



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO E
HISTOPATOLÓGICO

TEMA:

“DETERMINACIÓN DE COMPUESTOS BENZODIACEPÍNICOS EN MUESTRAS DE ASPIRADO GÁSTRICO POR EL MÉTODO DE CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA, QUE INGRESAN AL LABORATORIO DE QUÍMICA FORENSE DEL DEPARTAMENTO DE CRIMINALÍSTICA DE LA POLICÍA JUDICIAL DE CHIMBORAZO DURANTE EL PERIODO COMPRENDIDO DE ENERO A JUNIO 2013”.

TESINA DE GRADO PREVIO A LA OBTENCIÓN DE TÍTULO DE LICENCIADO EN LABORATORIO CLÍNICO E HISTOPATOLÓGICO.

AUTORES:

Víctor Hugo Macas Anguieta
Nelson Horlando Guzñay Mullo

TUTOR:

Dr. Wilson Moncayo.

RIOBAMBA – ECUADOR



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO E HISTOPATOLÓGICO

TEMA:

“DETERMINACIÓN DE COMPUESTOS BENZODIACEPÍNICOS EN MUESTRAS DE ASPIRADO GÁSTRICO POR EL MÉTODO DE CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA, QUE INGRESAN AL LABORATORIO DE QUÍMICA FORENSE DEL DEPARTAMENTO DE CRIMINALÍSTICA DE LA POLICÍA JUDICIAL DE CHIMBORAZO DURANTE EL PERIODO COMPRENDIDO DE ENERO A JUNIO 2013”.

APROBADO Y CALIFICADO POR LOS MIEMBROS DEL TRIBUNAL

Nota:

Lic. Iván Peñafiel

Presidente

FIRMA

Dr. Wilson Moncayo

Miembro

FIRMA

Lic. Mercedes Balladares

Miembro

FIRMA

DERECHOS DE AUTORÍA

Nosotros Víctor Hugo Macas Anguieta y Nelson Horlando Guzñay Mullo somos responsables de las ideas, doctrinas, resultados e información expuestas en nuestro trabajo investigativo, los derechos de autoría pertenecen a la Universidad Nacional de Chimborazo.

ACEPTACIÓN DEL TUTOR

Por la presente, hago constar que he leído el protocolo del Proyecto de Grado presentado por los señores **Macas Anguita Víctor Hugo**, con **C.I 060321762-1** y **Guzñay Mullo Nelson Horlando** con **CI.060413540-0**, y que acepto asesorar a los estudiantes en calidad de tutor, durante la etapa del desarrollo del trabajo hasta su presentación y evaluación.

TUTOR: Dr. Wilson Edwin Moncayo Molina

Analista Químico Forense del Departamento de

Criminalística de Chimborazo

DEDICATORIA

Dedico este proyecto de tesis a Dios a mis padres y hermano mayor. A Dios por que ha estado conmigo a cada paso que doy, cuidándome y dándome fortaleza, a mis padres quienes a lo largo de mi vida han velado por mi bienestar y educación, a mi hermano por ser ese apoyo incondicional en todo momento. Depositando su entera confianza en cada reto sin dudar en mi inteligencia y capacidad. Es por ello que soy lo que soy ahora. Los amo, en mi vida siempre presente estarán.

Nelson Horlando Guzñay Mullo

DEDICATORIA

El presente trabajo va dedicado a mis padres a mis hermano y familia en general quienes han sido el pilar de mis logros alcanzando el éxito y la excelencia, gracias a los docentes que han brindado sus conocimientos para mi formación académica con la ayuda de Dios que guía el camino de mi vida, quienes me han apoyado para poder llegar al momento de mi carrera profesional.

Víctor Hugo Macas Anguieta

AGRADECIMIENTO

Agradezco a nuestro señor Dios por haberme brindado una gran fuente de sabiduría y entendimientos. Agradezco a mi familia en general y sobre todo a mis padres quienes a lo largo de toda mi vida han apoyado y motivado mi formación académica. A la Universidad Nacional de Chimborazo por habernos el cual abre sus puertas a jóvenes como nosotros preparándonos para un futuro competitivo y formando personas de bien.

Nelson Horlando Guñay Mullo

AGRADECIMIENTO

Agradezco a mi familia que día a día me han enseñado el poder de la responsabilidad y respeto que me ha brindado su amor, tiempo y comprensión en los momentos que lo he necesitado. A nuestros docentes que nos han compartido sus conocimientos y destrezas para enfrentarnos en la sociedad laboral y sin duda a la Universidad Nacional de Chimborazo. Principalmente a nuestro Dios quien bendice nuestra vida.

Víctor Hugo Macas Anguieta

RESUMEN

El aumento de varios factores, en la actualidad ha ocasionado en las personas un incremento de nivel de estrés ansiedad, insomnio, y nerviosismo desarrollando enfermedades, etc. En la cual propician que exista un aumento de consumos de compuestos benzodiazepínicos, creando dependencia de la misma en poco tiempo, por consiguiente un aumento de intoxicaciones por su uso inadecuado y sin vigilancia médica con el fin de crear un estado de calma y relajación. El presente trabajo es una revisión bibliográfica, estadística y de datos recolectados en el Laboratorio de Química Forense del Departamento de Criminalística de la Policía Judicial de Chimborazo durante el periodo comprendido entre enero a junio 2013, como herramienta de utilidad hacia las diferentes casas e instituciones de salud y al servicio de la población, comunidad y sociedad en general. Primero estudiaremos el comportamiento como sus propiedades físicas, químicas y biológicas del tóxico, saber cuál es la toxicocinética (absorción, distribución, metabolismo y eliminación) de los compuestos benzodiazepínicos en el organismo del ser humano, posteriormente se debe realizar la purificación del tóxico mediante el método de extracción líquido- líquido, con el fin de eliminar elementos que puedan causar interferencia y así obtener el compuesto puro para realizar la identificación a través del método de cromatografía en capa fina y finalmente realizar la tabulación de los resultados finales investigados, contribuyendo de manera directa como un aporte a la comunidad en general que desconoce el peligro que implica consumir estos fármacos los cuales son causantes de intoxicaciones por su fácil adicción y producir fallecimientos en la provincia y el país.

SUMMARY

The increased number of factors have led currently in people increased stress level anxiety, insomnia, and nervousness developing diseases, etc. In which there foster increased consumption of benzodiazepine compounds, creating dependency in the same short time, therefore an increase in poisoning by improper use without medical supervision in order to create a state of calm and relaxation. This paper is a literature review and statistical data collected at the Laboratory of Forensic Chemistry Forensic Department of the Judicial Police of Chimborazo during the period January to June 2013 as a useful tool to the various homes and institutions health and to serve the people, community and society in general. First we will study the behavior as physical, chemical and biological properties of the toxicant, know the toxicokinetics (absorption, distribution, metabolism and elimination) of the benzodiazepine compounds in the human body, then you must perform the extraction and purification of toxic by the method of liquid-liquid extraction, to remove elements that may cause interference and obtain the pure compound for identification by the method of thin layer chromatography, and finally perform the tabulation of the final results investigated contributing directly as a contribution to the wider community that ignores the danger of consuming these drugs which are responsible for poisoning their easy addiction and deaths occur in the province and the country.

ÍNDICE GENERAL

INTRODUCCIÓN.....	1
CAPÍTULO I.....	3
1. PROBLEMATIZACIÓN.....	3
1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	4
1.3 OBJETIVO.....	4
1.3.1 OBJETIVO GENERAL.....	4
1.4 JUSTIFICACIÓN.....	6
CAPÍTULO II.....	8
2. MARCO TEÓRICO.....	8
2.1 POSICIONAMIENTO TEÓRICO PERSONAL.....	8
2.2 FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA.....	8
2.2.1 BENZODIACEPÍNA.....	8
2.2.2. CLASIFICACIÓN DE LOS COMPUESTOS BENZODICEPÍNICOS..	13
2.2.3 TOXICOCINÉTICA DE LAS BENZODIACEPINAS.....	17
2.2.4 SIGNOS Y SÍNTOMAS.....	24
2.2.5 EXTRACCIÓN LÍQUIDO-LÍQUIDO.....	34
2.2.6 CROMATOGRAFÍA DE CAPA FINA (TLC).....	40
2.2.7 REVELADORES.....	43
2.2.8 CADENA DE CUSTODIA.....	46
2.2.9 CONTROL DE CALIDAD.....	52
2.2.10 NORMAS DE BIOSEGURIDAD.....	53
2.2.12 ROTULACIÓN DE LAS MUESTRAS DE ASPIRADO GÁSTRICO..	63
2.2.13 PROCEDIMIENTO CADENA DE CUSTODIA.....	64
2.2.14 PREPARACIÓN DE LOS ESTÁNDARES.....	66
2.2.15 PREPARACIÓN DE LOS REVELADORES.....	72
2.2.16 EXTRACCIÓN DE BENZODIACEPINAS EN ASPIRADO GÁSTRICO.....	73
2.2.17 EXTRACCIÓN LÍQUIDO – LÍQUIDO.....	74
2.2.18 IDENTIFICACIÓN POR CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA.....	75
2.2.19 PREPARACIÓN DEL SISTEMA DE SOLVENTES.....	77
2.2.20 DESARROLLO DE LA CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA.....	78
2.2.22 REVELADORES EN CROMATOGRAFIA EN CAPA FINA.....	80
2.3 DEFINICIÓN DE TÉRMINOS BÁSICO.....	82

2.4	HIPÓTESIS Y VARIABLES.....	85
2.4.1	HIPÓTESIS.....	85
2.4.2	VARIABLES.....	85
2.5	OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	86
CAPITULO III.....		87
3.	MARCO METODOLÓGICO.....	87
3.1	MÉTODO CIENTÍFICO.....	87
3.1.1	TIPO DE INVESTIGACIÓN.....	87
3.1.2	DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN.....	87
3.1.3	TIPO DE ESTUDIO.....	87
3.2	POBLACIÓN Y MUESTRA.....	87
3.2.1	POBLACIÓN.....	87
3.2.2	MUESTRA.....	88
3.3	TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS...88	
3.4	TÉCNICAS PARA ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS....88	
CAPÍTULO IV.....		89
4.1	ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS.....	89
CAPÍTULO V.....		101
5.	CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	101
5.1	CONCLUSIONES.....	101
5.2	RECOMENDACIONES.....	102
BIBLIOGRAFÍA.....		103
SITIOS WEB.....		103
ANEXOS.....		105

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA No.2.1	FÁRMACO DE BENZODIACEPINA.....	8
FIGURA No.2.2	ESTRUCTURA QUÍMICA.....	12
FIGURA No.2.3	CLASIFICACIÓN DE BENZODIACEPINAS	14
FIGURA No.2.4	TOXICOCINÉTICA DE LAS BENZODIACEPINAS.....	17
FIGURA No.2.5	ABSORCIÓN DEL FÁRMACO.....	18
FIGURA No.2.6	DISTRIBUCIÓN DEL TÓXICO.....	19
FIGURA No.2.7	METABOLISMO DEL COMPUESTO BENZODIACEPÍNICOS...20	
FIGURA No.2.8	ELIMINACIÓN DEL TÓXICO.....	23
FIGURA No.2.9	PROCESO DE EXTRACCIÓN LÍQUIDO-LÍQUIDO.....	34
FIGURA No.2.10	MUESTRAS DE ASPIRADO GÁSTRICO.....	39
FIGURA No.2.11	CROMATOGRAFÍA DE CAPA FINA.....	40
FIGURA No.2.12	FASE ESTACIONARIA Y FASE MÓVIL.....	41
FIGURA No.2.13	REVELADO CON LÁMPARA UV.....	43
FIGURA No.2.14	REVELADO CON DRAGENDORFF.....	44
FIGURA No.2.15	DETERMINACIÓN DE R _f	44
FIGURA No.2.16	CADENA DE CUSTODIA DE LAS MUESTRAS.....	46
FIGURA No.2.17	INGRESO DE INDICIOS AL LABORATORIO.....	48
FIGURA No.2.18	ADECUADO CONTROL DE CALIDAD EN EL LABORATORIO.52	
FIGURA No.2.19	UTILIZACIÓN DE NORMAS DE BIOSEGURIDAD.....	53
FIGURA No.2.20	TOMA DE MUESTRAS DE ASPIRADO GÁSTRICO.....	60
FIGURA No.2.21	ASPIRADO GÁSTRICO.....	63
FIGURA No.2.22	RECEPCIÓN DE MUESTRAS EN QUÍMICA FORENSE.64	
FIGURA No.2.23	ESTÁNDARES DE BENZODIACEPINAS.....	66
FIGURA No.2.24	PREPARACIÓN DE CLONAZEPAM.....	67
FIGURA No.2.25	PREPARACIÓN DE BROMAZEPAM.....	68
FIGURA No.2.26	PREPARACIÓN DE KETAZOLAM.....	69

FIGURA No.2.27	PREPARACIÓN DE ALPRAZOLAM.....	70
FIGURA No.2.28	PREPARACIÓN DE DIAZEPAM.....	71
FIGURA No.2.29	PREPARACIÓN DE DRAGENDORFF.....	72
FIGURA No.2.30	EXTRACCIÓN DE COMPUESTOS BENZODIACEPÍNICOS....	73
FIGURA No.2.31	PREPARACIÓN DE LOS CAPILARES.....	75
FIGURA No.2.32	PROCESO DE PREPARACIÓN DE LA PLACA SÍLICA GEL....	76
FIGURA No.2.33	SISTEMAS DE SOLVENTES PARA ANÁLISIS DE BZD..	77
FIGURA No.2.34	APLICACIÓN DE MUESTRAS EN LA PLACA SILICA GEL.....	78
FIGURA No.2.35	PROCESO CRAMATOGRÁFICO.....	79
FIGURA No.2.36	REVELADO FÍSICO CON LUZ UV.....	80
FIGURA No.2.37	REVELADO QUÍMICO CON DRAGENDORFF.....	81
FIGURA No.38	MUESTRAS ANALIZADAS DE BZD DE ENERO-JUNIO 2013.	89
FIGURA No.39	MUESTRAS POSITIVAS Y NEGATIVAS DE COMPUESTOS BENZODIACEPÍNICOS ANALIZADAS EN ENERO.....	90
FIGURA No.40	MUESTRAS POSITIVAS Y NEGATIVAS DE COMPUESTOS BENZODIACEPÍNICOS ANALIZADAS EN FEBRERO.....	91
FIGURA No.41	MUESTRAS POSITIVAS Y NEGATIVAS DE COMPUESTOS BENZODIACEPÍNICOS ANALIZADAS EN MARZO.....	92
FIGURA No.42	MUESTRAS POSITIVAS Y NEGATIVAS DE COMPUESTOS BENZODIACEPÍNICOS ANALIZADAS EN ABRIL.....	93
FIGURA No.43	MUESTRAS POSITIVAS Y NEGATIVAS DE COMPUESTOS BENZODIACEPÍNICOS ANALIZADAS EN MAYO.....	94
FIGURA No.44	MUESTRAS POSITIVAS Y NEGATIVAS DE COMPUESTOS BENZODIACEPÍNICOS ANALIZADAS EN JUNIO.....	95
FIGURA No.45	DATOS ESTADÍSTICOS DE MUESTRAS DE ASPIRADO GÁSTRICO QUE INGRESAN A QUÍMICA FORENSE.....	96
FIGURA No.46	DATOS ESTADÍSTICOS QUE PERTENECEN A SEXO	

	MASCULINO Y FEMENINO PERIODO ENERO-JUNIO 2013...97
FIGURA No.47	DATOS ESTADÍSTICOS DE FACTORES DE RETENCIÓN DE ESTÁNDARES UTILIZADOS PARA COMPUESTOS BZD.....98
FIGURA No.48	DATOS ESTADÍSTICOS DE FACTORES DE RETENCIÓN DE MUESTRAS POSITIVAS PARA COMPUESTOS BZD.....100

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA No. 1	SUBUNIDADES SEGÚN LA ACTIVIDAD ANSIOLÍTICA.....	16
TABLA No. 2	SISTEMA DE SOLVENTES.....	38
TABLA No. 3	ANÁLISIS COMPUESTOS BZD PERIODO ENERO -JUNIO 2013.	89
TABLA No. 4	NÚMERO DE MUESTRAS ANALIZADAS ENERO 2013.....	90
TABLA No. 5	NÚMERO DE MUESTRAS ANALIZADAS FEBRERO 2013..	91
TABLA No. 6	NÚMERO DE MUESTRAS ANALIZADAS MARZO 2013.....	92
TABLA No. 7	NÚMERO DE MUESTRAS ANALIZADAS ABRIL 2013.....	93
TABLA No. 8	NÚMERO DE MUESTRAS ANALIZADAS MAYO 2013.....	94
TABLA No. 9	NÚMERO DE MUESTRAS ANALIZADAS JUNIO 2013.....	95
TABLA No. 10	DATOS, POSITIVAS Y NEGATIVAS DE ENERO -JUNIO 2013....	96
TABLA No. 11	DATOS, FEMENINAS, MASCULINAS DE ENERO-JUNIO 2013..	97
TABLA No. 12	FACTORES DE RETENCIÓN DE LOS ESTÁNDARES UTILIZADOS PARA LA DETERMINACIÓN DE COMPUESTOS BZP.....	98
TABLA No. 13	DATOS ESTADÍSTICOS DE LOS, (Rf) DE LAS MUESTRAS POSITIVAS PARA COMPUESTOS BENZODIACEPÍNICOS.....	99

INTRODUCCIÓN

Las benzodiazepinas son un grupo de fármacos o medicamentos psicotrópicos que actúan directamente sobre el sistema nervioso central disminuyendo así la velocidad de transmisión neuronal por tal motivo se usa en terapia como sedante, anticonvulsivo, amnésica y miorelajantes.

En medicina se usa en pacientes que presentan signos de ansiedad, insomnio fuerte, tensión y nerviosismo, razón por la cual las benzodiazepinas son utilizados como remedios sintomático efectivos, y en grandes dosis mayores son inductores de la anestesia general en la cual producen en realidad una amnesia de la memoria reciente o anterogada debido a que ayuda a potenciar la acción inhibitoria del neurotransmisor ácido gaba amino butírico (GABA), favoreciendo el ingreso de iones de cloro a la célula, lo cual genera hiperpolarización celular y disminuye la excitabilidad neuronal en el cerebro.

El consumo de benzodiazepinas de manera incontrolada puede causar dependencia o una adicción de la misma, produciendo una sobredosis creando un daño en el cerebro gravemente con pérdida de memoria. Además pueden producir distintos grados de amnesia y excesiva sedación, generando somnolencia, dificultades de concentración, debilidad a nivel muscular, dificultades en la coordinación, como un efecto secundario, también puede aumentar el nerviosismo y agresividad en ciertas personas.

La dependencia psicológica y física se puede producir en un lapso de tiempo que va desde unas semanas hasta meses de uso habitual o repetido, motivo por la cual las benzodiazepinas nunca se deben usar durante más de unas semanas o de un mes de forma continua debido a su adicción.

En la actualidad son las drogas más ampliamente prescritas en el mundo y su utilización indiscriminada e irracional ha producido millones de personas adictas, crónicas, por ello la necesidad de detección de estas sustancias por los laboratorios especializados o de toxicología, dentro de las benzodiazepinas más utilizadas son el alprazolam, lorazepam y lorazepam.

Mediante la presente investigación se trata de capacitar e incentivar a las personas y contribuir con una reevaluación de la problemática surgida por el "mal uso" o "uso abusivo" de compuestos benzodiazepínicos o que tomen las debidas precauciones y que tengan conocimientos acerca de las consecuencias que provocan estos fármacos al ingresar al organismo, luego se exponen los procedimientos clínicos desarrollados para la desintoxicación y deshabitación, asistir al personal de farmacia en la corrección de estos errores para lograr un mejor manejo de este tipo de medicación. Luego la identificación del compuesto en 50 muestras ingresadas al laboratorio por el método de cromatografía en capa fina. También se trata de llegar a las autoridades a que exista un mayor control de la venta de todos estos tipos de fármacos.

CAPÍTULO I

1. PROBLEMATIZACIÓN

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las intoxicaciones por benzodiazepinas se da como consecuencia del consumo inadecuado y desproporcionado de la misma, ya que por sus propiedades ansiolíticas, hipnóticas, anticonvulsivas provocan una fácil adicción en corto tiempo y conllevar un cuadro sintomatológico muy severo en el organismo de la misma.

La falta de orientación profesional y la falta de información por parte de las personas que dedican a su consumo inapropiado que en gran parte sea demostrado que las mayoría de las personas dedican su consumo sin prescripción médica como ejemplo el diazepam que es mayormente consumida y que existe una mínima parte de personas que lo realizan bajo vigilancia médica.

El expendio o venta libre y su fácil acceso se multiplica cada vez más en nuestra población, ya que por motivos de interés personales y antiéticos por parte de los expendedores que solo buscan una solvencia lucrativa sin dar una previa información del uso correcto o modo de empleo de este tipo de fármacos y las consecuencias que conlleva su consumo excesivo e incorrecto.

La administración de benzodiazepinas se usan con fines delictivos al ser mezclados con otro tipo de drogas y alcohol por parte de personas desadaptadas que solo buscan un interés propio ya sea por motivos de venganza, problemas económicos, robos, violaciones como en el caso del flunitrazepam y alprazolam que son utilizadas para facilitar violaciones y actos de incesto y la mezcla de benzodiazepinas con alcohol que se relacionan con crímenes en nuestro medio.

Otra de las causas de intoxicación por estos compuestos se debe al estrés, depresión los cambios de comportamiento como insomnio, ansiedad, problemas familiares, laborales y económicos son todos los factores que conllevan al uso de estos fármacos por las personas para conseguir un bien común, que es el sentirse bien después de su consumo pero que a largo plazo produce una adicción de la misma, la cual provoca que este sea el principal motivo de consumo en el Ecuador.

1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

¿Por qué determinamos los compuestos benzodiazepínicos en muestras de aspirado gástrico por el método cromatografía en capa fina, que ingresan al Laboratorio de Química Forense del Departamento de Criminalística de la Policía Judicial de Chimborazo en el periodo Enero – Junio de 2013?

1.3 OBJETIVOS

1.3.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar los compuestos benzodiazepínicos en muestras de aspirado gástrico a través del método de cromatografía en capa fina, que ingresan al Laboratorio de Química Forense del Departamento de Criminalística de la Policía Judicial de Chimborazo.

1.3.2 OBJETIVO ESPECÍFICO

- ✓ Revisar la documentación bibliográfica y los medios tecnológicos y electrónicos relacionados con la toxicocinética de los compuestos benzodiazepínicos comprendiendo su comportamiento, desde el momento de su absorción, mecanismo de acción, metabolismo hasta el instante de su eliminación en el organismo del ser humano.

- ✓ Realizar la extracción de compuestos benzodiazepínicos en muestras de aspirado gástrico a través del método de extracción líquido-líquido con el fin de extraer el tóxico presente en la muestra en mayor concentración y pureza, libre de residuos o cuerpos extraños que interfieran en su análisis.

- ✓ Determinar a través de pruebas cualitativas (método de cromatografía en capa fina), los compuestos benzodiazepínicos, determinando su presencia o ausencia en la muestra en estudio, mediante sus respectivos factores de retención y tabular todos los resultados estadísticos obtenidos en el tiempo establecido de identificación el tóxico, en donde se determinara la incidencia de intoxicaciones existentes en la provincia de Chimborazo.

1.4 JUSTIFICACIÓN

Diversos estudios realizados han demostrado que la incidencia de intoxicaciones a nivel mundial por consumo estos compuestos benzodiazepínicos son en un (25,1%), en América Latinas según la OMS se estima que existe una farmacodependencia en un 2%, en Perú, 1,3% en Bolivia, menos del 2% en Colombia,1% en el Ecuador por consumir este tipo de fármacos, también se ha determinado que un gran grupo de población indica que de 175 personas manifestaron haber consumido estos fármacos sin prescripción médica en algún momento de sus vidas; de ellas, 92% dijo haber consumido rivotril (clonazepam) y 15% consumieron rohypnol (flunitrazepam), siendo los más consumidos.

(Estadísticas de consumo de benzodiazepinas a nivel de Latino América.(en línea).Disponible en: <http://C:/Users/user01/Desktop/vid0s/NEUROCIENCIAS%20Y%20PSIQUIATR%C3%8DA.htm>.)

La incidencia de intoxicación en la provincia de Chimborazo aún persiste ya que muchas veces el paciente llega con deterioro del estado de conciencia siendo muy frecuente en el servicio de emergencia del Hospital General Docente de Riobamba aproximadamente la mitad de los pacientes, acuden a los servicios de urgencias en unas tres horas después de la exposición del tóxico, siendo la vía oral común, en un 82% y en la mitad de las ocasiones la ingesta fue en el domicilio del paciente, afectando en un 6% a la población, concluyendo así que el consumo de benzodiazepinas y sus derivados es uno de los principales problemas sociales y de salud pública la cual impacta de manera negativa en la salud física y psicológica de quienes las consumen, afectando su vida personal, familiar, escolar, laboral y social. Dicho fenómeno va en aumento y los encargados de abordarlo no cuentan con los suficientes recursos para contrarrestar las elevadas tasas de consumo de intoxicaciones ya que crean dependencia de la misma además no puede ser tan favorable en algunas personas ya que puede desarrollar efectos secundarios como vértigo, temblor, debilidad constante, dolor de cabeza y depresión a la vez.

El daño que causa los compuestos benzodiazepínicos en concentraciones elevadas junto con otras drogas sobre todo al sistema nervioso central en las personas es de gran importancia ya que sufren un deterioro de las funciones mentales como difícil atención concentración y disminución de los movimientos motores, amnesia anterógrada con pérdida de memoria en las personas que usan estos fármacos por mucho tiempo.

Con esta información se pretende concientizar a la población para reducir el número de intoxicaciones debido a que existe poca información sobre el consumo de este tipo de fármacos en nuestra provincia y el país, sobre todo al no existir un control adecuado por parte de las autoridades competentes.

La presente investigación no se ha realizado en ninguna otra Institución de la provincia y el país siendo así este trabajo único que se realizará en el Laboratorio de Química Forense del Departamento de Criminalística de la Policía Judicial de Chimborazo, todo esto con el propósito de dar a conocer a la sociedad y comunidad en general que el consumo de fármacos (compuestos benzodiazepínicos), sin vigilancia médica, provocan dependencia y por consiguiente existe cada vez más un aumento del número de intoxicaciones por su venta libre y sin prescripción médica, además se pretende mediante el trabajo investigativo brindar un mayor prestigio y aporte académico a la Universidad Nacional de Chimborazo, servicio a la sociedad y a la comunidad en general.

CAPÍTULO II

2. MARCO TEÓRICO

2.1 POSICIONAMIENTO TEÓRICO PERSONAL

La presente investigación está basada de compuestos benzodiazepínicos está básicamente fundamentada en la manipulación, conservación, y transporte de la misma en conocimientos teóricos de mucho interés en la que se incluirá la teoría y la práctica del tema mencionado.

