborar protocolo que permitan la evaluación de múltiples sustancias a distintos tiempo, el cual podría ser hasta 18 meses utilizando al cabello como muestra de análisis, también que hay que recordar que esto depende de la naturaleza del fármaco y que ese tiempo puede varias en cada sustancia.

CAPÍTULO 6. REGULACIÓN DE FÁRMACOS Y DROGAS EMPLEADAS EN SUMISIÓN QUÍMICA EN MÉXICO

La ley general de salud reglamenta el derecho a la protección de la salud que tiene toda persona en los términos del artículo 4o. de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, establece las bases y modalidades para el acceso a los servicios de salud y la concurrencia de la Federación y las entidades federativas en materia de salubridad general. Es de aplicación en toda la República y sus disposiciones son de orden público e interés social.

En esta ley nos indica que queda prohibido en el territorio nacional, todo acto de los mencionados de siembra, cultivo, cosecha, elaboración, preparación, acondicionamiento, adquisición, posesión, comercio, transporte en cualquier forma, prescripción médica, suministro, empleo, uso, consumo y, en general todo acto relacionado con estupefacientes o con cualquier producto que los contenga, de esta Ley, respecto de las siguientes sustancias y vegetales: opio preparado, para fumar, diacetilmorfina o heroína, sus sales o preparados, cannabis sativa, índica y americana o mariguana, papaver somniferum o adormidera, papaver bactreatum y erithroxilón novogratense o coca, en cualquiera de sus formas, derivados o preparaciones

Esta ley solo reglamenta el uso de los medicamentos y sus restricciones, en el caso del Código Penal Federal se hace mención de alguno caso en los que la sumisión química podría ser un agravante. Es importante mencionar que el termino sumisión química aún no está empleado en la ley debido a que se desconoce como tal este fenómeno.

Uno de los delitos donde la sumisión química es una agravante es en lesiones y homicidios.

En el Código Penal Federal se indican como agravantes para lesiones y homicidios los siguientes puntos:

- Cuando el delincuente es superior en fuerza física al ofendido y éste no se halla armado.
- Cuando es superior por las armas que emplea, por su mayor destreza en el manejo de ellas o por el número de los que lo acompañan.
- **Cuando se vale de algún medio que debilita la defensa del ofendido (en este caso el medio podría ser drogas, medicamento, sustancias químicas, etc).**
- Cuando éste se halla inerme o caído y aquél armado o de pie.
- El activo sea un hombre superior en fuerza física y el pasivo una mujer o persona menor de dieciocho años.
- El homicidio y las lesiones se ocasionen en situaciones de violencia familiar; y

- Exista una situación de vulnerabilidad motivada por la condición física o mental o por discriminación.

Al responsable de un homicidio calificado (con algunas de las agravantes previamente mencionadas) se le impondrán de treinta a sesenta años de prisión.

Esto solo se toma en cuenta en homicidios y lesiones en algunos otros delitos como robo o delitos en contra de las personas en su patrimonio la sumisión química no es una agravante.³⁸

PROPUESTA

Alguna propuesta que se podrían implementar en el Código Penal Federal es:

En el caso de libertad y violencia sexual, se podría implementar el castigo cuando los hechos se cometan empleando violencia o intimidación, o anulando la voluntad de la víctima por la actuación conjunta de dos o más personas, o mediante el uso de fármacos, drogas o cualquier otra sustancia natural o química idónea a tal efecto, el responsable será castigado por el delito de agresión sexual a un menor con la pena de cinco a diez años de prisión.³⁹

Esta es solo una propuesta para el caso de libertad y violencia sexual todavía quedan otros delitos en los que aún no se toman en cuenta la sumisión química, lo que provocar que no existan protocolos para poder atender este fenómeno que se presenta en la sociedad pero aún no es conocido por la población.

DISCUSIÓN

En este trabajo monográfico de actualización se describe la sumisión química y sus subconjuntos como se muestra en el esquema 1, los cuales son dos grupos muy diferentes por un lado tenemos a los delitos facilitadores de drogas que pueden ser robo, firma de papel, homicidios, etc. Y por otro lado tenemos las agresiones sexuales facilitadas por drogas como son la violación y la libertad sexual, también se muestra la clasificación por su tipo, esta clasificación nos ayuda a tener un panorama general del fenómeno, la cual no ayudara a identificar lo y caracterizarlo.

También se hace una descripción de las sustancias más empleadas en el mundo para sumisión química, así como su efecto en la víctima, su farmacocinética, la cual nos permite conocer el tiempo que se tiene para realizar los análisis toxicológicos y conocer la ventana biológica que implica encontrar a la sustancias química empleada en el acto, que este trabajo fue el cabello como se muestra en imagen 2.

En el caso de la legislación o las leyes en nuestro país que regulan la SQ o que podrían aplicar para este fenómeno esta la Ley General de Salud la cual nos indica que queda prohibido el uso, fabricación, transporte, de estupefacientes o sustancias relacionadas siempre y cuando no se cuente con un permiso emitido por las autoridades.

Se hace mención del Código Penal Federal el cual menciona para alguno de los delitos a la SQ como un agravante.

CONCLUSIONES

En este trabajo monográfico de actualización se realizó una búsqueda bibliográfica intensiva para describir las tendencias en la importancia del factor tiempo en los análisis toxicológicos en caso de sumisión química, así como la descripción de diversos métodos analíticos para la detección de las sustancias involucradas en este fenómeno, se propuso un método rápido y simultaneo de detección, el cual puede identificar hasta ocho sustancias en diferentes matrices biológicas.

Con los métodos mencionados y las características de cada uno se puede concluir la importancia del factor tiempo para un análisis toxicológico forense en sumisión química. El tiempo es un factor importante y este siempre dependerá de la matriz biológica del uso y del tipo de sustancia a analizar.

Estos análisis se pueden hacer hasta tres meses después de la denuncia, siempre y cuando la matriz biológica sea cabello u orina, la cual tendrá que tener un almacenamiento adecuado para su conservación, se debe de tomar en cuenta el tipo de sustancia a analizar debido al tiempo que estas duran en el organismo de las personas.

Se hace mención del Código Penal Federal en el cual, el tema de sumisión química es solo un agravante en el caso de homicidio y lesiones.

ANEXO 1. PROPUESTA DE PROTOCOLO DE SUMISIÓN QUÍMICA

METODO PARA ANALISIS SIMULTANEO DE KETAMINAS, NORKETAMINA, FENOBARBITAL, TIOPENTAL, ZOPIDEM, ZOPICLONA Y FENITOINA POR HPLC EN MUESTRA DE ORINA

Equipos e instrumentos

- Balanza analítica.
- Bomba de vacío.
- Baño de Ultrasonido.
- Cromatógrafo de líquidos.
- Parrilla de agitación.
- HPLC.

Materiales de laboratorio

- Matraces volumétricos de 20 mL, 100 mL, 200 mL, 1000 mL y 2000 mL.
- Vasos de precipitados de 250 mL y 1000 mL
- Pipetas Volumétricas de 1 mL, 5 mL, 10 mL y 20 mL.
- Probetas de 100 mL
- Viales
- Los parámetros de MS son: -5500.0 y + 5500.0V para aguja ESI (corona) voltaje, -600.0 y + 600.0V para voltaje de protección ESI. El modo negativo o positivo es opcional para cada analito de acuerdo con la estructura molecular
- HPLC acoplado a un detector de MS de triple cuadrupolo con interfaz de ionización por electropulverización (ESI) y enfriamiento de manera instantánea.

Reactivos:

- Acetona (Grado HPLC)
- Acetonitrilo (grado HPLC)
- Amoniaco extra puro
- Ácido fórmico 99-100%
- Diclorometano
- Acetato de etilo
- Dieter
- N-hexano
- Hidróxido sodio
- Fluoruro de sodio
- Estándar de ketaminas, norketamina, fenobarbital, tiopental, zopidem, zopiclona y fenitoina

Columna: Proshell 120 de 2.7 μ m C18, 100 de 2.7 mm (agilen, nomenex, EE. UU.)

Preparación de las soluciones madres.

Para el GHB 1.8 mg/mL⁻¹ en metanol

Para los demás analitos ketamina HCl, norketamina HCl, fenobarbital sodico, tiopental sódico, tartrato de zolpidem, zopiclona y fenitoína sódica y 1mg/ml⁻¹ metanol

Nota: El GHB tiene que estar en concentraciones mayores de 10 µg/mL⁻¹ en orina.

Método de extracción.

- Método de extracción acido- base con los diferentes reactivos para cada una de las sustancias cuantificar.

Cuantificar por HPLC.