2.2 FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA

2.2.1 BENZODIAZEPINA

FIGURA N°.2.1 Fármaco de benzodiazepina



Fuente: Medicamentos de benzodiazepinas que ingresan al Laboratorio de Criminalística de Chimborazo

Elaborado por: Guzñay Nelson, Macas Víctor

2.2.1.1 LAS BENZODIAZEPINAS

Las benzodiazepinas son medicamentos psicotrópicos o fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central, con efectos sedantes, hipnóticos, ansiolíticos, anticonvulsivos, amnésicos y miorelajantes (relajantes musculares). Por ello se usan las benzodiazepinas en

medicina para la terapia de la ansiedad, insomnio y otros estados afectivos, así como las epilepsias, abstinencia alcohólica y espasmos musculares. También se usan en ciertos procedimientos invasivos como la endoscopia o dentales cuando el paciente presenta ansiedad o para inducir sedación y anestesia. Los individuos que abusan de drogas estimulantes con frecuencia se administran benzodiazepinas para calmar su estado anímico. A menudo se usan benzodiazepinas para tratar los estados de pánico o alucinar a causados en las intoxicaciones por alucinógeno o tipo de tóxicos presentes. (Benzodiazepina. (en línea). Disponible en: <http://es.wikipedia.org/wiki/Benzodiazepina>)

Son utilizadas en ciertos países como Colombia en delitos sexuales y hurtos donde se convierten en las sustancias de elección para poner en estado de indefensión a las personas muy a pesar de ser controladas. Regularmente de utilidad clínica se presenta en pacientes psiquiátricos. Se administra regularmente en bebidas, dulces o chocolates rellenos, alimentos.

Las evidencias así pues, en la escena, van desde los envases de bebidas, vasos, copas u otros recipientes que puedan ser utilizados para realizar ingesta oral (con contenido o sin él) hasta comidas o residuos de ellas y demás sistemas de administración de cualquier sustancia. (SANABRIA, H, (2010))

Se utilizan para tratar cuadros de pánico, contracturas musculares, síntomas de nerviosismo, insomnio, ansiedad, y convulsiones.

Debe tenerse cuidado si hay previamente enfermedades hepáticas, abuso de alcohol, enfermedades cerebrales, escasa salivación en los niños, glaucoma, hiperactividad, enfermedades renales o del pulmón, miastenia grave, embarazo, o sueño.

Durante el tratamiento pueden aparecer convulsiones, fiebre, temblores, debilidad muscular, pérdida de reflejos, astenia intensa, movimientos involuntarios, respiración entrecortada, sequedad de mucosas (oral - conjuntival - nasal), piel.

Eritematosa, hipotensión, pulso lento, alteraciones mentales leves o, incluso, confusión y coma. Las benzodiazepinas causan dependencia por lo que deben usarse en tratamientos. Al suspender un tratamiento con benzodiazepinas, pasan unas tres semanas hasta que el cuerpo se deshacía. Durante este tiempo se puede notar una piel muy sensible al dolor, molestias intestinales, alteraciones en la visión, hipotensión, cuadros de confusión y alteraciones del sueño. No debe administrarse con alcohol, ni dando de mamar.

Las benzodiazepinas poseen propiedades anti-ansiedad y pueden ser usados para el manejo temporal de la ansiedad severa. Las BZD, por lo general, se administran por vía oral, aunque se pueden administrar por vía intravenosa durante un ataque de pánico. Un panel internacional de expertos en la farmacoterapia de la ansiedad y la depresión definieron el uso de las benzodiazepinas, especialmente en combinación con antidepresivos, como las principales drogas en la terapia de los trastornos de la ansiedad.

Los consumidores de drogas estimulantes con frecuencia se administran benzodiazepinas para calmar su estado anímico. A menudo se usan benzodiazepinas para tratar los estados de pánico causados en las intoxicaciones por alucinógenos.

Los efectos sedantes de estos psicofármacos se inician con un suave trastorno de la atención y la capacidad de concentración. Las BZD afectan al individuo a nivel físico, mental y emocional: actúan sobre el cerebro inhibiendo la actividad del SNC, disminuyendo así la velocidad de transmisión neuronal, la velocidad de reacción y la coordinación muscular.

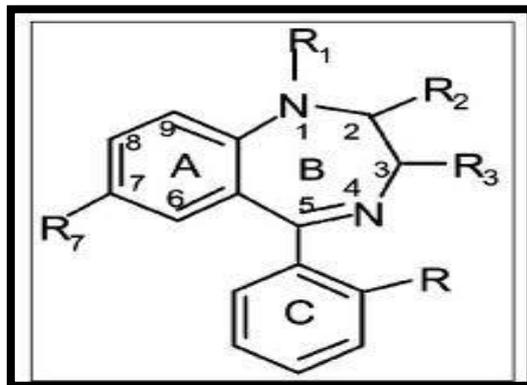
Pueden producir también distintos grados de amnesia al bloquear la transferencia de información. Por su efecto depresor, alivian la tensión y la ansiedad, así como también inducen sensaciones de calma y relajación.

En función de la persona y la dosis administrada, las BZD pueden provocar excesiva sedación, generando somnolencia, dificultades de concentración, debilidad a nivel muscular, dificultades en la coordinación, etc. Como efecto secundario esta sustancia puede producir también el efecto paradójico: aumenta el nivel de excitación y la persona puede mostrarse más agresiva. Esto se puede dar en pacientes con problemas psiquiátricos asociados. Las BZD tienen un gran potencial para generar tolerancia y adicción. Con el uso prolongado de estas drogas el cerebro deja de producir su propia sustancia GABA (ácido gamma amino butírico, el principal neurotransmisor inhibitorio cerebral) y las BZD empiezan a manejar las funciones de este químico natural del cerebro. Por eso cuando se abandona el consumo de BZD, y sin las sustancias naturales que ha dejado de producir durante el consumo de la droga, el organismo sufre alteraciones que conforman un síndrome de abstinencia muy severo. La tolerancia y la dependencia de las BZD se crean con rapidez entre los usuarios de estos medicamentos, demostrando síntomas de abstinencia de las BZD en tan solo 3 semanas de uso continuo. La sobredosis de benzodiazepinas, en particular cuando se mezclan con alcohol, pueden llevar a un estado de coma.

El síndrome de abstinencia de BZD, al igual que el síndrome de abstinencia del alcohol, requiere siempre asistencia hospitalaria, puesto que pueden provocar convulsiones en el paciente y podría conllevar a la muerte al no ser asistidas. (Distribución de benzodiazepina. (en línea). Disponible en: http://www.biblioteca.cij.gob.mx/Archivos/Materiales_de_consulta/Benzodiazepinas/Articulos/Benzodiazepinas.pdf)

2.2.1.2. GENERALIDADES

FIGURA N°.2.2 Estructura química



Fuente:http://botiganovaporta.com/www/centroterapeuticolagarriga/?page_id=66

Químicamente están constituidas por un sistema anular heterocíclico formado por la unión de un anillo bencénico (A) y un anillo (B) que contiene dos átomos de nitrógeno, este es el anillo diazepínico, las benzodiazepinas importantes contienen un sustituyente 5 arilo en el anillo C, (5-aril-1,4 benzodiazepinas). Las diferentes sustituciones en los radicales originan las distintas benzodiazepinas con predominio de algunas propiedades: ansiolíticas, hipnóticas, anticonvulsivantes, miorrelajantes o antagonistas del receptor. (Estructura química de Benzodiazepina.(En línea). Disponible:http://www.biblioteca.cij.gob.mx/Archivos/Materiales_de_consulta/Benzodiazepinas/Articulos/Benzodiazepinas.pdf).

2.2.1.3 ETIOLOGÍA DE LAS INTOXICACIONES DE LOS COMPUESTOS BENZODIAZEPÍNICOS

Una adicción silenciosa. Muchas personas toman benzodiazepinas, tranquilizantes durante mucho tiempo y no se dan cuenta del desarrollo de la dependencia. Hay personas que aumentan la dosis por crear tolerancia. Es importante averiguar las causas de adicción. Es uno de los síndromes de abstinencia más graves que precisa rápidamente tratamiento profesional temprano. (Benzodiazepina. (en línea). Disponible:<http://www.clinicascita.com/es/sustancias-y-tratamientos/desintoxicación-de-las-benzodiazepinas>).

2.2.1.4 ACCIÓN TERAPÉUTICA

Las benzodiazepinas poseen propiedades anti-ansiedad y pueden ser usadas para el manejo temporal de la ansiedad severa. Las benzodiazepinas, por lo general, se administran por vía oral, aunque se pueden administrar por vía intravenosa durante un ataque de pánico. Un panel internacional de expertos en la farmacoterapia de la ansiedad y la depresión definió el uso de las benzodiazepinas, especialmente en combinación con antidepresivos, como las principales drogas en la terapia de los trastornos de la ansiedad. (Acción terapéutica de Benzodiazepina. (En línea). Disponible en: [http:// wikipedia.org/wiki/Benzodiazepina](http://wikipedia.org/wiki/Benzodiazepina))

2.2.2. CLASIFICACIÓN DE LOS COMPUESTOS BENZODIAZEPÍNICOS SEGUN SU VIDA MEDIA.

Diferentes autores dividen a los compuestos benzodiazepínicos según su vida media en 3 grupos: de acción ultracorta con menos de seis horas en el organismo, corta de seis a 24 horas de vida en el organismo y larga de más de 24 horas. Según la semivida plasmática eficaz sea superior o inferior a 12 horas teniendo en cuenta que se incluyen los metabolitos activos que permanecen por determinados tiempos de acuerdo a la dosis ingerida y a su composición química de cada uno de ellos, ya que cada uno poseen diferentes sustituyentes radicales en su composición para producir efectos sedantes y anticonvulsivos y miorrelajantes.

FIGURA Nº.2.3 Clasificación de benzodiazepinas según su vida media

Clasificación de las benzodiazepinas según su vida media	
Acción ultracorta (<6h)	
Bentazepam	25 mg/8h
Brotizolam	0,25-0,5 mg/d
Midazolam	7,5-15 mg/d
Triazolam	0,125-0,25 mg/d
Acción corta (6-24h)	
Alprazolam	0,25-0,5 mg/8h
Bromazepam	1,5-6 mg/8h
Flunitrazepam	0,5-1 mg/d
Loprazolam	1 mg/d
Lorazepam	2-6 mg/d o 1-2 mg/8-12h
Lormetazepam	1-2 mg/d
Oxacepam	15-30 mg/d o 10-30 mg/6-8h
Acción larga (>24h):	
Clobazam	20-30 mg/d o 10-15 mg/12h
Cloracepato	15-30 mg/d o 5-15 mg/12h
Diazepam	5-10 mg/d o 2-10 mg/12
Flurazepam	15-30 mg/d
Halazepam	20-40 mg/8-24h
Ketazolam	15-60 mg/d
Nitrazepam	5-10 mg/d
Quazepam	7,5-15 mg/d

Fuente: <http://portalfarma.com/Profesionales/campanaspf/categorias/Documents/DOSSIER%20BENZODI.pdf>

2.2.2.1 MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS COMPUESTOS BENZODIACEPÍNICOS EN EL SISTEMA NERVISIO CENTRAL.

El GABA, o ácido gamma amino butírico es un neurotransmisor del SNC cuya actuación se traduce en potenciales postsinápticos inhibidores. Las benzodiazepinas se unen a un sitio específico del receptor gabaérgico y la consecuencia de esta unión es una mayor afinidad del GABA por sus sitio de acción que se traduce en un aumento de la frecuencia de la apertura del canal del cloro y por lo tanto un incremento de la transmisión inhibitoria GABAérgica.

Los barbitúricos, a diferencia de las benzodiazepinas a bajas dosis prolongan el tiempo de apertura del canal del cloro por acción del GABA mientras que a dosis altas abren directamente el canal.

Esta diferencia hace que las benzodiazepinas no sean capaces de proporcionar una activación superior a la que lograría el propio GABA lo que explicaría su índice terapéutico superior al de los barbitúricos.

Los receptores de GABA actúan como dianas farmacológicas de distintos compuestos de utilidad clínica entre los que se encuentran las BZD.

El receptor GABA es un miembro de la familia de receptores asociados a canales iónicos, formados por una combinación de subunidad desproteicas. Las subunidades se unen formando canales iónicos con selectividad para el ion cloruro.

La farmacología de un receptor GABA concreto depende de las formas de las subunidades proteicas que lo constituye. Se conocen hasta 7 clases distintas subunidades con múltiples variantes ($\alpha 1$ - $\alpha 6$, $\beta 1$ - $\beta 3$, $\gamma 1$ - $\gamma 3$, P1-P3, δ , ϵ y θ) 5.

Se sabe que la mayoría de los receptores GABA están formados por subunidades, $\beta\gamma$ constituyendo una proteína oligomérica compuesta por 5 Unidades (2, 2β y una γ). Parece que la subunidad fijadora de GABA.

Se ha sugerido la existencia de subtipos de receptores benzodiazepínicos en función de la subunidad:

- Receptores de benzodiazepinas 1 ($\omega 1$) son los que contienen la subunidad $\alpha 1$.
- Receptores de benzodiazepinas 2 ($\omega 2$) son los que contienen las subunidades $\alpha 1$, $\alpha 3$ o $\alpha 5$. Investigaciones realizadas hasta el momento proponen que la actividad ansiolítica está mediada por receptores que contienen una subunidad 2.

TABLA Nº 1 Subunidades según la actividad ansiolítica y el efecto sedante.

Subunidad	Posibles Implicaciones
Alfa 1	Sedación, convulsiones, amnesia anterograda
Alfa 2	Sensibilidad conductual a cocaína, ansiedad
Alfa 4	Convulsiones, terapia electroconvulsiva, síndrome premenstrual, estrés
Alfa 6	Control motor
Beta 3	Temblor, caminar espasmódico, sensibilidad conductual a cocaína
Gamma 2	Convulsiones, ansiedad, caminar anormal

Fuente: <http://portalfarma.com/Profesionales/campanaspf/categorias/Documents/DOSSIER%20BENZODIACEPINAS.pdf>

En resumen, los efectos farmacológicos de las benzodiazepinas están mediados por la activación de subtipos de receptores tipo A del GABA, requiriendo la activación de receptores que contengan la subunidad $\alpha 1$ para conseguir el efecto sedante, mientras que la acción ansiolítica estará mediada por receptores que contengan la subunidad $\alpha 2$, pero no por receptores que contengan la subunidad 3.

Las BZD clásicas interactúan de forma indiscriminada con todos los tipos de receptores, por lo que cabe esperar de ellas todo el abanico de efectos.

De los derivados utilizados en clínica en la actualidad sólo el zaleplón y el zolpidem (no tienen estructura benzodiazepínicos) tienen una alta selectividad por receptores GABA que contienen la subunidad $\alpha 1$, razón por la cual ejercen un potente y eficaz efecto hipnótico en el sistema nervioso central específicamente. (Clasificación de benzodiazepinas. (en línea). Disponible en: <http://www.portalfarma.com/Profesionales/campanaspf/categorias/Documents/DOSSIER%20BENZODIAZEPINAS.pdf>)

2.2.3 TOXICOCINÉTICA DE LAS BENZODIAZEPINAS

FIGURA Nº.2.4 Toxicocinética de los compuestos benzodiazepínicos

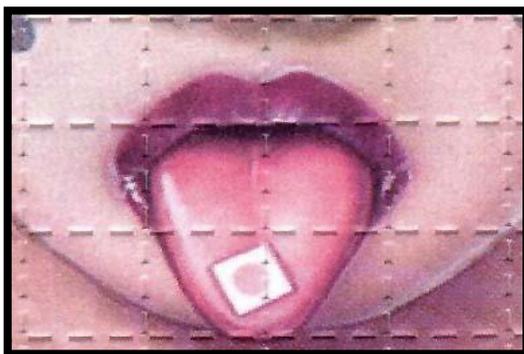


Fuente: <http://apret.jimdo.com/inf%C3%B3rmate/mdma/>

Las características farmacocinéticas de las benzodiazepinas van a depender en gran parte de los sustituyentes del anillo principal que determinarán en gran parte su liposolubilidad y metabolismo.

2.2.3.1 ABSORCIÓN

FIGURA Nº.2.5 Absorción del fármaco



Fuente: <http://apret.jimdo.com/inf%C3%B3mate/mdma/>

Las propiedades físico-químicas y farmacocinéticas de las BZD influyen mucho sobre su utilidad clínica. Todas las BZD son bases orgánicas débiles, son muy liposolubles y se absorben rápido y completamente por vía oral, salvo el clorazepato que es una prodroga y se descarboxila rápidamente en el jugo gástrico a N-desmetildiazepam (o nordiazepam) y luego se absorbe por completo. Las benzodiazepinas son bien absorbidas desde el tracto gastrointestinal.

El midazolam es el compuesto más liposoluble y el flumazenil el menos liposoluble. La absorción por vía i.m. es irregular, en caso de ser necesaria la vía parenteral, la de elección es la i.v. Generalmente, el solvente que poseen es el polietilenglicol, es un polialcohol muy irritante que hace precipitar la BZD en el tejido muscular y por lo tanto se absorbe mal la droga. En caso de elegirse la vía i.m., el músculo que se prefiere es el deltoides y la inyección debe ser profunda para evitar pérdida de biodisponibilidad en el tejido adiposo. El lorazepam es la única BZD que se absorbe completamente por v.i.m.

Cuando se administran por vía oral a los 30min. Aparecen los efectos ansiolíticos o hipnóticos. Como vimos, son muy lipofílicas, el comienzo de acción después de una dosis oral refleja el grado de absorción gastrointestinal (aproximadamente 30 min.); la duración de acción muestra el porcentaje de distribución en tejidos periféricos, el grado de unión a proteínas plasmáticas y el porcentaje de clearance y eliminación. En situaciones de emergencia (convulsiones) puede utilizarse la vía intravenosa.

2.2.3.2 DISTRIBUCIÓN

FIGURA N°.2.6 Distribución del tóxico



Fuente: <http://zapopan.kezka.mx/cadena-en-zapopan/3>

Las BZD son transportadas por la circulación sistémica a la circulación cerebral capilar, estos agentes tienen alto grado de unión a proteínas plasmáticas 80-95% ($V_d = 10-50 \text{ L/kg}$), albúmina principalmente y debido a su escasa fracción libre pasan poco al líquido cefalorraquídeo.

La BZD más soluble es el diazepam, es por ello que atraviesa rápidamente la barrera hematoencefálica, realiza un rápido equilibrio entre la sangre y el tejido cerebral y se concentra en este último para luego y placentaria pasar a la leche materna.

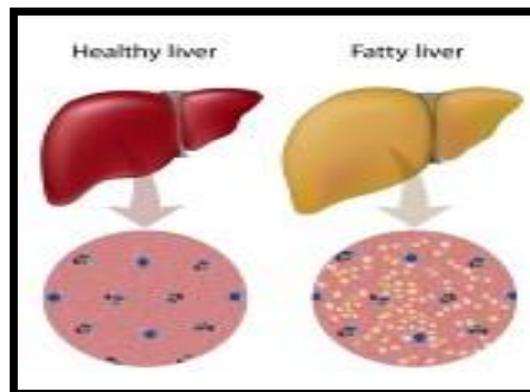
Otras BZD menos liposolubles como el lorazepam difunden con menor extensión y rapidez al cerebro, aunque finalmente (aprox.30 min.) se logra

el equilibrio entre la sangre y el cerebro. Como sabemos, solo la fracción libre es farmacológicamente activa y es la que difunde a través de las membranas biológicas. La alta unión a proteínas plasmáticas también influye en la cantidad de droga captada por el cerebro, así la concentración de droga libre en plasma refleja la concentración cerebral. El volumen de distribución aparente es amplio (1-2 litros/kg), debido a que estas drogas luego de concentrarse en el cerebro sufren una redistribución tisular periférica sobre todo en lípidos y músculo.

Se unen en elevada proporción (90%) al sitio II de la albúmina humana pero su elevado volumen de distribución hace que su desplazamiento de las proteínas que tenga consecuencias prácticas salvo en ocasiones especiales como en la insuficiencia renal y quemados.

2.2.3.3 METABOLISMO

FIGURA N°.2.7 Metabolismo del compuesto benzodiazepínicos



Fuente: <http://es.123rf.com/imagenes-de-archivo/metabolismo.html>

En general las BZD son metabolizadas primariamente por enzimas microsomales hepáticas, sufriendo oxidación microsomal (fase I) y luego glucuronoconjugación (fase II). A diferencia de los barbitúricos no son potentes inductores enzimáticos hepáticos. La mayoría de las BZD deben ser primero oxidadas (metabolitos activos, fase I) y luego conjugadas

(metabolitos inactivos, fase II). Los metabolitos oxidados son activos y pueden ligarse o unirse al receptor de BZD (aunque en general poseen menos actividad que la droga madre).

Los metabolitos glucuronoconjugados son inactivos y se excretan con facilidad. Los ancianos tienen disminuidos: la masa hepática, el flujo hepático, la oxidación, la reducción y la hidrólisis; esto hace que la fase I se demore y se acumulen droga activa y metabolitos activos. De este modo aumentan los niveles plasmáticos de la BZD y por lo tanto aumentan los efectos adversos. La glucuronación, sulfatación y acetilación no están afectadas en ancianos (fase II). Algunas BZD como flurazepam (Somlan) poseen una vida media corta (1-3 hs), sin embargo su metabolito oxidado el desalkilflurazepam circula en plasma por más de 50/h, si las dosis son repetidas, se acumulan pudiendo producir efectos depresores no deseados, como por ejemplo sedación matinal.

Otros agentes de vida media más larga producen metabolitos que circulan por más de 200 horas en plasma como el metabolito N-desmetildiazepam, o el metabolito oxazepam que circula en plasma 24/h. Cuando se utilizan drogas de vida media más larga, las dosis repetidas se acumulan pudiendo producir sedación matinal, pero no aparece el insomnio rebote.

El triazolam (Halción) que es un agente de vida media corta, no produce metabolitos activos, esto podría asociarse al insomnio rebote, con ansiedad, agitación, amnesia, disturbios afectivos, sonambulismo cuando son retirados bruscamente. Esto sería un síndrome de abstinencia severo y de rápida instalación. La oxidación de las BZD podría estar comprometida en ancianos o en hepatopatías, trayendo como consecuencia acumulación de BZD y sus metabolitos y prolongación de la vida media. Lo mismo puede ocurrir con la administración conjunta con cimetidina, estrógenos, disulfiram, eritromicina, isoniacida que compiten

con las mismas enzimas microsomales para la biotransformación, pudiendo acumular las BZD.

En pacientes con cirrosis, enfermedad hepática avanzada, ancianos o pacientes tratados con otras drogas, no se afecta la actividad enzimática conjugativa. En estos casos especiales se puede administrar oxazepam (Nesontil), temazepam (Lenal) o lorazepam (Trapax), los cuales son metabolizados exclusivamente por conjugación, teniendo especial cuidado con el lorazepam, sobre todo en ancianos por la alta incidencia de amnesia y confusión mental que produce. Podemos decir que las BZD de acción intermedia y prolongada son más susceptibles de acumulación y son las que necesitan mayores ajustes de las dosis y/o intervalos entre las mismas en hepáticos y ancianos.

Las BZD pueden dividirse en tres grupos en base a su perfil metabólico

- grupo I: Aquellas que son biotransformadas en el hígado por reacciones oxidativas (N-desmetilación, hidroxilación), generando frecuentemente metabolitos activos que antes de su excreción también serán metabolizados. Un ejemplo es el clordiazepóxido, que origina varios metabolitos activos importantes desde el punto de vista clínico.

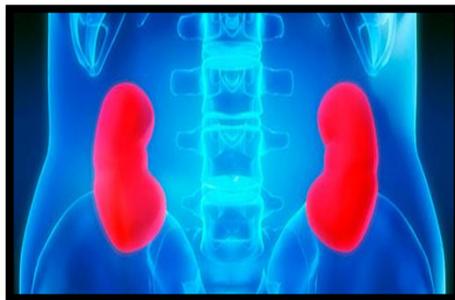
- grupo II: Benzodiazepinas conjugadas, no tienen metabolitos activos por lo que la actividad reside en el compuesto original. Algunos de ellos son lorazepam, oxazepam.

- grupo III: Aquellas que experimentan un fuerte efecto de primer paso antes de acceder a la circulación sistémica y su velocidad metabólica están muy unidas al flujo sanguíneo hepático. Pueden tener metabolitos de vida media corta pero activos. Ejemplos son triazolam, midazolam.

Las BZD que experimentan múltiples pasos metabólicos se acumulan de forma gradual y son eliminadas con más lentitud del organismo. Los metabolitos tienen su propia vida media de eliminación, usualmente 30-50% más larga que el compuesto parental. En ancianos la vida media de eliminación se duplica o se triplica con frecuencia debido a la menor eficacia de transformación hepática. En conjunto, las BZD que se eliminan con más rapidez del organismo se conocen como benzodiazepinas de vida media corta (o corta a intermedia) y se acumulan en la sangre menos, pero con más rapidez que las de vida media larga, y se eliminan también más rápidamente.

2.2.3.4 ELIMINACIÓN

FIGURA Nº.2.8 Eliminación del tóxico



Fuente: <http://raquelherradormaroto.blogspot.com/2013/03/las-urgencias-toxicologicas.html>

Se excretan por la leche materna en un 10- 15% de la concentración plasmática, lo cual puede producir sedación en el lactante.

La eliminación se realiza por filtración y secreción tubular principalmente metabolitos glucuronoconjugados y en menor cantidad los oxidados, es decir se excretan por vía renal. Siendo eliminado mayoritariamente con la orina, en un 2,3% en forma inalterada. Su semivida de eliminación es de 20/h aproximadamente.

Los efectos depresores incrementan con la edad, hepatopatías y con la dosis. Se han hallado casos de sobredosis fatales en ancianos que tomaron triazolam con otros depresores del SNC como el alcohol.

Las BZD pueden potenciar: la depresión cardiovascular y del centro respiratorio producida por los opiáceos, el efecto de los curarizantes, sin embargo la mayor parte de estos fármacos sufre oxidación microsomal hiroxilación, los metabolitos son conjugados subsecuentemente por glucuronosiltransferasa para formar glucurónidos que son excretados en la orina. Sin embargo muchos metabolitos de fase I de las benzodiazepinas son activos al ser eliminarlos por orina. (Toxicocinética de benzodiazepinas.(en línea). Disponible: http://www.biblioteca.cij.gob.mx/Archivos/Materiales_de_consulta/Benzodiazepinas/Articulos/Benzodiazepinas.pdf).

El plazo de la detección en orina es altamente variable. Varios factores contribuyen a esta variabilidad incluyendo la dosis de la droga, a las diferencias en el metabolismo y la excreción de varias benzodiazepinas, a crónicos contra la administración aguda, la ingestión para otras drogas que puedan deteriorar o realzar el metabolismo de la droga y finalmente la metodología analítica usada. Las benzodiazepinas se pueden detectar generalmente en la orina para aproximadamente 24 - 48 horas después de utilizado para las benzodiazepinas de actuación de los cortocircuitos hasta siete días o más largos para las drogas temporarias intermedias y largas. (Nogue, S, (2001)).

2.2.4 SIGNOS Y SÍNTOMAS

Una persona que abusa de benzodiazepinas puede manifestar:

- Somnolencia
- Inestabilidad al caminar o moverse
- Visión borrosa
- Falta de coordinación

- Amnesia
- Hostilidad
- Irritabilidad
- Sueños perturbadores
- Inhibición reducida
- Alteración del juicio

Una persona mayor que abusa de estas drogas también puede experimentar:

- Confusión
- Aparición de demencia
- Sobredosis de benzodiazepinas.

Si una persona toma demasiada cantidad de benzodiazepinas, va a ser propenso a experimentar, confusión, falta de equilibrio, falta de coordinación, mareos, desmayos y debilidad muscular. Mezclar las benzodiazepinas con el alcohol aumenta la depresión del sistema nervioso central que se produce. Esto puede causar una excesiva depresión respiratoria que puede conducir a la muerte.