Parámetros analíticos:

ANALITO	RANGO	LOD(ng/mL)	LOQ(µg/mL)	%RECOBRO
GHB	4.95-99.07	3.44	6	71.46±2.54
KETAMINA	21.68-867.03	7.15	18.8	93.99±4.68
NORKETAMINA	42.99-859.86	17.7	38.7	87.52±3.56
ZOLPIDEM	4.02-301.41	0.59	9.2	90.51±6.40
ZOPICLONA	100.00-1500.00	49.5	65.6	93.57±4.26
FENOBARBITAL	9.35-913.54	44.5	80.8	99.27±3.57
TIOPENTAL	9.46-706.09	3.47	10	81.67±4.22
FENITOINA	45.99-919.85	36.3	75.3	91.90±8.29

Glosario

ASFD	Agresion sexual facilitada por drogas
ADME	Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción
BAC	Contenido de alcohol en sangre (blood alcohol concentration)
DFD	Delito facilitado por drogas
GC	Cromatografía de gases
GC-MS	Cromatografía de gases con detección de espectrometría de masas
GC-MS-MS en tándem	Cromatografía de gases con detección por espectrometría e masas
GBL	Gamma-butirolactona
GHB Ácido	Gamma hidroxibutirico
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
HR-MS	Espetrometría de masas de alta resolución
LC-MS	Cromatografía liquida con detección por espectrometría de masas
LC-MS-MS tándem	Cromatografía liquida con detección por espectrometría de masas en tándem
LLE	Extracción liquido- liquido
LLoD	Limite inferior de detección
LLoQ	Limite inferior de cuantificación
MDMA	3,4-metilendioxi-metanfetamina (Extásis)
SNC	Sistema Nervioso Central

Bibliografía

1. López Hidalgo, E. Sumisión química. Guía informativa para adolescentes y jóvenes. *Cuad. Med. Forense* **24**, 23–26 (2018).
2. Lemaire-Hurtel, A. S. & Alvarez, J. C. *Drugs Involved in Drug-Facilitated Crime- Pharmacological Aspects. Toxicological Aspects of Drug-Facilitated Crimes* (Elsevier Inc., 2014). doi:10.1016/B978-0-12-416748-3.00003-7
3. Química, F. de. No Title. (2019). Available at: <https://quimica.unam.mx>.
4. UNODC. Análisis Forense De Sustancias Que Facilitan La Agresión Sexual Y Otros Actos Delictivos. *Nac. Unidas* (2013).
5. Abuse, N. I. on D. No Title. (2019). Available at: www.drugabuse.gov.
6. Isorna, M. & Rial, A. Drogas facilitadoras de asalto sexual y sumisión química. *Salud Drogas* **15**, 137–150 (2015).
7. Isorna, M., Fariña, F., Sierra, J. & Vallejo, P. Conductas sexuales de riesgo y drogas facilitadoras del asalto sexual en jóvenes españoles. *Suma Psicol.* **21**, 70–80 (2015).
8. HP RANG, MM DALE, JM RITTER, R. *Farmacología*. (2012).
9. Hilal-Dabda, R. and B. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. (2015).
10. Tóth, K., Höfner, G. & Wanner, K. T. Synthesis and biological evaluation of novel N-substituted nipecotic acid derivatives with a cis-alkene spacer as GABA uptake inhibitors. *Bioorganic Med. Chem.* **27**, 822–831 (2019).
11. Wulffson, R. I. M. S. Alcohol's effects on the body. *Press Encyclopedia of Health* (2019).
12. Folgar, M. I. & Rial Boubeta, A. 137-150 © Health and Addictions. *Heal. Addict.* **15**, 137 (2015).
13. Isorna, M. & Rial, A. Drogas Facilitadoras De Asalto Sexual Y Sumisión Química. Drug Facilitated Sexual Assault and Chemical Submission. *Heal. Addict.* **15**, 137–150 (2015).
14. Burnat, P. *et al.* Sexual abuse and chemical submission, a present-day problem. *Press. Medicale* **31**, 705–712 (2002).
15. Salud, D. De. La mezcla de bebidas alcohólicas con medicamentos.
 16. Drug abuse (cocaina). (2019).
17. Becerra-garcí, J. A. 'a de la sumisio ' n qui ' mica con fines sexuales Epidemiologi Epidemiology of drug-facilitated sexual assault. **144**, 401–402 (2015).
18. Lee, H. H., Chen, S. C., Lee, J. F., Lin, H. Y. & Chen, B. H. Simultaneous drug identification in urine of sexual assault victims by using liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Forensic Sci. Int.* **282**, 35–40 (2018).