El coma es un posible resultado de una sobredosis de benzodiazepinas, pero es raro. Pero muchas personas abusan de las benzodiazepinas junto con otras drogas, en particular los consumidores de heroína o cocaína, lo que significa que las benzodiazepinas pueden estar involucradas en las muertes que resultan de la combinación de drogas. (MOCHLES, B, (2003))

El pronóstico de las intoxicaciones presentan un bajo riesgo de muerte (menor a 0.1 %) por coma profundo y parada respiratoria secundaria, excepto en caso de asociación con otros depresores del SNC como alcohol, opio u otro psicofármacos. Las intoxicaciones más graves por benzodiazepinas solas son por triazolam, alprazolam y midazolam. El diagnóstico de exposición a benzodiazepinas, que no es el de intoxicación, se realiza fácilmente mediante screening toxicológico de

rutina disponible en cualquier laboratorio de urgencias hospitalarias. Es un análisis cualitativo y en casos de supuesta intoxicación por benzodiazepinas solas en un paciente en coma deben descartarse otras causas: trauma craneal, isquemia, fallo hepático, meningitis, status epilépticos. (VALE, j, (1993))

2.2.4.1 DOSIS TÓXICA

En general se requieren dosis altas para provocar intoxicaciones severas; ingestión oral de hasta 2000 mg de diazepam produjeron toxicidad menor (en un sujeto previamente sano). Muertes por sobredosis de benzodiazepinas son muy raras. La sobredosis de Flunitrazepam tiene riesgo particular de paro respiratorio.

2.2.4.1.1 LABORATORIO

Niveles plasmáticos de benzodiazepinas no tienen utilidad clínica, monitoreo de función respiratoria, pruebas de laboratorio no específicas, hemograma, función renal. (Dosis toxica de benzodiazepinas. (en línea). Disponible en: <http://escuela.med.puc.cl/guiaintoxicaciones/Benzodiazepinas>).

Debe solicitarse la prueba rápida cualitativa para benzodiazepinas en orina o el examen cuantitativo, teniendo en cuenta que los niveles urinarios se correlacionan pobremente con la clínica.

En algunos casos puede ser necesaria la toma de ionograma, BUN y creatinina para descartar causas diferentes a las tóxicas que comprometan el estado de conciencia. Si se sospecha hipoxemia se debe ordenar oximetría de pulso o gases arteriales.

Para descartar hipoglicemia como parte del diagnóstico diferencial en un paciente con deterioro neurológico. El citoquímico de orina y la CPK son

de utilidad para evaluar rhabdomiólisis cuando el paciente está en estado de coma.

La tomografía axial computadorizada (TAC) de cráneo, punción lumbar y radiografía de tórax se indican si se sospechan complicaciones pulmonares u otras causas de depresión.

2.2.4.2 TRATAMIENTO

1. No inducir el vómito, pues no ha demostrado utilidad y está absolutamente contraindicada en pacientes con algún grado de deterioro neurológico por el riesgo de bronco aspiración.
2. Suspender la vía oral hasta que el paciente esté consciente.
3. Intubación orotraqueal, según el estado neurológico, antes de iniciar la descontaminación del tracto gastrointestinal.
4. Lavado gástrico en pacientes que consulten dentro de la hora siguiente a la intoxicación y conserven intacto el reflejo nauseoso o y vomito o tengan intubación orotraqueal.
5. Carbón activado 1 g/kg de peso, en solución al 25%, vía oral, cada ocho horas durante 24 horas.
6. Suministrar catártico: sulfato de magnesio (Sal de Epsom) 250 mg /kg, hasta un máximo total de 30 g, en solución al 25%. Puede utilizarse como alternativa manitol al 20% en dosis de 1g/kg por vía oral (5mL/kg). El catártico se suministra en dosis única luego de la primera dosis de carbón activado y sólo se repite si en las siguientes cuatro horas no hay deposiciones. Nunca se debe administrar otra dosis de carbón si no se ha logrado catarsis efectiva, puesto que su acción constante

espotencializada por el efecto anticolinérgico de las benzodiazepinas y puede presentarse obstrucción intestinal.

7. Oxígeno suplementario, según la condición del paciente.

8. Los diuréticos no aumentan la velocidad de eliminación de las benzodiazepinas, por lo que su empleo con tal fin no está justificado.

9. El flumazenil (en ampollas de 5mL (0,1 mg/mL) es el antídoto específico para la intoxicación por benzodiazepinas y su uso debe restringirse a casos seleccionados, tales como:

- ❖ Pacientes con sedación profunda.
- ❖ Pacientes con depresión respiratoria.
- ❖ Pacientes en coma.

Luego de aplicado el flumazenil sus efectos se inician en 1-2 minutos y persisten durante 1-5 horas dependiendo de la cantidad y el tipo de benzodiazepina ingerida, es de 0,2mg IV (0,01mg/kg en niños), y en caso de no obtenerse respuesta se suministran bolos de 0,3 mg, hasta un máximo de 3 mg en adultos y 1mg en niños. Si con esta dosis no ha revertido la sedación pueden descartarse las benzodiazepinas como causa de la intoxicación.

Se contraindica la administración de flumazenil en pacientes con convulsiones, dependencia a benzodiazepinas, intoxicación con cocaína, hidrato de clorato antidepresivos tricíclicos. El empleo de flumazenil requiere de la toma de un electrocardiograma previo para descartar intoxicación contaminante por antidepresivos tricíclicos.

10. En caso de no contar con flumazenil, la medicación alternativa es la aminofilina (ampollas de 240 mg/5 mL) administrada en bolo IV de 6 mg/kg disuelta en 30 mL de DAD o solución salina, para pasar en 30

minutos, disminuyendo la dosis de carga a la mitad si el paciente es mayor de 60 años, si no está adecuadamente oxigenado o presenta enfermedad hepática o cardíaca. La dosis de mantenimiento es variable según el paciente así: niños 1mg/kg/h, adolescentes y adultos fumadores 0,8 mg/kg/hora, adultos no fumadores 0,5 mg/kg/hora, mayores de 60 años 0,3 mg/kg/h durante por lo menos 12-24 horas. Se debe tener presente que la administración de aminofilina requiere la administración simultánea de oxígeno ya que es inhibidora de la adenosina y genera vasoconstricción coronaria.

11. Si se presenta hipotensión que no mejora con la administración de solución salina al 0, 9%, administrar dopamina 2-5mcgr/kg/min, titulando hasta obtener el efecto deseado.

Es poco probable que dosis superiores a 20gr/kg tengan algún beneficio

a) Prevención de la absorción

- Lavado gástrico (el vaciamiento gástrico puede no ser necesario después de pequeñas ingestiones si el carbón activado es dado prontamente).

b) Tratamiento

- ❖ Hipotensión
- ❖ Sedación
- ❖ Coma

c) Aumento de la eliminación y Hemodiálisis o forzar diuresis no son efectivas al momento del tratamiento en el paciente que sufre este tipo de intoxicaciones por esta clase de fármacos presentes en su mayoría de los casos como metabolitos activos existentes. (Tratamiento de benzodiazepinas).

(En línea). Disponible en: http://www.aibarra.org/Apuntes/criticos/Guias/Intoxicaciones/Intoxicacion_por_benzodiazepinas.pdf.

2.2.4.2.1 TRATAMIENTO DE URGENCIAS

Independiente de la etiología, el tratamiento de urgencias es la misma: se suprimen las convulsiones, se establece el diagnóstico o causas de estas y se inicia con el antídoto específico si se dispone de él.

Se mantiene al paciente en silencio, en un ambiente oscuro y se limitan los procedimientos innecesarios

1. No se intenta inducir el vómito ni el lavado gástrico cuando el paciente tiene fasciculaciones o hiperirritabilidad, a menos que las vías respiratorias estén controladas y sea imperativa la eliminación intestinal o a facilitar la excreción renal.
2. Mantener permeables las vías respiratorias, asistir la ventilación y proteger al paciente de lesiones.
3. Administración de maloxona si las convulsiones son por hipoxia inducida por narcóticos.
4. Administrar tiamina 100 mg IV.
5. Administración de dextrosa al 50%, 50 mL (25 g); en niños la dosis de dextrosa, al 25% es de 2ml/kg, a menos que se haya establecido en forma definitiva que no existe hipoglucemia.
6. Se mantiene la hidratación mediante la administración por vía oral o intravenosa de líquidos. El gasto urinario se mantiene de 1 a 3 L/día.
7. Se reduce el incremento de la temperatura de la temperatura usando compresas tibias.
8. Se eliminan secreciones de faringe mediante aspiración.
9. Durante las convulsiones se administra respiración a presión positiva con O₂.

Se valora la administración de anticonvulsiones. La administración rápida de un anticonvulsivo causa hipotensión, paro cardiaco o respiratorio y, por tanto, es necesaria la vigilancia estrecha. (DREISBACH, ROBERT, H (1916))

2.2.4.3 ANTÌDOTO

Flumazenil actúa como inhibidor competitivo en los receptores para benzodiazepinas en el SNC. Revierte rápidamente el coma y la sedación inducido por benzodiazepinas.

Dosis: 0,2 - 0,3 mg IV, a pasar en 15 segundos. Si no se obtiene el nivel de conciencia deseado puede inyectarse una dosis similar luego de un minuto, dosis que puede repetirse con intervalos de una hora hasta un máximo de 1 mg en adultos como niños (compatible con SG 5%, y solución salina normal). Dosis de hasta 3 mg en adultos no demuestran una mayor eficacia en la respuesta.

No se debe administrar cuando existe sospecha de coingesta de antidepresivos tricíclicos u otros estimulantes del SNC tales como anfetaminas o cocaína porque su uso puede precipitar la aparición de convulsiones.

El Flumazenil es un derivado de las benzodiazepinas que tienen una alta afinidad por el receptor benzodiazepínicos y que actúa como un antagonista competitivo.

Este fármaco es el único antagonista del receptor benzodiazepínicos que se encuentra disponible para uso clínico en este momento. El Flumazenil bloquea varias acciones de las Benzodiazepinas pero no antagoniza los efectos de otros hipnosedantes, el alcohol, los opioides y anestésicos generales a nivel del Sistema Nervioso Central. El Flumazenil se utiliza para revertir el efecto depresor en el SNC que se producen después de una sobredosis de Benzodiazepinas. El efecto sedativo es contrarrestado por esta fármaco sin embargo la depresión respiratoria no es revertida tan fácilmente.

Debido a que la vida media de las Benzodiazepinas es mayor que la del Flumazenil, es necesario administrar dosis repetidas del antagonista. Los

efectos adversos del Flumazenil incluyen agitación, confusión, mareo y náuseas. El Flumazenil puede desencadenar un severo síndrome de abstinencia en pacientes con una dependencia fisiológica a las Benzodiacepinas.

Aunque las Benzodiacepinas continúan siendo los agentes de elección para el tratamiento de la mayoría de trastornos de ansiedad y algunos problemas de insomnio, los efectos secundarios como sedación y somnolencia, la potenciación de otros fármacos depresores del SNC y la posibilidad de desarrollar dependencia fisiológica y psicológica, hacen que no sean los medicamentos ideales. Se han investigado nuevas drogas ansiolíticas que actúan a través de sistemas no GABAérgicos y por lo tanto reducen la posibilidad de que se presenten estos efectos secundarios, como son los siguientes:

a). LA BUSPIRONA

La buspirona y ciertas imidazopirinas como el zolpidem tienen estas características de ser más selectivas aunque también parecen actuar en los receptores benzodiacepínicos.

La buspirona alivia la ansiedad sin causar efectos sedativos o eufóricos marcados, pero a diferencia de las Benzodiacepinas no tiene efectos hipnóticos, anticonvulsivantes o relajantes musculares.

Este fármaco parece que ejerce su acción a través de antagonismo parcial en receptores serotoninérgicos cerebrales, tienen mínimas posibilidades de abuso.

En contraste con las Benzodiacepinas, el efecto ansiolítico de la Buspirona puede tomar más de una semana en aparecer y por esta razón no es útil en los estados agudos de ansiedad sino en trastornos de ansiedad generalizada.

Causa menos incapacidad psicomotora y no afecta la capacidad para conducir vehículos; así mismo no potencia los efectos de otros fármacos o sustancias depresoras del SNC.

b). ZOLPIDEM

El Zolpidem es un derivado imidazopiridínico con una estructura química distinta de las Benzodiazepinas, que tiene acciones hipnóticas.

Este fármaco se une selectivamente al receptor benzodiazepínicos BZ1 y facilita la inhibición neuronal mediada por GABA. El Zolpidem también es antagonizado por el Flumazenil, pero a diferencia de las benzodiazepinas, no tiene efectos de relajación muscular ni anticonvulsivantes.

Se puede usar para el tratamiento a corto plazo del insomnio, ya que tiene tasas de efectividad similares a las de las Benzodiazepinas.

El riesgo de desarrollar tolerancia y dependencia con el Zolpidem es menor que con las Benzodiazepinas hipnóticas.

c). ZOPICLONA

Derivado de la ciclopirrolona. Usado como hipnótico, posee propiedades ansiolíticas, anticonvulsivantes y miorelajantes. Actúa uniéndose al complejo receptor GABA, en un sitio diferente al BZD y su metabolismo hepático, excreción renal. (Antídoto de benzodiazepinas. (en línea). Disponible en: <http://escuela.med.puc.cl/publ/guiaintoxicaciones/Benzodiazepinas.html>)

2.2.5 EXTRACCIÓN LÍQUIDO-LÍQUIDO

FIGURA Nº.2.9 Proceso de extracción líquido-líquido



Fuente: Fotografía del proceso de extracción de benzodiazepina.

Elaborado por: Guzñay Nelson, Macas Víctor

El término extracción se define como la transferencia de una sustancia de una fase a otra. Aunque también se utilizan técnicas de extracción sólido-líquido, la más frecuente es la extracción líquido-líquida, conocida simplemente como extracción, que se lleva a cabo entre dos líquidos inmiscibles utilizando un embudo de decantación. Las dos fases líquidas se una extracción son:

1. *Fase Acuosa:* agua o disolución acuosa.
2. *Fase Orgánica:* disolución o disolvente orgánico inmiscible con el agua.

Conviene distinguir entre los términos extracción y lavado. Ambos definen la misma operación, aunque se realizan con distinto fin, y la terminología cambia según cuál sea la fase de la que se parte: la extracción se refiere al paso del compuesto orgánico de interés de una fase acuosa a un disolvente orgánico, mientras que el lavado se realiza con una disolución acuosa para retirar de la fase orgánica incompuesto no deseado.

2.2.5.1.1 FUNDAMENTO TEÓRICO

Supongamos que una disolución de un compuesto A en un disolvente 1 se extrae con otro disolvente 2, inmisible con el primero, en el cual el compuesto A es más soluble. Dicho compuesto se repartirá entre ambos disolventes hasta llegar a una situación de equilibrio. Finalmente, las dos fases líquidas inmiscibles se separarán en el embudo de decantación, quedando abajo la de mayor densidad.

2.2.5.1 COEFICIENTE DE DISTRIBUCIÓN O REPARTO

La relación de las concentraciones del compuesto A en cada disolvente, a una temperatura dada, es una constante llamada coeficiente de reparto (K). Para un mismo compuesto, el coeficiente de reparto depende de la temperatura del par de disolventes considerados.

$$\begin{array}{l} \text{Solubilidad de A en 2} > \text{Solubilidad de A en 1} \\ K = \frac{[A]_2}{[A]_1} = \frac{\text{Solubilidad en el disolvente 2}}{\text{Solubilidad en el disolvente 1}} \end{array}$$

Donde $[A]_1$ y $[A]_2$ son las concentraciones en el equilibrio del compuesto A en los disolventes 1 y 2, respectivamente. Realizando una aproximación, puede considerarse que la concentración del compuesto A en cada disolvente se correlaciona con la solubilidad de dicho compuesto en el disolvente puro. Por tanto, el éxito de una extracción depende de la solubilidad relativa del compuesto a extraer en el par de disolventes elegidos. Un aspecto muy importante de la técnica de extracción es que, para un mismo volumen final de disolvente orgánico, es más efectivo realizar varias extracciones con un volumen menos que una única extracción con todo el disolvente.

Únicamente cuando **K** es muy grande (> 100) sería suficiente realizar una única extracción. Para compuestos solubles en agua donde **K** sea próximo a 1, solamente se extraerá una pequeña cantidad del compuesto. En ese caso hay que recurrir a la técnica de extracción líquido-líquido en continuo. La mayor parte de los compuestos orgánicos tienen coeficientes de reparto entre un disolvente y agua mayores de 4. Por tanto, una extracción doble o triple generalmente extraerá de una disolución acuosa, parte del compuesto orgánico (Esquema 2.11). En ocasiones, conviene saturar la fase acuosa con cloruro sódico, ya que la solubilidad de los compuestos orgánicos en disoluciones acuosas saturadas con electrolitos fuerte es mucho menor que en agua lo cual afectaría la extracción.

(Extracción líquido- líquido de benzodiazepinas. (en línea). Disponible en: http://rodas.us.es/file/23a16560-123f-bec5-ec5b-44a3042a281d/2/laboratotio_quimica_organica_SCORM.zip/pagina_16.htm)

2.2.5.2 FACTORES QUE AFECTAN A LA EXTRACCIÓN

- La composición de la alimentación, se ve afectado directamente con el gradiente de concentración
- La temperatura de operación, ya que puede desnaturalizar el principio activo, además afecta a parámetros como: viscosidad y solubilidad.
- La presión, ya que puede verse afectada por los esfuerzos cortantes.
- La velocidad de flujo, en flujo turbulento se mejora la extracción ya que hay más contacto entre las fases.
- El grado deseado de separación, porque mientras más etapas más costo.
- La elección del disolvente, se ve afectada por los extractos.

La formación de emulsiones y espumas, una tensión interfacial demasiado baja podría crear emulsiones (mezclas de dos o más líquidos inmiscibles entre sí) muy estables y no poder separar las fases en mucho tiempo, mientras que las espumas se forman por la inclusión de gases en

el proceso de extracción del método. (Extracción de benzodiazepinas). (En línea).
Disponibile en: <http://procesosbio.wikispaces.com/Extracci%C3%B3n+liquido-liquido>).

2.2.5.3 SELECTIVIDAD DE LA EXTRACCIÓN

La extracción selectiva de un componente de una mezcla disuelta en un determinado disolvente se puede conseguir añadiendo otro disolvente que cumpla las siguientes condiciones.

- Que no sea miscible con el otro disolvente. El agua o una disolución acuosa suele ser uno de los disolventes implicados. El otro disolvente es un disolvente orgánico.
- Que el componente deseado sea mucho más soluble en el disolvente de extracción que en el disolvente original.
- Que el resto de componentes no sean solubles en el disolvente de extracción.
- Que sea suficientemente volátil, de manera que se pueda eliminar fácilmente del producto extraído mediante destilación o evaporación.

Que no sea tóxico ni inflamable, aunque, desgraciadamente hay pocos disolventes que cumplan los dos criterios: hay disolventes relativamente no tóxicos pero inflamables como el hexano, otros no son inflamables pero sí tóxicos como el diclorometano o el cloroformo, y otros son tóxicos e inflamables como el benceno. (Selectividad de extracción de benzodiazepinas. (en línea).
Disponibile en: http://www.ub.edu/oblq/oblq%20castellano/extraccio_tip.html)

2.2.5.4 SOLVENTES MÁS UTILIZADOS EN TOXICOLOGÍA

TABLA Nº 2 Sistema de solventes

	Disolvente	Densidad (g/ml)	Solubilidad en agua (g/100ml)	Agua disuelta (g/100ml)
Disolventes inmiscibles en agua	Acetato de etilo	0.900	8.0	2.9
	Benceno	0.879	0.5	0.06
	Ciclohexano	0.779	0.001	0.01
	Cloroformo	1.492	0.5	0.07
	Diclorometano	1.325	2.0	1.3
	Éter dietílico	0.715	6.0	1.5
	Hexano	0.659	0.001	0.01
	Pentano	0.626	0.036	0.01
	Tetracloruro de carbono	1.594	0.025	0.01
Disolventes miscibles en agua	Acetona, Acetonitrilo, Ácido acético, Ácido fórmico, <i>t</i> -Butanol, Dimetilformamida (DMF), Dimetilsulfóxido (DMSO), Dimetoxietano (DME), 1,4-Dioxano, Etanol, Hexametilsfosforamida, (HMPA), Metanol, Piridina, <i>i</i> -Propanol, <i>n</i> -Propanol Tetrahidrofurano (THF).			

Fuente: http://rodas.us.es/file/23a16560-123f-bec5-ec5b-4a3042a281d/2/laboratoto_quimica_organica_SCORM.zip/pagina_16.ht

2.2.5.5 REPARTO ENTRE DOS SOLVENTES INMISCIBLES

Como ejemplo que en una disolución de un compuesto A en un disolvente 1 se extrae con otro disolvente 2, inmisible con el primero, en el cual el compuesto A es más soluble. Dicho compuesto se repartirá entre ambos disolventes hasta llegar a una situación de equilibrio. Finalmente, las dos fases líquidas inmiscibles se separarán en el embudo de decantación, quedando abajo la de mayor densidad o mayor afinidad del soluto por el solvente quedando lista para la identificación del toxico presente. (Sistema de Solventes de benzodiazepinas). (en línea). Disponible en: http://odas.us.es/file/23a16560-123f-bec5-ec5b-44a3042a281d/2/laboratoto_quimica_organica_SCORM.zip/pagina_16.htm).

2.2.5.6 MUESTRAS PARA ANÁLISIS TOXICOLÓGICO

Las muestras biológicas adecuadas para verificar el consumo o administración van desde:

- Orina (verificando todo el proceso del metabolismo)
- Sangre
- Vísceras
- Contenido gástrico en cadáveres (si fue por vía oral)
- Aspirado Gástrico en personas intoxicadas (si fue por vía oral)

Teniendo en cuenta que no todas las benzodiazepinas tienen el mismo tiempo de vida media y por tanto, permanece un tiempo diferente cada una dentro del organismo. Se estima que los resultados van a ser negativos independientemente de si se han consumido. (SANABRIA, H, (2010))

2.2.5.7 TOMA DE MUESTRA DE ASPIRADO GÁSTRICO

FIGURA N°.2.10 Muestras de aspirado gástrico



Fuente: Fotografía del proceso de toma muestra de benzodiazepina para su análisis.

Elaborado por: Guzñay Nelson, MacasVíctor.

Se aspiran unos 50 ml de aspirado gástrico. El procesado de esta muestra debe hacerse antes de lo más pronto posible, manteniéndola hasta ese momento refrigerada

2.2.5.7.1 MATERIAL NECESARIO.

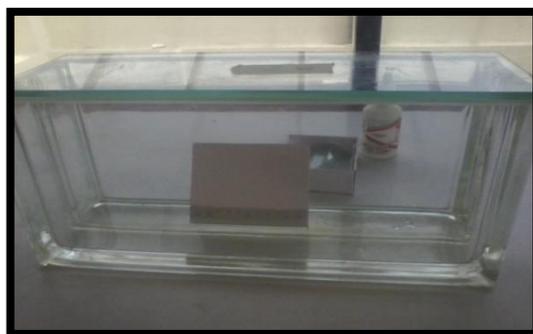
- Tubo de aspirado gástrico.
- Recipientes estériles de boca ancha, tubo de tapón de rosca, tubo de vacío.
- Medio de transporte para parásitos.
- Cápsula de Entero-test.
- Solución salina.

2.2.5.7.2 VOLUMEN MÍNIMO.

Su volumen mínimo de muestra de aspirado gástrico para su correcto análisis es de 0,5 a 3 ml en el laboratorio. (Toma de muestras de benzodiazepinas en el laboratorio). (en línea). Disponible en: <http://www.seimc.org/documentos/protocolos/microbiologia/cap1.htm>.

2.2.6 CROMATOGRAFÍA DE CAPA FINA (TLC)

FIGURA Nº.2.11 Cromatografía en capa fina



Fuente: Fotografía del proceso de cromatografía en capa fina.

Elaborado por: Guzñay Nelson, Macas Víctor

La cromatografía se define como la separación de una mezcla de dos o más solventes por distribución entre dos fases, una de las cuales es estacionaria y la otra una fase móvil. Varios tipos de cromatografía son posibles, dependiendo de la naturaleza de las dos fases involucradas: sólido líquido (capa fina, papel o columna), líquido-líquido. (Cromatografía de capa fina de benzodiazepinas). (en línea). Disponible en: organica1.org/1311/1311_6.pdf.

Todas las técnicas cromatográficas dependen de la distribución de los componentes de la mezcla entre dos fases inmiscibles: una fase móvil, llamada también activa, que transporta las sustancias que se separan y que progresa en relación con la otra, denominada fase estacionaria. La fase móvil puede ser un líquido o un gas y la estacionaria puede ser un sólido o un líquido

Todos los sólidos finamente pulverizados tienen el poder de absorber en mayor y menor grado otras sustancias sobre su superficie; y, similarmente todas las sustancias pueden ser adsorbidas, unas con más facilidad que otras.

En la cromatografía de capa fina, un adsorbente está depositado formando una delgada capa sobre una placa de vidrio, papel de aluminio u otros materiales, por la que ascienden.

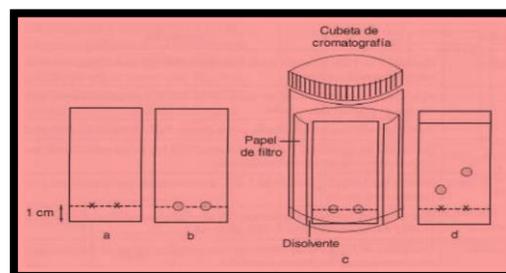
CLASES DE CROMATOGRFÍA

- ❖ Absorción.
- ❖ Partición.
- ❖ Intercambio Iónico.
- ❖ Permeación a través del gel.

(Eduardo, V, (2008))

2.2.6.1 INTERACCIÓN DE LA MUESTRA (FASE ESTACIONARIA Y FASE MÓVIL)

FIGURA N°.2.12 Fase estacionaria y fase móvil



Fuente: <http://www.uam.es/docencia/jppid/documentos/practicas/actuales/guion-p6.pdf>

El fenómeno de migración de los componentes de una mezcla a lo largo de la fase estacionaria, impulsados por la fase móvil, recibe el nombre de **elución**. La mezcla a separar se deposita sobre la fase estacionaria, mientras que la móvil atraviesa el sistema desplazando a los componentes de la mezcla a distinta velocidad, dependiendo de la magnitud de sus interacciones relativas con ambas fases. Las dos fases se eligen de forma que los componentes de la muestra se distribuyan de modo distinto entre la fase móvil y la fase estacionaria. Aquellos componentes que son fuertemente retenidos por la fase estacionaria se mueven lentamente con el flujo de la fase móvil; por el contrario los componentes que se unen débilmente a la fase estacionaria, se mueven con rapidez. Como consecuencia de la distinta movilidad, los componentes de la muestra se separan en bandas o zonas discretas que pueden analizarse cualitativa y/o cuantitativamente. (Cromatografía de capa fina de benzodiazepinas). (en línea). Disponible en: http://ocw.uv.es/ocw-formacio-permanent/2011-1-35_Manual.pdf.)

2.2.6.2 RECORRIDO DE LA MUESTRA EN LA FASE ESTACIONARIA

La distancia recorrida por el compuesto se mide desde el centro de la mancha. Si ésta excesivamente grande se obtendrá un valor erróneo del factor de referencia (R_f).

Se recomienda elegir un eluyente en el que los componentes de la mezcla presenten un R_f medio, en torno a 0.3-0.5. Para compuestos poco polares, se debe utilizar un disolvente apolar como el hexano.

En el caso de compuestos con polaridad media, se aconseja utilizar mezclas hexano/acetato de etilo en distintas proporciones. Los productos más polares, requieren disolventes más polares como mezclas de diclorometano/metanol en distintas proporciones.