19. Hagemann, C. T. *et al.* Ethanol and drug findings in women consulting a Sexual Assault Center - Associations with clinical characteristics and suspicions of drug-facilitated sexual assault. *J. Forensic Leg. Med.* **20**, 777–784 (2013).
20. Anderson, L. J., Flynn, A. & Pilgrim, J. L. A global epidemiological perspective on the toxicology of drug-facilitated sexual assault: A systematic review. *J. Forensic Leg. Med.* **47**, 46–54 (2017).
21. Stillwell, M. E. & Saady, J. J. Use of tetrahydrozoline for chemical submission. *Forensic Sci. Int.* **221**, e12–e16 (2012).
22. Busardo, F. & Jones, A. GHB Pharmacology and Toxicology: Acute Intoxication, Concentrations in Blood and Urine in Forensic Cases and Treatment of the Withdrawal Syndrome. *Curr. Neuropharmacol.* **13**, 47–70 (2014).
23. Larabi, I. A. *et al.* Drug-facilitated sexual assault (DFSA) involving 4-methylethcathinone (4-MEC), 3,4-Methylenedioxypyrovalerone (MDPV), and doxylamine highlighted by hair analysis. *Drug Test. Anal.* **10**, 1280–1284 (2018).
24. Bertol, E. *et al.* Proactive drugs in DFSA cases: Toxicological findings in an eight-years study. *Forensic Sci. Int.* **291**, 207–215 (2018).
25. Busardò, F. P., Pichini, S., Zaami, S., Pacifici, R. & Kintz, P. Hair testing of GHB: An everlasting issue in forensic toxicology. *Clin. Chem. Lab. Med.* **56**, 198–208 (2018).
26. Lusthof, K. J., Bosman, I. J., Kubat, B. & Maanen, M. J. V. Toxicological results in a fatal and two non-fatal cases of scopolamine-facilitated robberies. *Forensic Sci. Int.* **274**, 79–82 (2017).
27. Fiorentin, T. R. & Logan, B. K. Toxicological Findings in 1000 Cases of Suspected Drug Facilitated Sexual Assault in the United States. *J. Forensic Leg. Med.* (2018). doi:10.1016/j.jflm.2018.11.006
28. Cláudia, M., Pedro, A., Tiago, R., Francisco, C. R. & Eugenia, G. Determination of New Psychoactive Substances in Whole Blood Using Microwave Fast Derivatization and Gas Chromatography / Mass Spectrometry. 1–11 (2019). doi:10.1093/jat/bkz053
29. Moretti, M. *et al.* Determination of benzodiazepines in blood and in dried blood spots collected from post-mortem samples and evaluation of the stability over a three-month period. *Drug Test. Anal.* 1–9 (2019). doi:10.1002/dta.2653
30. Busardò, F. P. & Jones, A. W. Interpreting γ -hydroxybutyrate concentrations for clinical and forensic purposes. *Clin. Toxicol.* **57**, 149–163 (2019).
31. Dias, A. S. *et al.* A fast method for GHB-GLUC quantitation in whole blood by GC-MS/MS (TQD) for forensic purposes. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **150**, 107–111 (2018).
32. Koren, G., Bellaish, E. & Maman, K. Hair Analysis for Drug-Facilitated Crime: The Critical Role of Hair Growth Rate. *J. Forensic Sci.* **3**, 5–6 (2019).
33. Farmacocinetica de los medicamentos. (2019).

34. Giorgi, M., Portela, D. A., Breggi, G. & Briganti, A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of zolpidem after oral administration of a single dose in dogs. *Am. J. Vet. Res.* **73**, 1650–1656 (2012).
35. Du Mont, J., Macdonald, S. & Kosa, D. An Examination of Victim, Assailant, and Assault Characteristics among Cases Classified as Predatory Drug-Facilitated Sexual Assault. *Women's Heal. Issues* **26**, 393–400 (2016).
36. Xiang, P., Shen, M. & Drummer, O. H. Review: Drug concentrations in hair and their relevance in drug facilitated crimes. *J. Forensic Leg. Med.* **36**, 126–135 (2015).
37. Tseliou, F., Pappas, P., Spyrou, K., Hrbac, J. & Prodromidis, M. I. Lab-on-a-screen-printed electrochemical cell for drop-volume voltammetric screening of flunitrazepam in untreated, undiluted alcoholic and soft drinks. *Biosens. Bioelectron.* **132**, 136–142 (2019).
38. Congreso-de-la-Unión. Código Penal Federal. *D. Of. la Fed.* **8 agosto 1**, 1 (1931).
39. Generales, B. D. L. C. Congreso de los Diputados. *VIII Legis. Ser. A* 1–100 (2007).