2.2.6.3 ELUYENTES MÁS COMUNES

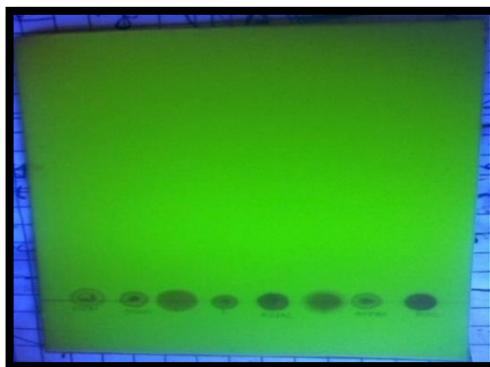
Eluyentes más comunes para cromatografía en capa fina:

- Éter de petróleo - cloruro de metileno
- n-hexano - acetato de etilo
- Ciclo hexano - tolueno- dietilamida
- Tolueno - iso-propanol
- Dietil-éter - etanol
- T-butil-éter - metanol
- Cloroformo - ácido acético

2.2.7 REVELADORES

2.2.7.1 MÉTODO FÍSICO:

FIGURA N°.2.13 Revelado con lámpara UV



Fuente: Fotografía del revelador UV para análisis de benzodiazepinas.

Elaborado por: Guñay Nelson, Macas Víctor.

La mayor parte de las placas de cromatografía llevan un indicador fluorescente que permite la visualización de los compuestos activos a la luz ultravioleta (254 nm). El indicador absorbe la luz UV y emite luz visible. La presencia de un compuesto activo en el UV evita que el indicador absorba la luz en la zona en la que se encuentra el producto, y el resultado

es la visualización de una mancha en la placa que indica la presencia de un compuesto.

2.2.7.2 MÉTODOS QUÍMICOS:

FIGURA Nº.2.14 Revelado con Dragendorff



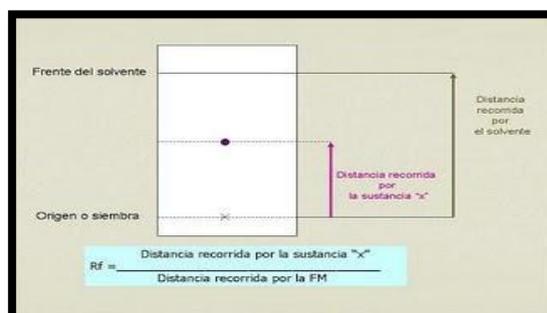
Fuente: Revelador químico (dragendorff) para análisis de benzodiazepinas.

Elaborado por: Guzñay Nelson, Macas Víctor.

En el caso de compuestos que no absorben luz UV, la visualización (o revelado) del cromatograma requiere utilizar un agente revelador. Este tiene que reaccionar con los productos. Adsorbidos proporcionando compuestos coloreados, como un color amarillo positivo para todo tipo de droga como las benzodiazepinas.

2.2.7.3 FACTOR DE RETENCIÓN (Rf)

FIGURA Nº.2.15 Determinación de Rf



Fuente: http://ocw.uv.es/ocw-formacio-permanent/2011-1-35_Manual.pdf

La retención se puede explicar en base a la competencia que se establece entre el soluto a separar y la fase móvil por adsorberse a los centros activos polares de la fase estacionaria. Así, las moléculas desoluto se encuentran adsorbidas en la fase estacionaria y a medida que se produce la elución van siendo desplazadas por la fase móvil. La retención y la selectividad en la separación dependen de los valores respectivos de las constantes de los diferentes equilibrios químicos que tienen lugar, que están en función de:

- La polaridad del compuesto, determinada por el número y naturaleza de los grupos funcionales presentes. Los solutos más polares quedarán más retenidos puesto que se adsorben más firmemente a los centros activos de la fase estacionaria, mientras que los no polares se unirán con mayor facilidad.

- Naturaleza del disolvente. Así, para un mismo compuesto, un aumento en la polaridad del disolvente facilita su desplazamiento en la placa.

La relación entre las distancias recorridas por el soluto y por el eluyente desde el origen de la placa se conoce como R_f , y tiene un valor constante para cada compuesto en unas condiciones cromatográficas determinadas (adsorbente, disolvente, tamaño de la cubeta, temperatura, etc.). Prácticamente imposible reproducir exactamente las condiciones experimentales, la comparación de una muestra con otra debe realizarse eluyendo ambas en la misma placa correspondiente de sílica gel de la cromatografía en capa fina. (Eluyente y reveladores de benzodiazepinas). (en línea). Disponible en: <http://www.uam.es/docencia/jppid/documentos/practicas/actuales/guion-p6.pdf>.

Calculo el R_f aplicada a la siguiente expresión:

$R_f =$	distancia recorrida por cada mancha
	distancia recorrida por el frente del eluyente

2.2.8 CADENA DE CUSTODIA

FIGURA N°.2.16 Cadena de custodia de las muestras



Fuente: http://www.comunicatedigital.com/nota_tlaxcala.php?notanum=6406

El concepto de cadena de custodia indica que es el conjunto de normas de actuación que garantizan la identidad de una muestra o prueba y, consecuentemente de los resultados analíticos. Está basado en la complementación de una serie de documentos, normalmente formularios impresos, en que se verifican o certifican todos, los pasos que siguen las muestras desde su obtención hasta su destrucción o conservación posterior, así como la identificación de las personas que hayan intervenido en todo el proceso.

El objetivo básico de la cadena de custodia es la garantía de los resultados que ofrece el laboratorio corresponden realmente a la muestra, que en un principio, debió tomarse, y obviar errores que no estén relacionados con el método analítico con el método analítico.

La cadena (así llamada por qué no debe romperse o interrumpirse en ningún momento) se inicia en el instante de la recogida de la muestra, con la cadena de custodia externa mediante anotación de la fecha y hora, clase de muestra, lugar de la toma, condiciones y circunstancias de la recogida, del envasado, acondicionado (aditivos añadidos, etc.) y medios por lo que se remiten al laboratorio.

Todas las personas por las que, en cualquier momento, hayan pasado las pruebas así como las que se hacen cargo de ellas para su transporte deberán dejar constancia de su identidad y firmar este documento.

A la llegada al laboratorio, se inicia la cadena de custodia interna en nuevos documentos que habrán de registrar:

- Fecha y hora de la recepción
- Identidad de la persona que recibe la muestra.
- Identidad y firma del portados
- Naturaleza, cantidad y condiciones en que recibe la prueba.
- Documentación que la compañía (solicitud de análisis)
- Identificación de la prueba mediante un número de registro, preferiblemente a través de código de barras
- Lugar y condiciones (frigorífico, almacén, etc.)
- Destino posterior.

(MANUEL, GUILLERMO, R, (2009))

2.2.8.1.1 Las etapas de la cadena de custodia son las siguientes:

1. Extracción o recolección de la prueba.
2. Preservación y embalaje de la prueba.
3. Transporte o traslado de la prueba.
4. Traspaso de la misma, ya sea a los laboratorios para su análisis, o a las diferentes fiscalías para su custodia.
5. Custodia y preservación final hasta que se realice el debate.

La cadena de custodia implica: la extracción adecuada de la prueba, la preservación, individualización, transporte apropiado, entrega controlada.

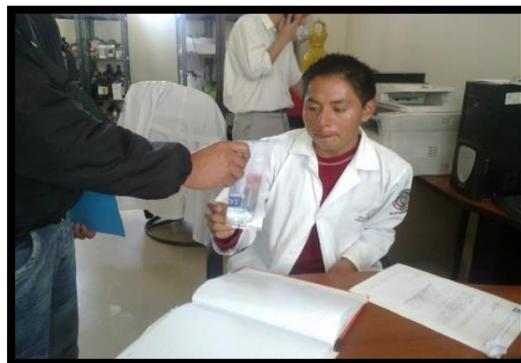
Al recolectar las pruebas, lo importante es el significado, el valor que va a tener en el proceso de investigación y por medio de la cadena de custodia, este valor va a ser relevante, debido a que no se va a poder impugnar, al haberse acatado el procedimiento. Consiste en el seguimiento que una empresa u organización transformadora de materias primas para la obtención de otros productos se compromete a hacer al objeto de garantizar que al menos un determinado porcentaje de aquellas materias, denominadas materias certificadas, cumplen unas ciertas características de calidad.

Los elementos básicos que componen una cadena de custodia son:

Identificación física y marcada de los materiales certificados. • Separación estricta de materiales certificados y no certificados. • Sistema de garantía del origen en cada etapa de producción. • Documentación y registros de control. • Sistema de procesado y mantenimiento de la información. • Identificación del producto final certificado. • Formación de los trabajadores en común. (Etapas de la cadena de custodia). (En línea). Disponible en http://es.wikipedia.org/wiki/Cadena_de_custodia).

2.2.8.1 INGRESO, CUSTODIA Y ANÁLISIS DE INDICIOS Y/O EVIDENCIAS EN EL LABORATORIO DE CRIMINALÍSTICA

FIGURA Nº.2.17 Ingreso de indicios al laboratorio



Fuente: Ingreso de indicios al Laboratorio para su análisis.

Elaborado por: Guñay Nelson, Macas Víctor.

La Fiscalía y Policía Judicial realizan la investigación de los delitos de acción pública, con el único propósito de recabar y reunir indicios y evidencias, evitando de esta manera, su alteración u ocultamiento, cumpliendo así con los principios de inmediación, celeridad y eficacia.

El Manual de Investigación de la Fiscalía y Policía Judicial, establece que “tienen como deber primordial garantizar a la colectividad la defensa de la dignidad humana y la inviolabilidad de sus derechos reconocidos en la Carta Magna, a través del desempeño eficiente de sus funciones”. De esta manera, la Policía Judicial, al tener como objetivo el reunir o asegurar elementos de convicción; se les responsabiliza, tanto la recolección de indicios como el tratamiento posterior a las evidencias. De hecho, es entonces la Policía Judicial quien se encarga de designar a su personal, el correspondiente actuar en cuanto al proceder en la recolección de indicios y tratamiento de evidencias, cumpliendo con esto, el papel más preponderante en la investigación de un delito. Papel y actuar que debe regirse primero, a lo establecido en los derechos humanos, posteriormente a nuestras leyes ecuatorianas, y lógicamente al reglamento que a ellos los rigen, con la única finalidad de coadyudar al correcto manejo de la prueba y posteriormente a la valoración de la misma.

2.2.8.2 Prueba Material o Evidencia Física

La evidencia es todo lo que se encuentra en un lugar en donde se ha cometido la comisión de un hecho delictivo y que es reprochable y dañino para la sociedad.

Por otro lado, en la Policía Judicial (Organismo de Investigación Judicial) se lleva un libro denominado "Libro de Registro y Cadena de custodia de indicios" que tiene como fin asegurar la cadena de custodia de aquellos indicios materiales que han sido recolectados en los diversos sitios del suceso.

A continuación se expondrá la información que contiene el Libro de Registro y Cadena de custodia.

a). Fecha de ingreso: Se refiere al día mes y año en que se registra el indicio recolectado en el formato del libro el registro debe darse inmediatamente después de que el investigador responsable regrese a la Unidad de Trabajo luego de haber atendido la novedad que generó el indicio.

Con respecto a lo anterior, en un documento denominado "Detalle de la modificación a veintidós controles administrativos vigentes del Organismo de Investigación Judicial, se ha establecido lo siguiente:

1. El jefe del despacho designará al servidor que se encargará del procesode ingreso, custodia y egreso de los indicios que corresponda almacenar en la bodega, y establecerá las medidas de seguridad tanto para el ingreso y egreso de la bodega, como para la ubicación y uso de la refrigeradora.

2. El Libro de Registro y Cadena de custodia de indicios, será debidamente llenado por el investigador, cuando regrese a la unidad de trabajo, después de efectuada la recolección.

3. Cuando se recolectan indicios en horas no hábiles, quedarán a cargo del jefe de Grupo, debiendo mantenerlos en un lugar adecuado para su resguardo hasta ser entregados a las personas arriba citada.

b). Número de consecutivo del indicio: Corresponde al número para el control del ingreso del indicio. La numeración se iniciará cada año y será individual para cada indicio.

c). Número único y tipo de caso: Se trata del número único asignado y el tipo de caso: homicidio, robo, violación, etc.

d). Ofendido-imputado: Nombre y apellidos completos de ambos.

e). Indicio recolectado mediante: Se debe señalar si el indicio fue recolectado por medio de un acta de inspección ocular o acta de secuestro, en cuyo caso se anotará el número del acta utilizada.

f). Descripción del indicio: Se describirá, lo más detalladamente posible, el indicio, indicando sus características: marca, serie, color, estado, contenido, tamaño, etc.

g). Lugar de recolección: Se debe anotar: casa de habitación, oficina, predio, vía pública, etc., indicando la ubicación geográfica del mismo.

h). Nombre del oficial que decomisó o recolectó: Nombre y apellidos del oficial a cargo de la diligencia.

i). Fecha y hora de recolección: Se debe señalar claramente la fecha y la hora de recolección del indicio.

j). Ubicación del indicio: Se debe indicar la ubicación del indicio dentro de la Unidad Policial. Se aclara que el apartado " Custodia del Investigador " se permite por el tiempo estrictamente necesario, lo justo para que éste haga la entrega respectiva al encargado de las mismas.

k). Cadena de Custodia: una vez que el investigador ingresa a la Oficina, inmediatamente, procede a llenar la información requerida en el formato y entregar el indicio a la persona encargada de la bodega, Este último se cerciorará de que el indicio esté debidamente embalado, etiquetado, numerado y anotado, para luego proceder a almacenarlo en el lugar correspondiente.

Cuando el indicio vaya a ser remitido al destino que corresponda, el encargado de la bodega llenará la casilla respectiva de cadena de custodia, anotando claramente el nombre y apellidos de la persona encargada del traslado del mismo, quien es el responsable de registrar la información sobre el recibido del indicio en el libro o consignar los detalles del acuse de recibo utilizado. (SOSA M, J. (1998). Manual de Criminalística).

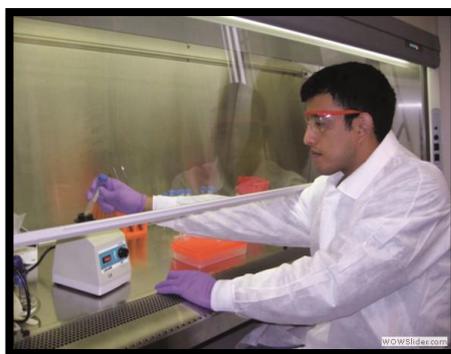
FORMATO DE LA CADENA DE CUSTODIA:

En este formato se registran los datos y observaciones de los intervinientes, de igual forma los traspasos y traslados, con las condiciones en que se entregan y reciben cada uno de ellos, el formato no podrá tener modificaciones o alteraciones por raspado, borrado, lavado químico, injerto, tachadura, enmienda, retoque o cualquier otra manipulación.

En caso de presentarse un error en el diligenciamiento del formato de Cadena de Custodia, se encierra en paréntesis y enseguida se escribe la palabra -se corrige- y se continua con la palabra correcta, en su defecto se hará la anotación en el respaldo de observaciones. (LEHMANN, S, (1981))

2.2.9 CONTROL DE CALIDAD

FIGURA N°.2.18 Un adecuado control de calidad en el Laboratorio



Fuente; <http://ctmperu.org.pe/index.php?page=laboratorio>

La práctica adecuada de laboratorio es la que resulta de aplicar normas y criterios rigurosos que van desde la calidad de los resultados, hasta la prueba que confirmen los resultados obtenidos. Se amplió abanico incluye la necesidad de contar con profesionales y técnicos especializados y experimentados, equipo e instrumental adecuado, bibliografía actualizada y muchas otras facilidades que, en su conjunto, configuran el perfil de eficiencia y credibilidad del laboratorio de toxicología existen tres primicias básicas para un laboratorio de confiabilidad.

a).-Precisión: es la repetición de los resultados obtenidos por múltiples análisis obtenidos, independientemente del verdadero valor que corresponde a la sustancia analizada.

b).-La variación de los resultados de un grupo de mediciones nos da una idea de la imprecisión, que se expresa mediante la desviación estándar o con el coeficiente de variación.

c).-Exactitud: es la proximidad entre el resultado obtenido y el valor verdadero de la sustancia realizada. Depende fundamentalmente de la especificidad del método y de su eficiencia en la recuperación.

d).-La inexactitud de un resultado, es la diferencia entre la media de un conjunto de determinaciones y el valor verdadero de la sustancia analizada.

e).-Reproducibilidad: es la característica de una metodología, que aplicada por diferentes operadores en distintas oportunidades permite obtener resultados similares o igual a lo esperado. (Control de calidad). (En línea).
Disponible en: <http://pwww.bvsde.paho.org/bvsacd/eco/030491.pdf>.

2.2.10 NORMAS DE BIOSEGURIDAD

FIGURA Nº.2.19 Utilización de normas de bioseguridad.



Fuente:<http://nigari-hablemosdesaludocupacional.blogspot.com/2011/02/normas-universales-de-bioseguridad.html>

La Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoce que la seguridad, y en particular la seguridad biológica son importantes cuestiones de interés internacional. Durante la permanencia en el laboratorio de química orgánica de la CAPISA, independientemente de la práctica que se realiza, son muchos los riesgos y/o peligros a los que están expuestos los estudiantes, debido a las diferentes sustancias, elementos y materiales químicos (orgánicos e inorgánicos).

Se manejan con frecuencia que de una u otra forma pueden afectar la salud de la persona, por lo cual es necesario tener ciertas normas de seguridad para evitar cualquier accidente y prevenir afecciones en la salud de cada individuo, así que por simple precaución, todo personal que ingrese a un laboratorio debe portar los elementos mínimos de bioseguridad como bata, tapabocas, gafas, gorro, entre otros. Y de esta forma generar un hábito de cultura .

Un laboratorio donde se va a trabajar con sustancias tóxicas o químicas implica necesariamente el riesgo de poder sufrir algún accidente o incidente, por lo tanto es primordial que cada laboratorio cuente con los implementos necesarios de seguridad y previamente teniendo información del uso de estos implementos.

2.2.10.1 MATERIAL Y EQUIPO DE SEGURIDAD

-Botiquín: Para primeros auxilios debe contener, gasa estéril, algodón absorbente, vaselina verificada, sol. De ácido acético al 1%, sol. De ácido bórico al 2%, sol de bórax al 12% tintura de yodo, alcohol, tijeras, etc.

-Extintor: Para casos de incendios

-Ventiladores o extractores de aire: mantener renovación del aire

-Cámaras aislantes de Aerosoles y salpicaduras

-Pantalla contra Salpicadura de sustancias: Establece una separación entre el trabajador y el trabajo

-Dispositivos de pipeteo:

- Facilidad de empleo
- Evita la contaminación del extremo bucal de la pipeta

-Mascarilla: usar en los procedimientos en los que pueda haber riesgo de salpicadura de material biológico en la mucosa bucal y nasal.

-Guantes de látex: se deberá usar en todo procedimiento que implique el manejo de material biológico o donde exista el riesgo de exposición a sangre o fluidos corporales, así mismo deberán usarse en los procesos de descontaminación y eliminación de residuos contaminados.

-Mandil o bata: será obligatorio en todo momento dentro del laboratorio, la cual deberá ser retirada antes de salir del laboratorio. Esta deberá ser de manga larga para protegerse de cualquier reactivo o agente químico, o material biológico manipulado en el laboratorio.

-Zapatos cerrados: Usarlos dentro del laboratorio para evitar el contacto de la piel con material contaminado o cualquier producto químico peligroso, por derramamiento o salpicadura.

-Gorro de tela: para evitar el contacto directo del cabello con material contaminado o sustancias químicas peligrosas.

-Gafas de seguridad o gafas de impacto

-Viseras.

(Materiales y equipos de laboratorio). (En línea). Disponible en: <http://Willian Abel Paricahualto, Laboratorio N 1: LABORATORIO DE QUIMICA ORGANICA, UNIVERSIDAD ANDINA NESTOR CACERES VELASQUEZ>

2.2.10.2 MANEJO DE RESIDUOS

En el laboratorio se manejan gran cantidad de productos y se efectúan diversas operaciones que conllevan la generación de residuos, en la mayoría de los casos peligrosos para la salud y el medio ambiente. Aunque el volumen de residuos que se generan en los laboratorios es generalmente pequeño en relación al proveniente del sector industrial, no por ello debe minusvalorarse el problema.

2.2.10.3 CLASIFICACIÓN DE LOS RESIDUOS

El tipo de tratamiento y gestión de los residuos del laboratorio depende, entre otros factores, de las características y peligrosidad de los mismos, así como de la posibilidad de recuperación, de reutilización o de reciclado, que para ciertos productos resulta muy aconsejable.

Si consideramos su peligrosidad se podría establecer la siguiente clasificación.

2.2.10.2.1 RESIDUOS NO PELIGROSOS

Estos residuos, considerando sus propiedades, pueden eliminarse mediante vertidos, directamente a las aguas residuales o a un vertedero. Si aun no considerándose peligrosos, son combustibles, se pueden utilizar como combustibles suplementarios, como ocurre, por ejemplo, con los aceites, que, si son "limpios", se pueden eliminar mezclándolos con combustibles; los aceites fuertemente contaminados, en cambio, deberán ser procesados en función de los contaminantes que contengan (metales, clorados, etc.).

2.2.10.2.2 RESIDUOS QUÍMICOS PELIGROSOS

❖ **Combustibles**

Pueden utilizarse como combustible suplementario o incinerarse. Debe controlarse la posible peligrosidad de los productos de combustión.

❖ **No combustibles**

Pueden verterse a las aguas residuales o vertederos controlados siempre que previamente se haya reducido su peligrosidad mediante tratamientos adecuados.

❖ **Explosivos**

Son residuos con alto riesgo y normalmente deben ser manipulados fuera del laboratorio por personal especializado.

❖ **Gases**

Su eliminación está en función de sus características de peligrosidad (tóxica, irritante, inflamable). Para su eliminación, deberán tenerse en cuenta las normativas sobre emisión existentes.

2.2.10.2.3 RESIDUOS BIOLÓGICOS

Deben almacenarse en recipientes específicos convenientemente señalizados y retirarse siguiendo procesos preestablecidos. Normalmente se esterilizan y se incineran.

2.2.10.2.4 RESIDUOS RADIATIVOS

Para su eliminación deben considerarse sus características físico-químicas así como su actividad radiactiva y vida media (tiempo de semidesintegración). Su almacenamiento debe efectuarse en recipientes específicos debidamente señalizados y deben retirarse de acuerdo a los procedimientos establecidos. Su gestión es competencia del Consejo de Seguridad Nuclear (CSN).

2.2.10.3 PROCEDIMIENTOS PARA ELIMINACIÓN-RECUPERACIÓN DE RESIDUOS.

Los procedimientos para la eliminación de los residuos son varios y el que se apliquen unos u otros dependerá de los factores citados anteriormente, siendo generalmente los más utilizados, los siguientes:

a) Vertido

Recomendable para residuos no peligrosos y para peligrosos, una vez reducida ésta mediante neutralización o tratamiento adecuado. El vertido se puede realizar directamente a las aguas residuales o bien a un vertedero. Los vertederos deben estar preparados convenientemente para prevenir contaminaciones en la zona y preservar el medio ambiente.

b) Incineración

Los residuos son quemados en un horno y reducidos a cenizas. Es un método muy utilizado para eliminar residuos de tipo orgánico y material biológico. Debe controlarse la temperatura y la posible toxicidad de los humos producidos. La instalación de un incinerador sólo está justificada por un volumen importante de residuos a incinerar o por una especial peligrosidad de los mismos. En ciertos casos se pueden emplear las propias calderas disponibles en los edificios.

c) Recuperación

Este procedimiento consiste en efectuar un tratamiento al residuo que permita recuperar algún o algunos elementos o sus compuestos que su elevado valor o toxicidad hace aconsejable no eliminar. Es un procedimiento especialmente indicado para los metales pesados y sus compuestos.

d) Reutilización - Reciclado

Una vez recuperado un compuesto, la solución ideal es su reutilización o reciclado, ya que la acumulación de productos químicos sin uso previsible en el laboratorio no es recomendable. El mercurio es un ejemplo claro en este sentido. En algunos casos, el reciclado puede tener lugar fuera del laboratorio, ya que el producto recuperado (igual o diferente del contaminante) puede ser útil para otras actividades distintas de las del laboratorio de trabajo.

La Toxicología Forense tiene como finalidad el hallazgo de los posibles tóxicos implicados en sucesos con consecuencias legales. Por ello, es necesario trabajar con un correcto sistema de calidad que garantice la veracidad de la información aportada a los tribunales tales como:

- ❖ La toma y la etiquetada de las muestras forenses, así como su transporte cuando la toma se realice fuera del laboratorio que garanticen su seguridad.
- ❖ Los criterios de elección de las muestras más recomendables para las distintas sistemáticas analíticas toxicológicas
- ❖ El material de referencia, siendo necesario que el laboratorio de referencia establezca unos criterios mínimos que aseguren la trazabilidad de los resultados.
- ❖ Controles internos de calidad: trabajar en tandas en las que existan un mínimo número de muestras control y/o patrones.
- ❖ Controles externos de calidad: es importante que el Laboratorio de Toxicología Forense participe en ejercicios interlaboratorio, debiendo existir unas directrices sobre tipos de ejercicios así como la frecuencia de participación
- ❖ La calibración de los equipos, con el establecimiento de unos criterios mínimos. (RAMÍREZ, G, (1979))

2.2.11. PROCEDIMIENTO Y DETERMINACIÓN DE BENZODIACEPINAS EN MUESTRAS DE ASPIRADO GÁSTRICO.

2.2.11.1 TOMA DE MUESTRA DE ASPIRADO GÁSTRICO

FIGURA N°.2.20 Toma de muestra de aspirado gástrico de un paciente que ingresa al Hospital Provincial General Docente de Riobamba.



Fuente: Fotografías de aspirado gástrico que se realiza en el Hospital General Docente de Riobamba

Elaborado por: Guznay Nelson, Macas Víctor

2.2.11.2 PROCEDIMIENTO EN LA TOMA DE MUESTRA DE ASPIRADO GÁSTRICO

a).- El paciente se traslada desde el lugar de los hechos hasta una casa de salud pública, quien es asistido por una ambulancia, ingresando por la sala de emergencia del Hospital Provincial General Docente de Riobamba.

b).-Ingresado el paciente a la sala de observaciones donde el médico de turno procede a toma de signos vitales para valorar su estado, (Constantes vitales, nivel de conciencia, estado respiratorio, y circulación, canalización venosa si es necesario), posteriormente equiparse el personal de salud, que intervendrá en caso de intoxicación.

c).-El paciente intoxicado se le traslada a UCI, dependiendo del tipo de gravedad del individuo en donde se realiza la toma de muestra de lavado gástrico, vómito cuando han pasado tiempos cortos, especialmente si no han sido metabolizados, ya que se encuentra los tóxicos sin biotransformarse.

d).-Las muestras obtenidas por el médico de turno son trasladadas al Laboratorio de Química Forense del Departamento de Criminalística por los familiares, o por un miembro de la policía o Ministerio público en caso de intoxicación con fines legales investigativos.

e).-Las muestras de aspirado gástrico debe presentar la respectiva historia clínica o solicitud de análisis toxicológico con el fin de realizar el análisis en el menor tiempo posible.

- Pasos a seguir para la toma de muestra de aspirado gástrico

Establecer las causas por la que se le va a practicar la técnica: si es por ingestión de fármacos voluntariamente o fue drogado por personas allegadas, interrogar a los padres y acompañantes para establecer el tipo de droga ingerida, la cantidad y el tiempo transcurrido, dándonos un conocimiento vital del paciente, para realizarle un lavado gástrico.

- Instauración de la sonda gástrica

- 1.- Preparación del paciente en caso de intoxicación para realizarle el lavado: decúbito lateral izquierdo en trendelemburg con la cabeza 10-15° más baja para impedir el vaciado gástrico hacia el duodeno y disminuir el riesgo de aspiración pulmonar en caso de vómito.
- 2.- Valorar la introducción de la sonda vía nasal u orogástrica, es recomendable esta vía en la inserción de sondas de gran grosor ya que evitaremos lesiones importantes de la mucosa nasal.
- 3.- Lubricar la sonda e introducirla con suavidad, si el paciente colabora pedirle que trague saliva para facilitarle la introducción.
- 4.- Fijación con esparadrapo.
- 5.- Aspirar contenido gástrico para obtener muestra en caso de ingestión de fármacos, para el laboratorio.

- Técnica de lavado gástrico

Se procede una vez comprobada la correcta colocación de la sonda gástrica: introducción de la cantidad exacta de líquido (solución salina isotónica) a temperatura de 37°C, para evitar hipotermia. Los ciclos serán de 10 a 15 ml/kg sin sobrepasar los 200ml en el niño mayor.

Si la instalación del líquido se realiza por el sistema pasivo se clampará la rama de conexión a la bolsa de drenaje y se dejara infundir la bolsa de irrigación.

Si el líquido se introduce mediante sistema activo, se infundirá directamente con la jeringa conectada a la sonda gástrica.

Se recomienda masajes suaves en la zona del epigastrio para facilitar la remoción de las sustancias a eliminar.

Aspiración suave del líquido instalado mediante jeringa (sistema activo) o drenaje por gravedad (serrando la conexión a la bolsa de fluido y abriendo la bolsa de drenaje mediante sistema pasivo). Se puede también usar el método de sifón bajando la sonda por debajo del nivel del estómago del paciente y dejándola refluir a un recipiente. La cantidad de líquido drenado ha de ser aproximadamente igual al líquido irrigado para evitar dilatación gástrica.

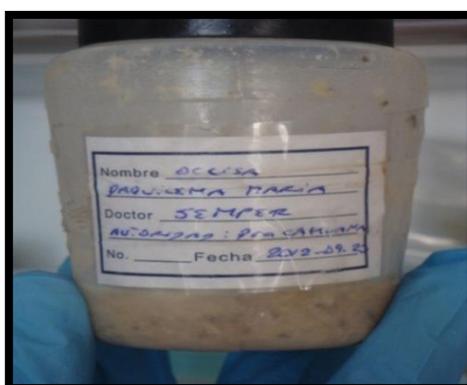
La eficacia del lavado se puede complementar con la adición de soluciones especiales (carbón activo, catárticos, sustancias para el control del sangrado) si estuviera indicado.

Realizar los ciclos precisos hasta que el drenaje sea claro. En pediatría, la cantidad total aproximada suele ser entre 2 a 3 litros. Cantidades superiores pueden producir alteraciones hidroelectrolíticas y distensión gástrica.

Registro en la historia clínica de la técnica utilizada, tipo de sonda y balance de líquido irrigado/evacuado, características del drenaje e incidencias sugeridas durante el procedimiento. (García, A, (1975)).

2.2.12 ROTULACIÓN DE LAS MUESTRAS DE ASPIRADO GÁSTRICO

FIGURA Nº.2.21 Aspirado Gástrico



Fuente: Fotografías de Rotulación de Muestra en el Laboratorio de Criminalística

Elaborado por: Guznay Nelson, Macas Víctor

Para un correcto análisis toxicológico se debe verificar el rotulado de la muestra con la siguiente información obligada:

- Caso o Nombre
- Fecha y hora de la toma de muestra
- Agente Fiscal de turno (En caso de envenenamiento)
- Persona que toma la muestra
- Tipo de muestra
- Características de la muestra
- Peso/Volumen(opcional)
- Sustancia a investigar

2.2.13 PROCEDIMIENTO CADENA DE CUSTODIA

Es un procedimiento establecido por la normatividad jurídica, que tiene el propósito de garantizar la integridad, conservación e inalterabilidad de elementos materiales de prueba como documentos, muestras (orgánicas e inorgánicas), seguimiento que se debe seguir desde la toma de la muestra de una persona en tratamiento o intoxicada hasta la entrega de los resultados de los análisis.

FIGURA Nº.2.22 Recepción de Muestras en el Laboratorio de Química Forense





Fuente: Fotografías de Recepción de Muestra en el Laboratorio de Química Forense

Elaborado por: Guzñay Nelson, Macas Víctor

A) Las muestras de contenido gástrico son ingresadas al Laboratorio de Química Forense del Departamento de Criminalística de la Provincia de Chimborazo en donde consta además de una hoja de cadena de custodia.

A1) La Hoja de Custodia consta de:

- Características de la evidencia que se entrega, peso, volumen, embalaje, material, prenda de vestir, etc.
- Nombre, firma y cédula de identidad de la persona que entrega las muestras
- Nombre, firma y cédula de identidad de la persona que recibe las muestras.

- Fecha y hora de entrega
- Empresa que realiza el transporte si se daría el caso

B) Se recibe las muestras de contenido gástrico por parte de un miembro de la policía o del Ministerio Público aplicando así con su respectiva cadena de custodia.

C) Se registra en el libro de evidencias lo siguiente nombre o caso, fecha, hora, agente Fiscal de turno, tipo de muestras, persona que toma la muestras, peso o volumen.

D) Finalmente se firma el acta de cadena de custodia por parte de los miembros competitivos correspondientes.

2.2.14 PREPARACIÓN DE LOS ESTÁNDARES

FIGURA Nº.2.23 Estándares de benzodiazepinas



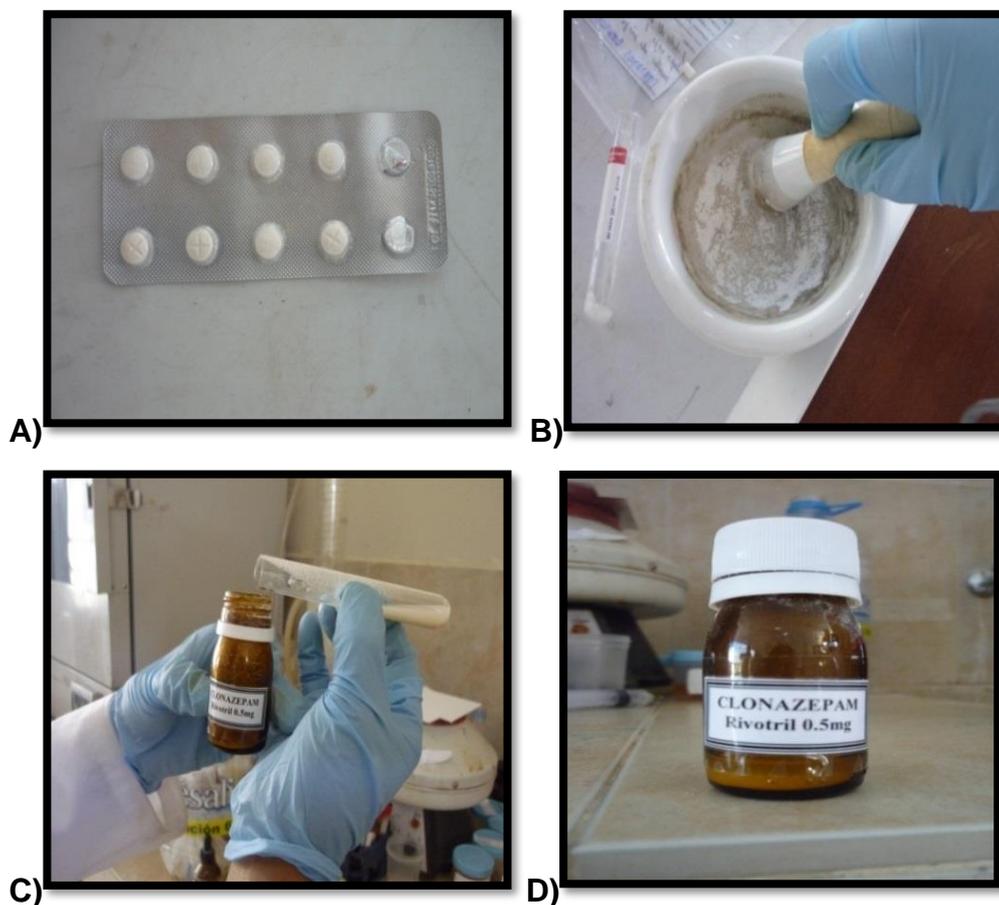
Fuente: Preparación de estándares de Benzodiazepinas para su análisis
Elaborado por: Guñay Nelson, Macas Víctor

Los estándares benzodiazepinas más conocidos comercialmente en el mercado, comúnmente utilizados en nuestro medio, con los que se ha trabajado la presente investigación son:

- 1) CLONAZEPAM (Rivotril 0.5mg)
- 2) BROMAZEPAM (Lexotan 1.5mg)
- 3) KETAZOLAM (Ansietil 30mg)
- 4) ALPRAZOLAM (Xanax 1mg)
- 5) DIAZEPAM (Valium 10mg)

2.2.14.1 ESTÁNDAR DE CLONAZEPAM

FIGURA N°.224 Preparación de Clonazepam



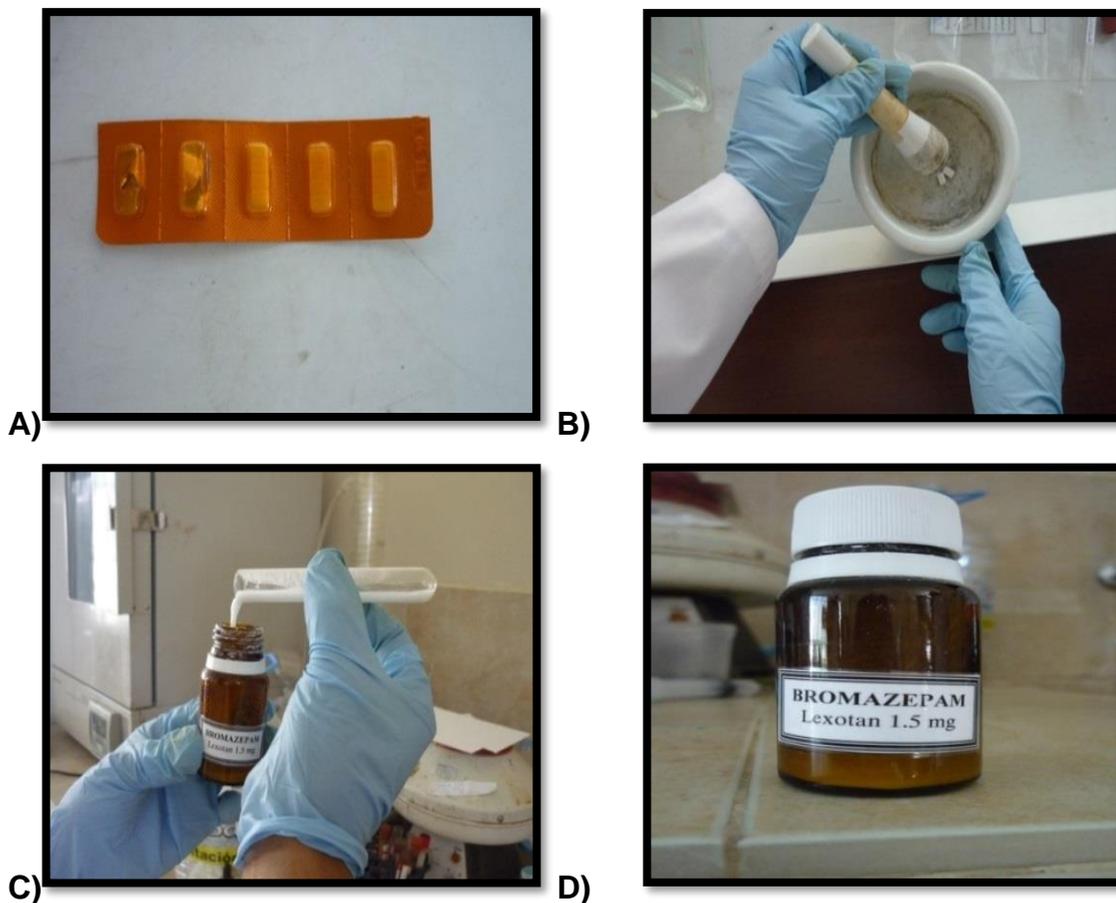
Fuente: Preparación de Clonazepam en el Laboratorio de Química Forense de Criminalística

Elaborado por: Guñay Nelson, Macas Víctor

- A) (1) Fármaco Clonazepam
- B) Se tritura totalmente la muestra hasta llegar a polvo finamente dividido, para ser colocado en un tubo de ensayo.
- C) El tubo de ensayo que contiene el estándar en polvo, Se disuelve en 0,5 ml de metanol o etanol (en este caso se utilizó metanol)
- D) Finalmente la obtención del estándar Clonazepam está listo para recorrer en cromatografía de capa fina.

2.2.14.2 ESTÁNDAR DE BROMAZEPAM

FIGURA Nº.2.25 Preparación Bromazepam



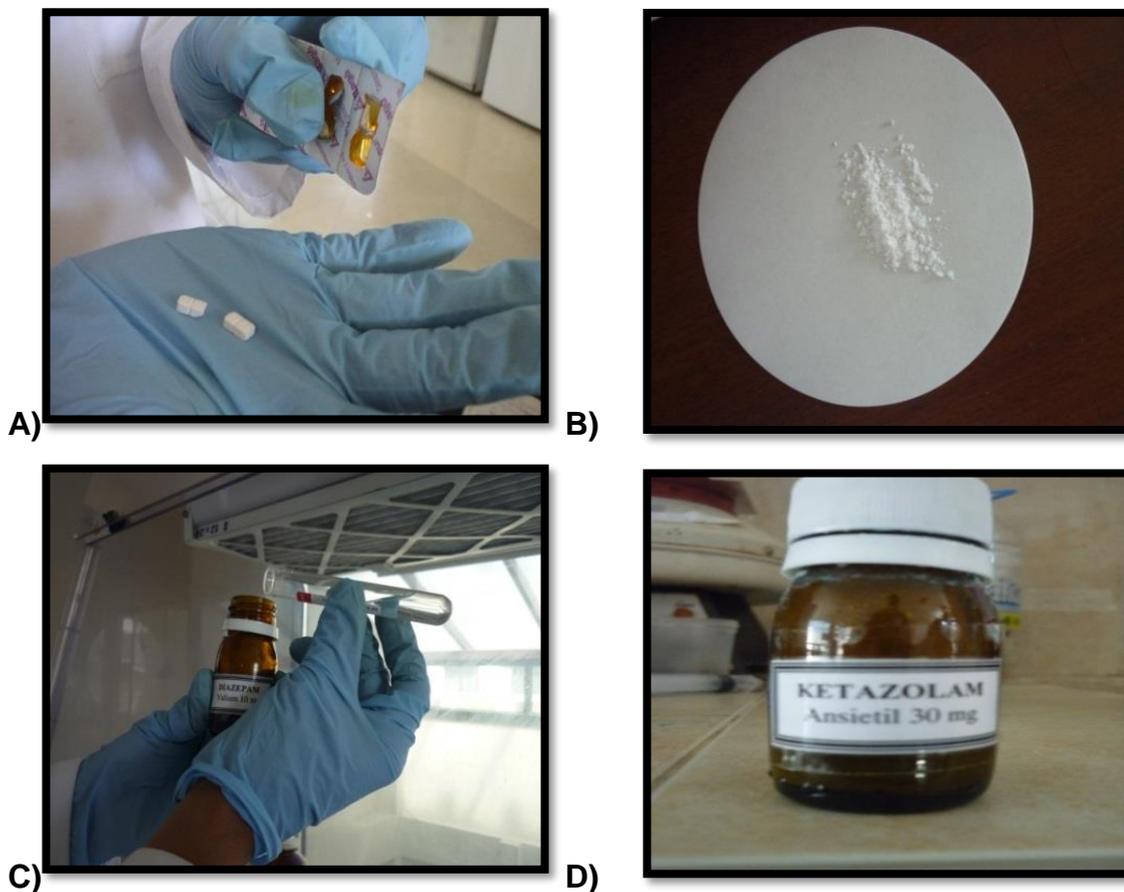
Fuente: Preparación de Bromazepam que en el Laboratorio de Química Forense de Criminalística

Elaborado por: Guzñay Nelson, Macas Víctor

- A) (2) Bromazepam
- B) Triturar la muestra bromazepam hasta que quede finamente dividido, para luego ser colocado en un tubo de ensayo.
- C) Agregar 0,5 ml de metanol, en el tubo de ensayo que contiene el estándar bromazepam en polvo.
- D) Posteriormente obtendremos el estándar listo para recorrer en cromatografía de capa fina.

2.2.14.3 ESTÁNDAR DE KETAZOLAM

FIGURA Nº.2.26 Preparación Ketazolam



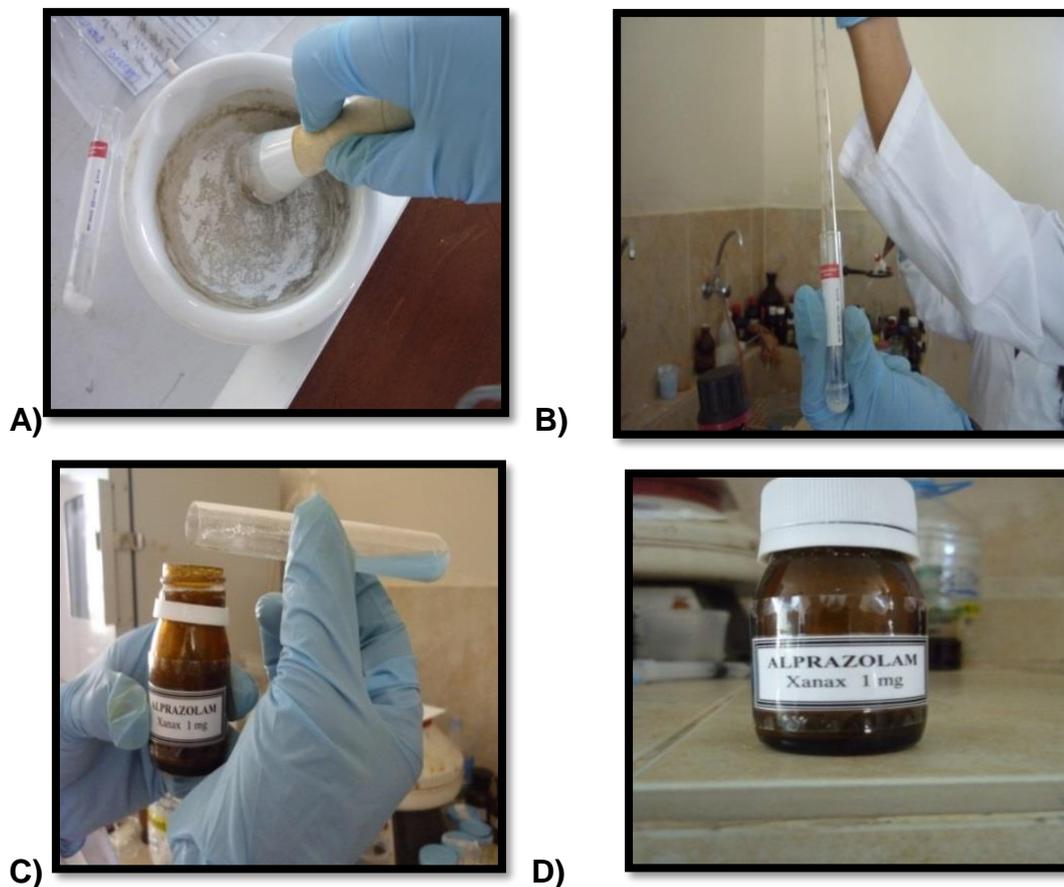
Fuente: Preparación de Ketazolam que en el Laboratorio de Química Forense de Criminalística

Elaborado por: Guzñay Nelson, Macas Víctor

- A) (3) ketazolam
- B) Debemos tritura las muestras ketazolam hasta llegar a finamente dividido, para luego ser colocado en un tubo de ensayo.
- C) El tubo de ensayo que contiene el estándar ketazolamen polvo Se agrega 0,5 ml metanol y disolver muy cuidadosamente.
- D) Finalmente estándar Ketazolam listo para recorrer en cromatografía de capa fina.

2.2.14.4 ESTÁNDAR DE ALPRAZOLAM

FIGURA N°.2.27 Preparación Alprazolam



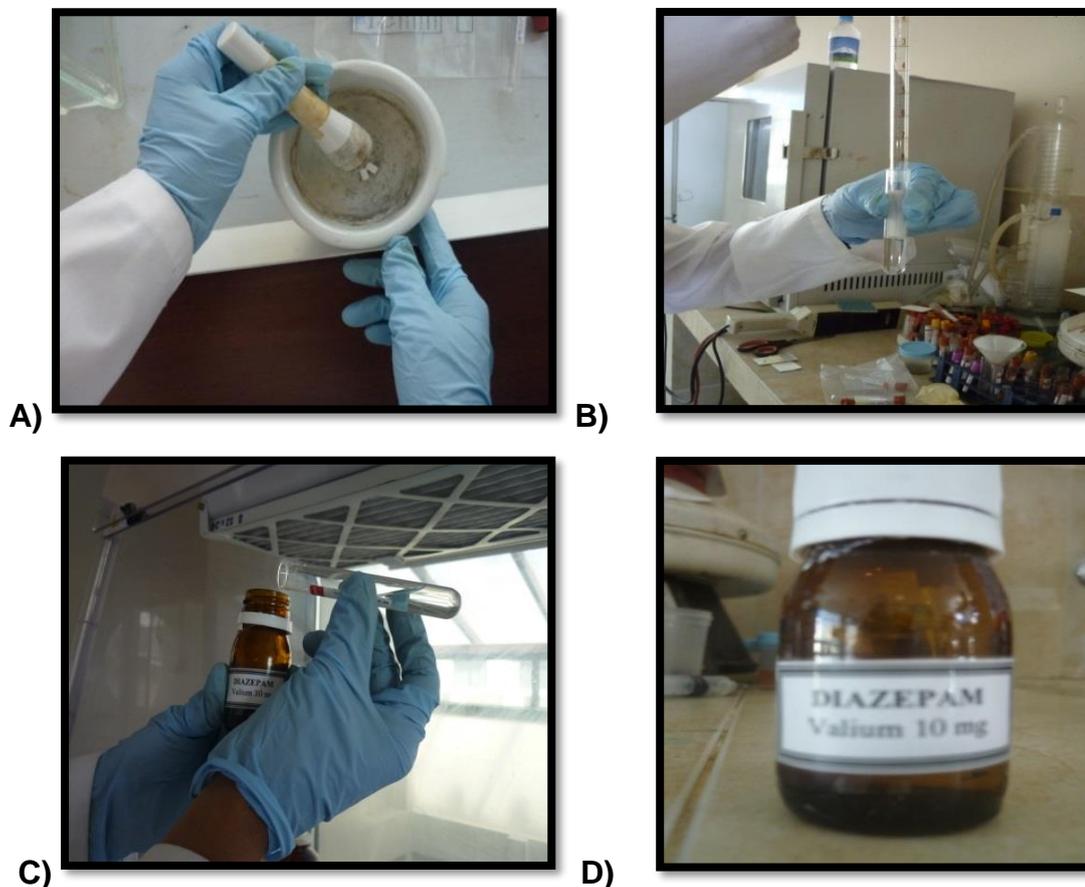
Fuente: Preparación de Alprazolam que en el Laboratorio de Química Forense de Criminalística

Elaborado por: Guzñay Nelson, Macas Víctor

- A) (4) Alprazolam
- B) Se tritura las muestras es su totalidad hasta llegar a polvo, para luego ser colocado en un tubo de ensayo.
- C) En el tubo de ensayo que contiene el estándar, Se disuelve en 0,5 ml metanol o etanol (se utilizó metanol)
- D) Estándar Alprazolam listo para recorrer en cromatografía de capa fina.

2.2.14.5 ESTÁNDAR DE DIAZEPAM

FIGURA Nº.2.28 Preparación Diazepam



Fuente: Preparación de Diazepam que en el Laboratorio de Química Forense de Criminalística

Elaborado por: Guzñay Nelson, Macas Víctor

- A) (5) Diazepam
- B) Se tritura la muestra totalmente dejándola totalmente en polvo, para luego ser colocado en un tubo de ensayo.
- C) En el tubo de ensayo que contiene el estándar , Se disuelve en 0,5 ml metanol o etanol (se utilizó metanol)
- D) Obtención del estándar Diazepam, listo para recorrer en cromatografía de capa fina.

2.2.15 PREPARACIÓN DE LOS REVELADORES

FIGURA Nº.2.29 REVELADOR DE DRAGENDORFF

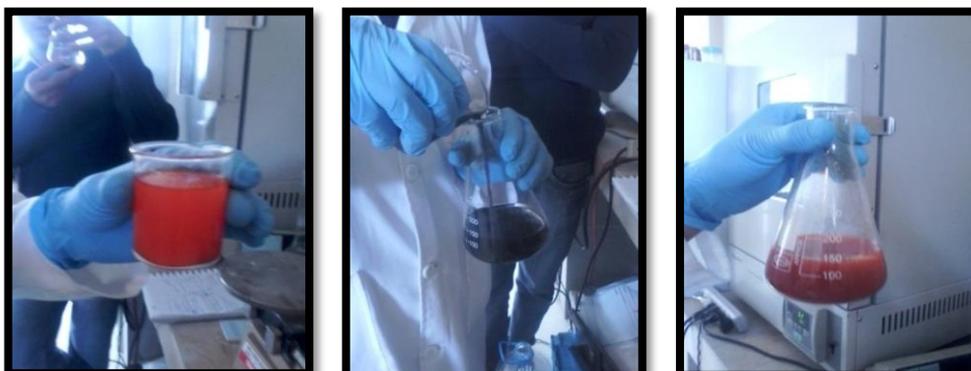
A) Subnitrato de Bismuto



B) Yoduro de Potasio (KI)



C) Resultante (A+B)



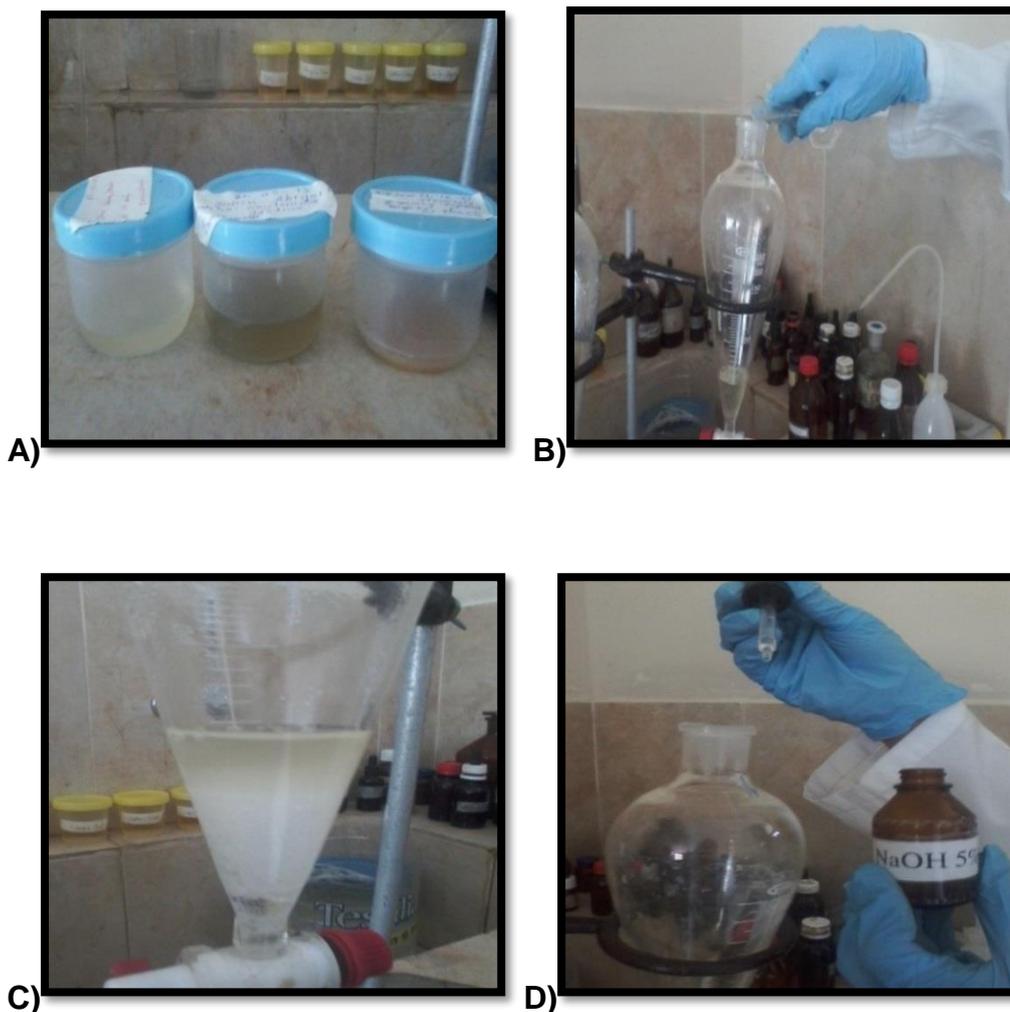
Fuente: Preparación del revelador de Dragendorff

Elaborado por: Guzñay Nelson, Macas Víctor

- A) Se pesa 1,3g de subnitrato de bismuto más 15ml de ácido acético glacial
- B) De la misma manera, 12g de (KI) yoduro de potasio en 30ml (H₂O) agua destilada
- C) En un balón de 100ml Coger el preparado A, luego aplicar el B tendremos el Resultante y aforar a 100ml con H₂O destilada, + 18ml ácido acético glacial

2.2.16 EXTRACCIÓN DE BENZODIACEPINAS A PARTIR DE LAS MUESTRAS DE ASPIRADO GÁSTRICO

FIGURA N°.2.30 Proceso de Extracción de los Compuestos Benzodiacepínicos





E)



F)

Fuente: Extracción de benzodiazepinas en el Laboratorio de Química Forense de Criminalística

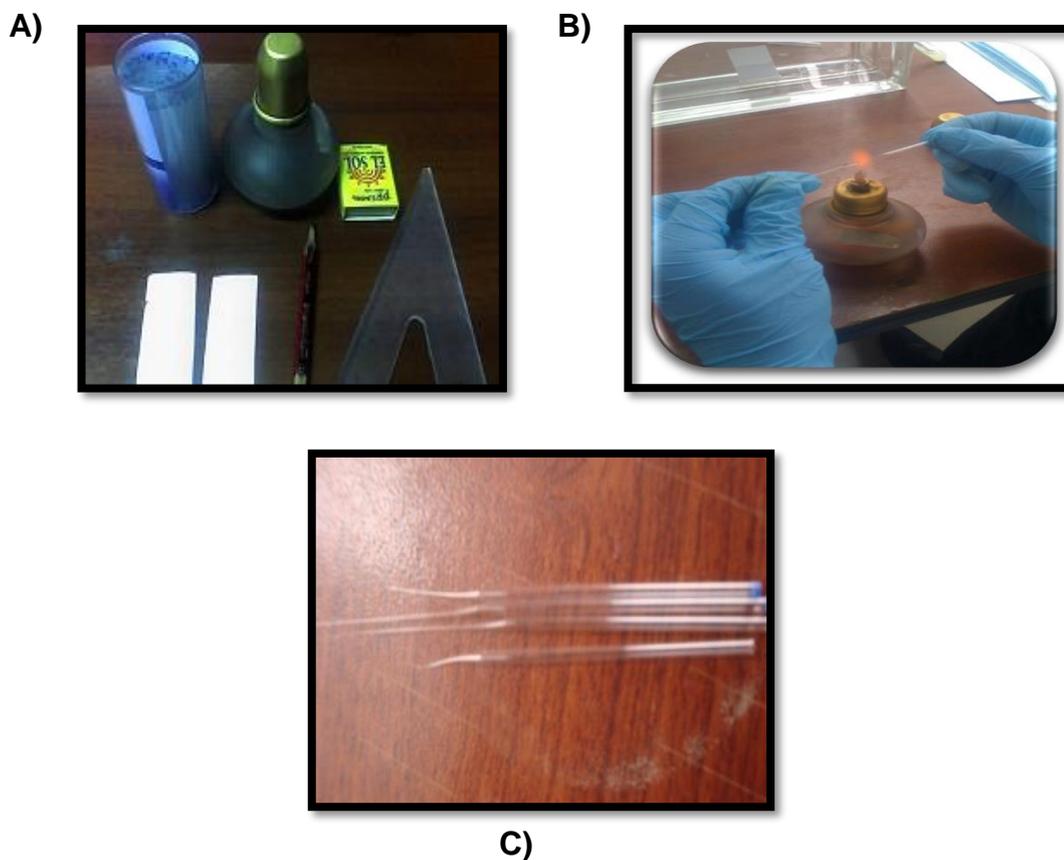
Elaborado por: Guzñay Nelson, Macas Víctor

2.2.17 EXTRACCIÓN LÍQUIDO – LÍQUIDO

- A) Obtención de la muestra de aspirado gástrico de 10 a 50 ml para luego proceder a su extracción
- B) Para el proceso se emplea un embudo de separación añadiendo la muestra de aspirado gástrico junto con el solvente extractor (cloroformo) en una proporción 1:1
- C) La muestra de aspirado gástrico presenta poca interferencia, la extracción del alcaloide se lo realiza directamente con diferentes sistemas de solventes, el más usado es el cloroformo en este procedimiento
- D) Se extrae la muestra en un pH de 9 añadiendo 2 gotas de NaOH al 5%, con agitación mecánica continua por lo menos 5 minutos, de esta manera permitiendo que el solvente extractor obtenga la mayor concentración del alcaloide
- E) Se evapora el solvente extractor que contiene el alcaloide a temperatura ambiente o a su vez mediante la utilización de una estufa
- F) Se redisuelve la muestra extraída con 1 ml de metanol, (cloroformo), quedando las muestras listas para la aplicación sobre la placa cromatografía de junto con las soluciones patrón.

2.2.18 MÉTODO DE IDENTIFICACIÓN POR CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA

FIGURA Nº.2.31 Preparación de capilares



Fuente: Métodos y técnicas, proceso de cromatografía de capa fina

Elaborado por: Guzñay Nelson, Macas Víctor

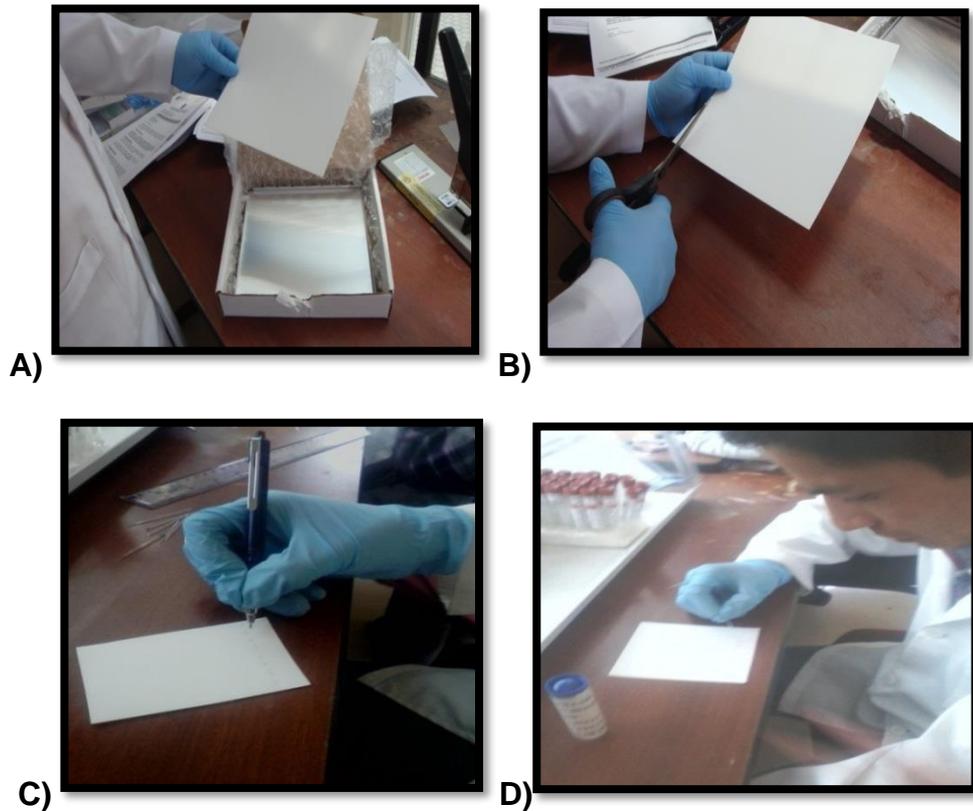
2.2.18.1 PREPARACIÓN DE LOS CAPILARES PARA EL ANÁLISIS

A) La preparación de los capilares se obtiene colocando los mismos en el centro de la llama del mechero

B) Por efecto de la temperatura se separan y dividen en dos

C) Se obtiene un extremo terminado en punta y un diámetro menor para la aplicación de la muestra exacta en la placa

FIGURA Nº.2.32 Proceso preparación de la placa sílica gel



Fuente: Proceso de Preparación de las placa de sílica gel

Elaborado por: Guzñay Nelson, Macas Víctor

2.2.18.2 PREPARACIÓN DE LA PLACA SÍLICA GEL

- A) Se toma la placa de sílica gel para ser preparada
- B) Se corta la placa de sílica gel con un tamaño de 10 cm de alto, y el ancho dependerá del número de muestras que van hacer analizadas
- C) En la parte inferior de la placa se mide 1,5 cm de altura para dejando un espacio entre las muestras y el sistema solventes
- D) Finalmentese deja un espacio de 1cm entre cada muestra para evitar que ocurra mezcla entre cada una de ellas.

2.2.19 PREPARACIÓN DEL SISTEMA DE SOLVENTES

FIGURA Nº.2.33 Sistemas de Solventes para Análisis de Benzodiacepínas



Fuente: Preparación de solventes, proceso de Cromatografía de Capa Fina

Elaborado por: Guzñay Nelson, Macas Víctor

2.2.19.1 PREPARACIÓN DEL SISTEMA DE SOLVENTES (FASE MOVIL)

El sistema de solventes utilizado para esta investigación es:

- A) Coclesano: Tolueno: Dietilamina (75- 15 -10) ml
- B) Cloroformo : Metanol (1 -1) ml
- C) Metanol : Acetona (1:1) ml
- D) Hexano : Acetona (4:1) ml

NOTA: El sistema de solvente más utilizado es ciclohexano: tolueno: dietilamina, (75:15:10) ml, debido a que tiene mayor afinidad con los alcaloides, compuestos benzodiazepínicos, el cual permite que exista un mejor recorrido de las benzodiazepinas sobre la placa de sílica gel.

2.2.20 DESARROLLO DE LA CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA

FIGURA Nº.2.34 Aplicación de los estándares y muestras en la placa de sílica gel.



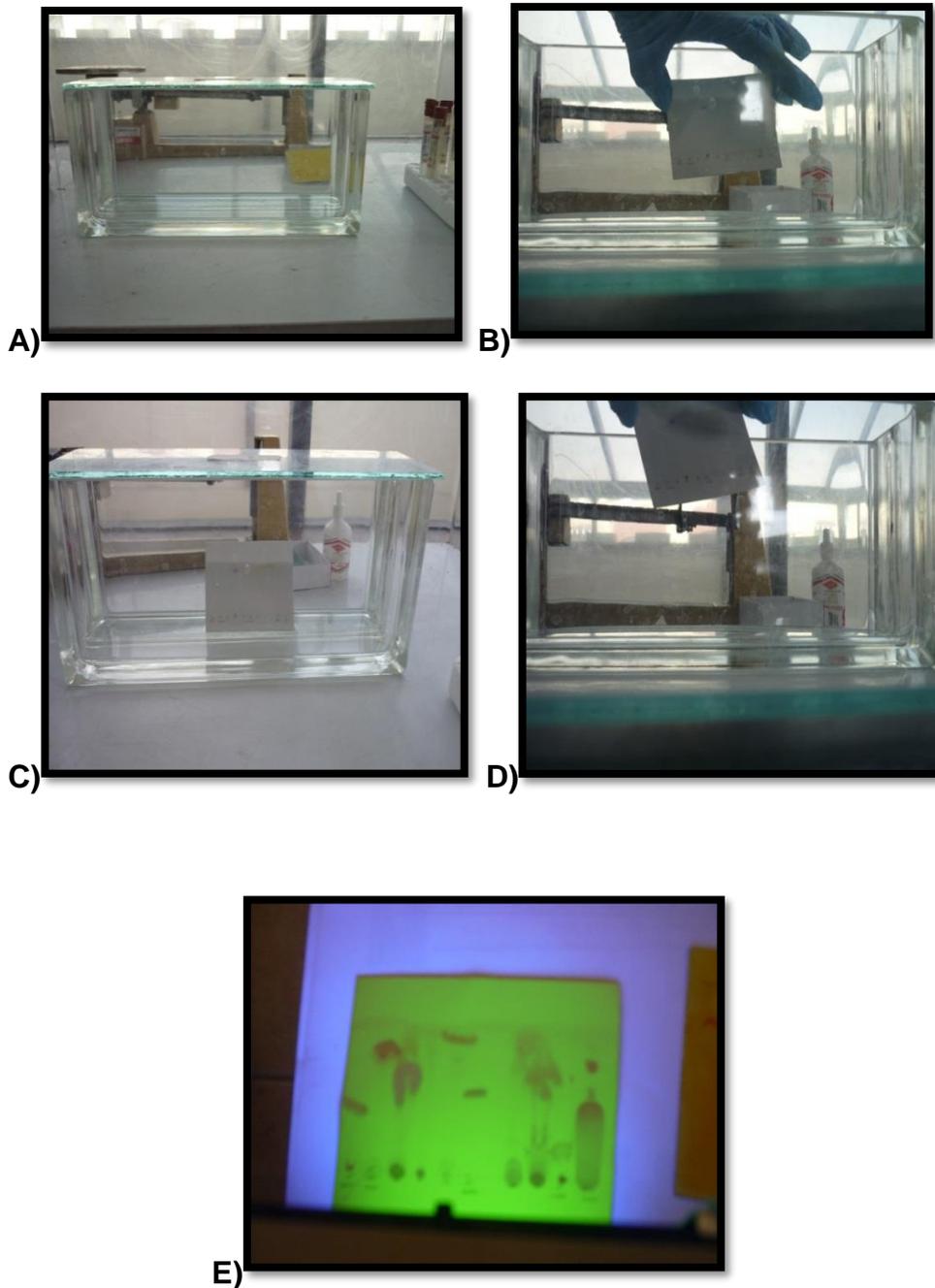
Fuente: Aplicación de estándares y muestras en placa de sílica gel.

Elaborado por: Guzñay Nelson, Macas Víctor.

- A) Primero se procede aplicar los estándares, las aplicaciones deben ser de 2 a 3 veces con un intervalo de 40 segundos para una mejor aplicación de muestra y visibilidad. Dejar secar a temperatura ambiente de 2 a 3 minutos.
- B) Luego de los estándares se aplica cada una de las muestras extraídas realizando el mismo proceso anterior es decir de 2 a 3 aplicaciones con un intervalo de 40 segundos para luego secar a temperatura ambiente.

2.2.20.1 PROCESO PARA LA IDENTIFICACIÓN DE ALCALOIDES

FIGURA Nº.2.35 Proceso Cromatográfico



Fuente: Proceso y desarrolló cromatográfica para identificar el compuesto BZD

Elaborado por: Guzñay Nelson, Macas Víctor

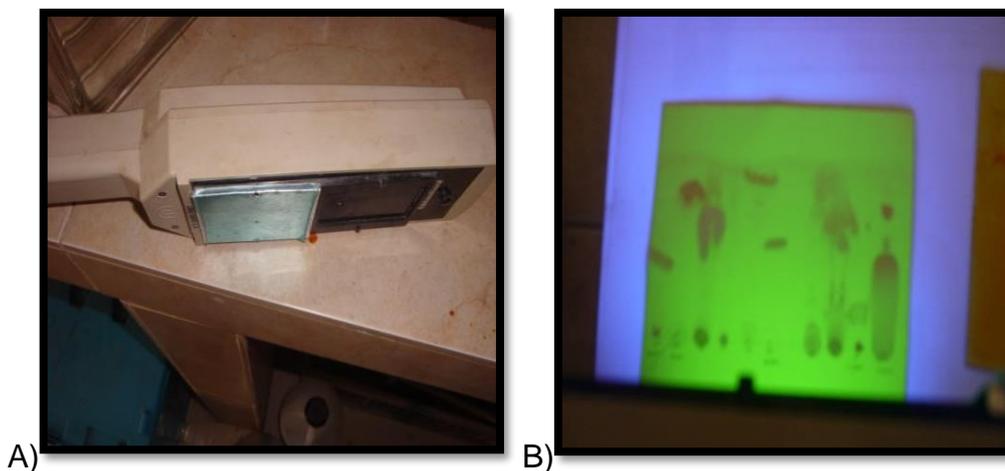
2.2.21 PROCESO DE CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA

- A) Se coloca el sistema de solventes en la cuba cromatográfica donde se dará la saturación.
- B) En el interior de la cuba cromatográfica se introduce la placa de sílica gel que contiene los estándares y las muestras.
- C) Ocurre el principio de capilaridad y adsorción donde el sistema de solventes sube a través de la placa arrastrando a cada uno de los componentes que se presume la presencia de alcaloides.
- D) Se retira la placa una vez que llegue a la línea superior marcada o 1 cm antes.
- E) Se deja secar la placa a temperatura ambiente. Se verifica el recorrido con el UV.

2.2.22 REVELADORES EN CROMATOGRAFIA EN CAPA FINA.

2.2.22.1 REVELADO FÍSICO

FIGURA Nº.2.36 Revelado físico con luz UV



Fuente: Revelado físico para identificar benzodiazepinas

Elaborado por: Guzñay Nelson, Macas Víctor

2.2.22.1.1 LÁMPARA LUZ ULTRAVIOLETA

- A) Se utiliza la lámpara de luz ultravioleta a una longitud de onda de 254 o 366 nm.
- B) Se observa la aparición de unas manchas fluorescente de color morado sobre un fondo verde claro con una longitud de onda de 254 (nm) nanómetros.

2.2.22.2 REVELADOR QUÍMICO

FIGURA Nº.2.37 REVELADO QUÍMICO CON DRAGENDORFF



Fuente: Revelador químico para identificar el alcaloide.

Elaborado por: Guzñay Nelson, Macas Víctor

2.2.22.2.1 DRAGENDORFF

- A) Obtención del reactivo Dragendorff
- B) Se coloca el revelador de dragendorff hasta cubrir totalmente la placa, lavar con abundante agua corriente con el fin de eliminar el exceso de reactivo para una mejor visibilidad de recorrido de las muestras y estándares.
- C) Una vez terminado el proceso aparecerán unas manchas de color anaranjado que indicaran positivo para compuestos benzodiazepínicos como resultado.

2.3 DEFINICIÓN DE TÉRMINOS BÁSICO

- ✓ **Absorción:** Es rápida pero escasa post ingestión, y prácticamente no se absorbe por vía dérmica. Las vías de entrada más importantes de una sustancia a un organismo son la respiratoria, la oral y la dérmica.
- ✓ **Alcaloide:** Son cada uno de los compuestos orgánicos nitrogenados de carácter básico producidos casi exclusivamente por vegetales. En su mayoría producen acciones fisiológicas características, en que se basa la acción de ciertas drogas, como la morfina, la cocaína y la nicotina.
- ✓ **Alprazolam:** Es un fármaco que actúa sobre los estados de ansiedad y es especialmente eficaz en crisis de angustia como la agorafobia, el luto, etc; pertenece a las benzodiazepinas y actúa disminuyendo la excitación del cerebro.
- ✓ **Biotransformación:** Cualquier transformación química de una sustancia producida por organismos vivos o por preparaciones obtenidas de estos.
- ✓ **Broncodilatación:** Expansión de las vías aéreas pulmonares; se produce por relajación de la musculatura peribronquial por efecto de fármacos β -2 agonistas.
- ✓ **Bromazepam:** Es una droga de la clase de las benzodiazepinas, (lexotan), usado en medicina por sus efectos ansiolíticos y relajantes del musculo esquelético. A dosis elevada puede actuar como sedante e hipnótico. Provocando drogodependencia.
- ✓ **Concentración letal absoluta (CL-100):** Mínima concentración de una sustancia en el ambiente que mata a la totalidad (100%) de los organismos de una especie ensayados bajo condiciones definidas.
- ✓ **Concentración letal (CL):** Proporción de una sustancia tóxica en un medio, que causa la muerte después de un cierto período de exposición.
- ✓ **Concentración letal media (CL50):** Concentración, calculada estadísticamente, de una sustancia en el medio, que se espera que

mate al 50% de los organismos de una población bajo un conjunto de condiciones definidas.

- ✓ **Concentración letal mínima:** La más baja que se sepa produce la muerte.
- ✓ **Cromatografía:** Es un conjunto de técnicas basadas en el principio de retención selectiva, cuyo objetivo es separar los distintos componentes de una mezcla, permitiendo identificar el compuesto.
- ✓ **Clonazepam:** Es un fármaco de tipo benzodiazepínico que actúa sobre el sistema nervioso central, con propiedades ansiolíticas, anticonvulsivas, miorelajantes, sedantes, comercializado como, (Rivotril, klonopin).
- ✓ **Distribución:** Se distribuye en todos los tejidos y cerebro. Después de absorberse, se distribuyen unidos a proteínas (no activos) o libres.
- ✓ **Diazepam:** Es un fármaco derivado de la 1,4-benzodiazepina, con propiedades ansiolíticas, miorelajantes, sedantes. Utilizado para tratar estados de ansiedad y efectiva para el tratamiento de espasmos musculares.
- ✓ **Eliminación:** Lentamente excretados por la bilis y orina. La eliminación de las sustancias tóxicas puede realizarse por varias vías. Así, los compuestos polares, tanto los agentes tóxicos mismos como sus productos de biotransformación, se eliminan a través de los riñones.
- ✓ **Fase Estacionaria:** Es una capa uniforme de un absorbente mantenido sobre una placa, la cual puede ser de vidrio, aluminio u otro soporte.
- ✓ **Intoxicación:** Proceso patológico, con signos y síntomas clínicos, causado por una sustancia de origen exógeno o endógeno.
- ✓ **Ketazolam:** Comercializado bajo las marcas (Ansietil, Marcen), es un medicamento perteneciente a los derivados benzodiazepínicos. Poseen propiedades ansiolíticas, anticonvulsivas, sedantes y relajantes del sistema muscular esquelético. Se utiliza para el

tratamiento de los trastornos de la ansiedad y eficacia similar al diacepam.

- ✓ **Metabolito:** Cualquier producto intermedio o final resultante del metabolismo.
- ✓ **pH:** Índice que expresa el grado de acidez o alcalinidad de una disolución. Entre 0 y 7 la disolución es ácida, y de 7 a 14, básica.
- ✓ **Placa de Sílica Gel:** Es una forma granular y porosa de dióxido de silicio fabricado sintéticamente a partir de silicato sódico. A pesar del nombre, el gel de sílice es sólido.
- ✓ **Sedante:** Fármaco que disminuye la excitación nerviosa o produce sueño.
- ✓ **Reabsorción Intestinal:** Nueva absorción de sustancias que ya se hallan en proceso de excreción por el intestino, normalmente con la bilis, y que pasan otra vez a la sangre.
- ✓ **Toxicología:** Es una ciencia que identifica, estudia y describe la naturaleza, la severidad, y reversibilidad generados por los mecanismos de los efectos tóxicos.
- ✓ **Toxicidad:** Disciplina que estudia los efectos nocivos de los agentes químicos o físicos (agentes tóxicos) en los sistemas biológicos, así como la magnitud del daño en función de la exposición de los organismos a dichos agentes.
- ✓ **Tóxico:** Se aplica a la sustancia que puede causar trastornos graves o la muerte de un ser vivo por envenenamiento.
- ✓ **toxicocinética:** proceso que sufre un tóxico desde el ingreso a un organismo hasta su eliminación.
- ✓ **GABA:** El ácido gamma-aminobutírico (*GABA*) es el principal neurotransmisor inhibitorio cerebral.

2.4 HIPÓTESIS Y VARIABLES

2.4.1 HIPÓTESIS

El método de cromatografía en capa fina es eficaz para el análisis de compuestos benzodiazepínicos en muestras de aspirado gástrico.

2.4.2 VARIABLES

2.4.2.1 VARIABLE INDEPENDIENTE

Método de cromatografía en capa fina.

2.4.2.2 VARIABLE DEPENDIENTE

Determinación de compuestos Benzodiazepínicos

2.5 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLES	CONCEPTO	CATEGORIA	INDICADORES	TÉCNICAS INSTRUMENTOS
<p>VARIABLE INDEPENDIENTE</p> <p>Método de cromatografía en capa fina</p>	<p>Método cualitativo (identifica la presencia o ausencia del tóxico presente en el organismo), se define como separación, de una mezcla de dos o más compuestos. Por distribución entre dos fases, las cuales son estacionaria (placa de sílica gel) y la fase móvil (sistema solventes).</p>	<p>Separación del o los metabolitos entre una fase móvil y una fase estacionaria</p>	<p>Reveladores:</p> <p>Físicos: (Dan manchas de color morado en un fondo amarillo lo cual es positivo).</p> <p>Reveladores:</p> <p>Químicos: (Dan manchas de color naranja en un fondo amarillo lo cual es positivo). Afinidad con el factor de retención. D.M RF----- D.S</p>	<p>Análisis de Laboratorio</p>
<p>VARIABLE DEPENDIENTE</p> <p>Determinación de compuestos Benzodiacepínicos</p>	<p>Las benzodiacepinas son medicamentos psicotrópicos o fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central</p>	<p>Signos y síntomas</p> <p>Altera el funcionamiento normal del ser humano. Ataca principalmente al SNC</p>	<p>Dosis tóxicas:</p> <p>Corta (<6h) 7,5-1,5mg/24h</p> <p>Intermedia(624) 5mg/8h</p> <p>Prolongada (>2) 5-15mg/8h.</p> <p>Altas, ingestión oral 200mg diazepam, (en un sujeto previamente sano).</p>	<p>Observación Guía de observación</p>

CAPITULO III

3. MARCO METODOLÓGICO

3.1 MÉTODO CIENTIFÍCO

Método a utilizarse es el método lógico, deductivo – inductivo con procedimiento analítico sistemático

3.1.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN

Descriptiva: Narra situaciones o sucesos, detalla como es y cómo se comporta el fenómeno, problema o hecho, en nuestro caso la investigación realizada en las muestras obtenidas.

Explicativa: Explica como es y cómo se comporta el fenómeno, problema o hecho, llega a establecer las causas que produjeron el fenómeno.

3.1.2 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

Es una investigación de campo

3.1.3 TIPO DE ESTUDIO

Longitudinal

3.2 POBLACIÓN Y MUESTRA

3.2.1 POBLACIÓN

La presente investigación se realizó en 50 muestras en el Laboratorio de Química Forense del Departamento Criminalística de la policía judicial de la provincia de Chimborazo.

3.2.2 MUESTRA

La investigación no requiere extracción de muestra ya que la población es pequeña la misma que constituye el universo.

3.3 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

- Extracción líquido-líquido
- Diferentes sistemas de solventes
- Cromatografía de capa fina
- Revelador físico con luz UV
- Revelador químico dragendorff

Los datos fueron recolectados del Laboratorio de Química Forense del Departamento de Criminalística de la Policía Judicial de la Provincia de Chimborazo.

3.4 TÉCNICAS PARA EL ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

TÉCNICAS ESTADÍSTICAS: Para el procesamiento de la información usaremos el paquete Excel que permite obtener resultados y desarrollar cuadros y gráficas referentes al tema.

TÉCNICAS LÓGICAS: Para la interpretación de los resultados se va a utilizar el análisis.

CAPÍTULO IV

4.1 ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

TABLA N° 3

DATOS ESTADÍSTICOS DE LAS MUESTRAS DE ASPIRADO GÁSTRICO QUE INGRESARON AL LABORATORIO DE QUÍMICA FORENSE DEL DEPARTAMENTO DE CRIMINALÍSTICA DE LA POLICÍA JUDICIAL DE CHIMBORAZO PERIODO ENERO A JUNIO 2013.

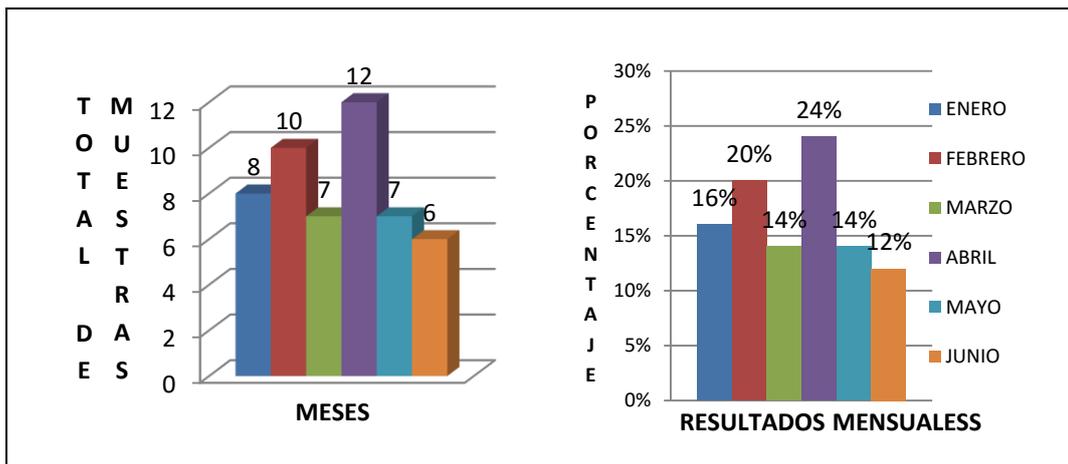
ANÁLISIS DE COMPUESTOS BENZODIACEPÍNICOS PERIODO ENERO A JUNIO DE 2013		
MESES	N° DE MUESTRAS	PORCENTAJE
ENERO	8	16%
FEBRERO	10	20%
MARZO	7	14%
ABRIL	12	24%
MAYO	7	14%
JUNIO	6	12%
TOTAL	50	100%

Fuente: Laboratorio de Química Forense del Departamento de Criminalística de Chimborazo

Elaborado por: Guzñay Nelson, Macas Víctor

FIGURA N° 38

MUESTRAS ANALIZADAS DE BENZODIACEPINAS DESDE ENERO A JUNIO DEL 2013.



INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

Se constató que de las 50 muestras analizadas se obtuvo mayor índice de intoxicación, de compuestos benzodiazepínicos en el mes de febrero con un 20% y en abril con el 24% en comparación con los meses anteriores que se puede apreciar una disminución.

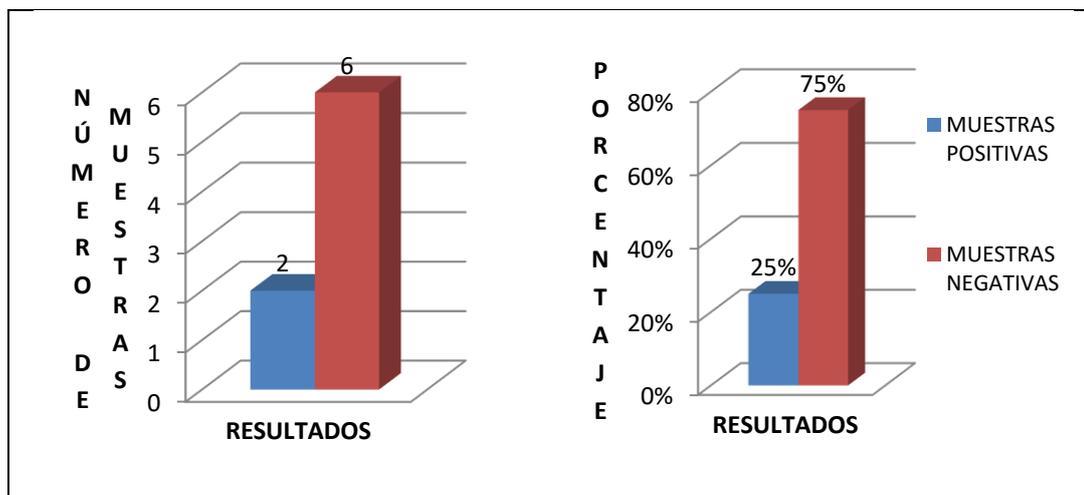
TABLA Nº 4
DATOS ESTADÍSTICOS POSITIVOS Y NEGATIVOS DE COMPUESTOS
BENZODIACEPÍNICOS EN MUESTRAS DE ASPIRADO GÁSTRICO EN
EL MES DE ENERO- 2013.

NÚMERO DE MUESTRAS ANALIZADAS EN ENERO DEL 2013		
MUESTRAS ENERO	RESULTADO	PORCENTAJE
MUESTRAS POSITIVAS	2	25%
MUESTRAS NEGATIVAS	6	75%
TOTAL DE MUESTRAS	8	100%

Fuente: Laboratorio de Química Forense del Departamento de Criminalística de Chimborazo

Elaborado por: Guznay Nelson, Macas Víctor

FIGURA Nº 39
MUESTRAS POSITIVAS Y NEGATIVAS DE COMPUESTOS
BENZODIACEPÍNICOS ANALIZADOS EN EL MES DE ENERO DEL
2013.



INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

En el gráfico, se indica que en el mes de enero ingresaron 8 muestras de las cuales 2 son positivas para compuestos benzodiazepínicos, lo que significa el 25%, mientras que las 6 restantes resultan negativas, es decir el 75%, existiendo intoxicados a causa de este tóxico que es un, (D.S.N.C), depresor del sistema nervioso central.

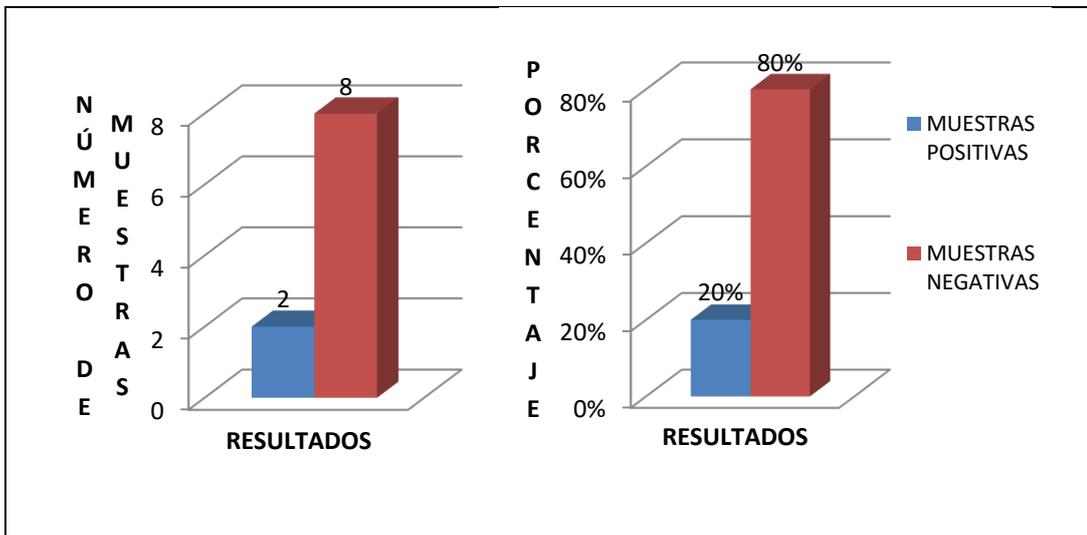
TABLA Nº 5
DATOS ESTADÍSTICOS DE COMPUESTOS POSITIVOS Y NEGATIVOS
DE BENZODIACEPÍNICOS EN MUESTRAS DE ASPIRADO GÁSTRICO
EN EL MES DE FEBRERO 2013.

NÚMERO DE MUESTRAS ANALIZADAS EN FEBRERO DE 2013		
MUESTRAS FEBRERO	RESULTADOS	PORCENTAJE
MUESTRAS POSITIVAS	2	20%
MUESTRAS NEGATIVAS	8	80%
TOTAL DE MUESTRAS	10	100%

Fuente: Laboratorio de Química Forense del Departamento de Criminalística de Chimborazo

Elaborado por: Guznay Nelson, Macas Víctor

FIGURA Nº 40
MUESTRAS POSITIVOS Y NEGATIVOS DE COMPUESTOS
BENZODIACEPÍNICOS ANALIZADAS EN EL MES DE FEBRERO DEL
2013.



INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

En el mes de febrero ingresaron 10 muestras de las cuales 2 resultaron positivas, lo que significa el 20%, las 8 muestras restantes resultaron negativas, es decir el 80%, este índice de intoxicados puede deberse a cuestiones de diferente índole sean sentimentales, económicas o sociales.

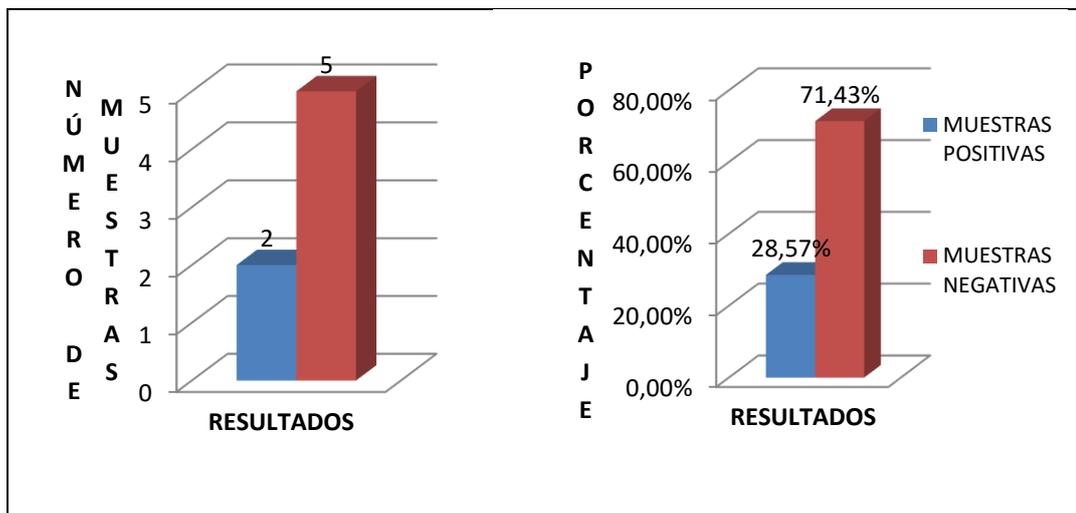
TABLA Nº 6
DATOS ESTADÍSTICOS POSITIVOS Y NEGATIVOS DE COMPUESTOS
BENZODIACEPÍNICOS EN MUESTRAS DE ASPIRADO GÁSTRICO EN
EL MES DE MARZO 2013.

MUESTRAS ANALIZADAS EN EL MES DE MARZO DEL 2013		
MUESTRAS	RESULTADOS	PORCENTAJE
MUESTRAS POSITIVAS	2	28.57%
MUESTRAS NEGATIVAS	5	71.43%
TOTAL	7	100%

Fuente: Laboratorio de Química Forense del Departamento de Criminalística de Chimborazo

Elaborado por: Guzñay Nelson, Macas Víctor

FIGURA Nº 41
MUESTRAS POSITIVAS Y NEGATIVAS DE COMPUESTOS
BENZODIACEPÍNICOS ANALIZADAS EN MARZO DEL 2013.



INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

Se puede evidenciar que en el mes de marzo ingresaron 7 muestras de las cuales 2 resultaron positivas, lo que significa el 28.57%, las 5 muestras restantes resultaron negativas, es decir el 71.43%, por lo que de igual manera en comparación a los meses anteriores, existe la presencia de estas sustancias toxicas, benzodiazepínicos, Que son (D.S.N.C).

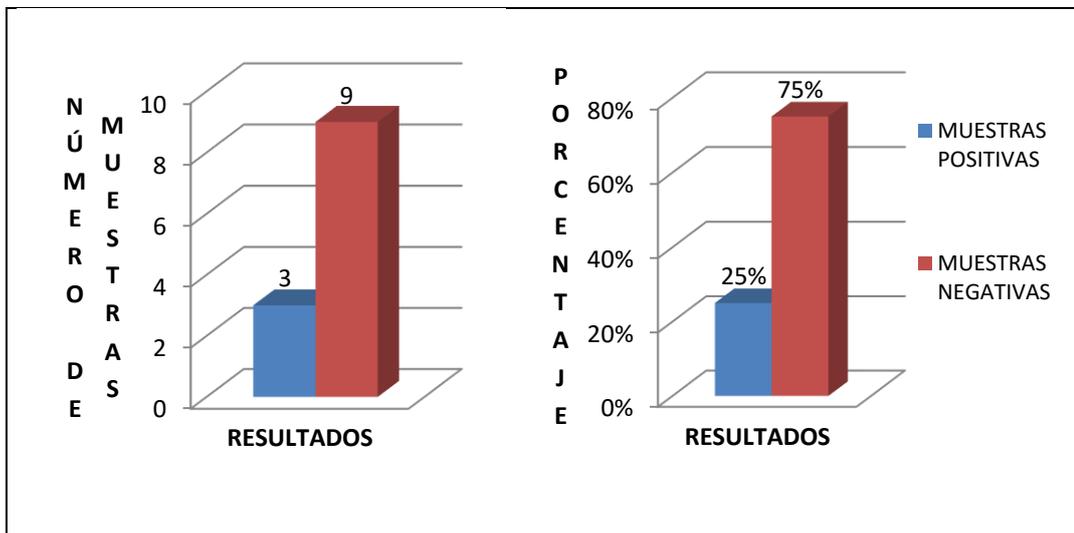
TABLA Nº 7
DATOS ESTADÍSTICOS POSITIVAS Y NEGATIVOS DE COMPUESTOS BENZODIACEPÍNICOS EN MUESTRAS DE ASPIRADO GÁSTRICO EN EL MES DE ABRIL DEL 2013.

NÚMERO DE MUESTRAS ANALIZADAS EN ABRIL DE 2013		
MUESTRAS	RESULTADO	PORCENTAJE
MUESTRAS POSITIVAS	3	25%
MUESTRAS NEGATIVAS	9	75%
TOTAL	12	100%

Fuente: Laboratorio de Química Forense del Departamento de Criminalística de Chimborazo

Elaborado por: Guzñay Nelson, Macas Víctor

FIGURA Nº 42
NÚMERO DE MUESTRAS POSITIVAS Y NEGATIVAS DE COMPUESTOS BENZODIACEPÍNICOS ANALIZADAS EN ABRIL DEL 2013.



INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

En el mes de abril ingresaron 12 muestras de aspirado gástrico las cuales 3 resultaron positiva, (25%), 9 muestras resultaron negativas, es decir el, (75%), por lo que durante este mes se observa un aumento en el porcentaje de consumo de compuestos benzodiazepínicos.

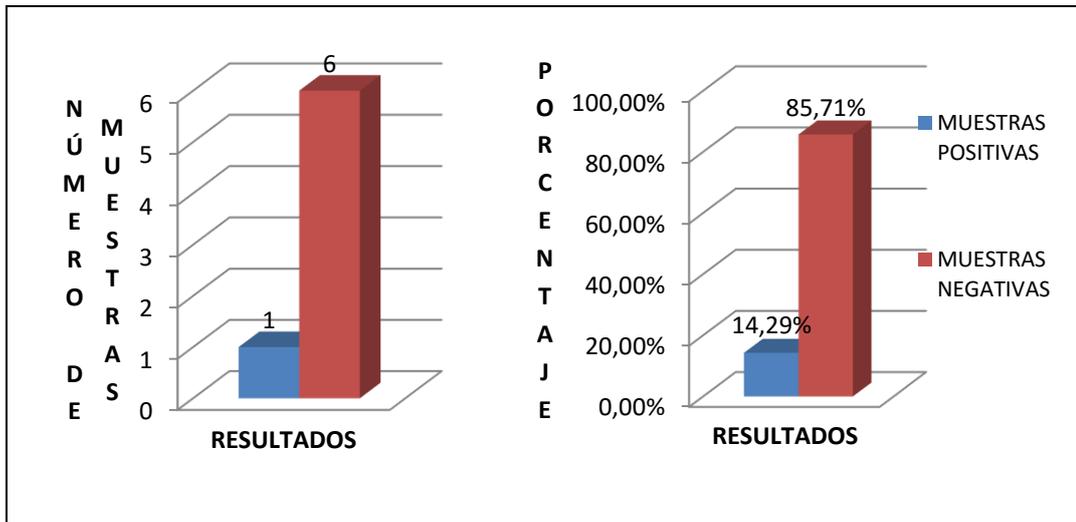
TABLA Nº 8
DATOS ESTADÍSTICO POSITIVOS Y NEGATIVOS DE COMPUESTOS
BENZODIACEPÍNICOS EN MUESTRAS DE ASPIRADO GÁSTRICO EN
EL MES DE MAYO DEL 2013.

NÚMERO DE MUESTRAS ANALIZADAS EN MAYO DE 2013		
MUESTRAS	RESULTADO	PORCENTAJE
MUESTRAS POSITIVAS	1	14.29%
MUESTRAS NEGATIVAS	6	85.71%
TOTAL	7	100%

Fuente: Laboratorio de Química Forense del Departamento de Criminalística de Chimborazo

Elaborado por: Guzñay Nelson, Macas Víctor

FIGURA Nº 43
MUESTRAS POSITIVAS Y NEGATIVAS DE COMPUESTOS
BENZODIACEPÍNICOS ANALIZADAS EN EL MES DE MAYO DEL
2013.



INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

Se puede observar que en el mes de mayo ingresaron 7 muestras de las cuales 1 resultó positiva, (14.29%), las 6 muestras restantes resultaron negativas, (85.71%), en este mes disminuyó el porcentaje de consumo de compuestos benzodiazepínicos, al ser comparados con los meses anteriores.

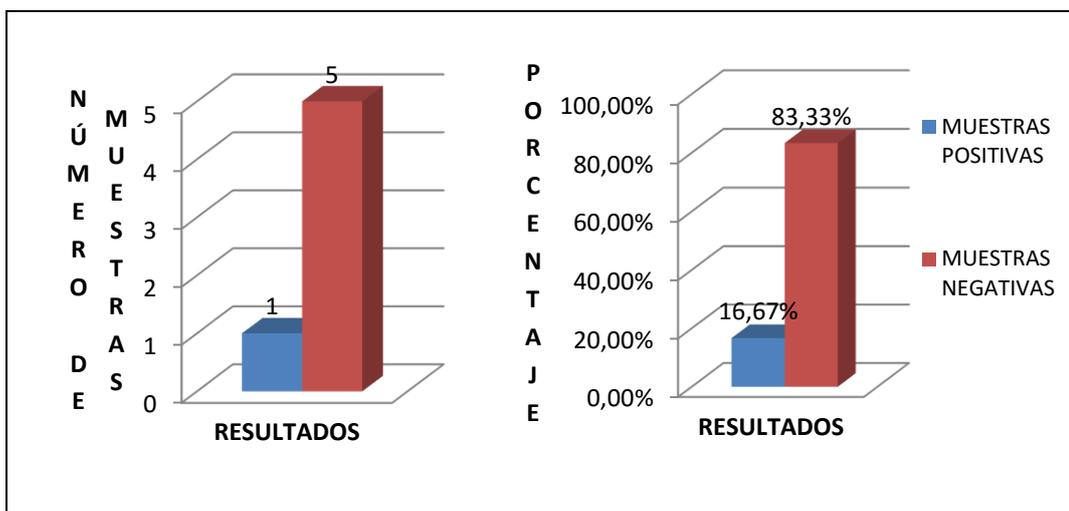
TABLA Nº 9
DATOS ESTADÍSTICOS POSITIVOS Y NEGATIVOS DE COMPUESTOS
BENZODIACEPÍNICOS EN MUESTRAS DE ASPIRADO GÁSTRICO EL
MES DE JUNIO DEL 2013.

NÚMERO DE MUESTRAS ANALIZADAS EN JUNIO DE 2013		
MUESTRAS	RESULTADO	PORCENTAJE
MUESTRAS POSITIVAS	1	16.67%
MUESTRAS NEGATIVAS	5	83.33%
TOTAL	6	100%

Fuente: Laboratorio de Química Forense del Departamento de Criminalística de Chimborazo

Elaborado por: Guzñay Nelson, Macas Víctor

FIGURA Nº 44
MUESTRAS POSITIVAS Y NEGATIVAS DE COMPUESTOS
BENZODIACEPÍNICOS ANALIZADAS EN EL MES DE JUNIO DEL
2013.



INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

En el gráfico se puede constatar que en el mes de junio ingresaron 6 muestras de las cuales 1 resultó positiva para benzodiazepinas, lo que significa el 16.675%, las 5 muestras restantes resultaron negativas, (83.33%), del total analizadas.

TABLA Nº 10

DATOS ESTADÍSTICOS DE LAS MUESTRAS DE ASPIRADO GÁSTRICO, POSITIVAS Y NEGATIVAS PARA BENZODIACEPÍNAS QUE INGRESARON AL LABORATORIO DE QUÍMICA FORENSE DEL DEPARTAMENTO DE CRIMINALÍSTICA DE LA POLICÍA JUDICIAL DE CHIMBORAZO PERIODO ENERO A JUNIO 2013.

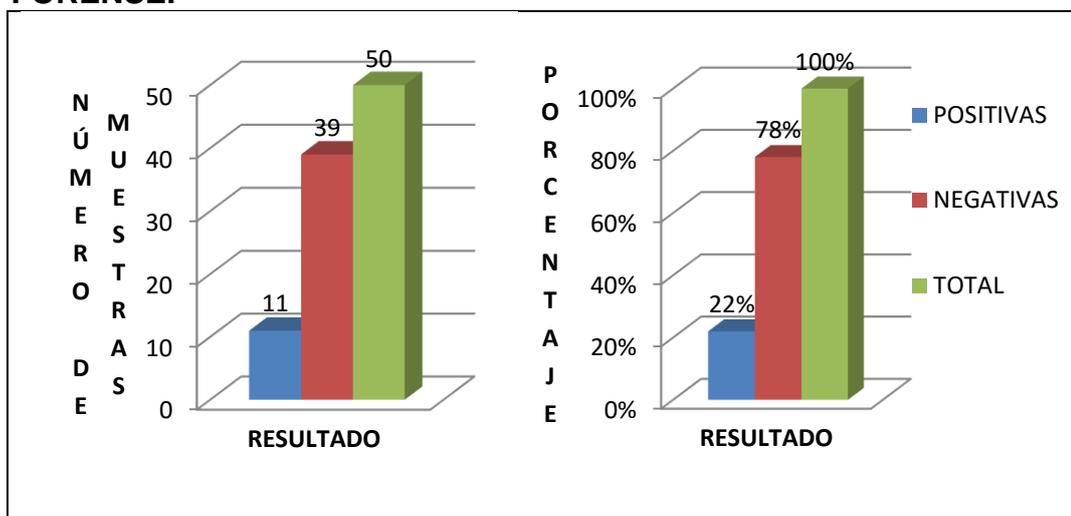
MUESTRAS DE ASPIRADO GÁSTRICO, POSITIVAS Y NEGATIVAS DE ENERO A JUNIO DE 2013		
RESULTADO	Nº MUESTRAS	% PORCENTAJE
POSITIVAS	11	22%
NEGATIVAS	39	78%
TOTAL	50	100%

Fuente: Laboratorio de Química Forense del Departamento de Criminalística de Chimborazo

Elaborado por: Guzñay Nelson, Macas Víctor

FIGURA Nº 45

DATOS ESTADÍSTICOS DE LAS MUESTRAS DE ASPIRADO GÁSTRICO QUE INGRESARON AL LABORATORIO DE QUÍMICA FORENSE.



INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

De las 50 muestras de aspirado gástrico recolectadas desde enero hasta junio del 2013, se obtuvo 11 positivas, lo cual representa un 22%, y 39 negativas, lo cual representa un 78% del total analizadas, Es un porcentaje elevado de consumo de compuestos benzodiazepínicos, ya que lo adecuado sería que no exista intoxicados o muertes por estos tóxicos y se debe tomar medidas precautelares para controlar y evitar el consumo de estos fármacos y rebajar este porcentaje en la provincia de Chimborazo.

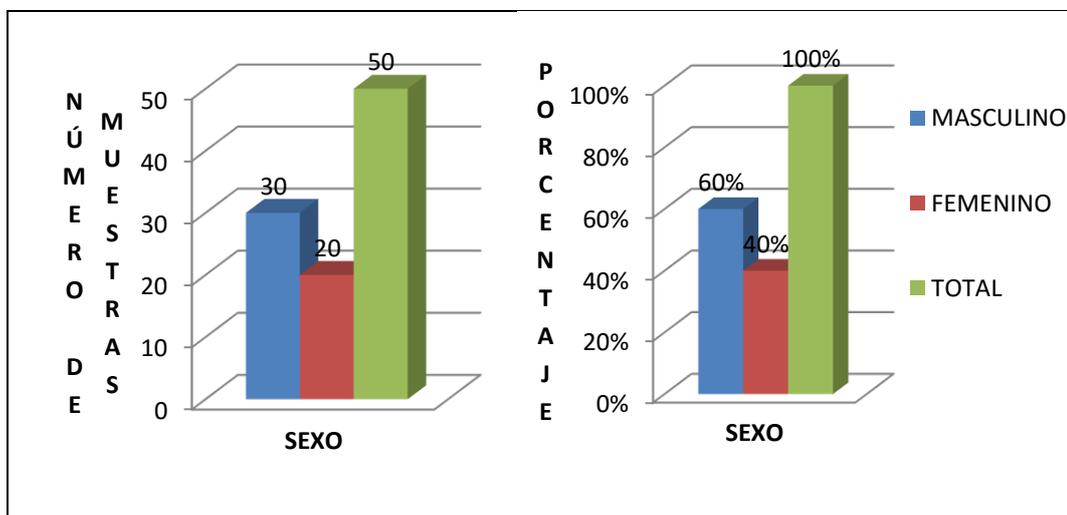
TABLA N° 11
DATOS ESTADÍSTICOS DE MUESTRAS DE ASPIRADO GÁSTRICO EN PERSONAS DE SEXO MASCULINO Y FEMENINO QUE INGRESARON AL LABORATORIO DE QUÍMICA FORENSE DEL DEPARTAMENTO DE CRIMINALÍSTICA DE LA POLICÍA JUDICIAL DE CHIMBORAZO EN EL PERIODO DE ENERO A JUNIO DEL 2013.

MUESTRAS DE ASPIRADO GÁSTRICO, FEMENINAS Y MASCULINAS DE ENERO A JUNIO DE 2013		
SEXO	N° MUESTRAS	% PORCENTAJE
MASCULINO	30	60%
FEMENINO	20	40%
TOTAL	50	100%

Fuente: Laboratorio de Química Forense del Departamento de Criminalística de Chimborazo

Elaborado por: Guzñay Nelson, Macas Víctor

FIGURA N° 46
DATOS ESTADÍSTICOS QUE PERTENECEN A PERSONAS DE SEXO MASCULINO Y FEMENINO EN EL PERIODO DE ENERO A JUNIO DEL 2013.



INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

De las 50 muestras de aspirado gástrico recolectadas desde enero hasta junio del 2013, 30 de ellos pertenecen al sexo masculino, lo cual representa un, (60%), y 20 al sexo femenino, un (40%), del total recolectada, pudiendo constatar que la prevalencia del consumo de estos tóxicos se da en personas de sexo masculino, ya sea por farmacología, casos sentimental, económico o sociales.

TABLA Nº 12

FACTORES DE RETENCIÓN DE LOS ESTÁNDARES QUE SE UTILIZARON PARA LA DETERMINACIÓN DE COMPUESTOS BENZODIACEPÍNICOS.

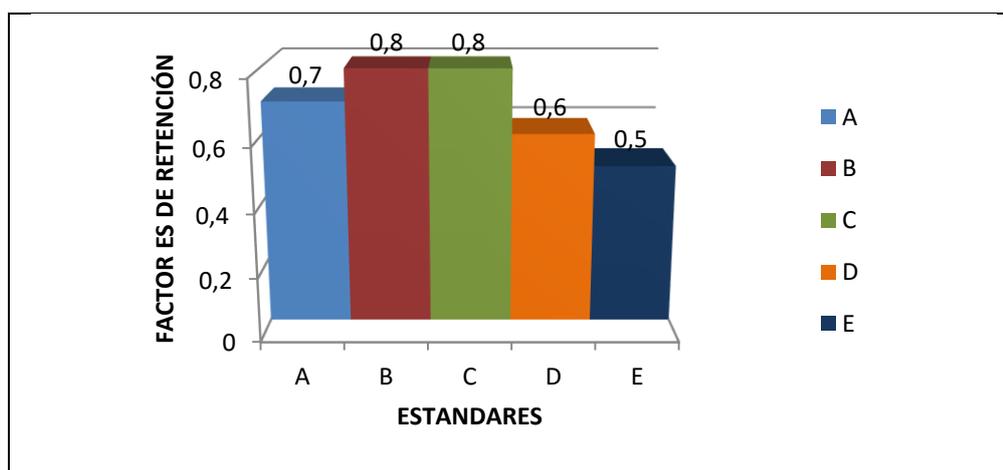
FACTOR DE RETENCIÓN	OPERACIÓN (D _{st} /D _S) o (D _{at} /D _S)	RESULTADO (R _f)
ESTÁNDAR (A) CLONAZEPAM	$R_{fst} = \frac{4,4}{5,6}$	0,7
ESTÁNDAR (B) BROMAZEPAM	$R_{fst} = \frac{4,5}{5,6}$	0,8
ESTÁNDAR (C) KETAZOLAM	$R_{fst} = \frac{4,9}{5,6}$	0,8
ESTÁNDAR (D) ALPRAZOLAM	$R_{fst} = \frac{3,9}{5,6}$	0,6
ESTÁNDAR (E) DIAZEPAM	$R_{fst} = \frac{3,3}{5,6}$	0,5

Fuente: Laboratorio de Química Forense del Departamento de Criminalística de Chimborazo

Elaborado por: Guzñay Nelson, Macas Víctor

FIGURA Nº 47

DATOS ESTADÍSTICOS DE LOS FACTORES DE RETENCIÓN DE LOS ESTÁNDARES UTILIZADOS PARA COMPUESTOS BENZODIACEPÍNICOS.



INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

En el gráfico se puede determinar que los factores de retención (R_f) del estándar B y C son más altos debido a la afinidad que presentan por el sistema de solventes (metanol: cloroformo), (1:1), en comparación con el estándar A, D, E que presentan una menor afinidad por el mencionado sistema y mayor por la fase estacionario, (sílica gel).

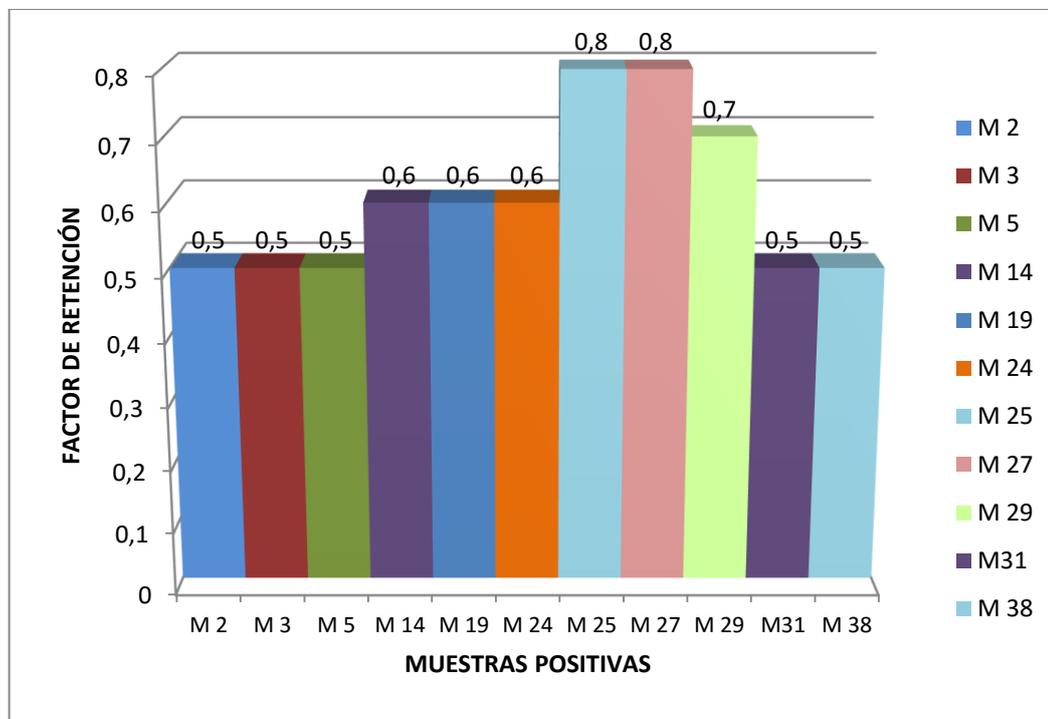
TABLA N° 13
DATOS ESTADÍSTICOS DE LOS FACTORES DE RETENCIÓN (Rf) DE
LAS MUESTRAS POSITIVAS PARA COMPUESTOS
BENZODIACEPÍNICOS.

N° MUESTRA	OPERACIÓN (D_{st}/D_S) o (D_{at}/D_S)	RESULTADO (Rf)
Muestra N° 2	$\frac{DM}{DS} = \frac{3,4}{5,7}$	0,5
Muestra N° 3	$\frac{DM}{DS} = \frac{3,3}{5,7}$	0,5
Muestra N° 5	$\frac{DM}{DS} = \frac{3,2}{5,7}$	0,5
Muestra N° 14	$\frac{DM}{DS} = \frac{3,9}{5,7}$	0,6
Muestra N° 19	$\frac{DM}{DS} = \frac{3,2}{5,7}$	0,6
Muestra N° 24	$\frac{DM}{DS} = \frac{3,9}{5,7}$	0,6
Muestra N° 25	$\frac{DM}{DS} = \frac{3,4}{5,7}$	0,8
Muestra N° 27	$\frac{DM}{DS} = \frac{3,4}{5,7}$	0,8
Muestra N° 29	$\frac{DM}{DS} = \frac{4,4}{5,7}$	0,7
Muestra N° 31	$\frac{DM}{DS} = \frac{3,4}{5,7}$	0,5
Muestra N° 38	$\frac{DM}{DS} = \frac{3,1}{5,7}$	0,5

Fuente: Laboratorio de Química Forense del Departamento de Criminalística de Chimborazo

Elaborado por: Guzñay Nelson, Macas Víctor

FIGURA N° 48
DATOS ESTADÍSTICOS DE LOS FACTORES DE RETENCIÓN DE LAS
MUESTRAS POSITIVAS PARA COMPUESTOS BENZODIACEPÍNICOS



INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

Las muestras 2,3,5,14,19,24,25,27,29,31,38 de aspirado gástrico que ingresaron al Laboratorio de Química Forense y Toxicología, en relación con su factor de retención presentan valores aproximados a los estándares utilizados, luego de su respectivo revelado, (físico y químico) por consiguiente se puede establecer que se trata de compuestos benzodiazepínicos, ya que sus factores de retención son similares al momento de su verificación.

CAPÍTULO V

5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 CONCLUSIONES

1).-A través esta investigación se adquirió un mayor conocimiento acerca de la toxicocinética, (absorción, distribución, metabolismo y eliminación), de compuestos benzodiazepínicos, afectado directamente al sistema nervioso central, produciéndolo, falta de coordinación, somnolencia, amnesia, y causando depresión respiratoria que puede conducir a la muerte, observando así el comportamiento del compuesto en el organismo del ser humano.

2).-Mediante el proceso de extracción líquido-líquido se logró conseguir la mayor concentración y máxima purificación de los compuestos benzodiazepínicos en muestras de aspirado gástrico que ingresaron al Laboratorio de Química Forense del Departamento de Criminalística de la Policía Judicial de Chimborazo.

3).-Por medio de la cromatografía en capa fina, donde intervienen la fase estacionaria y fase móvil, siendo una prueba cualitativa confirmatoria para compuestos benzodiazepínicos, se logró determinar a través de sus respectivos factores de retención (R_f) la presencia de compuestos benzodiazepínicos, encontrados en las muestras de aspirado gástrico, que fueron la causa de intoxicación o muerte de los individuos.

4).-De las 50 muestras analizadas, 30 pertenecen al sexo masculino dando un 60%, y 20 al sexo femenino, que equivale el 40%, del total recolectado, determinando 11 resultados positivos, (22%), y de acuerdo a los factores de retención el 45% de ellas corresponden al diazepam, logrando establecer mayor prevalencia de intoxicación por estos fármacos en personas de sexo masculino, por diferentes causas sean sociales, culturales, económicas o sentimentales.

5.2 RECOMENDACIONES

1).-Para realizar los análisis de compuestos benzodiazepínicos en muestras biológicas (lavado o aspirado gástrico), se debe tomar en cuenta las normas de bioseguridad para evitar posibles contaminaciones, así como también intoxicaciones por el manejo de solventes y reactivos.

2).-Al realizar la extracción de la muestra se debe utilizar cantidades iguales, tanto del solvente extractor como de la muestra y mínimo dos extracciones, para poder obtener la mayor concentración y pureza tóxica en estudio.

3).-Al realizar la aplicación de las muestras de aspirado gástrico se debe evitar el contacto directo de la sílica gel, una buena elección de solventes y un específico procedimiento de revelado, con la finalidad de obtener resultados confiables y altamente satisfactorios.

4).- Se debe tomar en cuenta el momento que se incorpora la muestra al Laboratorio de Química Forense, que exista su adecuada identificación y su respectiva cadena de custodia, con la finalidad de evitar errores e inconvenientes durante el análisis.

BIBLIOGRAFÍA:

1. DREISBACH, R. Manual de Toxicología Clínica, 7a edición, Editorial Manual Moderno, 2003.
2. GARCÍA, A. Toxicología general apuntes básicos, Edición 1975, pág, 83-84.
3. LEHMANN, S. Introducción a la Toxicología General, e, J, Ariens, Segunda Impresión, Enero 1981.
4. MANUEL Y GUILLERMO, R. toxicología fundamental 2009 cuarta edición.
5. MOCHLESI, B. Carbridge, T. toxicology in the critically ill patient chin chest med (2003).
6. NOGUE, S. Evolución histórica de toxicología (Barcelona), (2001).
7. RAMÍREZ, G. Conferencias Dictadas en el Curso de Análisis Toxicológico en el Instituto Nacional de Salud, Sanidad de Ambiente, Bogotá 1979.
8. SANABRIA, H. Enciclopedia, Manual de Criminalística, Criminología e Investigación, 1a edición (2010). Bogotá D.C: Sigma.
9. SOSA, J. (1998). Manual de Criminalística.
10. VALE, J. Clinictoxicology. PostgradMed (1993).
11. VARGAS, E. Costa Rica, Medicina Legal y Toxicología.

SITIOS WEB:

1. <http://www.es.wikipedia.org/wiki/Benzodiazepina>)
2. http://www.biblioteca.cij.gob.mx/Archivos/Materiales_de_consulta/Benzodiazepinas/Articulos/Benzodiazepinas.pdf).
3. <http://www.clinicascita.com/es/sustancias-y-tratamientos/desintoxicación-de-las-benzodiazepinas>).

4. <http://portalfarma.com/Profesionales/campanaspf/categorias/Documents/DOSSIER%20BENZODIAZEPINAS.pdf>).
5. http://www.biblioteca.cij.gob.mx/Archivos/Materiales_de_consulta/Benzodiazepinas/Articulos/Benzodiazepinas.pdf).
6. <http://escuela.med.puc.cl/guiaintoxicaciones/Benzodiazepinas>.
7. http://www.aibarra.org/Apuntes/criticos/Guias/intoxicaciones/Intoxicacion_por_benzodiazepinas.pdf).
8. <http://escuela.med.puc.cl/publ/guiaintoxicaciones/Benzodiazepinas.html>)
9. http://rodas.us.es/file/23a16560-123f-bec5-ec5b44a3042a281d/2/laboratorio_quimica_organica_SCORM.zip/pagina_16.htm)
10. <http://procesosbio.wikispaces.com/Extracci%C3%B3n+liquido-liquido>)
11. http://www.ub.edu/oblq/oblq%20castellano/extraccio_tip.html)
12. http://odas.us.es/file/23a16560-123f-bec5-ec5b44a3042a281d/2/laboratorio_quimica_organica_SCORM.zip/pagina_16.htm).
13. <http://www.seimc.org/documentos/protocolos/microbiologia/cap1.htm>).
14. organica1.org/1311/1311_6.pdf).
15. http://ocw.uv.es/ocw-formacio-permanent/2011-1-35_Manual.pdf.)
16. <http://www.uam.es/docencia/jppid/documentos/practicas/actuales/guion-p6.pdf>).
17. http://es.wikipedia.org/wiki/Cadena_de_custodia).
18. <http://www.bvsde.paho.org/bvsacd/eco/030491.pdf>).
19. <http://Willian Abel Paricahualto, Laboratorio N 1: Laboratorio de química orgánica, universidad andina Néstor Cáceres Velásquez>)

ANEXOS

ANEXO N° 1

ENTRADA DE EMERGENCIA DEL HOSPITAL PROVINCIAL GENERAL DOCENTE DE RIOBAMBA.



Fuente: Emergencia (H.P.G.D.R), Hospital Provincial General Docente de Riobamba.

Elaborado por: Guzñay Nelson, Macas Víctor

ANEXO N° 2

INGRESO DEL PACIENTE INTOXICADO A LA SALA DE EMERGENCIAS DEL HOSPITAL PROVINCIAL GENERAL DE RIOBAMBA.



Fuente: Ingreso del paciente al H.P.G.D.R.

Elaborado por: Guzñay Nelson, Macas Víctor

ANEXO N° 3

VALORACIÓN DEL PACIENTE INTOXICADO QUE INGRESA AL HOSPITAL PROVINCIAL GENERAL DOCENTE DE RIOBAMBA.



Fuente: Verificación de signos vitales del paciente en emergencia del H.P.G.D.R.

Elaborado por: Guzñay Nelson, Macas Víctor

ANEXO N° 4

TOMA DE MUESTRA DE ASPIRADO GÁSTRICO



Fuente: Extracción de la muestra en UCI "Unidad de cuidados intensivos"

Elaborado por: Guzñay Nelson, Macas Víctor

ANEXO N° 5

MEDIO DE TRANSPORTE DE MUESTRAS PARA EL POSTERIOR ANÁLISIS TOXICOLÓGICO.



Fuente: Ambulancia de Medicina legal de la Policía Judicial

Elaborado por: Guzñay Nelson, Macas Víctor

ANEXO N° 6

LABORATORIO DE QUÍMICA FORENSE DEL DEPARTAMENTO DE CRIMINALÍSTICA DE LA POLICÍA JUDICIAL DE CHIMBORAZO. DE



Fuente: Departamento de Criminalística, Laboratorio de Química Forense

Elaborado por: Guzñay Nelson, Macas Víctor

ANEXO N° 7

RECEPCIÓN DE MUESTRA Y CADENA DE CUSTODIA POR PARTE DEL QUÍMICO ANALISTA EN EL LABORATORIO DE QUÍMICA FORENSE Y VERIFICACIÓN DE DATOS.



Fuente: Recepción de muestras en el Laboratorio de Química Forense de Criminalística

Elaborado por: Guñay Nelson, Macas Víctor

ANEXO N° 8

CONSERVACIÓN DE MUESTRAS EN REFRIGERACIÓN SI EL ANÁLISIS NO ES INMEDIATO.



Fuente: Muestras almacenadas en refrigeración en el Laboratorio de Química Forense de Criminalística

Elaborado por: Guñay Nelson, Macas Víctor

ANEXO N° 9

PREPARACIÓN DE ESTÁNDARES DE COMPUESTOS BENZODIACEPÍNICOS.



Fuente: Preparación de estándares de benzodiazepinas para su análisis

Elaborado por: Guzñay Nelson, Macas Víctor

ANEXO N° 10

PREPARACIÓN DEL REVELADOR DE DRAGENDORFF CON SUBNITRATO DE BISMUTO Y YODURO DE POTASIO.



Fuente: Preparación del revelador de Dragendorff

Elaborado por: Guzñay Nelson, Macas Víctor

ANEXO N° 11

PROCESO DE EXTRACCIÓN LÍQUIDO-LÍQUIDO DE COMPUESTOS BENZODIACEPÍNICOS EN MUESTRAS DE ASPIRADO GÁSTRICO.

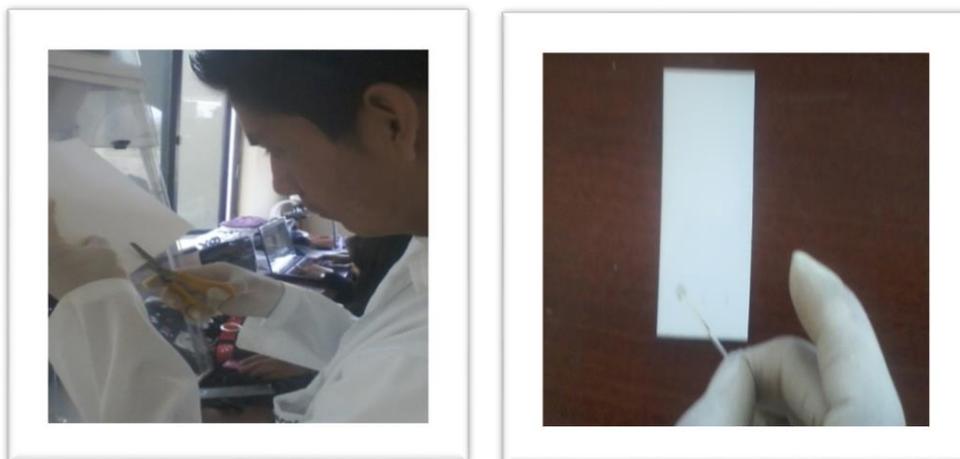


Fuente: Proceso de extracción de benzodiazepinas

Elaborado por: Guzñay Nelson, Macas Víctor

ANEXO N° 12

PREPARACIÓN DE LA PLACA SÍLICA GEL



Fuente: Preparación de la placa sílica gel

Elaborado por: Guzñay Nelson, Macas Víctor

ANEXO N° 13

SISTEMA DE SOLVENTES PARA ANÁLISIS DE BENZODIACEPÍNAS



Fuente: Preparación de solventes para proceso de cromatografía de capa fina

Elaborado por: Guzñay Nelson, Macas Víctor

ANEXO N° 14

PROCESO CROMATOGRÁFICO PARA LA IDENTIFICACIÓN DE ALCALOIDES



Fuente: Desarrolló de cromatografía para identificar el compuesto BZD

Elaborado por: Guzñay Nelson, Macas Víctor

ANEXO N° 15

REVELADOR FÍSICO LUZ ULTRAVIOLETA Y REVELADOR QUÍMICO DRAGENTORFF.



Fuente: Revelador Físico y Químico para la identificación de Benzodiazepinas

Elaborado por: Guzñay Nelson, Macas Víctor

ANEXO N°16

DOCUMENTOS DE RECEPCIÓN DE MUESTRA Y ENTREGA DE RESULTADOS QUE SE UTILIZAN EN UN ANÁLISIS TOXICOLÓGICO.



**POLICÍA NACIONAL DEL ECUADOR
DIRECCIÓN NACIONAL DE LA POLICÍA JUDICIAL
DEPARTAMENTO DE CRIMINALÍSTICA DE CHIMBORAZO**

Oficio No.

Riobamba,.....

CASO:

AGENTE FISCAL DE CHIMBORAZO

En su despacho.-

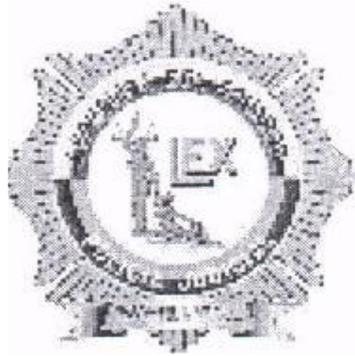
Por medio del presente me permito remitirle a Usted el Informe Pericial Toxicológico No....., elaborado por el Dr....., relacionado con el Caso:.....

Particular que pongo en su conocimiento para los fines pertinentes de Ley. Aprovecho la oportunidad para expresarle mis sentimientos de alta consideración y estima.

Atentamente,

DIOS PATRIA Y LIBERTAD

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE CRIMINALÍSTICA DE CHIMBORAZO



**POLICÍA NACIONAL DEL ECUADOR
DIRECCIÓN NACIONAL DE LA POLICÍA JUDICIAL
DEPARTAMENTO DE CRIMINALÍSTICA DE CHIMBORAZO**

**Oficio No.....
Riobamba.....
Informe Toxicológico No.....**

CASO:.....

**AGENTE FISCAL DE
En su despacho.-
De mi consideración:**

**El suscrito.....presenta el
siguiente Informe Toxicológico.**

I.- OBJETO DE LA PERICIA:

Investigar presencia de tóxicos en muestras de aspirado orgánico.

II.- ELEMENTOS RECIBIDOS:

**En el Laboratorio de Química Forense del Departamento de
Criminalística de Chimborazo el día..... y Hora:
..... se recibe por parte del señor..... un tubo de
ensayo rotulado..... en cuyo interior se
encuentra muestra de:; para lo cual se solicita
realizar el análisis toxicológico.**

III. FUNDAMENTOS TÉCNICOS

**El análisis toxicológico consiste en el conjunto de medios técnicos
confirmatorios como lo son la cromatografía en capa delgada y la
cromatografía gas-líquido; mediante los cuales se identifican los
tóxicos, teniendo en cuenta sus propiedades químicas, físicas y
biológicas.**

IV. OPERACIONES REALIZADAS

4.1.- EXTRACCIÓN.

4.2- ANÁLISIS CUALITATIVOS

4.3.- ANÁLISIS CONFIRMATORIOS POR CROMATOGRFÍA EN CAPA DELGADA.

V. CONCLUSIONES

5.1. De acuerdo al análisis se reportó como resultado lo siguiente:

Compuestos.....BENZODIACEPÍNAS.....Positivo

Es todo cuanto puedo informar

Nota. Se consumió toda la muestra

El presente Informe Pericial Químico.....

Atentamente,

.....

PERITO QUÍMICO

DISTRIBUCIÓN:

Original: Destino

Copia: Secretaria Adjunto: lo indicado



**POLICÍA NACIONAL DEL ECUADOR
DIRECCIÓN NACIONAL DE LA POLICÍA JUDICIAL E INVESTIGACIÓN
DEPARTAMENTO DE CRIMINALÍSTICA DE CHIMBORAZO
CADENA DE CUSTODIA**

**Con fines periciales se recibe la (s) evidencia (s)
de.....**

Oficio recibido.....

Entregado por..... Firma.....

C.I..... Hora..... Fecha.....

Recibido por..... Firma.....

C.I..... Hora..... Fecha.....

Recibido por..... Firma.....

C.I..... Hora..... Fecha.....

OBSERVACIONES.....
.....
.....

ANEXO Nº 17: SOLICITUD ANÁLISIS TOXICOLÓGICO

**INSTITUTO NACIONAL DE HIGIENE
Y MEDICINA TROPICAL
"LEOPOLDO IZQUIETA PEREZ"
QUITO- ECUADOR**

Nº INGRESO
LABORATORIO

TXC R F 02-01

SOLICITUD DE ANÁLISIS TOXICOLÓGICO

Solicitado por	
Unidad de salud	
Fecha	
Nombre del paciente	
Edad	
Ocupación	
Antecedentes a la Intoxicación	
Cuadro clínico (signos, síntomas, tratamiento aplicado, estado del paciente)	
Tipo de muestra	
Fecha y hora de la toma de muestra	
Fecha y hora de ingreso al laboratorio	

VOLATILES

Alcohol etílico
Alcohol metílico
Formaldehído
Hidrocarburos

Bipiridilos

Atrazinas

DROGAS DE ABUSO

Anfetaminas
Barbitúricos
Benzodiacepinas (x)
Cocaína
Canabinnoles/Marihuana
Dep del opio
Alcaloides/escopolamina

ANTICONVULSIVANTES

Carbamazepina
Fenobarbital
Difenihidantohína

MEDICAMENTOS

Salicilatos
Paracetamol
Tiopental
AINE
Otros.....

PLAGUICIDAS

Organoclorados
Organofosforados
Carbamatos
Cumarínicos
Piretroides

INORGÁNICOS

Fósforos
Plomo
Mercurio

GASEOSOS

Carboxihemoglobina
Cianuros

OTRAS SUST. QUIMICAS

.....
.....

Nombre/ Firma/ Código /Médico /Cédula Nº

NOTA: ES OBLIGATORIO COMPLETAR TODOS LOS DATOS INFORMATIVOS

Información toxicológica: CIATOX, Telf. 02-2905162 E-mail ciatoxecu@gmail.com

Fuente: Laboratorio de Química Forense del Departamento de Criminalística de Chimborazo